



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 327 764**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/541 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05777382 .2**

96 Fecha de presentación : **16.08.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1786807**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.05.2007**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos antiviricos.**

30 Prioridad: **23.08.2004 US 603771 P**
04.05.2005 US 677710 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.11.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.11.2009

73 Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Blake, James, F.;**
Fell, Jay, Bradford;
Fischer, John, P.;
Robinson, John, E.;
Spencer, Stacey, Renee;
Stengel, Peter, J. y
Hendricks, Robert, Than

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos antivíricos.

5 La presente invención proporciona compuestos no nucleósidos y ciertos derivados de los mismos como inhibidores de la polimerasa vírica de RNA dependiente de RNA. Estos compuestos son inhibidores de la replicación vírica del RNA dependiente del RNA y son útiles para el tratamiento de infecciones víricas de RNA dependientes de RNA. Son útiles en particular como inhibidores la polimerasa NS5B del virus de la hepatitis C (HCV), como inhibidores de la replicación del HCV y para el tratamiento de la infección de la hepatitis C.

10 La invención se refiere a derivados no nucleósidos como inhibidores de la replicación del RNA replicón de HCV. La invención se refiere en particular al uso de compuestos heterocíclicos como inhibidores de la replicación del RNA del HCV subgenómico y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

15 El virus de la hepatitis C es la principal causa de las enfermedades hepáticas del mundo (Boyer, N. y col., J. Hepatol. 32, 98-112, 2000). Los pacientes infectados con el HCV corren el riesgo de desarrollar cirrosis hepática y el consiguiente carcinoma hepatocelular y por ello el HCV es la principal indicación del trasplante de hígado.

20 El HCV se ha clasificado como miembro del grupo de virus *Flaviviridae* que abarca los géneros flavivirus, pestivirus y haptacevirus que incluye los virus de la hepatitis C (Rice, C. M., *Flaviviridae: The viruses and their replication*; en: Fields Virology, coordinadores: B. N. Fields, D. M. Knipe y P. M. Howley, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa., capítulo 30, 931-959, 1996). El HCV es un virus envuelto que contiene un genoma de RNA monohélice de sentido positivo que tiene aproximadamente 9,4 kb. El genoma vírico consta de una región 5' no traducida (UTR), un marco largo de lectura abierta que codifica un compuesto previo de poliproteína de aproximadamente 3011 aminoácidos y una región corta 3' UTR. La región 5' UTR es la parte mejor conservada del genoma del HCV y es importante para la iniciación y el control de la traducción de la poliproteína.

30 El análisis genético del HCV ha permitido identificar seis genotipos principales, que difieren en más del 30% de la secuencia del DNA. Se han diferenciado más de 30 subtipos. En EE.UU. aproximadamente el 70% de los individuos infectados tienen la infección de tipo 1a y 1b. En Asia predomina el subtipo 1b (X. Forns y J. Bukh, Clinics in Liver Disease 3, 693-716, 1999; J. Bukh y col., Semin. Liv. Dis. 15, 41-63, 1995). Por desgracia, las infecciones de tipo 1 son más resistentes a la terapia que los genotipos de los tipos 2 ó 3 (N. N. Zein, Clin. Microbiol. Rev. 13, 223-235, 2000).

35 Las proteínas de estructura vírica incluyen una proteína de núcleo nucleocápsido (C) y dos glicoproteínas de forro, la E1 y la E2. El HCV codifica además a dos proteasas, una metaloproteínasa dependiente del cinc, codificada por la región NS2-NS3 y una proteasa de serina codificada por la región NS3. Estas proteasas son necesarias para la rotura de las regiones específicas de la poliproteína previa de síntesis dando lugar a péptidos maduros. La mitad carboxilo de la proteína no estructural 5, la NS5B, contiene la RNA-polimerasa dependiente del RNA. La función de las proteínas no estructurales restantes, la NS4A y la NS4B y la de la NS5A (el resto terminal amino de la proteína no estructural 5) continúan sin conocerse. Se cree que la mayoría de proteínas no estructurales codificadas por el genoma de RNA del HCV intervienen en la replicación del RNA.

45 Actualmente existe un número limitado de terapias aprobadas, disponibles para el tratamiento de la infección del HCV. Las estrategias terapéuticas nuevas y las ya existentes para el tratamiento del HCV y para la inhibición de la polimerasa NS5B del HCV han sido objeto de recopilación: R. G. Gish, Sem. Liver Dis. 19, 5, 1999; Di Besceglie, A. M. y Bacon, B. R., Scientific American, 80-85, octubre de 1999; G. Lake-Bakaar, Current and Future Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Liver Disease, Curr. Drug Targ. Infect Dis. 3(3), 247-253, 2003; P. Hoffmann y col., Recent patents on experimental therapy for hepatitis C virus infection (1999-2002), Exp. Opin. Ther. Patents 13(11), 1707-1723, 2003; M. P. Walker y col., Promising Candidates for the treatment of chronic hepatitis C, Exp. Opin. investing. Drugs 12(8), 1269-1280, 2003; S.-L. Tan y col., Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, Nature Rev. Drug Discov. 1, 867-881, 2002; J. Z. Wu y Z. Hong, Targeting NS5B RNA-Dependent RNA Polymerase for Anti-HCV Chemotherapy, Curr. Drug Targ. - Infect. Dis. 3(3):207-219, 2003.

55 La ribavirina (amida del ácido 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-hidroximetil-tetrahydro-furan-2-il)-1H-[1,2,4] triazol-3-carboxílico; Virazole®) es un análogo sintético de nucleósido antivírico de amplio espectro, que no induce la interferona. La ribavirina tiene actividad "in vitro" contra diversos virus de DNA y RNA, incluidas las *Flaviviridae* (Gary L. Davis, Gastroenterology 118, pp. 104-114, 2000). A pesar de que en la monoterapia la ribavirina reduce los niveles de aminotransferasa en el suero hasta valores normales en el 40% de los pacientes, no reduce los niveles de HCV-RNA en suero. La ribavirina presenta por tanto una toxicidad significativa y se sabe que induce la anemia. La viramidina es un profármaco de la ribavirina que sufre la conversión por acción de los hepatocitos.

65 Las interferonas (IFN) se han destinado al tratamiento de la hepatitis crónica casi durante una década. Las IFN son glicoproteínas producidas por células inmunes en respuesta a la infección vírica. Se han reconocido dos tipos distintos de interferonas: el tipo 1 influye diversas interferonas alfa y una interferona β ; el tipo 2 incluye a la interferona γ . Las interferonas de tipo 1 se producen principalmente en células infectadas y protegen las células vecinas

de una nueva infección Las IFN inhiben la replicación de muchos virus, incluido el HCV y, cuando se utiliza como tratamiento único contra la infección de hepatitis C, la IFN suprime el HCV-RNA en suero hasta niveles indetectables. Además, la IFN normaliza los niveles de aminotransferasa en suero. Por desgracia, los efectos de la IFN son pasajeros. Cuando se interrumpe la terapia se observa una cuota de recaídas del 70% y solamente el 10-15% presenta una respuesta virológica persistente con niveles normales de alanina-transferasa en suero (Davis, Luke-Bakaar, lugar citado).

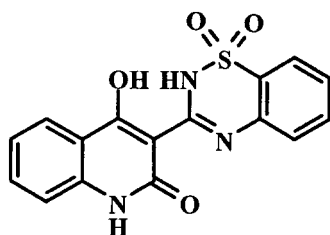
Una limitación de la primitiva terapia con IFN era la rápida eliminación de la proteína de la sangre. La derivatización química de la IFN con polietilenglicol (PEG) ha dado lugar a proteínas de propiedades farmacocinéticas sustancialmente mejores. PEGASYS® es una interferona conjugada α -2a y el mono-metoxi PEG ramificado de 40 kda y PEG-INTRON® es un conjugado de interferona α -2b y de mono-metoxi PEG de 12 kda (B. A. Luxon y col., Clin. Therap. 24(9), 1363-1383, 2002; A. Kozlowski y J. M. Harris, J. Control. Release 72, 217-224, 2001).

La terapia de combinación contra el HCV con ribavirina e interferona- α es actualmente la mejor terapia contra el HCV. La combinación de la ribavirina y la PEG-IFN (ver más bajo) se traduce en una respuesta antivírica sostenida en el 54-56% de los pacientes. La supervivencia (SVR) se acerca al 80% para el HCV de los tipos 2 y 3 (Walker, lugar citado). Por desgracia, la terapia de combinación produce también efectos secundarios que plantean retos clínicos. La depresión, síntomas de tipo gripal y reacciones cutáneas son reacciones asociadas con la administración subcutánea de la IFN- α y la anemia hemolítica está asociada con el tratamiento persistente con la ribavirina.

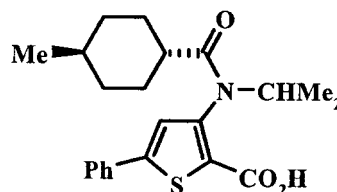
Ahora se ha identificado gran número de dianas moleculares potenciales del desarrollo farmacológico y de la terapéutica anti-HCV incluidas, pero sin limitarse a ellas: la autoproteasa NS2-NS3, la proteasa NS3, la helicasa NS3 y la polimerasa NS5B. La RNA-polimerasa dependiente del RAN es absolutamente esencial para la replicación del genoma de RNA monohebra de sentido positivo. Esta enzima ha despertado un gran interés entre los químicos médicos.

Los inhibidores nucleósidos pueden actuar como terminadores de cadena o bien como inhibidores competidores que interfieren la fijación del nucleótido sobre la polimerasa. Para funcionar como terminador de cadena, el análogo nucleósido tiene que absorberse en la célula y convertirse "*in vivo*" en un trifosfato para competir con el sitio de fijación del nucleótido de la polimerasa. Esta conversión en trifosfato está mediada habitualmente por quinasas celulares que imparten limitaciones estructurales adicionales a cualquier nucleósido. Además, esto limita la evaluación directa de los nucleósidos como inhibidores de la replicación del HCV en ensayos de base celular.

Los inhibidores alostéricos no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH han demostrado ser terapéuticos eficaces administrados solos o en combinación con inhibidores nucleósidos y con inhibidores de proteasa. Se han descrito diversas clases de inhibidores NS5B no nucleósidos del HCV y actualmente se hallan en diversas fases de desarrollo, incluyendo: los bencimidazoles, (H. Hashimoto y col., WO 01/47833, H. Hashimoto y col., WO 03/000254, P. L. Beaulieu y col., WO 03/020240 A2; P.L. Beaulieu y col., US 6,448,281 B1; P.L. Beaulieu y col., WO 03/007945 A1); los indoles, (P.L. Beaulieu y col., WO 03/0010141 A2); las benzotiadiazinas, p.ej., 1, (D. Dhanak y col., WO 01/85172 A1; D. Dhanak y col., WO 03/037262 A2; K.J. Duffy y col., WO03/099801 A1, D. Chai y col., WO 2004/052312, D. Chai y col., WO2004/052313, D. Chai y col., WO02/098424, J.K. Pratt y col., WO 2004/041818 A1; J.K. Pratt y col., WO 2004/087577 A1), los tiofenos, p. ej., 2, (C.K. Chan y col., WO 02/100851 A2); los benzotiofenos (D.C. Young y T.R. Bailey WO 00/18231); los β -cetopiruvatos (S. Attamura y col., US 6,492,423 B1, A. Attamura y col., WO 00/06529); las pirimidinas (C. Gardelli y col., WO 02/06246 A1); las pirimidinadionas (T.R. Bailey y D.C. Young WO 00/13708); las triazinas (K.-H. Chung y col., WO 02/079187 A1); los derivados de rodanina (T.R. Bailey y D.C. Young, WO 00/10573, J.C. Jean y col., WO 01/77091 A2); los 2,4-dioxopiranos (R.A. Love y col., EP 256628 A2); los derivados de fenilalanina (M. Wang y col., J. Biol. Chem. 278, 2489-2495, 2003).

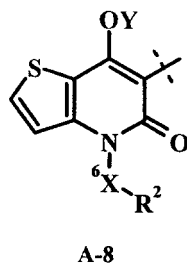
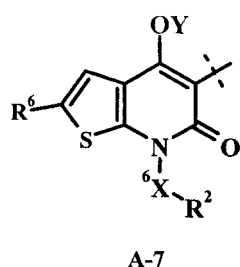
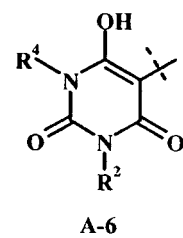
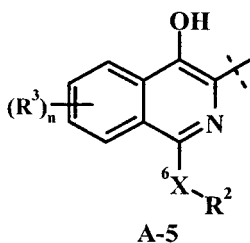
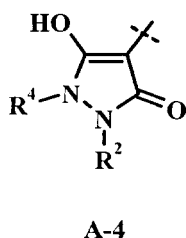
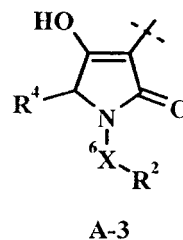
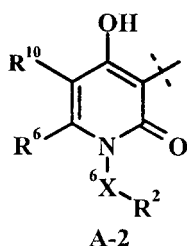
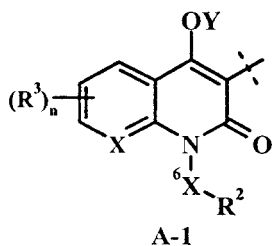
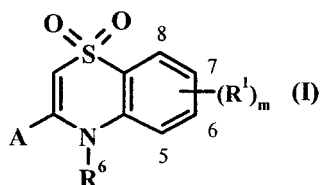


1



2

Un objeto de la presente invención es (i) un compuesto según la fórmula I



en donde:

A se elige entre el grupo formado por A-1, A-2, A-3, A-4, A-5, A-6, A-7 y A-8;

X es CH o N;

Y es H, un metal alcalino o NH_4^+ ;

X^6 es -O-, -NR⁶- o X^6 está ausente;

R^1 es en cada incidencia independientemente, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, -NHCCO- alquilo C₁₋₆, NHCONH-alquilo C₁₋₆, -CH₂NH₂, CH₂O-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -O-bencilo, -O(CH₂)_rCONR^aR^b, -NR⁶SO₂R⁷;

R^2 es independientemente alquilo C₁₋₆, piridinilmetilo, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, o fenil-alquilo C₁₋₃; dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos independientemente elegidos entre halógeno, ciano, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆;

R^3 en cada incidencia es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halógeno;

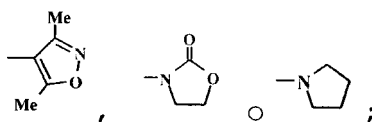
ES 2 327 764 T3

R^4 es alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} ;

R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

5 R^7 es alquilo C_{1-6} , $-NR^aR^b$, fenilo, $-\text{CH}_2$ -fenilo,

10



15

R^{10} es fenilo o piridinilo; dicho fenilo y dicho piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , halógeno, NR^aR^b , ciano y nitro;

20

R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o tomados juntos son $(\text{CH}_2)_q$;

$R^{a'}$ y $R^{b'}$ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $R^{a'}$ y $R^{b'}$ juntos son $(\text{CH}_2)_q$;

m es un número de cero a tres;

25

n es un número de uno a dos;

q es un número de cuatro a siete; y,

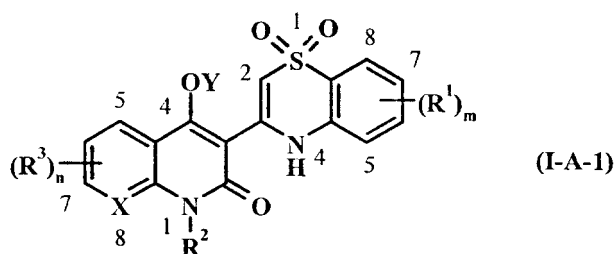
las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30

(ii). Un compuesto según los apartados (i) o (ii), definido por la fórmula

35

40



45

en la que

50

R^1 es halógeno, nitro, ciano, amino, hidroxilo, $-\text{NHCOO}$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{NHCONH}$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, CH_2O -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-\text{O}$ -bencilo, $-\text{O}(\text{CH}_2)_r\text{CONR}^aR^b$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2R^7$;

55

R^2 es alquilo C_{1-6} , piridinilmetilo, cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} , o fenil-alquilo C_{1-3} ; dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por grupos elegidos con independencia entre sí entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;

R^3 es alquilo C_{1-6} , halógeno o alcoxi C_{1-6} ;

60

X es CH o N;

Y es H, un metal alcalino o NH_4^+ ;

m es un número de 0 a 3;

65

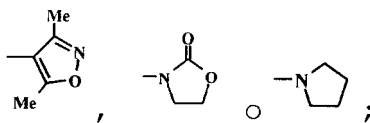
n es un número de 0 a 2;

R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

ES 2 327 764 T3

R^7 es alquilo C_{1-6} , fenilo, $-\text{CH}_2$ -fenilo, $-\text{NR}^a\text{R}^b$,

5



R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

10

$R^{a'}$ y $R^{b'}$ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

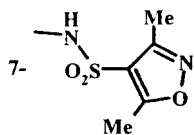
r es un número de 1 a 3;

15

(iii). Un compuesto según el apartado (ii), en el que

R^1 es H, 6-cloro, bromo, 7- NO_2 , 6-CN, 6- CH_2NH_2 , 7-OH, 7-OBn, 7- $\text{OCH}_2\text{CONH}_2$, 7- NH_2 , 7-NHAc, 7- NHSO_2Me , 7- NHSO_2 -n-Pr, 7-OMe, 7- $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, 7- NHSO_2Et , 7- NHSO_2 -c- C_3H_5 , 7- $\text{OCH}_2\text{CONMe}_2$, 7-N(Me) SO_2Me ,

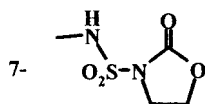
20



25

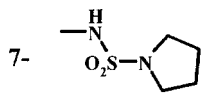
, 7- NHSO_2Ph , 7-NHC(=O)NHMe, 7- $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, - NHSO_2NH_2 , - $\text{OCH}_2\text{CONHMe}$, - NHSO_2 -n- C_3H_9 , 7- NHSO_2 -c- C_3H_5 - $\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$,

30



, 7- NHSO_2 -i-Pr, 7- NHSO_2 -n- C_4H_9 , 7- $\text{NHSO}_2\text{NMe}_2$, 7- $\text{NHSO}_2\text{NH-Boc}$,

35



o 7- CH_2OMe ;

40

R^2 es metilo, iso-amilo, $-(\text{CH}_2)_2$ -c- C_3H_5 , $-\text{CH}_2$ -o- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $-\text{CH}_2$ -p- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, 3,4-di-F- $\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2$, 3,4-di-F- $\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2$, 3-CN- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, CH_2 -(4-F-3-Me- C_6H_3), pirid-3-ilmetilo, piridin-2-il-metilo, $-\text{CH}_2$ -c- C_6H_{11} , CH_2 -(3,4-di-F- C_6H_3), o CH_2 -(4-F-3- CF_3 - C_6H_3),

R^3 es H, 6-F, 6-Cl, 6-Me, 6-OMe o 6,7-di-F;

45

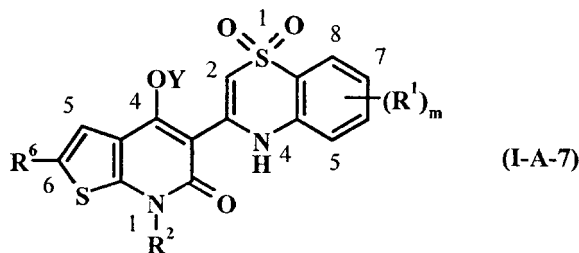
X es CH o N;

Y es H o Na.

50

(iv). Un compuesto según el apartado (i), definido por la fórmula

55



60

en la que

65

R^1 es amino o - NHSO_2 -alquilo C_{1-6} ;

R^2 es alquilo C_{1-6} , fenil-alquilo C_{1-3} ; dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por grupos elegidos con independencia entre sí entre halógeno;

R^6 es H o alquilo C_{1-6} ;

Y es H, un metal alcalino o NH_4^+ ; y

m es un número de 0 a 3.

(v). Un compuesto según el apartado (v), en el que

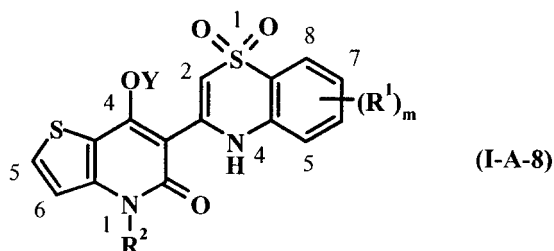
R^1 amino o 7-NHSO₂Me;

R^2 -CH₂-p-C₆H₄F;

R^6 es H, metilo o etilo; e

Y es H;

(vi). Un compuesto según el apartado (i), definido por la fórmula



en la que

R^1 es -NHSO₂-alquilo C_{1-6} ;

R^2 es fenil-alquilo C_{1-3} ; dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por grupos elegidos con independencia entre sí entre halógeno;

Y es H, un metal alcalino o NH_4^+ ; y

m es un número de 0 a 3.

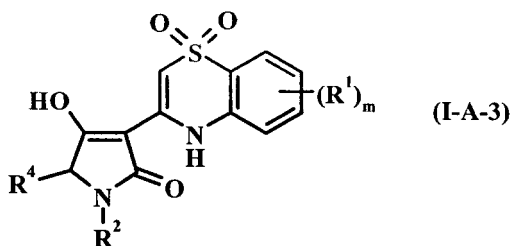
(vii). Un compuesto según el apartado (vi), en el que

R^1 es 7-NHSO₂Me;

R^2 es -CH₂-p-C₆H₄F; y

Y es H.

(viii). Un compuesto según el apartado (i), definido por la fórmula



en la que

R^1 es -NHSO₂-alquilo C_{1-6} , nitro, amino o -NHSO₂NH₂;

ES 2 327 764 T3

R^2 es alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} o fenil-alquilo C_{1-3} ; dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno;

R^4 es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ; y

m es un número de 0 a 3.

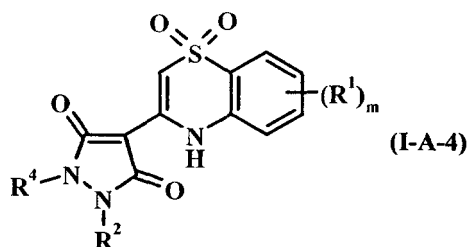
(ix). Un compuesto según el apartado (viii), en el que

R^1 es H, 7-NHSO₂Me, 7-NO₂, 7-NH₂ o 7-NHSO₂NH₂;

R^2 es (CH₂)₂CMe₂, CH₂Ph, -CH₂-p-C₆H₄F, 4-F-3-Me-C₆H₃CH₂-, 4-F-3-MeO-C₆H₃CH₂-, 4-F-3-Cl-C₆H₃CH₂- o -(CH₂)₂-c-C₃H₅;

R^4 es t-Bu, c-C₆H₁₁, CHMe(Et) o CH₂CHMe₂.

(x). Un compuesto según el apartado (i), definido por la fórmula



en la que

R^1 es H;

R^2 es fenil-alquilo C_{1-3} ; dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por grupos elegidos con independencia entre sí entre halógeno;

R^4 es alquilo C_{1-6} ;

m es un número de 0 a 3.

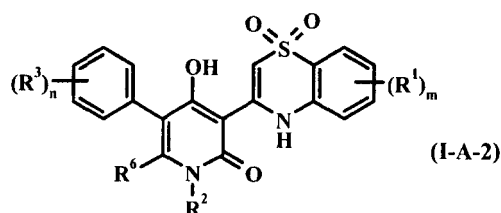
(xi). Un compuesto según el apartado (x), en el que

R^1 es H;

R^2 -CH₂-p-C₆H₄F;

R^4 es t-butilo.

(xii). Un compuesto según el apartado (i), definido por la fórmula



en la que

R^1 es H;

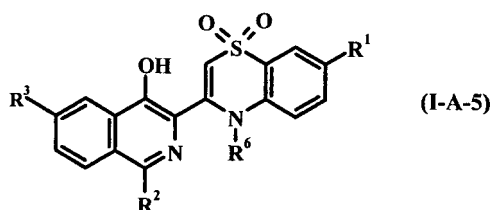
ES 2 327 764 T3

- R^2 es alquilo C_{1-6} ;
 R^3 es H o alquilo C_{1-6} ;
 5 R^6 es H o alquilo C_{1-6} ;
 m es un número de 0 a 3; y
 n es un número de 0 a 3.

(xiii). Un compuesto según el apartado (xiii), en el que

- R^1 es H;
 15 R^2 es $(CH_2)_2CMe_2$;
 R^3 es H; y
 20 R^6 es metilo;

(xiv). Un compuesto según el apartado (i), definido por la fórmula



en la que

- R^1 es H o halógeno;
 40 R^2 es fenil-alquilo C_{1-3} ; dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por grupos elegidos con independencia entre sí entre halógeno;
 R^3 es H o halógeno; y
 45 R^6 es H o alquilo C_{1-6} .

(xvi). Un compuesto según el apartado (xv), en el que

- R^1 es H o cloro;
 R^2 es $-CH_2-p-C_6H_4F$;
 55 R^3 es H o flúor; y
 R^6 es H o metilo;

(xvi). Un compuesto según uno cualquiera de los apartados de (i) a (xv), dicho compuesto es:

- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-1H-quinolin-2-ona;
 1-(2-ciclopropil-etil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona;
 65 6-cloro-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-1H-quinolin-2-ona;
 1-(2-ciclopropil-etil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona;

ES 2 327 764 T3

- 1-(2-ciclopropil-etil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-6-metoxi-1H-quinolin-2-ona;
6-cloro-1-(2-ciclopropil-etil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona;
5 3-(6-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-1H-quinolin-2-ona;
3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1-(2-fluor-bencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona;
3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona;
10 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, sal sódica;
1-(2-ciclopropil-etil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona;
15 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-1H-[1,8]naftiridin-2-ona;
3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-1H-[1,8]naftiridin-2-ona;
3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona;
20 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, sal sódica;
3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona;
25 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona, sal sódica;
1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-3-(7-nitro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1H-quinolin-
30 2-ona;
3-(6-ciano-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-1H-quinolin-2-ona;
3-(6-aminometil-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-1H-quinolin-2-ona;
35 6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1H-quinolin-2-ona;
3-(7-benciloxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-
40 2-ona;
2-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-acetamida;
45 3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1-(2-ciclopropil-etil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona;
3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona;
50 N-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-acetamida;
N-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;
55 N-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida, sal sódica;
1-(3,4-difluor-bencil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona;
60 1-(3,4-difluor-bencil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, sal sódica;
3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-1-(4-fluor-3-metil-bencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona;
65 ona;
3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-1-(4-fluor-3-metil-bencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, sal sódica;

ES 2 327 764 T3

3-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil]-benzonitri-
lo;

3-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil]-benzonitri-
lo, sal sódica;

N-{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo
[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;

N-{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo
[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida, sal sódica;

{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo
[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido propano-1-sulfónico;

{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo
[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido propano-1-sulfónico, sal sódica;

6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-3-(7-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1H-quinolin-2-
ona;

{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]
tiazin-7-il}-acetato de metilo;

{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo
[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido etanosulfónico;

{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo
[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido ciclopropanosulfónico;

2-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]
tiazin-7-il}-N,N-dimetil-acetamida;

N-{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo
[1,4]tiazin-7-il}-N-metil-metanosulfonamida;

{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo
[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico;

N-{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo
[1,4]tiazin-7-il}-bencenosulfonamida;

1-{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo
[1,4]tiazin-7-il}-3-metil-urea;

3-{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo
[1,4]tiazin-7-il}-propionamida;

N-{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo
[1,4]tiazin-7-il}-sulfamida;

{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]
tiazin-7-il}-amida del ácido pirrolidina-1-sulfónico (I-65);

2-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]
tiazin-7-il}-N-metil-acetamida;

{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]
tiazin-7-il}-amida del ácido etanosulfónico;

N-[3-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il]-meta-
nosulfonamida;

N-{3-[1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]
tiazin-7-il}-metanosulfonamida;

{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]
tiazin-7-il}-amida del ácido propano-1-sulfónico;

ES 2 327 764 T3

- N-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-N-metil-metanosulfonamida;
- 5 N-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-3-metil-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;
- N-{3-[1-(3-cloro-4-fluor-bencil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;
- 10 N-{3-(6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1-piridin-3-ilmetil-1,2-dihidro-quinolin-3-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;
- N-{3-(1-ciclohexilmetil-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;
- 15 N-{3-[6-fluor-4-hidroxi-1-(3-metil-butyl)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;
- 20 {3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido ciclopropanosulfónico;
- N-{3-[1-(3,4-difluor-bencil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;
- 25 N-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-3-trifluormetil-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;
- N-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-C-fenil-metanosulfonamida;
- 30 {3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido 2-oxo-oxazolidina-3-sulfónico;
- 35 N-{3-[1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;
- N-{3-[6-cloro-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;
- 40 {3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido propano-2-sulfónico;
- {3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido butano-1-sulfónico;
- 45 N-{3-[1-(4-fluor-bencil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-sulfamida;
- 50 1-{3-[1-(4-fluor-bencil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-3,3-dimetil-sulfamida;
- N-{3-[6,7-difluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;
- 55 N-{3-(6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1-piridin-4-ilmetil-1,2-dihidro-quinolin-3-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida; compuesto con ácido trifluor-acético;
- N-{3-[7-cloro-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;
- 60 6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-3-(7-metoximetil-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1H-quinolin-2-ona;
- 65 5-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-7-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona;
- N-{3-[7-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;

ES 2 327 764 T3

N-{3-[7-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;

(S)-5-tert-butil-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-1,5-dihidro-pirrol-2-ona;

(S)-5-ciclohexil-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-1,5-dihidro-pirrol-2-ona;

(S)-5-((S)-sec-butil-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-1,5-dihidro-pirrol-2-ona;

(S)-1-bencil-5-((S)-sec-butil-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidro-pirrol-2-ona;

(S)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-5-isobutil-1,5-dihidro-pirrol-2-ona;

(S)-5-ciclohexil-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-1,5-dihidro-pirrol-2-ona;

(S)-5-ciclohexil-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-1,5-dihidro-pirrol-2-ona; sal sódica;

N-{3-[(S)-5-tert-butil-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;

N-{3-[(S)-5-tert-butil-1-(4-fluor-3-metil-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;

N-{3-[(S)-5-tert-butil-1-(4-fluor-3-metoxi-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;

(S)-5-tert-butil-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-3-(7-nitro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1,5-dihidro-pirrol-2-ona;

(S)-3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-5-tert-butil-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-1,5-dihidro-pirrol-2-ona;

N-{3-[(S)-5-tert-butil-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-sulfamida;

(S)-3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-5-tert-butil-1-(2-ciclopropil-etil)-4-hidroxi-1,5-dihidro-pirrol-2-ona;

N-{3-[(S)-5-tert-butil-1-(2-ciclopropil-etil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;

1-tert-butil-4-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-2-(4-fluor-bencil)-5-hidroxi-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;

N-{3-[4-(4-fluor-bencil)-7-hidroxi-5-oxo-4,5-dihidro-tieno[3,2-b]piridin-6-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida; y

N-{3-[2-etil-7-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida.

