



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 048**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

C07D 513/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06735273 .2**

96 Fecha de presentación : **15.02.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1848723**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.10.2007**

54

Título: **Nuevas isotiazoloquinolonas y compuestos relacionados como agentes antiinfecciosos.**

30

Prioridad: **16.02.2005 US 653434 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.05.2011

73

Titular/es: **ACHILLION PHARMACEUTICALS, Inc.**
300 George Street
New Haven, Connecticut 06511, US

72

Inventor/es: **Bradbury, Barton, James;**
Pais, Godwin;
Wang, Qiuping;
Deshpande, Milind;
Pucci, Michael, John;
Song, Yongsheng;
Lucien, Edlaine;
Wiles, Jason y
Hashimoto, Akihiro

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 358 048 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevas isotiazoloquinolonas y compuestos relacionados como agentes antiinfecciosos.

5 Campo de la invención

La presente invención proporciona isotiazolo[5,4-b]quinolonas y compuestos relacionados, que poseen actividad antimicrobiana. Ciertos compuestos proporcionados en este documento poseen actividad antibacteriana, antiprotozoaria o antifúngica potente. Compuestos particulares proporcionados en este documento también son inhibidores potentes y/o selectivos de la síntesis de ADN procariota y de la reproducción procariota. La invención proporciona composiciones antimicrobianas, incluyendo composiciones farmacéuticas, que contienen uno o más vehículos, diluyentes o excipientes. La invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen una isotiazolo[5,4-b]quinolina o compuesto relacionado como el único agente activo, o que contienen una isotiazolo[5,4-b]quinolina o compuesto relacionado en combinación con uno o más de otros agentes activos, tal como uno o más de otros agentes antimicrobianos o antifúngicos. La invención proporciona los compuestos de la invención para uso para tratar o prevenir infecciones microbianas en eucariotas, preferiblemente animales, mediante la administración de una cantidad eficaz de una isotiazolo[5,4-b]quinolina o un compuesto relacionado a un eucariota que sufre o que es propenso a sufrir una infección microbiana. La invención proporciona también que los compuestos sean para uso en métodos para inhibir el crecimiento y supervivencia microbianas aplicando una cantidad eficaz de una isotiazolo[5,4-b]quinolina o un compuesto relacionado.

Antecedentes de la invención

Los compuestos antimicrobianos son compuestos capaces de destruir o suprimir el crecimiento o reproducción de microorganismos, tales como bacterias, protozoos, micoplasmas, levaduras y hongos. Los mecanismos mediante los cuales pueden actuar los compuestos antimicrobianos varían. Sin embargo, generalmente se cree que actúan de una o más de las siguientes maneras: inhibiendo la síntesis o la reparación de la pared celular; alterando la permeabilidad de la pared celular; inhibiendo la síntesis de proteínas; o inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos. Por ejemplo, los antibacterianos beta-lactámicos inhiben las proteínas de unión a penicilinas (PUP) esenciales en las bacterias, que son responsables de la síntesis de la pared celular. Las quinolonas actúan, al menos en parte, inhibiendo la síntesis de ADN, evitando así que la célula se replique.

Muchos intentos de producir mejores antimicrobianos dieron resultados equívocos. Ciertamente, se producen pocos antimicrobianos que sean verdaderamente aceptables desde el punto de vista clínico en términos de su espectro de actividad antimicrobiana, capacidad para evitar la resistencia microbiana, y farmacología. Existe así una necesidad continua de antimicrobianos de amplio espectro, y una necesidad particular de antimicrobianos eficaces frente a microbios resistentes.

Se sabe que las bacterias patógenas adquieren resistencia a través de varios mecanismos distintos, que incluyen la inactivación del antibiótico por enzimas bacterianas (por ej., beta-lactamasas que hidrolizan la penicilina y las cefalosporinas); eliminación del antibiótico usando bombas de eflujo; modificación de la diana del antibiótico a través de mutación y recombinación genética (por ej., resistencia a la penicilina en *Neisseria gonorrhoeae*); y adquisición de un gen fácilmente transferible de una fuente externa para crear una diana resistente (por ej., resistencia a la metilicina en *Staphylococcus aureus*). Hay ciertos patógenos grampositivos, como *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina, que son resistentes virtualmente a todos los antibióticos comercialmente disponibles.

Los organismos resistentes particularmente destacables incluyen *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina y resistente a vancomicina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, enterococos resistentes a vancomicina, *E. coli* resistente a fluoroquinolona, bacilos gramnegativos aerobios resistentes a cefalosporina y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem. Estos organismos son causas significativas de infecciones hospitalarias, y están claramente asociados con un aumento de la morbimortalidad. El número creciente de ancianos y pacientes inmunocomprometidos corre particularmente riesgo de infección con estos patógenos. Por lo tanto, existe una gran necesidad médica insatisfecha de desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos.

El documento JP 03058992 describe derivados de isotiazolo-naftiridona y de isotiazolo-quinolona sustituidos con un resto ciclopropílico en la posición 7. Se describe que los derivados tienen actividad antimicrobiana.

El documento EP 0227088 describe derivados de isoxozolo-naftiridina, de isoxozolo-quinolina, de isotiazolo-naftiridina y de isotiazolo-quinolina que tienen propiedades antibacterianas.

60 Sumario de la invención

La invención proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es:

65 9-ciclopropil-8-metoxi-7-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

9-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(2-metilpiridin-4-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

ES 2 358 048 T3

- 9-ciclopropil-8-metoxi-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;
9-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(6-metilpiridin-3-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;
5 9-ciclopropil-6-8-fluoro-8-metoxi-7-((R)-1-metilisoindolin-5-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;
9-ciclopropil-6-fluoro-7-(isoindolin-5-il)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;
9-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;
10 9-ciclopropil-8-metoxi-7-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;
9-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,
9H)-diona;
15 7-(3-amino-4-fluorofenil)-9-ciclopropil-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;
9-ciclopropil-8-metoxi-7-(2-metilpiridin-4-il)isotiazolo[5,4b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;
20 O-metil oxima del (E)-4-(9-ciclopropil-6-fluoro-3,4-dioxo-2,3,4,9-tetrahidroisotiazolo[5,4-b]quinolin-7-il)picoli-
naldehído;
9-ciclopropil-6-fluoro-7-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona,
25 9-ciclopropil-6-fluoro-7-(6-fluoropiridin-3-il)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;
9-ciclopropil-6-fluoro-7-(2-fluoropiridin-3-il)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;
9-ciclopropil-6-fluoro-7-(2-fluoropiridin-4-il)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;
30 9-ciclopropil-7-(4-(hidroximetil)fenil)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;
9-ciclopropil-7-(3-hidroxifenil)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;
35 7-(4-aminofenil)-9-ciclopropil-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;
7-(4-amino-3,5-dimetilfenil)-9-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;
7-(4-amino-3,5-dimetilfenil)-9-ciclopropil-6-fluoroisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;
40 9-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-hidroximetil)fenil)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;
9-ciclopropil-7-(2-fluoropiridin-4-il)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;
45 9-ciclopropil-6-fluoro-7-(2-metilpiridin-4-il)isotiazolo[5,4-b][1,8]naftiridin-3,4(2H,9H)-diona;
9-ciclopropil-7-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-fluoroisotiazolo[5,4-b][1,8] naftiridin-3,4(2H,9H)-diona;
9-ciclopropil-8-metoxi-7-(piridin-3-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;
50 9-ciclopropil-7-(isoquinolin-6-il)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;
5-(9-ciclopropil-6-fluoro-3,4-dioxo-2,3,4,9-tetrahidroisotiazolo[5,4-b]quinolin-7-il)nicotinonitrilo;
55 5-(9-ciclopropil-8-metoxi-3,4-dioxo-2,3,4,9-tetrahidroisotiazolo[5,4-b]quinolin-7-il)nicotinonitrilo;
5-(9-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-3,4-dioxo-2,3,4,9-tetrahidroisotiazolo[5,4-b]quinolin-7-il)nicotinonitrilo;
9-ciclopropil-7-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;
60 9-ciclopropil-6-fluoro-7-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;
9-ciclopropil-7-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;
65 9-ciclopropil-6-fluoro-7-(piridin-4-il)isotiazolo[5,4-b][1,8]naftiridin-3,4(2H,9H)-diona;
9-ciclopropil-6-fluoro-7-(6-metilpiridin-3-il)isotiazolo[5,4-b][1,8]naftiridin-3,4(2H,9H)-diona;

9-ciclopropil-6-fluoro-7-(piridin-3-il)isotiazolo[5,4-b][1,8]naftiridin-3,4(2H,9H)-diona;

7-(4-(aminometil)fenil)-9-ciclopropil-6-fluoroisotiazolo[5,4,b][1,8]naftiridin-3,4(2H,9H)-diona;

5 9-ciclopropil-7-(2,6-difluoropiridin-3-il)-8-metoxisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

9-ciclopropil-6-fluoro-7-(3-hidroxifenil)-8-metoxiisotiazolo[5,4b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

10 7-(4-aminofenil)-9-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona; o

9-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(piridin-3-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona.

15 La invención comprende además una composición anti-bacteriana o una composición farmacéutica que comprende los compuestos o sales del primer aspecto anterior, junto con un vehículo, diluyente o sal.

20 La invención proporciona además los compuestos del primer aspecto anterior para uso en el tratamiento de una infección bacteriana o protozoaria en un animal, siendo preferiblemente la infección bacteriana o protozoaria una infección urinaria, pielonefritis, infección de las vías respiratorias inferiores, infección de la piel, infección de la estructura de la piel, gonococia uretral, gonococia del cuello uterino; clamidiasis uretral, clamidiasis del cuello uterino, infección ósea, infección articular, infección bacteriana gramnegativa, diarrea infecciosa, fiebre tifoidea, prostatitis, sinusitis aguda, exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía, infección intra-abdominal, infección ginecológica, o infección pélvica.

25 Descripción detallada de la invención

Descripción química y Terminología

30 Antes de exponer la invención en detalle, puede ser útil proporcionar definiciones de ciertos términos que se van a usar en este documento. Los compuestos de la presente invención se describen generalmente usando la nomenclatura estándar.

35 En algunas situaciones, los compuestos pueden contener uno o más elementos asimétricos como centros estereogénicos, ejes estereogénicos y similares, por ej. átomos de carbono asimétricos, de modo que los compuestos pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Estos compuestos pueden ser, por ejemplo, racematos o formas ópticamente activas. Para compuestos con dos o más elementos asimétricos, estos compuestos pueden ser además mezclas de diastereómeros. Para compuestos que tienen centros asimétricos, se debe entender que están englobados todos los isómeros ópticos y sus mezclas. Además, los compuestos con enlaces dobles carbono-carbono pueden estar en las formas Z y E, estando todas las formas isoméricas de los compuestos incluidas en la presente invención. En estas situaciones, los enantiómeros individuales, es decir, las formas ópticamente activas, se pueden obtener mediante síntesis asimétrica, síntesis a partir de precursores ópticamente puros, o por resolución de los racematos. La resolución de los racematos también se puede llevar a cabo, por ejemplo, por métodos convencionales, tal como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, por ejemplo, una columna de HPLC quiral.

45 Cuando un compuesto existe en diversas formas tautoméricas, la invención no está restringida a ninguno de los tautómeros específicos, sino que incluye todas las formas tautoméricas.

50 La presente invención pretende incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número másico. A modo de ejemplo general, y sin restricciones, los isótopos del hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos del carbono incluyen ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C .

55 Según se usa en este documento, “agentes activos” son compuestos que tienen utilidad farmacéutica, p. ej se pueden usar para tratar un paciente que sufre de una enfermedad o afección, o se pueden usar profilácticamente para prevenir el inicio de una enfermedad o afección en un paciente, o que se pueden usar para mejorar la actividad farmacéutica de otros compuestos.

60 Las “sales” de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos. Las sales de los presentes compuestos se pueden sintetizar a partir del compuesto de origen que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base adecuada (tal como hidróxido, carbonato o bicarbonato de Na, Ca, Mg o K, o similar), o haciendo reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos. Generalmente, cuando es viable, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las sales de los presentes compuestos incluyen además solvatos de los compuestos y de las sales de los compuestos.

ES 2 358 048 T3

Las “sales farmacéuticamente aceptables” incluyen derivados de los compuestos descritos, en los que el compuesto de origen es modificado preparando sales no tóxicas de adición de ácidos o de bases del mismo; y además se refiere a los solvatos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos y tales sales. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales y las sales de amonio cuaternario formadas del compuesto de origen, por ejemplo a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, las sales convencionales no tóxicas incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, mesílico, esílico, besílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ en el que n es 0-4, y similares. Se pueden encontrar listas de otras sales adecuadas, p. ej. en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1418 (1985).

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto de esta invención significa una cantidad eficaz, cuando se administra a un paciente humano o no humano, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como una mejora de los síntomas, p. ej. una cantidad eficaz para disminuir los síntomas de una infección microbiana, y preferiblemente una cantidad suficiente para reducir los síntomas de una infección bacteriana, fúngica o protozoaria. En ciertas circunstancias, un paciente que sufre una infección microbiana puede no presentar síntomas de estar infectado. Por consiguiente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es también una cantidad suficiente para prevenir un aumento significativo o para reducir significativamente el nivel detectable de microorganismo o de anticuerpos contra el microorganismo, en la sangre, suero, otros líquidos corporales o tejidos del paciente. Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en terapias profilácticas. En el contexto de un tratamiento profiláctico o preventivo, una “cantidad terapéuticamente eficaz” es una cantidad suficiente para reducir significativamente el riesgo del animal tratado de contraer una infección por un microorganismo. Una reducción significativa es cualquier cambio negativo detectable que sea estadísticamente significativo en una prueba paramétrica estándar de significancia estadística, tal como la prueba de la t de Student, en la que $p < 0,05$.

Ciertos compuestos poseen una potente actividad antibacteriana, antifúngica y/o antiprotozoaria. Compuestos particulares de la invención tienen una concentración inhibidora mínima (CIM) de $64 \mu\text{g/ml}$ o menos frente a *Staphylococcus aureus* y/o *Escherichia coli* en un ensayo estándar para determinar la CMM de un compuesto frente a estas bacterias, tal como el ensayo proporcionado en el Ejemplo 10 más adelante. Compuestos preferidos tienen valores de CIM de $10 \mu\text{g/ml}$ o menos frente a *Staphylococcus aureus* y/o *Escherichia coli*. Los compuestos más preferidos tienen valores de CIM de $4 \mu\text{g/ml}$ o menos, o incluso más preferentemente de $1 \mu\text{g/ml}$ o menos, frente a *Staphylococcus aureus* y/o *Escherichia coli*.

Ciertos compuestos son antimicrobianos selectivos; teniendo la capacidad de eliminar o inhibir el crecimiento o la reproducción de organismos microbianos, aunque no tienen efecto o tienen muy poco efecto sobre las células de peces, anfibios, reptiles, aves, o mamíferos. La selectividad de los compuestos se puede evaluar determinando la CC_{50} (la concentración a la cual son eliminadas el 50% de las células) para células cultivadas de un animal superior, tal como peces, reptiles, anfibios, aves, o mamíferos. Ciertos compuestos de la invención tienen una CC_{50} mayor que 100 micromolar para células de mamíferos. Ciertos compuestos de la invención tienen una CC_{50} mayor que 100 micromolar para hepatocitos humanos cultivados, y también tienen valores de CIM de $64 \mu\text{g/ml}$ o menos, preferentemente $10 \mu\text{g/ml}$ o menos, o más preferentemente $4 \mu\text{g/ml}$ o menos, o aún más preferentemente $1 \mu\text{g/ml}$ o menos frente a *Staphylococcus aureus* y/o *Escherichia coli*.

Sin desear estar atados a ninguna teoría en particular, se cree que las propiedades antimicrobianas de los compuestos de la presente invención se deben a la capacidad de estos compuestos para inhibir la actividad de las ADN girasas microbianas, mientras que no tienen efecto o tienen muy poco efecto sobre la enzima análoga, topoisomerasa II, presente en los organismos superiores. Ciertos compuestos preferidos de la invención son 100 veces o más más selectivos por ADN girasas bacterianas que por la topoisomerasa II de los mamíferos, particularmente la humana.

Preparaciones farmacéuticas

Los compuestos y sales de la presente invención se pueden administrar como el compuesto químico puro, pero se administran preferentemente como una composición o formulación farmacéutica. En consecuencia, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos, junto con uno o más vehículos, excipientes, adyudantes, diluyentes u otros ingredientes farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar oralmente, tópicamente, parenteralmente, por inhalación o pulverización, sublingualmente, transdérmicamente, mediante administración bucal, rectalmente, como una disolución oftálmica, o por otros medios, como formulaciones en formas farmacéuticas que contienen vehículos, excipientes, adyudantes y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables.

ES 2 358 048 T3

Se proporciona aquí una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de los compuestos de la invención, en la que la composición se formula como un fluido inyectable, un aerosol, una crema, un gel, una píldora, una cápsula, un comprimido, un jarabe, un parche transdérmico o una disolución oftálmica.

5 Además del compuesto en cuestión, las composiciones de la invención pueden contener un vehículo farmacéuticamente aceptable, uno o más cargas sólidas o líquidas compatibles y diluyentes o sustancias encapsulantes, que sean adecuados para la administración a un animal. Los vehículos deben ser de una pureza suficientemente elevada y una toxicidad suficientemente baja para hacerlos adecuados para la administración al animal que está siendo tratado. El vehículo puede ser inerte, o puede poseer beneficios farmacéuticos en sí mismo. La cantidad de vehículo empleada
10 junto con el compuesto es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para administración por dosis unitaria del compuesto.

Los vehículos o sus componentes farmacéuticamente aceptables ejemplares son azúcares, tales como lactosa, glu-
15 cosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y metilcelulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, tales como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites vegetales, tales como aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva y aceite de maíz; polioles, tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ácido algínico; emulsionantes, tales como los TWEEN; agentes humectantes, tales como laurilsulfato de sodio; colorantes; saborizantes; agentes para compresión, estabilizantes; antioxidantes; conser-
20 vantes; agua libre de pirógenos; disolución salina isotónica; y disoluciones amortiguadoras de fosfato.

En particular, los vehículos farmacéuticamente aceptables para administración sistémica incluyen azúcares, almi-
dones, celulosa y sus derivados, malta, gelatina, talco, sulfato de calcio, aceites vegetales, aceites sintéticos, polioles, ácido algínico, disoluciones amortiguadoras de fosfato, emulsionantes, disolución salina isotónica, y agua libre de pi-
25 rógenos. Los vehículos preferidos para administración parenteral incluyen propilenglicol, oleato de etilo, pirrolidona, etanol y aceite de sésamo.

En una composición farmacéutica se pueden incluir agentes activos opcionales, que no interfieran sustancialmente con la actividad del compuesto de la presente invención.

30 Concentraciones eficaces de uno o más de los compuestos de la invención, incluyendo sus sales, ésteres u otros derivados farmacéuticamente aceptables, se mezclan con uno o más vehículos, excipientes, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente adecuados. En los casos en los que los compuestos presentan una solubilidad insuficiente, se pueden usar métodos para solubilizar los compuestos. Dichos métodos son conocidos por los expertos en esta técnica, e incluyen, pero no se limitan a, el uso de cosolventes tales como dimetilsulfóxido (DMSO), el uso de tensioactivos, tales como Tween, o la disolución en disolución acuosa de bicarbonato de sodio. Los derivados de los compuestos, tales como las sales de los compuestos o profármacos de los compuestos, también se pueden usar en la formulación de composiciones farmacéuticas eficaces.

40 En el momento de mezclar o añadir el compuesto o los compuestos de la presente invención, la mezcla resultante puede ser una disolución, suspensión, emulsión o similar. La forma de la mezcla resultante depende de una serie de factores, incluyendo el modo de administración deseado y la solubilidad del compuesto en el vehículo o vehículo elegido. La concentración eficaz suficiente para mejorar los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección tratada se puede determinar empíricamente.

45 Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido por la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes, tales como edulcorantes, saborizantes, colorantes y conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones agradables al paladar y elegantes desde el punto de vista farmacéutico.

55 Las formulaciones orales contienen entre 0,1 y 99% de un compuesto de la invención, y habitualmente al menos alrededor de 5% (% en peso) de un compuesto de la presente invención. Algunas realizaciones contienen de alrededor de 25% a alrededor de 50%, o de 5% y 75% de un compuesto de la invención.

Formulaciones líquidas

60 Los compuestos de la invención se pueden incorporar en preparaciones orales líquidas, tales como suspensiones acuosas u oleosas, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires. Además, las formulaciones que contienen estos compuestos se pueden presentar como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión (por ej., jarabe de sorbitol, metilcelulosa, glucosa/azúcar, jarabe, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio, y grasas hidrogenadas comestibles), emulsionantes (por ej., lecitina, monooleato de sorbitán, o goma arábica), vehículos no acuosos, que pueden comprender aceites comestibles (por ej., aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres de sililo, propilenglicol y alcohol etílico), y conservantes (por ej., p-hidroxibenzoato de metilo o propilo, y ácido sórbico).

ES 2 358 048 T3

Las composiciones administradas oralmente también pueden incluir disoluciones líquidas, emulsiones, suspensiones, polvos, gránulos, elixires, tinturas, jarabes y similares. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de dichas composiciones son bien conocidos en la técnica. Las formulaciones orales pueden contener conservantes, saborizantes, edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina, enmascaradores del sabor, y colorantes.

Los componentes típicos de los vehículos para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Los jarabes y elixires se pueden formular con edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente.

Suspensiones

Para una suspensión, los agentes de suspensión típicos comprenden metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, AVICEL RC-591, tragacanto y alginato de sodio; los humectantes típicos comprenden lecitina y polisorbato 80; y los conservantes típicos incluyen metil paraben y benzoato de sodio.

Las suspensiones acuosas contienen el o los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Este tipo de excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica; dispersantes o humectantes; fosfátidos naturales, por ejemplo lecitina, o productos de la condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como, por ejemplo, polioxietilensorbitol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir edulcorantes, tales como los mencionados antes, y saborizantes para proporcionar preparaciones agradables al paladar. Estas composiciones se pueden conservar agregando un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Emulsiones

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida, o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma arábica o goma de tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo haba de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo monoleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales mencionados con óxido de etileno, por ejemplo monoleato de polioxietilensorbitán.

Polvos dispersables

Los polvos dispersables y gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados están ejemplificados por los ya mencionados anteriormente.

