



(12) PATENT

(11) 343376

(13) B1

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 513/14 (2006.01)

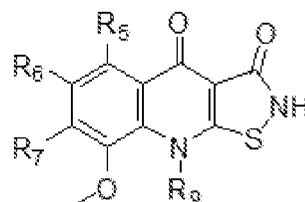
A61P 33/00 (2006.01)

Patentstyret

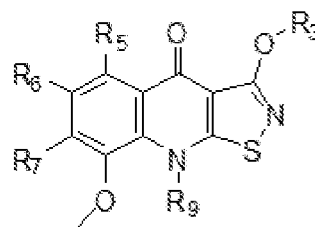
(21)	Søknadsnr	20081005	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2006.07.27 PCT/US2006/29302
(22)	Inng.dag	2008.02.27	(85)	Videreføringsdag	2008.02.27
(24)	Løpedag	2006.07.27	(30)	Prioritet	2005.07.27, US, 60/702,811
(41)	Alm.tilgj	2008.04.09			
(45)	Meddelt	2019.02.11			
(73)	Innehaver	Achillion Pharmaceuticals Inc, 300 George Street, CT0651-6624 NEW HAVEN, USA Milind Deshpande, 44 Field Brook Road, CT06443 MADISON, USA Barton James Bradbury, 10 Terrell Farms Way, CT06492 WALLINGFORD, USA Michael John Pucci, 182 Stockings Brook Road, CT06037 KENSINGTON, USA Jason Allan Wiles, 33 James Street, CT06518 HAMDEN, USA Akihiro Hashimoto, 46 Park Place, Apt 4, CT06405 BRANFORD, USA Edlaine Lucien, 32 Trumbull Street, CT06511 NEW HAVEN, USA Qiuping Wang, 79 Carriage Drive, CT06524 BETHANY, USA Godwin Clarence Gilroy Pais, 2 Kaye Plaza, Apt. E1, CT06514 HAMDEN, USA Ha Young Kim, 87 Deepwood Drive, CT06410 CHESHIRE, USA			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	8-metoksy-9H-isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4-dioner, farmasøytisk preparater omfattende slike samt slike forbindelser og preparater for anvendelse ved behandling eller forhindring av infeksjoner			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 95/29894 A1, WO 02/48138 A1			
(57)	Sammendrag				

Oppfinnelsen tilveiebringer forbindelse og salter med Formel I og II, beskrevet her, som innbefatter forbindelser med Formel A og Formel B: Slike forbindelser har anvendelig antimikrobiell aktivitet. Variablene R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 og R_9 vist i Formel A og B er definert her.

Visse forbindelser med Formel I og Formel II som er beskrevet her, er kraftige og/eller selektive inhibitorer av bakteriell DNA-syntese og bakteriell replikasjon. Oppfinnelsen tilveiebringer også antimikrobielle preparater, som omfatter farmasøytiske preparater, inneholdende én eller flere forbindelser med Formel I eller Formel II og én eller flere bærere, tilsetningsmidler eller fortynningsmidler. Slike preparater kan inneholde en forbindelse med Formel I eller Formel II som eneste aktive middel eller kan inneholde en kombinasjon av en forbindelse med Formel I eller Formel II og én eller flere andre aktive midler. Oppfinnelsen tilveiebringer også metoder for behandling av mikrobielle infeksjoner i dyr.



Formel A



Formel B

OPPFINNELSENS OMRÅDE

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer 8-metoksy-9H-isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4-dioner og beslektede forbindelser, hvor substituenten i 7-stilling generelt er en N-bundet heterocykloalkyl- eller heterocykloalkenylsubstituent, som har antimikrobiell aktivitet. Visse forbindelser tilveiebrakt heri har kraftig antibakteriell, antiprotozoal eller antifungal aktivitet. Spesielle forbindelser tilveiebrakt heri er også kraftige og/eller selektive inhibitorer av prokaryot DNA-syntese og prokaryot reproduksjon. Oppfinnelsen tilveiebringer anti-mikrobielle preparater, som omfatter farmasøytiske preparater, inneholdende én eller flere bærere, fortynningsmidler eller tilsetningsmidler. Oppfinnelsen tilveiebringer farmasøytiske preparater som inneholder en 8-metoksy-9H-isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4-dion eller beslektet forbindelse som eneste aktive middel eller som inneholder en 8-metoksy-9H-isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4-dion eller beslektet forbindelse i kombinasjon med én eller flere andre aktive midler, så som én eller flere andre antimikrobielle eller antifungale midler. Oppfinnelsen tilveiebringer forbindelsene over i behandling eller forebygging av mikrobielle infeksjoner eller hemme mikrobiell vekst i dyr som lider av, eller er mottakelig for mikrobiell infeksjon.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Antimikrobielle forbindelser er forbindelser som er i stand til å ødelegge eller undertrykke veksten eller reproduksjonen av mikroorganismer, så som bakterier, protozoer, mykoplasma, gjær og sopper. Mekanismene ved hvilke antimikrobielle forbindelser virker, varierer. Imidlertid, de er generelt antatt å fungere på én eller flere av de følgende måtene: ved å hemme celleveggsyntese eller reparasjon; ved å endre celleveggpermeabilitet; ved å hemme proteinsyntese; eller ved å hemme syntese av nukleinsyrer. For eksempel, beta-laktam antibakterielle midler hemmer de essensielle penicillinbindingsproteinene (PBP) i bakterier, som er ansvarlig for celleveggsyntese. Kinoloner virker, i det minste delvis, ved å hemme syntese av DNA, følgelig forhindres cellen fra å reprodusere.

Mange forsøk for å fremstille forbedrede antimikrobielle stoffer gir usikre resultater. Riktignok er få antimikrobielle stoffer fremstilt, som er fullstendig klinisk

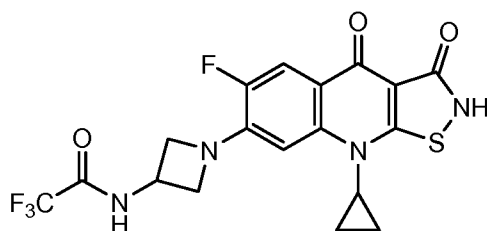
akseptable når det gjelder deres spektrum for antimikrobiell aktivitet, fravær av mikrobiell resistens, og farmakologi. Det er et fortsatt behov for bredspektrum antimikrobielle stoffer og et spesielt behov for antimikrobielle stoffer som er effektive mot resistente mikrober.

5 Patogene bakterier er kjent for å erverve resistens via mange typiske mekanismer som omfatter inaktivering av antibiotikumet ved bakterielle enzymer (f.eks. beta-laktamaser som hydrolyserer penicillin og cefalosporiner); fjerning av antibiotikumet ved anvendelse av efflukspumper; modifisering av målet for antibiotikumet via mutasjon og genetisk rekombinering (f.eks. penicillin-resistens i 10 *Neisseria gonorrhoeae*); og ervervelse av et lett overførbart gen fra en ytre kilde for å skape et resistant mål (f.eks. methicillin-resistens i *Staphylococcus aureus*). Det er visse Gram-positive patogener, så som vancomycin-resistent *Enterococcus faecium*, som er resistant mot praktisk talt alle kommersielt tilgjengelige antibiotika.

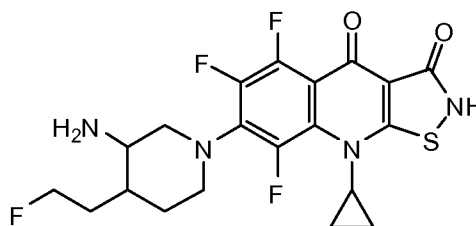
Resistente organismer som er verdt å merke seg, omfatter methicillin-resistent 15 og vancomycin-resistent *Staphylococcus aureus*, penicillin-resistent *Streptococcus pneumoniae*, vancomycin-resistent enterococci, fluorkinolon-resistent *E. coli*, cefalosporin-resistent aerob gram-negative staver og imipenem-resistent *Pseudomonas aeruginosa*. Disse organismene er viktige årsaker til sykehusfremkalte infeksjoner og er klart forbundet med økende sykdom og dødelighet. Det økende 20 antallet av eldre og immunkompromitterte pasienter har spesielt risiko for infeksjon med disse patogenene. Det er derfor et stort udekket medisinsk behov for utviklingen av nye antimikrobielle midler. I senere år har Methicillin Resistent *Staphylococcus Aureus* (MRSA)-infeksjoner blitt mer vanlig, spesielt i institusjons- og sykehusmiljøer. Opptil 60 % av staphylococcusinfeksjoner skyldes methicillin-resistente stammer i 25 noen deler av USA. Noen MRSA-stammer er nå resistente mot både Vancomycin og Gentamicin, medikamenter som før ble betraktet som siste forsvar mot staphylococcusinfeksjoner. Således er det et spesielt presserende behov for medikamenter som er effektive mot MRSA-stammer.

Nytten av isotiazolokinoliner som farmasøytiske midler er beskrevet i 30 litteraturen. For eksempel har Pinol, et al beskrevet anvendelsen av isotiazolokinoliner som medisinsk baktericider i US Patent 5,087,621, som omfatter

3

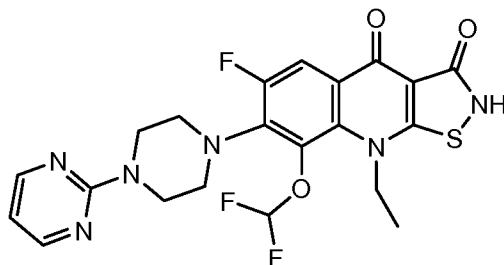


Proctor & Gamble Company har beskrevet antimikrobielle kinoloner som omfatter de følgende forbindelsene:



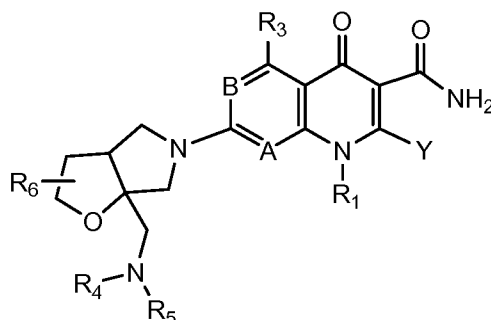
5 i publisert søknad nr. US 2003008894.

Anvendelse av isotiazolokinolinforbindelser som TNF-produksjonsinhibitorer er også beskrevet, for eksempel av Sankyo Co., Ltd. i JP1010149, som omfatter den følgende forbindelsen

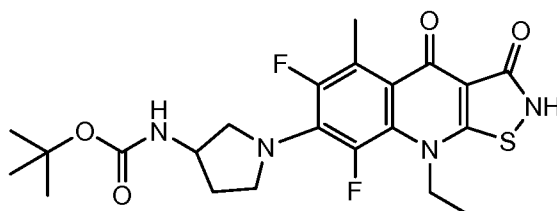


10 Bayer Aktiengesellschaft har beskrevet bicyklo[3.3.0]okt-7-yl som inneholder forbindelser som er anvendelige for behandling av *H. pylori*-infeksjoner i WO 98/26768, innbefattet isotiazolokinoliner, som har den generelle strukturen vist nedenfor, hvor Y kan være svovel bundet til karboksamidgruppen for å danne en 5-leddet ring

4



Otsuka Pharmaceutical co., Ltd. har beskrevet anvendelsen av isotiazolokinoliner som antibakterielle midler i JP 01193275, som omfatter de følgende karbamat-inneholdende forbindelsene



5

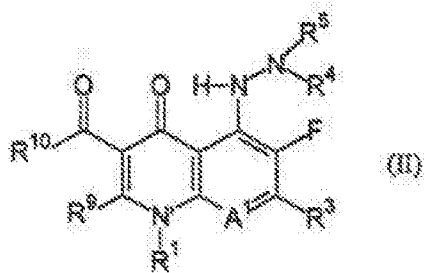
Abbott Laboratories har beskrevet anvendelse av isotiazolokinoliner som anti-neoplastisk midler i US-patent nr. 5,071,848 og har beskrevet anvendelsen av tricykliske kinoloner som antibakterielle midler i US 4,767,762. Abbott-forbindelsene har hydrogen, halogen eller lavere alkyl som substituent i 6- og 8-posisjonene i isotiazolokinolinkjernen.

10

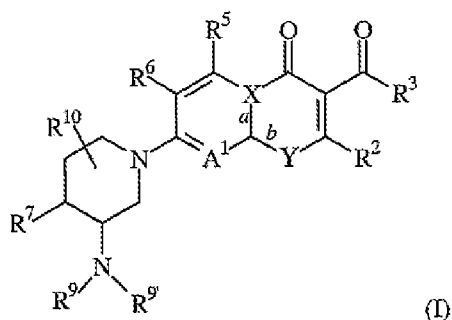
Foreliggende oppfinnelse oppfyller behovet for medikamenter som er effektive mot MRSA-bakteriestammer og tilveiebringer dessuten beslektede fordeler som er beskrevet her.

WO 95/29894 A1 vedrører antimikrobielle 5- (N-heterosubstituerte amino) kinolonforbindelser som har en struktur i henhold til formel (II). Oppfinnelsen vedrører også sammensetninger som omfatter disse forbindelsene, så vel som metoder for behandling av smittsomme lidelser ved anvendelse av forbindelsene og / eller preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse.

15



WO 02/48138 A1 angår forbindelser med formel (I) som er effektive antimikrobielle midler.

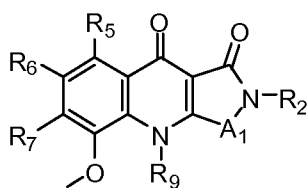


5

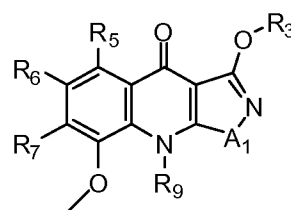
OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Oppfinnelsen omfatter forbindelser med Formel A eller en tautomer med formel

B



Formel A



Formel B

10

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av Formel A eller Formel B, hvor

R₃ er hydrogen, C₁-C₆alkyl eller C₂-C₆alkanoyl;

R₅ er hydrogen, hydroksy, amino, C₁-C₂alkyl, C₁-C₂alkoksy, mono- eller di-(C₁-C₄alkyl)amino eller mono- eller di-C₁-C₄alkylhydrazinyl;

15 R₆ er hydrogen, halogen eller amino;

R₇ er en nitrogenbundet heterocykloalkylgruppe, som har 4 til 8 ringelementer, som omfatter 0, 1 eller 2 ytterligere ring-heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S eller

5 R₇ er et nitrogenbundet C₁-C₄alkylamino substituert med en 5 eller 6-leddet heteroarylgruppe som har 1 eller 2 heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S eller substituert med en heterocykloalkylgruppe, som har 4 til 8 ringelementer, som omfatter 1 eller 2 ring-heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S;

10 R₇ er en nitrogenbundet heterocykloalkyl- eller heterocykloalkenylgruppe som hver har 4 til 8 ringelementer, som innbefatter 0, 1 eller 2 ytterligere ring-heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S, som danner del av et bicyklisk system med en 3- til 8-leddet cykloalkyl- eller heterocykloalkylring i kondensert eller spiro-orientering,

15 R₇ er en nitrogenbundet 6-leddet heterocykloalkylgruppe, 0, 1 eller 2 ytterligere ring-heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S og brodannet med en metylen- eller etylenbro;

hver av disse R₇ er substituert med 0 eller 1 eller flere substituenten uavhengig valgt fra (a) og 0 eller 1 substituenten valgt fra (b); hvor

(a) er valgt fra halogen, hydroksy, amino, nitro, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoksy, C₁-C₂halogenalkyl og C₁-C₂halogenalkoksy,

20 (b) er okso, amino, cyano, hydroksyC₁-C₄alkyl, aminoC₁-C₄alkyl, C₁-C₆alkyltio, C₂-C₆alkanoyl, (mono- eller di-C₁-C₄alkyl)aminoC₀-C₄alkyl, (C₃-C₇cykloalkyl)C₀-C₄alkyl, (C₃-C₇cykloalkyl)aminoC₀-C₄alkyl, (C₃-C₇cykloalkyl)(C₁-C₄alkyl)aminoC₀-C₄alkyl, (heterocykloalkyl)C₀-C₄alkyl eller (aryl)C₀-C₄alkyl, hvor hver av (b) forskjellig fra okso og cyano er substituert med 0 til 2
25 substituenten uavhengig valgt fra halogen, hydroksy, amino, cyano, nitro, okso, -COOH, -CONH₂, C₁-C₄alkyl, C₂-C₄alkenyl, C₂-C₄alkynyl, C₁-C₄alkoksy, mono- og di-(C₁-C₄alkyl)amino, C₁-C₂halogenalkyl og C₁-C₂halogenalkoksy;

30 R₉ er C₁-C₄alkyl, cyklopropyl eller fenyl som hver er substituert med 0 til 3 substituenten uavhengig valgt fra halogen, hydroksy, amino, C₁-C₂alkyl, C₁-C₂alkoksy, mono- og di-(C₁-C₂)alkylamino, C₁-C₂halogenalkyl og C₁-

C₂halogenalkoksy.

Foretrukket er forbindelse eller salt ifølge Krav 1 med formel A.

Videre foretrukket er forbindelse eller salt ifølge Krav 1, hvor

R₅ er hydrogen, amino, mono- eller di-(C₁-C₂)alkylamino eller mono- eller di-C₁-
 5 C₂alkylhydrazinyl.

Ytterligere foretrukket er forbindelse eller salt ifølge Krav 3 hvor R₅ er
 hydrogen.

Foretrukket er videre forbindelse ifølge Krav 4, hvor R₆ er fluor eller hydrogen.

10 Foretrukket er videre også forbindelse eller salt ifølge Krav 5, hvor R₆ er fluor.

Foretrukket er videre også forbindelse eller salt ifølge Krav 5, hvor

R₇ er en nitrogenbundet heterocykloalkylgruppe, som har 4 til 8 ringelementer, som
 innbefatter 0, 1 eller 2 ytterligere ring-heteroatomer uavhengig valgt fra N, O
 og S hvilket heterocykloalkyl, hvor R₇ er substituert med 0 eller 1 eller flere

15 substituenten uavhengig valgt fra (a) og 0 eller 1 substituent valgt fra (b); hvor

(a) er valgt fra halogen, hydroksy, amino, nitro, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoksy, C₁-
 C₂halogenalkyl og C₁-C₂halogenalkoksy,

(b) er okso, amino, cyano, hydroksyC₁-C₄alkyl, aminoC₁-C₄alkyl, C₁-C₆alkyltio,

20 C₂-C₆alkanoyl, (mono- eller di-C₁-C₄alkyl)aminoC₀-C₄alkyl, (C₃-
 C₇cykloalkyl)C₀-C₄alkyl, (C₃-C₇cykloalkylamino)C₀-C₄alkyl, (C₃-
 C₇cykloalkyl)(C₁-C₄alkyl)aminoC₀-C₄alkyl, (heterocykloalkyl)C₀-C₄alkyl eller
 (aryl)C₀-C₄alkyl,

hvor hver av (b) forskjellig fra okso og cyano er substituert med 0 til 2

substituenten uavhengig valgt fra halogen, hydroksy, amino, cyano, nitro, okso,
 25 -COOH, -CONH₂, C₁-C₄alkyl, C₂-C₄alkenyl, C₂-C₄alkynyl, C₁-C₄alkoksy, mono-
 og di-(C₁-C₄alkyl)amino, C₁-C₂halogenalkyl og C₁-

C₂halogenalkoksy.

Ytterligere foretrukket er forbindelse eller salt ifølge Krav 7, hvor

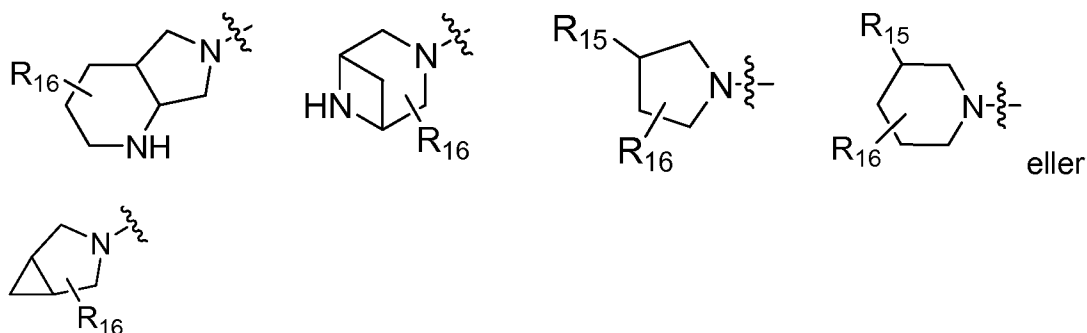
R₇ er et pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl eller

30 azepanylgruppe substituert med substituert med 0 til 2 substituenten uavhengig
 valgt fra eller flere av (a) og 0 eller 1 substituent (b).

Foretrukket er videre forbindelse eller salt ifølge Krav 8, hvor R_7 er en pyrrolidinyldgruppe, som er substitueret med 0 til 2 substituenten uafhængig valgt fra én eller flere af (a) og 0 eller 1 substituent (b).

- 5 Ytterligere foretrukket er også forbindelse eller salt ifølge Krav 9, hvor R_7 er pyrrolidinyldgruppe substitueret med én gruppe (b) og eventuelt substitueret med 1 metyl- eller halogensubstituent hvor (b) er okso, amino, cyano, hydroksyC₁-C₄alkyl, aminoC₁-C₄alkyl, C₂-C₄alkanoyl, (mono- eller di-C₁-C₄alkyl)aminoC₀-C₄alkyl, (C₃-C₇cykloalkyl)C₀-C₂alkyl substitueret med amino, (C₃-C₇cykloalkylamino)C₀-C₄alkyl eller (C₃-C₇cykloalkyl)(C₁-C₄alkyl)aminoC₀-C₄alkyl.

Foretrukket er også forbindelse eller salt ifølge Krav 6, hvor R_7 er en gruppe med formel



hvor

- 15 R_{15} er (b); og R_{16} er 0 eller 1 eller flere substituenten valgt fra amino, hydroksy, klor, fluor, metyl, metoksy, trifluormetyl og trifluormetoksy.

Videre foretrukket er forbindelse eller salt ifølge Krav 11, hvor

- 20 R_{15} er okso, amino, cyano, hydroksyC₁-C₄alkyl, aminoC₁-C₄alkyl, C₂-C₄alkanoyl, (mono- eller di-C₁-C₄alkylamino)C₀-C₄alkyl, (C₃-C₇cykloalkyl)C₀-C₂alkyl substitueret med amino, (C₃-C₇cykloalkylamino)C₀-C₄alkyl eller (C₃-C₇cykloalkyl)(C₁-C₄alkyl)aminoC₀-C₄alkyl.