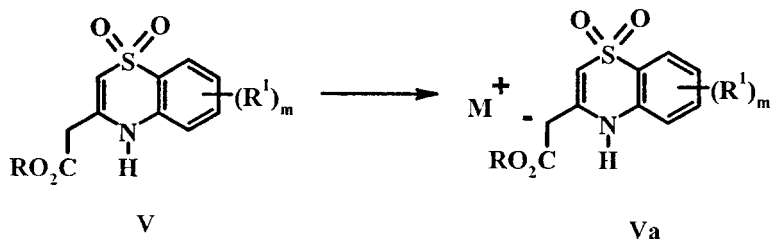
(xvii). Un compuesto según uno cualquiera de los apartados de (i) a (xvi) para el uso como medicamento.

(xviii). Uso de un compuesto según uno cualquiera de los apartados de (i) a (xvii) para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (HCV).

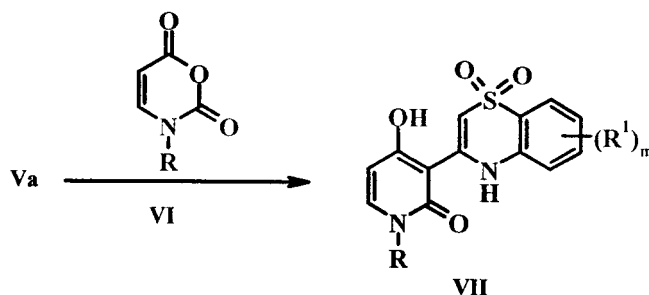
(xix). Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según uno cualquiera de los apartados de (i) a (xvii), mezclado por lo menos con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

(xx). Un proceso para la obtención de un compuesto según uno cualquiera de los apartados de (i) a (xvii), en el que A es A-1, A-2 o A-7, que consta de los pasos de:

- (i) poner en contacto un éster de alquilo del ácido (1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-acético, eventualmente sustituido, con una base cuyo pK_b sea lo suficientemente grande para sustraer un protón en condiciones suficientes para convertir V en la correspondiente base conjugada Va;

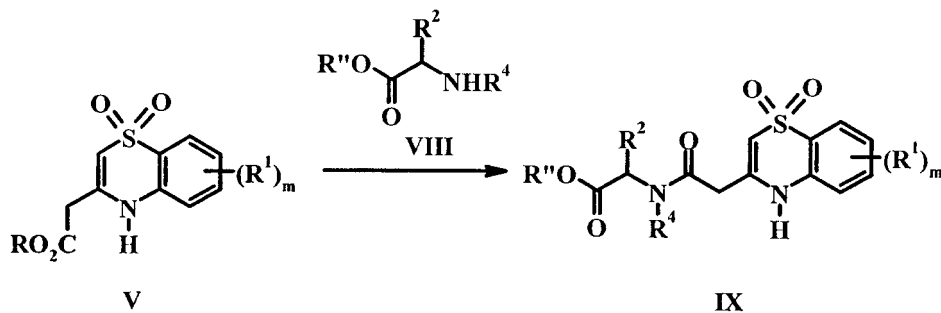


- (ii) poner en contacto Va con una 3H-[1,3]-oxazina-2,6-diona VI sustituida en posición 3 y de anillo opcionalmente fusionado en condiciones suficientes para producir la condensación con Va y la ciclación para obtener VII.

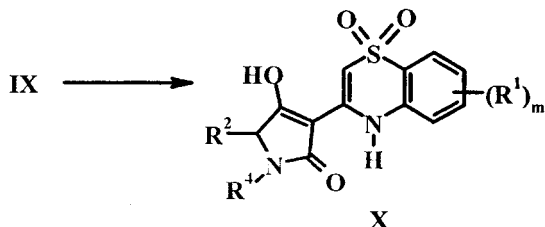


(xxi). Un proceso para la obtención de un compuesto según el apartado (i) en el que A es A-3 y consiste en los pasos de:

- (i) poner en contacto un derivado de ácido (1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-acético opcionalmente sustituido V en el que R es OH, Cl, O-alquilo C₁₋₆, con un éster de aminoácido VIII en el que R'' es alquilo C₁₋₆ y R¹, R² y R⁴ tienen los significados definidos en la reivindicación 1 en condiciones suficientes para promover la formación del enlace amida;



- (ii) poner en contacto IX con una base cuyo pK_b es suficiente para sustraer un protón del metileno unido al anillo tiazina en condiciones suficientes para convertir IX en la base conjugada correspondiente e inducir la ciclación intramolecular, obteniéndose el compuesto X.



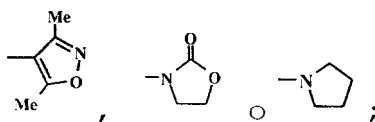
En una forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en donde los símbolos tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que A es A-1, A-2, A-3 o A-4; X es N, CH, o CR^3 ; X^6 está ausente;

R^1 es halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, hidroxilo, $-NHCOO$ -alquilo C_{1-6} , $-NHCONH$ -alquilo C_{1-6} , $-CH_2NH_2$, CH_2O -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-O$ -bencilo, $-O(CH_2)_rCONR^aR^b$, $-NR^6SO_2R^7$;

R^2 es alquilo C_{1-6} , piridinilmetilo, cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} , o fenil-alquilo C_{1-3} ; dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por grupos elegidos con independencia entre sí entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ; R^3 es alquilo C_{1-6} , halógeno o alcoxi C_{1-6} ; R^4 es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ;

R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; R^7 es alquilo C_{1-6} , fenilo, $-CH_2$ -fenilo, $-NR^aR^b$,



R^a y R^b con independencia entre sí son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o tomados juntos son $(CH_2)_q$; m es de cero a tres; n es de uno a dos; q es de cuatro a siete; r es de cero a 3; y, sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que A es A-1-A-5 o A-7; X^6 está ausente; R^1 en cada aparición se elige con independencia entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, $-NHCOO$ -alquilo C_{1-6} , $-NHCONH$ -alquilo C_{1-6} , CH_2NH_2 , CH_2O -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-O$ -bencilo, $-O(CH_2)_rCONR^aR^b$, $-NR^6SO_2R^7$; R^2 es alquilo C_{1-6} , piridinilmetilo o fenil-alquilo C_{1-3} , estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos elegidos independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ; R^3 es halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ; y m y n son independientemente cero o dos.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que A es A-1; y los símbolos tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que A es A-1; X es CH; X^6 está ausente; R^1 con independencia de cada aparición es hidroxilo, halógeno, $-NR^6SO_2R^7$, o nitro; R^2 es alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} o fenil-alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido; R^3 con independencia de cada aparición es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o halógeno.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que A es A-1; X es CH; X^6 está ausente; R^1 con independencia de cada aparición es $-NR^6SO_2R^7$, nitro, halógeno o hidroxilo; R^2 es alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} o fenil-alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido; R^3 con independencia de cada aparición es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , o halógeno.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que A es A-1; X es CH; X⁶ está ausente; m es el número uno o dos y están sustituidas las posiciones siete y/u ocho; R¹ con independencia de cada aparición es -NR⁶SO₂R⁷, halógeno, nitro o hidroxilo; R² es alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃ o fenil-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; R³ con independencia de cada aparición es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halógeno.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que A es A-1; X es CH; X⁶ está ausente; m es el número uno o dos y está(n) sustituida(s) la(s) posición(es) 7 y/u 8; R¹ con independencia de cada aparición es -NR⁶SO₂R⁷, nitro, halógeno o hidroxilo; R² es alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃ o fenil-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; R³ con independencia de cada aparición es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halógeno.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es A-1; X es CH; X⁶ está ausente; m es el número uno y está sustituida la posición siete; R¹ es -NR⁶SO₂R⁷, halógeno, nitro o hidroxilo; R² es alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃ o fenil-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; R³ con independencia de cada aparición es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halógeno.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es A-1; X es CH; X⁶ está ausente; m es el número uno y está sustituida la posición siete; R¹ es -NR⁶SO₂R⁷, nitro, NR^aR^b, halógeno o hidroxilo; R² es alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃ o fenil-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; R³ con independencia de cada aparición es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halógeno.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es A-1; X es CH; X⁶ está ausente; m es el número uno y está sustituida la posición siete; R¹ es -NR⁶SO₂R⁷, nitro, R² es alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃ o fenil-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; R³ con independencia de cada aparición es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halógeno.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es A-3; y los símbolos tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es A-3; R¹ con independencia de cada aparición se elige entre el grupo formado por -NR⁶SO₂R⁷, halógeno, nitro e hidroxilo; R² es alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃ o fenil-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; X⁶ está ausente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es A-3; R¹ con independencia de cada aparición se elige entre el grupo formado por NR⁶SO₂R⁷, halógeno, nitro e hidroxilo; R² es alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃ o fenil-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; R⁴ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇; X⁶ está ausente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es A-3; m es el número uno o dos y está(n) sustituida(s) las posición(es) siete y/u ocho; R¹ con independencia de cada aparición se elige entre el grupo formado por -NR⁶SO₂R⁷, halógeno, nitro e hidroxilo; R² es alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃ o fenil-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; X⁶ está ausente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es A-3; m es el número uno o dos y está(n) sustituida(s) la(s) posición(es) siete y/u ocho; R¹ con independencia de su aparición se elige entre el grupo formado por -NR⁶SO₂R⁷, nitro, halógeno o hidroxilo; R² es alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃ o fenil-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; X⁶ está ausente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es A-3; m es uno, está sustituida la posición siete; R¹ es -NR⁶SO₂R⁷, o nitro; R² es alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃ o fenil-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; X⁶ está ausente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es A-2; R¹⁰ es fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, halógeno, NR^aR^b, ciano y nitro.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es A-2; R¹ con independencia de su aparición se elige entre el grupo formado por -NR⁶SO₂R⁷, nitro, halógeno e hidroxilo; R² es alquilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₄ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄; R¹⁰ es fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, halógeno, NR^aR^b, ciano y nitro.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es A-4; y los símbolos tienen los significados definidos anteriormente.

ES 2 327 764 T3

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es A-4; R¹ con independencia de su aparición se elige entre el grupo formado por -NR⁶SO₂R⁷, halógeno e hidroxilo; R² es alquilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₄ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄.

5 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es A-5; y los símbolos tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es A-5; R¹ con independencia de su aparición se elige entre el grupo formado por -NR⁶SO₂R⁷, halógeno, nitro e hidroxilo; R² es alquilo C₁₋₆, aril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄; R³ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halógeno o ciano; X¹ es O; X⁶ está ausente; y los símbolos tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es A-7 o A-8; y los símbolos tienen los significados definidos anteriormente.

15 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es A-7 o A-8; X⁶ está ausente; R¹ con independencia de su aparición es hidroxilo, halógeno, -NR⁶SO₂R⁷, o nitro; R² es alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃ o fenil-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; y los símbolos tienen los significados definidos anteriormente.

20 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es A-7 o A-8; X⁶ está ausente; R¹ con independencia de su aparición es hidroxilo, halógeno, o nitro; R² es alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃ o fenil-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; y los símbolos tienen los significados definidos anteriormente.

25 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es A-7 o A-8; X¹ es O; X⁶ está ausente; m es el número uno o dos y está(n) sustituida(s) la(s) posición(es) siete y/u ocho; R¹ con independencia de su aparición es hidroxilo, halógeno, -NR⁶SO₂R⁷, o nitro; R² es alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃ o fenil-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; y los símbolos tienen los significados definidos anteriormente.

30 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es A-7 o A-8; X¹ es O; X⁶ está ausente; m es el número uno o dos y está(n) sustituida(s) la(s) posición(es) siete y/u ocho; R¹ con independencia de su aparición es hidroxilo, halógeno, -NR⁶SO₂R⁷, o nitro; R² es alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃ o fenil-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; y los símbolos tienen los significados definidos anteriormente.

35 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es A-7 o A-8; X¹ es O; X⁶ está ausente; m es el número uno y está sustituida la posición siete; R¹ es hidroxilo, halógeno, -NR⁶SO₂R⁷, o nitro; R² es alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃ o fenil-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; y los símbolos tienen los significados definidos anteriormente.

45 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es A-7 o A-8; X¹ es O; X⁶ está ausente; m es el número uno y está sustituida la posición siete; R¹ es hidroxilo, halógeno, -NR⁶SO₂R⁷, o nitro; R² es alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃ o fenil-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; y los símbolos tienen los significados definidos anteriormente.

50 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que A es A-7 o A-8; X¹ es O; X⁶ está ausente; m es el número uno y está sustituida la posición siete; R¹ es -NR⁶SO₂R⁷, o nitro; R² es alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃ o fenil-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; y los símbolos tienen los significados definidos anteriormente.

55 La frase “un” o “una” entidad utilizada en esta descripción indica una o varias entidades; por ejemplo, un compuesto significa uno o varios compuestos y por lo menos uno compuesto. En este sentido, los términos “un” (o “una”), “uno o varios” y “por lo menos uno” pueden utilizarse indistintamente.

La frase “tienen el significado definido anteriormente” alude a la primera definición de cada grupo que se establece en el resumen de la invención.

60 Los términos “opcional” u “opcionalmente” utilizados en la descripción indican que el acontecimiento o circunstancia descritos pueden ocurrir o no y que la descripción incluye los casos en los que dicho acontecimiento o circunstancia ocurre y aquellos en los que no ocurre. Por ejemplo, “fenilo opcionalmente sustituido” significa que el fenilo puede estar sustituido o no y que la descripción abarca tanto al fenilo sin sustituir como al fenilo que lleva una sustitución.

65 Se contempla que las definiciones descritas pueden anexarse para formar combinaciones químicamente importantes, tales como “heteroalquilarilo”, “haloalquilheteroarilo”, “arilalquilheterociclilo”, “alquilcarbonilo”, “alcoxialquilo” y similares.

- Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos situados en los sustituyentes unidos al armazón heterocíclico, lo cual da lugar a enantiómeros o diastereoisómeros. Están contemplados todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, ya sea en forma de mezclas, ya sea en forma pura o sustancialmente pura. La definición de los compuestos según la invención abarca tanto los isómeros enantiómeros ópticos aislados como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas. El isómero ópticamente puro puede obtenerse mediante una síntesis estereoespecífica o por resolución de la forma racémica por métodos físicos, por ejemplo, por cristalización fraccionada de las sales diastereoisómeras, por separación o cristalización de derivados diastereoisómeros o por separación mediante cromatografía en columna quirál.
- El término “alquilo” utilizado en esta descripción denota un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 18 átomos de carbono. El término “alquilo inferior” denota un resto hidrocarburo lineal o ramificado, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo inferior representativos incluyen el metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo o pentilo.
- Cuando el término “alquilo” se emplea como sufijo después de otro término, como ocurre en “fenilalquilo” o “hidroxialquilo”, es para indicar un grupo alquilo, ya definido antes, que está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el segundo grupo nombrado específicamente. Por ejemplo, “fenilalquilo” significa un grupo alquilo que tiene uno o dos sustituyentes fenilo y, por lo tanto, incluye al bencilo, feniletilo y bifenilo. Un “alquilaminoalquilo” es un grupo alquilo que tiene uno o dos sustituyentes alquilamino. El “hidroxialquilo” incluye al 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-(hidroximetilo), 3-hidroxipropilo, etcétera. Por consiguiente, cuando se utiliza en la descripción, el término “hidroxialquilo” define un subgrupo de restos heteroalquilo definidos a continuación.
- El término “acilamino” utilizado en la descripción denota un resto de la fórmula -NHC(=O)R , en la que R es hidrógeno o alquilo inferior, ya definido.
- Los términos “alquilsulfonilamino”, “cicloalquilsulfonilamino” y “arilsulfonilamino” utilizados en la descripción denotan un resto de la fórmula $\text{-NR'S(=O)}_2\text{R}$, en la que R es alquilo, cicloalquilo y arilo, respectivamente, R' es hidrógeno o alquilo C_{1-3} y alquilo, cicloalquilo y arilo tienen los significados definidos en la descripción.
- El término “haloalquilo” empleado en la descripción denota un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, ya definido antes, en el que 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno se han sustituido por un halógeno. Son ejemplos de ello el 1-fluormetilo, 1-clorometilo, 1-bromometilo, 1-yodometilo, trifluormetilo, triclorometilo, tribromometilo, triyodometilo, 1-fluoretilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-yodoetilo, 2-fluoretilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-dicloroetilo, 3-bromopropilo y 2,2,2-trifluoretilo.
- El término “cicloalquilo” utilizado en la descripción denota un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, p.ej. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.
- El término “cicloalquilalquilo” utilizado en la descripción denota un resto R'R'' -, en el que R' es un resto cicloalquilo ya definido y R'' es un resto alquilenos ya definido, dando por supuesto que el punto de unión del resto cicloalquilalquilo estará situado en el resto alquilenos. Los ejemplos de restos cicloalquilalquilo incluyen, pero no se limitan a: ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopentiletilo. El resto cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} significa el resto radical R'R'' -, en el que R' es C_{3-7} cicloalquilalquilo y R'' es C_{1-3} alquilenos, ya definidos.
- El término “alcoxi” utilizado en la descripción denota un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, sin sustituir, cuya porción “alquilo” tiene el significado definido antes, por ejemplo el metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, incluidos sus isómeros. El término “alcoxi inferior” empleado en la descripción denota un resto alcoxi con un grupo “alquilo” ya definido anteriormente.
- El término “alquiltio” o “tioalquilo” empleado en la descripción denota un resto $(\text{alquil})\text{S-}$ de cadena lineal o ramificada, cuya porción “alquilo” tiene el significado ya definido. Son ejemplos de ello el metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, i-butiltio o t-butiltio.
- El término “alcoxialquilo” empleado en la descripción denota un grupo alcoxi ya definido que está unido a un resto alquilo definido anteriormente. Son ejemplos de ello el metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, propiloxipropilo, metoxibutilo, etoxibutilo, propiloxibutilo, butiloxibutilo, t-butiloxibutilo, metoxipentilo, etoxipentilo y propiloxipentilo, incluidos sus isómeros.
- El término “hidroxialquilo” empleado en la descripción denota un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, ya definido antes, en el que 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno se han sustituido por un grupo hidroxilo. Son ejemplos de ello el hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, hidroxiiisopropilo, hidroxibutilo y similares.
- El término “heteroalquilo” empleado en la descripción significa un resto alquilo ya definido antes, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han reemplazado por un sustituyente elegido con independencia entre el grupo formado por -OR^a , $\text{-NR}^b\text{R}^c$ y $\text{-S(O)}_n\text{R}^d$ (en el que n es un número entero de 0 a 2), dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroalquilo se halla en un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo

o cicloalquilalquilo; R^b y R^c con independencia entre sí son hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo y cuando n es 1 ó 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino o alquilamino. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonilpropilo y similares.

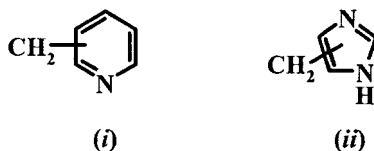
El término “heteroalcoxi” utilizado en la descripción indica un resto -O-(heteroalquilo), cuyo resto heteroalquilo ya se ha definido. El resto “heteroalcoxi C_{1-10} ” empleado en la descripción indica un -O-(heteroalquilo), cuyo heteroalquilo es C_{1-10} . Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: 2-dimetilaminoetoxi y 3-sulfonamido-1-propoxi.

El término “arilo” empleado en la descripción denota un resto aromático monocíclico o policíclico, opcionalmente sustituido, formado por átomos de carbono y de hidrógeno. Los ejemplos de grupos arilo idóneos incluyen, pero no se limitan a: fenilo y naftilo (e. g. 1-naftilo o 2-naftilo). Los ejemplos de sustituyentes idóneos del arilo incluyen, pero no se limitan a: alquilo, alquenilo, alquinilo, ariloxi, cicloalquilo, acilo, acilamino, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, nitro y ciano. El término “(het)arilo” o “(hetero)arilo” significa un resto que puede ser un grupo arilo o un grupo heteroarilo.

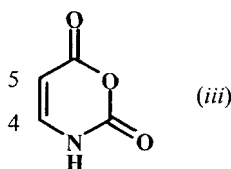
El término “arilheteroalquilo” empleado en la descripción denota el resto $R'R''$ -, en el que R' es un resto arilo ya definido y R'' es un resto heteroalquileno. Un resto heteroalquileno es un resto alquileno ya definido antes, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han reemplazado por un sustituyente elegido con independencia entre el grupo formado por $-OR^a$, $-NR^bR^c$ y $-S(O)_nR^d$, en los que R^a - R^d tienen los significados definidos para el grupo heteroalquilo.

El término “sulfamida” empleado en la descripción indica una diamida del ácido sulfúrico, $RRNSO_2NR'R'$, en la que R y R' se eligen con independencia entre sí. Por lo tanto, Et-NH-SO₂-NH-Me debería nombrarse como N-etil-N'-metilsulfamida o 1-etil-3-metil-sulfamida.

Los términos piridinilmetilo e imidazolinilmetilo empleados en la descripción se refieren a los sustituyentes (i) e (ii), respectivamente.



El término “anhídrido isatoico” empleado en la descripción indica un compuesto 3H-[1,3]oxazina-2,6-diona de la fórmula (iii) en la que las posiciones 4 y 5 están opcionalmente fusionadas con un anillo arilo o a heteroarilo.



El término “arilalquilo” o “aralquilo” empleado en la descripción denota el resto $R'R''$ -, en el que R' es un resto arilo ya definido y R'' es un resto alquileno ya definido, dando por supuesto que el punto de unión del resto arilalquilo se halla en el resto alquileno. Los ejemplos de restos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a: bencilo, feniletilo y 3-fenilpropilo.

El término “ariloxi” empleado en la descripción denota un grupo O-arilo, en el que arilo tiene el significado ya definido. Un grupo ariloxi puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes idóneos. El término “fenoxi” indica un grupo ariloxi, en el que el resto arilo es un anillo fenilo.

El término “aril-alcoxi” empleado en la descripción denota un grupo alcoxi ya definido antes, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por sustituyentes arilo opcionalmente sustituidos, en los que arilo tiene el significado ya definido.

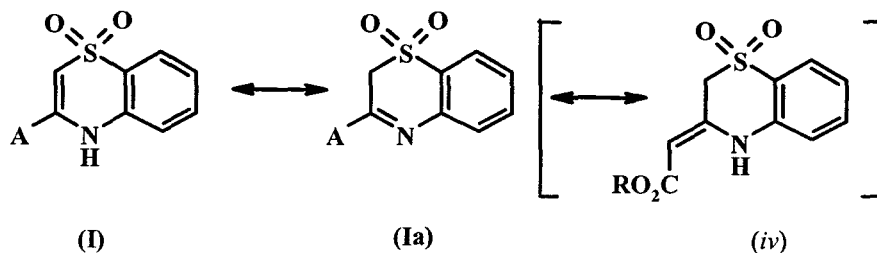
- 5 El término “acilo” (“alquilcarbonilo”) empleado en la descripción denota un resto de la fórmula $C(=O)R$, en la que R es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono o un grupo fenilo.

El término “halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo, con preferencia flúor, cloro o bromo.

- 10 El término “combinación” empleado en la descripción en relación con la administración de una pluralidad de fármacos en un régimen terapéutico por administración concurrente o secuencial de dichos fármacos al mismo tiempo o en tiempos diferentes.

- 15 El término “interferona derivatizada químicamente” empleado en la descripción indica una molécula de interferona unida mediante enlace covalente a un polímero que altera las propiedades físicas y/o farmacocinéticas de la interferona. Una lista no limitante de tales polímeros incluye los homopolímeros del poli(óxido de etileno), por ejemplo el polietilenglicol (PEG) o el polipropilenglicol (PPG), los polioles polioxietilenados, los copolímeros de los mismos y los copolímeros de bloques de los mismos, dando por supuesto que se conserva la solubilidad en agua de los copolímeros de bloques. Los expertos en la materia son conscientes de los numerosos intentos de unir polímeros a la interferona (véase, por ejemplo, A. Kozlowski y J. M. Harris: J. Control. Release 72(1-3), 217-24, 2001). Una lista no limitadora de IFN α derivatizadas químicamente, contempladas en la patente presente incluye la peginterferon- α -2a (PEGASYS®) y la peginterferon- α -2b (PEGINTRON®).

- 25 Los compuestos de la fórmula I presentan tautomería. Los compuestos tautómeros pueden existir en forma de dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos resultante de la migración de de un átomo de hidrógeno unido con enlace covalente entre dos átomos. Por lo general, los tautómeros existen en equilibrio y los intentos de aislar un tautómero individual suelen producir una mezcla, cuyas propiedades químicas y físicas son consistentes con las de una mezcla de compuestos. La posición de equilibrio dependerá de las características químicas de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticos, tales como el acetaldehído, suele predominar la forma ceto; en los fenoles predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos habituales incluyen los tautómeros ceto/enol ($-C(=O)-CH-$ $\leftrightarrow$ $-C(-OH)=CH-$), amida/ácido imídico ($-C(=O)-NH-$ $\leftrightarrow$ $-C(-OH)=N-$) y amidina ($-C(=NR)-NH-$ $\leftrightarrow$ $-C(-NHR)=N-$). Los dos últimos son particularmente frecuentes en los anillos heteroarilo y heterocíclicos y la presente invención abarca todas las formas tautoméricas de los compuestos. El anillo tiazina I es capaz de existir en forma de tautómero Ia y los grupos heterocíclicos A¹-A⁶ pueden existir en una forma ceto tautómera.



Los compuestos de la fórmula I, en la que A es CH_2CO_2R y R es alquilo, pueden existir en una forma tautómera adicional, correspondiente a (iv) y cualquier referencia a una de estas formas tautómeras se hace para indicar que puede estar presente cualquiera de las formas tautómeras interconvertibles.

- 55 El término “solvato” empleado en la descripción indica un compuesto de la invención o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente unido mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. Los disolventes preferidos son volátiles, no tóxicos y/o aceptables para la administración a seres humanos en cantidades mínimas (trazas).

- 60 El término “hidrato” empleado en la descripción indica un compuesto de la invención o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua fijada mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.

- 65 El término “clatrato” empleado en la descripción indica un compuesto de la invención o una sal del mismo en forma de red cristalina que contiene espacios (p.ej. canales) que alberga una molécula huésped (p.ej. un disolvente o agua) atrapada en ellos.

Las abreviaturas empleadas en esta solicitud incluyen: acetilo (Ac), ácido acético (HOAc), azo-bis-isobutironitrilo (AIBN), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBT), atmósferas (atm), cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), metilo (Me), tert-butoxicarbonilo (Boc), acetonitrilo (MeCN), pirocarbonato de di-tert-butilo o anhídrido boc (BOC₂O), clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), bencilo (Bn), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), butilo (Bu), metanol (MeOH), benciloxycarbonilo (cbz o Z), punto de fusión (p.f.), carbonil-diimidazol (CDI), MeSO₂- (mesilo o Ms), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), espectro de masas (EM), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), éter de metilo y t-butilo (MTBE), dibencilidenoacetona (Dbal), N-carboxianhídrido (NCA), N-metil-morfolina (NMM), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), N-bromosuccinimida (NBS), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N-metilpirrolidona (NMP), 1,2-dicloroetano (DCE), dicromato de piridinio (PDC), clorocromato de piridinio (PCC), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), diclorometano (DCM), propilo (Pr), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), fenilo (Ph), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), libras por pulgada cuadrada (psi), dietil-isopropilamina (DIPEA), piridina (pir), hidruro de di-iso-butil-aluminio (DI-BAL-H), temperatura ambiente (t.a.), N,N-dimetil-acetamida (DMA), tert-butildimetilsililo o t-BuMe₂Si (TBDMS), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina (Et₃N o TEA), N,N-dimetilformamida (DMF), triflato o CF₃SO₂- (Tf), sulfóxido de dimetilo (DMSO), ácido trifluoracético (TFA), 1,1'-bis-(difenilfosfino)etano (dppe), 2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona (TMHD), 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), cromatografía de capa fina (CCF), acetato de etilo (EtOAc), tetrahidrofurano (THF), éter de dietilo (Et₂O), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), etilo (Et), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (TsOH o pTsOH), hexametil-disilazano de litio (LiHMDS), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilato (Ts), iso-propilo (i-Pr), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA), etanol (EtOH). La nomenclatura convencional incluye los prefijos normal (n), iso (i-), secundario (sec-), terciario (tert-) y neo que tienen sus significados habituales cuando se refieren a un resto alquilo (J. Rigaudy y D. P. Klesney, *Nomenclature in Organic Chemistry*, IUPAC 1979, Pergamon Press, Oxford).