Comprimidos y cápsulas

Los comprimidos comprenden típicamente adyuvantes convencionales farmacéuticamente compatibles como diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa; aglutinantes como almidón, gelatina y sacarosa; disgregantes tales como almidón, ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Se pueden usar agentes de deslizamiento, tales como dióxido de silicio, para mejorar las características de flujo de la mezcla en polvo. Se pueden añadir colorantes, tales como los colorantes FD&C, para el aspecto. Los edulcorantes y saborizantes, tales como aspartamo, sacarina, mentol, menta, y sabores frutales, son adyuvantes útiles para los comprimidos masticables. Las cápsulas (incluyendo las formulaciones de liberación en el tiempo y de liberación sostenida) comprenden típicamente uno o más diluyentes sólidos mencionados antes. La selección de los componentes vehículos depende a menudo de consideraciones secundarias como sabor, coste y estabilidad durante el almacenamiento.

Tales composiciones también se pueden recubrir por métodos convencionales, típicamente con recubrimientos dependientes del pH o del tiempo, de modo que el compuesto en cuestión se libere en el tubo digestivo en la cercanía de la aplicación tópica deseada, o en distintos momentos, para prolongar la acción deseada. Tales formas farmacéuticas

ES 2 358 048 T3

incluyen típicamente, pero no se limitan a, uno o más de: acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, recubrimientos Eudragit, ceras y laca.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina duras, en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas, en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Formulaciones inyectables y parenterales

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con las técnicas conocidas en la técnica, utilizando los dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se mencionaron anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico, aceptable para uso parenteral, como por ejemplo una disolución en 1,3-butanodiol. Los vehículos y disolventes aceptables incluyen agua, disolución de Ringer, y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles, como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede utilizar cualquier aceite fijo blando, incluyendo los mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico son útiles en la preparación de inyectables.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar parenteralmente en un medio estéril. La administración parenteral incluye las inyecciones subcutánea, intravenosa, intramuscular, la inyección intratecal, o técnicas de infusión. El fármaco, dependiendo del vehículo y la concentración utilizados, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. Ventajosamente, en el vehículo se pueden disolver adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes amortiguadores. En las composiciones para administración parenteral, el vehículo comprende al menos alrededor de 90% en peso de la composición total.

Supositorios

Los compuestos también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, que es sólido a temperaturas corrientes, pero líquido a la temperatura rectal, y que por lo tanto se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Formulaciones tópicas

Los compuestos de la invención se pueden formular para la aplicación local o tópica, tal como para la aplicación tópica a la piel y las membranas mucosas, tal como en el ojo, en forma de geles, cremas y lociones, y para la aplicación ocular o para la aplicación intracisternal o intraespinal. Las composiciones tópicas de la presente invención pueden estar en cualquier forma, incluyendo, por ejemplo, disoluciones, cremas, ungüentos, geles, lociones, leches, limpiadores, cremas humectantes, aerosoles, parches cutáneos y similares.

Tales disoluciones se pueden formular como disoluciones isotónicas al 0,01%-10%, de pH de alrededor de 5-7, con sales adecuadas. Los compuestos de la invención también se pueden formular para administración transdérmica como un parche transdérmico.

Las composiciones tópicas que contienen el compuesto activo se pueden mezclar con diversos materiales vehículos bien conocidos en la técnica, como, por ejemplo, agua, alcoholes, gel de aloe vera, alantoína, glicerina, vitaminas A y E, aceites, aceite mineral, propilenglicol, propionato de PPG-2 miristilo, y similares.

Otros materiales adecuados para uso en vehículos tópicos incluyen, por ejemplo, emolientes, disolventes, humectantes, espesantes y polvos. Los ejemplos de cada uno de estos tipos de materiales, que se pueden utilizar solos o como mezclas de uno o más materiales, son los siguientes:

Emolientes, tales como alcohol estearílico, monorricinoleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, propano-1,2-diol, butano-1,3-diol, aceite de visón, alcohol cetílico, isoestearato de iso-propilo, ácido esteárico, palmitato de iso-butilo, estearato de isocetilo, alcohol oleílico, laurato de isopropilo, laurato de hexilo, oleato de decilo, octadecan-2-ol, alcohol isocetílico, palmitato de cetilo, dimetilpolisiloxano, sebacato de di-n-butilo, miristato de iso-propilo, palmitato de iso-propilo, estearato de iso-propilo, estearato de butilo, polietilenglicol, trietilenglicol, lanolina, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de ricino, alcoholes de lanolina acetilados, vaselina, aceite mineral, miristato de butilo, ácido isoesteárico, ácido palmítico, linoleato de isopropilo, lactato de laurilo, lactato de miristilo, oleato de decilo y miristato de miristilo; propelentes, tales como propano, butano, iso-butano, éter dimetílico, dióxido de carbono y óxido nitroso; disolventes, tales como alcohol etílico, cloruro de metileno, iso-propanol, aceite de ricino, éter monoetílico de etilenglicol, éter monobutílico de dietilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, tetrahidrofurano; humectantes, tales como glicerina, sorbitol, 2-pirrolidona-5-carboxilato de sodio, colágeno soluble, ftalato de dibutilo y gelatina; y polvos, tales como tiza, talco, tierra de batán, caolín, almidón, gomas, dióxido de silicio coloidal, poliácrito de sodio, esmectitas de tetraalquil-amonio, esmectitas de trialquilaramonio, silicato de aluminio y magnesio químicamente modificado, arcilla montmorillonita orgánicamente modificada, silicato

de aluminio hidratado, sílice pirolizada, polímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa sódica, y monoestearato de etilenglicol.

5 Los compuestos de la invención también se pueden administrar tópicamente en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes, y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

10 *Otras formulaciones*

Otras composiciones útiles para lograr el suministro sistémico de los compuestos en cuestión incluyen formas farmacéuticas sublinguales, bucales y nasales. Tales composiciones comprenden típicamente una o más sustancias de carga solubles, tales como sacarosa, sorbitol y manitol, y aglutinantes tales como goma arábica, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. También se pueden incluir deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y saborizantes, dados a conocer anteriormente.

Las composiciones para inhalación se pueden proporcionar típicamente en forma de una disolución, suspensión o emulsión que se puede administrar como un polvo seco o en forma de un aerosol utilizando un propelente convencional (p. ej., diclorodifluorometano o triclorofluorometano).

20 *Componentes adicionales*

Las composiciones de la presente invención también pueden comprender opcionalmente un potenciador de la actividad. El potenciador de la actividad se puede elegir entre una amplia variedad de moléculas que actúan de diferentes maneras para potenciar los efectos antimicrobianos de los compuestos de la presente invención. Las clases particulares de potenciadores de la actividad incluyen potenciadores de la penetración en la piel y potenciadores de la absorción.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden contener otros agentes activos que se pueden elegir entre una amplia variedad de moléculas, que pueden actuar de diferentes maneras para potenciar los efectos antimicrobianos o terapéuticos de un compuesto de la presente invención. Estos otros agentes activos opcionales, cuando están presentes, se emplean típicamente en las composiciones de la invención a un nivel que varía desde alrededor de 0,01% hasta alrededor de 15%. Algunas realizaciones contienen de alrededor de 0,1% a alrededor de 10% en peso de la composición. Otras realizaciones contienen de alrededor de 0,5% a alrededor de 5% en peso de la composición.

35 *Formulaciones envasadas*

La invención incluye formulaciones farmacéuticas envasadas. Tales formulaciones envasadas incluyen una composición farmacéutica que contiene uno o más compuestos o sales de la presente invención en un envase, y opcionalmente incluyen instrucciones de uso de la composición para tratar a un animal (típicamente un paciente humano) que sufre de una infección por un microorganismo, o para prevenir la infección por un microorganismo en un animal. En ciertas realizaciones, las instrucciones son instrucciones para usar la composición para tratar a un paciente que sufre una infección bacteriana.

45 En todas las realizaciones anteriores, el compuesto de la invención se puede administrar solo o como mezclas, y las composiciones pueden incluir además otros fármacos o excipientes según sea adecuado para la indicación.

Métodos de tratamiento

50 Los compuestos de la presente invención son útiles en métodos de prevenir y tratar infecciones por microorganismos, particularmente infecciones bacterianas y protozoarias, mediante la administración de una cantidad eficaz de uno o más compuestos a un animal que corre riesgo de sufrir una infección por un microorganismo o que sufre de una infección por un microorganismo. El animal puede ser un pez, un anfibio, un reptil o un ave, pero es preferentemente un mamífero. Se describen métodos para tratar y prevenir infecciones por microorganismos en ganado, animales de compañía y pacientes humanos.

Los compuestos descritos aquí son útiles para prevenir y tratar las infecciones bacterianas en animales. Además, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar diversas afecciones que no son atribuidas a infecciones bacterianas. Éstas incluyen enfermedades y trastornos causados por infecciones fúngicas, infecciones micoplasmáticas, infecciones protozoarias, u otras afecciones que involucran organismos infecciosos.

65 En algunas circunstancias, una cantidad eficaz de los compuestos puede ser una cantidad suficiente para reducir los síntomas de la infección por el microorganismo. Como alternativa, una cantidad eficaz de un compuesto puede ser una cantidad suficiente para reducir significativamente la cantidad de microorganismo o de anticuerpos contra el microorganismo, detectables en los tejidos o fluidos corporales del paciente.

Los métodos de tratamiento también incluyen inhibir la replicación del microorganismo *in vivo*, en un animal que corre riesgo de infección por un microorganismo, o que sufre dicha infección, mediante la administración de una

concentración suficiente de un compuesto de la presente invención para inhibir la supervivencia bacteriana *in vitro*. Por “concentración suficiente” de un compuesto administrado al paciente se quiere decir la concentración del compuesto disponible en el sistema del animal para prevenir o combatir la infección. Tal concentración puede ser averiguada experimentalmente, por ejemplo ensayando la concentración sanguínea del compuesto, o, teóricamente, calculando la biodisponibilidad. La cantidad de un compuesto suficiente para inhibir la supervivencia bacteriana *in vitro* se puede determinar con un ensayo convencional de supervivencia bacteriana, tal como el ensayo de Concentración Inhibidora Mínima (CIM) dado a conocer en el Ejemplo 10, más adelante.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en terapias profilácticas. En el contexto de un tratamiento profiláctico o preventivo, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención es una cantidad suficiente para disminuir significativamente el riesgo del animal tratado de contraer una infección por un microorganismo.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles para tratar y prevenir trastornos infecciosos. Estos incluyen, por ejemplo: infecciones oculares tales como conjuntivitis; infecciones urinarias y genitales, tales como infecciones urinarias complicadas, infecciones urinarias y genitales agudas, tales como pielonefritis, gonococia de cuello uterino, cistitis, clamidiasis uretral, clamidiasis de cuello uterino, gonococia uretral, y prostatitis, infecciones respiratorias, tales como infecciones de las vías respiratorias inferiores, sinusitis aguda, exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica, neumonía extrahospitalaria y neumonía nosocomial, infecciones cutáneas, tales como infecciones en la estructura de la piel, impétigo, foliculitis, forúnculos, síndrome de la piel escaldada, y celulitis, y otras infecciones tales como infecciones óseas, infecciones articulares, diarrea infecciosa, fiebre tifoidea, infecciones intraabdominales, infecciones ginecológicas, incluyendo síndrome de choque tóxico, infecciones pélvicas, e infecciones posquirúrgicas.

Los compuestos dados a conocer son útiles para tratar infecciones causadas por los microorganismos siguientes:

Microorganismos aerobios grampositivos: Incluyendo, pero sin limitarse a, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus haemolyticus*, y *Staphylococcus hominis*.

Microorganismos aerobios gramnegativos: Incluyendo, pero sin limitarse a, *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Salmonella typhi*, *Serratia marcescens*, *Shigella boydii*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Acinetobacter Iwoffi*, *Aeromonas hydrophila*, *Edwardsiella tarda*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Legionella pneumophila*, *Pasteurella multocida*, *Salmonella enteritidis*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica* y *H. pylorii*.

Microorganismos no bacterianos: *Mycoplasma*, *Legionella* y *Chlamydia*.

Niveles de dosificación del orden de alrededor de 0,1 mg a 140 mg por kilogramo de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente (alrededor de 0,5 mg a alrededor de 7 g por paciente por día). La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales vehículo para producir una forma farmacéutica individual variará dependiendo del hospedante tratado y del modo específico de administración. Las formas de dosificación unitarias contendrán generalmente de alrededor de 1 mg a alrededor de 500 mg de un ingrediente activo.

La frecuencia de dosificación también puede variar, dependiendo del compuesto utilizado y de la enfermedad particular tratada. No obstante, para el tratamiento de la mayoría de los trastornos infecciosos, se prefiere un régimen de dosificación de 4 veces al día o menos, y se prefiere particularmente un régimen de dosificación de 1 o 2 veces al día.

Sin embargo, se comprenderá que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente en particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, la hora de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando.

Administración de una combinación

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles combinados con otros agentes activos farmacéuticos, tales como agentes antibacterianos, antivirales, antifúngicos, antiinflamatorios, interferón, inhibidores de la bomba de eflujo, e inhibidores de la beta-lactamasa. Los antibióticos incluyen cualquier molécula que tiende a prevenir, inhibir o destruir la vida, y como tales incluyen agentes antibacterianos, antifúngicos, antivirales y antiparasitarios.

Se proporciona aquí una composición que comprende un compuesto o sal de la presente invención combinado con otro agente o agentes antibacterianos, antiprotozoarios, antifúngicos, antivirales, interferón, un inhibidor de la bomba de eflujo, o un inhibidor de la beta-lactamasa.

ES 2 358 048 T3

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen formas farmacéuticas individuales que contienen un compuesto de la presente invención y uno o más de otro agente activo, formas farmacéuticas que contienen más de un compuesto de la presente invención, y la administración por separado de un compuesto de la presente invención con otro agente activo.

5

Los siguientes agentes activos, que son útiles en combinaciones de la invención, se pueden aislar de un organismo que produce el agente, o se pueden sintetizar por métodos conocidos por las personas de pericia normal en la técnica de la química medicinal, o se pueden adquirir de una fuente comercial.

10

Los antibióticos antibacterianos incluyen, pero no se limitan a, penicilinas, cefalosporinas, carbacefems, cefamicinas, carbapenems, monobactamas, aminoglucósidos, glucopéptidos, quinolonas, tetraciclinas, macrólidos y fluoroquinolonas (véase la Tabla más abajo). Los ejemplos de antibióticos incluyen, pero no se limitan a, Penicilina G (N° de reg. CAS: 61-33-6); Metecilina (N° de reg. CAS: 61-32-5); Nafcilina (N° de reg. CAS: 147-52-4); Oxacilina (N° de reg. CAS: 66-79-5); Cloxacilina (N° de reg. CAS: 61-72-3); Dicloxacilina (N° de reg. CAS: 3116-76-5); Ampicilina (N° de reg. CAS: 69-53-4); Amoxicilina (N° de reg. CAS: 26787-78-0); Ticarcilina (N° de reg. CAS: 34787-01-4); Carbenicilina (N° de reg. CAS: 4697-36-3); Mezlocilina (N° de reg. CAS: 51481-65-3); Azlocilina (N° de reg. CAS: 37091-66-0); Pipexacilina (N° de reg. CAS: 61477-96-1); Imipenem (N° de reg. CAS: 74431-23-5); Aztreonam (N° de reg. CAS: 78110-38-0); Cefalotina (N° de reg. CAS: 153-61-7); Cefazolina (N° de reg. CAS: 25953-19-9); Cefaclor (N° de reg. CAS: 70356-03-5); Cefamandol-formiato sódico (N° de reg. CAS: 42540-40-9); Cefoxitina (N° de reg. CAS: 35607-66-0); Cefuroxima (N° de reg. CAS: 55208-75-2); Cefonicid (N° de reg. CAS: 61270-58-4); Cefmetazol (N° de reg. CAS: 56796-20-4); Cefotetan (N° de reg. CAS: 69712-56-7); Cefprozil (N° de reg. CAS: 92665-29-7); Loracarbef (N° de reg. CAS: 121961-22-6); Cefetamet (N° de reg. CAS: 65052-63-3); Cefoperazona (N° de reg. CAS: 62893-19-0); Cefotaxima (N° de reg. CAS: 63527-52-6); Ceftizoxima (N° de reg. CAS: 68401-81-0); Ceftriaxona (N° de reg. CAS: 73384-59-5); Ceftazidima (N° de reg. CAS: 72558-82-8); Cefepima (N° de reg. CAS: 88040-23-7); Cefixima (N° de reg. CAS: 79350-37-1); Cefpodoxima (N° de reg. CAS: 80210-62-4); Cefsulodina (N° de reg. CAS: 62587-73-9); Fleroxacina (N° de reg. CAS: 79660-72-3); Ácido nalidíxico (N° de reg. CAS: 389-08-2); Norfloxacin (N° de reg. CAS: 70458-96-7); Ciprofloxacina (N° de reg. CAS: 85721-33-1); Ofloxacina (N° de reg. CAS: 82419-36-1); Enoxacina (N° de reg. CAS: 74011-58-8); Lomefloxacina (N° de reg. CAS: 98079-51-7); Cinoxacina (N° de reg. CAS: 28657-80-9); Doxiciclina (N° de reg. CAS: 564-25-0); Minociclina (N° de reg. CAS: 10118-90-8); Tetraciclina (N° de reg. CAS: 60-54-8); Amikacina (N° de reg. CAS: 37517-28-5); Gentamicina (N° de reg. CAS: 1403-66-3); Kanamicina (N° de reg. CAS: 8063-07-8); Netilmicina (N° de reg. CAS: 56391-56-1); Tobramicina (N° de reg. CAS: 32986-56-4); Estreptomina (N° de reg. CAS: 57-92-1); Azitromicina (N° de reg. CAS: 83905-01-5); Claritromicina (N° de reg. CAS: 81103-11-9); Eritromicina (N° de reg. CAS: 114-07-8); Estolato de eritromicina (N° de reg. CAS: 3521-62-8); Etil succinato de eritromicina (N° de reg. CAS: 41342-53-4); Glucoheptonato de eritromicina (N° de reg. CAS: 23067-13-2); Lactobionato de eritromicina (N° de reg. CAS: 3847-29-8); Estearato de eritromicina (N° de reg. CAS: 643-22-1); Vancomicina (N° de reg. CAS: 1404-90-6); Teicoplanina (N° de reg. CAS: 61036-64-4); Cloramfenicol (N° de reg. CAS: 56-75-7); Clindamicina (N° de reg. CAS: 18323-44-9); Trimetoprima (N° de reg. CAS: 738-70-5); Sulfametoxazol (N° de reg. CAS: 723-46-6); Nitrofurantoína (N° de reg. CAS: 67-20-9); Rifampina (N° de reg. CAS: 13292-46-1); Mupirocina (N° de reg. CAS: 12650-69-0); Metronidazol (N° de reg. CAS: 443-48-1); Cefalexina (N° de reg. CAS: 15686-71-2); Roxitromicina (N° de reg. CAS: 80214-83-1); Co-amoxiclavulanato; combinaciones de Piperacilina y Tazobactam; y sus diversas sales, ácidos, bases y otros derivados.

45

Los antifúngicos incluyen, pero no se limitan a, Anfotericina B, Candicidina, Dermostatina, Filipina, Fungicromina, Hachimicina, Hamicina, Lucensomicina, Mepartricina, Natamicina, Nistatina, Pecilocina, Perimicina, Azaserina, Griseofulvina, Oligomicinas, Neomicina, Pirrolnitrina, Siccanina, Tubercidina, Viridina, Butenafina, Naftifina, Terbinafina, Bifonazol, Butoconazol, Clordantofina, Clormidazol, Cloconazol, Clotrimazol, Econazol, Enilconazol, Feniconazol, Flutrimazol, Isoconazol, Ketoconazol, Lanocconazol, Miconazol, Omoconazol, Oxiconazol, Sertaconazol, Sulconazol, Tioconazol, Tolciclato, Tolindato, Tolnaftato, Fluconazol, Itraconazol, Saperconazol, Terconazol, Acrisorcina, Amorolfina, Bifenamina, Bromosalicilcloranilida, Buclosamida, Propionato de calcio, Clorfenesina, Ciclopirox, Cloxiquina, Coparafinato, Diamtazol, Exalamida, Flucitosina, Haletazol, Hexetidina, Loflucarban, Nifuratel, Yoduro de potasio, Ácido propiónico, Piritona, Salicilanilida, Propionato de sodio, Sulbentina, Tenonitrozol, Triacetina, Ujotion, Ácido undecilénico y Propionato de cinc.

55

Los antivirales incluyen, pero no se limitan a, Aciclovir, Cidofovir, Citarabina, Didesoxiadenosina, Didanosina, Edoxudina, Famciclovir, Floxuridina, Ganciclovir, Idoxuridina, Inosina Pranobex, Lamivudina, MADU, Penciclovir, Sorivudina, Estavudina, Trifluridina, Valaciclovir, Vidarabina, Zalcitabina, Zidovudina, Acemanano, Acetil-leucina, Amantadina, Amidinomicina, Delavirdina, Foscarnet, Indinavir, Interferón-alfa, Interferón-beta, Interferón-gamma, Ketoxal, Lisozima, Metisazona, Moroxidina, Nevirapina, Podofilotoxina, Ribavirina, Rimantadina, Ritonavir2, Saquinavir, Estimicina, Estatolon, Tromantadina y Ácido xenazoico.

