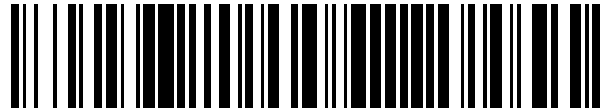


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 877**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2009 E 09727437 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015 EP 2291383**

54 Título: **Nuevas clases de ligandos de GABA_A/BzR**

30 Prioridad:

04.04.2008 SE 0800758

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

29.09.2015

73 Titular/es:

**GABATHER AB (100.0%)
Skeppsbron 2
211 20 Malmö, SE**

72 Inventor/es:

**NIELSEN, MOGENS;
LILJEFORS, TOMMY;
NILSSON, JAKOB y
STERNER, OLOV**

ES 2 546 877 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 clases de ligandos de GABA_A/BzR

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una nueva clase de ligandos de GABA_A/BzR.

10 **Antecedentes de la invención**

10 Los ligandos del receptor de benzodiazepinas (BzR) son compuestos estructuralmente diferentes, que se unen al complejo ácido γ -aminobutírico_A (GABA_A)/BzR. Presentan un amplio efecto farmacológico que se extiende desde los agentes agonistas completos que presentan actividades ansiolíticas, anticonvulsiantes, sedantes-hipnóticas y miorelajantes hasta los agentes agonistas, que presentan actividades ansiogénicas, somnolíticas y convulsiantes. Entre medias, están presentes agentes antagonistas que no provocan ningún efecto farmacológico.

15 El complejo (GABA_A)/BzR es un canal de ión cloruro activado por ligando pentamérico unido a la membrana compuesto por al menos 21 subunidades de ocho clases diferentes (α_{1-6} , β_{1-4} , γ_{1-4} , δ , ϵ , π , θ y ρ_{1-3})^{i,ii}. El gran número de posibles conjuntos está algo reducido ya que (GABA_A)/BzR completamente operativo consiste en al menos una subunidad α , una β y una γ , y los receptores más abundantes *in vivo* contienen dos subunidades α , dos β y una γ . Además, los conjuntos de subtipo $\alpha_1\beta_x\gamma_2$, $\alpha_2\beta_x\gamma_2$, $\alpha_3\beta_x\gamma_2$ y $\alpha_5\beta_x\gamma_2$ se consideran como los receptores de unión a benzodiazepinas principales, estando ubicado el sitio de unión a benzodiazepinas en la superficie de contacto entre la subunidad α y la γ . Estudios recientes con ratones transgénicos y compuestos selectivos de subtipo sugieren claramente que receptores con una composición de subtipos diferente están asociados con un efecto fisiológico diferente, por ejemplo los receptores que contienen α_1 median en la sedación y amnesia anterógrada, los receptores que contienen α_2 y/o α_3 están implicados en actividad ansiolítica, y los receptores que contienen α_5 pueden estar asociados con cognición y memoria.^{iii,iv}

20 Se ha presentado un amplio espectro de compuestos distintos de benzodiazepinas que se unen a BzR y entre los más potentes están compuestos que pertenecen a las siguientes clases, ciclopirrolonas, 2-arilpirazoloquinolinas, β -carbolinas, piridodiindoles, triazoloquinoxalinas, pirimidin-5(6H)-onas y quinolinas. Se aplicó la relación estructural-actividad de 136 ligandos diferentes de diez clases de compuestos estructuralmente diferentes en la creación de un modelo de farmacóforo global para el receptor de BZ. El modelo se desarrolló con la hipótesis de que agonistas, agonistas inversos y antagonistas del receptor de BZ comparten todos el mismo bolsillo de unión.

25 El documento US 5 182 290 da a conocer derivados de oxazolo-[4,5-c]-quinolin-2-ona para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con la modulación de receptores de GABA/BzR.

30 **Sumario de la presente invención**

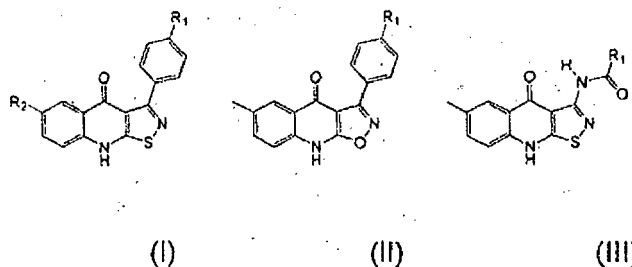
40 La presente invención se refiere a ligandos de GABA_A/BzR novedosos, en particular diferentes derivados de isozoloquinolinilo.

45 Recientemente, se usó una serie de derivados de flavonas sintéticos para el desarrollo adicional del modelo de farmacóforo.^{v,vi} En la presente solicitud, se presenta una serie de ligandos novedosos desarrollados a través del modelo de farmacóforo, es decir isotiazoloquinolinonas (I), isoxazoloquinolinonas (II) e isotiazoloquinolinilamidas (III). (Los números romanos se refieren a las fórmulas de la figura 1). Los ligandos son algo diferentes estructuralmente, pero se desarrollaron a través de esencialmente las mismas rutas de síntesis diversificadas. El modo de unión propuesto de los ligandos novedosos se presenta en la figura 1. La figura 1 muestra tres ligandos de BzR novedosos en la representación del modelo de farmacóforo.

50 En la figura 1 H₁ y H₂ representan sitios donadores de enlaces de hidrógeno y sitios aceptores de enlaces de hidrógeno, respectivamente. H₂/A₃ es un sitio bifuncional con capacidad tanto para aceptar como para donar un enlace de hidrógeno. L₁, L₂ y L₃ son bolsillo lipófilos y S₁-S₅ indica regiones de interacciones ligando-receptor repulsivas estéricas (volumen esencial del receptor). Las tres clases de compuestos I, II y III parecen cumplir todos los requisitos necesarios para una unión fuerte al BzR. Los compuestos que pertenecen a la clase I y II tienen la capacidad para donar un enlace de hidrógeno a A₂ a través de NH(6) y aceptar enlaces de hidrógeno a partir de H₁ a través de N(2) y H₂ a través del oxígeno de O=C(4). Además, el anillo de benceno condensado y el grupo fenilo ocupan los bolsillos lipófilos L₁ y L₂, respectivamente. Los compuestos que pertenecen a la clase III se unen de manera similar a un compuesto de clase I o II, pero con capacidad para formar posiblemente dos enlaces de hidrógeno adicionales. El oxígeno del resto amida podría funcionar como aceptor de enlace de hidrógeno adicional para el H₁, y el resto NH podría estar implicado como donador de enlace de hidrógeno para el sitio A₃. El anillo de benceno condensado y la cadena de carbamoilo ocupan los bolsillos lipófilos L₁ y L₂, respectivamente. Se investigó el bolsillo lipófilo L₁L₂ introduciendo un pequeño número de sustituyentes, especialmente para los compuestos de clase I, en la posición correspondiente a esta región.

Descripción de la presente invención

5 La presente invención se refiere a ligandos de GABA_A/BzR novedosos de derivados de isotiazoloquinolinona de las fórmulas I y III, así como a derivados de isoxazoloquinolinona de fórmula II



10 en las que

R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo que tiene 1-2 átomos de carbono, alcoxilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono en la cadena de alquilo, alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y nitro, y

15 R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización preferida R₁ que es halógeno se selecciona del grupo que consiste en bromo y flúor.

20 En una realización preferida R₂ que es halógeno se selecciona del grupo que consiste en bromo y flúor.

En una realización preferida R₁ que es alcoxilo se selecciona del grupo que consiste en metoxilo y etoxilo.

25 En una realización preferida R₁ que es alquilo es metilo, etilo o propilo.

En una realización preferida R₁ que es haloalquilo es trifluorometilo.