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse por una gran variedad de métodos representados y descritos en los esquemas ilustrativos de reacciones de síntesis que siguen. Los materiales de partida y los reactivos empleados para la obtención de estos compuestos son por lo general productos comerciales suministrados p.ej. por la empresa Aldrich Chemical Co., o pueden obtenerse por métodos que los expertos en la materia ya conocen por ajustarse a procedimientos descritos en los manuales de referencia, como son Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, volúmenes 1-21; R. C. LaRock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª edición Wiley-VCH, Nueva York 1999; *Comprehensive Organic Synthesis*, B. Trost e I. Fleming (coord.), vol. 1-9, Pergamon, Oxford, 1991; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky y C.W. Rees (coord.), Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A.R. Katritzky y C.W. Rees (coord.) Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; y *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, 1991, volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacciones de síntesis son meramente ilustrativos de algunos métodos que permiten sintetizar los compuestos de la presente invención y en estos esquemas de reacciones de síntesis se pueden introducir varias modificaciones que los expertos en la materia comprenderán fácilmente en relación con la descripción contenida en esta solicitud.

Los materiales de partida y los productos intermedios de los esquemas de reacciones de síntesis pueden aislarse y purificarse, si se desea, empleando técnicas convencionales, que incluyen, pero no se limitan a: filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse empleando medios convencionales, incluidas las constantes físicas y además incluyendo pero sin limitarse a ellas: la espectrometría de masas, la espectroscopía de resonancia magnética nuclear y la espectroscopía infrarroja.

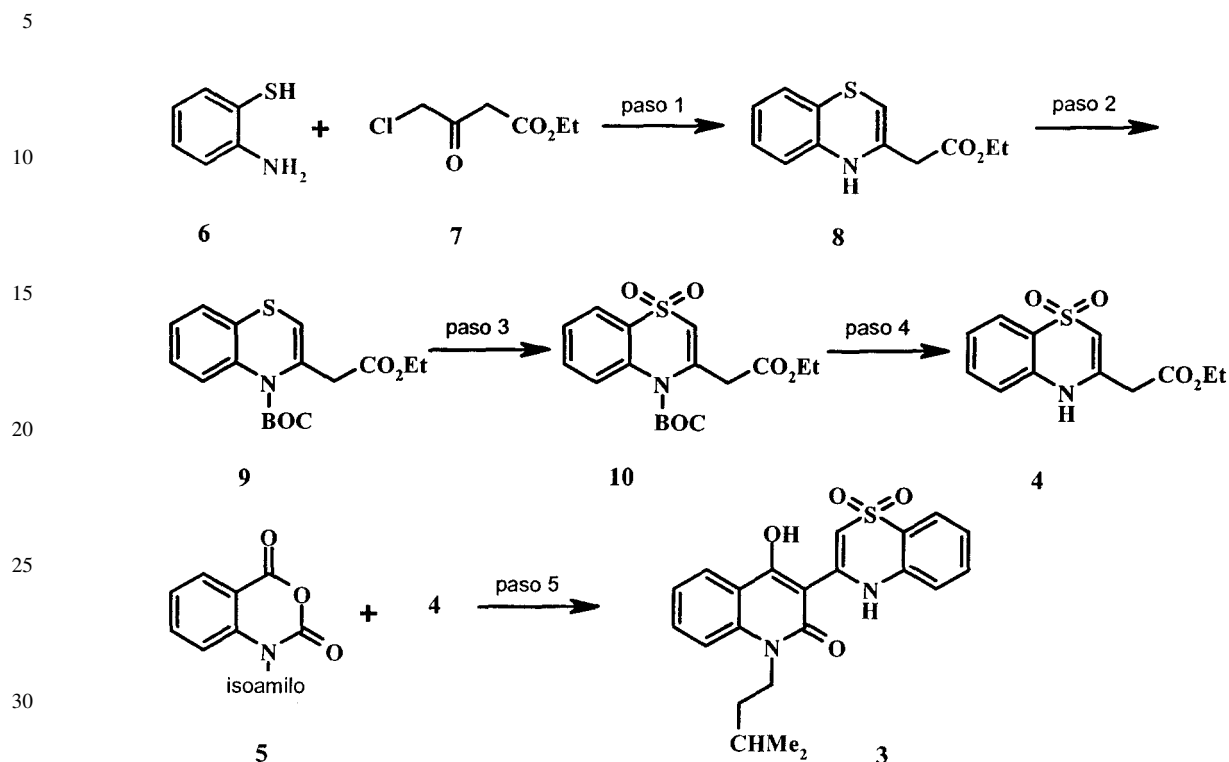
A menos que se indique lo contrario, las reacciones descritas se llevan a cabo con preferencia en atmósfera de gas inerte, a presión atmosférica, a una temperatura de reacción comprendida entre -78°C y 150°C, con mayor preferencia entre 0°C y 125°C y con preferencia especial y de modo conveniente a temperatura ambiente, p.ej. en torno a 20°C. Los expertos en la materia sabrán identificar las condiciones óptimas de reacción para cada una de las transformaciones sin necesidad de experimentaciones inútiles.

Los siguientes esquemas representan a menudo compuestos concretos; pero las condiciones de reacción son ejemplares y pueden adaptarse con facilidad a otros reactivos. Son también conocidas las condiciones alternativas. Con las secuencias de reacciones de los ejemplos siguientes no se pretende limitar el alcance de la invención que se define en las reivindicaciones.

En las siguientes tablas se recogen ejemplos de compuestos representativos contemplados por la presente invención e incluidos dentro del alcance de la invención. Estos ejemplos y obtenciones que siguen se facilitan para permitir a los expertos en la materia una mejor comprensión y puesta en práctica de la presente invención. No deben considerarse como limitantes del alcance de la invención, sino como meramente ilustrativos y representativos de la misma.

En general, la nomenclatura utilizada en esta solicitud se basa en el programa AUTONOMTM v. 4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para generar la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Si se observara alguna discrepancia entre la estructura representada y el nombre atribuido a dicha estructura, entonces se concederá prioridad a la estructura representada.

Esquema 1



La obtención de las 4-hidroxi-1-alkil-3-aryl-1H-quinolin-2-onas por condensación de anhídridos del ácido isatoico con ésteres de arilo del ácido acético se ha publicado en G. M. Coppola (Synth. Commun. 15(2), 135-139, 1985). Los compuestos 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona 3 (ver tabla 1) de la presente invención se obtienen por condensación de un [1,1-dioxo-1,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-(3E)-ilideno]-acetato de etilo opcionalmente sustituido 4 con un anhídrido isatoico (sustituido) 5 del modo representado en el esquema 1. En los esquemas en cuestión pueden utilizarse indistintamente ésteres distintos a los ésteres de etilo. El (1,1-dioxo-1,4-dihidro-benzo[1,4]tiazin-3-il)-acetato de etilo 4 se obtiene por alquilación y ciclación del 2-aminotiofenol (6) y 3-cloroacetoacetato de etilo (7), obteniéndose el [4H-benzo[1,4]tiazin-(3E)-ilideno]-acetato de etilo (8). La alquilación de tioles y aminas se lleva a cabo opcionalmente en un disolvente o en una mezcla de disolventes, tales como DCM, DMF, PhH, tolueno, clorobenceno, THF, PhH/THF, dioxano, MeCN o sulfolano, con un agente alquilante, por ejemplo un 3-cloroacetoacetato de alquilo, opcionalmente en presencia de una base orgánica terciaria o en presencia de una base inorgánica, de modo conveniente a temperaturas comprendidas entre 0 y 150°C, con preferencia a una temperatura entre 0 y 100°C. Por ciclación del compuesto intermedio aminocetona se obtiene el compuesto 8. Por protección de la amina, oxidación del sulfuro en la sulfona correspondiente y desprotección aplicando métodos estándar se obtiene el compuesto 4. Las orto-aminotiofepiridinas (M. H. Norman y col., J. Med. Chem. 39(24), 4692-4703, 1996) permiten obtener los correspondientes compuestos en los que la tiazina se ha fusionado sobre un resto piridina. En los ejemplos 20 y 21 se representan compuesto del tipo 2-amino-tiofeno-3-tiol.

Los anhídridos isatoicos sustituidos sobre N son accesibles por alquilación del anhídrido isatoico o por ciclación de un ácido antranílico sustituido sobre N con fosgeno o con un equivalente del fosgeno. Los ácidos antranílicos sustituidos sobre N pueden obtenerse por desplazamiento o por adición de ácido 2-clorobenzoico con aminas o por aminación reductora del ácido antranílico (G.E. Hardtmann y col., J. Heterocyclic Chem. 12, 565, 1975). Los ácidos isatoicos sustituidos por arilo son productos comerciales o pueden obtenerse partiendo de derivados sustituidos de ácidos antranílicos. Las 1H-pirido[2,3-d][1,3]oxazina-2,4-dionas son útiles para la obtención de compuestos de la fórmula I-A-1, en la que X es nitrógeno aplicando procedimientos ya conocidos (véase, p.ej., G.M. Coppola y col., J. Het. Chem. 22, 193-206, 1985; o D.J. LaCount y D.J. Dewsbury, Synthesis 972, 1982).

Algunas formas de ejecución de la presente invención están sustituidas sobre el resto benzo[1,4]tiazinilo. En el ejemplo 7 se presenta un método para la introducción de un grupo funcional nitrogenado en las posiciones 5, 6, 7 ú 8 del resto orto-fenileno. Los pasos de síntesis son paralelos a los representados en el esquema 1, al que se añade un paso que permite introducir un sustituyente 4-nitro. El experto en la materia sabrá apreciar que los 2-amino-bencenotioles son accesibles a partir de un gran número de compuestos previos de síntesis que son útiles para la obtención de los compuestos de la presente invención.

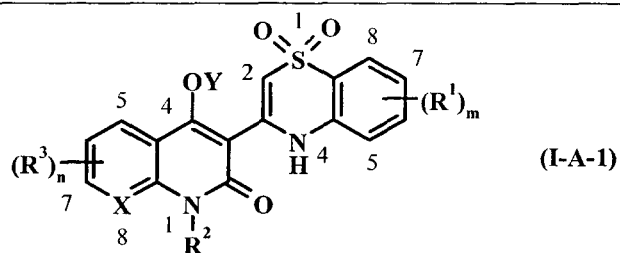
El ácido etil-(7-nitro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-acético (27d) es un producto intermedio particularmente versátil para la síntesis, que puede obtenerse a partir del compuesto 27a (ejemplo 7) mediante una secuencia de tres pasos que consiste en la protección del grupo amino secundario contenido en el anillo tiazina, la oxidación del átomo de azufre y la desprotección de la sulfona resultante. En pasos 2-4 del ejemplo 1 se representan ejemplos de esta secuencia.

Existe una flexibilidad considerable en la sucesión de pasos seguidos para obtener los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, la sucesión descrita en el ejemplo 7 introduce un sustituyente amino-metilsulfonamida de la formación del enlace entre la tiazina y los anillos de la hidroxiquinolona. El enlace puede introducirse también con la tiazina 27d, obteniéndose un compuesto sustituido por nitro, que es un producto intermedio adelantado versátil para la obtención de compuestos de la presente invención por reducción del grupo nitro y posterior transformación de la amina resultante (p.ej. alquilación, acilación, sulfonilación y adición de Michael, véase, p.ej. el ejemplo 20).

De modo similar, en el ejemplo 6 se ilustra la obtención de un compuesto 7-hidroxi de la presente invención. Esta secuencia parte de una anilina sustituida simple e introduce el tiol requerido a través de un 2-cloro-2 λ^4 -benzo[1,2,3]ditiazol 19 que se descompone en condiciones de reducción básica, obteniéndose el orto-amino-tiol que se cicla sin necesidad de aislarlo. La reacción proporciona igualmente una vía general para la introducción de uno o varios sustituyentes en el fragmento 1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-ilo. La posterior transformación del grupo hidroxilo por alquilación del átomo de oxígeno permite obtener otros compuestos de la presente invención.

(Tabla pasa a página siguiente)

Tabla 1

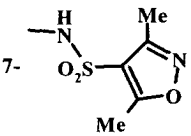


n°	R ¹	R ²	R ³	X	Y		EM	p.f.
I-1	H	iso-amilo	H	CH	H	410,49	411	
I-2	H	-(CH ₂) ₂ -c-C ₃ H ₅	6-F	CH	H	426,47	427	188-189
I-3	H	iso-amilo	6-Cl	CH	H	444,94	445	194-197
I-4	H	-(CH ₂) ₂ -c-C ₃ H ₅	6-Me	CH	H	422,50	421 (M-H)	93-103
I-5	H	-(CH ₂) ₂ -c-C ₃ H ₅	6-OMe	CH	H	438,50	439 (MH)	220-221
I-6	H	-(CH ₂) ₂ -c-C ₃ H ₅	6-Cl	CH	H	442,92	441 (M-H)	227-229
I-7	6-Cl	iso-amilo	H	CH	H	444,94	443 (M-H)	90-110
I-8	H	-CH ₂ -o-C ₆ H ₄ F	H	CH	H	448,47	449 (MH)	>200
I-9	H	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	H	CH	H	448,47	447 (M-H)	237-238
I-9a	H	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	H	CH	Na	470,46	447 (M-H)	>250
I-10	H	-(CH ₂) ₂ -c-C ₃ H ₅	H	N	H	409,46	410 (MH)	
I-11	H	iso-amilo	H	N	H	411,48	410	

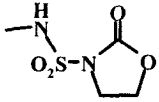
ES 2 327 764 T3

							(M-H)		
5	I-12	H	iso-amilo	6-F	N	H	429, 47	430 (MH)	90-112
10	I-13	H	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-F	CH	H	466, 46	465 (M-H)	233- 2354
	I-13a	H	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-F	CH	Na	488, 45	465 (M-H)	>250
15	I-14	H	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-Me	CH	H	462, 50	461 (M-H)	247- 249
20	I-14a	H	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-Me	CH	Na	484, 48	461 (M-H)	>250
25	I-15	7-NO ₂	-(CH ₂) ₂ -c-C ₃ H ₅	6-F	CH	H	471, 63		
	I-16	6-CN	iso-amilo	H	CH	H	435, 50	434 (M-H)	>250
30	I-17	6-CH ₂ NH ₂	iso-amilo	H	CH	H	439, 53	440 (MH)	
35	I-18	7-OH	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-F	CH	H	482, 46	481 (M-H)	185 ¹
	I-19	7-OBn	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-F	CH	H	572, 59	571 (M-H)	242- 244
40	I-20	7-OCH ₂ CONH ₂	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-F	CH	H	539, 52	538 (M-H)	145 ¹
45	I-21	7-NH ₂	-(CH ₂) ₂ -c-C ₃ H ₅	H	CH	H	423, 49	424 (MH)	>250
	I-22	7-NH ₂	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-F	CH	H	481, 48	480 (M-H)	>250
50	I-23	7-NHAc	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-F	CH	H	523, 52	522 (M-H)	>250
55	I-24	7-NHSO ₂ Me	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-F	CH	H	559, 57	558 (M-H)	>250
	I-24a	7-NHSO ₂ Me	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-F	CH	Na	581, 55	558 (M-H)	>250
60	I-25	H	3, 4-di-F-C ₆ H ₃ CH ₂	6-F	CH	H	484, 46	483 (M-H)	230- 235
65	I-25a	H	3, 4-di-F-C ₆ H ₃ CH ₂	6-F	CH	Na	506, 44	483 (M-H)	230- 235

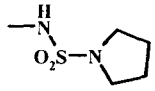
ES 2 327 764 T3

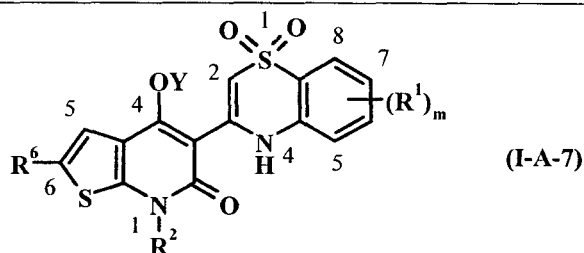
I-26	H	3-Me-4-F- C ₆ H ₃ CH ₂	6-F	CH	H	480, 49	479 (M-H)	225- 230
I-26a	H	3-Me-4-F- C ₆ H ₃ CH ₂	6-F	CH	Na	502, 49	479 (M-H)	>250
I-27	H	3-CN-C ₆ H ₄ CH ₂	6-F	CH	H	473, 48	474 (MH)	>250
I-27a	H	3-CN-C ₆ H ₄ CH ₂	6-F	CH	Na	495, 47	474 (MH)	>250
I-28	7-NHSO ₂ Me	-(CH ₂) ₂ -c- C ₃ H ₅	6-F	CH	H	519, 57	520 (MH)	
I-28a	7-NHSO ₂ Me	-(CH ₂) ₂ -c- C ₃ H ₅	6-F	CH	Na	541, 56	520 (MH)	>250
I-29	7-NHSO ₂ -n-Pr	-(CH ₂) ₂ -c- C ₃ H ₅	6-F	CH	H	547, 63	548 (MH)	145- 150
I-29a	7-NHSO ₂ -n-Pr	-(CH ₂) ₂ -c- C ₃ H ₅	6-F	CH	Na	569, 61	548 (MH)	>250
I-30	7-OMe	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-F	CH	H	496, 49	497 (M- H)	>250
I-31	7-OCH ₂ CO ₂ Me	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-F	CH	H	554, 53	555 (MH)	200- 207
I-32	7-NHSO ₂ Et	-(CH ₂) ₂ -c- C ₃ H ₅	6-F	CH	H	533, 60	534 (MH)	140- 142
I-33	7-NHSO ₂ -c- C ₃ H ₅	-(CH ₂) ₂ -c- C ₃ H ₅	6-F	CH	H	545, 61	546 (MH)	145- 155
I-34	7-OCH ₂ CONMe ₂	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-F	CH	H	567, 57	566 (M-H)	>250
I-35	7-N(Me)SO ₂ Me	-(CH ₂) ₂ -c- C ₃ H ₅	6-F	CH	H	533, 60		208- 212
I-36	7- 	-(CH ₂) ₂ -c- C ₃ H ₅	6-F	CH	H	600, 65		150- 157
I-37	7-NHSO ₂ Ph	-(CH ₂) ₂ -c- C ₃ H ₅	6-F	CH	H	581, 64	582 (MH)	>200
I-38	7-NHC(=O)- NHMe	-(CH ₂) ₂ -c- C ₃ H ₅	6-F	CH	H	498, 33	499 (MH)	>220
I-39	7-O(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -c- C ₃ H ₅	6-F	CH	H	513, 54	514	>250

ES 2 327 764 T3

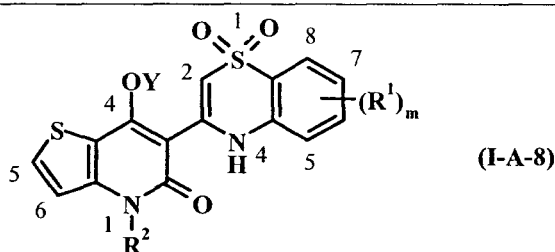
		CONH ₂	C ₃ H ₅					(MH)	
5	I-40	7-NHSO ₂ NH ₂	-(CH ₂) ₂ -c-C ₃ H ₅	6-F	CH	H	520, 56	519 (M-H)	183- 186
10	I-42	7-OCH ₂ CONHMe	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-F	CH	H	553, 54	552 (M-H)	>240
	I-43	7-NHSO ₂ Et	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-F	CH	H	573, 61	572 (M-H)	
15	I-44	7-NHSO ₂ Me	Me	H	CH	H	447, 49	448 (MH)	
20	I-45	7-NHSO ₂ Me	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-Me	CH	H	555, 01	556 (MH)	
	I-46	7-NHSO ₂ -n-C ₃ H ₉	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-F	CH	H	587, 62	588 (MH)	
25	I-47	7-N(Me)SO ₂ Me	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-F	CH	H	573, 6		214- 218
30	I-48	7-NHSO ₂ Me	CH ₂ -(4-F-3-Me-C ₆ H ₃)	6-F	CH	H	573, 6		201- 217
35	I-49	7-NHSO ₂ Me	CH ₂ -(4-F-3-Cl-C ₆ H ₃)	6-F	CH	H	594, 01		166- 174
	I-50	7-NHSO ₂ Me	pirid-3-ilmetilo	6-F	CH	H	542, 57		174- 186
40	I-51	7-NHSO ₂ Me	-CH ₂ -c-C ₆ H ₁₁	6-F	CH	H	547, 63		184- 203
45	I-52	7-NHSO ₂ Me	isoamilo	6-F	CH	H	521, 59		205- 219
	I-53	7-NHSO ₂ -c-C ₃ H ₅	CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-F	CH	H	585, 61	584 (M-H)	
50	I-54	7-NHSO ₂ Me	CH ₂ -(3,4-di-F-C ₆ H ₃)	6-F	CH	H	577, 56		148,2- 149,4
55	I-55	7-NHSO ₂ Me	CH ₂ -(4-F-3-CF ₃ -C ₆ H ₃)	6-F	CH	H	627, 57		185,8- 187
	I-56	7-NHSO ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-F	CH	H	635, 67	634 (M-H)	
60	I-57	7- 	CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-F	CH	H	630, 6	629 (M-H)	
65	I-58	7-NHSO ₂ Me	CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-	CH	H	571, 6	570	

ES 2 327 764 T3

			OMe				(M-H)	
5	I-59	7-NHSO ₂ Me	CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-Cl	CH	H	576,02	574 (M-H)
10	I-60	7-NHSO ₂ -i-Pr	CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-F	CH	H	587,62	586 (M-H)
15	I-61	7-NHSO ₂ -n-C ₄ H ₉	CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-F	CH	H	601,65	600 (M-H)
20	I-62	7-NHSO ₂ NMe ₂	CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-F	CH	H	588,61	587 (M-H)
25	I-63	7-NHSO ₂ NH-Boc	CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-F	CH	H	660,67	659 (M-H)
30	I-64	7-NHSO ₂ NH ₂	CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-F	CH	H	560,56	559 (M-H)
35	I-65	7- 	CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-F	CH	H	614,65	613 (M-H)
40	I-66 ²	7-NHSO ₂ Me	piridin-4-il-metilo	6-F	CH	H	542,47	543 (M+H)
45	I-67	7-NHSO ₂ Me	CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	7-Cl	CH	H	576,03	576 (M-H)
50	I-68	7-CH ₂ OMe	CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6-F	CH	H	510,52	509 (M-H)
55	I-69	7-NHSO ₂ Me	CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	6,7-di-F	CH	H	577,56	576 (M-H)
60	I-70	7-NHSO ₂ Me	piridin-2-il-metilo	6-F	CH	H	542,57	
65	I-71	7-NH ₂	CH ₂ -(4-F-3-Me-C ₆ H ₃)	6-Cl	CH	H	511,96	512 (M+H) 510 (M-H)
	I-72	7-Br	CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	7-F	CH	H	545,36	543 & 545 (M-H)
	1. descomposición							
	2. sal de TFA							



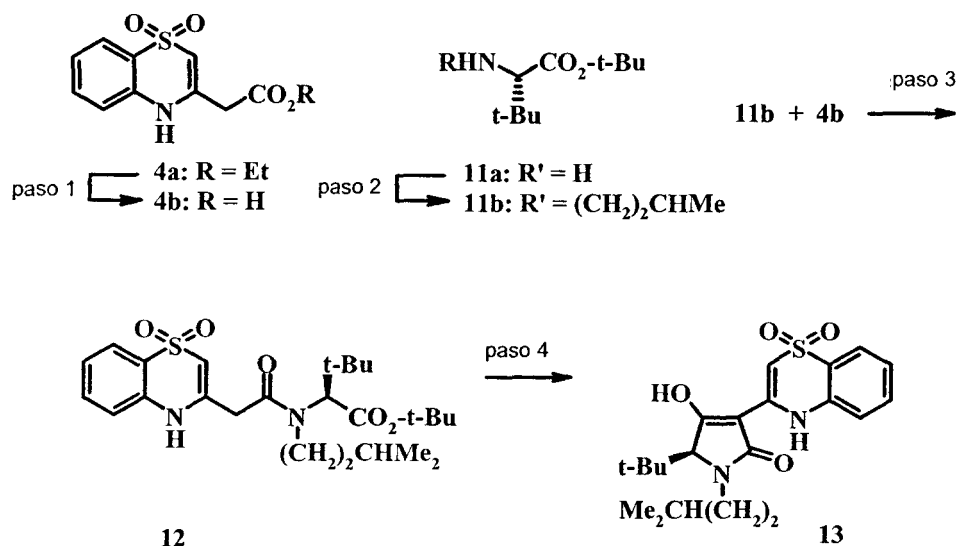
		R ¹	R ²	R ⁶	Y	PM	EM (M+H)
I-73		7-NH ₂	CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	Me	H	483, 54	484
I-74		7-NHSO ₂ Me	CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	Me	H	561, 64	562
I-75		7-NHSO ₂ Me	CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	H	H	547, 61	546
I-76		7-NHSO ₂ Me	CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	Et	H	575, 66	576



	R ¹	R ²	Y	PM	EM (M+H)
I-77	7-NHSO ₂ Me	CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	H	547, 61	548

Las 4-hidroxi-1,5-dihidro-pirrol-2-onas (I-A-3; tabla 2) de la presente invención pueden obtenerse por ciclación intramolecular catalizada por una base de ésteres de ácidos 2-(alquil-(hetero)aril-acetilamino)-alcanoicos. La ciclación puede utilizarse para la síntesis en fase sólida de ácidos tetrámicos (J. Matthews y R.A. Rivero, J. Org. Chem. 63(14), 4808-4810, 1998). Las amidas 12 se obtienen por condensación de los compuestos 4a o 4b con un éster de α -aminoácido sustituido sobre N. El experto en la materia observará que los aminoácidos con diversos sustituyentes en la posición α son fácilmente accesibles y pueden utilizarse para la obtención de compuestos dentro del alcance de la presente invención.

Esquema 2



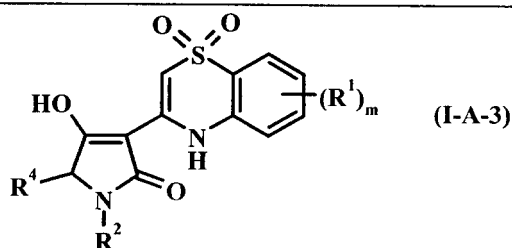
La acilación de 11b se lleva a cabo por una metodología estándar. Tales acilaciones se realizan de modo conveniente con un haluro de acilo o un anhídrido de ácido correspondiente, en un disolvente, por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter, THF, dioxano, benceno, tolueno, MeCN, DMF, una solución acuosa de hidróxido sódico o sulfolano opcionalmente en presencia de una base inorgánica u orgánica, a una temperatura comprendida entre -20 y 200°C, con preferencia a una temperatura comprendida entre -10 y 160°C. Las bases orgánicas típicas son, p.ej. las aminas terciaria, e incluyen, pero no se limitan a: TEA y piridina. Las bases inorgánicas típicas incluyen, pero no se limitan a: K₂CO₃ y NaHCO₃.

Sin embargo, la acilación puede efectuarse también con el ácido libre, opcionalmente en presencia de un agente activador de ácido o un agente deshidratante, p.ej. en presencia de cloroformato de isobutilo, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano, cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, DCC, DCC/HOBt o HOBt, N,N'-carbonildiimidazol, tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio/MMM, tetrafluorborato del O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio/DIPEA, N,N'-tionildiimidazol o Ph₃P/CCl₄, a una temperatura comprendida entre -20 y 200°C, pero con preferencia a una temperatura comprendida entre -10 y 160°C.

El sustituyente N puede introducirse por alquilación o alquilación reductora. Estos procesos proporcionan una flexibilidad significativa en la selección y la introducción del sustituyente N. La aminación reductora se lleva a cabo combinando una amina y un compuesto carbonilo en presencia de un hidruro metálico complejo, por ejemplo borhidruro sódico, borhidruro de litio, cianoborhidruro sódico, borhidruro de cinc, triacetoxiborhidruro sódico o borano/piridina, de modo conveniente a un pH de 1 a 7, opcionalmente en presencia de un agente deshidratante, como son los tamices moleculares o el Ti(IV)(O-i-Pr)₄ para facilitar la formación del compuesto intermedio imina a temperatura ambiente. Como alternativa, la formación de la imina se efectúa en presencia de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, p.ej. en presencia de paladio/carbón, con una presión de hidrógeno de 1 a 5 bar, con preferencia a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente empleado. Puede ser ventajoso además proteger los grupos reactivos durante la reacción, bloqueándolos con grupos protectores convencionales que, una vez finalizada la reacción, se eliminan de nuevo por métodos convencionales. Los procedimientos de aminación reductora se han revisado: R.M. Hutchings y M.K. Hutchings, Reduction of C=N to CHNH by Metal Hydrides, en: Comprehensive Organic Synthesis, col. 8, I. Fleming (coord.), Pergamon, Oxford 1991, pp. 47-54.

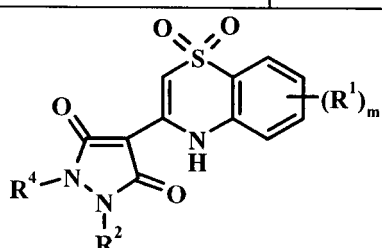
La ciclación intramolecular de 12 inducida por el tert-butoxido sódico proporciona la 4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-1,5-dihidro-pirrol-2-ona (13). La ciclación se ejemplifica en este caso con tert-butoxido sódico, pero en su lugar pueden utilizarse indistintamente un gran número de bases fuertes, incluido el tert-butoxido potásico, la diisopropilamida de litio (y otras dialquilamidas de litio), el hexametildisilazano de litio y el hidruro sódico. La reacción se lleva a cabo por lo general en disolventes etéreos, tales como el THF, dioxano o DME. Los alcóxidos sódico o potásico en disolventes alcohólicos pueden utilizarse también para la ciclación. La reacción se efectúa entre -70 y 60°C.