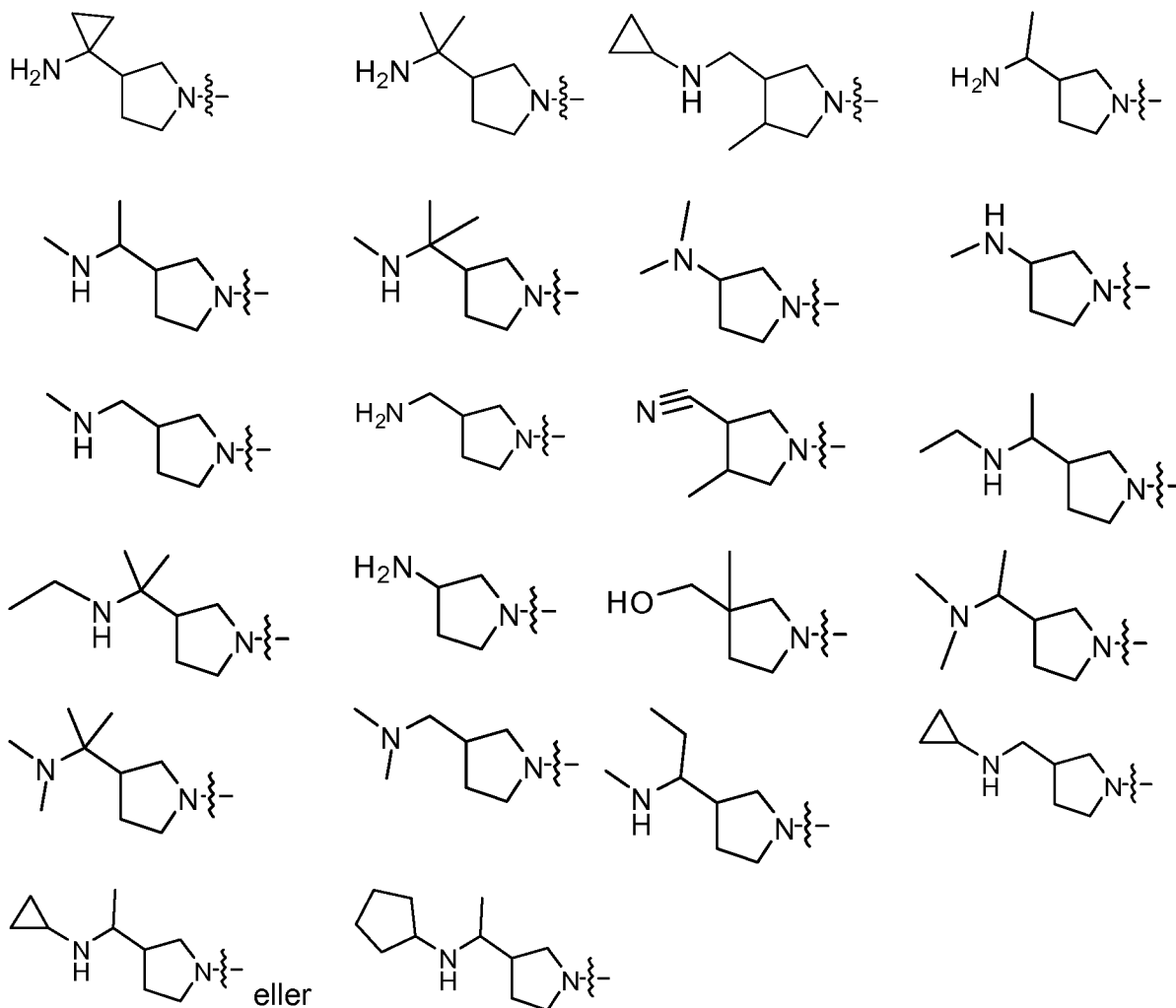
Foretrukket er også forbindelse eller salt ifølge Krav 11, hvor

R_{15} er okso, cyano, hydroksyC₁-C₄alkyl, aminoC₁-C₄alkyl, acetyl, (mono- eller di-C₁-

C₂alkylamino)C₁-C₄alkyl, cyklopropyl substituert med amino eller (C₃-C₇cykloalkylamino)C₀-C₄alkyl; og

R₁₆ er 0 eller 1 substituent valgt fra hydroksy, amino, klor og metyl.

Foretrukket er videre forbindelse eller salt ifølge Krav 6, hvor R₇ er



5

Også fortrukket er forbindelse eller salt ifølge Krav 5, hvor:

R₇ er et nitrogenbundet C₁-C₄alkylamino substituert med en 5 eller 6-leddet

heteroarylgruppe som har 1 eller 2 heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S eller substituert med en heterocykloalkylgruppe, som har 4 til 8

10 ringelementer, som innbefatter 1 eller 2 ring-heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S;

hver av disse R_7 er substituert med 0 eller 1 eller flere substituent uavhengig valgt fra (a) og 0 eller 1 substituent valgt fra (b).

Ytterligere foretrukket er forbindelse eller salt ifølge Krav 15, hvor

5 R_7 er C_1 - C_4 alkylamino substituert med et pyridyl, pyrimidinyl, piperazinyl, piperidinyl eller morfolinyl som hver er substituert med 0, 1 eller 2 substituent uavhengig valgt fra halogen, hydroksy, amino, okso, cyano, C_1 - C_2 alkyl, C_1 - C_2 alkoksy, C_1 - C_2 halogenalkyl og C_1 - C_2 halogenalkoksy.

Videre foretrukket forbindelse eller salt ifølge Krav 15, hvor

10 R_7 er C_1 - C_2 alkylamino substituert med pyridyl, piperazinyl, piperidinyl eller morfolinyl som hver er substituert med 0, 1 eller 2 substituent uavhengig valgt fra halogen, metyl og metoksy.

Foretrukket er videre forbindelse eller salt ifølge Krav 5, hvor

15 R_7 er en nitrogenbundet heterocykloalkyl- eller heterocykloalkenylgruppe som hver har 4 til 8 ringelementer, innbefattet 0, 1 eller 2 ytterligere ring-heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S, som danner del av et bicyklisk system med en 3- til 8-leddet cykloalkyl- eller heterocykloalkylring i kondensert eller spiro-orientering,

hver av disse R_7 er substituert med 0 eller 1 eller flere substituent uavhengig valgt fra (a) og 0 eller 1 substituent valgt fra (b).

20 Ytterligere foretrukket er forbindelse eller salt ifølge Krav 18, hvor

R_7 er et piperidinyl, piperazinyl eller pyrrolidinylgruppe, som er del av et bicyklisk system som har et spiro-tilknyttet C_3 - C_4 cykloalkyl, dioksolanyl eller azetidinygruppe, hvilket bicyklisk system er substituert med 0, 1 eller 2 substituent uavhengig valgt fra halogen, hydroksy, amino, okso, cyano, C_1 - C_2 alkyl, C_1 - C_2 alkoksy, C_1 - C_2 halogenalkyl og C_1 - C_2 halogenalkoksy.

Videre foretrukket er forbindelse eller salt ifølge Krav 18, hvor

30 R_7 er et 5- eller 6-leddet nitrogenbundet heterocykloalkyl, som har 0 eller 1 ytterligere nitrogenatomer, hvilket 5- eller 6-leddet nitrogenbundet heterocykloalkyl er del av et bicyklisk ringsystem som har et kondensert C_3 - C_6 cykloalkyl eller et kondensert 4- til 6-leddet heterocykloalkyl som inneholder 1 nitrogenatom, hvilket bicyklisk ringsystem er substituert med 0, 1 eller 2 substituent

- uavhengig valgt fra uavhengig valgt fra halogen, hydroksy, amino, okso, cyano, C₁-C₂alkyl, C₁-C₂alkoksy, C₁-C₂halogenalkyl og C₁-C₂halogenalkoksy. Ytterligere foretrukket er forbindelse eller salt ifølge Krav 20, hvor det 5- eller 6-leddede nitrogenbundne heterocykloalkylet som er del av et bicyklisk ringsystem er et pyrrolidinyl eller piperidinyl og er kondensert til et C₃-C₆cykloalkyl, pyrrolidinyl eller piperidinyl hvilken bicyklisk ring er substituert med 0, 1 eller 2 substituenten uavhengig valgt fra halogen, metyl og metoksy. Videre foretrukket er forbindelse eller salt ifølge Krav 5 hvor R₉ er C₁-C₄alkyl eller cyklopropyl, eller
- 10 R₉ er fenyl substituert med 2 substituenten valgt fra halogen, hydroksy, amino, C₁-C₂alkyl, C₁-C₂alkoksy, mono- og di-(C₁-C₂)alkylamino, C₁-C₂halogenalkyl og C₁-C₂halogenalkoksy. Ytterligere foretrukket er forbindelse eller salt ifølge Krav 22 hvor R₉ er cyklopropyl.
- 15 Spesielt foretrukket er forbindelse eller salt ifølge Krav 1, hvor forbindelsen er 9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-(piperazin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 9-cyklopropyl-7-(dimetylamino)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 20 9-cyklopropyl-8-metoksy-7-(4-metylpiperazin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-(oktahydropyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 9-cyklopropyl-7-(3-(dimetylamino)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 25 (R)-7-(3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (R)-7-(3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 30 (R)-7-(3-(1-aminocyklopropyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;

- (R)-7-(3-(1-aminocyklopropyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 7-(3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 5 (S)-7-(3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (R)-7-(3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-etyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (S)-7-(3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 10 9-etyl-6-fluor-8-metoksy-7-(piperazin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (S)-7-(3-(aminometyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (S)-7-(3-(aminometyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 15 7-(3-(aminometyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (R)-7-(3-(aminometyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 20 9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-((4aS,7aS)-oktahydropyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 7-(3-(2-aminopropan-2-yl)-2,2,5,5-tetradeuterated-pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 9-cyklopropyl-8-metoksy-7-(piperazin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 25 (R)-7-(3-(1-aminoetyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (R)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-(3-(1-(metylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (R)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-(3-(2-(metylamino)propan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 30

- (R)-9-cyklopropyl-7-(3-(1-(etylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 9-cyklopropyl-8-metoksy-7-((4aR,7aR)-oktahydropyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 5 (R)-9-cyklopropyl-8-metoksy-7-(3-(2-(metylamino)propan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (R)-9-cyklopropyl-7-(3-(1-(dimetylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (R)-9-cyklopropyl-7-(3-(2-(dimetylamino)propan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 10 (S)-9-cyklopropyl-7-(3-((dimetylamino)metyl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (S)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-(3-((metylamino)metyl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 15 (S)-9-cyklopropyl-7-(3-((cyklopropylamino)metyl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (R)-9-cyklopropyl-7-(3-(2-(etylamino)propan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (R)-7-(3-(aminometyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 20 9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-((R)-3-((S)-1-(metylamino)propyl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-((R)-3-((R)-1-(metylamino)propyl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 25 (R)-9-cyklopropyl-7-(3-(1-(cyklopropylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (S)-9-cyklopropyl-7-(3-(1-(cyklopropylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 7-(3-(aminometyl)-4-metylpyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 30

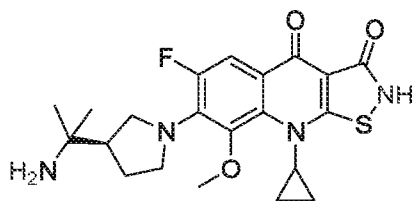
- (R)-7-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (R)-7-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 5 (R)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-(3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (R)-9-cyklopropyl-8-metoksy-7-(3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 10 1-(9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-3,4-diokso-2,3,4,9-tetrahydroisotiazolo[5,4-b]kinolin-7-yl)-4-metylpyrrolidin-3-karbonitril;
- (S)-9-cyklopropyl-7-(3-((cyklopropylamino)metyl)pyrrolidin-1-yl)-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (R)-7-(3-(1-aminoetyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 15 (R)-9-cyklopropyl-8-metoksy-7-(3-(1-(metylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 7-(3-(aminometyl)azetidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 7-(3-aminoazetidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 20 9-cyklopropyl-7-(3-(etylamino)azetidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-((R)-3-((R)-1-(metylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 25 9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-((R)-3-((S)-1-(metylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 7-(3-amino-3-(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 7-((R)-3-((R)-1-aminoetyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 30

7-((R)-3-((S)-1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;

(R)-9-cyklopropyl-6-fluor-7-(3-(1-(isopropylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion; eller

5 (R)-7-(3-(1-(cyklopentylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion.

Spesielt foretrukket er forbindelse ifølge krav 24 med formel



10

eller dens farmasøytisk akseptable salt.

Oppfinnelsen omfatter videre farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse eller salt ifølge hvilket som helst av kravene 1-25 sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer, fortynningsmiddel eller tilsetningsmiddel.

15

Videre omfatter oppfinnelsen farmasøytisk preparat ifølge Krav 26, hvor preparatet er formulert som en injiserbar væske, en aerosol, en krem, en gel, en pille, en kapsel, en tablett, en sirup, et transdermalt plaster eller en oftalmisk løsning.

Oppfinnelsen omfatter videre farmasøytisk preparat ifølge krav 27, hvor preparatet er formulert som en oftalmisk løsning.

20

Oppfinnelsen omfatter også forbindelse eller salt ifølge hvilket som helst av kravene 1-25 for bruk som medikament.

Oppfinnelsen omfatter også forbindelse eller salt ifølge hvilket som helst av kravene 1-25 eller farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 26-28 for anvendelse i behandling eller forebygging av en bakteriell eller protozoal infeksjon.

25

Oppfinnelsen omfatter voidere forbindelse eller salt ifølge hvilket som helst av kravene 1-25 eller farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 26-28 hvor infeksjonen er en S. Aureus infeksjon og pasienten er en menneskepasient.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

KJEMISK BESKRIVELSE OG TERMINOLOGI

Før oppfinnelsen legges frem i detalj, kan det være nyttig å gi definisjoner av visse betegnelser som skal anvendes her. Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er generelt beskrevet ved anvendelse av standard nomenklatur.

Disse definisjonene gjelder om ikke på annen måte definert i kravene.

I visse situasjoner kan forbindelsene med Formel A og Formel B inneholde én eller flere asymmetriske elementer så som stereogene senter, stereogene akser og lignende, f.eks. asymmetriske karbonatomer, slik at forbindelsene kan eksistere i forskjellige stereoisomere former. Disse forbindelsene kan for eksempel være racemater eller optisk aktive former. For forbindelser med to eller flere asymmetriske elementer, kan disse forbindelsene i tillegg være blandinger av diastereomerer. For forbindelser som har asymmetriske senter, skal det forstås at alle de optiske isomerene og blandingen derav er innbefattet. I tillegg kan forbindelser med karbon-karbon dobbeltbindinger forekomme i Z- og E-former, med alle isomere former av forbindelsene, innbefattet i foreliggende oppfinnelse. I disse situasjonene kan de enkelte enantiomerene, dvs. optisk aktive former oppnås ved asymmetrisk syntese, syntese fra optisk rene forløpere eller ved spaltning av racematene. Spaltning av racematene kan også oppnås, for eksempel ved konvensjonelle metoder, så som krystallisering i nærvær av et oppløsningsmiddel eller kromatografi, ved anvendelse av, for eksempel en chiral HPLC-kolonne.

Hvor en forbindelse eksisterer i forskjellige tautomere former, er ikke oppfinnelsen begrenset til en enkelt av de spesielle tautomerene, men omfatter snarere alle tautomere former.

Foreliggende oppfinnelse skal omfatte alle isotoper av atomer som forekommer i foreliggende forbindelser. Isotoper omfatter de atomer som har samme atomnummer men forskjellig massetall. Ved generelle eksempel og uten begrensning, omfatter isotoper av hydrogen, tritium og deuterium og isotoper av karbon omfatter ^{11}C , ^{13}C og ^{14}C .

Visse forbindelser er beskrevet her ved anvendelse av en generell formel som omfatter variabler, f.eks. R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , A_8 og R_9 . Hvis ikke spesifisert på annen

måte, er hver variable innen en slik formel definert uavhengig av andre variabler. Således, hvis en gruppe sies å være substituert, f.eks. med 0 - 2 R*, deretter kan nevnte gruppe være substituert med opptil to R*-grupper og R* på hver forekomst velges uavhengig fra definisjonen av R*. Dessuten er kombinasjoner av substituent

5 og/eller variabler bare tillatt hvis slike kombinasjoner resulterer i stabile forbindelser. Når en gruppe er substituert med en "okso" substituent, erstatter en karbonylbinding to hydrogenatomer på et karbon. En "okso" substituent på en aromatisk gruppe eller heteroaromatisk gruppe, ødelegger den aromatiske karakteren for den gruppen, f.eks. et pyridyl substituert med okso er et pyridon.

10 Betegnelsen "substituert," slik som anvendt her, betyr at et enkelt eller flere hydrogenener på det benevnte atomet eller gruppen, erstattes med et utvalg fra den angitte gruppen, forutsatt at det benevnte atomets normale valens ikke overskrides. Når en substituent er okso (dvs. =O), da erstattes 2 hydrogenener på atomet. Kombinasjoner av substituent og/eller variabler er tillatt bare hvis slike

15 kombinasjoner resulterer i stabile forbindelser eller anvendelige syntetiske mellomprodukter. En stabil forbindelse eller stabil struktur menes å innebære en forbindelse som er tilstrekkelig robust til å overleve isolering fra en reaksjonsblanding og påfølgende utforming til et effektivt terapeutisk middel. Hvis ikke spesifisert på annen måte, benevnes substituent inn til kjernestrukturen. For eksempel skal det

20 forstås at når (cykloalkyl)alkyl er listet opp som en mulig substituent, er alkyl delen bindingspunktet for denne substituenten til kjernestrukturen.

Unntaket for å oppgi substituent inn i ringen, er når den substituerte listes opp med en kort strek ("-") eller dobbeltbinding ("=") som ikke er mellom to bokstaver eller symboler. I det tilfellet anvendes den korte streken eller

25 dobbeltbindingssymbolet for å indikere et bindingspunkt for en substituent. For eksempel er -CONH₂ tilknyttet gjennom karbonatomet.

Som anvendt her, skal "alkyl" omfatte både forgrenede og rettkjedede, mettede, alifatiske hydrokarbongrupper, som har det spesifiserte antall karbonatomer. Således omfatter betegnelsen C₁-C₆alkyl, som anvendt her, alkylgrupper som har fra

30 1 til ca. 6 karbonatomer. Når C₀-C_nalkyl blir anvendt her sammen med en annen gruppe, for eksempel (aryl)C₀-C₄alkyl, er den angitte gruppen, i dette tilfellet aryl,

enten direkte bundet av en enkel, kovalent binding (C_0) eller tilknyttet med en alkylkjede som har det spesifiserte antallet karbonatomer, i dette tilfellet fra 1 til ca. 4 karbonatomer. Eksempler på alkyl omfatter metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, n-pentyl og sek-pentyl.

5 “Alkenyl” som anvendt her, indikerer en hydrokarbonkjede av enten en lineær eller forgrenet konfigurasjon, som har én eller flere karbon-karbon dobbeltbindinger, som kan forekomme på hvilket som helst stabilt punkt langs kjeden. Eksempler på alkenylgrupper omfatter etenyl og propenyl.

10 “Alkynyl” som anvendt her, indikerer en hydrokarbonkjede av enten en lineær eller forgrenet konfigurasjon, som har én eller flere trippel karbon-karbon bindinger som kan forekomme i hvilket som helst stabilt punkt langs kjeden, så som etynyl og propynyl.

15 “Alkoksy” representerer en alkylgruppe som definert ovenfor med det angitte antall karbonatomer tilknyttet gjennom en oksygenbro. Eksempler på alkoksy omfatter metoksy, etoksy, n-propoksy, i-propoksy, n-butoksy, 2-butoksy, t-butoksy, n-pentoksy, 2-pentoksy, 3-pentoksy, isopentoksy, neopentoksy, n-heksoksy, 2-heksoksy, 3-heksoksy og 3- metylpentoksy. En “(alkoksy)alkylgruppe er en alkoksygruppe som definert her, som er tilknyttet gjennom dens oksygenatom til en alkylbro, hvor bindingspunktet til den substituerte gruppen er
20 i alkylgruppen.

“Alkanoyl” indikerer en alkylgruppe som definert ovenfor, tilknyttet gjennom en keto ($-(C=O)-$) bro. Alkanoylgrupper har det angitte antall karbonatomer, med karbonet fra ketogruppen innbefattet i de talte karbonatomene. For eksempel er en C_2 alkanoylgruppe en acetylgruppe som har formelen $CH_3(C=O)-$.

25 Som anvendt her, indikerer betegnelsene “mono- eller di-alkylamino” og “mono- og di-alkylamino” sekundære eller tertiære alkylaminogrupper, hvor alkylgruppene er som definert ovenfor og har det angitte antall karbonatomer. Bindingspunktet for alkylaminogruppen er på nitrogenet. Eksempler på mono- og di-alkylaminogrupper omfatter etylamino, dimetylamino og metyl-propyl-amino. En
30 mono- eller di- $(C_3-C_6\text{alkyl})(C_0-C_4\text{alkyl})$ aminogruppe er en alkylaminosubstituent hvor en første alkylgruppe velges fra $C_3-C_6\text{alkyl}$ og en andre alkylgruppe velges fra C_0-

C₄alkyl, hvor C₀ indikerer fravær av en andre alkylgruppe, dvs. et mono-C₃-C₆alkylamino.

Betegnelsen "mono- eller di-alkylkarbamat" indikerer 1 eller 2 uavhengig valgte alkylgrupper, som definert ovenfor, tilknyttet gjennom en karbamat

5 (-O(C=O)NRR)-binding hvor R representerer alkylgruppene. Monoalkylkarbamat-grupper har formelen (-O(C=O)NHR).

Betegnelsen "alkylester" indikerer en alkylgruppe som definert ovenfor, tilknyttet gjennom en esterbinding. Esterbindingen kan være i den ene eller den andre orienteringen, f.eks. en gruppe med formelen -O(C=O)alkyl eller en gruppe med

10 formelen -(C=O)Oalkyl.

Betegnelsen "mono-, di- eller tri-alkylhydrazinyl" indikerer fra 1 til 3 uavhengig valgte alkylgrupper som definert ovenfor, tilknyttet gjennom en enkel-bundet nitrogen-nitrogen binding. Minst én av alkylgruppene er bundet til terminal-nitrogenet (nitrogenet ikke bundet til kjernestrukturen). Når betegnelsen mono- eller di-

15 alkylhydrazinyl anvendes, er bare terminalnitrogenet alkylsubstituert. Eksempler på alkylhydrazinylgrupper omfatter 2-butyl-1-hydrazinyl, 2-butyl-2-metyl-1-hydrazinyl og 1,2-dimetyl-2-propyl-1-hydrazinyl.

Betegnelsen "alkylsulfonat" indikerer en alkylgruppe som definert ovenfor, tilknyttet gjennom en sulfonatbinding (f.eks. en gruppe med -S(=O)₂O-alkyl).

20 Betegnelsen "alkyltio" indikerer en alkylgruppe som definert ovenfor, tilknyttet gjennom en svovelbinding, dvs. en gruppe med formelen alkyl-S-. Eksempler omfatter etyltio og pentyltio.

Som anvendt her, indikerer betegnelsen "aminoalkyl" en alkylgruppe som definert ovenfor, substituert med minst én aminosubstituent. Tilsvarende indikerer
25 betegnelsen "hydroksyalkyl", en alkylgruppe som definert ovenfor, substituert med minst én hydroksylsubstituent. I visse tilfeller kan alkylgruppen fra aminoalkylet eller hydroksyalkylgruppen, være ytterligere substituert.

Som anvendt her, indikerer betegnelsen "aryl", aromatiske grupper som bare inneholder karbon i den aromatiske ringen eller ringene. Typiske arylgrupper
30 inneholder 1 til 3 atskilte, kondenserte eller pendantsringer og fra 6 til ca. 18 ringatomer, uten heteroatomer som ringelementer. Når angitt, kan slike arylgrupper

være ytterligere substituert med karbon- eller ikke-karbonatomer eller grupper. Slik substitusjon kan omfatte fusjon til en 5 til 7-leddet mettet cyklisk gruppe som eventuelt inneholder 1 eller 2 heteroatomer, uavhengig valgt fra N, O og S, for å danne, for eksempel en 3,4-metylendioksy-fenylgruppe. Arylgrupper omfatter for eksempel fenyl, naftyl, som omfatter 1-naftyl og 2-naftyl og bi-fenyl.

I betegnelsen "(aryl)alkyl," er aryl og alkyl som definert ovenfor og bindingspunktet er på alkylgruppen. Denne betegnelsen omfatter benzyl, fenyletyl og piperonyl. Likeledes, i betegnelsen (aryl)karbohydryl, er aryl og karbohydryl som definert ovenfor og bindingspunktet er på karbohydrylgruppen, for eksempel en fenylpropen-1-ylgruppe. Tilsvarende, i betegnelsen (aryl)alkoksy, er aryl og alkoksy som definert ovenfor og bindingspunktet er gjennom oksygenatomet fra alkoksygruppen; hvis alkoksyet er et C₀alkoksy, er arylet tilknyttet gjennom en oksygenbro.

"Karbohydryl" som anvendt her, omfatter både forgrenede og rettkjedede hydrokarbongrupper, som er mettet eller umettet, som har det spesifiserte antall karbonatomer. Når C₀-C_nkarbohydryl blir anvendt her sammen med en annen gruppe, for eksempel (cykloalkyl)C₀-C₄karbohydryl, er den angitte gruppen, i dette tilfellet cykloalkyl, enten direkte bundet med en enkel, kovalent binding (C₀) eller tilknyttet gjennom en karbohydrylkjede, så som en alkylkjede, som har det spesifiserte antall karbonatomer, i dette tilfellet fra 1 til ca. 4 karbonatomer. Eksempler på karbohydrylgrupper omfatter C₁-C₆alkyl, så som metyl eller 5-butyl, C₂-C₆alkynyl slik og heksynyl og C₂-C₆ alkenyl, så som 1-propenyl.