En una realización preferida el ligando se selecciona del grupo de

30 6-metil-3-(4-metilfenil)isotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (19)

6-metil-3-fenilisotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (20)

3- (4-bromofenil)-6-metilisotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (21)

35 3-(4-metoxifenil)-6-metilisotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (22)

6-metil-3-(4-nitrofenil)-isotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (23)

40 6-bromo-3-(4-metilfenil)isotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (24)

6-metil-3-(4-metilfenil)isoxazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (25)

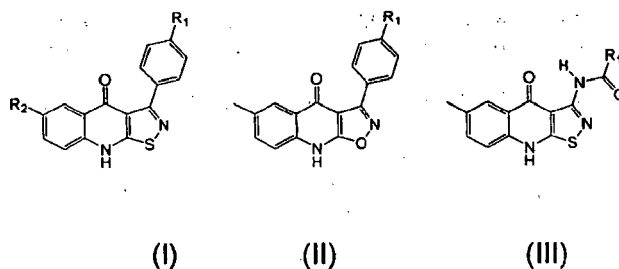
6-metil-3-fenil-isoxazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (26)

45 6-metil-3-(4-nitrofenil)isoxazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (27)

N-(6-metil-4-oxo-4,9-dihidroisotiazolo[5,4-b]quinolin-3-il)butanamida

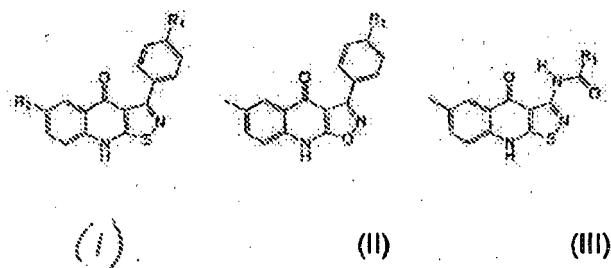
N-(6-metil-4-oxo-4,9-dihidroisotiazolo[5,4-b]quinolin-3-il)propanamida.

50 Un segundo aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmulas generales (I), (II) y (III)



en las que

- 5 R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo que tiene 1-2 átomos de carbono, alcoxilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono en la cadena de alquilo, alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y nitro, y
- 10 R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento de estados ansiolíticos, anticonvulsiantes, sedantes-hipnóticos y miorelajantes así como estados ansiogénicos, somnolíticos y convulsiantes.
- 15 En una realización preferida R₁ que es halógeno se selecciona del grupo que consiste en bromo y flúor.
- En una realización preferida R₂ que es halógeno se selecciona del grupo que consiste en bromo y flúor.
- En una realización preferida R₁ que es alcoxilo se selecciona del grupo que consiste en metoxilo y etoxilo.
- 20 En una realización preferida R₁ que es alquilo es metilo, etilo o propilo.
- En una realización preferida R₁ que es haloalquilo es trifluorometilo.
- 25 En una realización preferida el compuesto activo se selecciona del grupo de
- 6-metil-3-(4-metilfenil)isotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (19)
- 6-metil-3-fenilisotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (20)
- 30 3-(4-bromofenil)-6-metilisotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (21)
- 3-(4-metoxifenil)-6-metilisotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (22)
- 6-metil-3-(4-nitrofenil)-isotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (23)
- 35 6-bromo-3-(4-metilfenil)isotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (24)
- 6-metil-3-(4-metilfenil)isoxazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (25)
- 40 6-metil-3-fenil-isoxazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (26)
- 6-metil-3-(4-nitrofenil)isoxazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (27)
- 45 N-(6-metil-4-oxo-4,9-dihidroisotiazolo[5,4-b]quinolin-3-il)butanamida
- N-(6-metil-4-oxo-4,9-dihidroisotiazolo[5,4-b]quinolin-3-il)propanamida.
- 50 Un tercer aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende como principio activo uno o más de los compuestos de fórmulas generales (I), (II) y (III)



en las que

5 R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo que tiene 1-2 átomos de carbono, alcoxilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono en la cadena de alquilo, alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y nitro, y

10 R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en combinación con uno o más excipientes.

En una realización preferida R₁ que halógeno se selecciona del grupo que consiste en bromo y flúor.

15 En una realización preferida R₂ que es halógeno se selecciona del grupo que consiste en bromo y flúor.

En una realización preferida R₁ que es alcoxilo se selecciona del grupo que consiste en metoxilo y etoxilo.

En una realización preferida R₁ que es alquilo es metilo, etilo o propilo,

20 En una realización preferida R₁ que es haloalquilo, es trifluorometilo.

En una realización preferida el compuesto activo se selecciona del grupo de

25 6-metil-3-(4-metilfenil)isotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (19)

6-metil-3-fenilisotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (20)

3-(4-bromofenil)-6-metilisotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (21)

30 3-(4-metoxifenil)-6-metilisotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (22)

6-metil-3-(4-nitrofenil)-isotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (23)

35 6-bromo-3-(4-metilfenil)isotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (24)

6-metil-3-(4-metilfenil)isoxazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (25)

6-metil-3-fenil-isoxazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (26)

40 6-metil-3-(4-nitrofenil)isoxazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (27)

N-(6-metil-4-oxo-4,9-dihidroisotiazolo[5,4-b]quinolin-3-il)butanamida

45 N-(6-metil-4-oxo-4,9-dihidroisotiazolo[5,4-b]quinolin-3-il)propanamida.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa o bien una sal de adición de ácido o bien una sal de adición básica que es compatible con el tratamiento de pacientes. Una "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal de adición de ácido orgánico o inorgánico no tóxica de los compuestos de base representados por la fórmula I o cualquiera de sus productos intermedios. Los ácidos inorgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y sales de metales ácidos tales como monohidrogenoortofosfato de sodio e hidrogenosulfato de potasio. Los ácidos orgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen los ácidos mono-, di- y tricarbónicos. Ilustrativos de tales ácidos son, por ejemplo, ácido acético, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzoico, hidroxibenzoico, fenilacético, cinámico, salicílico, 2-fenoxibenzoico, p-toluenosulfónico y otros ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico y ácido 2-hidroxietanosulfónico. Pueden formarse las sales de o bien mono- o bien di-ácido, y tales sales pueden existir en forma o bien hidratada, solvatada o bien sustancialmente anhidra. En general, las sales de adición de ácido de estos compuestos son más solubles en

agua y diversos disolventes orgánicos hidrófilos, y demuestran generalmente puntos de fusión superiores en comparación con sus formas de base libre. Los criterios de selección para la sal apropiada los conocerá un experto en la técnica. Pueden usarse otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo oxalatos, por ejemplo en el aislamiento de compuestos de fórmula I para uso de laboratorio, o para su posterior conversión en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Una "sal de adición básica farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal de adición de base orgánica o inorgánica no tóxica de los compuestos de ácido representados por la fórmula I o cualquiera de sus productos intermedios. Las bases inorgánicas ilustrativas que forman sales adecuadas incluyen hidróxidos de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio o bario. Las bases orgánicas ilustrativas que forman sales adecuadas incluyen aminas orgánicas alifáticas, alicíclicas o aromáticas tales como metilamina, trimetilamina y picolina o amoniaco. La selección de la sal apropiada puede ser importante para que una funcionalidad éster, si hay alguna en cualquier lugar en la molécula no se hidrolice. Los criterios de selección para la sal apropiada los conocerá un experto en la técnica.

"Solvato" significa un compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I en el que se incorporan moléculas de un disolvente adecuado en una estructura cristalina. Un disolvente adecuado es fisiológicamente tolerable a la dosificación administrada como solvato. Los ejemplos de disolventes adecuados son etanol, agua y similares. Cuando el disolvente es agua, la molécula se denomina hidrato. El término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de las moléculas individuales que difieren sólo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye isómeros que son imágenes especulares (enantiómeros), isómeros geométricos (cis/trans) e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares entre sí (diastereómeros).

La presente invención se describirá más en detalle a continuación con referencia a ejemplos para producir los compuestos activos de la invención, así como a resultados de pruebas que muestran la actividad de los compuestos.

El término "tratar" o "que trata" significa aliviar síntomas, eliminar la causa de los síntomas de una manera o bien temporal o bien permanente, o prevenir o ralentizar la aparición de síntomas del trastorno o estado nombrado.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad del compuesto que es eficaz en el tratamiento del trastorno o estado nombrado.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" significa un disolvente, dispersante, excipiente, adyuvante u otro material no tóxico que se mezcla con el principio activo con el fin de permitir la formación de una composición farmacéutica, es decir, una forma de dosificación que puede administrarse al paciente. Un ejemplo de un portador de este tipo es un aceite farmacéuticamente aceptable usado normalmente para administración parenteral.