TABLA 2



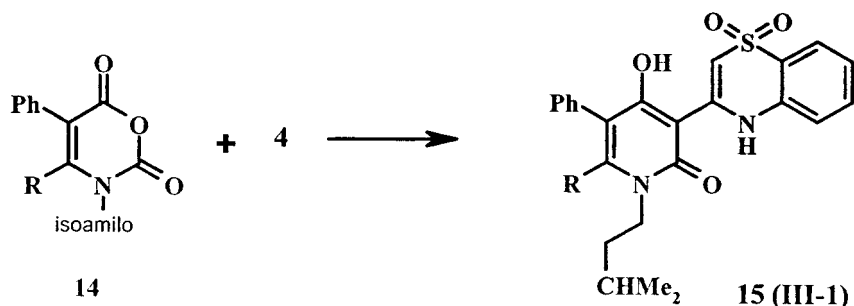
n°	R ¹	R ²	R ⁴	PM	EM	p. f.
II-1	H	(CH ₂) ₂ CMe ₂	t-Bu	404, 53	405 (MH)	85-87
II-2	H	(CH ₂) ₂ CMe ₂	c-C ₆ H ₁₁	430, 57	429 (M-H)	98-100
II-3	H	(CH ₂) ₂ CMe ₂	CHMe (Et)	404, 53	403 (M-H)	72-80
II-4	H	CH ₂ Ph	CHMe (Et)	424, 52	423	88-95

ES 2 327 764 T3

					(M-H)	
II-5	H	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	CH ₂ CHMe ₂	442, 51		160 (d)
II-6	H	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	-c-C ₆ H ₁₁	468, 55	467 (M-H)	180 (d)
II-7 ¹	H	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	-c-C ₆ H ₁₁	468, 55		>250
II-8	7-NHSO ₂ Me	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	t-Bu	535, 61	534 (M-H)	165- 172
II-9	7-NHSO ₂ Me	4-F-3-Me-C ₆ H ₃ CH ₂ -	t-Bu	549, 64	548 (M-H)	173- 176
II-10	7-NHSO ₂ Me	4-F-3-MeO-C ₆ H ₃ CH ₂ -	t-Bu	565, 64	564 (M-H)	175- 180
II-11	7-NHSO ₂ Me	4-F-3-Cl-C ₆ H ₃ CH ₂ -	t-Bu	570, 06		165- 170
II-12	7-NO ₂	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	t-Bu	487, 51		138- 147
II-13	7-NH ₂	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	t-Bu	457, 52		146- 155
II-14	7-NHSO ₂ NH ₂	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	t-Bu	536, 60		150- 156
II-15	7-NH ₂	-(CH ₂) ₂ -c-C ₃ H ₅	t-Bu	417, 53		105- 110
II-16	7-NHSO ₂ Me	-(CH ₂) ₂ -c-C ₃ H ₅	t-Bu	495, 62		140- 145
 (I-A-4)						
II-17	H	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	t-Bu	443, 49	442 (M-H)	

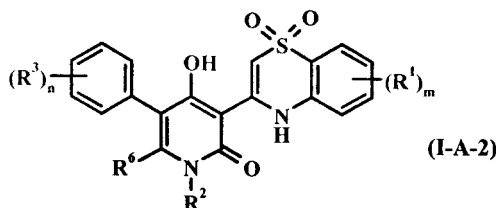
ES 2 327 764 T3

Los compuestos de piridona (15, tabla 3) de la presente invención se obtienen por condensación de 2 con una 1,3-oxazina-2,5-diona 14 de modo similar al descrito para la obtención de las preparaci3n de 4-hidroxi-1-alquil-3-aryl-1H-quinolin-2-onas partiendo de un anh3drido isoatrico. La s3ntesis de las oxazinadionas se ha descrito en:



E.M. Beccalli y col., J. Org. Che. 52(15), 3426-3434, 1987; Tetrahedron Lett. 27(5), 627-630, 1986; y en J.H. MacMillan y S.S. Washburn, J. Het. Chem. 12, 1215-1220, 1975.

TABLA 3

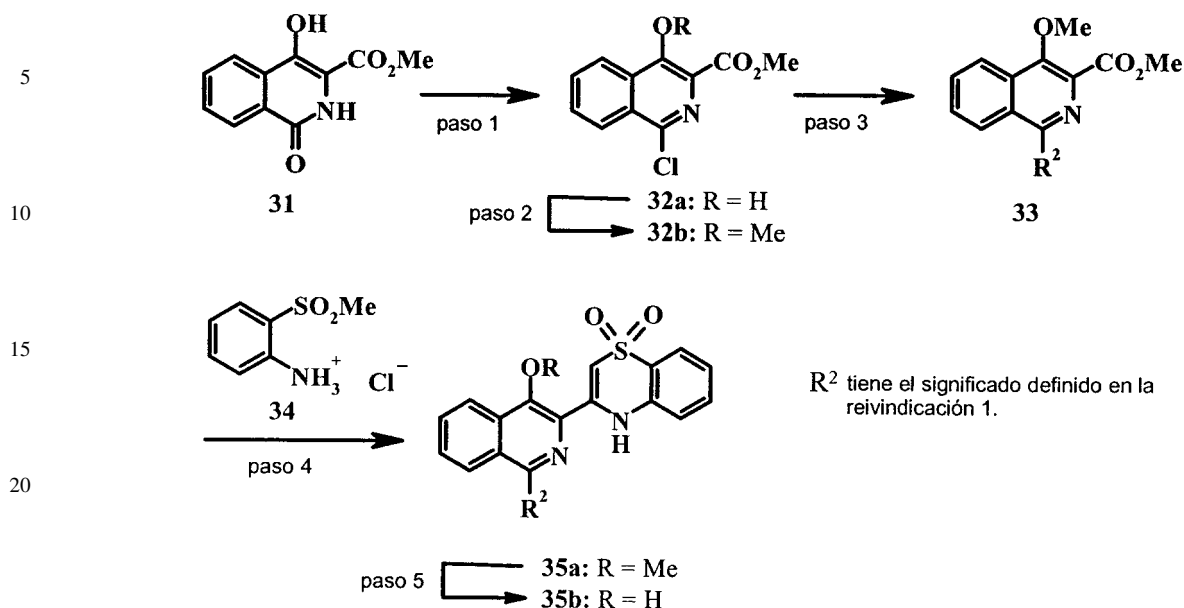


n°	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	PM	EM	p. f.
III-1	H	(CH ₂) ₂ CMe ₂	H	Me	450, 56	449 (M-H)	118-121

Los compuestos de isoquinolina (tabla 4) de la presente invenci3n se obtienen del modo representado en el esquema 3. El paso clave de la obtenci3n es la condensaci3n de la metilsulfonil-anilina orto-sustituida 34 y un (4-(ar)alquil)-4-metoxiisoquinolina-3-carboxilato de alquilo 33 y la posterior condensaci3n intermolecular de la aminocetona resultante, obteni3ndose el anillo 1,1-di3xido de 4H-benzo[1,4]tiazina. La desprotonaci3n de la sulfona se lleva a cabo con un alquil-litio en un disolvente no pr3tico. Los disolventes et3reos, tales como el THF, 3ter de dietilo, DME y dioxano, son los que se utilizan habitualmente para este fin; sin embargo pueden utilizarse tambi3n indistintamente otros disolventes, en los que sea soluble la sulfona litiada y que no reaccionen con el alquil-litio. Adem3s del alquil-litio pueden utilizarse tambi3n bases dialquilamida no nucle3filas, p.ej. la diisopropilamida de litio y el hexametil-disilazano de litio, el hidruro s3dico y el pot3sico.

Los compuestos previos de s3ntesis requeridos, los (4-(ar)alquil)-4-metoxiisoquinolina-3-carboxilatos de alquilo, se obtienen a partir de las 4-hidroxi-3-carbometoxi-1(2H)-isoquinolonas oportunamente sustituidas (31). Las isoquinolonas pueden obtenerse por un reordenamiento de Gabriel-Colman de 3cidos ftalimidoac3ticos (Gabriel y Colman, Chem.

Esquema 3



Ber. 35, 2421, 1902; L.R. Caswell y P.C. Atkinson; J. Heterocyclic Chem. 3, 328-332, 1966; W. Gensler, Isoquinolina, en: Heterocyclic Compounds, R.C. Elderfield, coord., John Wiley & Sons, NY 1952, pp. 376-379). La cloración del resto 1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina se realiza con facilidad utilizando POCl₃ o PCl₅. La protección del fenol en forma de éter de alquilo se realiza con facilidad tratando el fenol con un agente alquilante en presencia de una base capaz de desprotonar el fenol. Como agentes alquilantes se utilizan habitualmente haluros de alquilo, sulfatos de dialquilo y ésteres sulfonato de alcoholes, mientras que las sales de metales alcalinos, p.ej. K₂CO₃, Na₂CO₃ o Cs₂CO₃, los alcóxidos o los hidruros de metales alcalinos son bases convenientes. La desprotección del éter metílico se realiza con tribromuro de boro en CH₂Cl₂ manteniendo la mezcla a 0°C. En la técnica se conocen numerosos grupos protectores alternativos y métodos alternativos de alquilación y desalquilación que pueden emplearse para obtener los compuestos de la presente invención. Los reactivos y métodos para la desprotección se describen en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley & Sons, Nueva York 1999.

La introducción del sustituyente de la posición 1 (esquema 3; paso 3) se realiza utilizando una adición catalizada con paladio. La adición de Negishi de haluros de organocinc o dialquil-cinc con haloarenos y triflatos de arilo es un medio eficaz para fijar el grupo alquilo sobre un areno. La reacción se cataliza con paladio Pd(0) y el paladio se halla con preferencia ligado a un ligando bidentado, incluidos el Pd(dppf)Cl₂ y el Pd(dppe)Cl₂ (J.M. Herbert, Tetrahedron Lett. 45, 817-819, 2004). La reacción se lleva a cabo de forma típica en un disolvente inerte aprótico y para ello son adecuados los disolventes etéreos habituales del tipo dioxano, DME y THF. La reacción se efectúa por lo general a temperatura elevada.

Tabla 4

Tabla 4							
(I-A-5)							
	R ¹	R ³	R ²	R ⁶	PM	p. f.	EM
IV-1	H	H	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	H	432, 47	267-269	
IV-2	H	H	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	Me	446, 5	115-120	
IV-3	Cl	H	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	Me	480, 94	>275	
IV-4	Cl	F	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ F	Me	498, 94	254-256	

Dosificación y administración

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una amplia variedad de formas de dosificación para la administración oral y de excipientes. La administración oral puede realizarse en forma de de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. Los compuestos de la presente invención son eficaces cuando se administran por otras vías de administración, incluida la administración continua (goteo intravenoso), tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente intensificador de penetración), bucal, nasal, por inhalación y mediante supositorio, entre otras vías de administración. El modo preferido de administración es generalmente el oral, utilizando un régimen conveniente de dosificación diaria, que puede ajustarse en función del grado de dolor y de la respuesta del paciente al ingrediente activo.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales utilizables farmacéuticamente, junto con uno o varios excipientes, vehículos o diluyentes convencionales, pueden incorporarse a las formas de las composiciones farmacéuticas y unidades de dosificación. Las composiciones farmacéuticas y las formas unitarias de dosificación pueden estar formadas por ingredientes convencionales en proporcionales convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y las formulas unitarias de dosificación pueden contener cualquier cantidad eficaz idónea del ingrediente activo, acorde con el intervalo de dosis diarias que se pretende aplicar. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación persistente o de líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para el uso oral; o en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para el uso parenteral. Una preparación típica contendrá del 5% al 95% de compuesto o compuestos activos (p/p). El término “preparación” o “forma de dosificación” se pretende que incluya tanto las formulaciones sólidas como las líquidas del compuesto activo y el experto en la materia comprenderá fácilmente que el ingrediente activo puede presentarse en diferentes preparaciones en función del órgano o tejido diana y de la dosis y parámetros farmacocinéticos deseados.

El término “excipiente” utilizado en esta descripción se refiere a un compuesto que es útil para fabricar una composición farmacéutica, es seguro en general, no tóxico y no presenta efectos molestos en sentido biológico ni en otros sentidos e incluye los excipientes que son aceptables para el uso veterinario y también para el uso farmacéutico humano. El término “excipiente” utilizado en esta descripción incluye tanto un excipiente como varios excipientes.

La frase “farmacéuticamente aceptable” empleada en esta descripción significa que es útil para la fabricación de una composición farmacéutica que es en general segura, no tóxica y no molesta en sentido biológico ni en ningún otro sentido para el uso farmacéutico humano.

Una forma de “sal farmacéuticamente aceptable” de un ingrediente activo puede conferir también, inicialmente, una propiedad farmacocinética deseable para el ingrediente activo, que está ausente de la forma no sal, y que puede afectar positivamente la farmacodinámica del ingrediente activo en lo que respecta a su actividad en el cuerpo. La frase “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto significa a sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen: (1) las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 4-clorobenzenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucóico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido tert-butilacético, ácido lauril-sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) las sales formadas cuando un protón ácido existente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, p.ej. un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion aluminio; o se coordina con una base orgánica, por ejemplo la etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares. Se da por supuesto que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de adición de disolvente (solvatos) y las formas cristalinas (polimorfos), definidas en esta descripción, de la misma sal de adición de ácido.

Las preparaciones en forma sólida incluyen los polvos, tabletas, píldoras, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede ser una o varias sustancias que pueden actuar además como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material encapsulante. En los polvos, el excipiente es por lo general un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En las tabletas, el componente activo se mezcla por lo general con el excipiente que tiene la necesaria capacidad de aglutinación, en proporciones idóneas, y compactado en la forma y tamaño deseados. Los excipientes idóneos incluyen, pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, un cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Las preparaciones en forma sólida pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

Las formulaciones líquidas son también idóneas para la administración oral e incluyen emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas. Estas últimas incluyen aquellas preparaciones de forma sólida que se convierten en preparaciones de forma líquida poco antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsiones, por ejemplo la lecitina, el monooleato de sorbita o la acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, agentes estabilizantes y espesantes idóneos. Las suspensiones pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso, por ejemplo gomas naturales y sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (p.ej. mediante inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en formas unitarias de dosificación en ampollas, jeringuillas preenvasadas, recipientes de infusión de volumen pequeño o contenedores multidosis, que llevan añadido el conservante. Las composiciones pueden adoptar también la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos aceitosos y no acuosos incluyen el propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (p.ej. aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p.ej. oleato de etilo) y pueden contener auxiliares de formulación, por ejemplo agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede adoptar la forma pulverulenta, obtenida por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización de una solución que se reconstituye antes del uso con un vehículo idóneo, p.ej. agua esterilizada y libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de emplastro (parche) transdérmico. Los ungüentos y las cremas pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes idóneos. Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y llevarán en general uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas en forma de rombos que contienen un principio activo en una base aromatizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y las lociones bucales que contiene el principio activo en un excipiente líquido idóneo.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y después se dispersa en ella de modo homogéneo el principio activo, por ejemplo, por agitación. A continuación se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes del volumen adecuado, se deja enfriar y solidificar.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Se conocen como adecuados en la técnica los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen excipientes idóneos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, una pipeta o un nebulizador. Las formulaciones pueden suministrar en forma de dosis individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, el uso puede efectuarse por parte del mismo paciente que se administra un volumen predeterminado adecuado de la solución o suspensión. En el caso del nebulizador, el uso puede realizarse por ejemplo mediante una bomba pulverizadora que atomice una cantidad fija, calibrada.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, en especial para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. En general, el compuesto deberá tener un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Semejante tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización. Se suministra el principio activo en un envase presurizado que contiene un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo, el diclorodifluorometano, el triclorofluorometano o el diclorotetrafluoretano o dióxido de carbono u otro gas apropiado. De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla pulverulenta que contiene el compuesto en una base polvo idónea, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El excipiente pulverulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos p.ej. de gelatina o en envases tipo blíster, a partir de los que puede administrarse el polvo mediante un inhalador.

Si se desea, las formulaciones pueden fabricarse con un recubrimiento entérico, adaptado a la liberación continuada o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de entrega de fármaco transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de entrega son ventajosos en el caso de que sea necesaria una entrega continuada y cuando es crucial la sumisión o cumplimiento de un régimen de tratamiento por parte del paciente. Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos se incorporan a menudo a un soporte sólido, adhesivo sobre la piel. El compuesto de interés puede combinarse además con un mejorador de pene-

tración, p.ej. la azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de entrega con liberación continua se insertan de modo subcutáneo en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos llevan encapsulado el compuesto en una membrana lipídica soluble, p.ej. caucho de silicona o un polímero biodegradable, p.ej. ácido poliláctico.

Otros excipientes farmacéuticamente idóneos y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, coordinado por E.W. Martin, editorial Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. Un farmacéutico experto en formulaciones podrá modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de esta especificación para obtener numerosas formulaciones destinadas a una vía de administración particular sin convertir en inestables las composiciones de la presente invención y sin mermar su actividad terapéutica.

La modificación de los compuestos presentes para conferirles una mayor solubilidad en agua o en otro vehículo, por ejemplo, puede conseguirse fácilmente mediante modificaciones menores (formulación de la sal, esterificación, etc.), que son bien conocidas de los expertos en la materia. Forma parte también de la habilidad técnica habitual la modificación de la vía de administración y del régimen de dosificación de un compuesto concreto con el fin de regular la farmacocinética de los compuestos presentes para obtener de ellos el máximo efecto beneficioso en los pacientes.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” utilizado en esta descripción significa la cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis se ajustará a los requisitos individuales de cada caso particular. Que la dosificación pueda variar dentro de amplios límites dependerá de numerosos factores, por ejemplo la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado general de salud del paciente, de otros medicamentos con los que se esté tratando al paciente, de la vía y forma de administración y de las preferencias y de la experiencia del facultativo médico que atiende al paciente. Para la administración oral podría ser apropiada una dosis diaria comprendida entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal al día en caso de monoterapia y/o de terapia de combinación. Una dosificación diaria preferida se sitúa entre 0,1 y 500 mg/kg de peso corporal, la preferida en especial se sitúa entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal y la preferida en forma muy especial entre 1,0 y 10 mg/kg de peso corporal al día. Por lo tanto, para la administración a una persona de 70 kg, la dosis se situará entre 7 mg y 0,7 g por día. La dosificación diaria puede administrarse en forma de dosis única o puede subdividirse en varias dosis, por ejemplo entre 1 y 5 subdosis al día. En general, el tratamiento se inicia con dosis pequeñas, inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación se incrementa la dosis en pequeñas cantidades, hasta alcanzar el efecto óptimo en un paciente individual. El experto en tratar las enfermedades descritas en esta solicitud será capaz, sin necesidad de una experimentación superflua y sobre la base de sus conocimientos personales, de su experiencia y de las enseñanzas de esta solicitud, de hallar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente concretos.

En formas de ejecución de la invención, el compuesto activo o una sal del mismo puede administrarse en combinación con otro agente antivírico, por ejemplo la ribavirina, un inhibidor nucleósido de la polimerasa del HCV, otro inhibidor no nucleósido de la polimerasa del HCV o un inhibidor de la proteasa del HCV. Cuando se administra el compuesto activo o su derivado o su sal en combinación con otro agente antivírico, la actividad puede resultar mayor, que la del compuesto original. Cuando el tratamiento es una terapia de combinación, tal administración puede ser concurrente o sucesiva con respecto a la de los derivados nucleósidos. La “administración concurrente” utilizada en esta descripción incluye por tanto la administración de los agentes al mismo tiempo o en tiempos diferentes. La administración de dos o más agentes al mismo tiempo puede efectuarse mediante una formulación única que contenga dos o más ingredientes activos o mediante una administración esencialmente simultánea de dos o varias formas de dosificación con un agente activo único.

Se da por supuesto que las referencias actuales al tratamiento se extienden a la profilaxis y también al tratamiento de estados patológicos actuales. Además, el término “tratamiento” de una infección de HCV, utilizado en esta descripción, incluye además el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o estado patológico asociado con o mediado por una infección de HCV o los síntomas clínicos de los mismos.

Las preparaciones farmacéuticas se presentan con preferencia en formas unitarias de dosificación. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma unitaria de dosificación puede ser una preparación envasada, dicho envase contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo tabletas envasadas, cápsulas y polvos en viales o en ampollas. La forma unitaria de dosificación puede ser además una cápsula, una tableta, un sello, una pastilla o puede ser el número adecuado de estas presentaciones en forma envasada.

Los ejemplos de obtención y de ensayo de los compuestos representativos contemplados por la presente invención e incluidos dentro del alcance de la invención se presentan en los ejemplos siguientes. Estos ejemplos y obtención que siguen se facilitan para permitir al experto en la materia una mejor comprensión y puesta en práctica de la presente invención. No deben considerarse como limitadores del alcance de la invención, sino que son meramente ilustrativos y representativos de la misma.

ES 2 327 764 T3

Ejemplo 1

3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-1H-quinolin-2-ona (I-1, esquema 1)

Paso 1

A una solución de 2-aminotiofenol (4,96 g, 39,6 mmoles) en MeOH (200 ml) se le añade el 4-cloroacetoacetato de etilo (6,2 g, 38 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h se elimina el MeOH a presión reducida. Se disuelve el residuo en Et₂O y se lava con HCl (1N), una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. Se seca la fase orgánica con MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtiene el producto de un mínimo de EtOH, resultando 5,0 g (54%) del compuesto 8: EM-LC tiempo de retención = 3,7 min, M+H.

Paso 2

A una solución de 8 (1,0 g, 4,3 mmoles) en THF (50 ml) se le añade el dicarbonato de di-tert-butilo (1,86 g, 8,5 mmoles) y DMAP (1,0 g, 8,5 mmoles). Después de agitar a t.a. durante 1 h, se elimina el disolvente a presión reducida. Se disuelve el residuo en DCM y se lava con 1N HCl. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto por cromatografía de columna a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexanos, de este modo se obtienen 1,4 g (985) de 9: EM-LC tiempo de retención = 3,7 min, M+H.

Paso 3

Se disuelve la tiazina protegida con BOC 9 (1,4 g, 4,2 mmoles) en DCM (50 ml) y se le añade MCPBA (4,8 g, 21 mmoles). Se agita vigorosamente esta mezcla durante 1 h a t.a. Se le añade una solución acuosa de tiosulfato sódico (1 eq.) y se continúa la agitación durante 15 minutos. Se separa la fase orgánica y se lava con NaOH (1N), HCl (1N), una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. Se seca la fase orgánica con MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 1,3 g de 10: EM-LC tiempo de retención = 3,27 min, M+H₂O.

Paso 4

Se agita una solución del 1,1-dióxido de BOC-tiazina 10 (1 g, 2,7 mmoles) en TFA al 50% en DCM durante 18 h y se elimina el TFA a presión reducida. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se lava sucesivamente con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. Se seca la fase orgánica con MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 0,7 g (97%) del compuesto 4: EM-LC tiempo de retención = 2,07 min, M+H.

Paso 5

Se disuelven la tiazina 4 (0,20 g, 0,75 mmoles) y el anhídrido 1-isoamil-isatoico (5,017 g, 0,75 mmoles) en EtOAc (2 ml) y THF (2 ml). A esta mezcla se le añade el DBU (0,23 g, 1,5 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar a t.a. se añaden sucesivamente ácido acético (1 ml), HCl 1N (5 ml) y agua y se extrae el producto con EtOAc. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. Se seca la fase orgánica con MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el producto por cromatografía de columna a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexanos, de este modo se obtienen 0,08 g (26%) de I-1: EM-LC tiempo de retención = 3,86 min, M+H.

Aplicando el mismo procedimiento, pero sustituyendo el anhídrido 1-isoamil-isatoico por anhídrido 1-(2-ciclopropil-6-fluor-isatoico en el paso final se obtienen 0,032 g (9%) de la 1-(2-ciclopropil-etil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (I-2): EM-LC tiempo de retención = 3,69 min, M+H.

Aplicando el mismo procedimiento, pero sustituyendo el anhídrido 1-isoamil-isatoico por anhídrido 1-isoamil-6-cloro-isatoico en el paso final se obtienen 0,104 g (31%) de 1-isoamil-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-cloro-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (I-3): EM-LC tiempo de retención = 4,13 min, M+H.

Aplicando el mismo procedimiento, pero sustituyendo el anhídrido 1-isoamil-isatoico por anhídrido 1-(2-ciclopropil-6-metil-isatoico en el paso final se obtienen 0,040 g (36%) de 1-(2-ciclopropil-etil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-metil-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (I-4): EM-LC tiempo de retención = 2,90 min, M-H.

Aplicando el mismo procedimiento, pero sustituyendo el anhídrido 1-isoamil-isatoico por anhídrido 1-(2-ciclopropil-6-metoxi-isatoico en el paso final se obtienen 0,055 g (22%) de 1-(2-ciclopropil-etil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-metoxi-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (I-5): EM-LC tiempo de retención = 3,61 min, M+H.

ES 2 327 764 T3

Aplicando el mismo procedimiento, pero sustituyendo el anhídrido 1-isoamil-isatoico por anhídrido 1-(2-ciclopropil-6-cloro-isatoico en el paso final se obtienen 0,028 g (6%) de 1-(2-ciclopropil-etil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-cloro-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (I-6): EM-LC tiempo de retención = 2,67 min, M-H.

- 5 Aplicando el mismo procedimiento, pero sustituyendo el anhídrido 1-isoamil-isatoico por anhídrido 1-(2-fluorbencil)-6-isatoico en el paso final se obtienen 0,070 g (17%) de 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1-(2-fluorbencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (I-8): EM-LC tiempo de retención = 2,49 min, M+H.

- 10 Aplicando el mismo procedimiento, pero sustituyendo el anhídrido 1-isoamil-isatoico por anhídrido 1-(4-fluorbencil)-6-isatoico en el paso final se obtienen 0,018 g (7%) de 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1-(4-fluorbencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (I-9): EM-LC tiempo de retención = 2,45 min, M-H. Se obtiene la sal sódica I-9a por suspensión de la I-9 (22 mg, 0,05 mmoles) en MeCN (1 ml) y adición de NaOH 0,1N (490 μ l). Se agita la mezcla resultante durante 5 minutos para obtener una solución homogénea. Se liofiliza la mezcla, obteniéndose 23 mg (100%) de I-9a en forma de sólido ligeramente amarillo: EM-LC tiempo de retención = 2,37 min, M-H.

- 15 Aplicando el mismo procedimiento, pero sustituyendo el anhídrido 1-isoamil-isatoico por anhídrido 8-aza-1-(2-ciclopropil-6-isatoico en el paso final se obtienen 0,083 g (31%) de la 1-(2-ciclopropil-etil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona (I-10): EM-LC tiempo de retención = 3,59 min, M+H.

- 20 Aplicando el mismo procedimiento, pero sustituyendo el anhídrido 1-isoamil-isatoico por anhídrido 8-aza-1-isoamil-isatoico en el paso final se obtienen 0,080 g (30%) de 1-isoamil-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona (I-11): EM-LC tiempo de retención = 2,39 min, M-H.

- 25 Aplicando el mismo procedimiento, pero sustituyendo el anhídrido 1-isoamil-isatoico por anhídrido 8-aza-6-fluor-1-isoamil-isatoico en el paso final se obtienen 0,150 g (49%) de la 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-4-hidroxi-1-(3-metil-butyl)-1H-[1,8]naftiridin-2-ona (I-12): EM-LC tiempo de retención = 3,94 min, M+H.

- 30 Aplicando el mismo procedimiento, pero sustituyendo el anhídrido 1-isoamil-isatoico por anhídrido 6-fluor-1-(3,4-difluorbencil)-isatoico en el paso final se obtienen 0,120 g (51%) de la 1-(3,4-difluor-bencil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (I-25): EM [M-H] = 483,3. Se obtiene la sal sódica I-25a del modo descrito antes para la I-9a.

- 35 Aplicando el mismo procedimiento, pero sustituyendo el anhídrido 1-isoamil-isatoico por anhídrido 6-fluor-1-(4-fluor-3-metil-bencil)-isatoico en el paso final se obtienen 0,065 g (27,3%) de la 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-1-(4-fluor-3-metil-bencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (I-26): EM [M-H] = 479,3. Se obtiene la sal sódica I-26a del modo descrito antes para la I-9a.

- 40 Aplicando el mismo procedimiento, pero sustituyendo el anhídrido 1-isoamil-isatoico por anhídrido 6-fluor-1-(3-ciano-bencil)-isatoico en el paso final se obtienen 0,140 g (58,5%) del 3-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil]-benzonitrilo (I-27): EM [M-H] = 472,3. Se obtiene la sal sódica I-27a del modo descrito para la I-9a.

Ejemplo 2

- 45 *3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (I-13)*

- A una solución del éster del ácido tiazina-acético 4 (0,20 g, 0,69 mmoles) en THF se le añade el NaH (0,11 g, al 60% en aceite, 2,8 mmoles). Pasados 10 min se añade el anhídrido 1-(4-fluorbencil)-6-fluor-isatoico (22). Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 30 min y después se enfría a t.a. Se añade HOAc (1 ml) y se calienta de nuevo la mezcla a reflujo durante 30 min. Se elimina el disolvente a presión reducida y al residuo se le añade HCl 1N (10 ml). Se extrae la mezcla con Et₂O. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan (MgSO₄), se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida. Se disuelve el residuo en DCM y después se concentra a presión reducida. Se repite este proceso. Se seca el sólido resultante con vacío. Se tritura el producto con Et₂O, lo cual requiere la aplicación de ultrasonidos y se recoge el precipitado resultante por filtración y se seca con vacío, obteniéndose 200 mg (62%) de I-13: EM-LC tiempo de retención = 2,46 min, M-H.

- Se obtiene la 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, sal sódica (I-13a) aplicando un procedimiento similar al descrito para la I-8a. Se liofiliza la mezcla, obteniéndose 31 mg (100%) de I-13a en forma de sólido ligeramente amarillo: EM-LC tiempo de retención = 2,50 min, M-H.