60

Los antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a, Ácido enfenámico, Etofenamato, Ácido flufenámico, Isonixina, Ácido meclofenámico, Ácido mefenámico, Ácido niflúmico, Talniflumato, Terofenamato, Ácido tolfenámico, Aceclofenaco, Acemetacina, Alclofenaco, Amfenaco, Amtolmetina Guacil, Bromfenaco, Bufexamac, Cinmetacina, Clopirac, Diclofenaco, Etodolaco, Felbinaco, Ácido fenclózico, Fentiazac, Glucametacina, Ibufenaco, Indometacina, Isofezolaco, Isoxepac, Lonazolaco, Ácido metiazínico, Mofezolaco, Oxametacina, Pirazolaco, Proglumetacina, Sulindaco, Tiamida, Tolmetina, Tropesina, Zomepirac, Bumadizona, Butibufeno, Fenbufeno, Xenbucina, Clidanaco, Ketorolaco, Tinoridina, Alminoprofeno, Benoxaprofeno, Bermoprofeno, Ácido buclórico, Carprofeno, Fenoprofeno,

65

Flunoxaprofeno, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Ibuproxam, Indoprofeno, Ketoprofeno, Loxoprofeno, Naproxeno, Oxa-
 prozina, Piketoprofeno, Pirprofeno, Pranoprofeno, Ácido protizínico, Suprofeno, Ácido tiaprofénico, Ximoprofeno,
 Zaltoprofeno, Difenamizol, Epirizol, Apazona, Benzpiperilona, Feprazona, Mofebutazona, Morazona, Oxifenbutazo-
 5 na, Fenilbutazona, Pipebuzona, Propifenazona, Ramifenazona, Suxibuzona, Tiazolinobutazona, Acetaminosalol, As-
 pirina, Benorrilato, Bromosaligenina, Acetilsalicilato de calcio, Diflunisal, Etersalato, Fendosal, Ácido gentísico, Sa-
 licilato de glicol, Salicilato de imidazol, Acetilsalicilato de lisina, Mesalamina, Salicilato de morfolina, Salicilato de
 I-naftilo, Olsalazina, Parsalmida, Acetilsalicilato de fenilo, Salicilato de fenilo, Salacetamida, Ácido salicilamida O-
 acético, Ácido salicilsulfúrico, Salsalato, Sulfasalazina, Ampiroxicam, Droxicam, Isoxicam, Lornoxicam, Piroxicam,
 Tenoxicam, Ácido épsilon-acetamidocaproico, S-Adenosilmetionina, Ácido 3-amino-4-hidroxi-butírico, Amixetrina,
 10 Bendazaco, Bencidamina, alfa-Bisabolol, Bucoloma, Difenpiramida, Ditazol, Emorfazona, Fepradinol, Guayazule-
 no, Nabumetona, Nimesulida, Oxaceprol, Paranalina, Perisoxal, Procuazona, Superóxido dismutasa, Tenidap, Zileu-
 ton, 21-Acetoxipregnenolona, Alclometasona, Algestona, Amcinonida, Beclometasona, Betametasona, Budesonida,
 Cloroprednisona, Clobetasol, Clobetasona, Clorcortolona, Cloprednol, Corticosterona, Cortisona, Cortivazol, Deflaza-
 cort, Desonida, Desoximetasona, Dexametasona, Diflorazona, Diflucortolona, Difluprednato, Enoxolona, Fluazacort,
 15 Flucloronida, Flumetasona, Flunisolida, Acetónido de fluocinolona, Fluocinonida, Fluocortin butilo, Fluocortolona,
 Fluorometolona, Acetato de fluperolona, Acetato de fluprednideno, Fluprednisolona, Flurandrenolida, Propionato de
 fluticasona, Formocortal, Halcinonida, Propionato de halobetasol, Halometasona, Halopredona Acetal, Hidrocortama-
 to, Hidrocortisona, Etabonato de loteprednol, Mazipredona, Medrisona, Meprednisona, Metilprednisolona, Furoato de
 mometasona, Parametasona, Prednicartrato, Prednisolona, 25-Dietilamino-acetato de prednisolona, Fosfato sódico de
 20 prednisolona, Prednisona, Prednival, Prednilideno, Rimexolona, Tixocortol, Triamcinolona, Acetónido de triamcino-
 lona, Benetónido de triamcinolona y Hexacetónido de triamcinolona.

Los compuestos de la invención se pueden combinar con uno o más inhibidores de la beta-lactamasa cuando
 se usan en combinación con un antibiótico de la clase de las beta-lactamas, tal como penicilina o cefalosporinas.
 25 Los inhibidores de la beta-lactamasa incluyen, pero no se limitan a, ácido clavulánico, sulbactam, sultamacilina y
 tazobactam.

Los compuestos de la invención también se pueden combinar con uno o más inhibidores de la bomba de eflujo,
 tales como inhibidores de la bomba de eflujo de quinazolinona, d-ornitina-d-homofenilalanina-3-aminoquinolina, Phe-
 30 Arg-b-naftilamida, propafenona, un inhibidor de la bomba de eflujo de fenotiazina o tioxanteno, 1-aza-9-oxafluore-
 nos, N-[4-[2-(3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-2(1H)-isoquinolinil)etil]fenil]-9,10-dihidro-5-metoxi-9-oxo-4-acridinocarbo-
 xamida, reserpina, Milbemicina, Cinchonina, Verapamilo, L-fenilalanil-N-2-naftalenil-L-Argininamida (y análogos),
 5'-metoxihidrocarpina-D, metilxantinas, FK506, un inhibidor de la bomba de eflujo de ciclosporina, Nocardamina
 y otros sideróforos, Amiodarona, Ciclosporina A, Ro11-2933 (DMDP), Quinidina, y los isómeros ópticos de Pro-
 35 pranolol, Quinina (SQ1) y Quinidina, Quinina-10,11-epóxido, Quercetina, Amitriptilina, derivados de Taxuspina C,
 Emodina, MC-002434; Agosterol A; Feoforbida; piridoquinolinas como 2,2'-[(2,8,10-trimetilpirido[3,2-g]quinolina-
 4,6-diil)bis(oxi)]bis[N,N-dimetil-etanamina, Gitonavir y Gemfibrozilo.

40 *Síntesis de compuestos*

Los compuestos de la invención se preparan de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la técnica
 de la síntesis química orgánica. Los materiales de partida utilizados en la preparación de los compuestos de la invención
 son conocidos, se preparan por métodos conocidos, o están disponibles en el comercio.

45 Se reconoce que los expertos en la técnica de la química orgánica pueden llevar a cabo fácilmente manipulaciones
 estándar de los compuestos orgánicos sin más orientación. Los ejemplos de tales manipulaciones se explican en los
 textos estándar, tales como J. March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1992.

Los expertos apreciarán fácilmente que ciertas reacciones se llevan a cabo mejor cuando otras funcionalidades es-
 50 tán enmascaradas o protegidas en el compuesto, aumentando así el rendimiento de la reacción y/o evitando cualquier
 reacción colateral indeseable. A menudo, los expertos utilizan grupos protectores para lograr tales mayores rendimien-
 tos, o para evitar las reacciones indeseadas. Estas reacciones se encuentran en la bibliografía, y también forman parte
 del conocimiento del experto. Los ejemplos de muchas de tales manipulaciones se pueden encontrar, por ejemplo, en
 T. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1981.

55 Los compuestos de la invención pueden tener uno o más centros quirales. Como resultado, se puede preparar se-
 lectivamente un isómero óptico, incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros, respecto a otro, por ejemplo utilizando
 materiales de partida, catalizadores o disolventes quirales, o se pueden preparar ambos estereoisómeros o ambos isó-
 meros ópticos, incluyendo los diastereoisómeros y los enantiómeros, a la vez (una mezcla racémica). Puesto que los
 60 compuestos de la invención pueden existir como mezclas racémicas, las mezclas de isómeros ópticos, incluidos diaste-
 reoisómeros y enantiómeros, o los estereoisómeros se pueden separar usando métodos conocidos, tales como mediante
 el uso, por ejemplo, de sales quirales y cromatografía quiral.

Además, se reconoce que un isómero óptico, incluyendo un diastereoisómero y un enantiómero, o un estereoisó-
 65 mero, puede tener propiedades más favorables que otro. Cuando en este documento se hace referencia a una mezcla
 racémica, está claramente contemplada la inclusión de ambos isómeros ópticos, incluyendo diastereoisómeros y enan-
 tiómeros, o un estereoisómero sustancialmente libre del otro.

ES 2 358 048 T3

La invención también incluye todos los isómeros conformacionales y torsionales energéticamente accesibles de los compuestos descritos.

Esta invención se ilustra aún más mediante los siguientes ejemplos, que no deben ser interpretados como limitantes.

Ejemplos

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas se usan en los esquemas de reacción y los ejemplos de síntesis siguientes. Esta lista no pretende ser una lista completa de las abreviaturas usadas en la solicitud, ya que también se pueden usar otras abreviaturas corrientes, que son fácilmente comprendidas por los expertos en síntesis orgánica, en los esquemas y ejemplos de síntesis.

(Boc)₂O - Dicarbonato de di-*t*-butilo

n-BuLi - *n*-Butil-litio

DMAP - 4-Dimetilaminopiridina

DMF - N,N-dimetilformamida

DMSO - Dimetilsulfóxido

EtOAc -Acetato de etilo

NBS - N-bromosuccinimida

NCS - N-clorosuccinimida

Pd(PPh₃)₄ - Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)

PTLC -Cromatografía de capa fina preparativa

THF -Tetrahidrofurano

TLC - Cromatografía de capa fina

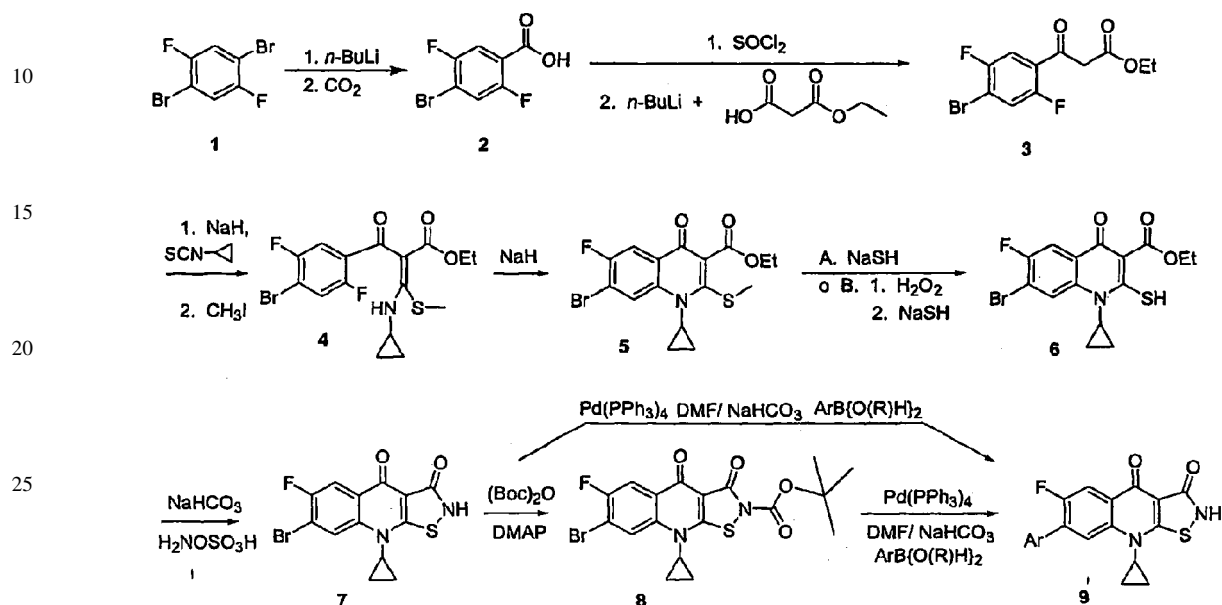
Métodos generales

Todas las reacciones no acuosas se realizan en atmósfera de gas argón seco (99,99%) usando material de vidrio secado en horno o a la llama. Las síntesis asistidas con microondas se llevan a cabo en un reactor de microondas comercial (Discover System, CEM Corporation). El progreso de las reacciones se monitoriza usando cromatografía de capa fina (TLC) en placas de vidrio recubiertas con gel de sílice Merck 60 (F₂₅₄). La cromatografía en columna ultrarrápida se realiza en gel de sílice Merck 60 (malla 230-400). Los puntos de fusión se registran en un aparato medidor del punto de fusión digital Electrothermal Modelo IA9100; los valores dados son la media de tres medidas. Los espectros de RMN se registran a temperatura ambiente usando un espectrómetro Bruker Avance 300 (¹H a 300,1 MHz, ¹³C a 75,5 MHz, y ¹⁹F a 282,4 MHz). Los desplazamientos químicos para ¹H y ¹³C se dan en partes por millón (δ) con respecto al tetrametilsilano externo, y son referenciados a señales de protones residuales en el disolvente deuterado. Los desplazamientos químicos para ¹⁹F se dan en partes por millón (δ) con respecto al fluorotriclorometano externo. La asignación de datos de RMN ¹H y ¹³C se basa en experimentos de correlación bidimensionales (¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HMQC, ¹H-¹³C HMBC, y ¹H-¹H NOESY) y los principios habituales de espectroscopía de RMN (las magnitudes de las constantes de acoplamiento y los desplazamientos químicos). Se realiza una HPLC analítica usando una columna YMC Pack Pro C18 50 × 4,6 mm 5 μ m con una elución isocrática de 0,24 min a 90:10 de H₂O:CH₃CN que contiene 0,1% de TFA, seguido de una elución en gradiente lineal de 4 min desde 90:10 hasta 10:90 a un caudal de 2,5 ml/min con detección UV a 254 nm. La HPLC preparativa se realiza usando una columna YMC Pack Pro C18 150 × 20,0 mm 5 μ m con una elución isocrática de 0,24 min a 97:3 de H₂O:CH₃CN que contiene 0,1% de TFA, seguido de una elución en gradiente lineal de 10 min desde 97:3 hasta 0:100 a un caudal de 18,0 ml/min con detección UV a 254 nm. Los espectros de masas de baja resolución se registran en un instrumento Thermo Finnigan Surveyor MSQ (que funciona en modo APCI), equipado con un cromatógrafo de líquidos Gilson. A menos que se indique de otro modo, los iones casi moleculares, [M + H]⁺, observados en los espectros de masas de baja resolución son los picos de base. Los análisis espectrométricos de masas de alta resolución (ESI usando yoduro de sodio como patrón interno) se llevan a cabo en el W. M. Keck Foundation Biotechnology Resource Laboratory (Yale University, New Heaven, CT); las masas exactas dadas a conocer son la media de cinco mediciones. El análisis elemental se realiza en Prevalere Life Sciences, Inc. (Whitesboro, NY).

Ejemplo 1

Método general para la preparación de 9-ciclopropil-6-fluoro-7-fenil-9H-isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4-dionas (9)

Las 9-ciclopropil-6-fluoro-7-fenil-9H-isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4-dionas (9) se preparan de acuerdo con el esquema sintético expuesto a continuación.



Etapa A

Preparación de ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico (2)

Se añade lentamente *n*-butil-litio recientemente valorado (27,0 ml, 1,39 M en hexanos) (durante alrededor de 30 minutos) a una disolución a -78°C de éter dietílico (90 ml) que contiene 1,4-dibromo-2,5-difluorobenceno (1, 10,22 g, 0,038 moles). La disolución amarilla resultante se agita a -78°C durante 2 horas para dar una suspensión amarilla. Se añaden varios peletes (~10) de hielo seco a la suspensión, que entonces se deja calentar lentamente hasta la temperatura ambiente mientras se desgasifica (aproximadamente 40 minutos). La suspensión resultante se acidifica con una disolución acuosa 1M de ácido clorhídrico (500 ml), y el producto se extrae con éter dietílico (5 X 200 ml). Los orgánicos combinados se lavan con agua (4 X 100 ml) y se filtran. La disolución etérea se concentra hasta aproximadamente 200 ml a presión reducida, y el producto se extrae en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 X 200 ml). Los extractos acuosos combinados se lavan con cloruro de metileno (3 X 100 ml) y se acidifican con ácido clorhídrico. El producto se extrae con éter dietílico (3 X 200 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (2 X 200 ml), se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran a presión reducida para dar (2) como un sólido amarillo pálido. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,74 (dd, $J_{\text{H-F}} = 8,5$ Hz, 6,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, $J_{\text{H-F}} = 10,0$ Hz, 5,5 Hz, 1H), 13,7 (br, 1H, CO_2H). RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (282 MHz, DMSO- d_6): δ -114,0 (d, $J_{\text{F-F}} = 17,0$ Hz, 1F), -113,6 (d, $J_{\text{F-F}} = 17,0$ Hz, 1F). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ 113,6 (dd, $J_{\text{C-F}} = 23,5$ Hz, 10,0 Hz), 118,4 (dd, $J_{\text{C-F}} = 26,5$ Hz, 2,5 Hz, CH), 120,0 (dd, $J_{\text{C-F}} = 19,0$ Hz, 12,0 Hz), 122,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 28,0$ Hz, CH), 154,4 (dd, $J_{\text{C-F}} = 245,0$ Hz, 5,5 Hz, CF), 156,8 (dd, $J_{\text{C-F}} = 251,5$ Hz, 4,0 Hz, CF), 163,4 (m, CO_2H).

Etapa B

Preparación de éster etílico del ácido 3-(4-bromo-2,5-difluoro-fenil)-3-oxo-propiónico (3)

Se prepara cloruro de 4-bromo-2,5-difluorobenzóilo a partir de 2 como se describe previamente. [Reuman, M.; *et. al.* J. Med. Chem. (1995) 38, 2531-2540]. Obsérvese que la adición de dimetilformamida se omite de este procedimiento. Este intermedio se usa para preparar 3 como se describe previamente [Wierenga, W.; Skulnick, H. I. J. Org. Chem. 1979, 44, 310-311]. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): (enol, principal) δ 1,32 (t, $J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,26 (q, $J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5,85 (s, 1H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,34 (dd, $J_{\text{H-F}} = 10,5$ Hz, 5,5 Hz, 1H, aromático), 7,64 (dd, $J_{\text{H-F}} = 9,0$ Hz, 6,5 Hz, 1H, aromático), 12,65 (s, 1H, OH). RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (282 MHz, CDCl_3): δ -114,8 (d, $J_{\text{F-F}} = 17,0$ Hz, 1F), -112,6 (d, $J_{\text{F-F}} = 17,0$ Hz, 1F). 3 (ceto, secundario): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,24 (t, $J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,93 (d, $J_{\text{H-F}} = 4,0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,19 (q, $J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,40 (dd, $J_{\text{H-F}} = 9,5$ Hz, 5,5 Hz, 1H, aromático), 7,68 (dd, $J_{\text{H-F}} = 8,5$ Hz, 6,0 Hz, 1H, aromático). RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (282 MHz, CDCl_3): δ -114,3 (d, $J_{\text{F-F}} = 17,0$ Hz, 1F), -111,7 (d, $J_{\text{F-F}} = 17,0$ Hz, 1F).

ES 2 358 048 T3

Etapa C

Preparación de éster etílico del ácido 2-(4-bromo-2,5-difluoro-benzoil)-3-ciclopropilamino-3-metilsulfanil-acrílico (4)

5 Se añade tioisocianato de ciclopropilo (0,57 ml, 6,15 mmoles, 1,7 equiv.) a una disolución agitada de éster etílico del ácido 3-(4-bromo-2,5-difluoro-fenil)-3-oxo-propiónico (3, 1,06 g, 3,5 mmoles) en DMF (anhidra, 10 ml) en argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo, y se añade en porciones NaH (150 mg, 60% en aceite mineral, 3,7 mmoles, 1,07 equiv.) a 0-5°C en argón. Tras la adición, la mezcla de reacción se deja calentar hasta la temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente hasta que la TLC indica que no queda material de partida. Entonces se añade CH₃I (0,38 ml, 5,6 mmoles, 1,7 equiv.) a la mezcla de reacción. La reacción se diluye con EtOAc y se paraliza con disolución de NH₄Cl tras agitar a temperatura ambiente durante alrededor de 4 horas (se usan TLC y LC MS para determinar que la reacción está terminada). Los orgánicos se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran. El aceite bruto resultante (4, 1,6 g) se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 40% de EtOAc en hexanos, gradiente, 40 minutos) para producir 4 como un aceite amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,15 (m, 2H), 3,89 (q, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 0,85 (m, 7H).

Etapa D

20 Preparación de éster etílico del ácido 7-bromo-1-ciclopropil-6-fluoro-2-metilsulfanil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico (5)

Se añade NaH (345 mg, 60% en aceite mineral, 8,6 mmoles, 1,05 equiv.) a una disolución agitada de éster etílico del ácido 2-(4-bromo-2,5-difluoro-bencil)-3-ciclopropilamino-3-metilsulfanil-acrílico (4, 3,46 g, 8,2 mmoles) en DMF (anhidra, 100 ml). La mezcla de reacción se agita a 75°C durante 18 horas (se usa TLC para indicar que la reacción ha terminado). La mezcla de reacción se enfría, se diluye con disolución de NH₄Cl, y se extrae con EtOAc. Los orgánicos se lavan con salmuera (4 x 30 ml), se secan sobre Na₂SO₄, y se concentran *a vacío* para dar 5 como un sólido amarillo pálido. Este intermedio se usa sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃) indicó > 98% de pureza. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,09 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 4,35 (q, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,3-1,5 (m, 7H).

Etapa E

35 Preparación de éster etílico del ácido 7-bromo-1-ciclopropil-6-fluoro-2-mercapto-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (6)

Se añade hidrogenosulfuro de sodio (5 mg, 0,09 mmoles, 1,5 equiv.) a una disolución agitada de éster etílico del ácido 7-bromo-1-ciclopropil-6-fluoro-2-metilsulfanil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (5, 24 mg, 0,06 mmoles) en THF (tetrahidrofurano, 2 ml) en argón a temperatura ambiente. La reacción se agita entonces a 45°C hasta que la TLC indicó que la reacción había terminado. La mezcla de reacción se diluye con agua y se lava con éter dietílico. La capa acuosa se acidifica mediante HCl 1N hasta un pH de aproximadamente 2, y se extrae con EtOAc. Los orgánicos resultantes se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, y se concentran *a vacío*. El producto bruto se purifica mediante PTLC (CH₃OH al 20% en CHCl₃) para dar 6. De manera alternativa, se añade hidrogenosulfuro de sodio (20 mg, 0,36 mmoles, 1,5 equiv.) a una disolución agitada de 5 (bruta, 96 mg, 0,24 mmoles) en DMF (6 ml) en argón a temperatura ambiente. La reacción se agita entonces a 40°C hasta que la TLC indicó que la reacción había terminado. La mezcla de reacción se diluye con agua, se acidifica mediante HCl 1N hasta un pH de aproximadamente 2, y se extrae con EtOAc. Los orgánicos resultantes se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, y se concentran. El bruto se purifica mediante PTLC (CH₃OH al 20% en CHCl₃) para producir 6. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,40 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 4,71 (q, 2H), 3,46 (m, 1H), 1,68 (m, 7H).

Etapa F

Preparación de 7-bromo-9-ciclopropil-6-fluoro-9H-isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4-diona (7)

55 Una mezcla de disolución de NaHCO₃ (51 mg, 0,9 ml de agua) y ácido hidroxilamino-O-sulfónico (27 mg, 0,24 mmoles, 4,2 equiv.) se añade a una disolución agitada de éster etílico del ácido 7-bromo-1-ciclopropil-6-fluoro-2-mercapto-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (6, 22 mg, 0,057 mmoles) en THF (0,7 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas hasta que la reacción está terminada. La mezcla de reacción se acidifica mediante adición de HCl 0,5N, y se filtra. El sólido resultante se lava con agua (3X) y se seca produciendo 7 como un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,39 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 3,63 (m, 1H), 1,41 (m, 2H), 1,26 (m, 2H). RMN ¹⁹F (DMSO-d₆) δ: 114,9 (s, 1H).

Etapa G

65 Preparación de 7-bromo-9-ciclopropil-6-fluoro-3,4-dioxoisotiazolo[5,4-b]quinolin-2(3H,4H,9H)-carboxilato de *tert*-butilo (8)

Se añaden 4-dimetilaminopiridina (DMAP, cantidad catalítica) y (Boc)₂O (27 mg, 2 equivalentes, 0,12 mmoles) a una disolución agitada de 7-bromo-9-ciclopropil-6-fluoro-9H-isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4-diona (7, 22 mg, 0,062

mmoles) en DMF (0,75 ml) en nitrógeno. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añade agua (1 ml) a la mezcla de reacción, y el sólido se filtra, se lava con agua, y se seca para producir 8 como un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,30 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 3,58 (m, 1H), 1,57 (s, 9H), 1,41 (m, 2H), 1,27 (m, 2H). RMN ¹⁹F (DMSO-d₆) δ: 111,1 (s, 1H).