"Cykloalkyl" som anvendt her, indikerer en mettet hydrokarbon-ringgruppe, som bare har karbon ringatomer og som har det spesifiserte antall karbonatomer, vanligvis fra 3 til ca. 8 ring karbonatomer eller fra 3 til ca. 7 karbonatomer. Eksempler på cykloalkylgrupper omfatter cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl eller cykloheksyl, så vel som brodannede eller innesluttete, mettede ringgrupper så som norboran eller adamantan.

"Cykloalkenyl" som anvendt her, indikerer en umettet, men ikke aromatisk, hydrokarbonring som har minst én karbon-karbon dobbeltbinding. Cykloalkenylgrupper inneholder fra 4 til ca. 8 karbonatomer, vanligvis fra 4 til ca. 7

karbonatomer. Eksempler omfatter cykloheksenyl og cyklobutenyl.

I betegnelse " (cykloalkyl)alkyl," " (cykloalkyl)karbohydryl," og " (cykloalkyl)alkoksy", er betegnelse cykloalkyl, alkyl, karbohydryl og alkoksy som definert ovenfor og bindingspunktet er på alkylet, karbohydrylet eller alkoksygruppen
5 henholdsvis. Disse betegnelse omfatter eksempler så som syklopropylmetyl, sykloheksylmetyl, sykloheksylpropenyl og syklopentylethyoksy (skal være syklopentyletoksy?).

I betegnelse " (cykloalkenyl)alkyl" og " (cykloalkenyl)karbohydryl", er betegnelse cykloalkenyl, alkyl og karbohydryl som definert ovenfor og
10 bindingspunktet er på alkyl- eller karbohydrylgruppen henholdsvis. Disse betegnelse omfatter eksempler så som syklobutenylmetyl, sykloheksenylmetyl og sykloheksylpropenyl.

"Halogenalkyl" indikerer både forgrenede og rettkjedede, mettede alifatiske, hydrokarbongrupper som har det spesifiserte antall karbonatomer, substituert med 1
15 eller flere halogenatomer, generelt opp til det maksimalt tillatte antallet av halogenatomer. Eksempler på halogenalkyl omfatter trifluormetyl, difluormetyl, 2-fluoretyl og pentafluoretyl.

"Halogenalkoksy" indikerer en halogenalkylgruppe, slik som definert ovenfor, tilknyttet gjennom en oksygenbro.

20 "Halo" eller "halogen" som anvendt her, angir fluor, klor, brom eller jod.

Som anvendt her indikerer "heteroaryl" en stabil 5- til 7-leddet monocyklisk eller 7- til 10-leddet bicyklisk heterocyklisk ring som inneholder minst 1 aromatisk ring som inneholder fra 1 til 4 eller fortrinnsvis fra 1 til 3, heteroatomer valgt fra N, O og S, med gjenværende ringatomer som karbon. Når det totale antallet av S- og O-atomer i
25 heteroarylgruppen overstiger 1, er disse heteroatomene ikke i nabostilling til hverandre. Det foretrekkes at det totale antallet av S- og O-atomer i heteroarylgruppen ikke er mer enn 2. Det er spesielt foretrukket at det totale antallet av S- og O-atomer i heteroarylgruppen ikke er mer enn 1. Et nitrogenatom i en heteroarylgruppe kan eventuelt være kvaternisert. Når angitt, kan slike
30 heteroarylgrupper være ytterligere substituert med karbon- eller ikke-karbonatomer eller grupper. Slik substitusjon kan omfatte fusjon til en 5 til 7-leddet mettet, cyklisk

gruppe som eventuelt inneholder 1 eller 2 heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S, for å danne, for eksempel en [1,3]dioksolo[4,5-c]pyridylgruppe. Eksempler på heteroarylgrupper omfatter pyridyl, indolyl, pyrimidinyl, pyridiziny, pyrazinyl, imidazolyl, oksazolyl, furanyl, tiofenyl, tiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoksazolyl, kinolinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, benz[b]tiofenyl, isokinolinyl, kinazoliny, kinoksaliny, tienyl, isoindolyl og 5,6,7,8-tetrahydroisokinolin.

I betegnelse "heteroarylalkyl" og "(heteroaryl)karbohydyl," er heteroaryl, alkyl og karbohydyl som definert ovenfor og bindingspunktet er på alkyl- eller karbohydylgruppen henholdsvis. Disse betegnelse omfatter slike eksempler som pyridylmetyl, tiofenylmetyl og (pyrrolyl)1-etyl.

Betegnelsen "heterocykloalkyl" indikerer en mettet, cyklisk gruppe som inneholder fra 1 til ca. 3 heteroatomer valgt fra N, O og S, med gjenværende ringatomer som karbon. Heterocykloalkylgrupper har fra 3 til ca. 8 ringatomer og har mer typisk fra 5 til 7 ringatomer. Eksempler på heterocykloalkylgrupper, omfatter morfoliny, piperazinyl, piperidinyl og pyrrolidinylgrupper. Et nitrogen i en heterocykloalkylgruppe kan eventuelt være kvaternisert.

Betegnelsen "heterocyklisk gruppe" indikerer en 5 - 6 leddet mettet, delvis umettet, eller aromatisk ring som inneholder fra 1 til ca. 4 heteroatomer, valgt fra N, O og S, med gjenværende ringatomer som karbon eller et 7 - 10 leddet bicyklisk mettet, delvis umettet eller aromatisk heterocyklisk ringsystem som inneholder minst 1 heteroatom i de to ringsystemene valgt fra N, O og S og som inneholder opptil ca. 4 heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S i hver ring av de to ringsystemene. Hvis ikke annet er angitt, kan den heterocykliske ringen være bundet til dens pendantgruppe ved hvilket som helst heteroatom eller karbonatom som resulterer i en stabil struktur. Når angitt, kan de heterocykliske ringene som er beskrevet her, være substituert på karbon eller på et nitrogenatom hvis den resulterende forbindelse er stabil. Et nitrogenatom i den heterocykliske gruppen kan eventuelt være kvaternisert. Det foretrekkes at det totale antallet av heteroatomer i en heterocyklisk gruppe ikke er mer enn 4 og at det totale antallet av S- og O-atomer i en heterocyklisk gruppe ikke er mer enn 2, mer foretrukket, ikke mer enn 1. Eksempler på heterocykliske grupper omfatter, pyridyl, indolyl, pyrimidinyl, pyridiziny, pyrazinyl, imidazolyl, oksazolyl,

furanyl, tiofenyl, tiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoksazolyl, kinolinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, benz[b]tiofenyl, isokinolinyl, kinazoliny, kinoksaliny, tienyl, isoindolyl, dihydroisoindolyl, 5,6,7,8-tetrahydroisokinolin, pyridinyl, pyrimidinyl, furanyl, tienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrrolidinyl, morfolinyl, piperazinyl, piperidinyl og pyrrolidinyl.

- 5 Ytterligere eksempler på heterocykliske grupper omfatter ftalazinyl, oksazolyl, indoliziny, indazolyl, benzotiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoisoksolyl, dihydro-benzodioxiny, oksadiazolyl, tiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oksazolopyridinyl, imidazopyridinyl, isotiazolyl, naftyridinyl, cinnolinyl, karbazolyl, beta-karbolinyl, isokromanyl, kromanonyl, kromanyl, tetrahydroisokinolinyl, isoindolinyl,
- 10 isobenzotetrahydrofuranyl, isobenzotetrahydrotienyl, isobenzotienyl, benzoksazolyl, pyridopyridinyl, benzotetrahydrofuranyl, benzotetrahydrotienyl, purinyl, benzodioksolyl, triazinyl, fenoksazinyl, fenotiazinyl, 5 pteridinyl, benzotiazolyl, imidazopyridinyl, imidazotiazolyl, dihydrobenzisoksazinyl, benzisoksazinyl, benzoksazinyl, dihydrobenzisotiazinyl, benzopyranyl, benzotiopyranyl, kumarinyl,
- 15 isokumarinyl, kromanyl, tetrahydrokinolinyl, dihydrokinolinyl, dihydrokinolinonyl, dihydroisokinolinonyl, dihydrokumarinyl, dihydroisokumarinyl, isoindolinonyl, benzodioksanyl, benzoksazolinonyl, pyrrolyl-N-oksid, pyrimidinyl-N-oksid, pyridazinyl-N-oksid, pyrazinyl-N-oksid, kinolinyl-N-oksid, indolyl-N-oksid, indolinyl N oksid, isokinolyl-N-oksid, kinazoliny-N-oksid, kinoksaliny-N-oksid, ftalazinyl-N-oksid,
- 20 imidazolyl-N-oksid, isoksazolyl-N-oksid, oksazolyl-N-oksid, tiazolyl-N-oksid, indoliziny N oksid, indazolyl-N-oksid, benzotiazolyl-N-oksid, benzimidazolyl-N-oksid, pyrrolyl-N-oksid, oksadiazolyl-N-oksid, tiadiazolyl-N-oksid, tetrazolyl-N-oksid, benzotiopyranyl-S-oksid og benzotiopyranyl-S,S-dioksid.

- Som anvendt her er "Aktive midler", forbindelser som har farmasøytisk nytte,
- 25 f.eks. kan anvendes for å behandle en pasient som lider av en sykdom eller tilstand eller kan anvendes profylaktisk for å forhindre begynnelse av en sykdom eller tilstand hos en pasient, eller som kan anvendes for å forbedre den farmasøytiske aktiviteten til andre forbindelser.

- "Farmasøytiske preparater" er preparater som omfatter minst ett aktivt middel,
- 30 så som en forbindelse eller salt av Formel A eller Formel B og minst én annen substans, så som en bærer, tilsetningsmiddel eller fortynningsmiddel. Farmasøytiske

preparater tilfredsstillende U.S. FDA's GMP (good manufacturing practice) standarder for humane eller ikke-humane medikamenter.

“Salter” av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, omfatter uorganiske og organiske syre- og baseaddisjonssalter. Saltene av foreliggende forbindelser kan syntetiseres fra en stamforbindelse som inneholder en basisk eller sur gruppe, ved konvensjonelle kjemiske metoder. Generelt kan slike salter fremstilles ved omsetning av frie syreformer av disse forbindelsene, med en støkiometrisk mengde av den passende basen (så som Na-, Ca-, Mg- eller K- hydroksid, karbonat, bikarbonat eller lignende) eller ved omsetning av frie baseformer av disse forbindelsene med en støkiometrisk mengde av den passende syren. Slike reaksjoner blir typisk utført i vann eller i et organisk løsningsmiddel eller i en blanding av de to. Generelt foretrekkes ikke-vandige media som eter, etylacetat, etanol, isopropanol eller acetonitril, hvor det er gjennomførbart. Salter av foreliggende forbindelser omfatter dessuten solvater av forbindelsene og av forbindelsesaltene.

“Farmasøytisk akseptable salter” omfatter derivater av de beskrevne forbindelsene, hvor stamforbindelsen modifiseres ved å fremstille ikke-toksiske syre- eller basesalter derav og dessuten angir farmasøytisk akseptable solvater av slike forbindelser og slike salter. Eksempler på farmasøytisk akseptable salter omfatter, mineral eller organiske syresalter av basiske residuumer, så som aminer; alkali eller organiske salter av sure residuumer så som karboksylsyrer. De farmasøytisk akseptable saltene omfatter de konvensjonelle, ikke-toksiske saltene og de kvaternære ammoniumsaltene av den dannede stamforbindelsen, for eksempel fra ikke-toksiske uorganiske eller organiske syrer. For eksempel omfatter konvensjonelle ikke-toksisk syresalter de som er avledet fra uorganiske syrer så som saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovelsyre, sulfaminsyre, fosforsyre og salpetersyre; og saltene fremstilt fra organiske syrer så som eddiksyre, propionsyre, ravsyre, glykolsyre, stearinsyre, melkesyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, pamoinsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, fenyleddiksyre, glutaminsyre, benzosyre, salicylsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, sulfanilsyre, 2-acetoksybenzosyre, fumarsyre, toluensulfonsyre, metansulfonsyre, etandisulfonsyre, oksalsyre, isetionsyre, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ hvor n er 0 - 4. Lister over ytterligere

egnede salter kan finnes, f.eks. i *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1418 (1985).

Betegnelsen "terapeutisk effektive mengde" av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse, innebærer en mengde som er effektiv, når den administreres til et menneske- eller ikke-menneskepasient, for å gi en terapeutisk gevinst så som en forbedring av symptomer, f.eks. en mengde effektive for å redusere symptomene fra en mikrobiell infeksjon og eller en mengde som er tilstrekkelig til å redusere symptomene på en bakteriell, fungal eller protozoal infeksjon. Under visse omstendigheter vil en pasient som lider av en mikrobiell infeksjon ikke fremvise symptomer på å være infisert. Således er en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse også en mengde som er tilstrekkelig til å forhindre en betydelig økning eller betydelig redusere det påvisbare nivået av mikroorganisme eller antistoffer mot mikroorganismen i pasientens blod, serum, andre kroppsvæsker eller vev. Oppfinnelsen omfatter også forbindelser med Formel A og Formel B som medikament og for anvendelse i behandling og profylaktiske terapier. I sammenheng med profylaktisk eller forebyggende behandling er en "terapeutisk effektive mengde", en mengde som er tilstrekkelig til å betydelig redusere det behandlede dyrets risiko for å pådra seg en infeksjon fra en mikroorganisme. En betydelig reduksjon er enhver påvisbar negativ forandring som er statistisk signifikant, for eksempel kan statistisk signifikans måles i en standard parametrisk test for statistisk signifikans, så som Student's T-test, hvor $p < 0,05$.

ANTIMIKROBIELLE FORBINDELSER

Visse forbindelser med Formel A og Formel B har kraftig antibakteriell, antifungal og/eller antiprotozoal aktivitet. Spesielle forbindelser ifølge oppfinnelsen viser Minste Hemmende Konsentrasjoner (MIC) på 64 µg/ml eller mindre mot *Staphylococcus aureus* og/ eller *Eschericia coli* i et standardforsøk for å bestemme MIC av en forbindelse mot disse bakteriene, så som forsøket ga i Eksempel 9 nedenfor. Foretrukne forbindelser med Formel A og B viser MIC-verdier på 10 µg/ ml eller mindre mot *Staphylococcus aureus* og/ eller *Eschericia coli*. Mer foretrukket forbindelse med Formel A og B viser MIC-verdier på 4 µg/ml eller mindre eller enda

mer foretrukket 1 µg/ml eller mindre, mot *Staphylococcus aureus* og/ eller *Eschericia coli*.

Visse forbindelser med Formel A og Formel B er selektive antimikrobielle midler, som har evnen til å drepe eller hemme veksten eller reproduksjonen av mikrobielle organismer, mens de har liten eller ingen effekt på cellene hos fisk, 5 amfibier, reptiler, fugler eller pattedyr. Selektiviteten av forbindelser med Formel A og Formel B kan bedømmes ved å bestemme CC₅₀ (den konsentrasjonen hvor 50 % av cellene blir avlivet) for dyrkede celler fra et høyere dyr, slik som en fisk, reptiler, amfibie, fugl eller pattedyr. Visse forbindelser ifølge oppfinnelsen viser en CC₅₀ som 10 er større enn 100 mikromolar for pattedyrceller. Visse forbindelser ifølge oppfinnelsen viser en CC₅₀ større enn 100 mikromolar for dyrkede humane hepatocytter og viser også MIC-verdier på 64 µg/ml eller mindre, fortrinnsvis 10 µg/ml eller mindre eller mer foretrukket 4 µg/ml eller mindre eller enda mer foretrukket 1 µg/ml eller mindre mot *Staphylococcus aureus* og/ eller *Eschericia coli*.

15 Uten ønske om å være bundet til noen spesiell teori, er det antatt at de antimikrobielle egenskapene av forbindelser med Formel A og Formel B, skyldes evnen hos disse forbindelsene til å hemme aktiviteten til mikrobielle DNA-gyraser, mens de har liten eller ingen effekt på det analoge enzymet, topoisomerase II, som er til stede i høyere organismer. Visse foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen, er 20 100 ganger eller mer selektive for bakterielle DNA-gyraser enn for pattedyrs, spesielt humant, topoisomerase II.

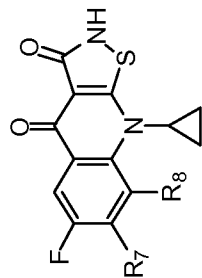
FORBINDELSER MED ØKT TERAPEUTISK SPEKTER

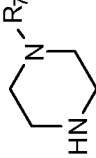
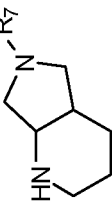
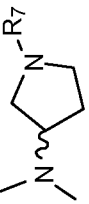
Det har blitt uventet oppdaget at substitusjon av forbindelser med Formel A og Formel 25 B med en metoksysubstituent i R₈-posisjonen øker den anti-mikrobielle aktiviteten av forbindelsen mot Methicillinresistent *Staphylococcus Aureus* bakterier, mens det på samme tid reduserer den cellulære toksisiteten av forbindelsen. Den samtidige økningen i forbindelsens aktivitet og reduksjon i forbindelsetoksisitet, tilveiebringer et større terapeutisk område for forbindelser med Formel A og Formel B hvor R₈ er 30 metoksy; dvs. doseområdet for slike forbindelser som vil frembringe fordelaktige effekter uten skadelige bivirkninger er øket. Anti-mikrobiell aktivitet bestemmes ved

anvendelse av et standard forsøk for å bestemme MIC av en forbindelse mot en methicillinresistent stamme av *Staphylococcus Aureus* bakterier, slik som forsøket ga i Eksempel 9 nedenfor. Terapeutisk område bestemmes ved anvendelse av en standard analyse av cytotoksisitet så som Alamar blue analysen ga i Eksempel 10.

- 5 Tabell I gir en sammenligning av antimikrobiell aktivitet og cellulær toksisitet av flere forbindelser som er beskrevet her, uten og med en metoksysubstituent i R₈-posisjon.

TABELL I



R ₇	R ₆ = F, R ₈ = H					R ₆ = F, R ₈ = Metoksy					Ganger Forbedring med R ₈ = Metoksy		
Struktur	Forb #	MRSA MIC	hep2 CC ₅₀	CC ₅₀ /MIC	Forb #	MRSA MIC	hep2 CC ₅₀	CC ₅₀ /MIC	MIC	CC ₅₀	CC ₅₀ /MIC		
	A ¹	3,3	6,6	2,0	38	4,8	27	7,1	0,87	4,1	3,6		
	46	4	4,7	1,2	45	2	93	46,5	2,00	19,8	39,6		
	114	2	3	1,5	49	4	68	17,0	0,50	22,7	11,3		
	52	0,38	0,55	1,4	53	0,1	8,5	85,0	3,80	15,5	58,7		

R ₇	R ₆ = F, R ₈ = H				R ₆ = F, R ₈ = Metoksy				Ganger Forbedring med R ₈ = Metoksy		
	Struktur	Forb #	MRSA MIC	hep2 CC ₅₀	CC ₅₀ /MIC	Forb #	MRSA MIC	hep2 CC ₅₀	CC ₅₀ /MIC	CC ₅₀	CC ₅₀ /MIC
		61	16	6,1	0,4	58	1,5	61	40,7	10,0	106,7
		64	1	3,1	3,1	63	0,42	11	26,2	3,5	8,4
		68	1	2,3	2,3	67	0,25	11	44,0	4,8	19,1
		80	2	0,57	0,3	76	0,13	27	216,0	47,4	757,9

¹Forbindelse A ble beskrevet av Abbott i US-patent nr. 5,071,848, innbefattet her som henvisning for dens skoloring angående forbindelse A.

MRSA-stammen som ble anvendt i denne undersøkelsen var ATCC 700699, fra ATCC, Manassas VA.

Hep2-celler er ATCC-katalognummer CCL-23, Manassas VA.

ANTI-MIKROBIELLE OG FARMASØYTISKE PREPARATER

Oppfinnelsen tilveiebringer anti-mikrobielle preparater, omfattende anti-bakterielle preparater, omfattende en forbindelse eller salt derav med Formel A eller Formel B, sammen med en bærer, fortynningsmiddel eller tilsetningsmiddel.

I visse utførelsesformer tilveiebringer oppfinnelsen farmasøytiske preparater som omfatter en forbindelse eller salt av salt derav med Formel A eller Formel B, sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer, fortynningsmiddel eller tilsetningsmiddel. Det farmasøytiske preparatet kan formuleres som hvilken som helst farmasøytisk anvendelige form, f.eks. som en aerosol, en krem, en gel, en pille, en kapsel, en tablett, en sirup, et transdermalt plaster eller en oftalmisk løsning.

Forbindelser og salter av Formel A og Formel B kan administreres som det rene kjemikaliet, men blir fortrinnsvis administrert som et farmasøytisk preparat eller formulering. Oppfinnelsen tilveiebringer følgelig farmasøytiske formuleringer som omfatter en forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt av Formel A eller Formel B, sammen med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere, tilsetningsmidler, adjuvans, fortynningsmiddel eller annen bestanddel.

Forbindelser med generell Formel A og Formel B kan administreres oralt, topisk, parenteralt, ved inhalering eller spray, sublingvalt, transdermalt, via bukkal administrering, rektalt, som en oftalmisk løsning eller på andre måter, i doseenhetsformuleringer som inneholder konvensjonelle, ikke-toksiske, farmasøytisk akseptable bærere, tilsetningsmidler, adjuvans og konstituenten.

I tillegg til temaforbindelsen, kan preparatene ifølge oppfinnelsen inneholde en farmasøytisk akseptabel bærer, én eller flere kompatible fast- eller væskefullstoff, fortynningsmidler eller innkapslende substanser, som er egnet for administrering til et dyr. Bærere må være av tilstrekkelig høy renhet og tilstrekkelig lav toksisitet for å kunne fremføre dem som egnet for administrering til dyret som behandles. Bæreren kan være inert eller det kan ha farmasøytiske fordeler i seg selv. Mengden av bærer som anvendes sammen med forbindelsen er tilstrekkelig til å gi en praktisk mengde av materiale for administrering pr. enhetsdose av forbindelsen.

Eksempler på farmasøytisk akseptable bærere eller komponenter derav er sukker, så som laktose, glukose og sukrose; stivelser, så som maisstivelse og

potetstivelse; cellulose og derivater derav, så som natriumkarboksymetylcellulose, etylcellulose og metylcellulose; pulverisert tragant; malt; gelatin; talk; faste glattemidler, så som stearinsyre og magnesiumstearat; kalsiumsulfat; vegetabiliske oljer, så som jordnøttolje, bomullsfrøolje, sesamolje, olivenolje og maisolje; polyoler så som propylenglykol, glycerin, sorbitol, mannitol og polyetylenglykol; alginsyre; emulgeringsmidler, så som the TWEENS; fuktemidler, lignende natriumlaurylsulfat; fargemidler; smaksgivende midler; tableletteringsmidler, stabiliseringsmidler; antioksidanter; konserveringsmidler; pyrogenfritt vann; isotonisk saltløsning; og fosfatbufferløsninger.

Spesielt innbefatter farmasøytisk akseptable bærere for systemisk administrering sukker, stivelser, cellulose og derivater derav, malt, gelatin, talk, kalsiumsulfat, vegetabiliske oljer, syntetiske oljer, polyoler, alginsyre, fosfatbufferløsninger, emulgeringsmidler, isotonisk saltløsning og pyrogenfritt vann. Foretrukne bærere for parenteral administrering omfatter propylenglykol, etyloleat, pyrrolidon, etanol og sesamolje.

Eventuelle aktive midler kan innbefattes i et farmasøytisk preparat, som ikke vesentlig griper inn i aktiviteten til forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse.

Effektive konsentrasjoner av én eller flere av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, som innbefatter farmasøytisk akseptable salter, estere eller andre derivater derav, blandes med en egnet farmasøytisk bærer, tilsetningsmidler, adjuvans eller konstituent. I tilfeller hvor forbindelsene viser utilstrekkelig oppløselighet, kan metoder anvendes for å solubilisere forbindelser. Slike metoder er kjent for fagfolk innen området og omfatter anvendelse av medløsningsmidler, så som dimetylsulfoksid (DMSO), anvendelse av overflateaktive midler, så som Tween eller oppløsning i vandig natriumbikarbonat. Derivater av forbindelsene, så som salter av forbindelsene eller promedikamenter av forbindelsene kan også anvendes for å formulere effektive farmasøytiske preparater.