- 65 Aplicando el procedimiento del ejemplo 2, pero sustituyendo el anhídrido 1-isoamil-isatoico por anhídrido 1-(4-fluorbencil)-6-metil-isatoico se obtienen 0,186 g (57%) de 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona (I-14): EM-LC tiempo de retención = 2,48 min, M-H. Se obtiene la sal sódica I-14a del modo descrito para la I-9a (ver más arriba), resultando 0,031 g (100%): EM-LC tiempo de retención = 2,48 min, M-H.

ES 2 327 764 T3

Aplicando el procedimiento del ejemplo 2, pero sustituyendo el benzotiazina-acetato de etilo por 6-clorobenzotiazina-acetato de etilo se obtienen 0,050 g (33%) de la 3-(6-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-1H-quinolin-2-ona (I-7): EM-LC tiempo de retención = 2,7 min, M-H.

Ejemplo 3

3-(6-fluor-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazina-6-carbonitrilo (I-16)

Se introducen en un tubo el I-7 (0,400 g, 0,9 mmoles), Zn(CN)₂ (63 mg, 0,54 mmoles), DPPF (100 mg, 0,18 mmoles), cinc en polvo (35 mg, 0,54 mmoles) y Pd₂(dba)₃ (82 mg, 0,89 mmoles). Se purga el tubo con N₂, se sella y se calienta a 120°C durante 3,5 h. Después de enfriar se vierte la mezcla sobre una solución acuosa de NH₄OH al 10%. Se lava la solución con éter. Se extrae el producto con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con MgSO₄. Se purifica el producto por cromatografía de columna a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/MeOH, de este modo se obtienen 0,115 g (29%) de I-16: EM-LC tiempo de retención = 2,65 min, M-H.

Ejemplo 4

3-(6-aminometil-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-4-hidroxi-1-isobutil-1H-quinolin-2-ona (I-17)

Se disuelve el nitrilo I-16 (110 mg, 0,25 mmoles) del ejemplo 3 en MeOH (5 ml). Se añade el CoCl₂ (120 mg, 0,5 mmoles). Se agita la suspensión resultante a t.a. hasta que se disuelve el CoCl₂. Se enfría la mezcla a 0°C y se le añade el NaBH₄ (95 mg, 2,5 mmoles). Una vez finalizada la adición, la mezcla se vuelve negra y se observa desprendimiento de gas. Se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante 30 min y después se enfría a 0°C. Se ajusta el pH a 2 mediante la adición de HCl 1N. Se agita la solución resultante a 0°C durante 30 min y después se neutraliza con una solución saturada de NaHCO₃. Se lava la solución con éter y se basifica con una solución de Na₂CO₃ y se extrae la mezcla resultante con EtOAc, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 0,11 g (10%) de I-17: EM-LC tiempo de retención = 2,62 min, M+H.

Ejemplo 5

(S)-5-tert-butil-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-1,5-dihidro-pirrol-2-ona (II-1, esquema 2)

Paso 1

Se disuelve el éster 4a (250 mg, 0,93 mmoles) en una solución de etanol al 50% que contiene un 50% de NaOH 1N (volumen total = 3 ml) y se calienta a 80°C. Pasados 15 min se enfría la mezcla reaccionante a t.a. y se lava con Et₂O. Se acidifica la solución acuosa con HCl 1N y se extrae con éter. Se reúnen los extractos en Et₂O, se lavan con salmuera y se secan (MgSO₄) y se eliminan los disolventes a presión reducida, obteniéndose 0,120 g (54%) de 4b: EM-LC tiempo de retención = 1,25 min.

Paso 2

A una solución de O(t-Bu)-t-butilglicina HCl (11a, 2 g, 8,9 mmoles) en MeOH que contiene un 10% de ácido acético se le añade el 3-metil-butiraldehído (1,5 g, 18 mmoles) y NaCNBH₃ (1,1 g, 18 mmoles). Se agita esta mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre NaOH 1N. Se extrae el producto con EtOAc. Se lava la fase orgánica con HCl 1N y salmuera, se seca (MgSO₄) y se eliminan los disolventes volátiles a presión reducida, obteniéndose 2,0 g (87%) de 11b: EM-LC tiempo de retención = 2,49 min, M+H.

Paso 3

A una solución de 4b (120 mg, 0,5 mmoles) en DCM (5 ml) y DMF (1 ml) se le añade el 11b (130 mg, 0,5 mmoles). A esta mezcla se le añade el DCC (63 mg, 0,5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante 30 min, se diluye con DCM y se lava con NaOH 1N y salmuera. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄) y se eliminan los disolventes volátiles a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexanos, de este modo se obtienen 0,100 g (41%) de 12: EM-LC tiempo de retención = 3,81, 4,03 min, M+H.

Paso 4

Se agita una mezcla de 12 (100 mg, 0,21 mmoles) y t-BuONa (50 mg, 0,52 mmoles) en IPA (5 ml) a t.a. durante 2 h. Se interrumpe la reacción por adición de HCl 1 N (10 ml). Se extrae el producto con DCM y se lava la fase orgánica con salmuera y se seca (MgSO₄). Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el producto por cromatografía de columna a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, de este modo se obtienen 0,045 g (54%) de 13 (II-1): EM-LC tiempo de retención = 3,82 min, M+H.

Aplicando el procedimiento del ejemplo 6, pero sustituyendo el O(t-Bu)-t-butilglicina HCl del paso 2 por la O(t-Bu)-ciclohexil-glicina se obtienen 0,085 g (32%) de (S)-5-ciclohexil-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1-isobutil-1,5-dihidro-pirrol-2-ona (II-2): EM-LC tiempo de retención = 3,08 min, M-H.

Aplicando el procedimiento del ejemplo 6, pero sustituyendo O(t-Bu)-t-butilglicina HCl en el paso 2 por la O(t-Bu)-isoleucina se obtienen 0,135 g (53%) de (S)-5-((S)-sec-butil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1-isobutil-1,5-dihidro-pirrol-2-ona (II-3): EM-LC tiempo de retención = 2,89 min, M-H.

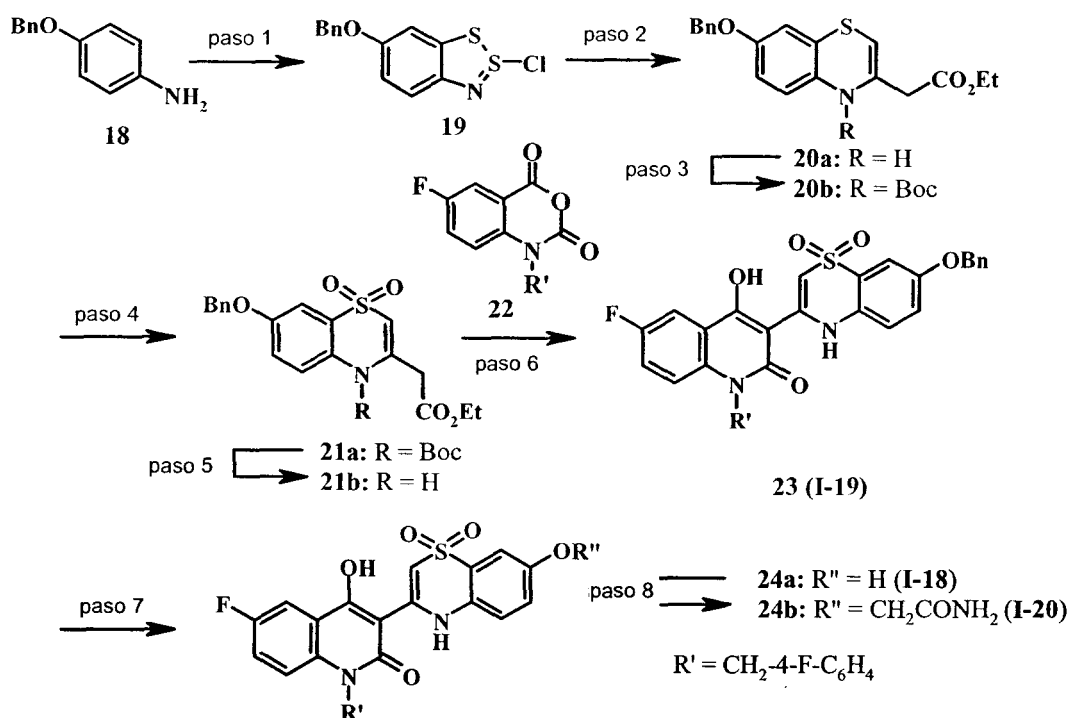
Aplicando el procedimiento del ejemplo 6, pero sustituyendo el O(t-Bu)-t-butilglicina HCl del paso 2 por la O(t-Bu)-isoleucina y el 3-metil-butiraldehído por benzaldehído se obtienen 0,354 g (56%) de 1-bencil-5-sec-butil-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidro-pirrol-2-ona (II-4): EM-LC tiempo de retención = 2,60 min, M-H.

Aplicando el procedimiento del ejemplo 6, pero sustituyendo el O(t-Bu)-t-butilglicina HCl del paso 2 por O(t-Bu)-leucina y el 3-metil-butiraldehído por 4-fluor-benzaldehído se obtiene la (S)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-5-isobutil-1,5-dihidro-pirrol-2-ona (II-5).

Aplicando el procedimiento del ejemplo 6, pero sustituyendo el O(t-Bu)-t-butilglicina HCl del paso 2 por la O(t-Bu)-ciclohexilglicina y el 3-metil-butiraldehído por 4-fluor-benzaldehído se obtiene la (S)-5-ciclohexil-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-1,5-dihidro-pirrol-2-ona (II-6).

Ejemplo 6

6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-1H-quinolin-2-ona (I-18) y 2-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-ilo}-acetamida (I-20)



ES 2 327 764 T3

Paso 1

A una solución de 4-benciloxianilina (18, 10,0 g, 50 mmoles) en HOAc (50 ml) se le añade monocloruro de azufre (16,9 g, 125 mmoles). Después de agitar a t.a. durante 1 h se calienta la mezcla a 75°C durante 2 h. Se enfría la mezcla a t.a. y se le añade tolueno (150 ml). Se recoge el sólido rojo resultante, se lava con tolueno y se seca a presión reducida, obteniéndose 12 g (81%) de 19: EM-LC tiempo de retención = 3,33 min.

Paso 2

A una suspensión de 19 (9,0 g, 30 mmoles) en agua (50 ml) se le añade el $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (8,1 g, 40 mmoles). Se ajusta la mezcla a pH 12 por adición de NaOH 1N. Se agita la mezcla a 50°C durante 2 h. Se añaden sucesivamente dioxano (50 ml) y cloroacetoacetato (10 g, 61 mmoles) y se mantiene la temperatura a 50°C durante 1 h. Se enfría la mezcla a t.a. y se elimina el dioxano con vacío. Se extrae la fase acuosa con EtOAc, se reúnen las fases acuosas, se lavan con salmuera y se secan con MgSO_4 . Se purifica el producto por cromatografía de columna a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc/hexanos, de este modo se obtienen 1,7 g (16%) de 20a: EM-LC tiempo de retención = 4,44 min, M+H.

Paso 3

Se convierte el 20a en el 20b del modo descrito en el paso 2 del ejemplo 1. Se utiliza el producto en el paso siguiente sin más purificación.

Paso 4

Se convierte el 20b en el 21a del modo descrito en el paso 3 del ejemplo 1. Se utiliza el producto en el paso siguiente sin más purificación.

Paso 5

Se convierte el 21a en el 21b (0,420 g, 43% de los tres pasos anteriores, EM-LC tiempo de retención = 2,09 min, M+H) del modo descrito en el paso 4 del ejemplo 1. Se utiliza el producto en el paso siguiente sin más purificación.

Paso 6

Se efectúa la condensación del éster del ácido tiazina-acético 21b (0,20 g, 0,69 mmoles) y el anhídrido 1-(4-fluorbencil)-6-fluor-isatoico (22) del modo descrito en el ejemplo 2, excepto que la tiazina 4 se sustituye por 21b, obteniéndose 0,310 g (68%) de 23 (I-19): EM-LC tiempo de retención = 2,56 min, M-H.

Paso 7

A una solución de 23 (220 mg, 0,38 mmoles) en DCM (10 ml) se le añade a 0°C la N,N-dimetilanilina (280 mg, 2,3 mmoles) y AlCl_3 (410 mg, 3,1 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 min. Se vierte la mezcla sobre NaOH 1N (50 ml). Se lava la fase acuosa con EtOAc. Se acidifica la fase acuosa con HCl 1N y se extrae el producto con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (MgSO_4) y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose 0,159 g (81%) de 24a (I-18): EM-LC tiempo de retención = 2,51 min, M-H).

Paso 8

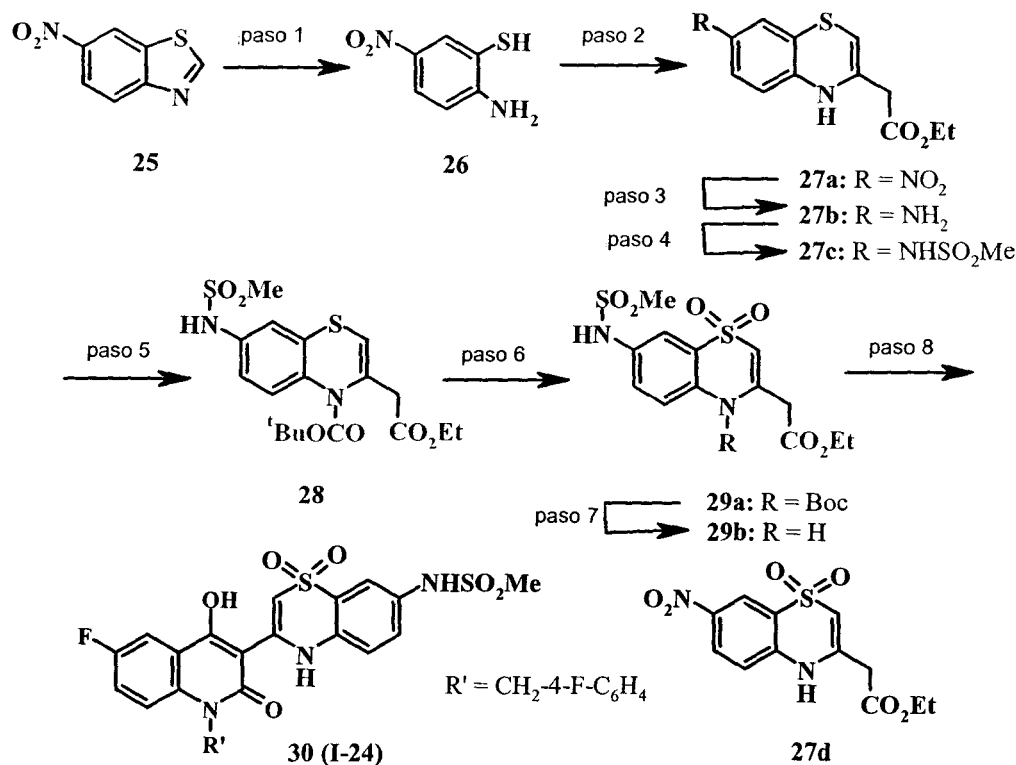
A una solución de 24a (0,054 g, 0,112 mmoles) en acetona (10 ml) se le añade la 2-bromoacetamida (0,046 g, 0,336 mmoles) y el K_2CO_3 (0,309 g, 3,2 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 h. Se vierte la mezcla sobre agua (50 ml). Se extrae el producto con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con HCl 1N y salmuera, se secan (MgSO_4) y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose 0,035 g (58%) de 24b (I-20): EM-LC tiempo de retención = 2,37 min, M-H.

Utilizando el procedimiento del paso 8, pero sustituyendo la 2-bromoacetamida por la N-metil-2-cloroacetamida se obtienen 0,070 g (30,5%) de 2-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-iloxi}-N-metil-acetamida (I-42): EM [M-H] = 552,2.

Utilizando el procedimiento del paso 8, pero sustituyendo la 2-bromoacetamida por la N,N-dimetil-2-bromoacetamida se obtienen 0,160 g (90,7%) de 2-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-iloxi}-N,N-di-metil-acetamida (I-34): EM [M-H] = 566,2.

Ejemplo 7

N-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida (I-24)



Paso 1

A una solución de 6-nitro-benzotiazol (25, 2,0 g, 11 mmoles) en EtOH (20 ml) se le añade hidrazina monohidratada (5,0 ml, 161 mmoles). Después de agitar a t.a. durante 3 h se elimina el EtOH a presión reducida. Se disuelve el sólido rojo resultante en EtOAc y se lava con una solución 0,1 M de HCl. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con MgSO₄. Se tritura el sólido con Et₂O y se seca a presión reducida, obteniéndose 1,8 g (94%) de 26: RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,35 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 4,9 (ancha, 2H), 3,0 (s, 1H).

Paso 2

A una solución de 26 (0,50 g, 2,9 mmoles) en THF (30 ml) se le añade la TEA (0,82 ml, 5,9 mmoles). Se añade cloroacetoacetato de etilo (7, 0,52 g, 3,2 mmoles) y se agita la mezcla a t.a. durante 12 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y se disuelve el residuo en EtOAc. Se calienta la mezcla a 80°C durante 2 h. Se enfría la mezcla a t.a., se lava con salmuera y se seca (MgSO₄). Se tritura el producto con Et₂O y se seca a presión reducida, obteniéndose 0,61 g (70%) del compuesto 27a: EM-LC tiempo de retención = 3,48 min, M+H.

Paso 3

A una solución de 27a (2,00 g, 7,1 mmoles) en EtOH (25 ml) se le añade cloruro de estaño (II) (6,8 g, 36 mmoles) y HCl 1N (1 ml). Se calienta la mezcla a 100°C durante 3 h. Se enfría la mezcla a t.a. y se elimina el EtOH a presión reducida. Se disuelve el residuo en EtOAc y se le añade NaOH 6N (30 ml). Se filtra la mezcla y se lava el sólido con una cantidad abundante de EtOAc. Se lava el líquido filtrado con salmuera y se seca con Na₂SO₄. Se purifica el producto por cromatografía de columna a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexanos, de este modo se obtienen 1,7 g (80%) de 27b: EM-LC tiempo de retención = 2,84 min, M+H.

Paso 4

Se enfría a 0°C una solución de 27b (0,50 g, 1,9 mmoles) en DCM (20 ml) y TEA (1 ml, 6,2 mmoles). Se le añade por goteo durante 30 min cloruro de metanosulfonilo (0,22 g, 1,9 mmoles) y se agita la mezcla resultante a t.a. durante

ES 2 327 764 T3

30 min más. Se elimina el disolvente a presión reducida y se disuelve el residuo en EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto por cromatografía de columna a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc/hexanos, de este modo se obtienen 0,591 g (90%) del compuesto 27c: EM-LC tiempo de retención = 2,87 min, M+H.

Paso 5-Paso 7

Se protege el átomo de nitrógeno (paso 5), se oxida el sulfuro (paso 6) y se desprotege el nitrógeno (paso 7) del modo descrito en el ejemplo 1, pasos 2-4, obteniéndose 29b sin purificación de los productos intermedios, obteniéndose 0,420 g (rendimiento total: 78%) de 29b: EM-LC tiempo de retención = 1,81 min, M-H.

Paso 8

La condensación del éster del ácido tiazina-acético 29b (0,20 g, 0,69 mmoles) y anhídrido 1-(4-fluorbencil)-6-fluor-isatoico 22 se lleva a cabo del modo descrito en el ejemplo 2, excepto que la tiazina 4 se sustituye por el compuesto 29b, obteniéndose 0,090 g (29%) de 30 (I-24): EM-LC tiempo de retención = 2,55 min, M-H.

Con arreglo al método descrito en el ejemplo 7 se obtienen los compuestos I-69 (6,7-difluor-1-(4-fluor-bencil)-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona), I-44 (1-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona), I-45 (6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona), I-48 (6-fluor-1-(4-fluor-3-metil-bencil)-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona), I-49 (1-(3-cloro-4-fluor-bencil)-6-fluor-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona), I-50 (6-fluor-1-piridin-3-ilmetil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona), I-51 (1-ciclohexilmetil-6-fluor-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona), I-52 (6-fluor-1-(3-metil-butil)-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona), I-54 (1-(3,4-difluor-bencil)-6-fluor-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona), I-55 (6-fluor-1-(4-fluor-3-trifluormetil-bencil)-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona), I-58 (1-(4-fluor-bencil)-6-metoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona), I-59 (6-cloro-1-(4-fluor-bencil)-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona), I-66 (6-fluor-1-piridin-4-ilmetil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona) y I-67 (7-cloro-1-(4-fluor-bencil)-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona), excepto en el paso 8, en el que se reemplaza el anhídrido 1-(4-fluorbencil)-6-fluorisatoico 22 por la 1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona 1-sustituida apropiada, que se indica entre paréntesis. Los métodos de la obtención de la 1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona 1-sustituida (anhídridos isatoicos) se describen en el ejemplo 24.

Ejemplo 8

3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1- λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1-(4-fluor-bencil)-isoquinolin-4-ol (IV-1; ver esquema 3, $R^2 = \text{CH}_2\text{-p-C}_6\text{H}_4\text{F}$)

Paso 1

Se introduce oxiclورو de fósforo (40 ml) a un matraz que contiene 4-hidroxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-3-carboxilato de metilo (31, 5,00 g, 22,8 mmoles). Después de agitar a 70°C durante 3 h se elimina el POCl_3 a presión reducida y se añade agua al residuo. Se recoge el sólido resultante por filtración y se sigue lavando el sólido con agua y hexanos, después se disuelve en diclorometano. Se seca la fase orgánica (MgSO_4), se filtra y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose 5,10 g, (94% del rendimiento teórico) del compuesto 32a: EM-LC tiempo de retención = 3,6 min, M+H.

Paso 2

A una suspensión del fenol 32a (1,20 g, 5,05 mmoles) en DMF (15 ml) se le añade el Cs_2CO_3 (1,97 g, 6,06 mmoles) y después yoduro de metilo (1,57 ml, 25,5 mmoles). Después de agitar a t.a. durante 20 h se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc y se lava con agua (2x) y salmuera (2x). Se secan los extractos orgánicos (MgSO_4), se filtran y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose 1,25 g (98% del rendimiento teórico) de 32b; EM-LC tiempo de retención = 3,0 min, M+H.

Paso 3

Se disuelve el éster metílico 32b (0,500 g, 1,99 mmoles) en THF (5 ml) y se le añaden sucesivamente $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,230 g, 0,200 mmoles) y bromuro de 4-fluorbencil-cinc (4,8 ml, solución 0,5 M en THF, 2,38 mmoles). Se agita vigorosamente esta mezcla durante 18 h a 60°C y se interrumpe la reacción añadiendo una solución acuosa de NH_4Cl . Se extrae el producto dos veces con EtOAc, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (MgSO_4), se filtran y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto por cromatografía de columna a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc/hexanos, de este modo se obtienen 0,400 g, (62% del rendimiento teórico) del compuesto 33: EM-LC tiempo de retención = 3,7 min, M+H.

Paso 4

A una solución de clorhidrato de la 2-(metilsulfonyl)bencenamina (34, 182 mg, 1,66 mmoles) en THF (2 ml) enfriada a -78°C se le añade el n-BuLi (1,8 ml, 2,9 mmoles; solución 1,6M en hexanos). Se agita la mezcla reaccionante amarilla a -78°C durante 1 h y se le añade una solución del éster 33 (190 mg, 0,58 mmoles) en THF (1,5 ml). Se deja calentar lentamente la mezcla reaccionante a t.a. durante una noche y se diluye la mezcla reaccionante oscura con EtOAc. Se lava la fase orgánica sucesivamente con HCl del 10%, agua y salmuera. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄), se filtran y se elimina el disolvente con vacío. La mezcla en bruto, que contiene el compuesto 35a, se utiliza directamente para el paso siguiente.

Paso 5

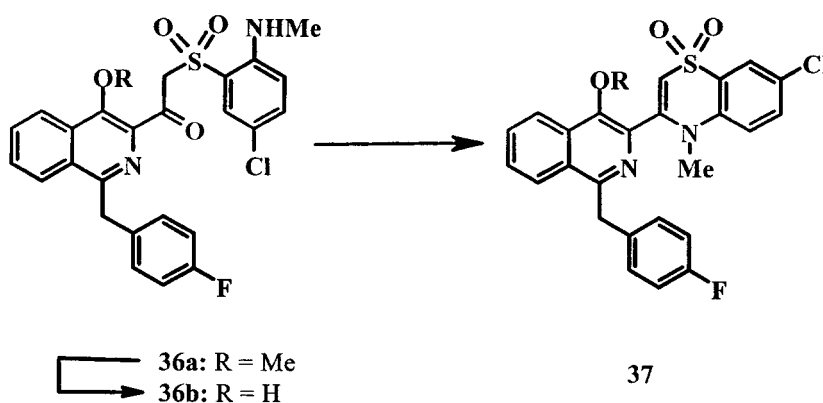
A una solución del producto en bruto del paso 4 en DCM (1 ml) enfriada a 0°C se le añade una solución 1,0M de BBr₃ en DCM (6,0 ml, 6,0 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante 18 h, después se concentra con vacío. Se añade agua al residuo y se recoge el sólido resultante por filtración y se lava con agua. Se purifica el producto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexanos, de este modo se obtienen 4 mg (20% del rendimiento teórico) de 35b (IV-1): EM-LC tiempo de retención = 4,0 min, M+H.

De modo similar se obtiene el 1-(4-fluor-bencil)-3-(4-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-isoquinolin-4-ol, excepto que en el paso 4 se emplea el clorhidrato de la N-metil-2-(metilsulfonyl)bencenamina en lugar de la 2-(metilsulfonyl)bencenamina, obteniéndose 70 mg (24% del rendimiento teórico) de IV-2: EM-LC tiempo de retención = 3,6 min, M+H.

De modo similar se obtiene el 3-(7-cloro-4-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-isoquinolin-4-ol excepto que en el paso 3 se emplea el 1-cloro-6-fluor-4-metoxi-isoquinolina-3-carboxilato de metilo y en el paso 4 se emplea la 4-cloro-N-metil-2-(metilsulfonyl)bencenamina en lugar del clorhidrato de la 2-(metilsulfonyl)bencenamina, obteniéndose 7 mg (14% del rendimiento teórico) de IV-4: EM-LC tiempo de retención = 1,6 min, M+H.

Ejemplo 9

3-(7-cloro-4-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-1-(4-fluor-bencil)-isoquinolin-4-ol (IV-3)



Se obtiene la 2-(5-cloro-2-metilamino-bencenosulfonyl)-1-[1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-isoquinolin-3-il]-etanona (36a) a partir del 1-(4-fluor-bencil)-4-metoxi-isoquinolina-3-carboxilato de metilo y (4-cloro-2-metanosulfonyl-fenil)-metil-amina de la forma descrita en los pasos 1-4 del ejemplo 8.

Paso 1

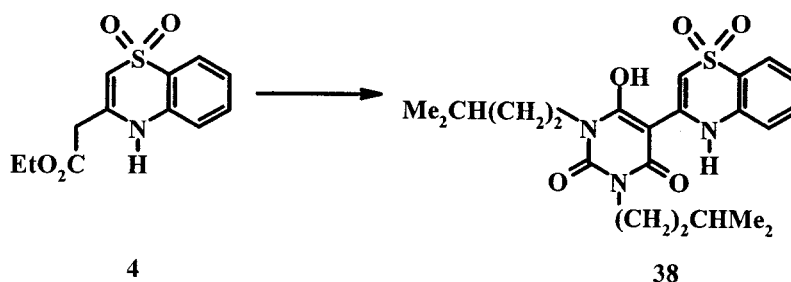
A una solución del éter 36a (50 mg, 0,073 mmoles) en DCM (1 ml) enfriada a 0°C se le añade una solución 1,0M de BBr₃ en DCM (1,0 ml, 1,0 mmol). Se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante 18 h, después se concentra con vacío. Se añade agua al residuo y se recoge el sólido resultante por filtración y se lava con agua y hexanos. El material en bruto, que contiene el compuesto 36b, se utiliza directamente para el paso siguiente.

Paso 2

A una suspensión del producto en bruto del paso 1 en EtOH (1 ml) se le añade H_2SO_4 (0,041 ml, 0,80 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 2,5 h, después se concentra con vacío. Se añade agua al residuo, se recoge el sólido resultante por filtración y se lava sucesivamente con agua, hexanos y éter, obteniéndose 25 mg (65% del rendimiento teórico) del compuesto 37: EM-LC tiempo de retención = 4,4 min, M+H.