5

Etapa H

Preparación de 9-ciclopropil-6-fluoro-7-aril-9H-isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4-diona (9)

10 Se añade Pd(PPh₃)₄ (6 hasta 10% en moles) a una suspensión agitada de éster terc-butílico del ácido 7-bromo-9-ciclopropil-6-fluoro-3,4-dioxo-4,9-dihidro-3H-isotiazolo[5,4-b]quinolin-2-carboxílico (8, 20 mg, 0,044 mmoles) en DMF (1 ml), seguido de la adición de ácido borónico (2 equivalentes, 0,088 mmoles) y disolución de NaHCO₃ (1M, 0,2 ml, 4,5 equiv.) en argón a temperatura ambiente. El tubo de reacción se sella y entonces se agita en un microondas (100 W, 130°C) hasta su terminación (habitualmente 10 minutos, aunque puede ser necesario un tiempo de reacción más prolongado para algunos ácidos borónicos). La mezcla de reacción se monitoriza mediante LC MS hasta que no queda material de partida. Entonces la mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se concentra *a vacío*. El residuo se lava con una mezcla de MeOH:éter dietílico (aproximadamente 5:95, 3X). El producto sólido amarillo claro resultante se seca y se analiza. Algunos productos requieren purificación mediante HPLC.

20 *Procedimiento alternativo para la síntesis de 9-ciclopropil-6-fluoro-7-aril-9H-isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4-diona*

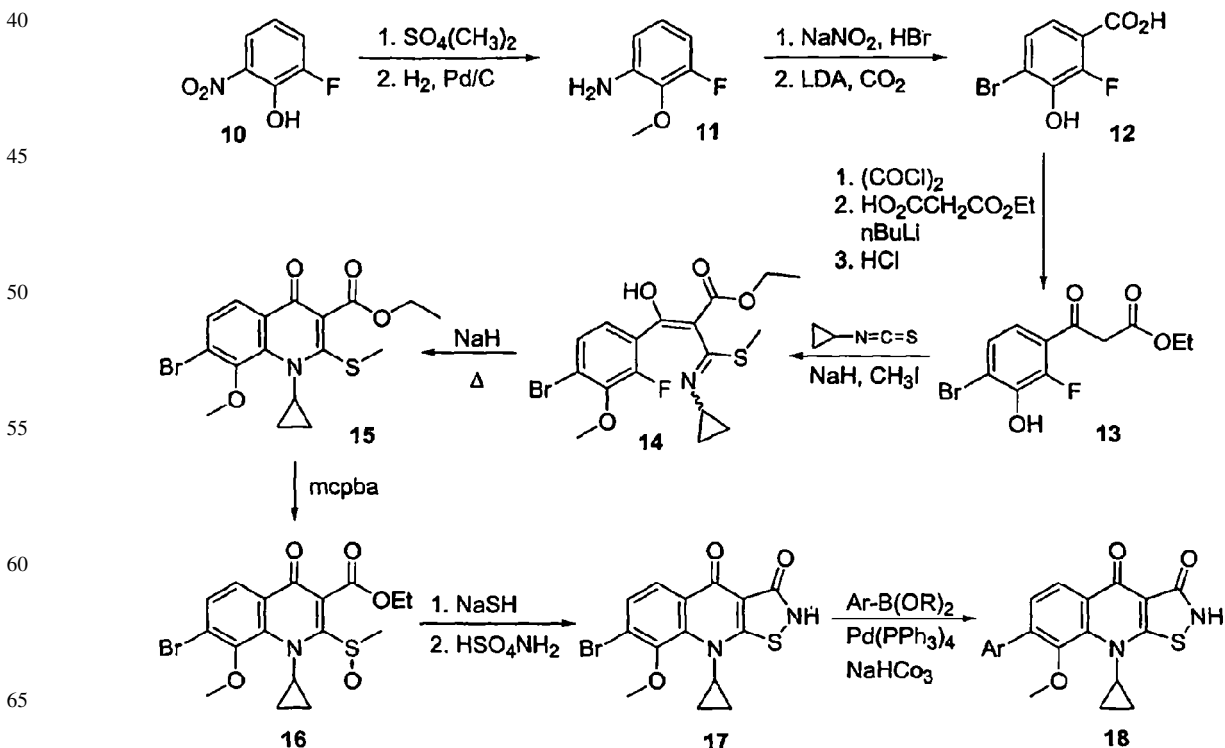
25 Se añade Pd(PPh₃)₄ (3,1 mg, 6% en moles), éster o ácido borónico (2 equiv., 0,088 mmoles) y disolución de NaHCO₃ (1M, 0,2 ml, 4,5 equiv.) en argón a temperatura ambiente a una disolución agitada de 7-bromo-9-ciclopropil-6-fluoro-9H-isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4-diona (20 mg, 0,044 mmoles) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se desgasifica burbujando argón a su través durante 10 minutos a temperatura ambiente. El tubo de reacción se sella y entonces se calienta en un microondas (100 W, 130°C) hasta que termina la reacción (10-20 minutos). La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente y después se filtra. El filtrado se concentra *a vacío*. El residuo se disuelve en una mezcla de DMF:CHCl₃:MeOH (0,5:3:0,5) (4 ml) y se precipita con éter dietílico. Esta etapa de precipitación y disolución se repite 5 veces. El sólido amarillo claro resultante se lava con agua (3 ml) y se seca para proporcionar el compuesto del título.

30

Ejemplo 2

35 *Método general para la preparación de 9-ciclopropil-8-metoxi-7-aril-9H-isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4-dionas*

Las 9-ciclopropil-8-metoxi-7-aril-9H-isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4-dionas (18) se preparan de acuerdo con el esquema sintético expuesto a continuación.



ES 2 358 048 T3

Etapa A

Preparación de 3-fluoro-2-metoxifenilamina (11)

5 Se añade lentamente carbonato potásico (59,25 g, 0,43 moles) a una disolución de dimetilformamida (200 ml) que contiene 2-fluoro-6-nitrofenol (10, 33,63 g, 0,21 moles) y sulfato de dimetilo (41,0 ml, 0,43 moles) a temperatura ambiente. La mezcla naranja se agita a 80°C durante 6 h. La mezcla amarilla resultante se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con agua (500 ml), y se extrae con hexanos (3 X 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan a presión reducida para dar 1-fluoro-2-metoxi-3-nitrobenceno como un
10 aceite amarillo. Este producto es de pureza suficiente ($\geq 95\%$ mediante espectroscopía por RMN) para usarlo directamente en la etapa sintética siguiente. RMN ^1H (CDCl_3): δ 4,08 (d, $J_{\text{H-F}} = 2,0$ Hz, 3H, OCH_3), 7,13 (t aparente de d, $J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 5,0$ Hz, 1H, H-5), 7,34 (d, $J_{\text{H-F}} = 10,5$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1,5$ Hz, 1H, H-6), 7,58 (d de t aparente, $J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1,5$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 1,5$ Hz, 1H, H-4). RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ -126,7 (s). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ 62,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 5,5$ Hz, OCH_3), 120,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,5$ Hz, C-4), 121,1 (d, $J_{\text{C-F}} = 19,5$ Hz, C-6), 123,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 8,0$ Hz, C-5), 142,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 14,5$ Hz, C-2), 144,8 (br, C-3), 156,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 251,5$ Hz, C-1). LCMS m/z calculado para $\text{C}_7\text{H}_6\text{FNO}_3$ ($[\text{M}]^+$) 171; encontrado 183 ($[\text{M} - \text{CH}_2\text{O} + \text{H} + \text{CH}_3\text{CN}]^+$, 26%), 183 ($[\text{M} - \text{CH}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 100%).

Una mezcla que contiene 1-fluoro-2-metoxi-3-nitrobenceno (36,30 g, 0,21 moles), paladio sobre carbón (10% p/p, ~8 g), y metanol (200 ml) se agita en una atmósfera de hidrógeno (1 atm.) durante 27 h. La mezcla se filtra, y la disolución resultante se evapora hasta sequedad a presión reducida para dar 11 como un aceite marrón. Este producto es de suficiente pureza ($\geq 95\%$ mediante espectroscopía por RMN) para usarlo directamente en la etapa sintética siguiente. RMN ^1H (CDCl_3): δ 3,75 (br, 2H, NH_2), 3,91 (d, $J_{\text{H-F}} = 1,5$ Hz, 3H, OCH_3), 6,46 (m, 2H, H-4 y H-6 que solapan), 6,79 (t aparente de d, $J_{\text{H-H}} = 8,0$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 5,5$ Hz, 1H, H-5). RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ -132,5 (s). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ 60,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, OCH_3), 106,1 (d, $J_{\text{C-F}} = 19,5$ Hz, C-4), 110,9 (d, $J_{\text{C-F}} = 2,5$ Hz, C-6), 123,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 9,5$ Hz, C-5), 134,9 (d, $J_{\text{C-F}} = 13,0$ Hz, C-2), 141,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, C-1), 154,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 244,0$ Hz, C-3). LCMS m/z calculado para $\text{C}_7\text{H}_8\text{FNO}$ ($[\text{M}]^+$) 141; encontrado 142 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Etapa B

Preparación de ácido 4-bromo-2-fluoro-3-metoxibenzoico (12)

(a) Se añade lentamente ácido bromhídrico (48% en agua, 140 ml) a una alícuota de 11 (14,33 g, 101,5 mmoles) enfriada hasta 0°C. El sólido resultante se rompe con una varilla de vidrio, y se agita vigorosamente a 0°C durante 10 min. Se añade lentamente una disolución de nitrito de sodio (7,40 g, 107,2 mmoles) en agua (50 ml) (~1,5 h) a la
35 suspensión agitada que contiene 3-fluoro-2-metoxifenilamina y ácido bromhídrico, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 5°C. Se añade gota a gota una disolución púrpura de bromuro de cobre (9,62 g, 67,1 mmoles) en ácido bromhídrico (48% en agua, 50 ml) a la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 5°C. La mezcla de reacción resultante se calienta a 60°C hasta que cesa el desprendimiento de gas (~2,5 h). La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente, y el producto se extrae con éter dietílico (6 X 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (3 X 150 ml), se secan sobre sulfato de magnesio, y se evaporan a presión reducida para dar 1-bromo-3-fluoro-2-metoxibenceno como un aceite marrón. Este producto es de suficiente pureza ($\geq 95\%$ mediante espectroscopía por RMN) para usarlo directamente en la etapa sintética siguiente. RMN ^1H (CDCl_3): δ 3,95 (d, $J_{\text{H-F}} = 1,5$ Hz, 3H, OCH_3), 6,88 (t aparente de d, $J_{\text{H-H}} = 8,0$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 5,5$ Hz, 1H, H-5), 7,04 (d, $J_{\text{H-F}} = 10,5$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 8,0$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1,5$ Hz, 1H, H-4), 7,30 (d de t aparente, $J_{\text{H-H}} = 8,0$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1,5$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 1,5$ Hz, 1H, H-6). RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ -127,7 (s). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ 61,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, OCH_3), 116,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 19,5$ Hz, C-4), 117,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz, C-1), 124,5 (d, $J_{\text{C-F}} = 8,0$ Hz, C-5), 128,5 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,5$ Hz, C-6), 145,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 12,5$ Hz, C-2), 156,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 250,5$ Hz, C-3).

(b) Se forma diisopropilamido de litio (LDA) mediante adición gota a gota de *n*-butil-litio (1,6 M en hexanos, 56,0 ml, 89,6 mmoles) a una disolución agitada de diisopropilamina (13,7 ml, 96,9 mmoles) en tetrahydrofurano (150 ml) a -78°C. La disolución resultante se agita a -78°C durante 5 min., a 0°C durante 15 min., y después se enfría de nuevo hasta -78°C. Una disolución de 1-bromo-3-fluoro-2-metoxibenceno (15,28 g, 74,5 mmoles) en tetrahydrofurano (40 ml) se añade gota a gota a la disolución anterior durante un período de 30 min. para dar una disolución ámbar. Tras agitar esta disolución a -78°C durante 1,5 h, se añade hielo seco (~125 g), y la mezcla resultante se deja calentar
55 lentamente (~1 h) hasta la temperatura ambiente con agitación hasta que se desgasifica. La mezcla de reacción se acidifica hasta pH ~1 mediante adición de una disolución acuosa al 5% de ácido clorhídrico (~500 ml), y el producto se extrae con éter dietílico (6 X 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (100 ml), y el producto se extrae con una disolución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (3 X 100 ml). Los extractos acuosos combinados (pH ~9) se lavan con éter dietílico (3 X 100 ml), y se acidifican lentamente hasta pH ~1 mediante adición de una disolución acuosa al 37% de ácido clorhídrico (~50 ml). El producto se extrae con éter dietílico (3 X 200 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (100 ml), se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentran a presión reducida para dar 12 como un sólido blanquecino. Este producto es de suficiente pureza ($\geq 95\%$ mediante espectroscopía por RMN) para usarlo directamente en la etapa sintética siguiente. P.f. 168-170°C. RMN ^1H (CD_3OD) δ 3,92 (d, $J_{\text{H-F}} = 1,0$ Hz, 3H, OCH_3), 7,44 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 1,5$ Hz, 1H, H-5), 7,55 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 7,0$ Hz, 1H, H-6). RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (CD_3OD) δ -127,0 (s). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CD_3OD): δ 62,1 (d, $J_{\text{C-F}} = 4,5$ Hz, OCH_3), 121,5 (d, $J_{\text{C-F}} = 8,5$ Hz, C-1), 123,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 2,0$ Hz, C-4), 128,0 (s, C-6), 129,0 (d, $J_{\text{C-F}} = 4,5$ Hz, C-5), 147,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 13,5$ Hz, C-3), 157,1 (d, $J_{\text{C-F}} = 263,5$ Hz, C-2), 166,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz, CO_2H). HRMS m/z calculado para $\text{C}_8\text{H}_6^{79}\text{BrFNaO}_3$ 270,9382 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$); encontrado 270,9377.

ES 2 358 048 T3

Etapas C

Preparación de 3-(4-bromo-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-oxopropionato de etilo (13)

5 El Compuesto 13 se prepara usando el método general de dos etapas de Wierenga y Skulnick. (Wierenga, W.; Skulnick, H. I. J. Org. Chem. 1979, 44, 310-311.)

(a) Se añade dimetilformamida (5 gotas) mediante una pipeta Pasteur a una mezcla que contiene 12 (5,30 g, 21,3 mmoles) y cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (2,0 M, 21,3 ml, 42,6 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita hasta que se forma una disolución ámbar y cesa el desprendimiento de gas (1 h). La disolución se concentra a presión reducida para dar el cloruro de ácido intermedio como un sólido blanquecino que se usa directamente en la etapa siguiente.

(b) Se añade *n*-butil-litio (1,6 M en hexanos) a una disolución enfriada (-78°C) de tetrahidrofurano (50 ml) que contiene hidrogenomalonato de etilo (5,62, 42,5 mmoles) y 2,2'-bipiridilo (8,2 mg como indicador). La temperatura de la mezcla de reacción se deja elevar hasta ~0°C durante la adición de *n*-butil-litio. Se añade suficiente *n*-butil-litio (~50 ml) hasta que persiste un color rosado a ~5°C durante 5-10 min. Se añade en una porción una disolución del cloruro de ácido (véase más arriba) en cloruro de metileno (20 ml) a la mezcla de reacción que se ha enfriado hasta -78°C. La mezcla resultante se deja calentar hasta 10°C (~30 min.), y se paraliza con una disolución acuosa de ácido clorhídrico (1 M, 100 ml). La mezcla de reacción se extrae con éter dietílico (3 X 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 X 100 ml), seguido de salmuera (100 ml), se secan sobre sulfato de magnesio, y se evaporan a presión reducida para dar el producto bruto. Este material se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:6 v/v); R_f 0,43) para dar 13 puro como un aceite naranja pálido que solidifica al reposar. P.f. 52-53°C. El compuesto del título existe como una mezcla de tautómeros ceto (principal) y enol (secundario) a temperatura ambiente en CDCl_3 , DMSO- d_6 , y CD_3OD . RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,27 (t, $J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ceto), 1,34 (t, $J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ enol) 3,96 (m, solapando OCH_3 ceto, OCH_3 enol, y $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ceto) 4,22 (q, $J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ceto) 4,27 (q, $J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ enol), 5,81 (d, $J_{\text{H-F}} = 0,5$ Hz, $\text{C}(\text{OH})=\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}$ enol) 7,39 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 1,5$ Hz, H-5 aromático enol), 7,43 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 1,5$ Hz, H-5 aromático ceto), 7,47 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 7,0$ Hz; H-6 aromático enol); 7,53 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz; $J_{\text{H-F}} = 7,0$ Hz, H-6 aromático ceto), 12,67 (s, OH enol). RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ -126,3 (s, enol), -125,9 (s, ceto). LCMS m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}^{79}\text{BrPO}_4$ ($[\text{M}]^+$) 318; encontrado 319 ($[\text{M} + \text{H}]^+$). HRMS m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}^{79}\text{BrFNaO}_4$ 340,9801 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$); encontrado 340,9797.

Etapas D

Preparación de 3-(4-bromo-2-fluoro-3-metoxifenil)-2-(ciclopropiliminometilsulfanilmetil)-3-hidroxiacrilato de etilo (14)

Se añade en porciones hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 73,7 mg, 1,92 mmoles) a una disolución enfriada (0°C) que contiene 13 (569 mg, 1,78 mmoles), isotiocianato de ciclopropilo (500 μl , 5,40 mmoles), y dimetilformamida (5,0 ml). La mezcla resultante se deja calentar hasta la temperatura ambiente con agitación toda la noche (18,5 h). Se añade yoduro de metilo (700 μl , 11,22 mmoles) a la disolución resultante para dar un precipitado en minutos. La mezcla se agita durante 24 h adicionales. La mezcla de reacción se paraliza mediante adición de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml), y se extrae con acetato de etilo (3 X 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (200 ml), se secan sobre sulfato de magnesio, y se evaporan a presión reducida para dar el producto bruto. Este material se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con 10% v/v de acetato de etilo en cloruro de metileno; R_f 0,59) para dar 586,0 mg (76% de rendimiento) de 14 como un aceite amarillo viscoso. RMN ^1H (CDCl_3): δ 0,86 (m, 2H, *c*-Pr OCH_2), 0,89 (t, $J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,98 (m, 2H, *c*-Pr CH_2), 2,52 (s, 3H, S- CH_3), 3,01 (m, 1H, *c*-Pr CH), 3,90 (q, $J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) 3,94 (d, $J_{\text{H-F}} = 1,5$ Hz, 3H, OCH_3), 6,97 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 6,5$ Hz, 1H, H-6 aromático), 7,30 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 1,5$ Hz, 1H, H-5 aromático), 11,91 (br, 1H, OH). RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ -130,4 (s). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ 8,6 (*c*-Pr CH_2), 13,5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18,1 (S- CH_3), 28,5 (*c*-Pr CH), 60,3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 61,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, OCH_3), 104,2 ($-\text{C}(\text{OH})=\text{C}(\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$), 118,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 2,5$ Hz, C-4 aromático), 123,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,5$ Hz, C-6 aromático), 127,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,5$ Hz, C-5 aromático), 131,9 (d, $J_{\text{C-F}} = 14,5$ Hz, C-1 aromático), 145,1 (d, $J_{\text{C-F}} = 13,5$ Hz, C-3 aromático), 152,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 253,0$ Hz, C-2), 167,7 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 174 ($-\text{N}=\text{C}(\text{S}-\text{CH}_3)-$), 185,5 ($-\text{C}(\text{OH})=\text{C}(\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$). LCMS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}^{79}\text{BrFNO}_4\text{S}$ ($[\text{M}]^+$) 431; encontrado 432 ($[\text{M} + \text{H}]^+$). HRMS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}^{79}\text{BrFNO}_4\text{S}$ 432,0280 ($[\text{M} + \text{H}]^+$); encontrado 432,0276.

Etapas E

Preparación de 7-bromo-1-ciclopropil-8-metoxi-2-metilsulfanil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (15)

Se añade en porciones hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 51,9 mg, 1,30 mmoles) a una disolución de 14 (527,6 mg, 1,22 mmoles) en dimetilformamida (5,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a 75°C durante 75 h, se enfría hasta la temperatura ambiente, y se paraliza mediante adición de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (75 ml). La mezcla se extrae con acetato de etilo (3 X 75 ml). Los extractos orgánicos

ES 2 358 048 T3

combinados se lavan con salmuera (75 ml), se secan sobre sulfato de magnesio, y se evaporan a presión reducida para dar 15 bruto como un sólido bronceado. Este producto es de suficiente pureza ($\geq 95\%$ mediante espectroscopía por RMN) para usarlo directamente en la etapa sintética siguiente. RMN ^1H (CDCl_3): δ 0,70 (m, 2H, *c*-Pr CH_2), 1,18 (m, 2H, *c*-Pr CH_2), 1,39 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,63 (s, 3H, S- CH_3), 3,68 (m, 1H, *c*-Pr CH), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 4,40 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,54 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H-6 aromático), 7,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H-5 aromático). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ 12,4 (br, *c*-Pr CH_2), 14,2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18,4 (S- CH_3), 37,0 (*c*-Pr CH), 60,8 (OCH₃), 61,8 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) 122,7 (CH, C-5), 123,1 (C-Br, C-7), 123,6 (C-3), 129,2 (C-4a), 129,3 (CH, C-6), 140,0 (C-8a), 147,9 (C-OCH₃, C-8), 156,3 (C-S- CH_3 , C-2), 165,5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$ 173,6 (C=O, C-4). LCMS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}^{79}\text{BrNO}_4\text{S}$ ($[\text{M}]^+$) 411; encontrado 412 ($[\text{M} + \text{H}]^+$). HRMS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}^{79}\text{BrNNaO}_4\text{S}$ 434,0038 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$); encontrado 434,0031.