Etter blanding eller tilsetning av forbindelsen(e) med Formel A og/eller Formel B, kan den resulterende blandingen være en løsning, suspensjon, emulsjon eller lignende. Formen av den resulterende blandingen avhenger av flere faktorer, som omfatter den tilsiktede administreringsmetoden og oppløseligheten av forbindelsen i

den valgte bæreren eller konstituenten. Den effektive konsentrasjonen som er tilstrekkelig til å forbedre symptomene fra den behandlede sykdommen, forstyrrelsen eller tilstanden, kan bestemmes empirisk.

De farmasøytiske preparatene som inneholder forbindelser med generell Formel A og/ eller Formel B, kan være i en form som er egnet for oral anvendelse, for eksempel som tabletter, pastiller, sugetabletter, vandige eller oljeaktige suspensjoner, dispergerbare pulver eller granuler, emulsjoner, harde eller myke kapsler eller siruper eller eliksirer. Preparater ment for oral anvendelse kan fremstilles i henhold til hvilken som helst metode som er kjent på området for fremstilling av farmasøytiske preparater, og slike preparater kan inneholde ett eller flere midler, så som søtningsmidler, smaksgivende midler, fargemidler og konserveringsmidler, i den hensikten å tilveiebringe farmasøytisk smakfulle og tiltalende preparater.

Orale formuleringer inneholder mellom 0,1 og 99 % av en forbindelse ifølge oppfinnelsen og vanligvis minst ca. 5 % (vekt %) av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse. Noen utførelsesformer inneholder fra ca. 25 % til ca. 50 % eller fra 5 % til 75 % av en forbindelse ifølge oppfinnelsen.

Flytende formuleringer

Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan tilsettes i orale flytende preparater så som vandige eller oljeaktige suspensjoner, løsninger, emulsjoner, siruper eller eliksirer, for eksempel. Videre kan formuleringer som inneholder disse forbindelsene presenteres som et tørt produkt for sammensetning med vann eller annen egnet konstituent før anvendelse. Slike flytende preparater kan inneholde konvensjonelle hjelpestoffer, så som suspenderingsmidler (f.eks. sorbitolsirup, metylcellulose, glukose/sukker, sirup, gelatin, hydroksetylcellulose, karboksymetylcellulose, aluminiumstearatgel og hydrogenert spiselige fett), emulgeringsmidler (f.eks. lecitin, sorbitanmonsoleat eller akasie), ikke-vandige konstituent, som kan omfatte spiselige oljer (f.eks. mandelolje, fraksjonert kokosnøttolje, silylestere, propylenglykol og etylalkohol) og konserveringsmidler (f.eks. metyl- eller propyl p-hydroksybenzoat og sorbinsyre).

Oralt administrerte preparater omfatter også flytende løsninger, emulsjoner, suspensjoner, pulvere, granuler, eliksirer, tinkturer og siruper. De farmasøytisk

akseptable bærerne som er egnet for fremstilling av slike preparater, er velkjent innen fagområdet. Orale formuleringer kan inneholde konserveringsmidler, smaksgivende midler, søtningsmidler, så som sukrose eller sakkarin, smaksmaskeringsmidler og fargemidler.

Typisk komponenter av bærere for siruper, eliksirer, emulsjoner og suspensjoner innbefatter etanol, glycerol, propylenglykol, polyetylen glykol, flytende sukrose, sorbitol og vann. Siruper og eliksirer kan formuleres med søtningsmidler, for eksempel glycerol, propylenglykol, sorbitol eller sukrose. Slike formuleringer kan også inneholde et lindrende middel.

Suspensjoner

For en suspensjon, omfatter typiske suspenderingsmidler metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose, AVICEL RC-591, tragant og natriumalginat; typiske fuktemidler omfatter lecitin og polysorbat 80; og typisk konserveringsmidler omfatter metylparaben og natriumbenzoat.

Vandige suspensjoner inneholder det/de aktive materialet/materialene i blanding med tilsetningsmidler som er egnet for fremstilling av vandige suspensjoner. Slike tilsetningsmidler er suspenderingsmidler, for eksempel natriumkarboksymetylcellulose, metylcellulose, hydropropylmetylcellulose, natriumalginat, polyvinylpyrrolidon, gummi tragant og gummi akasie; dispergering eller fuktemidler; kan være et naturlig forekommende fosfatid, for eksempel lecitin eller kondensasjonsprodukter av et alkylenoksid med fettsyrer, for eksempel polyoksyetylenstearat eller kondensasjonsprodukter av etylenoksid med langkjedede alifatiske alkoholer, for eksempel heptadecaetylenoksycetanol eller kondensasjonsprodukter av etylenoksid med partielle estere som er avledet fra fettsyrer og en heksitol, så som polyoksyetylen sorbitol suppleant eller kondensasjonsprodukter av etylenoksid med partielle estere som er avledet fra fettsyrer og heksitol anhydrid, for eksempel polyetylen sorbitan suppleant. De vandige suspensjonene kan også inneholde ett eller flere konserveringsmidler, for eksempel etyl eller n-propyl p-hydroksybenzoat.

Oljeaktige suspensjoner kan formuleres ved å suspendere de aktive bestanddelene i en vegetabilsk olje, for eksempel jordnøttolje, olivenolje, sesamolje

eller kokosnøttolje eller i en mineralolje så som flytende paraffin. De oljeaktige suspensjonene kan inneholde et fortykningsmiddel, for eksempel bivoks, hard paraffin eller cetylalkohol. Søtningsmidler så som de angitt ovenfor og smaksgivende midler kan tilsettes for å gi tiltalende orale preparater. Disse preparatene kan konserveres ved tilsetning av en antioksidant så som askorbinsyre.

Emulsjoner

Farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen kan også være i form av olje-i-vann emulsjoner. Den oljeaktige fasen kan være en vegetabilsk olje, for eksempel olivenolje eller jordnøttolje eller en mineralolje, for eksempel flytende paraffin eller blandinger av disse. Egnede emulgeringsmidler kan være naturlig forekommende gummier, for eksempel gummi akasie eller gummi tragant, naturlig forekommende fosfatider, for eksempel soyabønne, lecitin og estere eller partielle estere som er avledet fra fettsyrer og heksitol, anhydrider, for eksempel sorbitanmonoleat og kondensasjonsprodukter av de nevnte partielle estrene med etylenoksid, for eksempel polyoksyetylensorbitanmonoleat.

Dispergerbare pulver

Dispergerbare pulver og granuler som er egnet for fremstilling av en vandig suspensjon ved tilsetning av vann, gir den aktive bestanddelen i blanding med etispergerings- eller fuktemiddel, suspenderingsmiddel og ett eller flere konserveringsmidler. Egnede dispergerings- eller fuktemidler og suspenderingsmidler er eksemplifisert ved de som allerede er nevnt ovenfor.

Tabletter and Kapsler

Tabletter omfatter typisk konvensjonelle farmasøytisk kompatible adjuvans som inerte fortynningsmidler, så som kalsiumkarbonat, natriumkarbonat, mannitol, laktose og cellulose; bindemidler så som stivelse, gelatin og sukrose; desintegreringsmidler så som stivelse, alginsyre og croscarmelose; glattemidler så som magnesiumstearat, stearinsyre og talk. Flytfremmende midler, så som silisiumdioksid, kan anvendes for å forbedre strømningskarakteristika til pulverblandingen. Fargemidler, så som FD&C fargemidlene, kan tilsettes for utseende. Søtningsmidler og smaksgivende midler, så som aspartam, sakkarin, mentol, peppermynte og fruktsmaksmidler, er anvendelige adjuvans for tyggbare

tabletter. Kapsler (som innbefatter formuleringer for kontrollert og vedvarende frisetting) omfatter typisk én eller flere faste fortynningsmidler beskrevet ovenfor. Utvelgelsen av bærerkomponenter avhenger ofte av sekundære betraktninger som smak, kostnad og lagringsstabilitet.

Slike preparater kan også belegges ved konvensjonelle metoder, typisk med pH eller tidsavhengig belegg, slik at temaforbindelsen frigjøres i mage-tarm-kanalen i nærheten av det ønskede anvendelsesstedet eller ved forskjellige tidspunkter for å forlenge den ønskede virkningen. Slike doseformer innbefatter én eller flere av celluloseacetatftalat, polyvinylacetatftalat, hydroksypropyl metylcelluloseftalat, etylcellulose, Eudragitbelegg, vokser og skjellakk.

Formuleringer for oral anvendelse kan også tilbys som harde gelatinkapsler hvor den aktive bestanddelen blandes med et inert, fast fortynningsmiddel, for eksempel kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat eller kaolin eller som myke gelatinkapsler hvor den aktive bestanddelen blandes med vann eller et oljemedium, for eksempel jordnøttolje, flytende paraffin eller olivenolje.

Injiserbare og and Parenterale formuleringer

Farmasøytiske preparater kan være i form av en steril, injiserbar vandig eller oljeaktig suspensjon. Denne suspensjonen kan formuleres i henhold til kjent teknikk, ved anvendelse av de egnede dispergerings- eller fuktemidlene og suspenderingsmidlene som er nevnt ovenfor. Det sterile, injiserbare preparatet kan også være steril, injiserbar løsning eller suspensjon i et ikke-toksisk, parentalt akseptabelt fortynningsmiddel eller løsningsmiddel, for eksempel som en løsning i 1,3-butandiol. Blant de akseptable konstituentene og løsningsmidlene som kan anvendes, er vann, Ringers løsning og isotonisk natriumkloridløsning. Dertil er sterile, ikke-flyktige oljer anvendt konvensjonelt som et løsningsmiddel eller suspenderingsmedium. For dette formålet kan hvilken som helst smakløs, ikke-flyktig olje anvendes, innbefattet syntetiske mono- eller diglycerider. Dessuten er fettsyrer, så som oleinsyre, anvendelige ved fremstilling av injiserbare løsninger.

Forbindelser med Formel A og Formel B kan administreres parenteralt i et sterilt medium. Parenteral administrering omfatter subkutane injeksjoner, intravenøs, intramuskulær, intratekal injeksjon eller infusjonsteknikker. Medikamentet kan

avhengig av konstituenten og konsentrasjonen som anvendes, enten suspenderes eller oppløses i konstituenten. Fordelaktig kan adjuvans, så som lokale bedøvelsesmidler, konserveringsmidler og buffermidler oppløses i konstituenten. I preparater for parenteral administrering omfatter bæreren minst ca. 90 vekt % av det totale preparatet.

Stikkpiller

Forbindelser med Formel A og Formel B kan også administreres i form av stikkpiller for rektal administrering av medikamentet. Disse preparatene kan fremstilles ved blanding av medikamentet med et egnet, ikke-irriterende tilsetningsmiddel som er fast stoff ved normale temperaturer, men flytende ved rektal temperatur og derfor vil smelte i rektum for å frisetse medikamentet. Slike materialer er kakaosmør og polyetylenglykoler.

Topiske formuleringer

Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan formuleres for lokal eller topisk påføring, så som for topisk påføring på huden og slimhinnene, så som i øyet, i form av geler, kremer og lotioner og for påføring på øyet eller for intracisternal eller intraspinal anvendelse. Topiske preparater ifølge foreliggende oppfinnelse, kan være i hvilken som helst form som innbefatter for eksempel løsninger, kremer, salver, geler, lotioner, melkelignende preparater, rensemidler, fuktighetskremer, spraypreparater og hudplastre.

Slike løsninger kan formuleres som 0,01 % -10 % isotoniske løsninger, pH ca. 5 - 7, med passende salter. Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan også formuleres for transdermal administrering som et transdermalt plaster.

Topiske preparater som inneholder den aktive forbindelsen, kan blandes med en rekke bærermaterialer som er velkjent på området, så som for eksempel vann, alkoholer, aloe vera gel, allantoin, glycerin, vitamin A- og E-oljer, mineralolje, propylenglykol og PPG-2 myristylpropionat.

Andre materialer som er egnet for anvendelse i topiske bærere omfatter for eksempel myknere, løsningsmidler, fuktighetsbevarende midler, fortykningsmidler og pulver. Eksempler på hver av disse typene av materialer, som kan anvendes enkeltvis eller som blandinger av én eller flere materialer, er som følger:

Myknere, så som stearylalkohol, glycerylmonoricinoleat, glyceryl- monostearat, propan-1,2-diol, butan-1,3-diol, minkolje, cetylalkohol, isopropylisostearat, stearinsyre, iso-butylpalmitat, isocetylstearat, oleylalkohol, isopropyllaurat, heksyllaurat, decyloleat, oktadecan-2-ol, isocetylalkohol, cetylpalmitat, dimetylpolysiloksan, di-n-butyl sebacat, isopropyl myristat, isopropylpalmitat, isopropylstearat, butylstearat, polyetylenglykol, trietylenglykol, lanolin, sesamolje, kokosnøttolje, jordnøttolje, ricinusolje, acetylerte lanolinalkoholer, petroleum, mineralolje, butylmyristat, isostearinsyre, palmitinsyre, isopropyllinoleat, lauryllaktat, myristyllaktat, decyloleat og myristylmyristat; drivmidler, så som propan, butan, isobutan, dimetyleter, karbondioksid og dinitrogen-oksidi; løsningsmidler, så som etylalkohol, metylenklorid, isopropanol, ricinusolje, etylenglykol monoetyleter, dietylenglykol monobutyleter, dietylenglykol monoetyleter, dimetylsulfoksid, dimetylformamid, tetrahydrofuran; fuktighetsbevarende midler, så som glycerin, sorbitol, natrium 2-pyrrolidon-5-karboxylat, oppløselig kollagen, dibutylftalat og gelatin; og pulvere, så som kalk, talk, fullers jord, kaolin, stivelse, gummier, kolloidal silisiumdioksid, natriumpolyakrylat, tetraalkylammoniumsmektitter, trialkylarylammoniumsmektitter, kjemisk modifisert magnesiumaluminiumsilikat, organisk modifisert montmorillonittleire, hydratisert aluminiumsilikat, høydispers silika, karboksyvinylpolymer, natriumkarboksymetylcellulose og etylenglykolmonostearat.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også administreres topisk i form av liposome leveringssystemer, så som små unilamellære vesikler, store unilamellære vesikler og multilamellære vesikler. Liposomer kan dannes fra en rekke fosfolipider, så som kolesterol, stearylamin eller fosfatidylkolin.

Andre formuleringer

Andre preparater som er anvendelige for å oppnå systemisk levering av de foreliggende forbindelsene omfatter sublinguale, bukkale og nasale doseformer. Slike preparater omfatter typisk én eller flere oppløselige fyllmaterialer så som sukrose, sorbitol og mannitol og bindemidler så som akasie, mikrokrystallinsk cellulose, karboksymetylcellulose og hydroksypropyl metylcellulose. Flytfremmende midler, glattemidler, søtningsmidler, fargemidler, antioksidanter og smaksgivende

midler beskrevet ovenfor kan også være innbefattet.

Preparater for inhalering kan typisk gis i form av en løsning, suspensjon eller emulsjon som kan administreres som et tørt pulver eller i form av en aerosol ved anvendelse av et konvensjonelt drivmiddel (f.eks. diklordifluormetan eller triklorfluormetan).

Tilleggskomponenter

Preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også eventuelt omfatte en aktivitetsforbedrer. Aktivitetsforbedreren kan velges fra en rekke molekyler som virker på forskjellige måter for å forbedre antimikrobielle effekter av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse. Spesielle klasser av aktivitetforbedrere innbefatter hudpenetreringsforbedrere og absorpsjonsforbedrere.

Farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen, kan også inneholde ytterligere aktive midler som kan velges fra en rekke molekyler, som kan virke på forskjellige måter for å forbedre de antimikrobielle eller terapeutiske effektene av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse. Disse eventuelt andre aktive midlene, når de er til stede, anvendes typisk i preparatene ifølge oppfinnelsen, på et nivå i området fra ca. 0,01 % til ca. 15 %. Noen utførelsesformer inneholder fra ca. 0,1 % til ca. 10 vekt % av preparatet. Andre utførelsesformer inneholder fra ca. 0,5 % til ca. 5 vekt % av preparatet.

I alt det ovennevnte kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen administreres alene eller som blandinger, og preparatene kan dessuten omfatte ytterligere medikamenter eller tilsetningsmidler som er passende for indikasjonen.

METODER FOR BEHANDLING

Oppfinnelsen omfatter forbindelse eller salt ifølge hvilket som helst av kravene 1-25 for bruk som medikament.

Oppfinnelsen omfatter videre forbindelse eller salt ifølge hvilket som helst av kravene 1-25 eller farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 26-28 for anvendelse i behandling eller forebygging av en bakteriell eller protozoal infeksjon.

Oppfinnelsen omfatter også forbindelse eller salt ifølge hvilket som helst av kravene 1-25 eller farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 26-28

hvor infeksjonen er en *S. Aureus* infeksjon og pasienten er en menneskepasient.

Forbindelsene som er beskrevet her er anvendelige til forebygging og behandling av bakterieinfeksjoner i dyr. Dessuten kan forbindelser ifølge oppfinnelsen anvendes til å behandle en rekke tilstander som ikke tilskrives bakterieinfeksjoner. Disse omfatter sykdommer og lidelser forårsaket av soppinfeksjoner, mycoplasmainfeksjoner, protozoal-infeksjoner eller andre tilstander som involverer smittebærende organismer.

I noen tilfeller kan en effektiv mengde av en forbindelse med Formel A eller Formel B være en mengde som er tilstrekkelig til å redusere symptomene fra mikroorganismeinfeksjonen. Alternativt kan en effektiv mengde av en forbindelse med Formel a være en mengde som er tilstrekkelig til å betydelig redusere mengden av mikroorganismer eller antistoffer imot det detekterbare i en pasients vev eller kroppsvæsker.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan anvendes i metoder for behandling som omfatter å hemme reproduksjon av mikroorganismer *in vivo*, i et dyr med risiko for en mikroorganismeinfeksjon eller som lider av en slik infeksjon, ved administrering av en tilstrekkelig konsentrasjon på en forbindelse med Formel A eller Formel B, til å hemme bakteriell overlevelse *in vitro*. Med "tilstrekkelig konsentrasjon" av en forbindelse administrert til pasienten, menes konsentrasjonen av forbindelsen som er utnyttbar i dyrets system for å forebygge eller bekjempe infeksjonen. Slik en konsentrasjon kan bestemmes eksperimentelt, for eksempel ved å analysere blodkonsentrasjon av forbindelsen eller teoretisk, ved å beregne biotilgjengelighet. Mengden av en forbindelse som er tilstrekkelig til å forhindre bakteriell overlevelse *in vitro*, kan bestemmes med et konvensjonelt forsøk for bakteriell overlevelse, så som den Minste Hemmende Konsentrasjon (MIC). Forsøk beskrevet i Eksempel 9, som følger.

Oppfinnelsen omfatter også forbindelser med Formel A og Formel B for anvendelse i profylaktiske terapier. I sammenheng med profylaktisk eller preventativ behandling, er en effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, en mengde som er tilstrekkelig til å betydelig redusere det behandlede dyrets risiko for å pådra seg en mikroorganismeinfeksjon.

Forbindelser ifølge oppfinnelsen er spesielt anvendelige for behandling og forebygging av smittsome lidelser. Disse omfatter for eksempel: okulære infeksjoner så som konjunktivitt; urinveis- og genitalinfeksjoner, så som kompliserte urinveisinfeksjoner, akutte urinveis- og genitalinfeksjoner, så som pyelonefritt, cervikale gonokokkinfeksjoner, blærekatarr, chlamydia infeksjoner i urinrøret, cervikale chlamydiainfeksjoner, gonokokkinfeksjoner i urinrøret og prostatitt, respiratoriske infeksjoner, så som infeksjoner i de nedre luftveiene, akutt sinusitt, akutt forverring av kronisk bronkitt, smittsom lungebetennelse og sykehusfremkalt lungebetennelse, hudinfeksjoner, så som infeksjoner i hudstrukturen, brennkopper, follikulitt, byller, skåldet hudsyndrom og cellulitt og andre infeksjoner så som beninfeksjoner, leddinfeksjoner, smittende diaré, tyfoidfeber, underlivsinfeksjoner, gynekologiske infeksjoner, omfattende toksisk sjokksyndrom, bekkeninfeksjoner og post-kirurgiske infeksjoner.

De beskrevne forbindelsene er anvendelige for behandling av infeksjoner som er forårsaket av de følgende mikroorganismene:

Aerobe Gram-positive mikroorganismer: Omfattende *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* (omfattende methicillan *S. aureus*), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus haemolyticus*, og *Staphylococcus hominis*.

Aerobe Gram-negative mikroorganismer: Omfattende *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Salmonella typhi*, *Serratia marcescens*, *Shigella boydii*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*. *Acinetobacter Iwoffii*, *Aeromonas hydrophila*, *Edwardsiella tarda*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Legionella pneumophila*, *Pasteurella multocida*, *Salmonella enteritidis*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica* og *H. Pylorii*.

Ikke-bakterielle mikroorganismer: *Mycoplasma*, *Legionella* og *Chlamydia*.

Dosenivåer i størrelsen fra ca. 0,1 mg til ca. 140 mg pr. kg. kroppsvekt pr. dag, er anvendelige ved behandling av de ovenfor angitte tilstandene (ca. 0,5 mg til ca. 7 g pr. pasient pr. dag). Mengden av aktiv bestanddel som kan kombineres med bærermaterialene for å produsere en enkel doseform vil variere avhengig av verten som behandles og den spesielle administreringsmåten. Doseenhetsformer vil generelt inneholde mellom fra ca. 1 mg til ca. 500 mg av en aktiv bestanddel.

Dosehyppighet kan også variere avhengig av forbindelsen som anvendes og den spesielle sykdommen som behandles. Imidlertid, for behandling av mest smittsomme lidelser, foretrekkes et doseregime på 4 ganger daglig eller mindre og et doseregime på 1 eller 2 ganger daglig er spesielt foretrukket.

Det vil imidlertid forstås at det spesifikke dosenivået for hvilken som helst spesiell pasient, vil avhenge av en rekke faktorer som omfatter aktiviteten til den spesifikke forbindelsen som anvendes, alderen, kroppsvekt, generelle helse, kjønn, diett, tid for administrering, administreringsvei og utskillingshastighet, medikamentkombinasjon og alvorlighetsgraden av den spesielle sykdommen som underkastes terapi.

KOMBINASJONSADMINISTRERING

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også være anvendelige i kombinasjon med andre farmasøytisk aktive midler, så som antibakterielle midler, antivirale midler, antifungale midler, anti-inflammatoriske midler, interferon, efflukspumpeinhibitorer og beta-laktamaseinhibitorer. Antibiotiske midler omfatter hvilket som helst molekyl som viser en tendens til å forhindre, hemme eller destruere liv og som sådann, omfatter antibakterielle midler, antifungicider, antivirale midler og antiparasittiske midler.

Farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen, omfatter enkle doseformer som inneholder en forbindelse med Formel A og/eller Formel B og én eller flere andre aktive midler, doseformer som inneholder mer enn én forbindelse med Formel A og/eller Formel B og separat administrering av en forbindelse med Formel A og/eller Formel B med et annet aktivt middel.

De følgende aktive midlene, som er anvendelige i kombinasjoner, ifølge

oppfinnelsen, kan isoleres fra en organisme som produserer midlet eller fremstilles syntetisk ved metoder kjent for fagfolk på området medisinsk kjemi, eller anskaffet fra en kommersiell kilde.