Los expertos en la técnica entenderán que cuando los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales, los compuestos de la invención pueden existir en, y aislarse como, formas enantioméricas o diastereoméricas, o como una mezcla racémica. La presente invención incluye cualquier posible enantiómero, diastereómero, racemato o mezclas de los mismos, de un compuesto de fórmula I. Las formas ópticamente activas del compuesto de la invención pueden prepararse, por ejemplo, mediante separación cromatográfica quiral de un racemato o metodología de resolución química o enzimática, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o mediante síntesis asimétrica basándose en los procedimientos descritos a continuación en el presente documento.

Los expertos en la técnica también apreciarán que determinados compuestos de la presente invención pueden existir como isómeros geométricos, por ejemplo isómeros E y Z de alquenos. La presente invención incluye cualquier isómero geométrico de un compuesto de fórmula I. Se entenderá además que la presente invención abarca tautómeros de los compuestos de fórmula I.

Los expertos en la técnica también entenderán que determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como no solvatadas. Se entenderá además que la presente invención abarca todas de tales formas solvatadas de los compuestos de fórmula I.

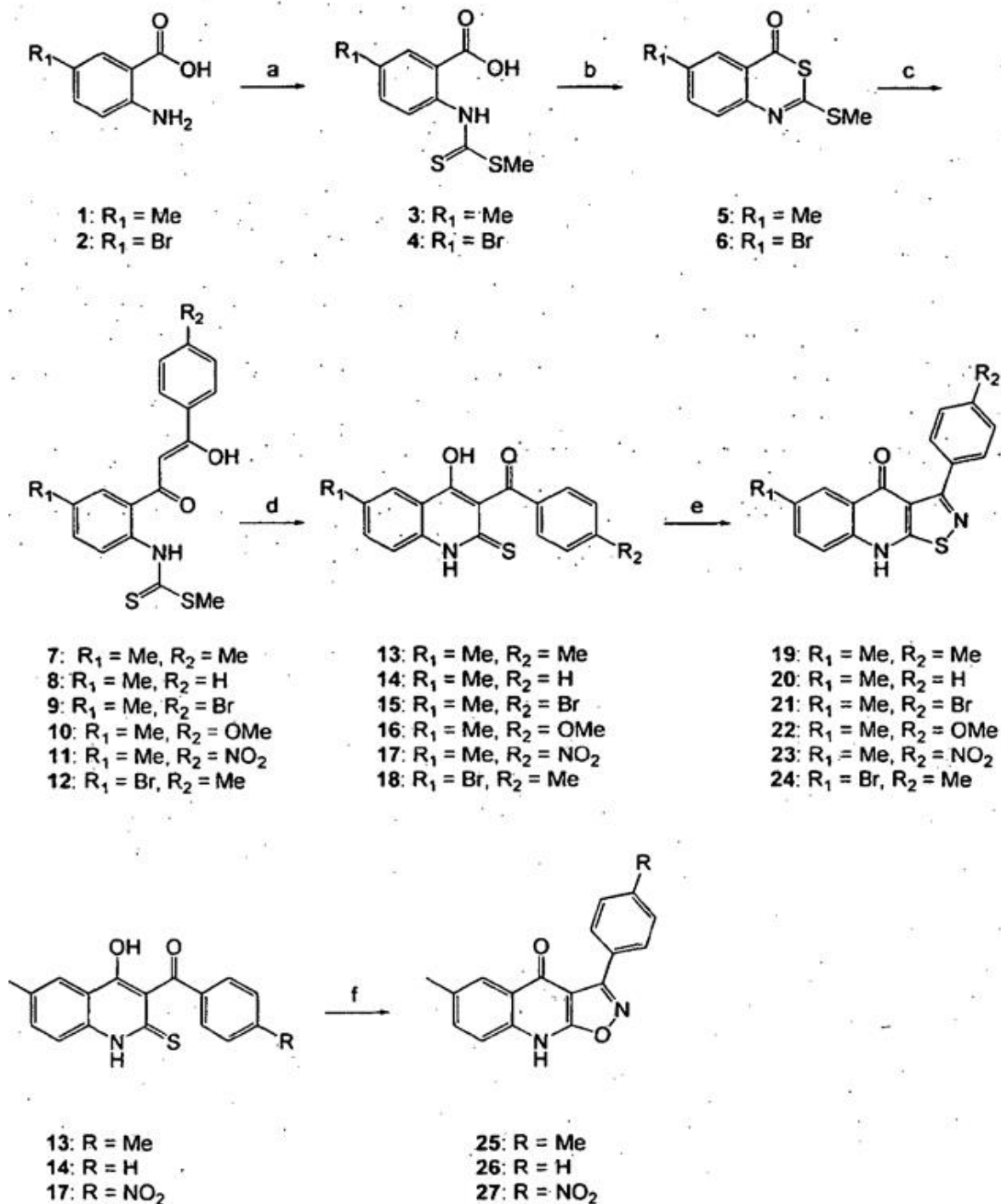
Química

Todos los compuestos que pertenecen a las clases I, II y III son todos por lo que se conoce en la actualidad compuestos novedosos. La síntesis de los compuestos se muestra en los esquemas 1 y 2 a continuación.

En los esquemas de reacción mostrados los productos intermedios clave 5 y 6 se obtuvieron mediante tratamiento de ácidos antranílicos con disulfuro de carbono y yodometano seguido por ciclación en anhídrido acético a reflujo. La adición nucleófila de enolatos de litio de diversas acetofenonas produjo los cetoenoles 7 a 12. La ciclación en metóxido de sodio dio el derivado de quinolona correspondiente 13 a 18. Las isotiazoloquinolinonas 19-24 se obtuvieron mediante tratamiento del derivado de quinolona 13-18 con ácido hidroxilamina-O-sulfónico. Las isoxazoloquinoazonas 25-27 pudieron obtenerse mediante tratamiento con hidroxilamina y ciclación con Amberlyst

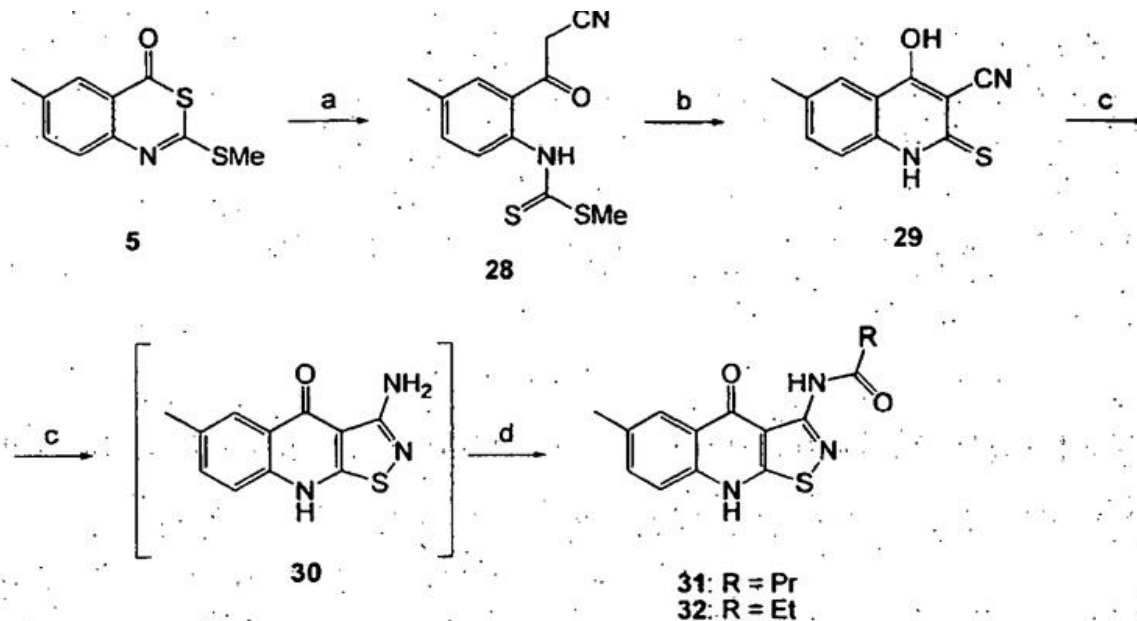
15, posteriormente. Siguiendo esencialmente la misma ruta que utiliza una adición nucleófila de una sal de litio de acetonitrilo a 5 como etapa clave, se llevó a la síntesis del derivado de ciano 29. El tratamiento con ácido hidroxilamina-O-sulfónico dio el aminotioisoxazol 30, que debido a una estabilidad limitada en disolución se usó como producto en bruto. El tratamiento con cloruros de ácido produjo las isotiazoloquinolinilamidas 31 y 32. Se cree que los compuestos de unión más fuerte al BzR podrían obtenerse intercambiando la cadena de alquilo por diversos compuestos aromáticos. Desafortunadamente, la solubilidad de unas cuantas isotiazoloquinolinilamidas diferentes sintetizadas era demasiado escasa como para permitir una fácil purificación y una evaluación biológica adicional de los compuestos.