Etapa F

7-bromo-1-ciclopropil-2-metanosulfinil-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (16)

Se añade en una porción ácido *m*-cloroperoxibenzoico ($\leq 77\%$, 273,5 mg, 1,22 mmoles) a una disolución de 15 etílico bruto (véase más arriba, $\sim 1,22$ mmoles) en cloruro de metileno (5,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 1 h, se diluye con cloruro de metileno (10 ml), y se lava con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora a presión reducida para dar el producto bruto. Este material se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo; R_f 0,37) para dar 290,9 mg de 16 etílico puro como un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3): δ 0,54 (m, 1H, *c*-Pr CH_2 (A)), 0,93-(m, 1H, *c*-Pr CH_2 (B)), 1,12 (m, 1H, *c*-Pr CH_2 (A)), 1,28 (m, 1H, *c*-Pr CH_2 (B)), 1,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$ 3,26 (s, 3H, S(O)- CH_3), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 3,92 (m, 1H, *c*-Pr CH), 4,40 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CHHCH}_3$ que solapa), 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H-6 aromático), 7,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H-5 aromático). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ 10,8 (br, *c*-Pr CH_2 (A)), 13,9 (br, *c*-Pr CH_2 (B)), 14,1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 35,1 (*c*-Pr CH), 41,4 (S(O)- CH_3), 61,1 (OCH₃), 62,1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 118,9 (C-3), 122,8 (CH, C-5), 123,9 (C-Br, C-7), 129,5 (C-4a), 130,0 (CH, C-6), 138,2 (C-8a), 148,3 (C-OCH₃, C-8), 164,0 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 164,1 (br, C-S(O)- CH_3 , C-2), 174,6 (C=O, C-4). LCMS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}^{79}\text{BrNO}_5\text{S}$ ($[\text{M}]^+$) 427; encontrado 428 ($[\text{M} + \text{H}]^+$). HRMS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}^{79}\text{BrNNaO}_5\text{S}$ 449,9987 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$); encontrado 449,9977.

Etapa G

Preparación de 7-bromo-9-ciclopropil-8-metoxi-9H-isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4-diona (17)

(a) Se añade en una porción hidrogenosulfuro de sodio anhidro (Alfa Aesar, 53,3 mg, 0,95 mmoles) a una disolución de dimetilformamida (4,0 ml) que contiene 16 (158,1 mg, 0,37 mmoles) a temperatura ambiente. La disolución resultante se calienta a 50°C durante 1 h, y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se paraliza mediante adición de una disolución acuosa al 5% de ácido clorhídrico (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (100 ml). El extracto orgánico se lava con salmuera (50 ml) y se evapora hasta sequedad a presión reducida para dar 7-bromo-1-ciclopropil-2-mercapto-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo bruto. $R_f \sim 0$ (acetato de etilo). LCMS m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}^{79}\text{BrNO}_4\text{S}$ ($[\text{M}]^+$) 397; encontrado 398 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

(b) Una disolución de bicarbonato de sodio (316,9 mg, 3,77 mmoles) en agua (7,5 ml) se añade a una disolución de 7-bromo-1-ciclopropil-2-mercapto-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (véase más arriba, $\sim 0,37$ mmoles) en tetrahidrofurano (7,5 ml) a temperatura ambiente. A esta mezcla se añade como un sólido y en una porción ácido hidroxilamino-*O*-sulfónico (214,7 mg, 1,90 mmoles). La disolución ámbar resultante se agita a temperatura ambiente durante 2,5 h, y se paraliza mediante adición de una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5% (50 ml). El sólido que se forma se recoge mediante filtración, se lava con una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5% (3 x 10 ml), se lava con agua destilada (3 X 10 ml), y se seca *a vacío* para dar 17 como un sólido bronceado. Este producto es de suficiente pureza ($\geq 95\%$ mediante espectroscopía de RMN ^1H) para usarlo directamente en la etapa sintética siguiente. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,00 (m, 2H, *c*-Pr CH_2), 1,20 (m, 2H, *c*-Pr CH_2), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 3,85 (m, 1H, *c*-Pr CH), 7,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H-6 aromático), 7,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H-5 aromático), 11,67 (br, 1H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 11,5 (*c*-Pr CH_2), 35,1 (*c*-Pr CH), 61,9 (OCH₃), 107,7, 122,9 (CH, C-5), 123,5 (C-Br, C-7), 127,9 (CH, C-6), 128,0 (C-4a), 136,5 (C-8a), 146,6 (C-OCH₃), 164,5, 171,1 (C=O, C-4), 171,2 (br). LCMS m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}^{79}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$ ($[\text{M}]^+$) 366; encontrado 367 ($[\text{M} + \text{H}]^+$). HRMS m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}^{79}\text{BrN}_2\text{NaO}_3\text{S}$ 388,9571 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$); encontrado 388,9577.

Etapa H

Método general para la preparación de 9-ciclopropil-8-metoxi-7-aril-9H-isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4-dionas (18)

El Compuesto 18 se prepara mediante la Reacción de Acoplamiento Cruzado de Suzuki de 17 y ácido arilborónico (R = H) o éster arilborónico (R = alquilo).

Se carga una vasija de reacción en una atmósfera de argón con 17 (0,1 mmoles), dimetilformamida (2 ml), tetrahidrofurano (2 ml), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0,01-0,02 mmoles), el éster o ácido borónico deseado (0,3-0,4 mmoles), y una disolución acuosa 1 M de bicarbonato de sodio (1-2 mmoles). La mezcla resultante se irradia con

ES 2 358 048 T3

microondas a 130°C durante 10-20 min., se deja enfriar, y se evapora hasta sequedad a presión reducida. Los residuos aislados se purifican usando HPLC preparativa para dar los productos deseados (95-99% de pureza). Los productos purificados se aíslan como sales de TFA y se convierten a las sales de hidrocioruro correspondientes mediante adición de una disolución acuosa al 5% de ácido clorhídrico, seguido de evaporación; este proceso se repite dos veces.

5

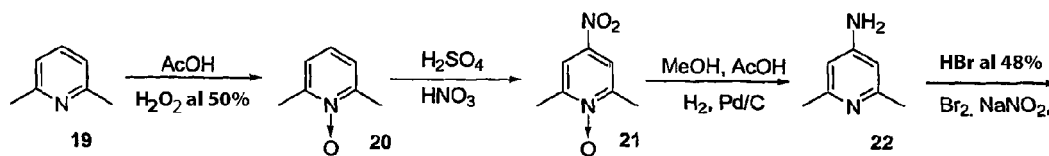
Ejemplo 3

Preparación de 9-ciclopropil-7-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-6-fluoro-9H-isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4-diona (XXIII) (25)

10

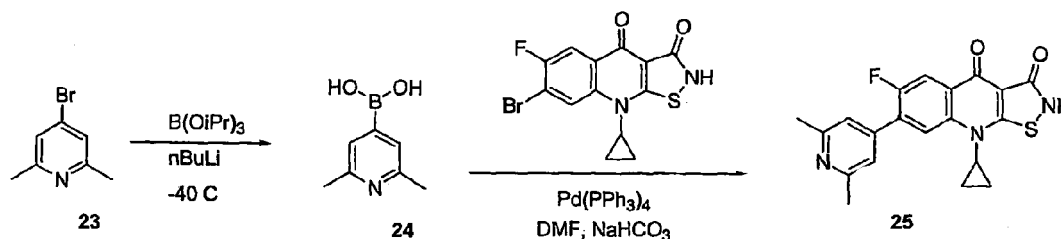
Se prepara 9-ciclopropil-7-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-6-fluoro-9H-isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4-diona (25) de acuerdo con el esquema sintético expuesto a continuación:

15



20

25



30

Etapa A

35

Preparación de 1-óxido de 2,6-lutidina (20)

Una disolución de 2,6-lutidina (19, 23 ml, 200 mmoles) y peróxido de hidrogeno al 50% (15 ml) en ácido acético glacial (100 ml) se pone a reflujo a 110°C durante 3 horas. La disolución se concentra entonces *a vacío* a 40°C hasta aproximadamente 60 ml. Se añade agua (20 ml), y el proceso de concentración se repite tres veces. La disolución concentrada se seca adicionalmente mediante un liofilizador durante la noche, produciendo 26 g de 1-óxido de 2,6-lutidina (20) que contiene aproximadamente 10% de acético ácido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,52 (s, 6H), 7,15 (m, 3H). MS, m/z 124 (M+1), 247 (2M+1).

40

Etapa B

45

Preparación de 1-óxido de 4-nitro-2,6-lutidina (21)

Una mezcla de 1-óxido de 2,6-lutidina (20, 15 g, 110 mmoles) y ácido sulfúrico concentrado (98%, 30 ml) y ácido nítrico concentrado (70%, 12 ml) se calienta a reflujo durante 3 horas. La mezcla se vierte en un gran exceso de hielo, y se extrae con cloroformo (3 x 100 ml). Los extractos de cloroformo combinados se lavan con hidróxido de sodio acuoso y agua y se secan sobre sulfato de magnesio. La eliminación del disolvente produce un sólido amarillo puro, 1-óxido de 4-nitro-2,6-lutidina (21). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,64 (s, 6H), 8,08 (s, 2H). MS, m/z 169 (M+1), 210 (M+MeCN).

50

Etapa C

55

Preparación de 4-amino-2,6-lutidina (22)

Una mezcla de 1-óxido de 4-nitro-2,6-lutidina (21, 5,1 g, 30 mmoles), paladio sobre carbón (10% de Pd, 1 g) y ácido acético (2 ml) en metanol (200 ml) se hidrogena a presión (40 psi) durante 10 horas usando un aparato de hidrogenación. La reacción es seguida con LC-MS. Después de filtrar, el filtrado se concentra. El aceite que queda se seca adicionalmente mediante liofilización, produciendo 4,5 g de 4-amino-2,6-lutidina (22), que contiene aproximadamente 15% de acético ácido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,3 (s, 6H), 7,2 (s, 2H). MS, m/z 123 (M+1), 243 (2M-1).

60

65

Etapa D

Preparación de 4-bromo-2,6-lutidina (23)

5 Se añade bromo (4 g), con agitación durante 10 minutos, a una mezcla de 4-amino-2,6-lutidina (22, 1 g, aproximadamente 6,5 mmoles) en HBr al 48% (12 ml) a -10°C , seguido de enfriamiento hasta -20°C . Se añade lentamente una disolución de nitrito de sodio (1,4 g) en agua (4 ml). La mezcla se agita a 20°C durante 1 hora, y después se calienta y se deja a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se destila. La fracción oleosa del destilado se extrae con cloroformo (3 x 10 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio. Tras filtrar, el filtrado se neutraliza en un baño de hielo usando butil-litio 2M en hexanos hasta que el pH alcanza 7. Se forma una gran cantidad de sal. Tras filtrar, el filtrado se concentra y se seca, produciendo aceite de 4-bromo-2,6-lutidina (23). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,82 (s, 6H), 7,5 (s, 2H). MS, m/z 186 y 188 (M+1).

Etapa E

15 *Preparación de ácido 4-(2,6-dimetilpiridil)borónico (24)*

Se añade butil-litio (2M en hexanos, 0,6 ml, 1,2 mmoles) a una disolución de 4-bromo-2,6-lutidina (23, 0,2 g, 1 mmoles) y borato de triisopropilo (0,28 ml, 1,2 mmoles) en disolución de tolueno (1,6 ml) y THF (0,4 ml), durante 10 min. a -40°C , en helio. La reacción se agita a -40°C durante 30 minutos y después se calienta hasta -20°C . Se añade HCl 2N (1 ml) para paralizar la reacción. La mezcla se calienta hasta la temperatura ambiente. La capa acuosa se recoge y se neutraliza usando NaOH 5M. Se añade NaCl (aproximadamente 0,4 g). La capa acuosa se extrae con THF (3 x 10 ml), y los extractos se evaporan hasta sequedad, produciendo un sólido blanco, ácido 4-(2,6-dimetilpiridil) borónico (24). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,5 (s, 6H), 7,34 (s, 2H). MS, m/z 152 (M+1).

25

Etapa F

Preparación de 9-ciclopropil-7-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-6-fluoro-9H-isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4-diona (25)

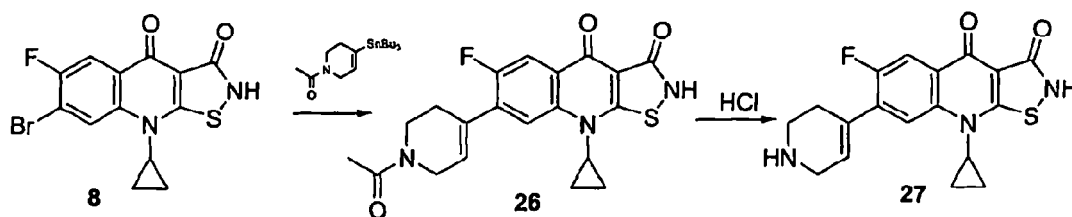
30 Una mezcla de 7-bromo-9-ciclopropil-6-fluoro-3,4-dioxoisotiazolo[5,4-b]quinolin-2(3H,4H,9H)-carboxilato de *tert*-butilo (8, 22 mg, 0,048 mmoles), ácido 4-(2,6-dimetilpiridil)borónico (5, 23 mg, 0,12 mmoles) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4 mg) en una disolución de DMF (1 ml) y NaHCO_3 1M (0,22 ml) se sella en una vasija de reacción de microondas con un agitador. Tras llenar con helio, la mezcla se somete a microondas a 100 W, 130°C durante 10 minutos. La reacción se continúa mediante LC-MS. La mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo se lava con una disolución de metanol y éter etílico (5:95) (3 x 3 ml), y se seca a vacío produciendo producto 25 puro. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,1-1,3 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$), 1,53 (s, 1H, $-\text{CH}-$), 2,47 (s, 6H, $-\text{CH}_3$), 7,27 (s, 2H, Ar), 7,93, (d, 1H, Ar), 8,2 (d, 1H, Ar). ^{19}F RMN (350 MHz, DMSO-d_6) δ 125 (s, 1F). MS, m/z 382 (M+1).

40 Ejemplo 4

Preparación de 7-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-9-ciclopropil-6-fluoro-9H-isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4-diona (27)

45

50



55 Etapa A

Preparación de 1-acetil-4-tributilestannil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Precaución: los compuestos de organoestaño son tóxicos (Buck, B.; Mascioni, A.; Que, L, Jr., Veglia, G.J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 13316-13317, y referencias citadas allí). Se prepara 1-(4-hidroxi-4-tributilestannilpiperidin-1-il)etanona usando el procedimiento de dos etapas descrito previamente (Kiely, J. S.; Lesheski, L. E.; Schroeder, M. C. Preparation of Certain 7-Substituted Quinolones. Patente U.S. 4.945.160, 31 de julio de 1990). Debido a que la formación de 1-(4-hidroxi-4-tributilestannilpiperidin-1-il)etanona es reversible, este compuesto se usa inmediata después de su aislamiento (sin purificación) para generar 1-acetil-4-tributilestannil-1,2,3,6-tetrahidropiridina. El material bruto aislado se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con 5% de metanol en cloruro de metileno; R_f 0,30 (inactivo a UV)) para dar el producto del título como un aceite amarillo. RMN ^1H (CDCl_3 , 50°C): δ 0,89 (m, 15H, Bu), 1,33 (m, 6H, Bu), 1,50 (m, 6H, Bu), 2,07 (s, 3H, $\text{NC}(\text{O})\text{CH}_3$), 2,31 (m, 2H, H-2), 3,55 (m, 2H, H-3), 4,01 (m, 2H, H-6), 5,76 (m, 1H, H-5). Los datos espectroscópicos de RMN ^1H recogidos a temperatura ambiente

65

ES 2 358 048 T3

igualan a los descritos en la bibliografía, en la que se detectan dos isómeros conformacionales. LCMS m/z calculado para $C_{19}H_{37}NO^{120}Sn$ ($[M]^+$) 415; encontrado 416 ($[M+H]^+$).

Etapa B

5

Preparación de 7-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-9-ciclopropil-6-fluoro-9H-isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4-diona (26)

Una mezcla que contiene 7-bromo-9-ciclopropil-6-fluoro-9H-isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4-diona (7, 100,0 mg, 0,28 mmoles), 1-acetil-4-tributylestannil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (190,0 mg, 0,46 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) (16,0 mg, 0,014 mmoles), y dimetilformamida (6,0 ml) se rocía con gas argón y se irradia con microondas (5 X irradiaciones de 10 min. a 130°C). (Para los experimentos de acoplamiento cruzado descritos previamente usando C con calentamiento térmico convencional, véase: (a) Laborde, E.; Kiely, J. S.; Culbertson, T. P.; Lesheski, L. E. J. Med. Chem. 1993, 36, 1964-1970. (b) Kiely, J. S.; Laborde, E.; Lesheski, L. E.; Bucsh, R. A. J. Heterocyclic Chem. 1991, 28, 1581-1585. (c) Laborde, E.; Kiely, J. S.; Lesheski, L. E.; Schroeder, M. C. J. Heterocyclic Chem. 1990, 28, 191-198). La disolución amarilla resultante se evapora hasta sequedad a presión reducida (~6 mm Hg, 60°C). El sólido recuperado se disuelve en una mezcla que contiene 10% de metanol en cloruro de metileno (10 ml), se precipita vía adición de hexanos (100 ml), y se recoge mediante filtración. Este proceso se repite una vez. El producto se purifica adicionalmente mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con 10% de metanol en cloruro de metileno, R_f 0,50) para dar 26 puro como un sólido amarillo (98% de pureza mediante HPLC). P.f. 243-244°C. RMN 1H ($CDCl_3/CD_3OD$ (12:1 v/v), 50°C): δ 1,32 (m, 2H, *c*-Pr CH_2), 1,45 (m, 2H, *c*-Pr CH_2), 2,18 (s, 3H, $NC(O)CH_3$), 2,65 (m, 2H, NCH_2CH_2), 3,45 (m, 1H, *c*-Pr CH), 3,73 (m, 1H, NCH_2CH_2), 3,87 (m, 1H, NCH_2CH_2), 4,23 (m, 1H, NCH_2CH), 4,31 (m, 1H, NCH_2CH), 6,19 (m, 1H, NCH_2CH), 7,88 (d, $J_{H-F} = 6,0$ Hz, 1H, quinolona H-8), 8,08 (d, $J_{H-F} = 11,0$ Hz, 1H, H-5 quinolona). RMN $^{19}F\{^1H\}$ ($CDCl_3/CD_3OD$ (12:1 v/v), 50°C): δ -119,4 (s). Los datos espectroscópicos de RMN recogidos a temperatura ambiente indican que están presentes dos isómeros conformacionales. LCMS m/z calculado para $C_{20}H_{18}FN_3O_3S$ ($[M]^+$) 399; encontrado 400 ($[M + H]^+$). HRMS m/z calculado para $C_{20}H_{18}FN_3NaO_3S$ ($[M + Na]^+$) 422,0951; encontrado 422,0951.

Etapa C

30

Preparación de 7-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-9-ciclopropil-6-fluoro-9H-isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4-diona (27)

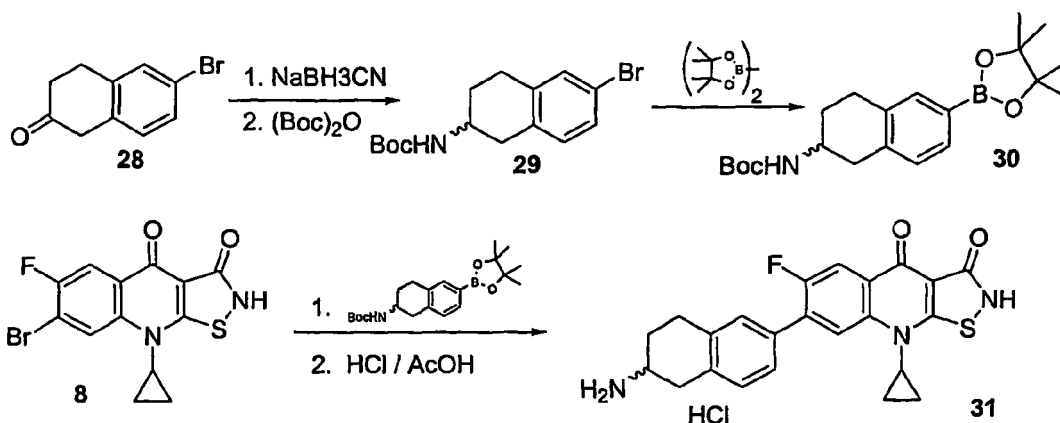
Se disuelve el Compuesto 26 (11,1 mg, 0,028 mmoles) parcialmente en una disolución acuosa de ácido clorhídrico (6 M, 3,0 ml) en aire, y se calienta a 90°C para dar una disolución ámbar. Después de 22 h de calentamiento, el disolvente se separa a presión reducida. El residuo se disuelve en agua (~3 ml) y se valora hasta pH 7 con hidróxido de sodio diluido. El sólido precipitado se recoge mediante filtración, se lava con agua (2 X 10 ml), y se seca *a vacío* para dar 27 como un sólido amarillo (98% de pureza mediante HPLC). P.f. >241-242°C desc. RMN 1H ($DMSO-d_6/\text{ácido acético-}d_4$ (5:1 v/v)): δ 1,19 (m, 2H, *c*-Pr CH_2), 1,29 (m, 2H, *c*-Pr CH_2), 2,72 (m, 2H, NCH_2CH_2), 3,33 (m, 2H, NCH_2CH_2), 3,54 (m, 1H, *c*-Pr CH), 3,80 (m, 2H, NCH_2CH), 6,21 (m, 1H, NCH_2CH), 7,87 (br, 1H, aromático), 7,91 (br, 1H, aromático). RMN $^{19}F\{^1H\}$ ($DMSO-d_6/\text{ácido acético-}d_4$ (5:1 v/v)): δ -121,4 (s). LCMS m/z calculado para $C_{18}H_{16}FN_3O_2S$ ($[M]^+$) 357; encontrado 358 ($[M + H]^+$). HRMS m/z calculado para $C_{18}H_{16}FN_3NaO_2S$ ($[M+Na]^+$) 380,0845; encontrado 380,0847.

45

Ejemplo 5

Preparación de (rac)-7-(6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-9-ciclopropil-6-fluoro-9H-isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4-diona (31)

50



ES 2 358 048 T3

Etapa A

Preparación de *(rac)*-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamato de *terc*-butilo (29)

5 (a) Se prepara *(rac)*-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamina a partir de 6-bromo-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (28) vía un procedimiento general descrito previamente para la aminación reductiva de cetonas usando NaBH₃CN como el agente reductor. (Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 2897-2904.). La pureza de este material (aceite marrón) fue >95%, según se determinó mediante espectroscopía RMN ¹H, y se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,45 (br, 2H, NH₂), 1,56 (m, 1H, H-3), 1,98 (m, 1H, H-3), 2,47 (dd, *J* = 16,0 Hz, 9,5 Hz, 1H, H-1), 2,82 (m, 2H, H-4), 2,93 (dd, *J* = 16,0 Hz, 4,5 Hz, 1H, H-1), 3,16 (m, 1H, H-2), 6,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-8), 7,22 (m, 2H, H-5 y H-7 se solapan). RMN ¹³C (CDCl₃): δ 27,8 (CH₂, C-4), 32,5 (CH₂, C-3), 38,9 (CH₂, C-1), 47,0 (CH, C-2), 119,3 (C-Br, C-6), 128,7 (CH, C-7), 130,9 (CH, C-8), 131,4 (CH, C-5), 134,3 (C-8a), 138,2 (C-4a). LCMS *m/z* calculado para C₁₀H₁₂BrN ([M]⁺) 225; encontrado 226 ([M + H]⁺).