Antibakterielle antibiotiske midler omfatter penicilliner, cefalosporiner, karbacefemer, cefamyciner, karbapenemer, monobactamer, aminoglykosider, glykopeptider, kinoloner, tetracykliner, makrolider og fluorkinoloner (se Tabell nedenfor). Eksempler på antibiotiske midler omfatter, Penicillin G (CAS Registry nr.: 61-33-6); Meticillin (CAS Registry nr.: 61-32-5); Nafcillin (CAS Registry nr.: 147-52-4); Oksacillin (CAS Registry nr.: 66- 79-5); Kloksacillin (CAS Registry nr.: 61-72-3); Dikloksacillin (CAS Registry nr.: 3116-76-5); Ampicillin (CAS Registry nr.: 69-53-4); Amokicillin (CAS Registry nr.: 26787-78-0); Ticarcillin (CAS Registry nr. : 34787-01-4); Karbenicillin (CAS Registry nr.: 4697-36-3); Mezlocillin (CAS Registry nr.: 51481-65-3); Azlocillin (CAS Registry nr.: 37091-66-0); Piperacillin (CAS Registry nr.: 61477-96-1); Imipenem (CAS Registry nr.: 74431-23-5); Aztreonam (CAS Registry nr.: 78110-38-0); Cephalogenthin (CAS Registry nr.: 153-61-7); Cefazolin (CAS Registry nr.: 25953-19-9); Cefaklor (CAS Registry nr.: 70356-03-5); Cefamandolformiat natrium (CAS Registry nr.: 42540-40-9); Cefoksitin (CAS Registry nr.: 35607-66-0); Cefuroksim (CAS Registry nr.: 55268-75-2); Cefonicid (CAS Registry nr.: 61270-58-4); Cefmetazol (CAS Registry nr.: 56796-20-4); Cefotetan (CAS Registry nr.: 69712-56-7); Cefprozil (CAS Registry nr.: 92665-29-7); Lorakarbef (CAS Registry nr.: 121961-22-6); Cefetamet (CAS Registry nr.: 65052-63-3); Cefoperazon (CAS Registry nr.: 62893-19-0); Cefotaksim (CAS Registry nr.: 63527-52-6); Ceftizoksime (CAS Registry nr.: 68401-81-0); Ceftriaxon (CAS Registry nr.: 73384-59-5); Ceftazidim (CAS Registry nr. : 72558-82-8); Cefepim (CAS Registry nr.: 88040-23-7); Cefixim (CAS Registry nr.: 79350-37-1); Cefpodoksime (CAS Registry nr.: 80210-62-4); Cefsulodin (CAS Registry nr.: 62587-73-9); Fleroksacin (CAS Registry nr.: 79660-72-3); Nalidiksinsyre (CAS Registry nr.: 389-08-2); Norfloksacin (CAS Registry nr.: 70458-96-7); Ciprofloksacin (CAS Registry nr.: 85721-33- 1); Ofloksacin (CAS Registry nr.: 82419-36-1); Enoksacin (CAS Registry nr.: 74011-58-8); Lomefloksacin (CAS Registry nr.: 98079-51-7); Cinoksacin (CAS Registry nr.: 28657-80-9); Doksycyklin (CAS Registry nr.: 564-25-0); Minocyklin (CAS Registry nr.: 10118-90-8);

Tetracyklin (CAS Registry nr. : 60-54-8); Amikacin (CAS Registry nr.: 37517-28-5); Gentamicin (CAS Registry nr.: 1403-66-3); Kanamycin (CAS Registry nr.: 8063-07-8); Netilmicin (CAS Registry nr.: 56391-56-1); Tobramycin (CAS Registry nr.: 32986-56-4); Streptomycin (CAS Registry nr.: 57-92-1); Azitromycin (CAS Registry nr.: 83905-01-5); Claritromycin (CAS Registry nr.: 81103-11-9); Erytromycin (CAS Registry nr.: 114-07-8); Erytromycinstolat (CAS Registry nr.: 3521-62-8); Erytromycin-etylsuccinat (CAS Registry nr.: 41342-53-4); Erytromycinglucoheptonat (CAS Registry nr.: 23067-13-2); Erytromycinlactobionat (CAS Registry nr.: 3847-29-8); Erytromycinstearat (CAS Registry nr.: 643-22-1); Vancomycin (CAS Registry nr.: 1404- 90-6); Teikoplanin (CAS Registry nr.: 61036-64-4); Kloramfenikol (CAS Registry nr.: 56-75-7); Klindamycin (CAS Registry nr.: 18323-44-9); Trimetoprim (CAS Registry nr.: 738-70-5); Sulfametoksazol (CAS Registry nr.: 723-46-6); Nitrofurantoin (CAS Registry nr.: 67-20-9); Rifampin (CAS Registry nr.: 13292-46-1); Mupirocin (CAS Registry nr.: 12650-69-0); Metronidazol (CAS Registry nr.: 443-48-1); Cefaleksin (CAS Registry nr.: 15686-71-2); Roksitromycin (CAS Registry nr.: 80214-83-1); Co-amoxiclavuanat; kombinasjoner av Piperacillin og Tazobactam; og deres forskjellige salter, syrer, baser og andre derivater.

Antifungale midler omfatter Amfotericin B, Kandisidin, Dermostatin, Filipin, Fungikromin, Hachimycin, Hamycin, Lucensomycin, Mepartricin, Natamycin, Nystatin, Pecilocin, Perimycin, Azaserin, Griseofulvin, Oligomyciner, Neomycin, Pyrrolnitrin, Siccanin, Tubercidin, Viridin, Butenafin, Naftifin, Terbinafin, Bifonazol, Butokonazol, Klordantoin, Klormidazol, Clokonazol, Clotrimazol, Ekonazol, Enilkonazol, Fentikonazol, Flutrimazol, Isokonazol, Ketokonazol, Lanokonazol, Mikonazol, Omokonazol, Oksikonazol, Sertakonazol, Sulkonazol, Tiokonazol, Tolciklat, Tolindat, Tolnaftat, Fluconawle, Itrakonazol, Saperkonazol, Terkonazol, Acrisorcin, Amorolfin, Bifenamin, Bromsalisykloranilid, Buclosamid, Kalsiumpropionat, Klorfenesin, Ciclopiroks, Cloksykin, Coparaffinat, Diamthazol, Exalamid, Flucytosin, Halethazol, Heksetidin, Loflukarban, Nifuratel, Kaliumjodid, Propionsyre, Pyrition, Salisylanilid, Natriumpropionat, Sulbentin, Tenonitrozol, Triacetin, Ujotion, Undecylensyre og Sinkpropionat.

Antivirale midler omfatter Acyklovir, Cidofovir, Cytarabin, Dideoksyadenosin,

Didanosin, Edoksudin, Famciclovir, Floksuridin, Ganciclovir, Idoksuridin, Inosin Pranobex, Lamivudin, MADU, Penciclovir, Sorivudin, Stavudin, Trifluridin, Valacyklovir, Vidarabin, Zalcitabin, Zidovudin, Acemannan, Acetylleucin, Amantadin, Amidinomycin, Delavirdin, Foscarnet, Indinavir, Interferon- α , Interferon- β Interferon- γ , Kethoksal, Lysozym, Metisazon, Moroksydin, Nevirapin, Podofyllotoksin, Ribavirin, Rimantadin, Ritonavir², Sakinavir, Stailimycin, Statolon, Tromantadin og Xenazonsyre.

Antiinflammatoriske midler omfatter Enfenaminsyre, Etofenamat, Flufenaminsyre, Isonixin, Meclofenaminsyre, Mefenaminsyre, Nifluminsyre, Talniflumat, Terofenamat, Tolfenaminsyre, Aceklofenac, Acemetacin, Alklofenac, Amfenac, Amtolmetin Guacil, Bromfenac, Bufexamac, Cinmetacin, Clopirac, Diklofenac, Etodolac, Felbinac, Fenclozinsyre, Fentiazac, Glucametacin, Ibufenac, Indometacin, Isofezolac, Isoxepac, Lonazolac, Metiazininsyre, Mofezolac, Oksametacin, Pirazolac, Proglumetacin, Sulindac, Tiaramid, Tolmetin, Tropesin, Zomepirac, Bumadizon, Butibufen, Fenbufen, Xenbucin, Clidanac, Ketorolac, Tinoridin, Alminoprofen, Benoksaprofen, Bermoprofen, Bucloxinsyre, Carprofen, Fenoprofen, Flunoksaprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Ibuproksam, Indoprofen, Ketoprofen, Loksoprofen, Naproksen, Oksaprozin, Piketoprofen, Pirprofen, Pranoprofen, Protizininsyre, Suprofen, Tiaprofeninsyre, Ximoprofen, Zaltoprofen, Difenamizol, Epirizol, Apazon, Benzpiperylon, Feprazon, Mofebutazon, Morazon, Oksyfenbutazon, Fenylbutazon, Pipebuzon, Propyfenazon, Ramifenazon, Suxibuzon, Tiazolinobutazon, Acetaminosalol, Aspirin, Benorylat, Bromsaligenin, Kalsiumacetylsalicylat, Diflunisal, Etereat, Fendosal, Gentisinsyre, Glykolsalicylat, Imidazolsalicylat, Lysinacetylsalicylat, Mesalamin, Morfolinsalicylat, I-Naftyalsalicylat, Olsalazin, Parsalimid, Fenylacetylsalicylat, Fenylsalicylat, Salacetamid, Salicylamid O-Eddiksyre, Salicylsvovelsyre, Salsalat, Sulfasalazin, Ampiroxicam, Droxicam, Isoxicam, Lornoxicam, Piroxicam, Tenoxicam, epsilon-acetamidocaprinsyre, S-Adenosylmetionin, 3-amino-4-hydroksysmørsyre, Amixetrin, Bendazac, Benzydamin, alfa-bisabolol, Bucolome, Difenpiramid, Ditazol, Emorfazon, Fepradinol, Guaiazulen, Nabumeton, Nimesulid, Oksaceprol, Paranylin, Perisoksal, Proquazon, Superoksid

dismutase, Tenidap, Zileuton, 21-acetoksypregnenolon, Alklometason, Algeston, Amcinonid, Beklometason, Betametason, Budesonid, Klorprednison, Klobetasol, Klobetason, Klokortolon, Kloprednol, Kortikosteron, Kortison, Kortivazol, Deflazacort, Desonid, Desoksimtason, Deksametason, Diflorason, Diflukortolon, Difluprednat, Enoksolon, Fluazacort, Flucloronid, Flumetason, Flunisolid, Fluokinolon Acetonid, Fluocinonid, Fluokortinbutyl, Fluokortolon, Fluorometolon, Fluperolonacetat, Flupredniden Acetat, Fluprednisolon, Flurandrenolid, Flutikasonpropionat, Formocortal, Halcinonid, Halogenbetasolpropionat, Halogenmetason, Halogenpredonacetale, Hydrocortamat, Hydrokortison, Loteprednol Etabonale, Mazipredon, Medryson, Meprednison, Metylprednisolon, Mometason Furoat, Parametason, Prednikarbat, Prednisolon, Prednisolon 25-dietylaminacetat, Prednisolon natriumfosfat, Prednison, Prednival, Prednyliden, Rimeksolon, Tixocortol, Triamcinolon, Triamcinolonacetamid, Triamcinolonbenetonid og Triamcinolonheksacetamid.

Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan kombineres med én eller flere Beta-laktamaseinhibitorer når de anvendes i kombinasjon med et beta-laktam-klasse antibiotikum, så som penicillin eller cefalosporiner. Beta-laktamaseinhibitorer omfatter Klavulansyre, Sulbactam, Sultamacillin og Tazobactam.

Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan også kombineres med én eller flere efflukspumpeinhibitorer, så som en kinazolinon efflukspumpeinhibitor, d-ornithin-d-homofenylalanin-3-aminokinolin, Phe-Arg-b-naftylamid, propafenon, en fenotiazin eller tioksanten efflukspumpeinhibitor, 1-aza-9-oksafluorener, N-[4-[2-(3,4-dihydro-6,7-dimetoksy-2(1H)-isokinolinyl)etyl]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-acridinkarboksamid, reserpin, Milbemycin, Cinchonin, Verapamil, L-fenylalanyl-N-2-naftalenyl-L-Argininamid (og analoger), 5'-metoksyhydnocarbin-D, metylxantiner, FK506, en cyklosporin efflukspumpeinhibitor, Nocardamin og andre sideroforer, Amiodaron, Cyklosporin A, Ro11-2933 (DMDP), Kinidin og de optiske isomerer av Propranolol, Kinin (SQ1) og Kinidin, Kinin-10,11-epoksid, Quercetin, Amitriptylin, Taxuspin C-derivater, Emodin, MC-002434; Agosterol A; Feoforbid; pyridokinoliner så som 2,2'-[(2,8,10-trimetilpyrido[3,2-g]kinolin-4,6-diyl)bis(oksy)]bis[N,N-dimetyletanamin, Gitonavir og Gemfibrozil.

SYNTESE AV FORBINDELSER

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen fremstilles i henhold til metoder velkjent for fagfolk på området organisk kjemisk syntese. Utgangsmaterialene som anvendes til å fremstille forbindelsene ifølge oppfinnelsen er kjente, fremstilt ved kjente metoder eller er kommersielt tilgjengelige.

Det innses at fagfolk på området organisk kjemi lett kan utføre vanlige manipulasjoner av organiske forbindelser uten ytterligere anvisning.

Fagfolk vil lett forstå at visse reaksjoner utføres best når andre funksjonaliteter i forbindelsen maskeres eller beskyttes, og på den måten øker utbyttet av reaksjonen og/eller unngår noen uønskede bireaksjoner. Ofte anvender fagfolk beskyttelsesgrupper til å oppnå slikt forhøyet utbytte eller for å unngå de uønskede reaksjonene. Disse reaksjonene finnes i litteraturen og er dessuten vel innenfor mulighetene for fagfolk.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan ha én eller flere chirale senter. Som et resultat kan man selektivt fremstille én optisk isomer, som omfatter diastereomerer og enantiomerer, over en annen, for eksempel med chirale utgangsmaterialer, katalysatorer eller løsningsmidler eller kan fremstille både stereoisomerer eller både optiske isomerer, som omfatter diastereomerene og enantiomerer på én gang (en racemisk blanding). Ettersom forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan eksistere som racemiske blandinger, blandinger av optiske isomerer, som omfatter diastereomerer og enantiomerer eller stereoisomere kan de separeres ved anvendelse av kjente metoder, så som gjennom anvendelse av, for eksempel chirale salter og chiral kromatografi.

I tillegg innses det at én optisk isomer, som omfatter en diastereomer og enantiomer eller en stereoisomer, kan ha fordelaktige egenskaper over den andre. Når en racemisk blanding omtales her, er det klart regnet med å omfatter både optiske isomerer, omfattende diastereomerer og enantiomerer eller én stereoisomer hovedsakelig fri for den andre.

Oppfinnelsen omfatter også omfatter også alle virkningsfulle tilgjengelige konformasjonelle og dreiningsisomerer av forbindelsene som er beskrevet.

Foreliggende oppfinnelse illustreres dessuten ved de følgende eksemplene.

EKSEMPLER

Forkortelser

De følgende forkortelsene anvendes i reaksjonsskjemaene og synteseeksemplene som følger. Denne listen er ikke ment å være en fullstendig liste over forkortelser som anvendes i søknaden, fordi ytterligere standardforkortelser, som lett forstås av fagfolk på området organisk syntese, også kan anvendes i synteseskjemaene og eksemplene.

(Boc)₂O - Di-t-butyl dikarbonat

Cbz-Cl - Benzyloksykarbonylklorid

m-CPBA - m-klorperoksybenzosyre

DMF - N,N-dimetylformamid

DMSO - Dimetylsulfoksid

Et₃N - Trietylamin

Et₂O - Dietyleter

EtOH - etanol

EtOAc - Etylacetat

LDA

PPh₃ - Trifenylfosfat

PTLC - Preparative tynnsjiktskromatografi

t-BuOK - tert-butyloksid

TsCl - Tosylklorid

TFA - trifluoreddiksyre

THF - Tetrahydrofuran

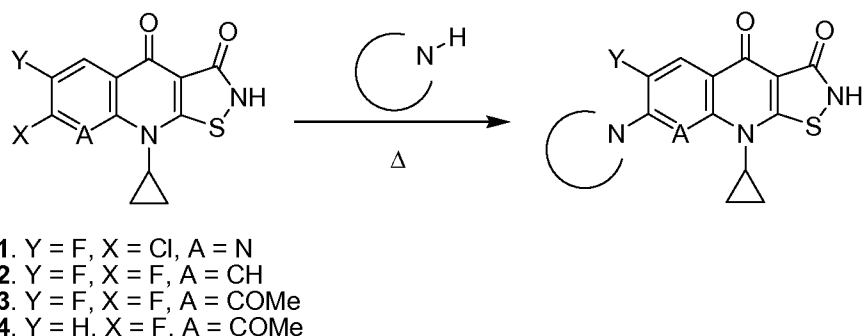
GENERELLE METODER

Alle ikke-vandige reaksjoner utføres under en atmosfære av tørr argongass (99,99 %) ved anvendelse av ovn- eller flammetørket glass. Mikrobølge-assisterte synteser utføres i en kommersiell mikrobølgereaktor (Discover System, CEM Corporation). Utviklingen av reaksjoner overvåkes ved anvendelse av

tynnskiktskromatografi (TLC) på glassplater belagt med Merck silikagel 60 (F_{254}). Flash kolonnekromatografi utføres på Merck silikagel 60 (230–400 masker). NMR-spektra registreres ved omgivelsestemperatur ved anvendelse av et Bruker Avance 300 spektrometer (^1H ved 300,1 MHz, ^{13}C ved 75,5 MHz og ^{19}F ved 282,4 MHz). Det kjemiske skiftet i ^1H og ^{13}C angis i deler pr. million (δ) i forhold til ytre tetrametylsilan og henviser til signaler fra gjenværende protoner i det deutererte løsningsmiddelet. Det kjemiske skiftet i ^{19}F angis i deler pr. million (δ) i forhold til ytre fluortriklormetan. Tilordning av NMR-data baseres på todimensjonale korrelasjonsforsøk (^1H – ^1H COSY, ^1H – ^{13}C HMQC, ^1H – ^{13}C HMBC og ^1H – ^1H NOESY) og de vanlige prinsippene for NMR-spektroskopi (størrelsene av koblingskonstanter og kjemiske skift). Analytisk HPLC utføres ved anvendelse av en YMC Pack Pro C18 $50 \times 4,6$ mm $5 \mu\text{m}$ kolonne med en isokratisk eluering på 0,24 min ved 90:10 $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ inneholdende 0,1 % TFA, fulgt av en 4-min lineær gradienteluering fra 90:10 til 10:90 ved en strømningshastighet på 2,5 ml/min med UV deteksjon ved 254 nm. Hvis ikke bemerket på annen måte, utføres preparativ HPLC ved anvendelse av en YMC Pack Pro C18 $150 \times 20,0$ mm $5 \mu\text{m}$ kolonne med en isokratisk eluering på 0,24 min ved 97:3 $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ inneholdende 0,1 % TFA, fulgt av en 10-min lineær gradienteluering fra 97:3 til 0:100 ved en strømningshastighet på 18,0 ml/min med UV-deteksjon ved 254 nm. Lavoppløselig massespektra registreres på et Thermo Finnigan Surveyor MSQ-instrument (som opererer i APCI-modus) utstyrt med en Gilson væskekromatograf. Hvis ikke bemerket på annen måte, er de kvasimolekylære ionene, $[\text{M} + \text{H}]^+$, som observeres i de lavoppløselige massespektra, basistoppene. Elementanalyser utføres ved Atlantic Mikrolab, Inc. (Norcross, GA).

EKSEMPEL 1. FREMSTILLING AV 8-METOKSY-SUBSTITUERT-9H-ISOTIAZOLO[5,4-B]KINOLIN-3,4-DIONER

8-metoksy-substituert 9H-isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4-dioner fremstilles fra de tilsvarende kjernemellomproduktene (1–4) i henhold til synteseskjemaet beskrevet nedenfor.

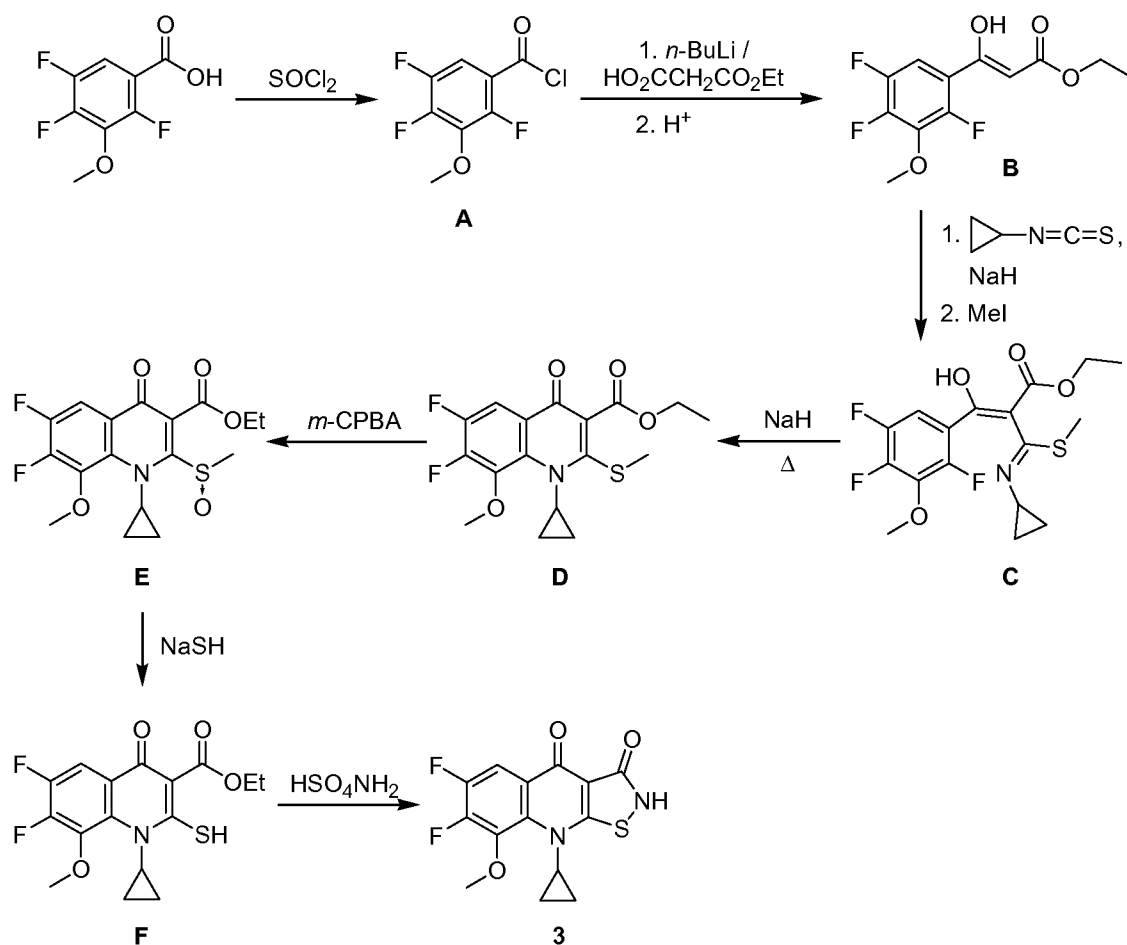


Eksempel 2. SYNTSE AV FORBINDELSER MED FORMLER 1 OG 2.

7-Klor-9-cyklopropyl-6-fluor-9H-1-tia-2,8,9-triazacyklopenta[b]naftalen-3,4-dion (1) fremstilles fra etyl 2,6-diklor-5-fluornikotinyacetat ved anvendelse av metoden ifølge Chu og Claiborne (Chu, D. T. W.; Claiborne, A. K. J. Heterocycl. Chem. 1990, 27, 1191 – 1195). 9-Cyklopropyl-6,7-difluor-9H-isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4-dion (2) fremstilles fra 2,4,5-trifluorbenzoesyre ved anvendelse av metoden ifølge Chu (Chu, D. T. W. J. Heterocycl. Chem. 1990, 27, 839 – 843).

Eksempel 3. SYNTSE AV 9-CYKLOPROPYL-6,7-DIFLUOR-8-METOKSY-9H-ISOTIAZOLO[5,4-B]KINOLIN-3,4-DION (Forbindelse 3).

9-Cyklopropyl-6,7-difluor-8-metoksy-9H-isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4-dion (3) fremstilles i henhold til synteseskjemaet nedenfor.



Trinn 1. Syntese av 2,4,5-trifluor-3-metoksybenzoylchlorid (A)

En blanding av 2,4,5-trifluor-3-metoksybenzoesyre (154 mg, 0,75 mmol) og tionylchlorid (8 ml) kokes med tilbakeløp i 4 timer. Overskudd av tionylchlorid fjernes under vakuum og det gjenværende residuumet anvendes direkte i neste syntesetrinn.

Trinn 2. Syntese av (Z)-etyl 3-hydroksy-3-(2,4,5-trifluor-3-metoksyfenyl)acrylat (B).