Ejemplo 10

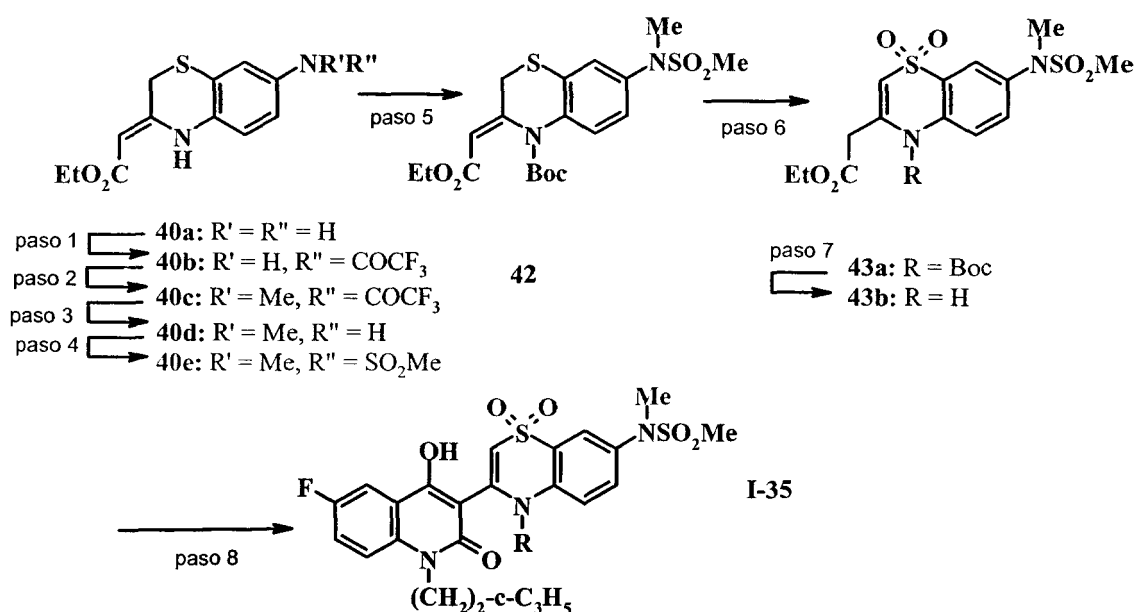
6-hidroxi-1,3-diisobutil-5-(4-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1H-pirimidina-2,4-diona



Se añade hidruro sódico (0,054 g, 2,25 mmol, al 60% en aceite mineral) a una solución agitada de (4-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-acetato de etilo (4, 0,20 g, 0,750 mmoles) en dioxano (50 ml) en atmósfera de Ar. Una vez termina el desprendimiento de hidrógeno se agita la solución durante 5 min más, se añade el isocianato de 3-metilbutilo (0,241 g, 2,43 mmoles) y se calienta la mezcla reflujo durante 2 h, se enfría y se vierte sobre 20 ml de HCl 1 N y 25 ml de hielo. Se filtra el sólido precipitado y se purifica por cromatografía flash a través de SiO_2 , obteniéndose el compuesto 38.

Ejemplo 11

N-{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-*N*-metil-metanosulfonamida (I-35)



Paso 1

A una solución de 40a (0,320 g, 1,28 mmoles), DIPEA (0,455 ml, 2,56 mmoles) y DCM (15 ml) se le añade TFAA (1,28 ml, 1,28 mmol, 1,0 M en DCM). Se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante 30 min. La HPLC indica

ES 2 327 764 T3

que sigue habiendo algo de material de partida y se añaden otras 2 gotas de TFAA. Se agita la mezcla reaccionante durante varios minutos y se eliminan los disolventes volátiles con vacío. Se cromatografía el producto en bruto a través de un cartucho de SiO₂ con EtOAc al 25% en hexano, se evaporan los disolventes y se usa la trifluoracetamida 40b directamente en el paso 2.

Paso 2

A una solución de 40b (0,420 g, 1,21 mmoles) y DMF (12 ml) se le añade el K₂CO₃ (0,251 g, 1,82 mmoles) e yoduro de metilo (0,091 ml, 1,46 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 8 h. Se diluye la mezcla reaccionante con 50 ml de agua y se extrae con Et₂O. Se reúnen los extractos, se lavan con agua, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto 40c.

Paso 3

Se disuelve la trifluoracetamida 40c (0,430 g, 1,19 mmoles) en MeOH (50 ml) y agua (20 ml). A esta solución se le añade el K₂CO₃ (1,10 g, 7,95 mmoles) y se agita la solución resultante a t.a. durante 1 h. Se eliminan los disolventes volátiles con vacío, se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 0,260 g del compuesto 40d.

Paso 4

A una solución de 40d (0,260 g, 0,984 mmoles), DIPEA (0,343 ml, 1,97 mmoles) y DCM (20 ml) enfriada a 0°C se le añade una solución de cloruro de mesilo (0,113 g, 0,984 mmoles) y DCM. Pasados 5 min no se observa la presencia de material de partida y se diluye la mezcla reaccionante con agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de un cartucho de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 25 al 50% de EtOAc), obteniéndose 0,310 g de 40e.

Pasos de 5 a 7

Los pasos 5-7 del presente ejemplo se llevan a cabo de la forma descrita en los pasos 2-4 del ejemplo 1.

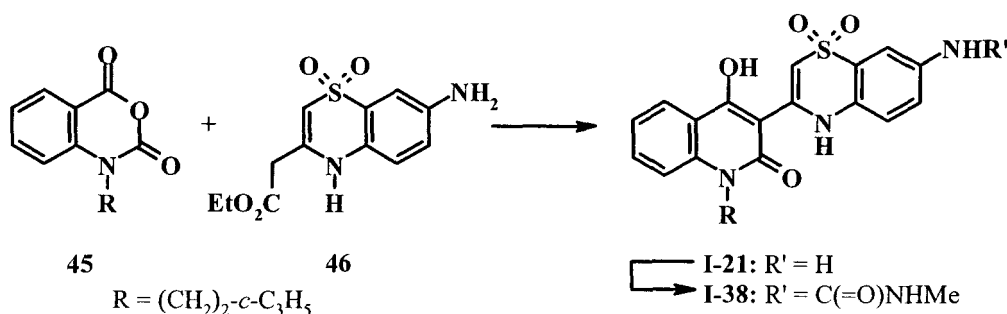
Paso 8

Aplicando el procedimiento descrito en el paso 5 del ejemplo 1, pero sustituyendo el 4 por [7-(metanosulfonyl-metil-amino)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il]-acetato de etilo (43b), se obtiene la N-{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-N-metil-metanosulfonamida (I-35: p.f. = 208-212°C, EM = [M+H] = 534,1.

Se obtiene la N-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-N-metil-metanosulfonamida (I-47) del modo descrito anteriormente, excepto en el paso 8, en el que sustituye la 1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona por la 6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona.

Ejemplo 12

3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-1-(2-ciclopropil-etil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (I-21)



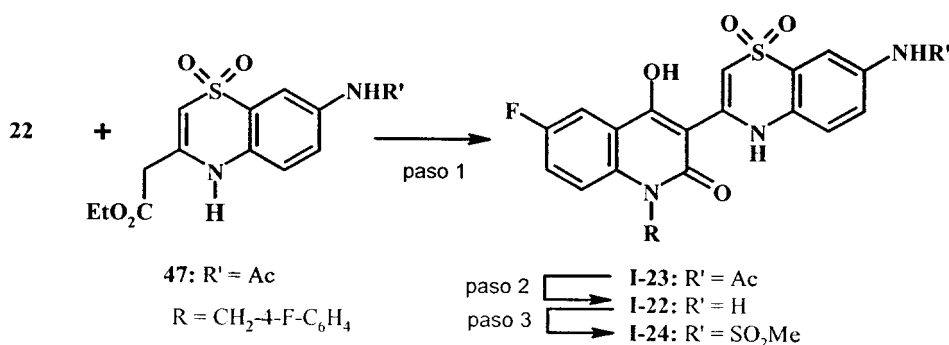
ES 2 327 764 T3

A una solución de 46 (0,078 g, 0,276 mmoles) y THF anhidro (10 ml) se le añade el NaH (0,0265 g, 1,11 mmoles). Una vez ha finalizado el desprendimiento de gas se añade el anhídrido isatoico 45 (0,0639 g, 0,276 mmoles) y se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo. Pasadas 5 h se da la reacción por finalizada y se añaden varias gotas de HOAc para destruir el NaH residual e inducir la ciclación del aducto. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano (1:1), de este modo se obtienen 0,080 g de I-21 en forma de polvo amarillo: p.f. = >250°C; EM [M+H]⁺ = 424,1.

A una solución de I-21 (0,027 g, 0,0612 mmoles), DCM (2 ml) y DMF (0,5 ml) se le añade isocianato de metilo (MIC, 67,3 µl, 0,0673 mmol, solución 1M en DCM). Se agita la solución resultante en un tubo sellado y se hace el seguimiento del progreso de la reacción por cromatografía HPLC. Pasadas varias horas parece que la reacción progresa lentamente, se añade otra parte alícuota de MIC y se continúa la agitación. Se reparte la mezcla reaccionante entre Et₂O y agua y se lavan los extractos de Et₂O con HCl dil. El análisis de los extractos orgánicos indica la presencia tanto de material de partida como de producto. De la fase acuosa precipita un sólido que se recoge, se lava con Et₂O y se seca, obteniéndose el I-38: p.f. = 220°C (descomp.), [M+H] = 499,1.

Ejemplo 13

3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (I-22), N-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-acetamida (I-23) y N-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida (I-24)



Paso 1

A la tiazina 47 (0,300 g, 0,925 mmoles) y THF anhidro (10 ml) se les añade el NaH (0,185 g, 4,62 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 75°C durante 15 min para producir una solución homogénea. Se añade el anhídrido isatoico 22 (0,265 g, 0,925 mmoles) y se continúa el calentamiento durante 1,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.a. y se le añade HOAc (1 ml) y se calienta de nuevo a 75°C durante 15 min. Se diluye la mezcla reaccionante con HCl 1N y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se tritura el producto en bruto con tolueno y se concentra de nuevo. Se tritura el residuo con Et₂O, obteniéndose 0,150 g (31%) de I-23: p.f. = >250°C; EM [M-H] = 522,3.

Paso 2

Se calienta a reflujo una solución de I-23 (0,050 g, 0,0955 mmoles) en EtOH (10 ml) y NaOH 5N (10 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a t.a. y se concentra con vacío. Se neutraliza el residuo con HCl 1N y se extrae con Et₂O. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se tritura el residuo con Et₂O, se filtra y se seca con vacío, obteniéndose 0,045 g del compuesto I-22: p.f. = > 250°C; EM [M-H] = 480,4.

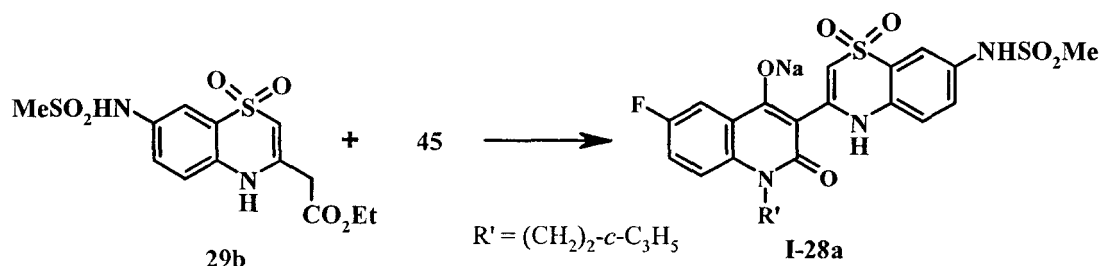
Paso 3

A una solución de I-22 (0,100 g, 0,208 mmoles) en DCM (15 ml) se le añade sucesivamente la DIPEA (0,2684 g, 2,077 mmoles) y el cloruro de mesilo (0,0476 g, 0,415 mmoles). Se hace el seguimiento de la reacción por cromato-

grafía CCF, que presenta una mancha dominante y varios componentes menores. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se reparte entre EtOAc y HCl 1 N. Se lava el extracto de EtOAc con salmuera, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc. Se sigue purificando el producto recuperado por cromatografía CCF preparativa, obteniéndose el I-24: $[\text{M}-\text{H}] = 558,2$ (en el ejemplo 7 se indica una vía alternativa de obtención del I-24). Se obtiene la sal sódica I-24a del modo descrito antes para la I-9a en el ejemplo 1.

Ejemplo 14

N-{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida, sal sódica (I-28a)



A una solución del 29b (0,128 g, 0,3552 mmoles) en THF (15 ml) se le añade el NaH (0,0511 g, 2,13 mmoles). Después de agitar durante 5 min a t.a. se añade el 45 (0,097 g, 0,39 mmoles) y se calienta la solución resultante a reflujo durante 3 h. Se interrumpe la reacción con HOAc y se reparte la mezcla reaccionante entre agua y EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se tritura el producto en bruto con Et_2O , se filtra y se cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc/hexanos (1:1), de este modo se obtiene el I-28 en forma de sólido amarillo. Se disuelve el sólido en MeCN, se le añade 1 equivalente de NaOH 0,1M y se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. Se aísla la sal sódica por liofilización de la solución acuosa, obteniéndose el compuesto I-28a: EM $[\text{M}+\text{H}] = 520,1$.

Aplicando el mismo procedimiento, pero sustituyendo el 29b por el [1,1-dioxo-7-(propano-1-sulfonilamino)-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il]-acetato de etilo se obtienen 0,124 mg (62,8%) de la {3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido propano-1-sulfónico (I-29): p.f. = 145-150°C, EM = $[\text{M}+\text{H}] = 548,1$. La sal sódica correspondiente I-29a puede obtenerse del modo descrito anteriormente.

Aplicando el mismo procedimiento, pero sustituyendo el 29b por el (7-etanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-acetato de etilo se obtienen 0,0891 g (41,7%) de la {3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido etanosulfónico (I-32): p.f. = 140-142°C, EM = $[\text{M}+\text{H}] = 534,1$.

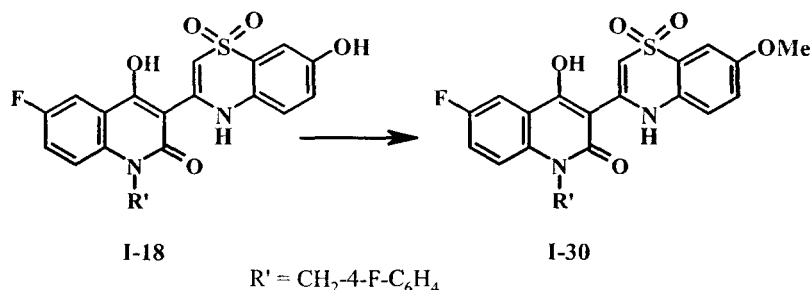
Aplicando el mismo procedimiento, pero sustituyendo el 29b por el (7-ciclopropanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-acetato de etilo se obtienen 0,123 g (58,1%) de la {3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido ciclopropano-1-sulfónico (I-33): p.f. = 145-155°C, EM = $[\text{M}+\text{H}] = 546,1$.

Aplicando el mismo procedimiento, pero sustituyendo el 29b por el [7-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonilamino)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il]-acetato de etilo se obtienen 0,013 g (9,64%) de la {3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico (I-36): p.f. = 150-157°C, EM = $[\text{M}+\text{H}] = 601,1$.

Aplicando el mismo procedimiento, pero sustituyendo el 29b por el (7-bencenosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-acetato de etilo se obtiene la N-{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-bencenosulfonamida (I-37): p.f. = >200°C, EM = $[\text{M}+\text{H}] = 582,1$.

Ejemplo 15

6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-3-(7-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-1H-quinolin-2-ona (I-30)

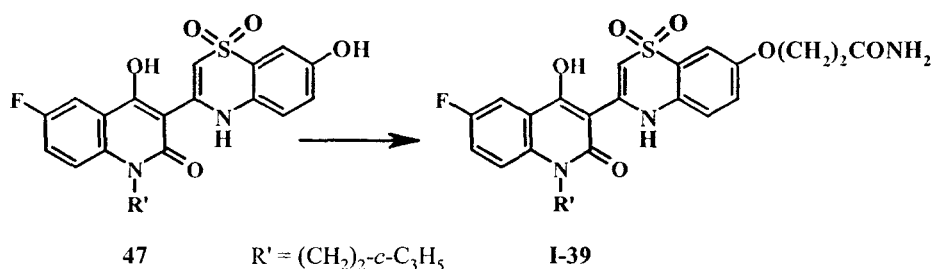


A una solución del I-18 (0,15 g, 0,311 mmoles) en acetona (10 ml) se le añade el K₂CO₃ (0,86 g, 6,2 mmoles) y el MeI (0,078 ml, 1,24 mmoles) y se agita la mezcla resultante a t.a. durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se reparte el residuo resultante entre agua y EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/EtOAc (del 0 al 10% de EtOAc), obteniéndose 0,060 g del I-30 en forma de sólido: p.f. = >250°C, EM = [M+H] = 497,1.

Aplicando el mismo procedimiento, pero sustituyendo el yoduro de metilo por el bromoacetato de metilo se obtienen 90 mg (39%) del {3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-iloxi}-acetato de metilo (I-31: p.f. = 200-207°C, EM = [M+H] = 555,1.

Ejemplo 16

3-{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-iloxi}-propionamida (I-39)

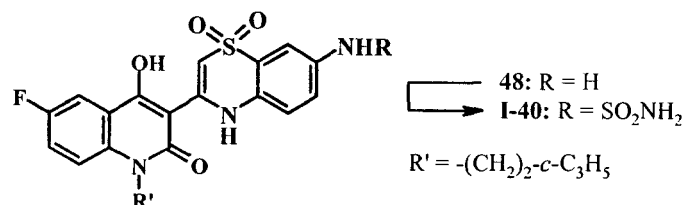


Se obtiene la tiazina 47 del modo descrito para el I-18 en el ejemplo 6, excepto que en el paso 6 se sustituye el compuesto 22 por la 1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona.

A una solución del 47 (0,13 g, 0,59 mmoles) en THF se le añade el NaH (0,026 g, 0,65 mmoles) y se agita la solución durante 20 min a t.a. A la solución de la sal fenolato sódico se le añade la acrilamida (0,042 g, 0,59 mmoles) y se agita la solución a t.a. durante una noche. Se concentra la solución con vacío y se reparte el residuo entre HCl 1N y EtOAc. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra y se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH al 4% en DCM, de este modo se obtiene el I-39 que tiene una pureza aproximada del 90%: EM [M+H] = 514,1.

Ejemplo 17

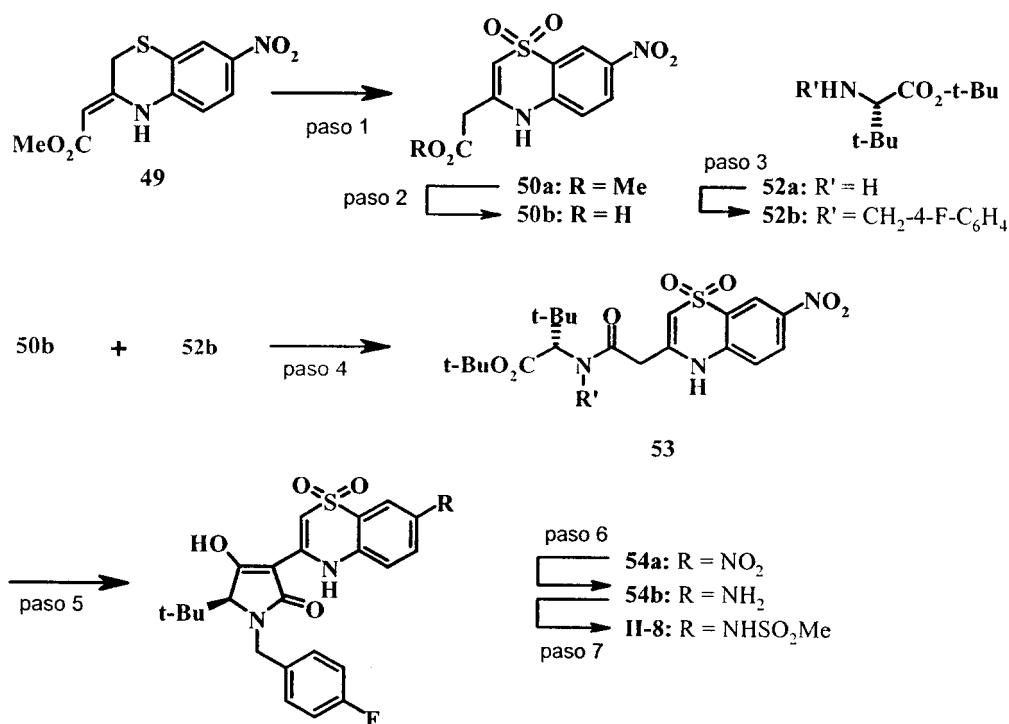
1-{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-sulfamida (I-40)



A una solución del 48 (0,200 g, 0,45 mmoles) en DCM (50 ml) se le añade por goteo a t.a. una solución de clorosulfonilcarbamato de N-tert-butilo (0,12 g, 0,54 mmoles) en DCM. Se agita la mezcla reaccionante durante una noche a t.a., se elimina el disolvente con vacío y se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de acetona/hexano que contiene un 0,5% de HCO₂H (del 10 al 50% de acetona). Se disuelve el material purificado en DCM/MeOH (3:1) y le añade el TFA (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante una noche, se le añaden 0,1 ml de agua y se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 4 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se le añade DCM (50 ml). Se trata la suspensión con ultrasonidos, se filtra el sólido y se seca con aire, obteniéndose 52 mg del compuesto I-40:

Ejemplo 18

N-{3-[(S)-5-tert-butil-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida (II-8)



Se obtiene el (7-nitro-4H-benzo[1,4]tiazin-3-il)-acetato de etilo (49) del modo descrito en el paso 2 del ejemplo 7, excepto que el cloroacetato de etilo se sustituye por el cloroacetatoacetato de metilo.

ES 2 327 764 T3

Paso 1

A una mezcla de acetona (250 ml) y THF (50 ml) se le añade el 49 (5 g, 16,4 mmoles) y HCO₂H (7,6 g, 164 mmoles). Se enfría la mezcla a 2°C utilizando un baño de hielo y con agitación vigorosa se le añade el KMnO₄ (6,5 g, 41 mmoles). No se observa reacción exotérmica. Se calienta la mezcla reaccionante a 10°C y se mantiene en este punto con un baño de agua de 8°C. Se observa una reacción ligeramente exotérmica durante aproximadamente 30 min. Se calienta la mezcla reaccionante a t.a. durante 1 h y se agita durante 2 h más. Se elimina la acetona y el ácido fórmico a presión reducida. Se añaden agua (200 ml) y EtOAc (200 ml). Se filtra la mezcla y se lava el sólido con agua y EtOAc. Se vierte el líquido filtrado en un embudo de decantación y se separan las capas. Se lava la fase orgánica con HCl 1M, una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía de columna a través de SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH, de este modo se obtienen 2,75 g (50%) del 50a: EM-LC tiempo de retención = 2,26 min, [M+H].

Paso 2

Se agita una solución del 50a (2,75 g, 9,22 mmoles) en MeOH (28 ml) y NaOH 1N (28 ml) a t.a. durante 30 min. Se elimina el metanol a presión reducida y se acidifica cuidadosamente la mezcla. Se recoge el sólido resultante, se lava con agua y EtOAc y se seca, obteniéndose 1,75 g (67%) del 50b: EM-LC tiempo de retención = 2,11 min, no se ioniza.

Paso 3

A una solución del 52a (1,0 g, 4,5 mmoles) en DCM (50 ml) que contiene un 5% de HOAc se le añade el 4-fluorbenzaldehído (0,83 g, 6,7 mmoles). Se agita la mezcla a t.a. durante 4 h. Se le añade el NaBH(OAc)₃ (1,89 g, 8,94 mmoles) y se agita la mezcla a t.a. durante 1 h más. Se concentra la mezcla reaccionante y se disuelve en EtOAc (100 ml). Se lava la fase orgánica con NaOH 1N (100 ml), salmuera (100 ml) y se seca (MgSO₄). Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 0,73 g (55%) del 52b: EM-LC tiempo de retención = 2,75 min, [M+H].

Paso 4

A una solución del 50b (0,104 mg, 0,35 mmoles) y 52b (0,100 mg, 0,35 mmoles) en DMF (20 ml) se le añade DCC (0,044 mg, 0,35 mmoles). Se agita la mezcla a t.a. durante 1 h, se vierte sobre HCl 1N (50 ml) y se extrae con EtOAc (100 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 0,20 g (100%) del 53: EM-LC tiempo de retención = 3,66 min, [M-H].

Paso 5

A una suspensión del 53 (0,20 mg, 0,35 mmoles) en IPA (10 ml) se le añade tert-butoxido sódico (0,84 mg, 0,88 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante una noche y se vierte sobre HCl 1N (20 ml). Se recoge el sólido resultante, se lava con DCM y se recogen las aguas madres. Se lava la fase orgánica con salmuera ácida, se seca (MgSO₄), se filtra y se evaporan los disolventes a presión reducida. Se recoge un sólido del DCM/hexano, obteniéndose 0,085 g (45%) del 54a: EM-LC tiempo de retención = 2,68 min, [M-H].

Paso 6

Se disuelve el compuesto nitro 54a (0,51 g, 1,05 mmoles) en EtOH absoluto (45 ml) y se le añade níquel Raney activado (1 ml, suspensión en agua). Se purga el matraz tres veces con nitrógeno. Se añade hidrógeno y se elimina, tres veces. Se agita la mezcla con rapidez durante 30 min en un globo de hidrógeno. Se filtra la mezcla y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 0,41 g (85%) del 54b: EM-LC tiempo de retención = 2,52 min, [M-H].

Paso 7

Se enfría a 0°C una solución del 54b (0,200 g, 0,44 mmoles) en piridina (20 ml). Se añade cloruro de metanosulfonilo (0,100 g, 0,87 mmoles) y se agita la mezcla a 0°C durante 1 h. Se acidifica la mezcla con HCl 1N y se extrae el producto con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto por cromatografía de columna a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexanos y después se vuelve a purificar en una columna de SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH, obteniéndose 70 mg (55%) del II-8: EM-LC tiempo de retención = 2,39 min, [M-H].

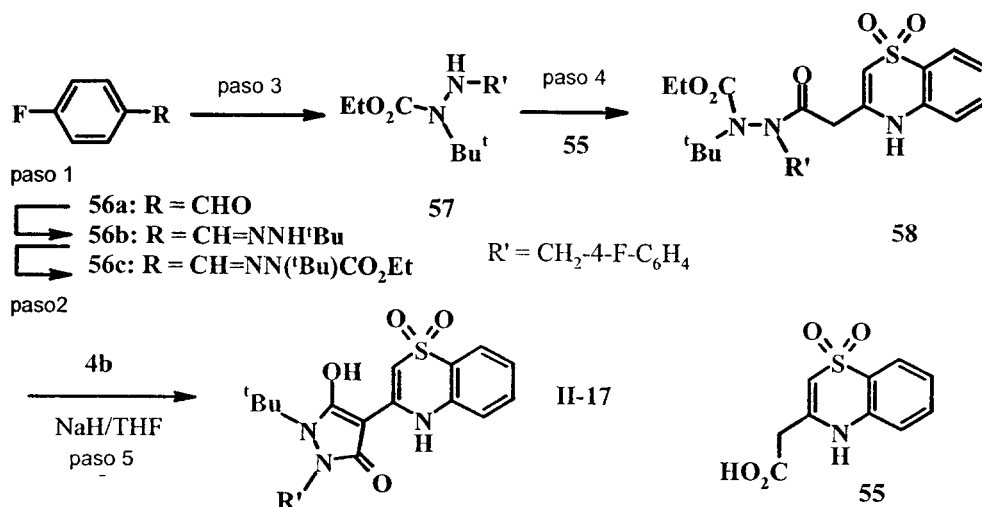
Se obtiene por un procedimiento similar la N-{3-[5-tert-butil-1-(4-fluor-3-metil-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1,4-benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida, excepto que se sustituye el 4-fluor-benzaldehído por el 4-fluor-3-metil-benzaldehído, obteniéndose el II-9.

Se obtiene por un procedimiento similar la N-{3-[(S)-5-tert-butil-1-(4-fluor-3-metoxi-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida excepto que se sustituye el 4-fluor-benzaldehído por el 4-fluor-3-metoxi-benzaldehído, obteniéndose el II-10.

Se obtiene por un procedimiento similar la N-{3-[(S)-5-tert-butil-1-(3-cloro-4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida, excepto que se sustituye el 4-fluor-benzaldehído por el 3-cloro-4-fluor-benzaldehído, obteniéndose el II-11.

Ejemplo 19

1-tert-butil-4-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-2-(4-fluor-bencil)-5-hidroxi-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (II-17)



Paso 1

A una suspensión de clorhidrato de la 1-tert-butilhidrazina (5,0 g, 40 mmoles) en éter (200 ml) se le añade la TEA (5,6 ml, 40 mmoles) y 4-fluorbenzaldehído (5,0 g, 40 mmoles). Después de agitar a t.a. durante 30 min se añade el MgSO₄ (5,8 g, 48 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a t.a. durante 2 días y se filtra. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose 7,0 g (90%) del 56b que se utiliza directamente para el paso siguiente.

Paso 2

A una solución de la hidrazona 56b (3,97 g, 20,5 mmoles) en EtOAc (100 ml) se le añade piridina (1,6 g, 20,5 mmoles) y después cloroformiato de etilo (1,96 ml, 20,5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante 1 h, después se filtra. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose 5,2 g (96%) del 56c que se utiliza directamente en el paso siguiente: EM-LC tiempo de retención = 3,8 min, M-(tert-butilo).

Paso 3

A una solución de la hidrazona 56c (2,0 g, 7,5 mmoles) en MeOH (50 ml) se le añade Pd al 10% sobre C (80 mg, 0,75 mmoles). Se hidrogena la mezcla reaccionante a t.a. durante 2 h con 1 atm de hidrógeno. Se separa el hidruro de paladio por filtración y se elimina el MeOH a presión reducida. Se recoge el aceite amarillo resultante en EtOAc, se lava con agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el producto por cromatografía de columna a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexanos, de este modo se obtienen 1,6 g (80%) del 57: EM-LC tiempo de retención = 3,8 min, [M+H].