15 (b) Se añade en una porción dicarbonato de di-*terc*-butilo (575,7 mg, 2,64 mmoles) en cloruro de metileno (5,0 ml) a una disolución de cloruro de metileno (7,0 ml) a temperatura ambiente que contiene *(rac)*-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamina (591,6 mg, 2,62 mmoles) y trietilamina (1,1 ml, 7,89 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 19 h en aire, la disolución ámbar resultante se diluye con cloruro de metileno (25 ml), se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 50 ml), se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. La pureza de 29 aislado fue >95%, según se determinó mediante espectroscopía RMN ¹H, y se usó sin purificación adicional. P.f. 107-108°C. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,70 (m, 1H, H-3), 2,04 (m, 1H, H-3), 2,55 (dd, *J* = 16,5 Hz, 8,5 Hz, 1H, H-1), 2,84 (pseudo t, *J* = 6,5 Hz, 2H, H-4), 3,05 (dd, *J* = 16,5 Hz, 5,0 Hz, 1H, H-1), 3,94 (br, 1H, H-2), 4,58 (br, 1H, NH), 6,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-8), 7,22 (m, 2H, H-5 y H-7 se solapan). RMN ¹³C (CDCl₃): δ 27,1 (CH, C-4), 28,4 (C(CH₃)₃), 28,7 (CH₂, C-3), 35,6 (CH₂, C-1), 46,0 (CH, C-2), 79,4 (C(CH₃)₃), 119,6 (C-Br, C-6), 128,9 (CH, C-7), 131,0 (CH, C-8), 131,5 (CH, C-5), 133,3 (C-8a), 137,8 (C-4a), 155,3 (NHCO₂). LCMS *m/z* calculado para C₁₅H₂₀BrNO₂ ([M]⁺) 325; encontrado 311 ([M - C₄H₇ + CH₃CN]⁺, 22%), 270 ([M - C₄H₇]⁺, 81%), 267 ([M - C₅H₇O₂ + CH₃CN]⁺, 43%), 226 ([M - C₅H₇O₂]⁺, 100%), 209 ([M - C₅H₁₀NO₂]⁺, 94%).

Etapa B

Preparación de *(rac)*-(6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamato de *terc*-butilo (30)

35 El compuesto del título, 30, se prepara vía reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio de 29 con bis(picolato)diboro usando procedimientos conocidos. (Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaoura, N. J. Org. Chem. 1995, 60, 7508-7510.) El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con 2% (v/v) de metanol en cloruro de metileno; *R_f* 0,41) para dar *(rac)*-[6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de *terc*-butilo puro como un sólido cristalino, blancuzco. P.f. 53-54°C. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,33 (s, 12H, OC(CH₃)₂C(CH₃)₂O), 1,45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,73 (m, 1H, H-3), 2,06 (m, 1H, H-3), 2,64 (dd, *J* = 16,5 Hz, 8,0 Hz, 1H, H-1), 2,88 (pseudo t, *J* = 6,5 Hz, 2H, H-4), 3,12 (dd, *J* = 16,5 Hz, 5,0 Hz, 1H, H-1), 3,97 (br, 1H, H-2), 4,58 (br, 1H, NH), 7,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-8), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-7), 7,56 (s, 1H, H-5). RMN ¹³C (CDCl₃): δ 24,8 (OC(CH₃)₂C(CH₃)₂O), 26,9 (br, CH₂, C-4), 28,4 (C(CH₃)₃), 29,1 (br, CH₂, C-3), 36,3 (br, CH₂, C-1), 46,1 (br, CH, C-2), 79,3 (br, C(CH₃)₃), 83,7 (OC(CH₃)₂C(CH₃)₂O), 126,3 (br, C-B, C-6), 129,0 (CH, C-8), 132,1 (CH, C-7), 134,9 (C-4a), 135,4 (CH, C-5), 137,8 (C-8a), 155,3 (NHCO₂). LCMS *m/z* calculado para C₂₁H₃₂BNO₄ ([M]⁺) 373; encontrado 359 ([M - C₄H₇ + CH₃CN]⁺, 21%), 318 ([M - C₄H₇]⁺, 37%), 315 ([M - C₅H₇O₂ + CH₃CN]⁺, 100%), 274 ([M - C₅H₇O₂]⁺, 82%), 257 ([M - C₅H₁₀NO₂]⁺, 72%).

Etapa C

Preparación de *(rac)*-7-(6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-9-ciclopropil-6-fluoro-9H-isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4-diona (31)

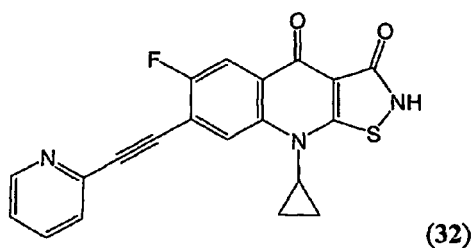
55 (a) Una mezcla que contiene 7-bromo-9-ciclopropil-6-fluoro-9H-isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4-diona (8) (31,8 mg, 0,090 mmoles), 30 (68,0 mg, 0,182 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (7,2 mg, 0,006 mmoles), dimetilformamida (1,5 ml), y una disolución acuosa 1 M de bicarbonato de sodio (360 μl, 0,360 mmoles) se rocía con gas argón y se irradia con microondas (5 min. de irradiación a 120°C). La mezcla gelatinosa verde resultante se filtró y se evaporó hasta sequedad a presión reducida (~6 mm de Hg, 40°C). El residuo recuperado (aceite naranja) se lava con éter dietílico (10 ml) para dar un sólido amarillo. Este material se disuelve en una mezcla que contiene 25% de metanol en cloroformo (2,0 ml), se precipita vía adición de éter dietílico (10 ml), y se recoge mediante filtración; este proceso se repite una vez. El producto se lava adicionalmente con agua (2 X 10 ml) y se seca *a vacio* para dar *(rac)*-[6-(9-ciclopropil-6-fluoro-3,4-dioxo-2,3,4,9-tetrahidro-isotiazolo[5,4-b]quinolin-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de *terc*-butilo como un sólido amarillo (93% de pureza mediante HPLC; el material que queda es 9-ciclopropil-6-fluoro-9H-isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4-diona). RMN ¹H (CDCl₃/CD₃OD (12:1 v/v), 50°C): δ 1,10 (m, 2H, *c*-Pr CH₂), 1,21 (m, 2H, *c*-Pr CH₂), 1,48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,76 (m, 1H, H-3), 2,10 (m, 1H, H-3), 2,68 (m, 1H, H-1), 2,86 (m, 2H, H-4), 3,08 (m, 1H, *c*-Pr CH), 3,12 (m, 1H, H-1), 3,94 (m, 1H, H-2), 7,11 (m, 1H, aromático), 7,20 (m, 2H, aromático), 7,71 (m, 1H, aromático), 7,92 (m, 1H, aromático). RMN ¹⁹F{¹H} (CDCl₃/CD₃OD (12:1 v/v), 50°C): δ -123,8 (s). Los espectros de RMN recogidos a temperatura ambiente contienen señales sin resolver, anchas. LCMS *m/z* calculado para C₂₈H₂₈FN₃O₄S ([M]⁺) 521; encontrado 522 ([M + H]⁺).

ES 2 358 048 T3

(b) Se añade, en aire, una disolución de cloruro de hidrógeno en ácido acético (1 M, 1,8 ml) a temperatura ambiente a una disolución de cloruro de metileno (0,6 ml) que contiene (*rac*)-[6-(9-ciclopropil-6-fluoro-3,4-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-isotiazolo[5,4-*b*]quinolin-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de *tert*-butilo (11,4 mg, 0,022 mmoles). Unos minutos después de la adición de cloruro de hidrógeno comienza a aparecer un precipitado amarillo. Tras agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h, se añade cloruro de metileno adicional (2 ml). El precipitado se recoge mediante filtración, se lava con cloruro de metileno (4 X 5 ml), y se seca *a vacío* para dar 31 puro (97% de pureza mediante análisis por HPLC) como un polvo amarillo. P.f. >257-258°C desc., RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 60°C): δ 1,21 (m, 2H, *c*-Pr CH₂), 1,29 (m, 2H, *c*-Pr CH₂), 1,80 (m, 1H, H-3), 2,12 (m, 1H, H-3), 2,83 (dd, *J* = 17,0 Hz, 10,0 Hz, 1H, H-1), 2,90 (m, 2H, H-4), 3,13 (dd, *J* = 17,0 Hz, 6,0 Hz, 1H, H-1), 3,46 (m, 1H, H-2), 3,57 (m, 1H, *c*-Pr CH), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-8), 7,37 (s, 1H, H-5), 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-7), 7,93 (d, *J*_{H-F} = 10,5 Hz, 1H, ITQ H-5), 8,01 (d, *J*_{H-F} = 6,5 Hz, 1H, ITQ H-8). RMN ¹⁹F{¹H} (DMSO-*d*₆, 60°C): δ -123,3 (s). Los espectros de RMN recogidos a temperatura ambiente contienen señales sin resolver, anchas. LCMS *m/z* calculado para C₂₃H₂₀FN₃O₂S ([M]⁺) 421; encontrado 422 ([M + H]⁺). HRMS *m/z* calculado para C₂₃H₂₀FN₃NaO₂S ([M + Na]⁺) 444,1158; encontrado 444,1152.

Ejemplo 6

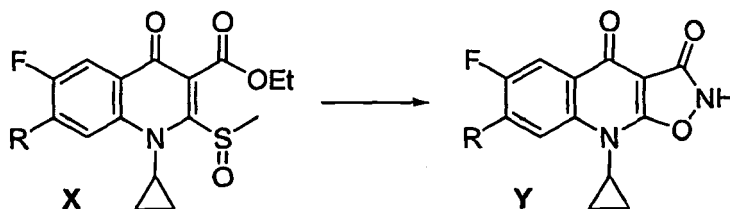
Preparación de 9-ciclopropil-6-fluoro-7-(2-(piridin-2-il)etnil)isotiazolo[5,4-*b*]quinolin-3,4(2H,9H)-diona (Compuesto 60)



Se añade Pd(PPh₃)₄ (4,5 mg) a una disolución agitada de 7-bromo-9-ciclopropil-6-fluoro-9H-isotiazolo[5,4-*b*]quinolin-3,4-diona (23 mg, 0,065 mmoles) en DMF (1 ml), seguido de la adición de 2-etnilpiridina (2 equivalentes, 0,13 mmoles) y diisopropilamina (0,15 ml.) en argón a temperatura ambiente. El tubo de reacción se sella y después se agita en un microondas (100 W, 90°C) hasta su terminación según se monitoriza mediante LC/MS. La mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se concentra *a vacío*. El residuo se disuelve en una mezcla de DMF:CHCl₃:MeOH (1:8:1) y se precipita añadiendo éter dietílico (1-2 ml). Este proceso se repite tres a cinco veces. El sólido resultante, 9-ciclopropil-6-fluoro-7-(2-(piridin-2-il)etnil)isotiazolo[5,4-*b*]quinolin-3,4(2H,9H)-diona, se lava con agua para eliminar la sal. El producto se seca y se analiza. Se puede necesitar HPLC para obtener el producto adecuadamente puro.

Ejemplo 7

Preparación de 9-ciclopropil-7-sustituidas-6-fluoro-9H-isoxazolo[5,4-*b*]quinolin-3,4-dionas



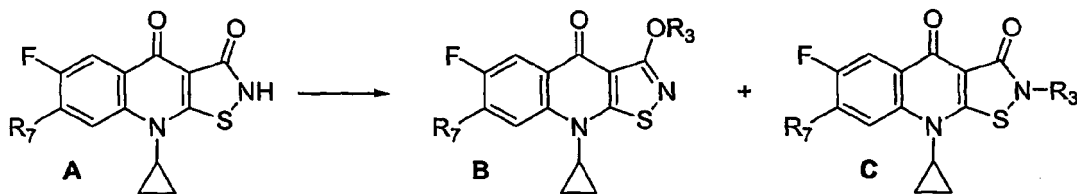
Una disolución de éster etílico del ácido 1-ciclopropil-7-sustituido-6-fluoro-2-metanosulfinil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (X) (10 mg, 0,023 mmoles), hidroxixurea (3 mg, 0,039 mmoles) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) (6 μl, 0,04 mmoles) en metanol (5 ml) se agita toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se evapora hasta sequedad *a vacío*. El residuo resultante se lava con acético ácido al 2%. El sólido que queda, (9-ciclopropil-7-sustituido-6-fluoro-9H-isoxazolo[5,4-*b*]quinolin-3,4-diona, (Y) se recoge y se seca *a vacío*.

Ejemplo 8

Procedimiento para la *N*- y *O*-alquilación de isotiazoloquinolonas

5

10



15

20

Se añaden secuencialmente carbonato de cesio (0,25 mmoles) y haluro de alquilo (0,10-0,50 mmoles) a una disolución de isotiazoloquinolona (A) (0,10 mmoles) en dimetilformamida (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita durante 18 h. La mezcla de reacción se paraliza con agua (100 ml), y el producto se extrae con acetato de etilo (3 X 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (100 ml), se secan sobre sulfato de magnesio, y se evaporan a presión reducida para dar mezclas de las isotiazoloquinolonas deseadas *O*- (B, principal) y *N*-alquiladas (C, secundaria). La mezcla se separa en los productos *O*- y *N*-alquilados individuales mediante cromatografía en columna.

25

Ejemplo 9

Compuestos adicionales de fórmula I y fórmula II

30

Los siguientes compuestos, mostrados en la Tabla I, se obtienen mediante los métodos descritos en los Ejemplos 1 a 8. Aquellos de pericia normal en la técnica reconocerán que los procedimientos y materiales de partida pueden variar a fin de obtener los compuestos descritos aquí.

35

(Tabla pasa a página siguiente)

40

45

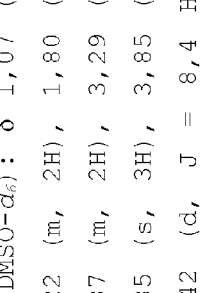
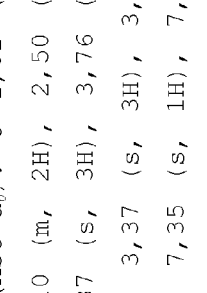
50

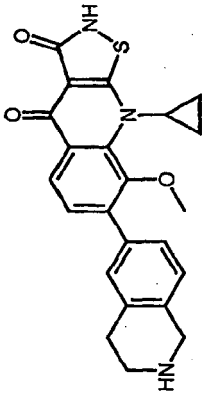
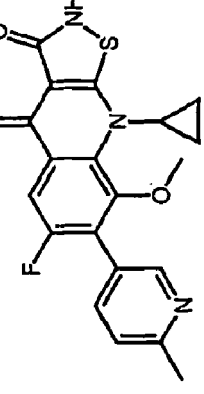
55

60

65

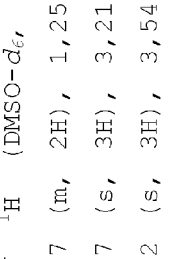
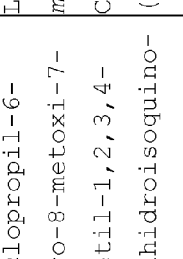
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

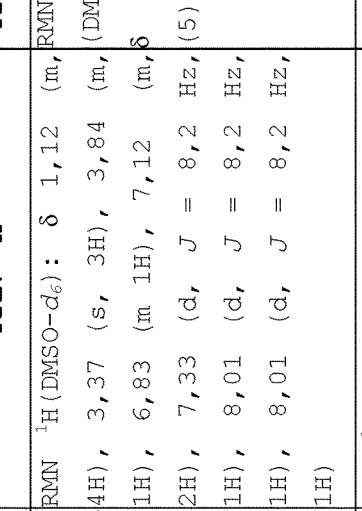
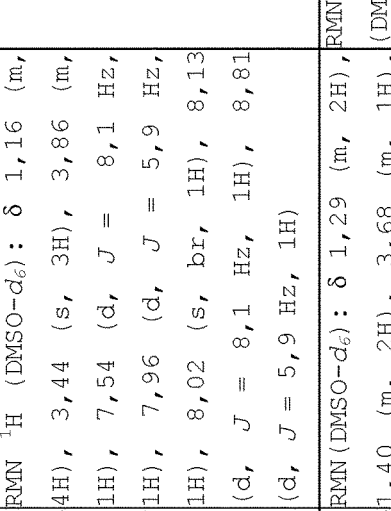
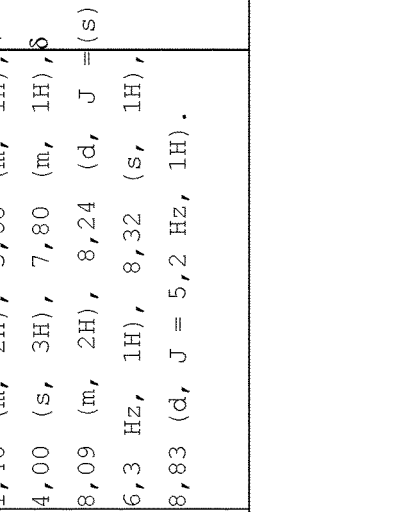
N°	Estructura	Nombre	MS	RMN ¹ H	RMN ¹⁹ F
33		9-ciclopropil-6-metoxi-7-(4-(piperidin-1-ilme-til)fenil)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona	LCMS (APCI): m/z calc. para C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₃ S [M ⁺] 461,58; Encon-trado ([M+H] ⁺) 462,10	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,07 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 1,80 (m, 6H), 2,87 (m, 2H), 3,29 (m, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H)	
34		9-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(2-metilpiridin-4-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona	LCMS (APCI): m/z calc. para C ₂₆ H ₂₆ FN ₃ O ₃ S 7,28 (d, J _{H-H} = 0,5 Hz, 1H), (m, 1H), 7,37 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,76 (s, 1H), 7,75 (d, J _{H-F} = 397,42; Encon-trado ([M+H] ⁺) 398,54	RMN ¹ H (MSO-d ₆): δ 1,01 (m, 2H), 1,10 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,76 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,37 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,55 (d, J _{H-H} = 5,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J _{H-H} = 5,0 Hz, 1H)	RMN ¹⁹ F (DMSO-d ₆): -119,0

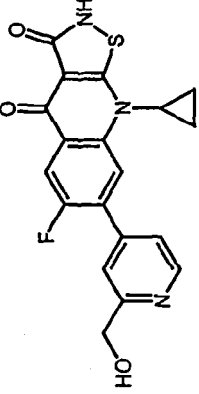
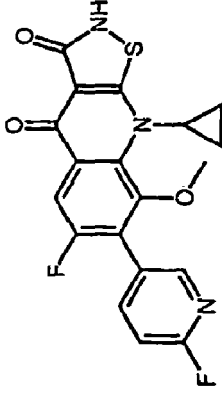
N°	Estructura	Nombre	MS	RMN ¹ H	RMN ¹⁹ F
35		9-ciclopropil-8-metoxi-7-(1,2,3,4-tetrahidroisocuinolin-6-yl)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona	LCMS (APCI): m/z calc. para C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃ S [M] ⁺ 419,50; Encontrado ([M+H] ⁺) 420,54	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,06 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H)	
36		9-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(6-metilpiridin-3-yl)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-dione	LCMS (APCI): m/z calc. para C ₂₀ H ₁₆ FN ₃ O ₃ S [M] ⁺ 397,42; Encontrado ([M+H] ⁺) 398,07	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,15 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 8,36 (d, J _{H,F} = 9,1 Hz, 1H), 8,36 (d, J _{H,F} = 9,1 Hz, 1H), 8,80 (s, br, 1H)	RMN ¹⁹ F (DMSO-d ₆): -119,2 (s) -119,2 (s)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

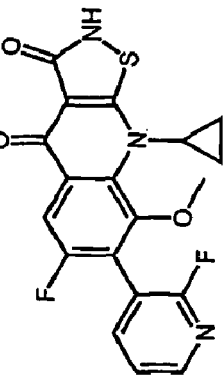
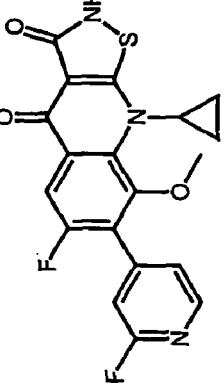
N°	Estructura	Nombre	MS	RMN ¹ H	RMN ¹⁹ F
37		9-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-((R)-1-metilisoindolin-5-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona	LCMS (APCI): m/z calc. para C ₂₃ H ₂₀ FN ₃ O ₃ S [M ⁺] 437,49; Encontrado ([M+H] ⁺) 438,49	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,06 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 1,65 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,81 (m, 1H), 4,48-4,67 (s) (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,79 (d, J = 9,5 Hz, 1H)	RMN ¹⁹ F (DMSO-d ₆): δ -118,7
38		9-ciclopropil-6-fluoro-7-(isoindolin-5-il)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona	LCMS (APCI): m/z calc. para C ₂₃ H ₂₀ FN ₃ O ₃ S [M ⁺] 423,20; Encontrado ([M+H] ⁺) 424,17	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,06 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,82 (m, 1H), 4,59 (m, 4H), 7,49-7,60 (m, 3H), 7,79 (d, J = 9,5 Hz, 1H)	RMN ¹⁹ F (DMSO-d ₆): δ -118,7
39		9-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-6-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-	LCMS m/z calc. para C ₂₃ H ₂₀ FN ₃ O ₃ S [M ⁺] 437; Encontrado ([M+H] ⁺) 437,49	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,06 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,78 (d, J = 9,5 Hz, 1H)	RMN ¹⁹ F (DMSO-d ₆): δ -118,7

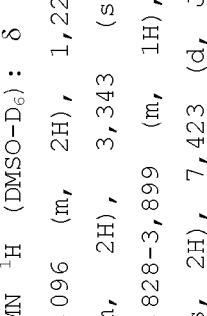
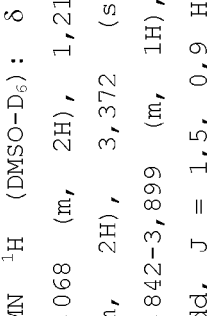
N°	Estructura	Nombre	MS	RMN ¹ H	RMN ¹⁹ F
40		<p>3,4 (2H, 9H) -diona</p> <p>9-ciclopropil-8-metoxi-7-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-yl)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4 (2H, 9H) -diona</p>	<p>LCMS (APCI): RMN ¹H (DMSO-d₆, 80 °C): δ</p> <p>m/z calc. para C₂₄H₂₃N₃O₃S ([M]⁺) 433; Encontrado 434</p> <p>(M + encontra-do 434 ([M+7,49-7,60 H]⁺) 1H).</p>	<p>RMN ¹H (DMSO-d₆, 80 °C): δ</p> <p>1,07 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 4,44 (3, 2H), [M+7,49-7,60 (m, 2H), 8,09 (m, 1H).</p>	
41		<p>9-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-yl)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4 (2H, 9H) -diona</p>	<p>LCMS (APCI): RMN ¹H (DMSO-d₆, 80 °C): δ</p> <p>m/z calc. para C₂₄H₂₂FN₃O₃S ([M]⁺) 451; Encontrado 452</p> <p>([M+H]⁺)</p>	<p>RMN ¹H (DMSO-d₆, 80 °C): δ</p> <p>1,08 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 7,34-7,45 m, (m, 3H), 7,81 (d, , J_{H-F} = 9,5 Hz, 1H).</p>	<p>¹⁹F</p> <p>δ-</p> <p>117,8 (s)</p>