10 Esquema 1



^aCondiciones: (a) CS₂, Net₃, dioxano, 5°C, 18 h, luego MeI, 5°C, 1 h. (b) Ac₂O, reflujo, 1 h. (c) LDA, 4'-acetofenonas, THF, -78°C, 1 h, luego 5 ó 6, de -78°C a -30°C, 3 h. (d) NaOMe, MeOH, 0°C, 3 h. (e) H₂NOSO₃H, LiOH, MeOH, ta, 24 h. (f) NaOAc, H₂NOH·HCl, EtOH, reflujo, 5 h, luego Amberlyst 15, MeCN, reflujo, 2 h.

5 Esquema 2



10 ^aCondiciones: (a) LDA, MeCN, THF, de -78°C a -20°C, 1 h, luego 5, -20°C, 1,5 h. (b) NaOMe, MeOH, 0°C, 1 h. (c) H₂NOSO₃H, NaHCO₃, MeOH, DMF, ta, 2 h, luego RCOCl, piridina, DMF, 5 h.

Sección experimental

15 Se usaron reactivos y disolventes a partir de fuentes comerciales sin purificación. Se registraron ¹H y ¹³C-RMN a temperatura ambiente con un espectrómetro ARX300 de Bruker o DRX400 de Bruker. Se registraron los espectros en CDCl₃, DMSO-*d*₆ y CD₃OD, y las señales de disolvente (7,27 y 77,0, 2,50 y 39,5 ó 3,31 y 49,0 ppm, respectivamente) se usaron como referencia. Se transformaron los datos sin procesar y se evaluaron los espectros con el software convencional UXMNR de Bruker (rev. 941001). Se realizó cromatografía en capa fina (CCF) analítica en placas Kieselgel 60 F254 (Merck). Se realizó cromatografía en columna sobre SiO₂ (Matrex LC-gel: 60A; 35-70 MY, Grace). Se determinaron los puntos de fusión (no corregidos) con un microscopio Reichert. Se registraron los espectros de masas de EI a 70 eV con un espectrómetro Jeol SX102 y se registraron los espectros de ESI con Micromass Q-TOF Micro. Se verificó la pureza de los compuestos sometidos a ensayo con ¹H-RMN y HPLC, y sólo se usaron si eran más del 98% puros.

25 Ácido 5-metil-2-[(metilsulfanil)carbonotioil]amino}benzoico (3)

A una disolución de ácido 2-amino-5-metilbenzoico (2,52 g, 16,7 mmol) y disulfuro de carbono (2,01 ml, 33,9 mmol) en 45 ml de 1,4-dioxano seco se le añadió NEt₃ (5,58 ml, 40,0 mmol) y se agitó la mezcla bajo atmósfera de N₂ a 5°C durante 18 horas. Se añadió gota a gota yodometano (1,14 ml, 18,4 mmol) y se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora. Se vertió la reacción en 25 ml de una disolución acuosa de HCl (1 M) y se concentró la mezcla hasta la mitad de su volumen a presión reducida y se extrajo tres veces con 75 ml de EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. Se recristalizó el residuo en cloroformo para dar 3 como un sólido amarillo (3,25 g, 81%). P.f.: 199°C. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,82 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,90 (1H, s), 7,38 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 2,63 (3H, s), 2,35 (3H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, MeOD-*d*₄) δ 189,2, 161,4, 130,9, 126,5, 125,4, 123,2, 114,2, 110,7, 11,3, 8,9; EMAR (ESI): para C₁₀H₁₂NO₂S₂ calc.: 242,0309; [M+H]⁺; hallado: 242,0316.

40 Se preparó y purificó ácido 5-bromo-2-[(metilsulfanil)carbonotioil]amino}benzoico (4) según el procedimiento descrito para 3, partiendo de ácido 2-amino-5-bromobenzoico. La reacción produjo 4 (80%) como cristales pálidos (p.f.: 185°C). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 11,81 (1H, s), 9,15 (1H, d, *J* = 9,1 Hz), 8,28 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,72 (1H, dd, *J* = 9,1 y 2,4 Hz), 2,69 (3H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 199,6, 169,8, 142,1, 137,2, 135,1, 125,1, 121,7, 117,9, 18,7; EMAR (ESI): para C₉H₉BrNO₂S₂ calc.: 305,9258; [M+H]⁺; hallado: 305,9261.

6-Metil-2-(metilsulfanil)-4H-3,1-benzotiazin-4-ona (5)

Se disolvió el compuesto 3 (2,85 g, 11,8 mmol) en 50 ml de anhídrido acético y se calentó a reflujo durante 1 hora. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se separó el precipitado por filtración. Se recrystalizó el producto en bruto en alcohol etílico para dar 5 como cristales blancos con forma de aguja (2,17 g, 83%). P.f.: 113,6°C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃ + 5% de MeOD-d₄) δ 7,95 (1H, s), 7,57 (2H, sa), 2,70 (3H, s), 2,45 (3H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃ + 5% de MeOD-d₄) δ 183,5, 162,3, 146,3, 138,0, 137,1, 129,8, 124,7, 119,1, 21,3, 14,2; EMAR (ESI): para C₁₀H₁₀NOS₂ calc.: 224,0204; [M+H]; hallado: 224,0201.

Se preparó y purificó 6-bromo-2-(metilsulfanil)-4*H*-3,1-benzotiazin-4-ona (6) según el procedimiento descrito para 5, partiendo de 4. La reacción produjo 6 (89%) como cristales pálidos (p.f.: 118,9°C). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,60 (1H, dd, *J* = 8,6 y 2,4 Hz), 7,31 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 2,50 (3H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 182,0, 164,9, 146,8, 138,6, 131,5, 127,6, 121,0, 120,1, 14,4; EMAR (ESI): para C₉H₇BrNOS₂ calc.: 287,9152; [M+H]; hallado: 287,9141.

15 {2-[(*Z*)-3-Hidroxi-3-(4-metilfenil)prop-2-enoil]-4-metilfenil}-ditiocarbamato de metilo (7)

Se añadió una disolución de *n*-BuLi 1,6 M (10,4 ml, 16,7 mmol) en hexanos a una disolución de diisopropilamina (2,42 ml, 17,4 mmol) en 20 ml de THF bajo atmósfera de N₂ a -78°C. Se calentó la disolución hasta 0°C y se agitó durante 5 min y luego se enfrió una vez más hasta -78°C. A la disolución de LDA resultante se le añadió una disolución de 4'-metilacetofenona (2,28 ml, 16,7 mmol) en 5 ml de THF y se agitó la mezcla durante una hora. Se añadió lentamente una disolución de 5 en 20 ml de THF y se calentó la mezcla lentamente hasta -30°C a lo largo de un periodo de 3 horas, mientras se monitorizaba con CCF. Se vertió la reacción sobre 35 ml de una disolución acuosa de HCl (1 M) y se concentró la mezcla hasta la mitad de su volumen. Se extrajo el residuo con 100 ml de EtOAc y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. Se secó el residuo a vacío con el fin de eliminar una fracción sustancial de acetofenona sin reaccionar y se trituró el producto en bruto en metanol para dar 7 como un sólido amarillo (2,18 g, 91%). La purificación de la disolución restante a través de cromatografía dio generalmente un aumento de rendimiento, especialmente si la cantidad restante de acetofenona es significativa. Se realizó la elución con una mezcla de *n*-heptano/tolueno/acetona (75:75:1). P.f.: 144°C. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 16,64 (1 H, s), 11,69 (1 H, s), 7,90 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,68 (1 H, d, *J* = 1,4 Hz), 7,44 (1 H, dd, *J* = 8,1 y 1,4 Hz), 7,37 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,37 (1 H, d, *J* = 8,1 Hz), 6,83 (1 H, s), 2,57 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,39 (3H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 199,9, 186,1, 183,9, 143,6, 137,7, 135,1, 132,8, 132,7, 131,6, 129,6, 129,5, 129,0, 127,2, 96,4, 21,2, 20,5, 18,1; EMAR (ESI): para C₁₉H₂₀NO₂S₂ calc.: 358,0935; [M+H]; hallado: 358,0941.