Paso 4

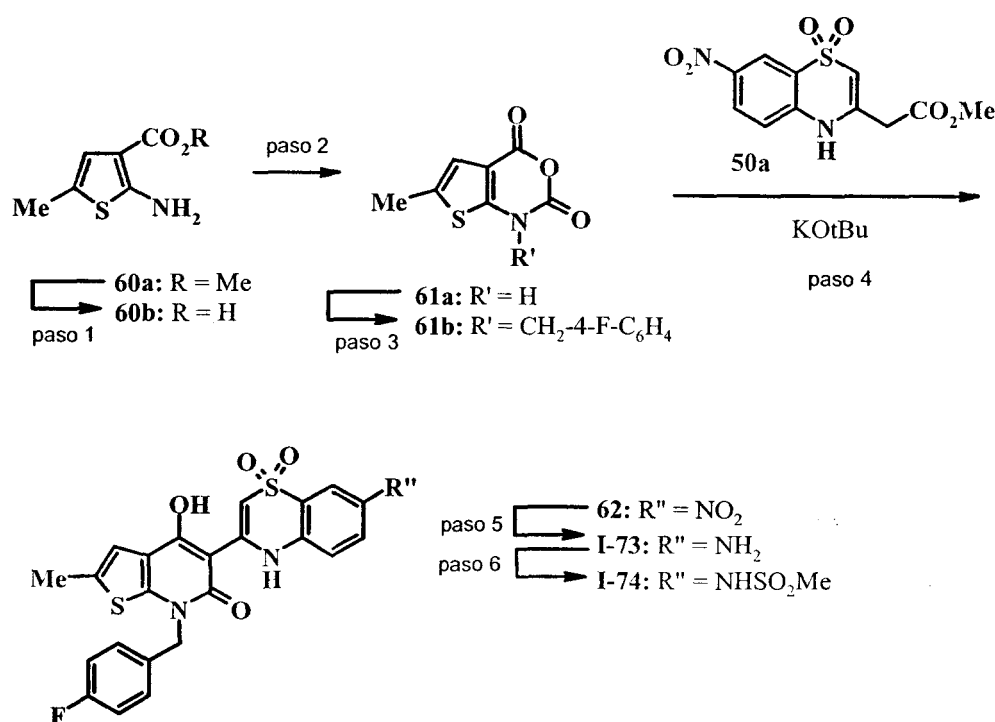
A una solución del ácido (1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-acético (55, 240 mg, 1,0 mmol) en una mezcla 1:1 de DCM:DMF (5 ml) se le añade DCC (210 mg, 1,0 mmoles) y después la hidrazina 57 (228 mg, 0,85 mmoles). Después de agitar durante 2 h a t.a. se separa el subproducto urea por filtración y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se purifica el producto por cromatografía de columna a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexanos, de este modo se obtienen 0,052 g (12%) de 58: EM-LC tiempo de retención = 3,5 min, [M-H].

Paso 5

A una solución de 58 (100 mg, 0,20 mmoles) en THF (1 ml) se le añade NaH (25 mg, 0,61 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 30 min, se interrumpe la reacción con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con EtOAc (2x). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el producto por cromatografía de columna en fase inversa, eluyendo con MeCN/agua, de este modo se obtienen 55 mg (61%) de II-17: EM-LC tiempo de retención = 2,2 min, [M-H].

Ejemplo 20

N-{3-[7-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-*b*]piridin-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida (I-74)



Paso 1

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con varilla agitadora, se introduce el 2-amino-5-metil-tiofeno-3-carboxilato de metilo (60a, 5,0 g, 29,2 mmoles) y se suspende en 100 ml de una mezcla 3:2:1 de THF, MeOH y agua. Se disuelve el hidróxido de litio monohidratado en 85 ml de agua y se carga en el matraz con agitación. Se coloca un condensador sobre el matraz y se calienta la mezcla a 85°C durante 2 h. Se enfría, se evaporan el THF y el MeOH, se añade EtOAc y se separan las fases orgánica y acuosa. Se acidifica la fase acuosa a pH 4 con HCl 1M y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 4,0 g (87%) del ácido 2-amino-5-metil-tiofeno-3-carboxílico (60b) que se utiliza sin más purificación: EM [M-H]=156.

ES 2 327 764 T3

Paso 2

Se enfría a 5°C una suspensión de 60b (4,0 g, 25,5 mmoles) en dioxano (65 ml). A través de un septo se añade por goteo fosgeno (22,5 ml de una solución al 20% en tolueno, 45,9 mmoles). Se coloca un condensador sobre el matraz y se mantiene la mezcla en reflujo durante 4 h. Después de enfriar se evaporan los disolventes con vacío, obteniéndose 5,0 g (100%) de la 6-metil-1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazina-2,4-diona (61a) que se utiliza sin más purificación: EM [M-H] = 182.

Paso 3

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con varilla agitadora se suspende hidruro sódico (1,5 g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 37,5 mmoles) en DMF (50 ml), se enfría a 0°C y se mantiene en atmósfera de nitrógeno. A través de septo se añade por goteo una solución del 61a (4,6 g, 25 mmoles) en DMF (50 ml). Se retira el baño de hielo que enfriaba el matraz y se agita la mezcla a t.a. durante 30 m. Se enfría la mezcla reaccionante a 10°C y a través de un septo se añade el 1-bromometil-4-fluor-benceno (3,74 ml, 30 mmoles). Se retira el baño de hielo que enfriaba el matraz y se agita la mezcla a t.a. durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo y HCl 1N, se extrae dos veces con EtOAc, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Del EtOAc precipita un sólido por adición de Et₂O y hexanos, obteniéndose 3,0 g (41%) de la 1-(4-fluor-bencil)-6-metil-1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazina-2,4-diona (61b): EM 2[M+Na] = 605.

Paso 4

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargan el 50a (387 mg, 1,3 mmoles) y el THF (15 ml). Se purga el matraz con argón, se enfría la solución a 0°C y se añade el t-butoxido potásico (1,6 ml de una solución 1M en THF). Se agita la mezcla a t.a. durante 10 min. A la solución en THF se le añade la 1-(4-fluor-bencil)-6-metil-1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazina-2,4-diona sólida (416 mg, 1,4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante una noche en atmósfera de argón. Se interrumpe la reacción añadiendo HCO₂H (0,5 ml) y se añade Et₂O (13 ml). Se filtra el precipitado resultante y se lava con Et₂O. Se concentran las aguas madres, se filtra de nuevo el sólido precipitado y se lava con Et₂O. Se repite este proceso otra vez, obteniéndose 637 mg (95%) del 62 que se utiliza sin más purificación: EM [M-H] = 512.

Paso 5

A una suspensión del 62 (636 mg, 1,24 mmoles) y EtOH absoluto (10 ml) se le añade el Sn(II)Cl₂ (1,17 g, 6,2 mmoles) y HCl 1M (0,5 ml) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 3 h. Se enfría, se evapora el EtOH y se añaden al matraz 10 ml de EtOAc y otros 10 ml de TEA. Se agita la mezcla a t.a. durante varios min, se filtra a través de CELITE® y se lava el lecho con varias porciones de EtOAc. Se concentra el líquido filtrado, se disuelve de nuevo en EtOAc y se vuelve a filtrar a través de CELITE®. Se lava el líquido filtrado con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. Se secan los extractos (Na₂SO₄), se concentran y se trituran con éter de dietilo, obteniéndose 208 mg (35%) del I-73 que se utiliza sin más purificación: EM [M-H] = 482.

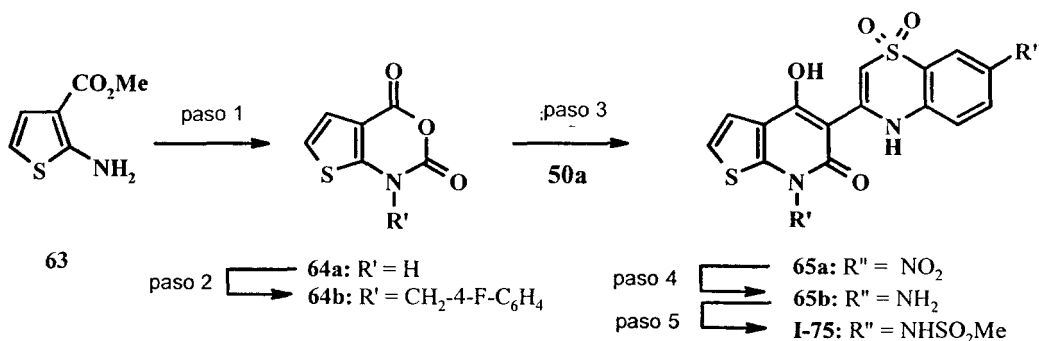
Paso 6

A una suspensión del I-73 (208 mg, 0,43 mmoles) en piridina (2 ml) enfriada a 0°C se le añade por goteo a través de un septo la DMAP sólida (53 mg, 0,43 mmoles) y MeSO₂Cl (67 µl, 0,86 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 min. Se evapora la piridina y se reparte el residuo entre EtOAc y HCl 1M. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se eluyen las placas de CCF preparativa con MeOH al 10% en DCM para eliminar un producto secundario de peso molecular más elevado, que es molesto. Se extrae el material restante de las placas de gel de sílice con MeOH al 10% en DCM y se concentra la solución. Se disuelve el residuo en THF (2 ml) y se añade una solución de NaOH (40 mg en 1 ml de H₂O) para hidrolizar una porción de la mezcla reaccionante que estaba bis-sulfonilada. Se agita la solución a t.a. durante 2 h, se acidifica con HCl 1M, se extrae con EtOAc, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se tritura el residuo con éter de dietilo, obteniéndose 30 mg (12%) de la N-{3-[7-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1,4-benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida (I-74) en forma de polvo amarillo: EM [M+H] = 562.

Se obtienen los compuestos I-43, I-46, I-53, I-56, I-60 e I-61 del modo descrito en el ejemplo 20, excepto que en el paso 4, se sustituye el 61b por la 6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona y en paso 7 se sustituye el cloruro de metanosulfonilo por el cloruro de etilsulfonilo, cloruro de n-propilsulfonilo, cloruro de ciclopropilsulfonilo, cloruro de bencilsulfonilo, cloruro de isopropilsulfonilo y cloruro de n-butilsulfonilo, respectivamente.

Ejemplo 21

N-{3-[7-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-*b*]piridin-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida (I-75)



Se obtiene la 1H-tieno[2,3-*d*][1,3]oxazina-2,4-diona del modo descrito en Tetrahedron 54, 10789-10800, 1998, resultando 1,08 g (64%) del 64a que se utiliza sin más purificación: EM [M-H] = 168. Se obtiene la 1-(4-fluor-bencil)-1H-tieno[2,3-*d*][1,3]oxazina-2,4-diona del modo descrito en Tetrahedron 55, 6167-7174, 1999, excepto que se reemplaza el bromuro de bencilo por el 1-bromometil-4-fluor-benceno, obteniéndose 850 mg (47%) del 64b que se utiliza sin más purificación.

Paso 3

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introducen el 50a (0,500 g, 1,68 mmoles) y el THF (17 ml). Se purga el matraz con argón y se enfría a 0°C. Se añade por goteo una solución de *t*-butóxido potásico en THF (2,0 ml de una solución 1M). Se agita la mezcla a t.a. durante 30 min. A la solución resultante se le añade el 64b (464 mg, 1,68 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.a. en atmósfera de argón durante 24 h. Se interrumpe la reacción con 0,1 ml de ácido fórmico y se añaden 20 ml de Et₂O. Se filtra el precipitado formado y se lava con Et₂O, obteniéndose 415 mg (50%) del 65a: EM [M-H] = 498.

Paso 4

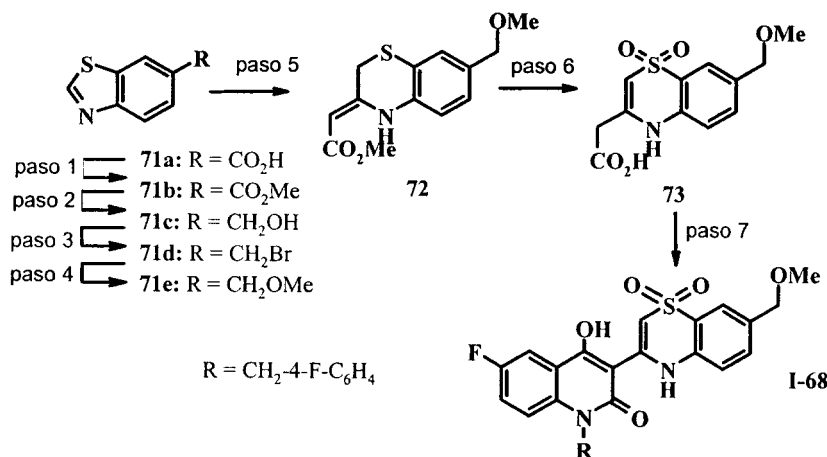
Se introducen en un matraz el 65a (400 mg, 0,8 mmoles) y amoníaco 2,0M en MeOH (8 ml). Se purga el matraz a fondo con argón. Con una pipeta se añade una cantidad de níquel Raney al matraz y se purga el matraz con hidrógeno tres veces. Se agita la mezcla reaccionante a t.a. en un globo de hidrógeno durante una noche. Se purga el matraz con argón, se filtra la mezcla reaccionante a través de un papel de filtro y se lava con MeOH y agua. Se evaporan los disolventes y se añade HCl 1M y EtOAc. Se separan las fases, se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se concentra y se tritura con Et₂O, obteniéndose 75 mg (20%) del 65b que se utiliza sin más purificación: EM [M-H] = 468.

Paso 5

A una suspensión del 65b (0,069 g, 0,15 mmoles) en MeCN (1,5 ml) se le añade el anhídrido metanosulfónico (64 mg, 0,36 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 h, después se agita a t.a. durante una noche. Se reparte la mezcla entre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se eluyen las placas de CCF preparativa con MeOH al 10% en DCM. Se extrae el producto del gel de sílice con MeOH al 10% en DCM, se concentra y se tritura con Et₂O, obteniéndose 13 mg (16%) del I-75: EM [M-H] = 546.

Ejemplo 23

6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-3-(7-metoximetil-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1H-quinolin-2-ona (I-68)



Paso 1

Se disuelve el ácido benzotiazol-6-carboxílico (71a, 5,0 g, 27,93 mmoles) en DCM (96 ml) y MeOH (32 ml) y se enfría a 0°C. Se le añade por goteo una solución de trimetilsilil-diazometano (28 ml, 2,0M en hexano), se calienta gradualmente la solución resultante a t.a. y se agita durante una noche. Se interrumpe lentamente la reacción mediante la adición cuidadosa de HOAc (2 ml) y se agita durante 30 min. Se concentra la solución, se diluye con EtOAc y se lava con una solución saturada de NaHCO₃. Se secan los extractos orgánicos (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 15% en hexano, de este modo se obtienen 4,44 g (82%) del 71b en forma de sólido blanco: RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ = 9,15 (s, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,16 (m, 2H), 3,97 (s, 3H).

Paso 2

A una solución del 71b (194 mg, 1,01 mmoles) en DCM (4 ml) enfriada a -78°C se le añade por goteo el DIBAL-H (3,0 ml, 1,0M en DCM), se calienta gradualmente la solución resultante a t.a. y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C, se interrumpe la reacción cuidadosamente con una solución saturada de tartrato sódico-potásico y se agita durante 1 h. Se extrae la solución tres veces con DCM, se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo en bruto a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 35% en hexano, de este modo se obtienen 100 mg (61%) del 71c en forma de aceite amarillo (61%): RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,95 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H, J = 8,4, 1,7 Hz), 4,84 (s, 2H).

Paso 3

A una solución enfriada con hielo del 71c (607 mg, 3,68 mmoles), CBr₄ (1,33 g, 4,02 mmoles) en DCM (4 ml) se le añade por goteo una solución de trifenilfosfina (1,05 g, 4,01 mmoles) en DCM (4 ml). Se calienta gradualmente la solución resultante a t.a. y se agita durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto y se cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10 al 15% de EtOAc), de este modo se obtienen 430 mg (51%) del 71d en forma de sólido blanco: RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ = 9,02 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 1,8 Hz), 4,65 (s, 2H).

Paso 4

Se enfría a 0°C una solución del 71d (430 mg, 1,89 mmoles) en MeOH (7,5 ml) y se le añade por goteo una solución de metóxido sódico (7,5 ml, 0,5M en metanol). Se agita la solución resultante durante una noche a t.a. Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye con EtOAc y se neutraliza con HCl 1N. Se separa la fase orgánica, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 308 mg (91%) del 71e en forma de aceite marrón: RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,99 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,94 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, 1,7 Hz), 4,60 (s, 2H), 3,42 (s, 3H).

ES 2 327 764 T3

Paso 5

A una solución del 71e (308 mg, 1,676 mmoles) en EtOH (5 ml) se le añade KOH recién pulverizado (228 mg, 4,071 mmoles). Se calienta la solución a reflujo durante una noche. Se enfría la solución a 0°C y con una jeringuilla se le añade por goteo el 4-cloro-acetoacetato de metilo (220 µl, 1,900 mmoles). Se calienta gradualmente la solución resultante a t.a. y se agita durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye con EtOAc y se lava con HCl 1N y salmuera. Se secan los extractos orgánicos (Na₂SO₄) y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 1% al 5% de EtOAc), de este modo se obtienen 266 mg (60%) del 72 en forma de aceite incoloro, que solidifica en reposo (60%): RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ = 10,61 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,09 (dd, 1H, J = 6,1 Hz, 1,9 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,71 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,37 (s, 3H).

Paso 6

Se oxida el éster de tiazina 72 con KMnO₄ del modo descrito en el paso 1 del ejemplo 18, obteniéndose el 73: EM [M+H] = 298, [M-H] = 296.

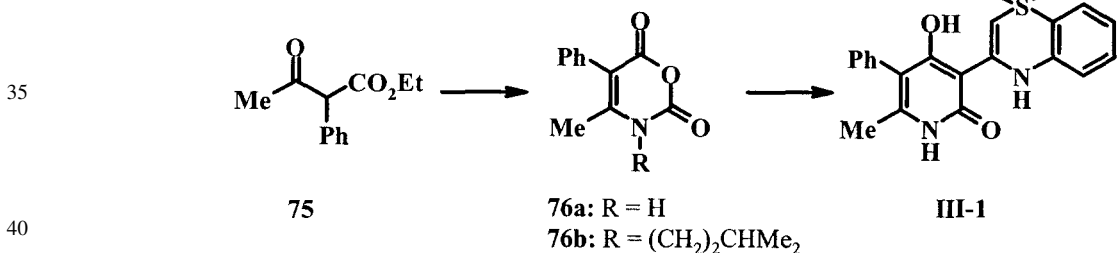
Paso 7

Se lleva a cabo la condensación del 22 y el 73 del modo descrito en el ejemplo 2, obteniéndose el I-68: EM [M+H] = 511, [M-H] = 509.

Ejemplo 24

3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-6-metil-5-fenil-1H-piridin-2-ona (III-1)

30



40

Paso 1

Se cargan en un matraz de fondo redondo de 100 ml el compuesto 75 (2,5 g, 12,6 mmoles), el uretano (1,08 g, 12,1 mmoles) y POCl₃ (10 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 90°C durante 2,5 h, después de lo cual el material de partida resulta ya indetectable por CCF. Se eliminan los componentes volátiles con vacío (temperatura de baño: 80°C) y se reparte el residuo púrpura entre tolueno (100 ml) y agua (100 ml) con tratamiento de ultrasonidos. Se extrae la fase acuosa con EtOAc (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se concentran, obteniéndose 1,715 g (70%) del 76a en forma de sólido ligeramente amarillo: EM-LC tiempo de retención = 1,95 min, [M-H].

50

Paso 2

En un matraz de 1 boca de 50 ml se pesa la oxazina-2,6-diona 76a (406 mg, 2 mmoles) y se disuelve en DMA (20 ml). Se mantiene la solución en atmósfera de N₂ y se añade en una porción el NaH (80 mg, 2 mmoles, dispersión al 60% en aceite mineral). Se agita la mezcla reaccionante durante 20 min, a continuación se añade bromuro de isoamilo (302 mg, 2 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a 80°C durante una noche. Se interrumpe la reacción con agua (2 ml), se agita durante 20 minutos a t.a., después se introduce directamente en una columna de SiO₂ y se eluye con EtOAc al 20% en hexanos, obteniéndose 398 mg (73%) del 76b en forma de aceite amarillo: EM-LC tiempo de retención = 3,21 min, [M-H].

60

Paso 3

A una solución del 76b (91 mg, 0,33 mmoles), el 4 (89 mg, 0,33 mmoles) y THF (3,5 ml) se le añade en una porción el NaH (26 mg, 0,66 mmoles). Una vez finaliza el desprendimiento de N₂ se coloca sobre el matraz un condensador de reflujo y se calienta a 80°C en atmósfera de N₂. El seguimiento de la reacción se hace por EM-LC. Cuando por HPLC

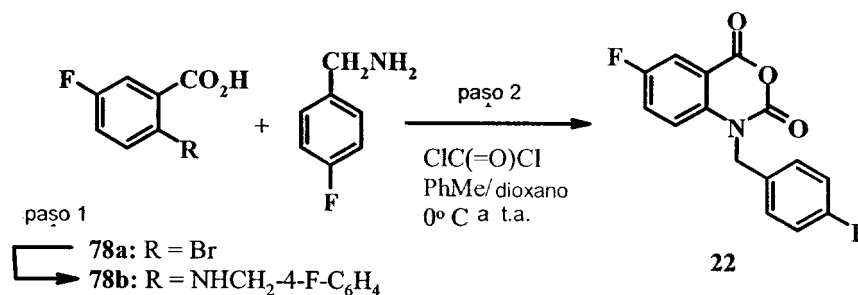
65

ya no se detecta la presencia del 76b, se enfría la mezcla reaccionante a t.a. y se le añaden sucesivamente HOAc glacial (500 ml) y HCl 1 N (5,0 ml). Se extrae la fase acuosa con Et₂O (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 25 al 40% de EtOAc), obteniéndose 61 mg (41%) del III-1 en forma de semisólido

Ejemplo 25

Obtención de anhídridos isatoicos N-sustituídos

A. Desplazamiento catalizado con cobre



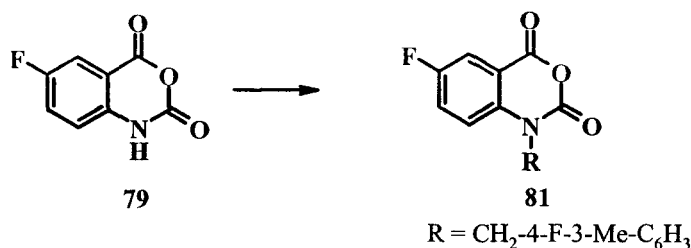
Paso 1

A una solución agitada del 78a (5 g, 22,8 mmoles) en THF (47 ml) mantenida en atmósfera de N₂ se le añade el K₂CO₃ (9,4 g, 68,4 mmoles), CuBr (0,25 g, 1,14 mmoles) y p-fluorobencilamina (3 g, 24 mmoles) y se agita la mezcla a 60°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante en un baño de hielo y se añade por goteo mediante un embudo de decantación una solución de EDTA·2H₂O (0,604 g) y agua (22 ml). Se agita la mezcla a t.a. durante 0,5 h más, después de lo cual se evapora el THF. Se enfría la solución acuosa residual a 0°C y se le añade por goteo con agitación vigorosa el HCl 6N (29 ml). Se agita la mezcla heterogénea resultante durante una noche, se filtra el sólido y se lava con una cantidad copiosa de H₂O, después con isooctano. Se seca el sólido con vacío, obteniéndose 5,05 g (84%) del compuesto 78b.

Paso 2

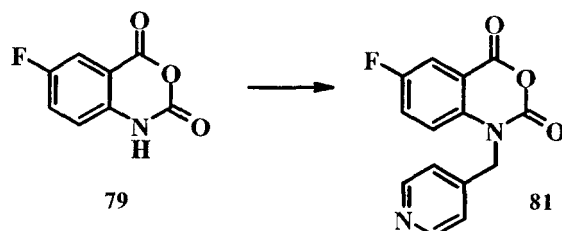
A una solución del 78 (0,5 g, 1,9 mmoles) en dioxano (5 ml) en atmósfera de N₂ y enfriada a 0°C se le añade por goteo fosgeno (5 ml, solución al 20% en tolueno). Se mantiene la solución en agitación a t.a. durante una noche. Se evapora el fosgeno y se añade con agitación vigorosa EtOAc/hexano (10 ml, 1:4). Se continúa la agitación durante una noche y se filtra el sólido resultante, se lava con hexano, se seca con aire y se recrystaliza en hexano/EtOAc, obteniéndose 0,467 g (85%) del 22.

B. N-alkilación



Se disuelve el anhídrido 6-fluorisatoico (79, 0,6 g, 3,3 mmoles) en N,N-dimetilacetamida anhidra (16 ml). Se agita la solución en atmósfera de N₂ y se le añade NaH (0,146 g, 3,64 mmoles, dispersión al 60% en aceite mineral). Se agita la mezcla durante 10 min y después se le añade el bromuro de 4-fluor-3-metilbencilo (0,74 g, 3,64 mmoles).

Se calienta la mezcla reaccionante a 70°C durante 2 h, se enfría a t.a. y después en un baño de hielo. Se vierte la mezcla reaccionante fría sobre una solución acuosa saturada y fría de NH₄Cl (100 ml) y se extrae dos veces con Et₂O/EtOAc (100 ml). Se reúnen las soluciones etéreas, se lavan con agua (30 ml), una solución saturada de NaCl y se secan (Na₂SO₄). Se filtran los extractos, se concentran y se tritura el sólido con Et₂O al 10% en hexanos y se seca con vacío, obteniéndose 900 mg (90%) del 80: EM [M]⁺ = 303; RMN-H¹ (300 MHz, DMSO-d₆): 7,84 ppm (1H, dd, J = 7,4, 3 Hz); 7,37 ppm (1H, m); 7,1 ppm (3H, m); 6,99 ppm (1H, dd, J~9 Hz); 5,22 ppm (2H, s); 2,26 ppm (3H, s).



Se disuelve el anhídrido 6-fluorisatoico (79, 0,3 g, 1,65 mmoles) en DMA anhidra (8 ml). Se agita la solución en atmósfera de N₂ y se añade el NaH (0,073 g, 1,82 mmoles, dispersión al 60% en aceite mineral). Se agita la mezcla durante 10 min y se añade más hidruro sódico (0,066 g, 1,65 mmoles), después se añade una solución de bromhidrato de 4-(bromometil)piridina (0,46 g, 1,82 mmoles) en DMA (10 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 70°C durante 3 h, se enfría a temperatura ambiente y finalmente en un baño de hielo. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución saturada y fría de NH₄Cl (150 ml) y se extrae tres veces con EtOAc (75 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (40 ml) y salmuera. Se seca la solución (Na₂SO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose un sólido que se seca con vacío y después se tritura con Et₂O/hexano (1:2), obteniéndose 300 mg (66%) del compuesto 81: EM [M+H]⁺ = 273.

Ejemplo 26

Actividad de la polimerasa de RNA NS5B de HCV

Se mide la actividad enzimática de la NS5B570n-BK de HCV en forma de incorporación de monofosfatos de nucleótidos radiomarcados a productos de RNA insolubles en ácido. Se elimina el filtración el sustrato radiomarcado sin incorporar y se añade un centelleante a la placa de filtro lavada y seca que contiene el producto de RNA radiomarcado. La luz emitida por el centelleante es proporcional a la cantidad de producto de RNA generado por la NS5B570n-BK en el punto final de la reacción.

La histidina de extremo N marcada con polimerasa de HCV, derivada de la cepa BK de HCV, genotipo 1b (NS5B570n-BK) contiene una delección de 21 aminoácidos en el extremo C con respecto a la polimerasa de HCV de longitud completa y se purifica a partir de la cepa M15 de *E. coli*. Se inserta el constructo, que contiene la secuencia codificadora de restos de aminoácidos 2421-2999 de la cepa BK de HCV (número de acceso al GenBank = M58335) en sentido descendente de un cassette de expresión de promotor Taq en constructos de plásmidos. Se transforman los constructos de plásmidos en *E. coli* y se inoculan las colonias y se cultivan durante una noche en 10 l de caldo Terrific (Tartoff y Hobbs) suplementado con 100 µg/ml de ampicilina a 37°C. Se induce la expresión de proteína por adición de isopropil-β-D-tiogalactopiranosido (IPTG) 1 mM, cuando la densidad óptica se sitúa entre 1,5 y 3,5 OD₆₀₀ y entonces se incuba el cultivo durante 16 - 18 h a 22°C. Se purifica la NS5B570n-BK hasta homogeneidad empleando un método de tres pasos que incluye la posterior cromatografía de columna a través de resinas Ni-NTA, SP-Sepharose HP y Superdex 75.

Cada reacción enzimática de 50 µl contiene 8:4 µg/ml de polyA:oligo U₁₆ (molde:cebador), 20 nM o 200 nM de enzima NS5B570n-BK, 1 µCi de UTP tritiada (Perkin Elmer, n° de catálogo: TRK-412; actividad específica: de 30 a 60 Ci/mmol; concentración de la solución patrón: de 7,5x10⁻⁵ M a 20,6x10⁻⁶ M), 40 mM Tris-HCl, pH 8,0, de 2 a 40 mM NaCl, 4 mM DTT (ditiotretitol), 4 mM MgCl₂ y 5 µl de compuesto perteneciente a series de diluciones DMSO. Se reúnen las mezclas reaccionantes en placas de filtro de 96 hoyos MADVN0B (Millipore Co.) y se incuban a 30°C durante 2 h. Se interrumpen las reacciones por adición de ácido tricloroacético del 10% (v/v) y se incuban a 4°C durante 40 min. Se filtran las mezclas reaccionantes, se lavan con 8 volúmenes de reacción de ácido tricloroacético del 10% (v/v), 4 volúmenes de reacción de etanol del 70% (v/v), se secan con aire y se añaden a cada hoyo de reacción 25 µl de centelleante (Microscint 20, Perkin-Elmer).

Se convierte la cantidad de luz emitida por cada centelleante en cuentas por minutos (CPM) en un lector de placas Topcount® (Perkin-Elmer, intervalo de energía: bajo, modo de eficacia: normal, tiempo de recuento: 1 min, sustracción de base: ninguna, reducción de diafonía: desactivada).