N°	Estructura	Nombre	MS	RMN ¹ H	RMN ¹⁹ F
42		7-(3-amino-4-fluorofenil)-9-ciclopropil-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona	LCMS (APCI): RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,12 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H) m/z calc. para C ₂₀ H ₁₆ FN ₃ O ₃ S [M] ⁺ 397,42; Encontrado ([M+H] ⁺) 398,10	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,12 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H)	RMN ¹⁹ F (DMSO-d ₆): δ -135,4
43		9-ciclopropil-8-metoxi-7-2-metilpiridin-4-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona	LCMS (APCI): RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,16 (m, 4H), 3,44 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,02 (s, br, 1H), 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,9 Hz, 1H)	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,16 (m, 4H), 3,44 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,02 (s, br, 1H), 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,9 Hz, 1H)	
44		Oxima del (E)-4-(9-ciclopropil-6-fluoro-3,4-dioxo-2,3,4,9-tetrahidroquinolin-7-il)picolinaldehído	LCMS m/z calc. Para C ₂₀ H ₁₅ FN ₄ O ₃ S ([M] ⁺) 410; Encontrado 411; ([M+H] ⁺)	RMN (DMSO-d ₆): δ 1,29 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 7,80 (m, 1H), 8,09 (m, 2H), 8,24 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H)	RMN ¹⁹ F (DMSO-d ₆): δ -123,7

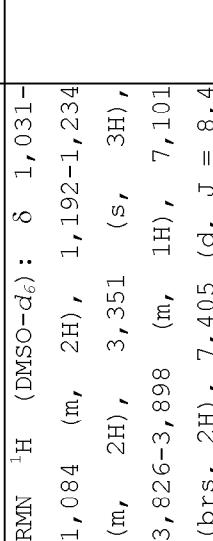
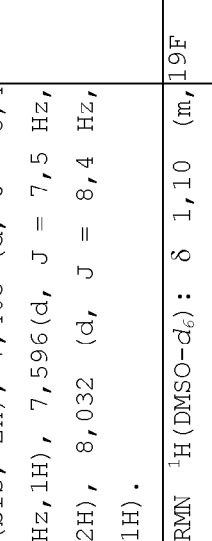
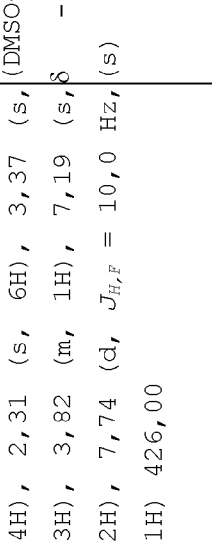
N°	Estructura	Nombre	MS	RMN ¹ H	RMN ¹⁹ F
45		9-ciclopropil-6-fluoro-7-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-trado 384 (1M + diona	LCMS m/z calc. para C ₁₉ H ₁₄ FN ₃ O ₃ S ([M] ⁺) 383; [H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,21 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,36 (bs, δ 7,77 (d, J = 5,3 Hz, (s) 1H), 7,91 (m, 1H), 8,01 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 5,3 Hz, 1H).	RMN ¹⁹ F (DMSO-d ₆): δ -123,5
46		9-ciclopropil-6-fluoro-7-(6-fluoropiridin-3-il)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona	LCMS (APCI) m/z calc. para C ₁₉ H ₁₃ F ₂ N ₃ O ₃ S ([M] ⁺) 401,39; Encontrado ([M+H] ⁺) 402,03	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ,14 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,82 (m, 1H), 7,40 (dd, J ₁ = 8,3 Hz, J ₂ = 2,7 Hz, 1H), 7,83 (d, (s), - J _{H,F} = 9,8 Hz, 1H), 8,21 (t, 69,14 (s), J = 8,3 Hz, -1H), 8,83 (s, br, 1H)	RMN ¹⁹ F (DMSO-d ₆): δ -119,3

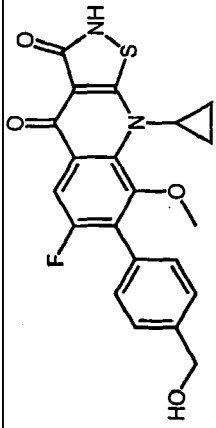
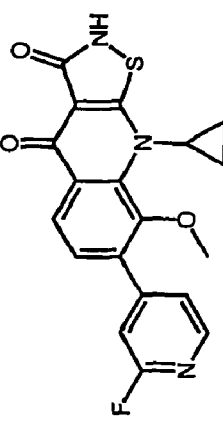
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

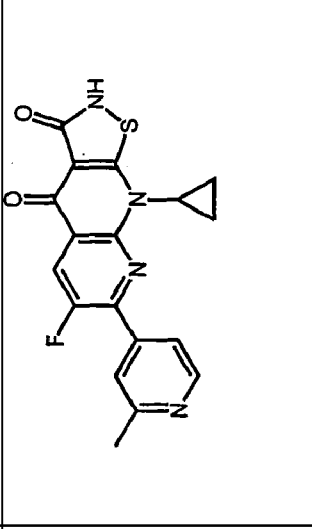
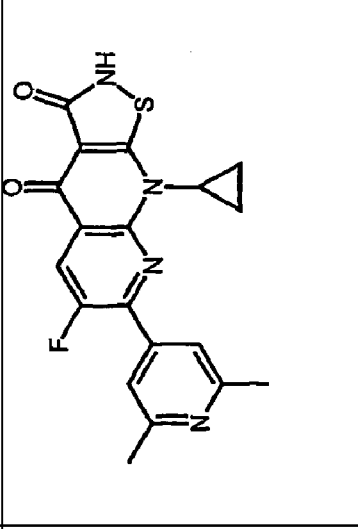
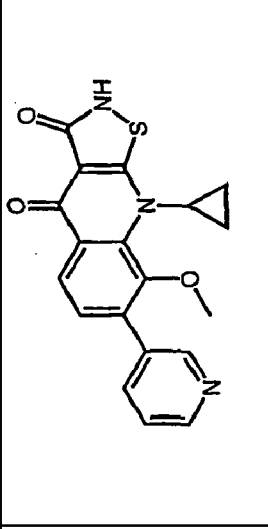
N°	Estructura	Nombre	MS	RMN ¹ H	RMN ¹⁹ F
47		9-ciclopropil-6-fluoro-7-(2-fluoropiridin-3-il)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin	LCMS (APCI): (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,82 RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆): (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,82 RMN ¹ H (DMSO- <i>m</i> , 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> ₁ = 8,2 (DMSO- <i>d</i> ₆): <i>d</i> ₆): δ 1,12Hz, <i>J</i> ₂ = 2,7 Hz, 1H), 7,83 (d, δ -119,0 m/z calc. para <i>J</i> _{H,F} = 9,9 Hz, 1H), 8,21 (t, (s), -70,1 C ₁₉ H ₁₃ F ₂ N ₃ O ₃ S [M ⁺] 401,39 encontrado ([M+H] ⁺) 3,4 (2H, 9H) - diona 402,02 1H), 8,43 (s, br, 1H)	(m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,82 (m, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> ₁ = 8,2 (d, δ -119,0 (t, (s), -70,1 (s) (s)	¹⁹ F (DMSO- <i>d</i> ₆): (DMSO- <i>d</i> ₆): (DMSO- <i>d</i> ₆): (s), -69,2 (s) (s)
48		9-ciclopropil-6-fluoro-7-(2-fluoropiridin-4-il)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona	LCMS (APCI): RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,14 (m, m/z calc. para 4H), 3,45 (s, 3H), 3,82 (m, C ₁₉ H ₁₃ F ₂ N ₃ O ₃ S 1H), 7,43 (s, 1H), 7,55 (d, δ -120,0 [M ⁺] 401,39; Encontrado ([M+H] ⁺) 402,00 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,43 (d, (s), -69,2 <i>J</i> _{H,F} = 9,6 Hz, 1H), 8,43 (d, (s) <i>J</i> = 5,1 Hz, Hz, 1H), 8,43 (d, (s) (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H)	(m, 1,14 (m, (m, 3,82 (m, (d, δ -120,0 (d, (s), -69,2 (d, (s) (s) (s)	¹⁹ F (DMSO- <i>d</i> ₆): (DMSO- <i>d</i> ₆): (DMSO- <i>d</i> ₆): (s), -69,2 (s) (s)

N°	Estructura	Nombre	MS	RMN ¹ H	RMN ¹⁹ F
49		9-ciclopropil-7-(4-(hidroximetil)fenil)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona	LCMS m/z calc. C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₄ S 394; encontra-se do [M+H]	RMN ¹ H (DMSO-D ₆): δ 1,072-1,096 (m, 2H), 1,222-1,269 (m, 2H), 3,343 (s, 3H), 3,828-3,899 (m, 1H), 4,586 (s, 2H), 7,423 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,464 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,626 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,056 (d, J = 8,1 Hz, 1H)	-
50		9-ciclopropil-7-(3-(hidroxifenil)-8-metoxisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona	LCMS m/z calc. para C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₄ S ([M] ⁺) 380; Encontra-se do [M+H] (t,	RMN ¹ H (DMSO-D ₆): δ 1,058-1,068 (m, 2H), 1,213-1,234 (m, 2H), 3,372 (s, 3H), 3,842-3,899 (m, 1H), 6,828 (dd, J = 1,5, 0,9 Hz, 1R), 7,039-7,062 (m, 2H), J = 8,1 Hz, 1H), 7,377 (d, 8,4 Hz, 1H), 8,036 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,575 (brs, 1H)	-

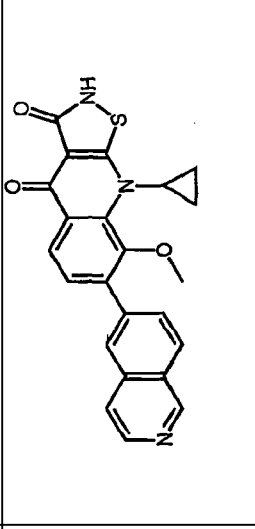
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

N°	Estructura	Nombre	MS	RMN ¹ H	RMN ¹⁹ F
51		7-(4-amino-3,5-ciclopropil-8-metoxilisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona	LCMS m/z calc. para C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃ S ([M] ⁺) 379; Encontrado [M+H]	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,031-1,084 (m, 2H), 1,192-1,234 (m, 2H), 3,351 (s, 3H), 3,826-3,898 (m, 1H), 7,101 (brs, 2H), 7,405 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,596 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,032 (d, J = 8,4 Hz, 1H).	
52		7-(4-amino-3,5-dimetilfenil)-9-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxilisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona	LCMS (APCI): m/z calc. para C ₂₂ H ₂₀ FN ₃ O ₃ S [M] ⁺ 425, 48; Encontrado ([M+H] ⁺)	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,10 (m, 4H), 2,31 (s, 6H), 3,37 (s, 3H), 3,82 (m, 1H), 7,19 (s, δ -118,4 Hz, 2H), 7,74 (d, J _{H,F} = 10,0 Hz, (s) 1H) 426,00	RMN ¹⁹ F (DMSO-d ₆): δ -118,4
53		7-(4-amino-3,5-dimetilfenil)-9-ciclopropil-6-fluoroisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona	LCMS (APCI): m/z calc. para C ₂₁ H ₁₈ FN ₃ O ₃ S [M] ⁺ 395, 46; Encontrado ([M+H] ⁺)	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,29 (m, 4H), 2,28 (s, 6H), 3,82 (1H), 7,28 (s, 2H), 7,90 (d, J _{H,F} = δ -118,4 Hz, 2H), 7,28 (s, 2H), 7,90 (d, d ₆): δ -118,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,9 Hz, 1H)	RMN ¹⁹ F (DMSO-d ₆): δ -118,4

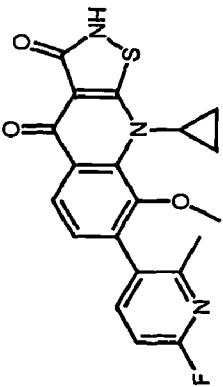
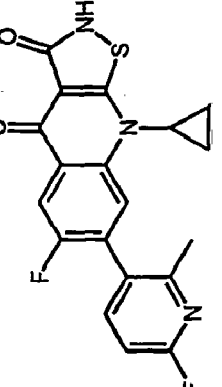
N°	Estructura	Nombre	MS	RMN ¹ H	RMN ¹⁹ F
54		9-ciclopropil-7-(2-fluoro-7-(4-(hidroximetil)fenil)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)diona	397,20 LCMS m/z calc. para C ₂₁ H ₁₇ FN ₃ O ₄ S ([M] ⁺) 412; Encontrado [M+H]	RMN ¹ H (DMSO-D ₆): δ 1,068 (m, 2H), 1,166-1,207 (m, 2H), 3,367 (s, 3H), 3,794-3,865 (m, 1H), 4,596 (s, 2H), 7,488 (s, 4H), 7,789 (d, J = 9,3 Hz, 1H)	RMN ¹⁹ F (DMSO-D ₆): δ -1,068 (m, 2H), 1,166-1,207 (m, 2H), 3,367 (s, 3H), 118,79
55		9-ciclopropil-7-(2-fluoropiridin-4-il)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona	LCMS m/z calc. para C ₁₉ H ₁₄ FN ₃ O ₃ S ([M] ⁺) 383; Encontrado [M+H]	RMN ¹ H (DMSO-D ₆): δ 1,091 (m, 2H), 1,202-1,244 (m, 2H), 3,745 (s, 3H), 3,854-3,879 (m, 1H), 7,472 (s, 1H), 7,528 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,656 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,108 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,401 (d, J = 5,1 Hz, 1H)	RMN ¹⁹ F (DMSO-D ₆): δ -1,091 (m, 2H), 1,202-1,244 (m, 2H), 3,745 (s, 3H), 69,01

N°	Estructura	Nombre	MS	RMN ¹ H	RMN ¹⁹ F
56		9-ciclopropil-6-fluoro-7-(2-metilpiridin-4-il)isotiazolo[5,4-b][1,8]naftiridin-3,4(2H,9H)-diona [H] ⁺	LiCMS m/z calc. para C ₁₈ H ₁₃ FN ₄ O ₂ S ([M] ⁺) Encontrado 369 ([M+])	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,21 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,51 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 6,0 Hz, 1H)	RMN ¹⁹ F (DMSO-d ₆): δ -127,4
57		9-ciclopropil-7-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-fluoroisotiazolo[5,4-b][1,8]naftiridin-3,4(2H,9H)-diona [H] ⁺	LiCMS m/z calc. para C ₁₉ H ₁₆ FN ₄ O ₂ S ([M] ⁺) Encontrado 383 ([M+H] ⁺)	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,21 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 2,73 (s, 6H), 3,47 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,52 (d, J = 10,5 Hz, 1H)	RMN ¹⁹ F (DMSO-d ₆): δ -127,1 (br)
58		9-ciclopropil-8-metoxi-7-(piridin-3-para)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona [H] ⁺	LiCMS m/z calc. para C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₃ S ([M] ⁺) Encontrado 365 ([M+H] ⁺)	RMN ¹ H (DMSO-D ₆): δ 1,112-1,121 (m, 2H), 1,206-1,248 (m, 2H), 3,391 (s, 3H), 3,834-3,905 (m, 1H), 7,546 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,825 (dd, J = 2,4, 5,1 Hz, 1H)	

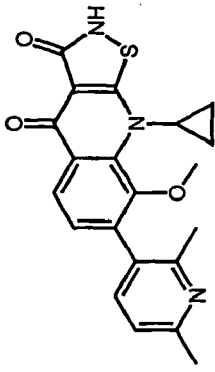
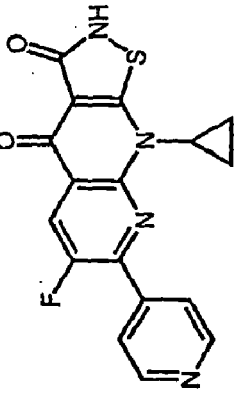
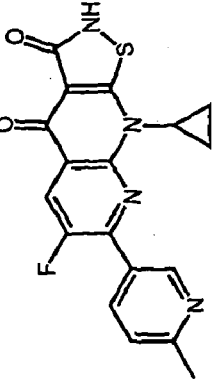
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

N°	Estructura	Nombre	MS	RMN ¹ H	RMN ¹⁹ F
59		9-ciclopropil-7-(isoquinolin-6-il)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona	ICMS m/z calc. para C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₃ S ([M] ⁺) 415, Encontrado M ⁺	8,129 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,391 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,796 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,999 (brs, 1H).	
				RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,105-1,158 (2H, m), 1,237-1,278 (2H, m), 3,369 (3H, s), 3,860-3,918 (1H, m), 7,601 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,936 (1H, dd, J = 3,6, 4,8 Hz), 8,151 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,271 (1H, dd, J = 6,9, 1,8 Hz), 8,383 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,492 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,958 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,208 (1H, dd, J = 3,6, 1,2 Hz).	

N°	Estructura	Nombre	MS	RMN ¹ H	RMN ¹⁹ F
60		5-(9-ciclopropil-6-fluoro-3,4-dioxo-2,3,4,9-tetrahidroisotiazolo[5,4-b]quinolin-7-il)nicotinonitrilo	LCMS (APCI): RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,31 (m, 4H), 3,61 (m, 1H), 8,02 (d, 4H), 3,61 (m, 4H), 3,61 (m, 1H), δ -124,1 m/z calc. para C ₂₀ H ₁₄ N ₄ O ₃ S [M ⁺] 378,38 [M ⁺] 378,38; 8,24 (d, J _{H,F} = 10,5 Hz 1H) (s) Encontrado 8,70 (s, br, 1H), 9,16 (s, br, 2H) ([M+H] ⁺) 378,95	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,31 (m, 4H), 3,61 (m, 1H), 8,02 (d, 4H), 3,61 (m, 4H), 3,61 (m, 1H), δ -124,1 (s)	RMN ¹⁹ F (DMSO-d ₆): δ -124,1 (s)
61		5-(9-ciclopropil-8-metoxi-3,4-dioxo-2,3,4,9-tetrahidroisotiazolo[5,4-b]quinolin-7-il)nicotinonitrilo	LCMS (APCI): RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,14 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,60 (m, 1H), 9,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,12 (s, J = 2,2 Hz, 1H)	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,14 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,60 (m, 1H), 9,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,12 (s, J = 2,2 Hz, 1H)	
62		5-(9-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-3,4-dioxo-2349-4-b]quinolin-7-il)nicotinonitrilo	LCMS (APCI): RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,16 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 7,86 (d, J _{H,F} = 9,2 Hz, 4H), 8,61 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,15 (s, 1H) m/z calc. para C ₂₀ H ₁₃ N ₄ O ₃ S [M ⁺] 408,41 Encontrado 409,15 ([M+H] ⁺)	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,16 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 7,86 (d, J _{H,F} = 9,2 Hz, 4H), 8,61 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,15 (s, 1H)	RMN ¹⁹ F (DMSO-d ₆): δ -119,4 (s)

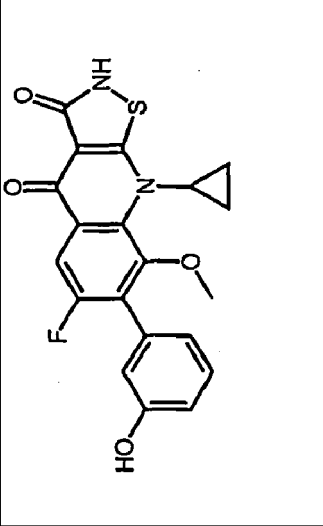
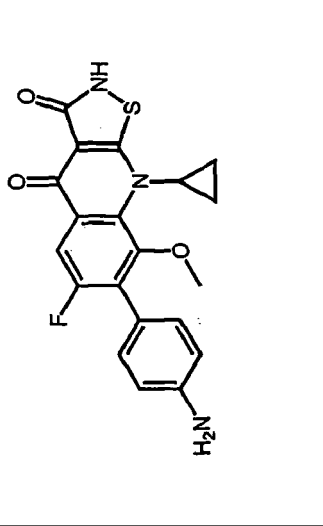
N°	Estructura	Nombre	MS	RMN ¹ H	RMN ¹⁹ F
63		9-ciclopropil-7-(6-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona	LCMS m/z calc. para C ₂₀ H ₁₆ FN ₃ O ₃ S ([M] ⁺) 397; Encontrado [M+H]	RMN ¹ H (DMSO-D ₆): δ 1,043 (2H, m), 1,195-1,213 (2H, m), 2,375 (3H, s), 3,344 (3H, s), 3,813-3,885 (1H, m), 7,156 (1H, dd, J = 5,1, 3,0 Hz), 7,327 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,950 (1H, t, J = 8,4 Hz), 8,093 (1H, d, J = 8,1 Hz)	RMN ¹⁹ F (DMSO-D ₆): δ 1,043-1,213 (DMSO-D ₆): 8 - 70,31.
64		9-ciclopropil-6-fluoro-7-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona	LCMS m/z calc. para C ₁₉ H ₁₃ F ₂ N ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 385; Encontrado M ⁺	RMN ¹ H (DMSO-D ₆): δ 1,246 (2H, m), 1,333-1,353 (2H, m), 2,377 (3H, s), 3,395 (3H, s), 3,373-3,746 (1H, m), 7,211 (1H, dd, J = 5,1, 3,0 Hz) 7,973-8,051 (3H, m).	RMN ¹⁹ F (DMSO-D ₆): δ - 68,94, 121,54.