Forbindelse B fremstilles ved anvendelse av den generelle metoden ifølge Wierenga og Skulnick (Wierenga, W.; Skulnick, H. I. J. Org. Chem. (1979) 44: 310 – 311). $n\text{-Butyllitium}$ (1,6 M i heksaner) tilsettes en avkjølt ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) løsning av tetrahydrofuran (10 ml) som inneholder etylhydrogenmalonat (180 μL , 1,50 mmol) og 2,2'-bipyridyl (~1 mg som indikator). Temperaturen på reaksjonsblandingen får heves til ca. $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ under tilsetning av $n\text{-butyllitium}$. Tilstrekkelig $n\text{-butyllitium}$ (2,8 ml, 4,48 mmol) tilsettes inntil en rosa farge vedvarer ved $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 5 - 10 min. En løsning av

2,4,5-trifluor-3-metoksybenzoylchlorid (0,75 mmol, se ovenfor) i tetrahydrofuran (~3 ml) tilsettes i én porsjon til reaksjonsblandingen som på nytt er blitt avkjølt til -78 °C. Den resulterende blandingen får oppvarmes til romtemperatur, fortynnes med etylacetat (50 ml) og behandles med en 1 M vandig løsning av saltsyre. Det organiske laget vaskes med en 5 % vandig løsning av natriumbikarbonat (2 × 30 ml), fulgt av saltvann (2 × 50 ml), tørkes over natriumsulfat og inndampes under redusert trykk, hvilket gir råproduktet. Dette materialet renses ved flash kolonnekromatografi (under eluering med 20 % volum/volum etylacetat i heksaner), hvilket gir ren B som et hvitt, fast stoff.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): (enol, dominerende tautomer, ≥ 90 %)

δ 1,32 (t, $J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,02 (apparent t, $J_{\text{H-F}} = 1,0$ Hz, 3H, OCH_3), 4,25 (q, $J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5,79 (s, 1H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,39 (ddd, $J_{\text{H-F}} = 11,0$ Hz, 8,5 Hz, 6,5 Hz, 1H, aromatisk), 12,68 (s, 1H, OH). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -146,8 (dd, $J_{\text{F-F}} = 21,5$ Hz, 10,5 Hz, 1F), -140,2 (dd, $J_{\text{F-F}} = 21,5$ Hz, 13,5 Hz, 1F), -131,3 (dd, $J_{\text{F-F}} = 13,5$ Hz, 10,5 Hz, 1F).

Trinn 3. Syntese av (E)-etyl 2-((Z)-N-cyklopropyl(metyltio)karbonimidoyl)-3-hydroksy-3-(2,4,5-trifluor-3-metoksyfenyl)acrylat (C)

Natriumhydrid (60 % i mineralolje, 31 mg, 0,78 mmol) tilsettes porsjonsvis til en avkjølt (0 °C) løsning som inneholder B (200 mg, 0,73 mmol), cyklopropylisotiocyanat (120 μL , 1,2 mmol) og dimetylformamid (2 ml). Den resulterende blandingen får oppvarmes til romtemperatur med omrøring natten over (18 timer). Metyljodid (80 μL , 1,2 mmol) tilsettes den resulterende løsningen og omrøres i ytterligere 4 timer (inntil TLC viste fullstendig forbruk av B). Reaksjonsblandingen fortynnes med etylacetat (100 ml) og behandles ved tilsetning av en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid (30 ml). Det organiske laget vaskes med saltvann (4 × 30 ml), tørkes over natriumsulfat og inndampes under redusert trykk, hvilket gir råproduktet. Dette materialet renses ved flash kolonnekromatografi (under eluering med 40 % volum/volum etylacetat i heksaner), hvilket gir C som en gul olje. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,86 (m, 2H, cyklopropyl CH_2), 0,97 (m, 5H), 2,52 (s, 3H, SCH_3), 3,00 (m, 1H, cyklopropyl CH), 3,96 (q, $J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,02 (apparent t, $J_{\text{H-F}} = 1,0$ Hz, 3H, OCH_3), 6,96 (m, 1H, aromatisk), 11,71 (s, 1H). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (282 MHz,

CDCl_3): δ -149,9 (br, 1F), -141,4 (br, 1F), -135,7 (br, 1F).

Trinn 4. Syntese av etyl 1-cyklopropyl-6,7-difluor-8-metoksy-2-(metyltio)-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karboksylat (D)

Natriumhydrid (60 % i mineralolje, 82 mg, 2,1 mmol) tilsettes porsjonsvis til en løsning av C (760 mg, 1,95 mmol) i dimetylformamid (15 ml) ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen varmes ved 80 °C i 3 dager (inntil TLC viser fullstendig forbruk av B), avkjøles til romtemperatur og behandles ved tilsetning av en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid (10 ml). Blandingen ekstraheres med etylacetat (3×50 ml). De samlede organiske ekstraktene vaskes med saltvann (4 × 30 ml), tørkes over natriumsulfat og inndampes under redusert trykk, hvilket gir ubehandlet D. Dette materialet renses ved flash kolonnekromatografi (under eluering med 30 % volum/volum etylacetat i heksaner) til D som en blekgul olje. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,73 (m, 2H, cyklopropyl CH_2), 1,19 (m, 2H, cyklopropyl CH_2), 1,38 (t, $J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,66 (s, 3H, SCH_3), 3,74 (m, 1H, cyklopropyl CH), 4,08 (d, $J_{\text{H-F}} = 2,5$ Hz 3H, OCH_3), 4,40 (q, $J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,76 (dd, $J_{\text{H-F}} = 10,5$ Hz, 8,5 Hz 1H, aromatisk). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -146,8 (d, $J_{\text{F-F}} = 21,0$ Hz, 1F), -137,7 (d, $J_{\text{F-F}} = 21,0$ Hz, 1F). LCMS m/z beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_4\text{S}$ 369 ($[\text{M}^+]$); funnet 370 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Trinn 5. Syntese av etyl 1-cyklopropyl-6,7-difluor-8-metoksy-2-(metylsulfinyl)-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karboksylat (E)

m-Klorperoksybenzoesyre (≤ 77 %, 34 mg, 0,15 mmol) tilsettes i én porsjon til en løsning av D (50 mg, 0,14 mmol) i metylenklorid (3 ml) ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen omrøres i 1 time, fortynnes med etylacetat (20 ml) og vaskes med en 5 % vandig løsning av natriumbikarbonat (2 × 10 ml). Det organiske laget tørkes over natriumsulfat og inndampes under redusert trykk, hvilket gir råproduktet. Dette materialet renses ved preparativ tynnskiktskromatografi (under eluering med 10 % volum/volum heksaner i etylacetat), hvilket gir ren E som et hvitt, fast stoff. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,62 (m, 1H, cyklopropyl CH_2), 1,00 (m, 1H, cyklopropyl CH_2), 1,13 (m, 1H, cyklopropyl CH_2), 1,29 (m, 1H, cyklopropyl CH_2), 1,36 (t, $J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,22 (s, 3H, $\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$), 3,85 (m, 1H, cyklopropyl CH), 4,09 (d,

$J_{H-F} = 2,5$ Hz, 3H, OCH₃), 4,37 (q, $J_{H-H} = 7,5$ Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 7,75 (dd, $J_{H-F} = 10,0$, 8,0 Hz, 1H, aromatisk). ¹⁹F{¹H} NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -145,2 (d, $J_{F-F} = 21,0$ Hz, 1F), -136,2 (d, $J_{F-F} = 21,0$ Hz, 1F). LCMS m/z beregnet for C₁₇H₁₇F₂NO₅S 385 ([M⁺]); funnet 386 ([M + H]⁺).

Trinn 6. Syntese av etyl 1-cyklopropyl-6,7-difluor-2-merkapt-8-metoksy-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karboksylat (F).

Vannfri natriumhydrogensulfid (Alfa Aesar, 20 mg, 0,36 mmol) tilsettes i én porsjon til en løsning av DMF (6 ml) som inneholder E (93 mg, 0,24 mmol) ved romtemperatur. Den resulterende løsningen varmes ved 40 °C i 2 - 3 timer (inntil TLC viste fullstendig forbruk av E) og får avkjøles til romtemperatur.

Reaksjonsblandingen behandles ved tilsetning av en 5 % vandig løsning av saltsyre (20 ml) og ekstraheres med etylacetat (2 × 25 ml). De samlede organiske ekstraktene vaskes med saltvann (4 × 25 ml), tørkes over natriumsulfat og inndampes til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir ubehandlet F i kvantitativt utbytte. Dette materialet anvendes direkte i neste syntesetrinn for å forhindre dets oksidative nedbrytning. LCMS m/z beregnet for C₁₆H₁₅F₂NO₄S 355 ([M⁺]); funnet 356 ([M + H]⁺)

Trinn 7. Syntese av 9-cyklopropyl-6,7-difluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion (3).

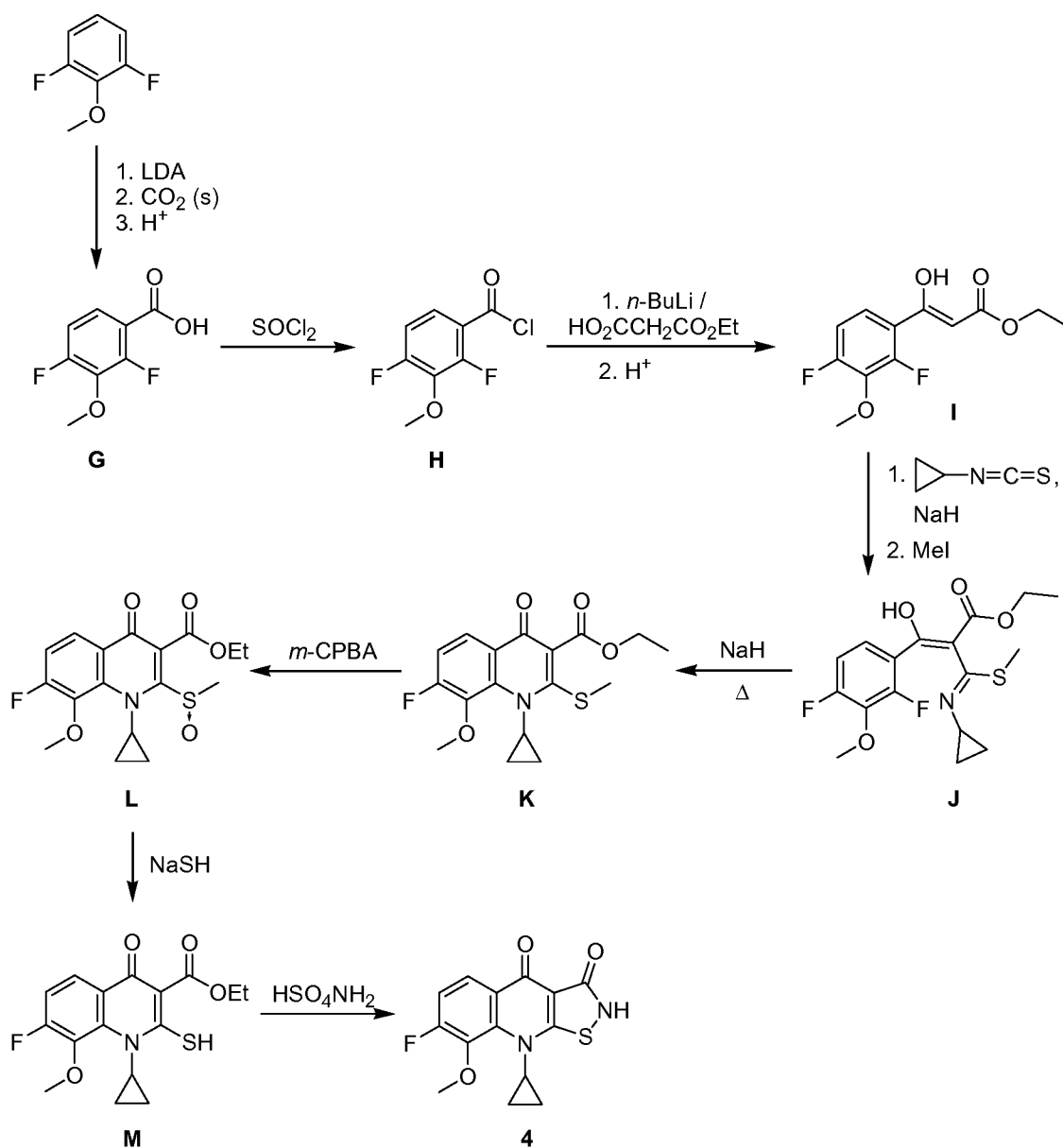
En løsning av natriumbikarbonat (820 mg, 9,8 mmol) i vann (14 ml) tilsettes en løsning av F (348 mg, 0,98 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ved romtemperatur. Hydroksylamin-O-sulfonsyre (465 mg, 4,1 mmol) tilsettes i én porsjon til denne blandingen. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i ~3 timer og behandles ved tilsetning av en vandig løsning av 5 % saltsyre (100 ml). Fellingen som dannet, oppsamles ved filtrering, vaskes med vann (3 × 5 ml) og tørkes under vakuum, hvilket gir 3 som et hvitt, fast stoff. Dette produktet er av tilstrekkelig renhet (≥ 95 % ved ¹H NMR spektroskopi) til å anvendes direkte i det endelige amin-koblingstrinnet. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (m, 4H, syklopropyl CH₂), 3,85 (m, 1H, syklopropyl CH), 4,01 (d, $J_{H-F} = 1,5$ Hz, 3H, OCH₃), 7,85 (dd, $J_{H-F} = 11,0$ Hz, 9,0 Hz, 1H, aromatisk). ¹⁹F{¹H} NMR (282 MHz, DMSO-d₆): δ -146,4 (d, $J_{F-F} = 23,0$ Hz, 1F), -140,2 (d, $J_{F-F} = 23,0$ Hz, 1F). LCMS m/z beregnet for C₁₄H₁₀F₂N₂O₃S 324

([M⁺]); funnet 325 ([M + H]⁺).

Eksempel 4. SYNTSE AV 9-CYKLOPROPYL-7-FLUOR-8-METOKSY-9H-ISOTIAZOLO[5,4-B]KINOLIN-3,4-DION (4)

9-Cyklopropyl-7-fluor-8-metoksy-9H-isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4-dion (4)

fremstilles i henhold til det følgende synteseskjemaet.



Trinn 1. Syntese av 2,4-difluor-3-metoksybenzoesyre (G).

Litium diisopropylamid (LDA) dannes ved dråpevis tilsetning av n-butyllitium (1,6 M i heksaner, 39 ml, 62 mmol) til en omrørt løsning av diisopropylamin (9,1 ml, 65 mmol) i tetrahydrofuran (120 ml) ved -78 °C. Den resulterende løsningen omrøres ved -78 °C i 5 min, -20 °C i 15 min og avkjøles deretter igjen til -78 °C. Denne løsningen av LDA tilsettes dråpevis til en avkjølt (-78 °C) løsning av 1,3-difluor-2-metoksybenzen (7,15 g, 50 mmol) i tetrahydrofuran (150 ml) over en periode på 30 min. Reaksjonsblandingen får oppvarmes til -20 °C, avkjøles til -78 °C og bobles med karbondioksidgass i ~30 min. Den resulterende blandingen surgjøres til pH ~2 ved tilsetning av en 2 M vandig løsning av saltsyre og produktet ekstraheres med etylacetat (2 × 200 ml). De samlede organiske ekstraktene vaskes med saltvann (100 ml), tørkes over natriumsulfat og inndampes under redusert trykk. Det gjenværende residuumet suspenderes i vann (80 ml). Residuumet oppløses så fort løsningen reguleres til pH ~9 via tilsetning av en 2 M vandig løsning av natriumhydroksid. Denne løsningen vaskes med dietyleter (2 × 30 ml) og surgjøres langsomt til pH ~2 ved tilsetning av en 2 M vandig løsning av saltsyre. Produktet ekstraheres med etylacetat (2 × 200 ml) og de samlede organiske ekstraktene vaskes med saltvann (100 ml), tørkes over natriumsulfat og konsentreres under redusert trykk, hvilket gir G som et blekgult, fast stoff. Dette produktet anvendes direkte i neste syntesetrinn. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,93 (s, 3H, OCH₃), 7,24 (ddd, J_{H-F} = 10,5 Hz, J_{H-H} = 9,0 Hz, J_{H-F} = 2,0 Hz, 1H, aromatisk H-5), 7,62 (ddd, J_{H-H} = 9,0 Hz, J_{H-F} = 8,0 Hz, J_{H-F} = 6,0 Hz, 1H, aromatisk H-6).

Trinn 2. Syntese av 2,4-difluor-3-metoksybenzoylchlorid (H).

En blanding av 2,4-difluor-3-metoksybenzoesyre (2,1 g, 11,1 mmol), tionylchlorid (5 ml) og etylacetat (30 ml) kokes med tilbakesløp i 4 timer. Alle flyktige bestanddeler fjernes under vakuum og det gjenværende residuumet anvendes direkte i neste syntesetrinn.

Trinn 3. Syntese av (Z)-etyl 3-hydroksy-3-(2,4-difluor-3-metoksyfenyl)acrylat (I).

Forbindelse I fremstilles ved anvendelse av den generelle metoden ifølge Wierenga og Skulnick (Wierenga, W.; Skulnick, H. I. J. Org. Chem. 1979, 44, 310 –

311). *n*-Butyllitium (1,6 M i heksaner) tilsettes en avkjølt (-78 °C) løsning av tetrahydrofuran (50 ml), som inneholder etylhydrogenmalonat (2,6 ml, 22 mmol) og 2,2'-bipyridyl (~1 mg som indikator). Temperaturen på reaksjonsblandingen får heves til ca. -5 °C under tilsetning av *n*-butyllitium. Tilstrekkelig *n*-butyllitium (30 ml, 48 mmol) tilsettes inntil en rosa farge vedvarer ved -5 °C i 5 – 10 min. En løsning av 2,4-difluor-3-metoksybenzoylchlorid (H) (11,1 mmol, se ovenfor) i tetrahydrofuran (10 ml) tilsettes i én porsjon til reaksjonsblandingen som igjen er blitt avkjølt til -78 °C. Den resulterende blandingen får oppvarmes til romtemperatur, fortynnes med etylacetat (100 ml) og behandles med en 1 M vandig løsning av saltsyre. Det organiske laget vaskes med en 5 % vandig løsning av natriumbikarbonat (2 × 80 ml), fulgt av saltvann (2 × 80 ml), tørkes over natriumsulfat og inndampes under redusert trykk, hvilket gir råproduktet. Dette materialet renses ved flash kolonnekromatografi (under eluering med 20 % volum/volum etylacetat i heksaner), hvilket gir rent I som et hvitt, fast stoff. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): (keto, dominerende tautomer, ~80 %) δ 1,20 (t, J_{H-H} = 7,0 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 3,88 (d, J_{H-F} = 4,0 Hz, 2H, CH₂CO₂CH₂CH₃), 3,98 (apparent t, J_{H-F} = 1,0 Hz, 3H, OCH₃), 4,15 (q, J_{H-H} = 7,0 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 6,92 (ddd, J_{H-F} = 11,0 Hz, J_{H-H} = 9,0 Hz, J_{H-F} = 2,0 Hz, 1H, aromatisk H-5), 7,57 (ddd, J_{H-H} = 9,0 Hz, J_{H-F} = 7,5 Hz, J_{H-F} = 6,0 Hz, 1H, aromatisk H-6). LCMS *m/z* beregnet for C₁₂H₁₂F₂O₄ 258 ([M⁺]); funnet 259 ([M + H]⁺).

Trinn 4. Syntese av (E)-etyl 2-((Z)-N-cyklopropyl(metyltio)karbonimidoyl)-3-hydroksy-3-(2,4-difluor-3-metoksyfenyl)acrylat (J).

Natriumhydrid (60 % i mineralolje, 212 mg, 5,31 mmol) tilsettes porsjonsvis til en avkjølt (0 °C) løsning som inneholder I (1,28 g, 4,96 mmol), cyklopropylisotiocyanat (781 µL, 8,43 mmol) og dimetylformamid (13 ml). Den resulterende blandingen får oppvarmes til romtemperatur med omrøring natten over (18 timer). Metyljodid (525 µL, 8,43 mmol) tilsettes den resulterende løsningen og omrøres i ytterligere 4 timer (inntil TLC viste fullstendig forbruk av I). Reaksjonsblandingen fortynnes med etylacetat (250 ml) og behandles ved tilsetning av en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid (75 ml). Det organiske laget vaskes med saltvann (4 × 100 ml), tørkes over natriumsulfat og inndampes under redusert trykk, hvilket gir

råproduktet. Dette materialet renses ved flash kolonnekromatografi (under eluering med 40 % volum/volum etylacetat i heksaner), hvilket gir J som en gul olje. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,80 – 1,01 (m, 7H), 2,52 (s, 3H, SCH_3), 3,02 (m, 1H, cyklopropyl CH), 3,91 (q, $J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,97 (s, 3H, OCH_3), 6,88 (ddd, $J_{\text{H-F}} = 10,0$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 9,0$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 1,5$ Hz, 1H, aromatisk H-5), 7,07 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 9,0$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 7,0$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 6,0$ Hz, 1H, aromatisk H-6), 11,78 (s, 1H, OH). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -130,8 (d, $J_{\text{F-F}} = 10,5$ Hz, 1F), -126,8 (d, $J_{\text{F-F}} = 10,5$ Hz, 1F),. LCMS m/z beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_4\text{S}$ 371 ($[\text{M}^+]$); funnet 372 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Trinn 5. Syntese av etyl 1-cyklopropyl-7-fluor-8-metoksy-2-(metyltio)-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karboksylat (K).

Natriumhydrid (60 % i mineralolje, 142 mg, 3,54 mmol) tilsettes porsjonsvis til en løsning av J (1,25 g, 3,37 mmol) i dimetylformamid (18 ml) ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen oppvarmes ved 75 °C i 18 timer (inntil TLC viste fullstendig forbruk av J), avkjøles til romtemperatur og behandles ved tilsetning av en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid (20 ml). Blandingen ekstraheres med etylacetat (3×100 ml). De samlede organiske ekstraktene vaskes med saltvann (4×50 ml), tørkes over natriumsulfat og inndampes under redusert trykk, hvilket gir ubehandlet K som en blekgul olje. Dette produktet er av tilstrekkelig renhet (≥ 95 % ved NMR spektroskopi) til å anvende direkte i neste syntesetrinn. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,72 (m, 2H, cyklopropyl CH_2), 1,17 (m, 2H, cyklopropyl CH_2), 1,38 (t, $J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,62 (s, 3H, SCH_3), 3,75 (m, 1H, cyklopropyl CH), 4,00 (d, $J_{\text{H-F}} = 2,0$ Hz, 3H, OCH_3), 4,39 (q, $J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,12 (dd, $J_{\text{H-F}} = 11,0$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 9,0$ Hz, 1H, aromatisk H-6), 7,95 (dd, $J_{\text{H-H}} = 9,0$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 6,0$ Hz, 1H, aromatisk H-5). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -123,7 (s, 1F). LCMS m/z beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FNO}_4\text{S}$ 351 ($[\text{M}^+]$); funnet 352 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Trinn 6. Syntese av etyl 1-cyklopropyl-7-fluor-8-metoksy-2-(metylsulfinyl)-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karboksylat (L).

m-Klorperoksybenzoylsyre (≤ 77 %, 527 mg, 2,35 mmol) tilsettes i én porsjon til en avkjølt (-5 °C) løsning av K (0,75 g, 2,14 mmol) i metylenklorid (20 ml). Reaksjonsblandingen omrøres ved 0 °C i 2,5 timer, fortynnes med etylacetat (100 ml)

og vaskes med en 5 % vandig løsning av natriumbikarbonat (2×30 ml). Det organiske laget tørkes over natriumsulfat og inndampes under redusert trykk, hvilket gir råproduktet. Dette materialet renses ved flash kolonnekromatografi (under eluering med 5 % volum/volum kloroform i etylacetat), hvilket gir rent L som et gult, fast stoff. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,60 (m, 1H, cyklopropyl CH_2), 0,99 (m, 1H, cyklopropyl CH_2), 1,11 (m, 1H, cyklopropyl CH_2), 1,26 (m, 1H, cyklopropyl CH_2), 1,35 (t, $J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,19 (s, 3H, S(O)CH_3), 3,81 (m, 1H, cyklopropyl CH), 4,00 (d, $J_{\text{H-F}} = 2,0$ Hz, 3H, OCH_3), 4,37 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,15 (dd, $J_{\text{H-F}} = 10,5$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 9,0$ Hz, 1H, aromatisk H-6), 7,93 (dd, $J_{\text{H-H}} = 9,0$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 6,0$ Hz, 1H, aromatisk H-5). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -122,1 (s). LCMS m/z beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FNO}_5\text{S}$ 367 ($[\text{M}^+]$); funnet 368 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Trinn 7. Syntese av etyl 1-cyklopropyl-7-fluor-2-merkpto-8-metoksy-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karboksylat (M).