35 Se preparó y purificó [2-[(*Z*)-3-hidroxi-3-fenil-prop-2-enoil]-4-metilfenil]ditiocarbamato de metilo (8) según el procedimiento descrito para 7, partiendo de acetofenona. La reacción produjo 8 (88%) como un sólido amarillo (p.f.: 129°C). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 16,20 (1H, s), 11,54 (1H, s), 8,44 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,75 (2H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,39 (1H, d, *J* = 1,4 Hz), 7,35 (1H, d, *J* = 7,3 Hz), 7,28 (2H, t, *J* = 7,8 Hz), 7,13 (1H, dd, *J* = 8,4 y 1,4 Hz), 6,54 (1H, s), 2,20 (3H, s), 2,16 (3H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 198,4, 193,2, 180,8, 137,1, 135,3, 133,9, 133,6, 132,9, 129,6, 129,0, 129,0, 127,2, 127,2, 126,7, 124,4, 95,5, 21,2, 18,7; EMAR (ESI): para C₁₈H₁₈NO₂S₂ calc.: 344,0779; [M+H]; hallado: 344,0778.

45 Se preparó y purificó {2-[(*Z*)-3-(4-bromofenil)-3-hidroxi-prop-2-enoil]-4-metilfenil}-ditiocarbamato de metilo (9) según el procedimiento descrito para 7, partiendo de 4'-bromoacetofenona. La reacción produjo 9 (83%) como un sólido amarillo (p.f.: 172°C). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 16,18 (1H, s), 11,60 (1H, s), 8,61 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,82 (2H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,63 (2H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,59 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 7,37 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 6,72 (1H, s), 2,69 (3H, s), 2,42 (3H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 198,7, 193,2, 179,6, 187,0, 135,4, 133,7, 132,9, 132,3, 132,3, 129,6, 128,6, 128,6, 127,7, 126,8, 124,7, 95,6, 21,2, 18,7; EMAR (ESI): para C₁₈H₁₇BrNO₂S₂ calc.: 421,9884; [M+H]; hallado: 421,9889.

50 Se preparó y purificó {2-[(*Z*)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)prop-2-enoil]-4-metilfenil}-ditiocarbamato de metilo (10) según el procedimiento descrito para 7, partiendo de 4'-metoxiacetofenona. La reacción produjo 10 (85%) como un sólido amarillo (p.f.: 138°C). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 16,80 (1H, sa), 11,69 (1H, s), 7,99 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,68 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 7,43 (1H, dd, *J* = 8,1 y 1,5 Hz), 7,37 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,09 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 6,80 (1H, s), 3,86 (3H, s), 2,57 (3H, s), 2,40 (3H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 199,9, 184,6, 184,3, 163,3, 137,7, 135,0, 132,6, 132,6, 129,5, 129,4, 129,4, 129,0, 126,7, 114,3, 114,3, 95,9, 55,6, 20,6, 18,2; EMAR (ESI): para C₁₉H₂₀NO₃S₂ calc.: 374,0885; [M+H]; hallado: 374,0885.

60 Se preparó y purificó {2-[(*Z*)-3-hidroxi-3-(4-metilfenil)prop-2-enoil]-4-metilfenil}-ditiocarbamato de bromo (12) según el procedimiento descrito para 7, partiendo de 6. La reacción produjo 12 (89%) como un sólido amarillo (p.f.: 148°C). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,94 (1 H, s), 8,85 (1 H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,90 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,87 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,62 (1H, dd, *J* = 8,9 y 2,3 Hz), 7,31 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 6,68 (1 H, s), 2,69 (3H, s), 2,45 (3H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 198,7, 191,8, 181,7, 144,4, 138,8, 135,4, 131,8, 130,8, 129,9, 129,9, 128,1, 127,4, 127,4, 125,6, 117,7, 95,0, 22,0, 18,8; EMAR (ESI): para C₁₈H₁₇BrNO₂S₂ calc.: 421,9884; [M+H]; hallado: 421,9874.

65

(4-Hidroxi-6-metil-2-tioxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)(4-metilfenil)metanona (13)

Se añadió cetoenol 7 (2,12 g, 5,93 mmol) a 100 ml de una disolución 0,5 M de metóxido de sodio en metanol y se agitó la mezcla a 0°C durante 3 horas. Se vertió una disolución 1,0 M de ácido clorhídrico (53 ml) sobre la reacción y se concentró la mezcla hasta menos de la mitad de su volumen a presión reducida. Se agitó la suspensión obtenida durante 30 min a temperatura ambiente y luego se filtró. Se lavó el precipitado con 20 ml de agua y 20 ml de metanol, posteriormente. Se precipitó el producto en bruto en acetona para dar 13 como un sólido amarillo (1,70 g, 93%). P.f.: 280°C; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,17 (1H, s), 11,57 (1H, sa), 7,90 (1H, sa), 7,70 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,5 y 1,5 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,2 Hz), 2,40 (3H, s), 2,36 (3H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d6) δ 192,2, 177,4, 155,9, 143,4, 138,4, 134,7, 133,5, 133,0, 129,2, 129,2, 129,1, 129,1, 122,4, 122,4, 117,1, 116,4, 21,2, 20,8; EMAR (ESI): para C₁₈H₁₆NO₂S calc.: 310,0902; [M+H]; hallado: 310,0902.

Se preparó y purificó (4-hidroxi-6-metil-2-tioxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-4-fenil-metanona (14) según el procedimiento descrito para 13, partiendo de 8. La reacción produjo 14 (94%) como un sólido amarillo (p.f.: 259°C). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,88 (1H, s), 7,80 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,58 (3H, m), 7,47 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,41 (3H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d6) δ 192,7, 177,3, 156,1, 138,5, 137,0, 134,0, 133,6, 133,0, 133,0, 128,9, 128,9, 128,6, 128,6, 122,4, 122,2, 117,1, 116,4, 20,8; EMAR (ESI): para C₁₇H₁₄NO₂S calc.: 296,0745; [M+H]; hallado: 296,0758.

Se preparó y purificó (4-bromofenil)(4-hidroxi-6-metil-2-tioxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metanona (15) según el procedimiento descrito para 13, partiendo de 9. La reacción produjo 15 (98%) como un sólido amarillo (p.f.: 275°C). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,92 (1H, s), 7,73 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,5 Hz), 2,41 (3H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d6) δ 191,8, 177,0, 156,5, 138,5, 136,2, 133,7, 133,7, 133,0, 133,0, 131,8, 130,9, 127,0, 122,5, 121,5, 117,2, 116,4, 20,8; EMAR (ESI): para C₁₇H₁₃BrNO₂S calc.: 373,9850; [M+H]; hallado: 373,9849.

Se preparó y purificó (4-hidroxi-6-metil-2-tioxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)(4-metoxifenil)metanona (16) según el procedimiento descrito para 13, partiendo de 10. La reacción produjo 16 (93%) como un sólido amarillo (p.f.: 260°C). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,05 (1H, sa), 7,75 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,72 (2H, dt, J = 8,9 y 2,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,4 y 1,5 Hz), 6,95 (2H, dt, J = 8,9 y 2,8 Hz); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d6) δ 193,6, 175,3, 162,7, 161,8, 138,7, 132,6, 131,6, 131,3, 131,3, 123,4, 121,8, 119,9, 116,2, 113,6, 113,6, 55,5, 20,8; EMAR (ESI): para C₁₈H₁₆NO₃S calc.: 326,0851; [M+H]; hallado: 326,0849.