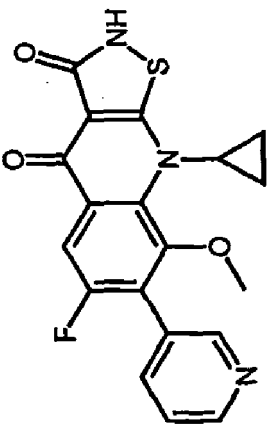
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

N°	Estructura	Nombre	MS	RMN ¹ H	RMN ¹⁹ F
65		9-ciclopropil-7-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-8-metoxilsootiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona	LCMS m/z calc. para C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ S ([M] ⁺) Encontrado 393; [M+H]	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,068-1,078 (2H, m), 1,198-1,217 (2H, m), 2,608 (3H, s), 2,767 (3H, s), 3,378 (3H, s), 3,820-3,877 (1H, m), 7,372 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,791 (1H, brs), 8,143 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,319 (1H, brs).	
66		9-ciclopropil-6-fluoro-7-(piridin-4-il)isotiazolo[5,4-b][1,8]naftiridin-3,4(2H,9H)-diona	LCMS m/z calc. para C ₁₇ H ₁₁ FN ₄ O ₂ S ([M] ⁺) Encontrado 354; [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,27 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 8,26 (m, 2H), 8,52 (d, δ -128,2), J = 10,5 Hz, 1H), 8,93 (m, 2H)	RMN ¹⁹ F (DMSO-d ₆): δ -128,2
67		9-ciclopropil-6-fluoro-7-(6-metilpiridin-3-il)isotiazolo[5,4-b][1,8]naftiridin-3,4(2H,9H)-diona	LCMS m/z calc. para C ₁₈ H ₁₃ FN ₄ O ₂ S ([M] ⁺) Encontrado 369; [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,20 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,45 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 8,74 (m, 1H), 9,19 (m, 1H)	RMN ¹⁹ F { ¹ H} (DMSO-d ₆): δ -129,1

N°	Estructura	Nombre	MS	RMN ¹ H	RMN ¹⁹ F
68		9-ciclopropil-6-fluoro-7-(piridin-3-il)isotiazolo[5,4-b][1,8]naftiridin-3,4(2H,9H)-diona	LCMS m/z calc. para C ₁₇ H ₁₁ FN ₄ O ₂ S ([M] ⁺) 354; Encontrado ([M+H] ⁺)	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,22 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 7,5 Hz, 1H), 5,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,76 (m, 1H), 9,27 (m, 1H)	RMN ¹⁹ F({ ¹ H}) (DMSO-d ₆): δ 129,4 (s)
69		7-(4-(aminometil)fenil)-9-ciclopropil-6-fluoroisotiazolo[5,4-b][1,8]naftiridin-3,4(2H,9H)-diona	LCMS m/z calc. para C ₁₉ H ₁₅ FN ₄ O ₂ S ([M] ⁺) 382; Encontrado 383 ([M+H] ⁺ , 70%), 366 (100%)	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,15-1,31 (m, 4H), 3,49 (m, 1H), 4,08 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 7,65 (m, 2H), 8,11 (m, 2H), 8,36 (d, J = 10,5 Hz, 1H)	RMN ¹⁹ F({ ¹ H}) (DMSO-d ₆): δ 129,3 (s)
70		9-ciclopropil-7-(2,6-difluoropiridin-3-il)-8-metoxilisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona	LCMS m/z calc. para C ₁₉ H ₁₃ F ₂ N ₃ O ₃ S ([M] ⁺) 401; Encontrado [M+H]	RMN ¹ H (DMSO-D ₆): δ 1,068 (2H, m), 1,173-1,215 (2H, m), 3,401 (3H, s), 3,822-3,856 (1H, m), 7,380 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz), 7,450 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,107 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,363 (1H, q, J = 8,4 Hz)	RMN ¹⁹ F (DMSO-D ₆): δ 70,13, 70,13, 380,70,03

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

N°	Estructura	Nombre	MS	RMN ¹ H	RMN ¹⁹ F
71		9-ciclopropil-6-fluoro-7-(3-hidroxiifenil)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona	LCMS m/z calc. para $C_{20}H_{15}FN_2O_4S$ (398; Encontrado M^+)	RMN ¹ H (DMSO-D ₆): δ 1,032-1,091 (m, 2H), 1,162-1,203 (m, 2H), 3,372 (s, 3H), 6,856-6,935 (m, 3H), 7,331 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,769 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 9,632 (brs, 1H)	RMN ¹⁹ F (DMSO-D ₆): δ 118,57
72		7-(4-aminofenil)-9-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona	LCMS m/z calc. para $C_{20}H_{16}FN_3O_3S$ (397; Encontrado M^+)	RMN ¹ H (DMSO-D ₆): δ 1,042-1,094 (2H, m), 1,165-1,206 (2H, m), 3,375 (3H, s), 7,254 (1H, m), 7,514 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,783 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,783 (1H, d, J = 9,6 Hz); ¹⁹ F: δ 118,97.	RMN ¹⁹ F (DMSO-D ₆): δ 118,97

N°	Estructura	Nombre	MS	RMN ¹ H	RMN ¹⁹ F
73		9-ciclopropil-6-fluoro-8-isotiazolo[5,4-b]metoxi-3,4-diona C ₁₉ H ₁₄ FN ₃ O ₃ S	LCMS m/z calc. para [M] ⁺ 383, Encontra-do M ⁺	RMN ¹ H (DMSO-D ₆): δ 0,965-1,017 (2H, m), 1,049-1,177 (2H, m), 3,343 (3H, s), 3,739-3,810 (1H, m), 7,728 (1H, dd, J = 2,7, 7,8 Hz), 7,795 (1H, d, J = 9,3Hz), 8,178 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,731 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,819 (1H, brs)	RMN ¹⁹ F (DMSO-D ₆): δ -119,37

ES 2 358 048 T3

Ejemplo 10

Actividad antimicrobiana de los compuestos de la invención

5 La actividad antimicrobiana de los compuestos de la invención se puede evaluar mediante un número de métodos, incluyendo el siguiente ensayo visual de concentración inhibitoria mínima (CIM). Este ensayo determina la concentración mínima de compuesto requerida para inhibir el crecimiento de una cepa bacteriana.

Ensayo de concentración inhibitoria mínima (CIM)

10 La actividad antibacteriana de células completas se determina mediante microdilución en caldo usando las condiciones recomendadas por el NCCLS (véase National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2001. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 11° suplemento informativo. Vol. 21, N° 1, M100-S11. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA). Los compuestos de ensayo se disuelven en DMSO y se diluyen 1:50 en caldo Mueller-Hinton II (Becton-Dickinson) para producir una disolución madre de 256 µg/ml. En una
15 placa de microtitulación de 96 pocillos, la disolución del compuesto se diluye en serie por duplicado en caldo Mueller-Hinton II. Después de la dilución de los compuestos, se añade una alícuota de 50 µl del organismo de ensayo (~1 × 10⁶ ufc/ml) a cada pocillo de la placa de microtitulación. Las concentraciones de ensayo finales varían entre 0,125 y 128 µg/ml. Las placas inoculadas se incuban en aire ambiente a 37°C durante 18 a 24 horas. Los organismos seleccionados para el ensayo incluyen cepas de laboratorio de *S. aureus* ATCC 29213 y *E. coli* ATCC 25922 (cepas adquiridas a la
20 American Type Culture Collection, Manassas, VA). La concentración inhibitoria mínima (CIM) se determina como la menor concentración del compuesto que inhibe visiblemente el crecimiento del organismo de ensayo.

25 Algunos compuestos mostrados en la Tabla I tienen una CIM de 1 µg/ml o menos frente a al menos uno de *S. aureus* y *E. coli* cuando se evaluaron en este ensayo. Algunos compuestos descritos en la Tabla I presentan una CIM de 100 ng/ml o menos frente a al menos uno de *S. aureus* y *E. coli* cuando se evaluaron en este ensayo.

Ejemplo 11

Viabilidad celular tiñendo con azul de alamar

Para determinar si el efecto microbicida observado frente a *S. aureus* y *E. coli* es específico para las células bacterianas, se identifican compuestos en busca de los efectos sobre la viabilidad celular en varios tipos de células humanas.

35 En primer lugar se determina la densidad celular óptima sembrando células en placas estériles estándar para cultivo tisular de 96 pocillos en 100 µl de medio, 10% de FBS a seis densidades celulares entre 500 células/pocillo y 15.000 células/pocillo. Como control se usa un pocillo sin células que contiene sólo medio. Las células se incuban a 37°C en una estufa de incubación con 5% de CO₂ durante 24 horas. Después se añade 10% del volumen del cultivo (10 µl) de azul de Alamar (Biosource, DAL1100, 100 ml). Las células se incuban a 37°C en una estufa de incubación con 5% de CO₂, y se leen en un lector de placas Victor V, 544 nm de excitación, 590 nm de emisión, 3, 4 y 24 horas después de añadir azul de Alamar. Se representa gráficamente el número de células frente al cambio en la fluorescencia, para determinar la linealidad de la señal frente al número de células. La densidad óptima varía entre 500-15.000 células/pocillo, dependiendo del tipo específico de célula. La densidad óptima se selecciona basándose en el número de células más elevado que se mantiene en el intervalo de respuesta lineal.

Determinación de la citotoxicidad de los compuestos

Se siembran células a la densidad celular óptima en una placa estéril estándar para cultivo tisular de 96 pocillos, y se incuba a 37°C O/N en una estufa de incubación con 5% de CO₂. El medio se elimina 12 a 48 horas después de la siembra. Las células se lavan 1 ó 2 veces con 1X PBS, y se repone medio recién preparado que contiene el compuesto de ensayo en 1% de DMSO. El medio se elimina 24 a 72 horas después de añadir el compuesto, y las células se lavan 1 a 2 veces con 1X PBS. Después se añade medio recién preparado que contiene 1/10 del volumen de azul de Alamar. Las placas se incuban 4 horas a 37°C en una estufa de incubación con 5% de CO₂, y se leen en un lector de placas Victor V, 544 nm de excitación, 590 nm de emisión.

55 Los compuestos se diluyen hasta 20 micromolar en 1% de DMSO y medio, y se analizan por duplicado para obtener datos de citotoxicidad de cada concentración. Se usan ocho puntos de concentración de 0,78 micromolar a 100 micromolar, obtenidos por duplicado, para determinar los valores de CC₅₀ de citotoxicidad. Como control negativo, se usan células con 1% de DMSO y medio; como control positivo, se usan compuestos que tienen una CC₅₀ conocida frente a un tipo particular de células.

Para determinar la citotoxicidad del compuesto, se representa gráficamente el cambio en la fluorescencia frente a la concentración del compuesto de ensayo.

65 Las condiciones de los medios de muestra, las densidades de siembra óptimas y los compuestos de control positivo para dos tipos de células analizadas se presentan en la Tabla II.

ES 2 358 048 T3

Algunos compuestos descritos en los Ejemplos 1 a 6 y en el Ejemplo 9 tienen valores de CC_{50} mayores de 10 μM frente a cada una de las líneas celulares listadas a continuación, cuando se estudian en este ensayo. Otros tipos de células que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, Balb/3TC, CEM-SS, HeLa, HepG2, HT-29, MRC-5, SK-N-SH, U-87 MG, 293T y Huh-7.

TABLA II

Línea celular	Medios	Densidad de siembra	Control positivo
CHO (ovario de hámster chino)	1. Mezcla nutriente F-12 (Gibco N° 11765-054) que contiene 10% de FBS, 1% de Pen Strep, 1,5 g/l de bicarbonato de sodio 2. Medio 5a de McCoy, 10% de FBS y PS/Gln	7000 células/pocillo	Terfenadina $CC_{50} = 4,3 - 6,5 \mu M$
Hep 2 (carcinoma laríngeo)	Medio esencial mínimo - Medio Alpha (Gibco N° 12571-063) que contiene 10% de FBS, 1% de Pen Strep, 1,5 g/l de bicarbonato de sodio	7000 células/pocillo	Terfenadina $CC_{50} = 3 - 5 \mu M$

Ejemplo 12

Formulaciones farmacéuticas

Los ejemplos 12A a 12G son ejemplos de composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de Fórmula I. La abreviatura "C.A." representa un compuesto antimicrobiano de la presente invención.

Ejemplo 12A

Gotas Orales

Se disuelven 5 gramos de C.A. en 5 ml de ácido 2-hidroxi-propanoico y 15 ml de polietilenglicol a alrededor de 60°-80°C. Después de enfriar hasta alrededor de 30°-40°C, se añaden 350 ml de polietilenglicol, y la mezcla se agita bien. Entonces se añade una disolución de 17,5 g de sacarina sódica en 25 ml de agua pura. Se añaden el sabor y polietilenglicol c.s. (cantidad suficiente) hasta un volumen de 500 ml mientras se agita, para proporcionar una disolución de gotas orales que comprende 10 mg/ml de C.A.

Ejemplo 12B

Cápsulas

Se agitan juntos vigorosamente 20 gramos del C.A., 6 gramos de laurilsulfato de sodio, 56 gramos de almidón, 56 gramos de lactosa, 0,8 gramos de dióxido de silicio coloidal, y 1,2 gramos de estearato de magnesio. La mezcla resultante se introduce subsiguientemente en 1000 cápsulas de gelatina endurecidas adecuadas, que comprenden cada una 20 mg del ingrediente activo.

Ejemplo 12C

Comprimidos Recubiertos de Película

Preparación del núcleo del comprimido: Una mezcla de 10 gramos del C.A., 57 gramos de lactosa y 20 gramos de almidón se mezcló bien y después se humidificó con una disolución de 0,5 gramos de dodecilsulfato de sodio, y 1,0 gramos de polivinilpirrolidona (KOLLIDON-K 90) en alrededor de 20 ml de agua. La mezcla en polvo húmeda se tamiza, se seca, y se tamiza nuevamente. Después, se añaden 100 gramos de celulosa microcristalina (AVICEL) y 15 gramos de aceite vegetal hidrogenado (STEROTEX). El conjunto se mezcla bien y se comprime en comprimidos, dando 1000 comprimidos, conteniendo cada uno 10 mg del ingrediente activo.

ES 2 358 048 T3

Recubrimiento: Se añade etilcelulosa (0,5 gramos, ETHOCEL 22 CPS) en 15 ml de diclorometano a una disolución de 1,0 gramos de metilcelulosa (Methocel 60 HG.RTM.) en 7,5 ml de etanol desnaturalizado. Después, se añadieron 7,5 ml de diclorometano y 0,25 ml de 1,2,3-propanotriol. Se funde polietilenglicol (1,0 gramos) y se disuelve en 7,5 ml de diclorometano, y se añade a la disolución que contiene celulosa. Se añaden octadecanoato de magnesio (0,25 gramos), 0,5 gramos de polivinilpirrolidona, y 3,0 ml de suspensión de colorante concentrada (OPASPRAY K-1-2109), y toda la mezcla se homogeneiza. Los núcleos de los comprimidos se recubren con esta mezcla en un aparato de revestimiento.

Ejemplo 12D

Disoluciones Inyectables

(i) Se disuelven 1,8 gramos de 4-hidroxibenzoato de metilo y 0,2 gramos de 4-hidroxibenzoato de propilo en alrededor de 0,5 l de agua hirviendo. Tras enfriar hasta alrededor de 50°C, se añadieron 4 gramos de ácido láctico, 0,05 gramos de propilenglicol, y 4 gramos del C.A., mientras se agitaba. La disolución se enfría hasta la temperatura ambiente, y se suplementa con agua para inyección c.s., dando una disolución que contiene 4 mg/ml de C.A. La disolución se esteriliza mediante filtración y se introduce en recipientes estériles.

(ii) Se disuelven 100,0 g de una sal ácida de un C.A. de la invención en agua hirviendo. Después de enfriar hasta alrededor de 50°C, se añaden 37,5 gramos de ácido láctico (90% en peso) mientras se agita. La disolución se enfría hasta la temperatura ambiente, y se añade agua hasta 1 l. La disolución se esteriliza por filtración y se introduce en recipientes estériles.

(iii) Se disolvieron 5,00 g de una sal ácida de un C.A. de la invención en agua hirviendo. Después de enfriar hasta alrededor de 50°C, se añadieron 2,20 gramos de ácido láctico (90% en peso) mientras se agitaba. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió agua hasta 100 ml.

Ejemplo 12E

Gel

Un compuesto o sal de la invención se puede formar como un gel para aplicación tópica.

Un gel se prepara suspendiendo C.A. (0,2 g-5,0 g) en alcohol bencílico a temperatura ambiente. Se añade una mezcla de hidroxipropilcelulosa (2,5 gramos) y agua desmineralizada (c.s. 100 g) a la suspensión, mientras se agita.

Ejemplo 12F

Crema

La fase I contiene monoestearato de sorbitán (2,0 g), monoestearato de polioxietileno (20) sorbitán (1,5 g), cera de ballena sintética (3,0 g), alcohol cetilestearílico (10,0 g) y 2-octildodecanol (13,5 g). La mezcla de la fase I se calienta hasta 75°C, se agita y se mezcla.

La fase II contiene C.A. (1,0 g). La fase II se añade a la fase I, se agita y se suspende.

La fase III contiene alcohol bencílico (1,0 g) y agua desmineralizada (c.s. 100 g). La fase III se calienta hasta 75°C y se añade a la fase II. La crema se mezcla de forma intensa y se enfría lentamente hasta la temperatura ambiente, mientras se agita adicionalmente. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la crema se homogeneiza.

Ejemplo 12G

Pulverizaciones

Las disoluciones o suspensiones del compuesto activo preparadas según el Ejemplo 12D también se pueden procesar en pulverizaciones. Para este fin, por ejemplo, se mezcla una disolución de compuesto activo al 60 a 90% con 20 a 40% de los propelentes habituales, por ejemplo N₂, N₂O, CO₂, propano, butano, hidrocarburos halogenados, y similares.

ES 2 358 048 T3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es:

5 9-ciclopropil-8-metoxi-7-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

9-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(2-metilpiridin-4-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

10 9-ciclopropil-8-metoxi-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

9-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(6-metilpiridin-3-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

9-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-((R)-1-metilisoindolin-5-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

15 9-ciclopropil-6-fluoro-7-(isoindolin-5-il)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

9-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

20 9-ciclopropil-8-metoxi-7-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

9-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

25 7-(3-amino-4-fluorofenil)-9-ciclopropil-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

9-ciclopropil-8-metoxi-7-(2-metilpiridin-4-il)isotiazolo[5,4b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

30 O-metil oxima del (E)-4-(9-ciclopropil-6-fluoro-3,4-dioxo-2,3,4,9-tetrahidroisotiazolo[5,4-b]quinolin-7-il)picolinaldehído;

9-ciclopropil-6-fluoro-7-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona,

9-ciclopropil-6-fluoro-7-(6-fluoropiridin-3-il)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

35 9-ciclopropil-6-fluoro-7-(2-fluoropiridin-3-il)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

9-ciclopropil-6-fluoro-7-(2-fluoropiridin-4-il)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

40 9-ciclopropil-7-(4-(hidroximetil)fenil)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

9-ciclopropil-7-(3-hidroxifenil)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

7-(4-aminofenil)-9-ciclopropil-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

45 7-(4-amino-3,5-dimetilfenil)-9-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

7-(4-amino-3,5-dimetilfenil)-9-ciclopropil-6-fluoroisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

50 9-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-hidroximetil)fenil)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

9-ciclopropil-7-(2-fluoropiridin-4-il)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

9-ciclopropil-6-fluoro-7-(2-metilpiridin-4-il)isotiazolo[5,4-b][1,8]naftiridin-3,4(2H,9H)-diona;

55 9-ciclopropil-7-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-fluoroisotiazolo[5,4-b][1,8]naftiridin-3,4(2H,9H)-diona;

9-ciclopropil-8-metoxi-7-(piridin-3-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

60 9-ciclopropil-7-(isoquinolin-6-il)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

5-(9-ciclopropil-6-fluoro-3,4-dioxo-2,3,4,9-tetrahidroisotiazolo[5,4-b]quinolin-7-il)nicotinonitrilo;

5-(9-ciclopropil-8-metoxi-3,4-dioxo-2,3,4,9-tetrahidroisotiazolo[5,4-b]quinolin-7-il)nicotinonitrilo;

65 5-(9-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-3,4-dioxo-2,3,4,9-tetrahidroisotiazolo[5,4-b]quinolin-7-il)nicotinonitrilo;

9-ciclopropil-7-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

ES 2 358 048 T3

9-ciclopropil-6-fluoro-7-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

9-ciclopropil-7-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

5 9-ciclopropil-6-fluoro-7-(piridin-4-il)isotiazolo[5,4-b][1,8]naftiridin-3,4(2H,9H)-diona;

9-ciclopropil-6-fluoro-7-(6-metilpiridin-3-il)isotiazolo[5,4-b][1,8]naftiridin-3,4(2H,9H)-diona;

10 9-ciclopropil-6-fluoro-7-(piridin-3-il)isotiazolo[5,4-b][1,8]naftiridin-3,4(2H,9H)-diona;

7-(4-(aminometil)fenil)-9-ciclopropil-6-fluoroisotiazolo[5,4,b][1,8]naftiridin-3,4(2H,9H)-diona;

9-ciclopropil-7-(2,6-difluoropiridin-3-il)-8-metoxisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

15 9-ciclopropil-6-fluoro-7-(3-hidroxifenil)-8-metoxiisotiazolo[5,4b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona;

7-(4-aminofenil)-9-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxiisotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona; o

20 9-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(piridin-3-il)isotiazolo[5,4-b]quinolin-3,4(2H,9H)-diona.

2. Una composición antibacteriana que comprende un compuesto o sal de la reivindicación 1, junto con un vehículo, diluyente o excipiente.

25 3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de la reivindicación 1, junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 4. Una composición farmacéutica de la reivindicación 3, en la que la composición se formula como un fluido inyectable, un aerosol, una crema, un gel, una píldora, una cápsula, un comprimido, un jarabe, un parche transdérmico, o una disolución oftálmica.

35 5. Una composición que comprende un compuesto o sal de la reivindicación 1, en combinación con uno o más agentes antibacterianos, antiprotozoarios, antifúngicos, antivirales, interferón, inhibidor de la bomba de eflujo, o inhibidor de la beta-lactamasa adicionales diferentes.

6. Un envase que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 3 en un envase, e instrucciones para usar la composición para tratar un paciente que sufre una infección por un microorganismo.

40 7. El envase de la reivindicación 6, en el que las instrucciones son instrucciones para usar la composición para tratar un paciente que sufre una infección bacteriana.

8. Un compuesto o sal de la reivindicación 1, para el tratamiento o prevención de una infección bacteriana o protozoaria en un animal.

45 9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que la infección bacteriana o protozoaria es una infección urinaria, pielonefritis, infección de las vías respiratorias inferiores, infección de la piel, infección de la estructura de la piel, gonococia uretral, gonococia del cuello uterino; clamidiasis uretral, clamidiasis del cuello uterino, infección ósea, infección articular, infección bacteriana gramnegativa, diarrea infecciosa, fiebre tifoidea, prostatitis, sinusitis aguda, exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía, infección intra-abdominal, infección ginecológica, o infección pélvica.

10. Un compuesto de la reivindicación 8 ó 9, en el que el animal es un pez, anfibio, reptil, pájaro, o mamífero.

55 11. Un compuesto de la reivindicación 8 ó 9, en el que el animal es un mamífero.

12. Un compuesto de la reivindicación 11, en el que el mamífero es un ser humano.

60

65