Vannfri natriumhydrogensulfid (Alfa Aesar, 137 mg, 2,45 mmol) tilsettes i én porsjon til en løsning av dimetylformamid (10 ml) som inneholder L (600 mg, 1,63 mmol) ved -5°C . Den resulterende blandingen omrøres i 15 min (inntil TLC viste fullstendig forbruk av L) og får oppvarmes til romtemperatur. Reaksjonsblandingen behandles ved tilsetning av en 5 % vandig løsning av saltsyre (75 ml) og ekstraheres med etylacetat (2×100 ml). De samlede organiske ekstraktene vaskes med saltvann (4×75 ml), tørkes over natriumsulfat og inndampes til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir ubehandlet M (≥ 90 % renhet ved LC-MS). Dette materialet anvendes direkte i neste syntesetrinn for å forhindre dets oksidative nedbrytning. LCMS m/z beregnet for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FNO}_4\text{S}$ 337 ($[\text{M}^+]$); funnet 338 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

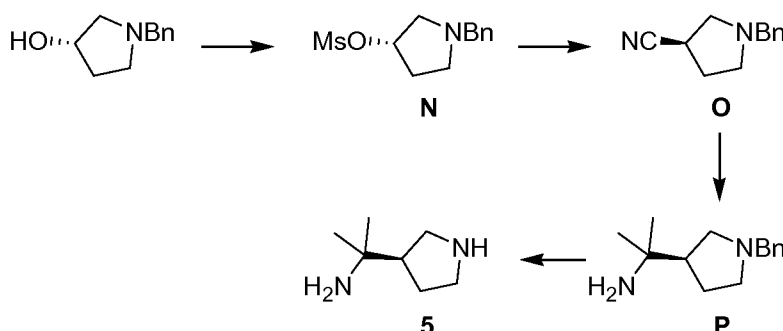
Syntese av 9-cyklopropyl-7-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion (4).

En løsning av natriumbikarbonat (1,3 g, 15,47 mmol) i vann (22 ml) tilsettes en løsning av M (540 mg, 1,60 mmol) i tetrahydrofuran (16 ml) ved romtemperatur. Hydroksylamin-O-sulfonsyre (761 mg, 6,73 mmol) tilsettes i én porsjon til denne blandingen. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i ~3 timer og behandles ved tilsetning av en vandig løsning av 5 % saltsyre (150 ml). Utfellingen

som dannes, oppsamles ved filtrering, vaskes med vann (3×10 ml) og tørkes under vakuum, hvilket gir 4 som et hvitt, fast stoff. Dette produktet er av tilstrekkelig renhet (≥ 95 % ved ^1H NMR spektroskopi) til å anvendes direkte i det endelige aminkoblingstrinnet. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,11 (m, 2H, cyklopropyl CH_2), 1,26 (m, 2H, cyklopropyl CH_2), 3,92 (m, 1H, cyklopropyl CH), 4,00 (d, $J_{\text{H-F}} = 1,5$ Hz, 3H, OCH_3), 7,43 (dd, $J_{\text{H-F}} = 10,5$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 9,0$ Hz 1H, aromatisk H-6), 8,06 (dd, $J_{\text{H-H}} = 9,0$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 6,0$ Hz 1H, aromatisk H-5). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -119,1 (s). LCMS m/z beregnet for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ 306 ($[\text{M}^+]$); funnet 307 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

EKSEMPEL 5. SYNTSE AV 1-METYL-1-PYRROLIDIN-3-YLETYLAMIN (5)

1-metyl-1-pyrrolidin-3-yl-etylamin fremstilles i henhold til synteseskjemaet nedenfor.



Trinn 1. Syntese av (S)-1-benzylpyrrolidin-3-yl metansulfonat (N).

Metansulfonylchlorid (15 ml, 0,19 mol) tilsettes en avkjølt (0°C) løsning av toluen (300 ml) som inneholder (S)-1-benzylpyrrolidin-3-ol (24,5 g, 0,14 mol) og trietylamin (80 ml, 0,57 mol). Den resulterende blandingen omrøres ved 0°C i 15 min og får oppvarmes til romtemperatur med omrøring i 2 timer. Blandingens behandles med en 5 % vandig løsning av natriumbikarbonat (250 ml). Det organiske laget vaskes med en 5 % vandig løsning av natriumbikarbonat (2×250 ml), vaskes med vann (1×250 ml), tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres under redusert trykk, hvilket gir N (35,1 g, 99 %) som en oransje olje. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ

2,07 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,75 – 2,90 (m, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,61 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 7,15 – 7,30 (m, 5H). LCMS m/z beregnet for C₁₂H₁₇NO₃S 255 ([M⁺]); funnet 256 ([M + H]⁺, 100 %), 160 (40 %).

Trinn 2 og 3. Syntese av (R)-1-benzylpyrrolidin-3-karbonitril (O) og 2-((R)-1-benzylpyrrolidin-3-yl)propan-2-amin (P).

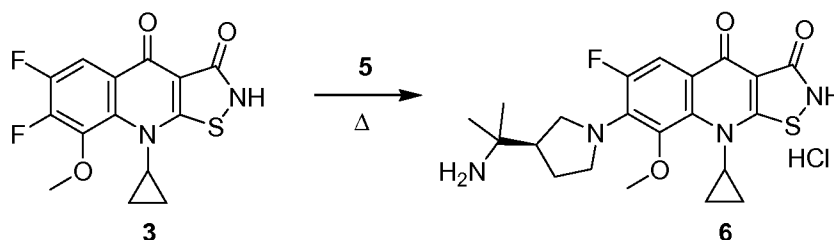
Syntesene av O og P er beskrevet tidligere av Fedij et al. (Fedij, V.; Lenoir, E. A., III; Suto, M. J.; Zeller, J. R.; Wemple, J. Tetrahedron: Asymmetry 1994, 5, 1131 – 1134).

Trinn 4. Syntese av 1-((R)-Metyl-1-pyrrolidin-3-yl)-etylamin (5).

En blanding som inneholder P (7,4 g), 20 % palladiumhydroksid på karbon (7,5 g) og etanol (75 ml) omrøres under en atmosfære av hydrogengass (3,5 kg/cm²) ved 45 °C i 24 timer. Blandingen filtreres og filtratet konsentreres under redusert trykk, hvilket gir 5 (4,1 g, 95 %) som en gul olje. Dette materialet blir lagret under en atmosfære av argongass. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,09 (s, 6H), 1,51 (m, 1H), 1,64 (br s, 3H), 1,81 (m, 1H), 2,06 (apparent pentet, J = 8,5 Hz, 1H), 2,69 (dd, J = 11,0 Hz, J = 8,5 Hz, 1H), 2,94 (m, 2H), 3,00 (dd, J = 11,0 Hz, J = 8,5 Hz, 1H). LCMS m/z beregnet for C₇H₁₆N₂ 128 ([M⁺]); funnet 129 ([M + H]⁺, 60 %), 112 (100 %).

Eksempel 6. GENERELL METODE FOR DET ENDELIGE AMINKOBLINGSRINNET: SYNTese AV 7-((R)-3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion hydroklorid

7-((R)-3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion hydroklorid fremstilles i henhold til synteseskjemaet nedenfor.



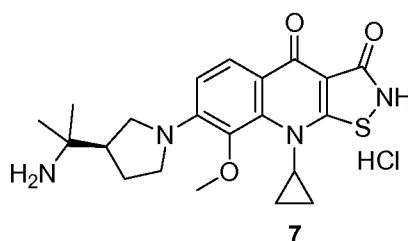
Syntese av 7-((R)-3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-

metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion hydroklorid (6).

Under en atmosfære av argon, fylles et reaksjonskar med 5 (206,0 mg, 1,6 mmol), 3 (328,6 mg, 1,0 mmol), dimetylsulfoksid (4,5 ml) og N,N-diisopropyletylamin (750 µL, 4,3 mmol). Den resulterende blandingen bestråles med mikrobølger (CEM Discover) ved 125 °C i 1 time (konvensjonell oppvarming kan også anvendes, 115 °C i et oljebad i 14 timer), får avkjøles og inndampes til tørrhet under redusert trykk (~70 °C/2 – 3 mm Hg). Det oljeaktige residuumet utgis med etylacetat (15 ml) og den resulterende pulveret samles ved sentrifugering. Dette faste stoffet renses ved anvendelse av preparativ HPLC, hvilket gir det ønskede produktet. Preparativ HPLC utføres ved anvendelse av en YMC Pack Pro C18 150 × 30,0 mm 5µm kolonne koblet til en YMC Pack Pro 50 × 20 mm 5µm kolonne med en isokratisk eluering i 0,37 min ved 95:5 H₂O:CH₃CN, inneholdende 0,1 % TFA fulgt av en 15,94 min lineær gradienteluering fra 95:5 til 25:75, fulgt av en 0,69 min lineær gradient fra 25:75 til 5:95 ved en strømningshastighet på 30,0 ml/min med UV deteksjon ved 254. Det ubehandlede materialet tilføres som en løsning inneholdende eddiksyre (~2 ml), metanol (~1 ml) og vann (~1 ml). Det rensede produktet isoleres som TFA-saltet og omdannes til det tilsvarende hydrokloridsaltet ved tilsetning av en løsning av hydrogenklorid (~1,25 M i metanol) fulgt av inndampning; denne prosessen gjentas to ganger, hvilket gir et gult, fast stoff. Renhet ved HPLC: ≥ 99 %; t_R = 10,08 min. ¹H NMR (300 MHz, TFA-d): δ 1,28 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,66 (s, 6H), 2,43 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,01 – 4,38 (m, 5H), 8,17 (d, J = 12,0 Hz, 1H, aromatisk). ¹⁹F{¹H} (282 MHz, TFA-d): δ -118,0 (s). ¹³C{¹H} (75 MHz, TFA-d): δ 13,5, 13,9, 25,0, 25,1, 29,1, 39,7, 49,6, 59,4 (br, W_{1/2} ≈ 14 Hz), 59,8 (br, W_{1/2} ≈ 14 Hz), 60,0, 66,8, 106,0, 112,1 (d J_{C-F} = 23,0 Hz), 137,5 (br m, W_{1/2} ≈ 24 Hz), 138,4, 144,8 (br, W_{1/2} ≈ 10 Hz), 155,3 (d J_{C-F} = 255,0 Hz), 169,8, 170,1, 171,5 (br, W_{1/2} ≈ 9 Hz). LCMS m/z beregnet for C₂₁H₂₅FN₄O₃S 432 ([M⁺]); funnet 433 ([M + H]⁺). Anal. Beregnet for C₂₁H₂₅FN₄O₃S·1,5HCl·1,5H₂O: C, 49,05; H, 5,78; N, 10,90; Cl, 10,34. Funnet: C, 49,30; H, 5,60; N, 10,83; Cl, 10,00.

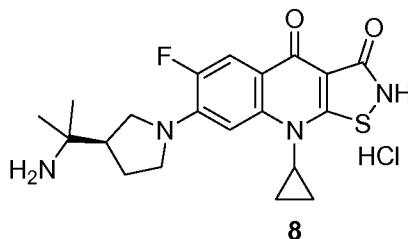
Eksempel 7. SYNTSE AV 7-((R)-3-(2-AMINOPROPAN-2-YL)PYRROLIDIN-1-YL)-9-CYKLOPROPYL-8-METOKSYISOTIAZOLO[5,4-B]KINOLIN-3,4(2H,9H)-DION HYDROKLORID (7)

7-((R)-3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion hydroklorid (7) fremstilles via metoden som er beskrevet ovenfor i Eksempel 6 for 6 ved anvendelse av 4 som utgangsmateriale. Renhet ved HPLC: $\geq 99\%$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,92 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,33 (s, 6H), 1,84 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 6,86 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H). LCMS m/z beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 414 ($[\text{M}^+]$); funnet 415 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).



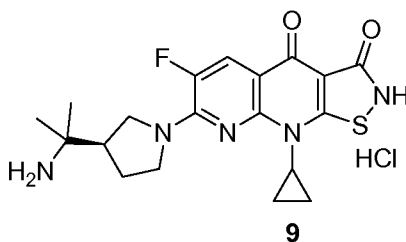
Syntese av 7-((R)-3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluorisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion hydroklorid (8).

7-((R)-3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluorisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion hydroklorid fremstilles via metoden beskrevet ovenfor i Eksempel 6 for 6 ved anvendelse av 2 som utgangsmateriale. Renhet ved HPLC: $\geq 98\%$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)/eddiksyre- d_4 (~10:1 volum/volum): δ 1,15 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,33 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 3,32 – 3,71 (m, 5H), 6,89 (d, $J_{\text{H-F}} = 7,5$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J_{\text{H-F}} = 14,0$ Hz, 1H). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (282 MHz, DMSO- d_6)/eddiksyre- d_4 (~10:1 volum/volum): δ -131,8 (s). LCMS m/z beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ 402 ($[\text{M}^+]$); funnet 403 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).



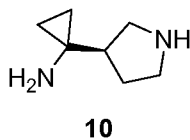
Syntese av 7-((R)-3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluorisotiazolo[5,4-b][1,8]naftyridin-3,4(2H,9H)-dion hydroklorid (9).

7-((R)-3-(2-Aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluorisotiazolo[5,4-b][1,8]naftyridin-3,4(2H,9H)-dion hydroklorid fremstilles via metoden beskrevet ovenfor i Eksempel 6 for 6 ved anvendelse av 1 som utgangsmateriale. Renhet ved HPLC: $\geq 98\%$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)/eddiksyre- d_4 (~10:1 volum/volum): δ 1,11 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,82 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 7,82 (d, $J_{\text{H-F}} = 13,0$ Hz, 1H). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (282 MHz, DMSO- d_6)/eddiksyre- d_4 (~10:1 volum/volum): δ -139,8 (s). LCMS m/z beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ 403 ($[\text{M}^+]$); funnet 404 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).



Syntese av 1-((R)-pyrrolidin-3-yl)cyklopropanamin (10).

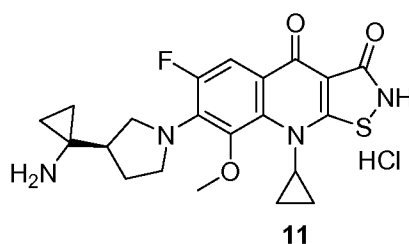
1-((R)-Pyrrolidin-3-yl)cyklopropanamin (10) fremstilles ved anvendelse av metoden ifølge Inagaki et al. (Inagaki, H.; Miyauchi, S.; Miyauchi, R. N.; Kawato, H. C.; Ohki, H.; Matsushashi, N.; Kawakami, K.; Takahashi, H.; Takemura, M. J. Med. Chem. 2003, 46, 1005 – 1015).



Syntese av 7-((R)-3-(1-aminocyklopropyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion hydroklorid (11).

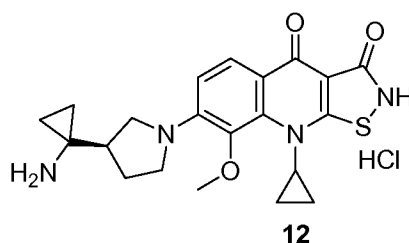
7-((R)-3-(1-Aminocyklopropyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion hydroklorid (11) fremstilles via

metoden beskrevet ovenfor i Eksempel 6 for 6 ved anvendelse av 10 som utgangsmateriale. Renhet ved HPLC: ≥ 98 %. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1,02 (m, 6H), 1,26 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 7,69 (d, $J_{\text{H-F}} = 14,0$ Hz, 1H). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (282 MHz, CD_3OD): δ -126,2. LCMS m/z beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$ 430 ($[\text{M}^+]$); funnet 431 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).



Syntese av 7-((R)-3-(1-aminocyklopropyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion hydroklorid (12).

7-((R)-3-(1-Aminocyklopropyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion hydroklorid (12) er fremstilt via metoden beskrevet ovenfor i Eksempel 6 for 6 ved anvendelse av 4 og 10 som utgangsmaterialer. Renhet ved HPLC: ≥ 98 %. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0,93 (m, 6H), 1,18 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,60 (m, 3H), 3,80 (m, 1H), 6,91 (d, $J_{\text{H-H}} = 9,0$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J_{\text{H-H}} = 9,0$ Hz, 1H). LCMS m/z beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 412 ($[\text{M}^+]$); funnet 413 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).



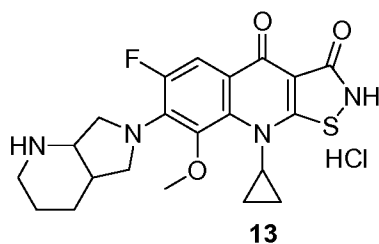
Syntese av 9-cyklopropyl-6-fluor-7-(oktahydropyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion hydroklorid (13).

9-Cyklopropyl-6-fluor-7-(oktahydropyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion hydroklorid (13) fremstilles via metoden beskrevet ovenfor i Eksempel 6 for 6 ved anvendelse av kommersielt

tilgjengelig (rac)-cis-oktahydropyrrolo[3,4-b]pyridin som utgangsmateriale. Renhet ved HPLC: $\geq 98\%$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,13 (m, 2H, cyklopropyl CH_2), 1,16 (m, 2H, cyklopropyl CH_2), 1,78 (m, 4H), 2,54 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,56 (s, 3H, OCH_3), 3,61–4,19 (m, 6H), 7,56 (d, ($J_{\text{H-F}} = 13,5$ Hz, 1H, aromatisk).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -125,3 (s).

LCMS m/z beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$ 430 ($[\text{M}^+]$); funnet 431 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

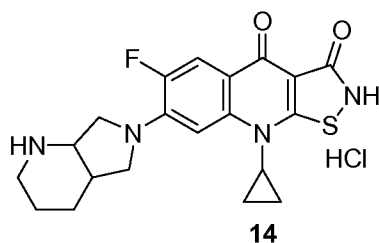


Syntese av 9-cyklopropyl-6-fluor-7-(oktahydropyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion hydroklorid (14).

9-Cyklopropyl-6-fluor-7-(oktahydropyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion hydroklorid (14) fremstilles via metoden beskrevet ovenfor i Eksempel 6 for 6 ved anvendelse av 2 og kommersielt tilgjengelig (rac)-cis-oktahydropyrrolo[3,4-b]pyridin som utgangsmaterialer. Renhet ved HPLC: $\geq 98\%$.

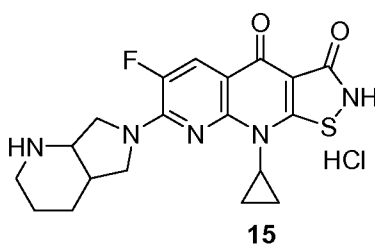
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1,22 (m, 4H, cyklopropyl CH_2), 1,81 (m, 4H), 2,89 (m, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,89 (m, 3H), 6,75 (br, 1H, aromatisk H-8), 7,44 (d, $J_{\text{H-F}} = 14,0$ Hz, 1H, aromatisk H-6). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (282 MHz, CD_3OD): δ -132,2 (s).

LCMS m/z beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ 400 ($[\text{M}^+]$); funnet 401 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).



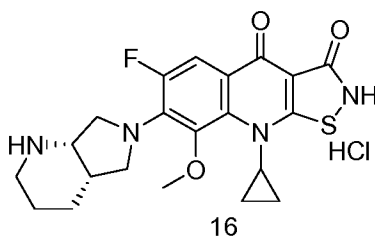
Syntese av 9-cyklopropyl-6-fluor-7-(oktahydropyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)isotiazolo[5,4-b][1,8]naftyridin-3,4(2H,9H)-dion hydroklorid (15).

9-Cyklopropyl-6-fluor-7-(oktahydropyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)isotiazolo[5,4-b][1,8]naftyridin-3,4(2H,9H)-dion hydroklorid (15) fremstilles via metoden beskrevet ovenfor i Eksempel 6 for 6 ved anvendelse av 1 og kommersielt tilgjengelig (rac)-cis-oktahydropyrrolo[3,4-b]pyridin som utgangsmaterialer. Renhet ved HPLC: $\geq 98\%$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): (valgt data) δ 7,58 (br, aromatisk). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -140,5 (br). LCMS m/z beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ 401 ($[\text{M}^+]$); funnet 402 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).



Syntese av 9-cyklopropyl-6-fluor-7-((4aS,7aS)-oktahydropyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion (16).

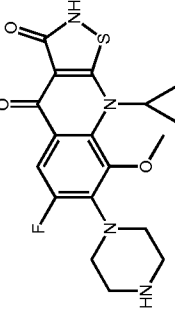
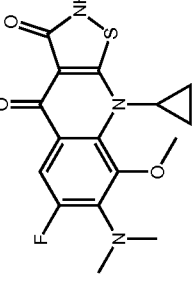
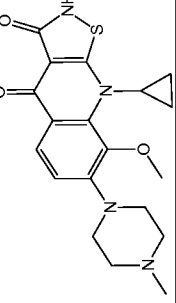
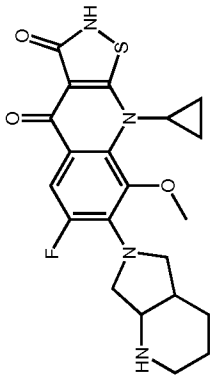
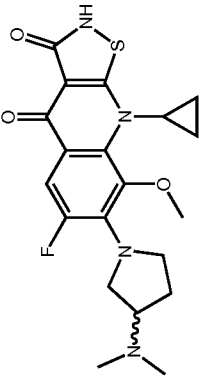
9-Cyklopropyl-6-fluor-7-((4aS,7aS)-oktahydropyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion hydroklorid (16) fremstilles via metoden beskrevet ovenfor i Eksempel 6 for 6 ved anvendelse av 3 og (4aS,7aS)-oktahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyridin som utgangsmaterialer. MW 430,496.



EKSEMPEL 8. YTTERLIGERE 9H-ISOTIAZOLO[5,4-B]KINOLIN-3,4-DIONER OG BESLEKTEDE FORBINDELSER

Ytterligere forbindelser med Formel A og B fremstilt ved metodene eksemplifisert i Eksempler 1 til 7 er beskrevet i TABELL II.