Se preparó y purificó (4-hidroxi-6-metil-2-tioxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)(4-nitrofenil)metanona (17) según el procedimiento descrito para 7, partiendo de 4'-nitroaceto-fenona. La reacción produjo una mezcla del compuesto de cetoenol 11 y 17, que se aplicó a la condición descrita para la síntesis de 13. La reacción de dos etapas produjo 17 (37%) como un sólido amarillo (p.f.: 247°C). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,42 (1H, sa), 11,57 (1H, s), 8,29 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,80 (1H, s), 7,50 (1H, dd, J = 8,4, y 1,6 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,37 (3H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d6) δ 191,4, 176,9, 1,7,0, 149,7, 142,0, 138,7, 133,9, 133,2, 130,0, 130,0, 123,9, 123,9, 122,6, 121,0, 117,3, 116,5, 20,8; EMAR (ESI): para C₁₇H₁₃N₂O₄S calc.: 341,0596; [M+H]; hallado: 341,0601.

Se preparó y purificó (6-bromo-4-hidroxi-2-tioxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)(4-metilfenil)metanona (18) según el procedimiento descrito para 13, partiendo de 12. La reacción produjo 18 (92%) como un sólido amarillo (p.f.: 280°C (descomp.)). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,24 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,9 y 2,0 Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,0 Hz), 2,36 (3H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d6) δ 192,0, 178,5, 155,3, 143,5, 139,1, 134,6, 134,4, 129,2, 129,2, 129,1, 129,1, 125,4, 123,1, 119,1, 118,6, 115,6, 21,2; EMAR (ESI): para C₁₇H₁₃BrNO₂S calc.: 373,9850; [M+H]; hallado: 373,9841.

6-Metil-3-(4-metilfenil)isotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (19)

A una disolución de 13 (80 mg, 0,259 mmol) en 25 ml de metanol se le añadió una disolución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (102,6 mg, 0,907 mol) e hidróxido de sodio (38,1 mg, 0,907 mmol) en 3 ml de metanol y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se aplicó a cromatografía ultrarrápida. La elución con heptano/EtOAc (3:1) dio 19 como un sólido blanco (44 mg, 55%). P.f.: 330°C; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,80 (1H, s), 8,02 (1H, sa), 7,73 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,4 y 1,5 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,26 (2H, d, J = 7,9 Hz), 2,43 (3H, s), 2,39 (3H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d6) δ 172,7, 166,8, 166,0, 138,6, 137,7, 134,5, 132,8, 132,3, 129,4, 129,4, 128,0, 128,0, 125,6, 123,6, 117,3, 117,3, 21,0, 20,7; EMAR (ESI): para C₁₈H₁₅N₂OS calc.: 307,0905; [M+H]; hallado: 307,0908.

Se preparó y purificó 6-metil-3-fenilisotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (20) según el procedimiento descrito para 19, partiendo de 14. La reacción produjo 20 (92%) como un sólido blanco (p.f.: ?°C). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) 12,85 (1H, s), 8,02 (1H, sa), 7,81 (2H, m), 7,61 (1H, dd, J = 8,3 y 1,3 Hz), 7,47 (4H, m), 2,43 (3H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d6) 172,6, 166,7, 166,0, 137,7, 135,5, 134,5, 132,3, 129,5, 129,0, 127,4, 125,5, 123,6, 117,3, 117,3, 20,6; EMAR (ESI): para C₁₇H₁₃N₂OS calc.: 293,0749 [M+H]; hallado: 293,0763.

Se preparó y purificó 3-(4-bromofenil)-6-metilisotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (21) según el procedimiento descrito para 19, partiendo de 15. La reacción produjo 21 (72%) como un sólido blanco (p.f.: 357°C). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,95 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,79 (2H, dt, J = 8,4 y 1,7 Hz), 7,67 (2H, dt, J = 8,4 y 1,7 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,4 y 1,9 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,43 (3H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d6) δ 172,7, 166,8, 164,7, 137,7, 134,7, 134,6, 132,5, 131,6, 131,6, 130,4, 130,4, 125,5, 123,5, 122,8, 117,4, 117,2, 20,6; EMAR (ESI): para C₁₇H₁₂BrN₂O₃ calc.: 370,9854; [M+H]; hallado: 370,9857.

Se preparó y purificó 3-(4-metoxifenil)-6-metilisotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (22) según el procedimiento descrito para 19, partiendo de 16. La reacción produjo 22 (62%) como un sólido blanco (p.f.: X°C). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,03 (1H, s), 7,83 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,4 Hz), 3,83 (3H, s), 2,43 (3H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d6) δ 172,7, 167,2, 165,7, 160,0, 138,1, 134,4, 132,1, 131,0, 131,0, 128,2, 125,6, 123,7, 117,6, 117,1, 112,7, 112,7, 55,2, 20,7; EMAR (ESI): para C₁₈H₁₅N₂O₃ calc.: 323,0854; [M+H]; hallado: 323,0851.

Se preparó y purificó 6-metil-3-(4-nitrofenil)-isotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (23) según el procedimiento descrito para 19, partiendo de 17. La reacción produjo 23 (81%) como un sólido blanco (p.f.: 343°C). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,32 (2H, d, J = 8,9 Hz), 8,11 (2H, d, J = 8,9 Hz), 8,03 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,3 y 1,8 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,3 Hz), 2,43 (3H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d6) δ 172,7, 167,2, 163,6, 147,6, 141,5, 138,1, 134,7, 132,4, 130,9, 130,9, 125,4, 123,5, 122,6, 122,6, 117,8, 117,3, 20,7; EMAR (ESI): para C₁₇H₁₂N₃O₃S calc.: 338,0599; [M+H]; hallado: 338,0599.

Se preparó y purificó 6-bromo-3-(4-metilfenil)isotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (24) según el procedimiento descrito para 19, partiendo de 18. La reacción produjo 24 (80%) como un sólido blanco (p.f.: 331°C). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,01 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,6 y 2,0 Hz), 7,71 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,26 (2H, d, J = 7,7 Hz); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d6) δ 171,5, 167,3, 166,0, 138,7, 138,5, 135,8, 132,5, 129,4, 129,4, 128,4, 128,0, 128,0, 125,3, 120,0, 117,5, 115,3, 21,0; EMAR (ESI): para C₁₇H₁₂BrN₂O₃ calc.: 370,9854; [M+H]; hallado: 370,9852.

6-Metil-3-(4-metilfenil)isoxazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (25)

Se agitó una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (22,6 mg, 0,325 mmol) y acetato de sodio (26,6 mg, 0,325 mmol) en 3 ml de alcohol etílico durante 30 min. Se separó el precipitado por filtración y se añadió la disolución de hidroxilamina transparente a 13 y se calentó la mezcla a reflujo durante 18 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y a la oxima en bruto se le añadió Amberlyst 15 (20 mg) y 2 ml de acetonitrilo y se calentó la mezcla a reflujo con agitación vigorosa durante 8 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un filtro de vidrio poroso con el fin de eliminar la resina Amberlyst. Se purificó el residuo mediante cromatografía. La elución con n-heptano/EtOAc (3:1) dio 31 como un sólido blanco (5 mg, XX%). P.f.: X°C; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,49 (1H, s), 8,25 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,04 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,2 Hz y 1,5 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,0 Hz), 2,43 (3H, s), 2,40 (3H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d6) δ 172,4, 165,7, 159,8, 140,6, 135,8, 134,4, 132,5, 129,1, 129,1, 129,0, 129,0, 125,6, 124,7, 124,1, 118,0, 98,5, 21,1, 20,6; EMAR (ESI): para C₁₈H₁₅N₂O₂ calc.: 291,1134; [M+H]; hallado: 291,1139.

Se preparó y purificó 6-metil-3-fenil-isoxazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (26) según el procedimiento descrito para 25, partiendo de 14. La reacción produjo 26 (20%) como un sólido blanco (p.f.: X°C). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,32 (2H, m), 8,03 (1H, s), 7,57 (4H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,3 Hz), 2,43 (3H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d6) δ 172,4, 165,7, 159,9, 135,8, 134,5, 132,6, 130,8, 129,1, 129,1, 128,5, 128,5, 127,5, 125,6, 124,1, 118,0, 98,5, 20,6; EMAR (ESI): para C₁₇H₁₃N₂O₂ calc.: 277,0977; [M+H]; hallado: 277,0976.