ES 2 327 764 T3

Se analizan los datos con GraphPad® Prism® y/o Microsoft® Excel®. Se utiliza la reacción en ausencia de enzima para determinar la señal de base, que se resta de las reacciones enzimáticas. Las reacciones de control positivo se realiza en ausencia de compuesto, a partir de ellas se coloca la actividad corregida de base como actividad 100% de polimerasa. Todos los datos se expresan en forma de porcentaje del control positivo. Se calcula la concentración de compuesto en la que la proporción de la síntesis de RNA catalizada por enzima queda reducida al 50% (IC₅₀) ajustando la ecuación (i) a

$$Y = \% \text{ Min} + \frac{(\% \text{ Max} - \% \text{ Min})}{\left[1 + \frac{X}{(\text{IC}_{50})^S} \right]} \quad (i)$$

los datos, en los que “Y” corresponde a la actividad enzimática relativa (en %), “%Min” es la actividad enzimática relativa residual en la concentración saturadora de compuesto, “%Max” es la actividad enzimática relativa máxima comparada con el control positivo, X corresponde a la concentración del compuesto y “S” es el coeficiente de Hill (o pendiente).

Como alternativa, el ensayo puede llevarse a cabo del modo recién descrito pero con las modificaciones siguientes. Se sustituye el polyA:oligo U₁₆ homopolimérico RNA molde:cebador por el molde heteropolimérico cIRES RNA en concentraciones de 20 nM o 200 nM. El molde cIRES RNA se deriva de la secuencia complementaria del sitio denominado Internal Ribosome Entry del genoma del HCV (nucleótido de 1 a 378 del extremo 5’ de la hélice negativa del genoma del HCV (número de acceso AJ238799 de la base de datos EMBL). Se suplementa la mezcla reaccionante con 1 μM ATP, CTP y GTP.

Ejemplo 27

Ensayo de luciferasa de Renilla

Con este ensayo se mide la capacidad de los compuestos de la fórmula I para inhibir la replicación del RNA del HCV y por consiguiente su potencial utilidad para el tratamiento de infecciones de HCV. El ensayo utiliza un informante (reporter) como lectura simple del nivel intracelular del RNA replicón de HCV. Se introduce el gen de luciferasa *Renilla* en el primer marco abierto de lectura de un constructo de replicón NK5,1 (Krieger y col., J. Virol. 75, 4614), inmediatamente después de la secuencia del sitio denominado internal ribosome entry site (IRES) y se fusiona con el gen de la fosfotransferasa neomicina (NPTII) mediante un péptido autodestructor 2A obtenido a partir del virus de la glosopeda (Ryan & Drew, EMBO vol. 13, 928-933). Después de la transcripción “in vitro” se somete el RNA a electroporación en células Huh7 de hepatoma humano y se aíslan y expanden colonias resistentes a G418. La línea celular 2209-23 estable elegida contiene el RNA subgenómico replicativo del HCV y la actividad de la luciferasa de *Renilla* expresada por el replicón refleja su nivel de RNA en las células. El ensayo se realiza en placas duplicadas, una en blanco opaco y otra en transparente, con el fin de medir la actividad antivírica y la citotoxicidad de un compuesto químico en paralelo, asegurando que la actividad observada no se debe a una proliferación celular disminuida.

Las células de replicón de HCV de luciferasa de *Renilla* (2209-23) cultivadas en medio Dulbecco’s MEM (Gibco-BRL, n° de catálogo: 31966-021) con un 5% de suero fetal bovino (FCS, GibcoBRL, n° de catálogo: 10106-169) se introducen en placas de 96 hoyos a razón de 5000 células por hoyo y se incuban durante una noche. Veinticuatro horas después se añaden los compuestos químicos en diferentes diluciones en el medio de cultivo a las células, que a partir de este momento se incuban a 37°C durante tres días. Al término del período de incubación se recolectan las células de las placas blancas y se mide la actividad de luciferasa utilizando un sistema de ensayo llamado Dual-Luciferase reporter assay system (Promega, n° de catálogo: E1960). Todos los reactivos mencionados en el párrafo siguiente se incluyen en el kit del fabricante y se siguen las instrucciones del fabricante para preparar los reactivos. Se lavan las células dos veces con 200 μl de solución salina tamponada con fosfato (pH 7,0) (PBS) por hoyo y se lisan con 25 μl de 1x tampón de lisis pasiva antes de la incubación a temperatura ambiente durante 20 min. Se añaden a cada hoyo cien microlitros del reactivo LAR II. A continuación se inserta la placa en un luminómetro de microplacas LB 96V (MicroLumatPlus, Berthold) y se inyectan en cada hoyo 100 μl de reactivo Stop & Glo® y se mide la señal utilizando un programa de demoras de 2 segundos y mediciones de 10 segundos. La IC₅₀, la concentración de fármaco requerida para reducir el nivel de replicón en un 50% con respecto al valor de control celular no tratado, puede calcularse a partir de la curva de la reducción de la actividad de la luciferasa en porcentaje frente a la concentración de fármaco.

En el ensayo de citotoxicidad se emplea el reactivo WST-1 de Roche Diagnostic (n° de catálogo: 1644807). Se añaden diez microlitros de reactivo WST-1 a cada hoyo, incluidos los hoyos que solamente contienen medio como hoyos en blanco. Después se incuban las células a 37°C durante 1 - 1,5 horas y se mide el valor de la densidad óptica (OD) con un lector de placas de 96 hoyos a 450nm (filtro de referencia a 650 nm). A su vez, la CC₅₀, la concentración

ES 2 327 764 T3

de fármaco requerida para reducir la proliferación celular en un 50% en relación con el valor de control de células no tratadas, puede calcularse a partir de la curva de reducción del valor de WST-1 en porcentaje frente a la concentración de fármaco.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Compuesto n°	Ensayo polimerasa IC ₅₀ (μM)	Actividad luciferasa IC ₅₀ (μM)
I-24	0,1507 ¹ , 0,067 ² , 0,0055 ³	0,013
I-20	0,15 ¹	1,053
I-32	0,22 ¹ , 0,0073 ³	0,005
I-40	0,35 ¹	0,009
I-69	0,0144 ³	0,015
II-11	0,0046 ³	0,009
¹ 200 nM polyA:oligo U ₁₆ , ² 200 nM cIRES, ³ 20 nM cIRES		

Ejemplo 28

En este ejemplo se describen las composiciones farmacéuticas de los compuestos objeto de la invención para la administración por diferentes vías.

Composición para la administración oral (A)

Ingrediente	% p./p.
ingrediente activo	20,0%
lactosa	79,5%
estearato magnésico	0,5%

Se mezclan los ingredientes y se envasan en cápsulas que contienen aprox. 100 mg cada una; una cápsula contiene aprox. la dosis diaria total.

Composición para la administración oral (B)

Ingrediente	% p./p.
ingrediente activo	20,0%
estearato magnésico	0,5%
croscarmelosa sódica	2,0%
lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0%

ES 2 327 764 T3

Se mezclan los ingredientes y se granulan empleando un disolvente, por ejemplo el metanol. A continuación se seca la formulación y se moldea en forma de tabletas (que contienen aprox. 20 mg del compuesto activo) con una máquina apropiada para la fabricación de las tabletas.

5

Composición para la administración oral (C)

10

15

20

25

30

35

Ingrediente	% p./p.
compuesto activo	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro sódico	2,0 g
metil-paraben	0,15 g
propil-paraben	0,05 g
azúcar granulado	25,5 g
sorbita (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aromas	0,035 ml
colorantes	0,5 mg
agua destilada, cantidad suf.	hasta 100 ml

40

Se mezclan los ingredientes para formar una suspensión destinada a la administración oral.

45

Formulación parenteral (D)

50

55

Ingrediente	% p./p.
ingrediente activo	0,25 g
cloruro sódico, cant. sufic.	hasta isotonía
agua para inyección, hasta	100 ml

60

Se disuelve el ingrediente activo en una porción del agua para inyección. Se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación hasta conseguir una solución isotónica. Se completa el peso de la solución con el resto de agua de para inyección, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa en condiciones estériles.

65

ES 2 327 764 T3

Formulación para supositorios (E)

Ingrediente	% p./p.
ingrediente activo	1,0%
polietilenglicol 1000	74,5%
polietilenglicol 4000	24,5%

Se funden y se mezclan en un baño de vapor todos los ingredientes a la vez y se vierte la masa fundida en moldes, que contienen 2,5 g de peso total.

Formulación tópica (F)

Ingredientes	gramos
compuesto activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
aceite mineral	5
vaselina	10
metil-paraben	0,15
propil-paraben	0,05
BHA (hidroxi-anisol butilado)	0,01
agua, cantidad suficiente hasta	100 ml

Se mezclan todos los ingredientes, menos el agua, y se calientan a 60°C con agitación. Entonces se añade una cantidad suficiente de agua a 60°C con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes y después se añade la cantidad de agua necesaria para completar 100 g.

Formulaciones de nebulizador nasal (G)

Como formulaciones de nebulizador nasal se preparan diversas suspensiones acuosas que contienen un 0,025-0,5 por ciento de compuesto activo. Las formulaciones contienen opcionalmente ingredientes activos, por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa y similares. Para ajustar el pH puede añadirse ácido clorhídrico. Las formulaciones de nebulizador nasal pueden aplicarse mediante una bomba calibrada de nebulización nasal, que entregue por ejemplo 50-100 microlitros de formulación por cada actuación. Un programa típico de dosificación consta de 2-4 nebulizaciones cada 4-12 horas.

Las características descritas en la descripción precedente o en las reivindicaciones anexas, expresadas en sus formas específicas o en términos de un medio para la ejecución de la función o método o proceso descritos para lograr el

ES 2 327 764 T3

resultado apetecido, si fuera apropiado, pueden, a título individual o bien en forma de cualquier combinación de dichas características, utilizarse para la realización de la invención en las diversas formas de la misma.

La invención precedente se ha descrito con algún detalle a título ilustrativo y ejemplar, con el fin de darle claridad y hacerla comprensible. Es obvio para el experto en la materia que se pueden introducir cambios y modificaciones manteniéndose dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. Por lo tanto, se da por supuesto que la descripción anterior tiene una finalidad ilustrativa y no restrictiva. El alcance de la invención viene determinado, pues, no con referencia a la descripción anterior, sino con referencia a las siguientes reivindicaciones anexas, junto con la totalidad de equivalentes contemplados en dichas reivindicaciones.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

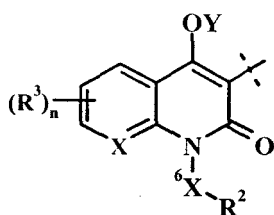
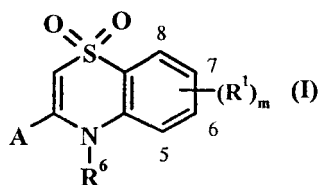
55

60

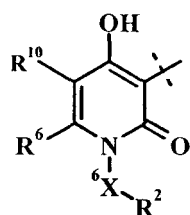
65

REIVINDICACIONES

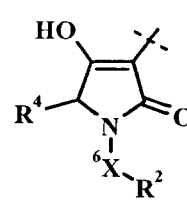
1. Un compuesto según la fórmula I



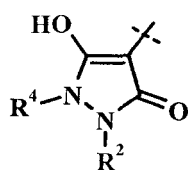
A-1



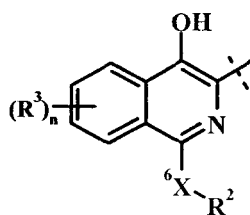
A-2



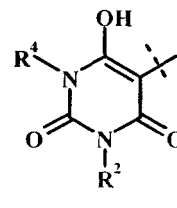
A-3



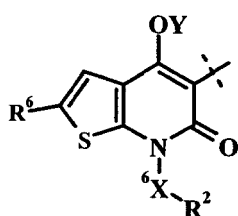
A-4



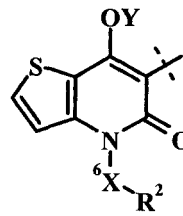
A-5



A-6



A-7



A-8

en donde:

A se elige entre el grupo formado por A-1, A-2, A-3, A-4, A-5, A-6, A-7 y A-8;

X es CH o N;

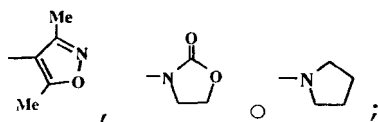
Y es H, un metal alcalino o NH_4^+ ;

X^6 es -O-, - NR^6 - o X^6 está ausente;

R^1 es halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, - NHCCO - alquilo C_{1-6} , NHCONH -alquilo C_{1-6} , - CH_2NH_2 , CH_2O -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , -O-bencilo, - $\text{O}(\text{CH}_2)_r\text{CONR}^{a'}\text{R}^{b'}$, - $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$;

R^2 es alquilo C_{1-6} , piridinilmetilo, cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , o fenil-alquilo C_{1-3} ; dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos independientemente elegidos entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-6} ;

- R^3 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o halógeno;
 R^4 es alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-7} ;
 R^5 es hidróxilo, alcoxil C_{1-6} , NR^aR^b , fenilo o heteroaloxi C_{1-6} ;
 R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 R^7 es alquilo C_{1-6} , fenilo, $-CH_2$ -fenilo, $-NR^aR^b$,



R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $(CH_2)_q$;

$R^{a'}$ y $R^{b'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $(CH_2)_q$;

m es un número de cero a tres;

n es un número de cero a dos;

o es un número de uno a seis;

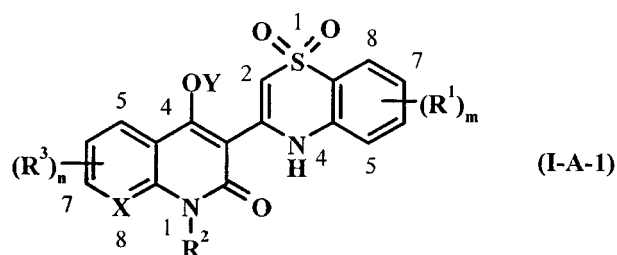
r es un número de 1 a 3

p es un número de cero a dos;

q es un número de cuatro a siete; y,

las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, definido por la fórmula



en la que:

- R^1 es halógeno, nitro, ciano, amino, hidróxilo, $-NHCOO$ -alquilo C_{1-6} , $-NHCONH$ -alquilo C_{1-6} , $-CH_2NH_2$, CH_2O -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-O$ -bencilo, $-O(CH_2)_rCONR^aR^{b'}$, $-NR^6SO_2R^7$;
 R^2 es alquilo C_{1-6} , piridinilmetilo, cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} , o fenil-alquilo C_{1-3} ; dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por grupos elegidos con independencia entre sí entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;
 R^3 es alquilo C_{1-6} , halógeno o alcoxi C_{1-6} ;

ES 2 327 764 T3

X es CH o N;

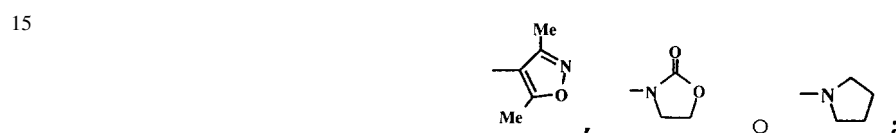
Y es H, un metal alcalino o NH_4^+ ;

5 m es un número de 0 a 3;

n es un número de 0 a 2;

R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

10 R^7 es alquilo C_{1-6} , fenilo, $-\text{CH}_2$ -fenilo, $-\text{NR}^a\text{R}^b$,



R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $(\text{CH}_2)_q$;

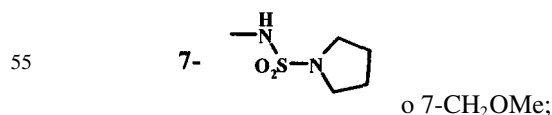
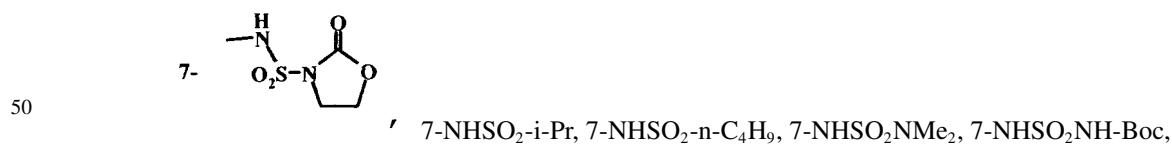
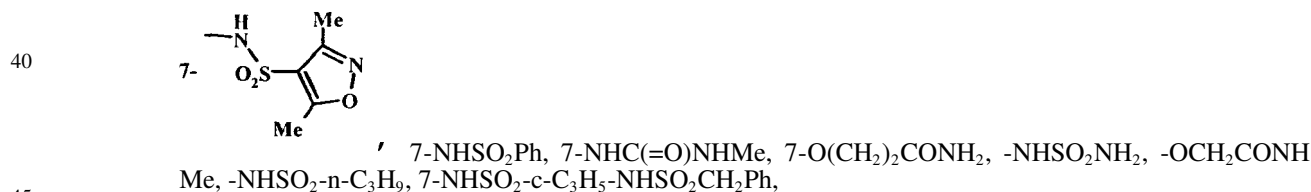
25 R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $(\text{CH}_2)_q$;

r es un número de 1 a 3.

30 3. Un compuesto según la reivindicación 2,

en donde

35 R^1 es H, 6-cloro, bromo, 7- NO_2 , 6-CN, 6- CH_2NH_2 , 7-OH, 7-OBn, 7- $\text{OCH}_2\text{CONH}_2$, 7- NH_2 , 7-NHAc, 7-NHSO₂Me, 7-NHSO₂-n-Pr, 7-OMe, 7- $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, 7-NHSO₂Et, 7-NHSO₂-c- C_3H_5 , 7- $\text{OCH}_2\text{CONMe}_2$, 7-N(Me)SO₂Me,



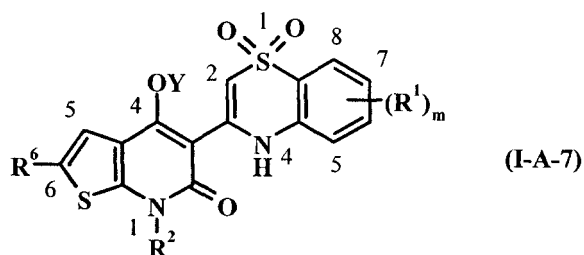
60 R^2 es metilo, iso-amilo, $-(\text{CH}_2)_2$ -c- C_3H_5 , $-\text{CH}_2$ -o- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $-\text{CH}_2$ -p- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, 3,4-di-F- $\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2$, 3,4-di-F- $\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2$, 3-CN- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, CH_2 -(4-F-3-Me- C_6H_3), pirid-3-ilmetilo, piridin-2-il-metilo, $-\text{CH}_2$ -c- C_6H_{11} , CH_2 -(3,4-di-F- C_6H_3), o CH_2 -(4-F-3- CF_3 - C_6H_3),

R^3 es H, 6-F, 6-Cl, 6-Me, 6-OMe o 6,7-di-F;

65 X es CH o N;

Y es H o Na.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, definido por la fórmula



en la que

R^1 es amino o $-NHSO_2$ -alquilo C_{1-6} ;

R^2 es alquilo C_{1-6} , fenil-alquilo C_{1-3} ; dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por grupos elegidos con independencia entre sí entre halógeno;

R^6 es H o alquilo C_{1-6} ;

Y es H, un metal alcalino o NH_4^+ ; y

m es un número de 0 a 3.

5. Un compuesto según la reivindicación 4,

en donde

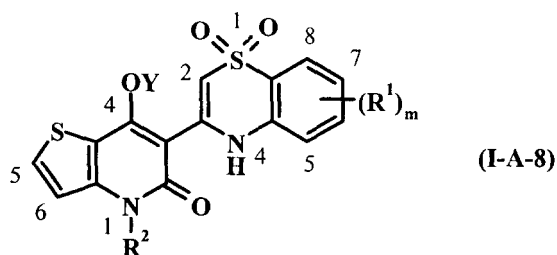
R^1 amino o 7- $NHSO_2Me$;

R^2 es $-CH_2-p-C_6H_4F$;

R^6 es H, metilo o etilo; e

Y es H.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, definido por la fórmula



en donde

R^1 es $-NHSO_2$ -alquilo C_{1-6} ;

R^2 es fenil-alquilo C_{1-3} ; dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por grupos elegidos con independencia entre sí entre halógeno;

Y es H, un metal alcalino o NH_4^+ ; y

m es un número de 0 a 3.

7. Un compuesto según la reivindicación 6,

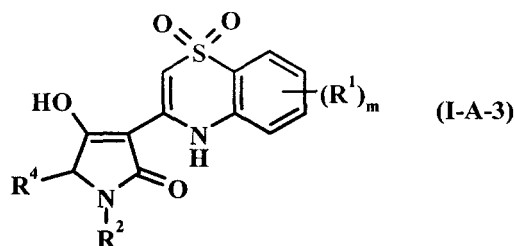
en donde

R^1 es 7-NHSO₂Me;

R^2 es -CH₂-p-C₆H₄F; e

Y es H.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, definido por la fórmula



en donde:

R^1 es -NHSO₂-alquilo C₁₋₆, nitro, amino o -NHSO₂NH₂;

R^2 es alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄ o fenil-alquilo C₁₋₃; dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno;

R^4 es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇; y

m es un número de 0 a 3.

9. Un compuesto según la reivindicación 8,

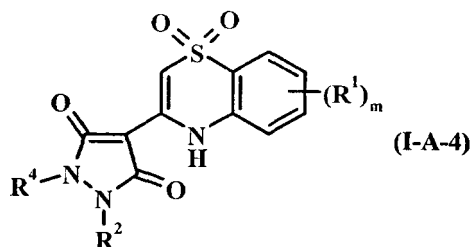
en donde

R^1 es H, 7-NHSO₂Me, 7-NO₂, 7-NH₂ o 7-NHSO₂NH₂;

R^2 es (CH₂)₂CMe₂, CH₂Ph, -CH₂-p-C₆H₄F, 4-F-3-Me-C₆H₃CH₂-, 4-F-3-MeO-C₆H₃CH₂-, 4-F-3-Cl-C₆H₃CH₂- o -(CH₂)₂-c-C₃H₅;

R^4 es t-Bu, c-C₆H₁₁, CHMe(Et) o CH₂CHMe₂.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, definido por la fórmula



en la que:

R^1 es H o halógeno;

R^2 es fenil-alquilo C₁₋₃; dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por grupos elegidos con independencia entre sí entre halógeno;

ES 2 327 764 T3

R³ es H o halógeno; y

R⁶ es H o alquilo C₁₋₆.

5 11. Un compuesto según la reivindicación 13, en el que

R¹ es H o cloro;

10 R² es CH₂-p-C₆H₄F;

R³ es H o flúor; y

R⁶ es H o metilo.

15 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, cuyo compuesto es:

3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-1H-quinolin-2-ona;

20 1-(2-ciclopropil-etil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona;

6-cloro-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-1H-quinolin-2-ona;

1-(2-ciclopropil-etil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona;

25 1-(2-ciclopropil-etil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-6-metoxi-1H-quinolin-2-ona;

6-cloro-1-(2-ciclopropil-etil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona;

30 3-(6-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-1H-quinolin-2-ona;

3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-1-(2-fluor-bencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona;

3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona;

35 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, sal sódica;

1-(2-ciclopropil-etil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona;

40 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-1H-[1,8]naftiridin-2-ona;

3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-1H-[1,8]naftiridin-2-ona;

3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona;

45 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, sal sódica;

3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona;

50 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona, sal sódica;

1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-3-(7-nitro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-1H-quinolin-2-ona;

55 3-(6-ciano-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-1H-quinolin-2-ona;

3-(6-aminometil-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-1H-quinolin-2-ona;

60 6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-1H-quinolin-2-ona;

3-(7-benciloxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona;

65 2-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-iloxi}-acetamida;

ES 2 327 764 T3

3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1-(2-ciclopropil-etil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona;

3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona;

N-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-acetamida;

N-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;

N-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida, sal sódica;

1-(3,4-difluor-bencil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona;

1-(3,4-difluor-bencil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, sal sódica;

3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-1-(4-fluor-3-metil-bencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona;

3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-1-(4-fluor-3-metil-bencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, sal sódica;

3-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil]-benzonitrilo;

3-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil]-benzonitrilo, sal sódica;

N-{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;

N-{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida, sal sódica;

{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido propano-1-sulfónico;

{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido propano-1-sulfónico, sal sódica;

6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-3-(7-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1H-quinolin-2-ona;

{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-acetato de metilo;

{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido etanosulfónico;

{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido ciclopropanosulfónico;

2-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-N,N-dimetil-acetamida;

N-{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-N-metil-metanosulfonamida;

{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico;

N-{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-bencenosulfonamida;

ES 2 327 764 T3

1-{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-3-metil-urea;

3-{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-propionamida;

N-{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-sulfamida;

{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido pirrolidina-1-sulfónico (I-65);

2-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-N-metil-acetamida;

{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido etanosulfónico;

N-[3-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il]-metanosulfonamida;

N-{3-[1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;

{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido propano-1-sulfónico;

N-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-N-metil-metanosulfonamida;

N-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-3-metil-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;

N-{3-[1-(3-cloro-4-fluor-bencil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;

N-[3-(6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1-piridin-3-ilmetil-1,2-dihidro-quinolin-3-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il]-metanosulfonamida;

N-[3-(1-ciclohexilmetil-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il]-metanosulfonamida;

N-{3-[6-fluor-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;

{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido ciclopropanosulfónico;

N-{3-[1-(3,4-difluor-bencil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;

N-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-3-trifluormetil-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;

N-{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-C-fenil-metanosulfonamida;

{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido 2-oxo-oxazolidina-3-sulfónico;

N-{3-[1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;

N-{3-[6-cloro-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;

{3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido propano-2-sulfónico;

ES 2 327 764 T3

- {3-[6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido butano-1-sulfónico;
- 5 N-{3-[1-(4-fluor-bencil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-sulfamida;
- 1-3-[1-(4-fluor-bencil)-6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-3,3-dimetil-sulfamida;
- 10 N-{3-[6,7-difluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;
- N-[3-(6-fluor-4-hidroxi-2-oxo-1-piridin-4-ilmetil-1,2-dihidro-quinolin-3-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il]-metanosulfonamida; compuesto con ácido trifluor-acético;
- 15 N-{3-[7-cloro-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;
- 6-fluor-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-3-(7-metoximetil-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1H-quinolin-2-ona;
- 20 5-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-7-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona;
- 25 N-{3-[7-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;
- N-{3-[7-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;
- 30 (S)-5-tert-butil-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-1,5-dihidro-pirrol-2-ona;
- (S)-5-ciclohexil-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-1,5-dihidro-pirrol-2-ona;
- 35 (S)-5-((S)-sec-butil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-1,5-dihidro-pirrol-2-ona;
- (S)-1-bencil-5-((S)-sec-butil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidro-pirrol-2-ona;
- 40 (S)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-5-isobutil-1,5-dihidro-pirrol-2-ona;
- 45 (S)-5-ciclohexil-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-1,5-dihidro-pirrol-2-ona;
- (S)-5-ciclohexil-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-1,5-dihidro-pirrol-2-ona; sal sódica;
- 50 N-{3-[(S)-5-tert-butil-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;
- 55 N-{3-[(S)-5-tert-butil-1-(4-fluor-3-metil-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;
- N-{3-[(S)-5-tert-butil-1-(4-fluor-3-metoxi-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;
- 60 (S)-5-tert-butil-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-3-(7-nitro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1,5-dihidro-pirrol-2-ona;
- 65 (S)-3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-5-tert-butil-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-1,5-dihidro-pirrol-2-ona;

N-{3-[(S)-5-tert-butil-1-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-sulfamida;

(S)-3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-5-tert-butil-1-(2-ciclopropil-etil)-4-hidroxi-1,5-dihidro-pirrol-2-ona;

N-{3-[(S)-5-tert-butil-1-(2-ciclopropil-etil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida;

1-tert-butil-4-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-2-(4-fluor-bencil)-5-hidroxi-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;

N-{3-[4-(4-fluor-bencil)-7-hidroxi-5-oxo-4,5-dihidro-tieno[3,2-b]piridin-6-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida; y

N-{3-[2-etil-7-(4-fluor-bencil)-4-hidroxi-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida.

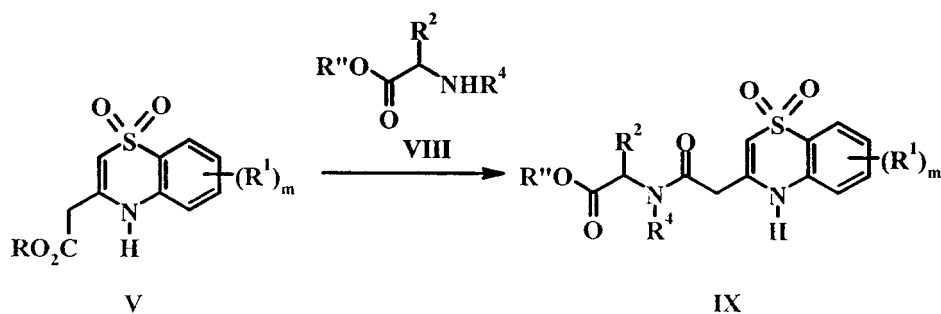
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 para el uso como medicamento.

14. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (HCV).

15. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, mezclado por lo menos con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

16. Un proceso para la obtención de un compuesto según la reivindicación de 1, en donde A es A-3, que comprende los pasos de:

(i) poner en contacto un derivado de ácido (1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-acético opcionalmente sustituido V en el que R es OH, Cl, O-alquilo C₁₋₆, con un éster de aminoácido VIII en el que R'' es alquilo C₁₋₆ y R¹, R² y R⁴ tienen los significados definidos en la reivindicación 1 en condiciones suficientes para promover la formación del enlace amida;



(ii) poner en contacto IX con una base cuyo pK_b es suficiente para sustraer un protón del metileno unido al anillo tiazina en condiciones suficientes para convertir IX en la base conjugada correspondiente e inducir la ciclación intramolecular, obteniéndose el compuesto X.