Se preparó y purificó 6-metil-3-(4-nitrofenil)isoxazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (27) según el procedimiento descrito para 25, partiendo de 17. La reacción produjo 27 (24%) como un sólido blanco (p.f.: X°C). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (2H, dt, J = 9,1 y 2,3 Hz), 8,42 (2H, dt, J = 9,1 y 2,3 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,4 y 2,1 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,44, (3H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d6) δ 172,4, 166,0, 158,4, 148,7, 136,1, 134,7, 133,8, 132,7, 130,4, 130,4, 125,5, 124,0, 123,7, 123,7, 121,5, 118,3, 98,5, 20,6; EMAR (ESI): para C₁₇H₁₂N₃O₄, calc.: 322,0828; [M+H]; hallado: 322,0832.

Cetonitrilo 28

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,89 (1H, s), 9,00 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,50 (1H, s), 7,48 (1H, d, J = 8,3 Hz), 4,17 (2H, s), 2,41 (3H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 199,3, 191,0, 139,2, 136,7, 135,0, 130,6, 123,5, 122,1, 113,5, 31,2, 21,2, 18,7.

Nitrilo bicíclico 29

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,89 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,3 Hz), 2,36 (3H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d6) δ 171,2, 164,9, 138,2, 135,1, 134,7, 123,7, 121,0, 118,1, 116,0, 98,8, 20,8.

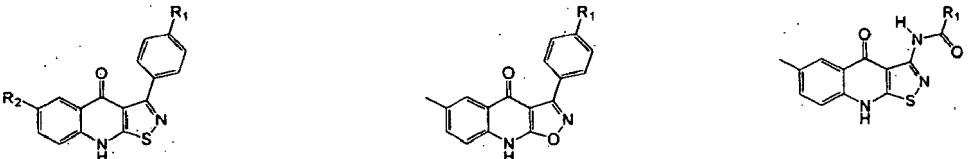
Butirilamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,93 (1H, s), 10,74 (1H, s), 8,00 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,62 (1H, dd, *J* = 8,4 y 2,0 Hz), 7,47 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz), 2,60 (2H, *J* = 7,4 Hz), 2,42 (3H, s), 1,65 (2H, hex, *J* = 7,4 Hz), 0,95 (3H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 174,2, 171,X, 164,1, 153,3, 138,5, 135,2, 133,2, 124,7, 122,6, 118,1, 109,8, 38,7, 20,7, 18,0, 13,7; EMAR (FAB+): para

Unión al receptor

Se determinó la afinidad de sustancias de prueba por el receptor de benzodiazepinas *in vitro* mediante el desplazamiento de ³H-flumazenil en tejido cortical de rata. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: Valores de *K_i* de análogos de benzodiazepina novedosos sometidos a prueba con respecto a la unión de ³H-flumazenil en membranas corticales de rata *in vitro*



Compuesto ^b	R ₁	R ₂	<i>K_i</i> (nM) ^a
19	-Me	-Me	1,9
20	-H	-Me	Aún no determinado
21	-Br	-Me	5,3
22	-OMe	-Me	2,0
23	-NO ₂	-Me	5,5
24	-Me	-Br	2,9
25	-Me	-	Aún no determinado
26	-H	-	18
27	-NO ₂	-	Aún no determinado
31	-Pr	-	2,0
32	-Et	-	Aún no determinado

^aCada valor de *K_i* es la media de tres determinaciones

^bLa numeración se refiere a la sección experimental anterior.

Dentro del alcance de la invención están también sales de los compuestos de fórmula I. Generalmente, se obtienen sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la presente invención usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico, por ejemplo una alquilamina con un ácido adecuado, por ejemplo, HCl o acético ácido, para proporcionar una sal con un anión fisiológicamente aceptable. También es posible preparar una sal de metal alcalino (tal como sodio, potasio o litio) o de metal alcalinotérreo (tal como calcio) correspondiente tratando un compuesto de la presente invención que tiene un protón adecuadamente ácido, tal como un ácido carboxílico o un fenol, con un equivalente de un hidróxido o alcóxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo (tal como el etóxido o metóxido), o una amina orgánica adecuadamente básica (tal como colina o meglumina) en un medio acuoso, seguido por técnicas de purificación convencionales. Adicionalmente, pueden prepararse sales de amonio cuaternario mediante la adición de agentes alquilantes, por ejemplo, a aminas neutras.

En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula I puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, particularmente, una sal de adición de ácido tal como un clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato.

Los ejemplos específicos de la presente invención incluyen los siguientes compuestos, sus sales farmacéuticamente aceptables sales, hidratos, solvatos, isómeros ópticos, y combinaciones de los mismos:

Composición farmacéutica

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una composición farmacéutica convencional que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en asociación con a portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser o bien sólidos o bien líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen, pero no se limitan a, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, cachets y supositorios.

Un portador sólido puede ser una o más sustancias, que pueden actuar también como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o agentes de disgregación de

comprimidos. Un portador sólido también puede ser un material de encapsulación.

5 En polvos, el portador es un sólido finamente dividido, que está en una mezcla con el compuesto de la invención finamente dividido, o el componente activo, en comprimidos, el componente activo se mezcla con el portador que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en el tamaño y la forma deseados.

10 Para preparar composiciones de supositorio, se funde en primer lugar una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao y se dispersa el principio activo en el mismo, por ejemplo, agitando. Entonces se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes de tamaño conveniente y se deja que se enfrían y solidifiquen.

15 Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares.

20 El término composición también pretende incluir la formulación del componente activo con material de encapsulación como portador proporcionando una cápsula en la que el componente activo (con o sin otros portadores) está rodeado por un portador que está por tanto en asociación con el mismo. De manera similar, se incluyen cachets.

También pueden usarse comprimidos, polvos, cachets y cápsulas como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral.

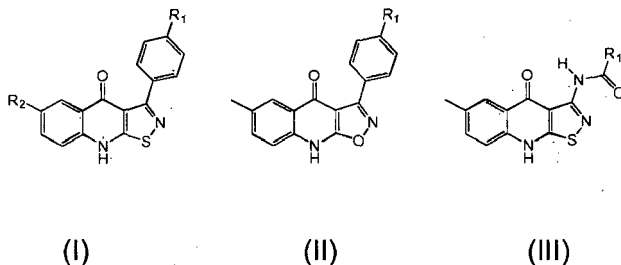
25 Las composiciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, disoluciones estériles en agua o agua-propilenglicol de los compuestos activos pueden ser preparaciones líquidas adecuadas para administración parenteral. También pueden formularse composiciones líquidas en disolución acuosa de polietilenglicol disolución.

30 Pueden prepararse disoluciones acuosas para administración oral disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, agentes aromatizantes, estabilizadores y agentes espesantes adecuados según se desee. Pueden prepararse suspensiones acuosas para uso oral dispersando el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes de suspensión conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Las composiciones a modo de ejemplo previstas para uso oral pueden contener uno o más agentes colorantes, 35 edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

40 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá desde aproximadamente el 0,05% en peso (por ciento en peso) hasta aproximadamente el 99% en peso, más particularmente, desde aproximadamente el 0,10% en peso hasta el 50% en peso, del compuesto de la invención, basándose todos los porcentajes en peso en el peso total de la composición. Un experto habitual en la técnica puede determinar una cantidad terapéuticamente eficaz para la práctica de la presente invención usando criterios conocidos que incluyen la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, e interpretarla dentro del contexto de la enfermedad que está tratándose o que está previniéndose.

REIVINDICACIONES

1. Ligando de GABA_A/BzR novedoso de fórmulas generales (I), (II) o (III)



5

en las que

10 R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo que tiene 1-2 átomos de carbono, alcoxilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono en la cadena de alquilo, alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y nitro, y

15 R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono.

2. Ligando de GABA_A/BzR novedoso según la reivindicación 1, en el que R₁ es un halógeno seleccionado del grupo que consiste en bromo y flúor; o en el que R₁ es un alcoxilo seleccionado del grupo que consiste en metoxilo y etoxilo; o en el que R₁ es un alquilo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo y propilo; o en el que R₁ es un haloalquilo que es trifluorometilo.

20 3. Ligando de GABA_A/BzR novedoso según la reivindicación 1, en el que R₂ es halógeno seleccionado del grupo que consiste en bromo y flúor.

25 4. Ligando de GABA_A/BzR novedoso según la reivindicación 1, en el que el ligando se selecciona del grupo que consiste en:

6-metil-3-(4-metilfenil)isotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (19),

30 6-metil-3-fenilisotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (20),

3-(4-bromofenil)-6-metilisotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (21),

3-(4-metoxifenil)-6-metilisotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (22),

35 6-metil-3-(4-nitrofenil)-isotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (23),

6-bromo-3-(4-metilfenil)isotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (24),

40 6-metil-3-(4-metilfenil)isoxazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (25),

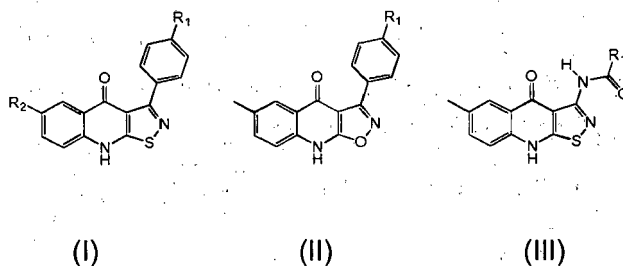
6-metil-3-fenil-isoxazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (26),

6-metil-3-(4-nitrofenil)isoxazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (27),

45 N-(6-metil-4-oxo-4,9-dihidroisotiazolo[5,4-b]quinolin-3-il)butanamida y

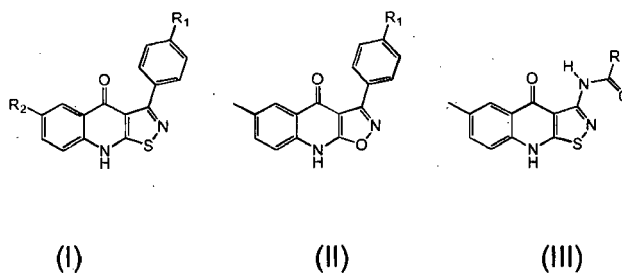
N-(6-metil-4-oxo-4,9-dihidroisotiazolo[5,4-b]quinolin-3-il)propanamida.

50 5. Compuesto de fórmula general (I), (II) o (III)



en las que

- 5 R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo que tiene 1-2 átomos de carbono, alcoxilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono en la cadena de alquilo, alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y nitro, y
- 10 R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono para su uso en el tratamiento de un estado ansiolítico, anticonvulsionante, sedante-hipnótico o miorelajante, o un estado ansiogénico, somnolítico o convulsionante.
6. Compuesto para su uso según la reivindicación 5, en el que R₁ es un halógeno seleccionado del grupo que consiste en bromo y flúor; o en el que R₁ es un alcoxilo seleccionado del grupo que consiste en metoxilo y etoxilo; o en el que R₁ es un alquilo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo y propilo o en el que R₁ es un haloalquilo que es trifluorometilo.
- 15
7. Compuesto para su uso según la reivindicación 5, en el que R₂ es un halógeno seleccionado del grupo que consiste en bromo y flúor.
- 20
8. Compuesto para su uso según la reivindicación 5, en el que el compuesto activo se selecciona del grupo que consiste en:
- 25 6-metil-3-(4-metilfenil)isotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (19),
- 6-metil-3-fenilisotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (20),
- 3-(4-bromofenil)-6-metilisotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (21),
- 30 3-(4-metoxifenil)-6-metilisotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (22),
- 6-metil-3-(4-nitrofenil)-isotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (23),
- 35 6-bromo-3-(4-metilfenil)isotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (24),
- 6-metil-3-(4-metilfenil)isoxazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (25),
- 6-metil-3-fenil-isoxazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (26),
- 40 6-metil-3-(4-nitrofenil)isoxazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (27),
- N-(6-metil-4-oxo-4,9-dihidroisotiazolo[5,4-b]quinolin-3-il)butanamida y
- N-(6-metil-4-oxo-4,9-dihidroisotiazolo[5,4-b]quinolin-3-il)propanamida.
- 45
9. Composición farmacéutica que comprende como principio activo uno o más de los compuestos de fórmulas generales (I), (II) y (III)



en las que

- 5 R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo que tiene 1-2 átomos de carbono, alcoxilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono en la cadena de alquilo, alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y nitro, y
- 10 R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono en combinación con uno o más excipientes.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que R_1 es un halógeno seleccionado del grupo que consiste en bromo y flúor; o en la que R_1 es un alcoxilo seleccionado del grupo que consiste en metoxilo y etoxilo; o en la que R_1 es un alquilo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo y propilo; o en la que R_1 es un haloalquilo que es trifluorometilo.
- 15
11. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que R_2 es un halógeno seleccionado del grupo que consiste en bromo y flúor.
- 20 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que el compuesto activo se selecciona del grupo que consiste en:
- 25 6-metil-3-(4-metilfenil)isotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (19),
- 6-metil-3-fenilisotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (20),
- 3-(4-bromofenil)-6-metilisotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (21),
- 3-(4-metoxifenil)-6-metilisotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (22),
- 30 6-metil-3-(4-nitrofenil)-isotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (23),
- 6-bromo-3-(4-metilfenil)isotiazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (24),
- 35 6-metil-3-(4-metilfenil)isoxazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (25),
- 6-metil-3-fenil-isoxazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (26),
- 40 6-metil-3-(4-nitrofenil)isoxazolo[5,4-b]quinolin-4(9H)-ona (27),
- N-(6-metil-4-oxo-4,9-dihidroisotiazolo[5,4-b]quinolin-3-il)butanamida y
- N-(6-metil-4-oxo-4,9-dihidroisotiazolo[5,4-b]quinolin-3-il)propanamida.
- 45

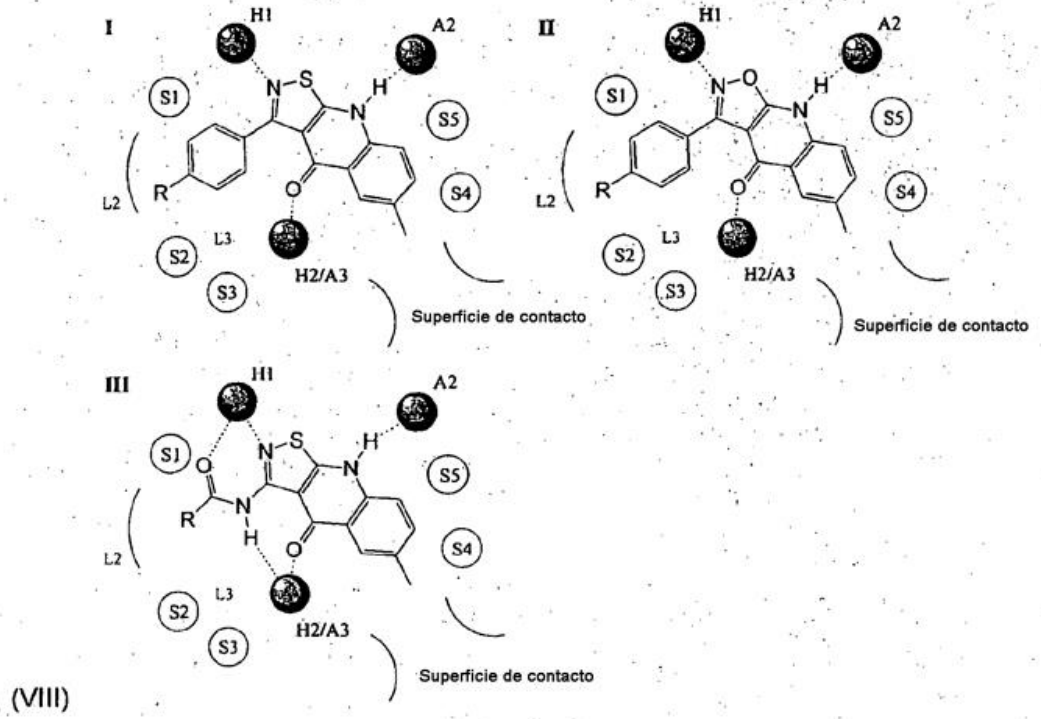


FIG. 1