TABELL II

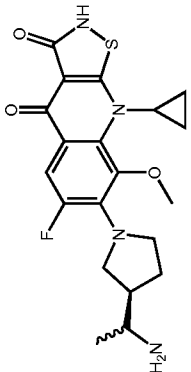
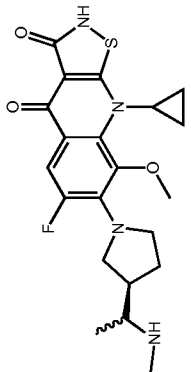
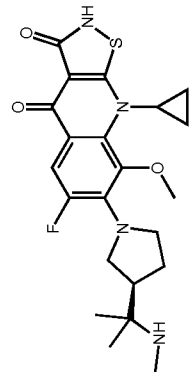
nr.	Struktur	Name	Salt	MW	MS	H-NMR	F-NMR
38		9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-(piperazin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion		390,4			
42		9-cyklopropyl-7-(dimetylamino)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion		349,4			
43		9-cyklopropyl-8-metoksy-7-(4-metylpiperazin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion		386,5			
45		9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-(oktahydropyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	430,5	LCMS m/z beregnet for C ₂₇ H ₂₃ FN ₄ O ₃ S 430 ([M ⁺]); funnet 431 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 1,03 (m, 4H), 1,69 (m, 4H), 2,61 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,79 (m, 4H), 4,02 (m, 1H), 7,55 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 8,56 {s (br), 1H}, 9,48 {s (br), 1H}	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (282 MHz, CDCl ₃): δ -125,8 (s, 1F)
49		9-cyklopropyl-7-(3-(dimetylamino)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion		418,5			

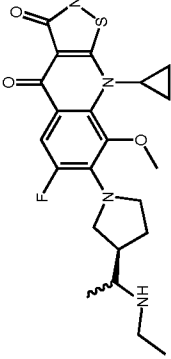
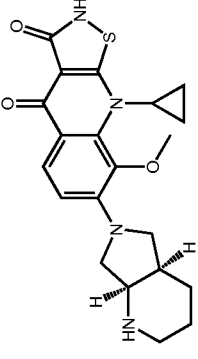
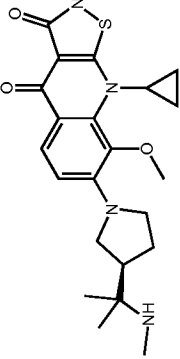
nr.	Struktur	Name	Salt	MW	MS	H-NMR	F-NMR
53		(R)-7-(3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion			LCMS m/z beregnet for C ₂₁ H ₂₅ FN ₄ O ₃ S 432 ([M ⁺]); funnet 433 ([M + H] ⁺).	¹ H NMR (300 MHz, TFA-d): δ 1,28 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,66 (s, 6H), 2,43 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,01 – 4,38 (m, 5H), 8,17 (d, J = 12,0 Hz, 1H, aromatisk).	¹⁹ F{ ¹ H} (282 MHz, eddiksyre- d ₄): δ – 120,6 (s).
54		(R)-7-(3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion			LCMS m/z beregnet for C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₃ S 414 ([M ⁺]); funnet 415 ([M + H] ⁺).	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 0,92 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,33 (s, 6H), 1,84 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H).	
55		(R)-7-(3-(1-aminocyklopropyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	430,5	LCMS m/z beregnet for C ₂₁ H ₂₃ FN ₄ O ₃ S 430 ([M ⁺]); funnet 431 ([M + H] ⁺ , 100 %).	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 1,004-1,040 (m, 6H), 1,247-1,269 (m, 2H), 1,668-1,805 (m, 1H), 2,126-2,201 (m, 1H), 2,560-2,829 (m, 1H), 3,596 (s, 3H), 3,596-3,889 (m, 5H), 7,689 (d, J = 14,1 Hz, 1H)	¹⁹ F (CD ₃ OD): δ -126,17
56		(R)-7-(3-(1-aminocyklopropyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	412,5	LCMS m/z beregnet for C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₃ S 412 ([M ⁺]); funnet 413 ([M + H] ⁺ , 100 %)	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 0,706-0,944 (m, 6H), 1,148-1,221 (m, 2H), 1,620-1,757 (m, 1H), 2,081-2,226 (m, 1H), 2,592-2,742 (m, 1H), 3,322 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 3,476 (s, 3H), 3,526-3,672 (m, 3H), 3,769-3,839 (m, 1H), 6,912 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,909 (d, J = 9,0 Hz, 1H)	

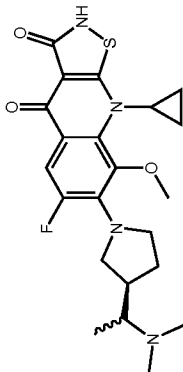
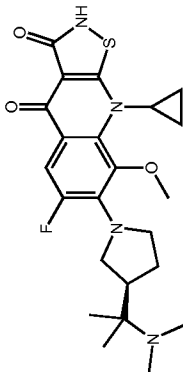
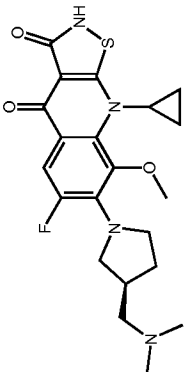
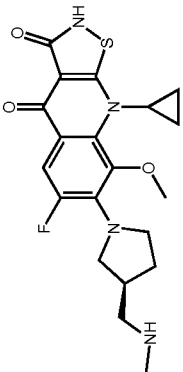
nr.	Struktur	Name	Salt	MW	MS	H-NMR	F-NMR
57		7-(3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	432,5	LCMS (APCI): m/z beregnet for C ₂₁ H ₂₅ FN ₄ O ₃ S ([M] ⁺) 432; funnet 433 ([M + H] ⁺)	(DMSO-d ₆): δ 0,922-0,976 (2H, m), 1,116-1,188 (2H, m), 1,328 (6H, d, J = 3,0 Hz), 1,744-1,882 (1H, m), 2,035-2,087 (1H, m), 2,511-2,572 (1H, m), 3,479-3,827 (5H, m), 3,541 (3H, s), 7,565 (1H, d, J = 13,8 Hz), 8,249 (2H, brs)	(DMSO-d ₆): -125,15
58		(S)-7-(3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion		432,5	LCMS (APCI): m/z beregnet for C ₂₁ H ₂₅ FN ₄ O ₃ S ([M] ⁺) 432; funnet 434 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (CD ₃ CO ₂ D-d ₆): δ 1,0 (m, 2H), 1,16 (m, 2H), 1,40 (m, 6H), 1,80 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,47-3,86 (m, 5H), 7,66 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 11,50 (m, 3H)	¹⁹ F NMR (CD ₃ CO ₂ D-d ₆): δ -124,57 (s, 1F)
59		(R)-7-(3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	TFA	420,5	LCMS (APCI): m/z beregnet for C ₂₀ H ₂₅ FN ₄ O ₃ S ([M] ⁺) 420; funnet 421 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1,24 (m, 9H), 1,86 (m, 2H), 3,42 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 7,60 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 7,88 (s (br), 1H)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆): δ -124,49 (s, 1F), -73,53 (s, 1F)
60		(S)-7-(3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion		414,5	LCMS (APCI): m/z beregnet for C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₃ S ([M] ⁺) 414; funnet 415 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 0,94 (m, 2H), 1,14 (m, 2H), 1,33 (m, 6H), 1,85 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 4,25 (bs, 1H), 6,88 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,21 (m, 2H)	

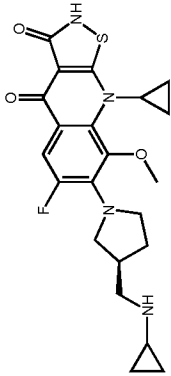
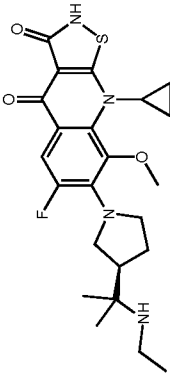
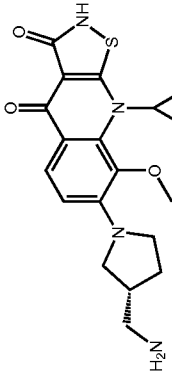
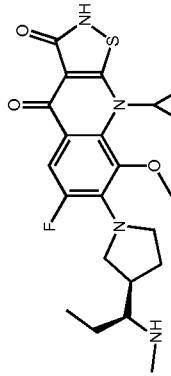
nr.	Struktur	Name	Salt	MW	MS	H-NMR	F-NMR
62		9-etyl-6-fluor-8-metoksyl-7-(piperazin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	TFA	378,4	LCMS (APCI): m/z beregnet for C ₂₇ H ₁₉ FN ₄ O ₃ S ([M] ⁺) 378; funnet 379 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1,33 (t, J = 6,8 Hz 3H), 3,39 (m, 8H), 3,84 (s, 3H), 4,34 (m, 2H), 7,76 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 8,13 (s (br), 1H)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ – 124,22 (s, 1F), – 73,53 (s, 1F)
63		(S)-7-(3-(aminometyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksylisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	404,5	LCMS m/z beregnet for C ₁₉ H ₂₁ FN ₄ O ₃ S 404 ([M] ⁺); funnet 405 ([M + H] ⁺ , 100 %).	(D ₂ O): δ 0,946-1,045 (2H, m), 1,161-1,25 (2H, m), 1,669-1,821 (1H, m), 2,143 – 2,268 (1H, m), 2,571-2,669 (1H, m), 3,063-3,179 (2H, m), 3,472-3,872 (8H, m), 7,285 (1H, d, J = 15 Hz)	¹⁹ F (D ₂ O): δ –123,87
65		(S)-7-(3-(aminometyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksylisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	386,5	LCMS m/z beregnet for C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₃ S 386 ([M] ⁺); funnet 387 ([M + H] ⁺ , 100 %).	(DMSO-D ₆): δ 0,833-0,979 (2H, m), 1,114-1,196 (2H, m), 1,760-1,828 (1H, m), 2,133-2,191 (1H, m), 2,527-2,630 (1H, m), 2,891-3,0 (2H, m), 3,302 (1H, dd, J = 3, 7,5 Hz), 3,493 (3H, s), 3,531-3,831(4H,m), 6,842 (1H, d, J = 9 Hz), 7,839 (1H, d, J = 9 Hz), 8,092 (2H, brs)	
66		7-(3-(aminometyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksylisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	404,5	LCMS m/z beregnet for C ₁₉ H ₂₁ FN ₄ O ₃ S 404 ([M] ⁺); funnet 405 ([M + H] ⁺ , 100 %).	(DMSO-D ₆ + DCl): δ 0,926-0,954 (2H, m), 1,156-1,203 (2H, m), 1,767-1,833 (1H, m), 2,132-2,192 (1H, m), 2,589-2,636 (1H, m), 3,449-3,507 (1H, m), 3,533 (3H, s), 3,613-3,825 (4H, m), 7,567 (1H, d, J = 13,8 Hz)	

nr.	Struktur	Name	Salt	MW	MS	H-NMR	F-NMR
67		(R)-7-(3-(aminomethyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	404,5	LCMS m/z beregnet for C ₂₁ H ₂₁ FN ₄ O ₃ S 404 ([M] ⁺); funnet 405 ([M + H] ⁺ , 100 %).	(D ₂ O): δ 0,838-1,013 (2H, m), 1,063-1,225 (2H, m), 1,575-1,750 (1H, m), 2,063-2,20 (1H, m), 2,444-2,613 (1H, m), 2,992-3,133 (2H, m), 3,385 (3H, s), 3,3055-3,711 (5H, m), 7,193 (1H, d, J = 14,1 Hz)	
69		9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-((4aS,7aS)-oktahydropyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion			LCMS m/z beregnet for C ₂₁ H ₂₃ FN ₄ O ₃ S 430 ([M] ⁺); funnet 431 ([M + H] ⁺ , 100 %).	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 0,86 (br, 2H), 1,06 (m, 2H), 1,37 (m, 1H), 1,61 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,83 (m, 3H), 7,44 (d, J = 16,6 Hz, 1H)	¹⁹ F (DMSO-d ₆): δ -126,05
71		7-(3-(2-aminopropan-2-yl)-2,2,5,5-tetradeterat-pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion		436,5	LCMS m/z beregnet for C ₂₁ H ₂₁ D ₄ FN ₄ O ₃ S 436 ([M] ⁺); funnet 437 ([M + H] ⁺ , 100 %).	¹ H NMR (CD ₃ CO ₂ D-d ₆): δ 0,98 (m, 2H), 1,16 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,78 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 7,63 (d, J = 14,4 Hz, 1H)	¹⁹ F (DMSO-d ₆): δ -124,76
72		9-cyklopropyl-8-metoksy-7-(piperazin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	372,4	LCMS m/z beregnet for C ₂₁ H ₂₁ D ₄ FN ₄ O ₃ S 436 ([M] ⁺); funnet 437 ([M + H] ⁺ , 100 %).	¹ H NMR (CD ₃ CO ₂ D-d ₆): δ 0,98 (m, 2H), 1,16 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,78 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 7,63 (d, J = 14,4 Hz, 1H)	

nr.	Struktur	Name	Salt	MW	MS	H-NMR	F-NMR
73		(R)-7-(3-(1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	418,5	LCMS (APCI): m/z beregnet for C ₂₀ H ₂₃ FN ₄ O ₃ S ([M] ⁺) 418; funnet 419 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8,23 (br, 1H), 8,20 (br, 1H), 7,56 (d, J _{H,F} = 14,0 Hz, 1H), 6,20 (br, 2H), 3,82-3,50 (m, 3H), 3,60-3,45 (m, 2H), 3,52 (s, 3H, metoksy), 3,28 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 3H, methyl-epimer), 1,14 (m, 2H, c-Pr), 0,95 (m, 2H, c-Pr)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -125,4 (s, 1F), -125,5 (s, 1F, epimer)
74		(R)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-(3-(1-(metylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion		432,5	LCMS (APCI): m/z beregnet for C ₂₁ H ₂₅ FN ₄ O ₃ S ([M] ⁺) 432; funnet 433 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 9,08 (br, 1H), 8,89 (br, 1H), 7,55 (d, J _{H,F} = 14,0 Hz, 1H), 6,30 (br, 1H), 3,81-3,64 (m, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,52 (s, 3H, metoksy), 3,29 (m, 1H), 2,56 (s, 3H, -NMe), 2,55 (s, 3H, -NMe-epimer), 2,28-2,03 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,6 Hz, 3H, methyl), 1,25 (d, J = 6,6 Hz, 3H, methyl-epimer), 1,13 (m, 3H, methyl-epimer), 0,94 (m, 2H, c-Pr)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -125,4 (s, 1F)
76		(R)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-(3-(2-(metylamino)propan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	446,5	LCMS (APCI): m/z beregnet for C ₂₂ H ₂₇ FN ₄ O ₃ S ([M] ⁺) 446; funnet 447 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 0,93 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,81 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,77 (m, 3H), 7,55 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 8,93 (s (br), 1H)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -125,16(s, 1F)

nr.	Struktur	Name	Salt	MW	MS	H-NMR	F-NMR
77		(R)-9-cyklopropyl-7-(3-(1-(ethylamino)ethyl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	446,5	LCMS (APCI): m/z beregnet for C ₂₂ H ₂₇ FN ₄ O ₃ S [M] ⁺ 446; funnet 447 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 9,04 (br, 1H), 8,73 (br, 1H), 7,56 (d, J _{H,F} = 14,0 Hz, 1H), 6,52 (br, 1H), 3,81-3,68 (m, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,52 (s, 3H, metoksy), 3,34 (m, 1H), 3,03-2,96 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,26-2,04 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,33-1,19 (m, 6H), 1,13 (m, 2H, c-Pr), 0,94 (m, 2H, c-Pr)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆): δ -125,3 (s, 1F), -125,4 (s, 1F, epimer)
78		9-cyklopropyl-8-metoksy-7-((4aR,7aR)-oktahydropyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion		412,5			
79		(R)-9-cyklopropyl-8-metoksy-7-(3-(2-(metylamino)propan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	428,5	LCMS (APCI): m/z beregnet for C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₃ S ([M] ⁺) 428; funnet 429 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 0,93 (m, 2H), 1,16 (m, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,83 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 3,46 (m, 4H), 3,49 (s, 3H), 3,79 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,99 (s (br), 1H)	

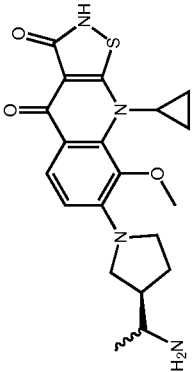
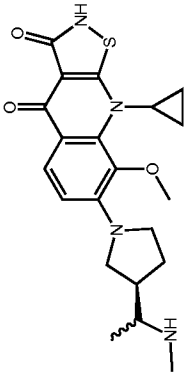
nr.	Struktur	Name	Salt	MW	MS	H-NMR	F-NMR
81		(R)-9-cyklopropyl-7-(3-(1-(dimethylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	446,5	LCMS (APCI): m/z beregnet for $C_{22}H_{27}FN_4O_3S$ ($[M]^+$) 446; funnet 447 ($[M + H]^+$)	1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,17 (br, 1H), 7,55 (d, $J_{H,F}$ = 14,0 Hz, 1H), 3,82-3,70 (m, 3H), 3,70-3,44 (m, 3H), 3,52 (s, 3H, metoksy), 2,75 (m, 3H), 2,69 (m, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,39-2,03 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,7 Hz, 3H, methyl-epimer), 1,15 (m, 2H, c-Pr), 0,94 (m, 2H, c-Pr)	^{19}F NMR (DMSO- d_6) δ -125,4 (s, 1F), -125,5 (s, 1F, epimer)
82		(R)-9-cyklopropyl-7-(3-(2-(dimethylamino)propan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	460,6	LCMS (APCI): m/z beregnet for $C_{23}H_{29}FN_4O_3S$ ($[M]^+$) 460; funnet 461 ($[M + H]^+$)	1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,88 (m, 2H), 1,09 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,76 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,69 (m, 7H), 3,49 (s, 3H), 3,62 (m, 5H), 7,56 (d, J = 14,5 Hz, 1H)	^{19}F NMR (DMSO- d_6) δ -125,18 (s, 1F)
86		(S)-9-cyklopropyl-7-(3-((dimethylamino)metyl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	432,5	LCMS (APCI): m/z beregnet for $C_{21}H_{25}FN_4O_3S$ ($[M]^+$) 432; funnet 433 ($[M + H]^+$)	1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,89 (m, 2H), 1,07 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,74 (m, 4H), 3,17 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,48 (m, 7H), 3,71 (m, 5H), 7,50 (d, J = 14,2 Hz, 1H)	^{19}F NMR (DMSO- d_6) δ -125,69 (s, 1F)
87		(S)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-(3-((methylamino)metyl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	418,5	LCMS (APCI): m/z beregnet for $C_{20}H_{23}FN_4O_3S$ ($[M]^+$) 418; funnet 419 ($[M + H]^+$)	1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,98 (m, 4H), 1,73 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,51 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,74 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,58 (m, 3H), 7,55 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 8,98 (s (br), 1H)	^{19}F NMR (DMSO- d_6) δ -125,57 (s, 1F)

nr.	Struktur	Name	Salt	MW	MS	H-NMR	F-NMR
88		(S)-9-cyklopropyl-7-(3-((cyklopropylamino)methyl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	444,5	LCMS (APCI): m/z beregnet for C ₂₂ H ₂₅ FN ₄ O ₃ S ([M] ⁺) 444; funnet 445 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 9,46 (br, 2H), 7,53 (d, J _{H,F} = 14,0 Hz, 1H), 7,16 (br, 1H), 3,81-3,66 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,55 (s, 3H, metoksy), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,13 (m, 2H, c-Pr), 0,96 (m, 4H, c-Pr), 0,73 (m, 2H, c-Pr)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -120,8 (s, 1F)
89		(R)-9-cyklopropyl-7-(3-(2-etylamino)propan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	460,6	LCMS (APCI): m/z beregnet for C ₂₃ H ₂₉ FN ₄ O ₃ S ([M] ⁺) 460; funnet 461 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 0,94 (m, 2H), 1,14 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,81 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,61 (m, 5H), 7,55 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 8,75 (s (br), 1H)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -125,13 (s, 1F)
90		(R)-7-(3-(aminomethyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	386,5	LCMS m/z beregnet for C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₃ S 486 ([M] ⁺); funnet 487 ([M + H] ⁺ , 100 %).	(CDCl ₃): δ 0,929-0,979 (2H, m), 1,137-1,189 (2H, m), 1,758-1,850 (1H, m), 2,151-2,21 (1H, m), 2,527-2,594 (1H, m), 2,908-3,013 (3H, m), 3,271-3,831 (4H, m), 3,493 (3H, s), 6,843 (1H, d, J = 9 Hz), 7,839 (1H, d, J = 9 Hz).	
91		9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-((R)-3-((S)-1-(metylamino)propyl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	446,5	LCMS m/z beregnet for C ₂₂ H ₂₇ FN ₄ O ₃ S 446 ([M] ⁺); funnet 447 ([M + H] ⁺ , 100 %).	(CD ₃ OD): δ 0,835-0,978 (2H, m), 1,019 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,142-1,154 (2H, m), 1,710-1,935 (3H, m), 2,103-2,151 (1H, m), 2,475-2,615 (1H, m), 2,679 (3H, s), 3,496 (3H, s), 3,446-3,847 (6H, m), 7,543 (1H, d, J = 14,4 Hz)	(CD ₃ OD): δ -125,97

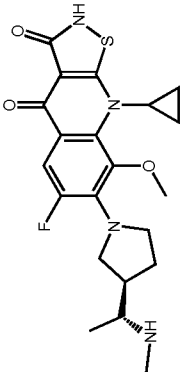
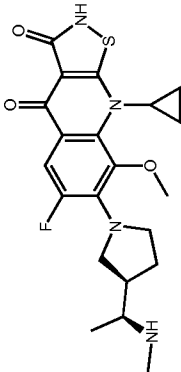
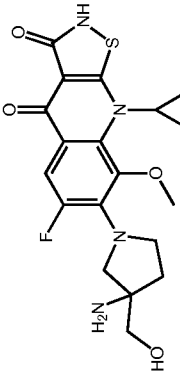
nr.	Struktur	Name	Salt	MW	MS	H-NMR	F-NMR
92		9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-((R)-3-((R)-1-(metylamino)propyl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	446,5	LCMS m/z beregnet for C ₂₂ H ₂₇ FN ₄ O ₃ S 446 ([M] ⁺); funnet 447 ([M + H] ⁺ , 100 %).	(CD ₃ OD): δ 0,875-0,980 (2H, m), 1,001 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,118-1,211 (2H, m), 1,638-1,863 (3H, m), 2,151-2,237 (1H, m), 2,513-2,586 (1H, m), 2,689 (3H, m), 3,502 (3H, s), 3,486-3,895 (6H, m), 7,567 (1H, d, J = 14,1 Hz)	(CD ₃ OD): δ-126,21
93		(R)-9-cyklopropyl-7-(3-(1-(cyklopropylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksy isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	458,6	LCMS (APCI): m/z beregnet for C ₂₃ H ₂₇ FN ₄ O ₃ S ([M] ⁺) 458; funnet 459 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 9,40 (br, 1H), 9,18 (br, 1H), 7,55 (d, J _{H,F} = 14,0 Hz, 1H), 3,82-3,64 (m, 3H), 3,62-3,39 (m, 3H), 3,52 (s, 3H, metoksy), 2,70 (m, 2H), 2,31-2,05 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H, metyl), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H, metyl-epimer), 1,17-0,75 (m, 8H, c-Pr)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -125,2 (s, 1F), -125,4 (s, 1F, epimer)
94		(S)-9-cyklopropyl-7-(3-(1-(cyklopropylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	458,6	LCMS (APCI): m/z beregnet for C ₂₃ H ₂₇ FN ₄ O ₃ S ([M] ⁺) 458; funnet 459 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 9,32 (br, 1H), 9,12 (br, 1H), 7,55 (d, J _{H,F} = 14,0 Hz, 1H), 7,20 (br, 1H), 3,81-3,64 (m, 3H), 3,64-3,38 (m, 3H), 3,52 (s, 3H, metoksy), 2,73 (m, 2H), 2,30-2,05 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H, metyl), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H, metyl-epimer), 1,17-0,75 (m, 8H, c-Pr)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -125,4 (s, 1F)

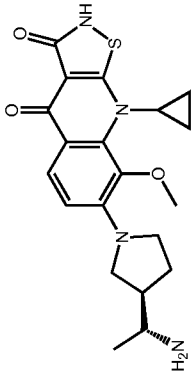
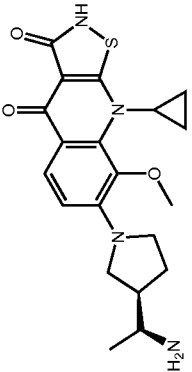
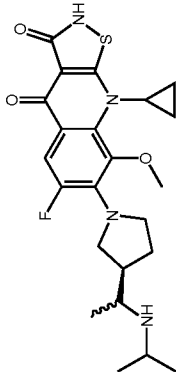
nr.	Struktur	Name	Salt	MW	MS	H-NMR	F-NMR
95		7-(3-(aminomethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	418,5	LCMS (APCI): m/z beregnet for C ₂₀ H ₂₃ FN ₄ O ₃ S ([M] ⁺) 418; funnet 419 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1,04 (m, 7H), 2,09 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,73 (m, 4H), 7,55 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 8,05 (s (br), 1H)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -125,72 (s, 1F)
96		(R)-7-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	390,4	LCMS m/z beregnet for C ₁₈ H ₁₉ FN ₄ O ₃ S 390 ([M] ⁺); funnet 391 ([M + H] ⁺ , 100 %).	(DMSO-D ₆): δ 0,949-0,962 (2H, m), 1,117-1,148 (2H, m), 2,005-2,086 (1H, m), 2,259-2,320 (1H, m), 3,557 (3H, s), 3,601-3,899 (6H, m), 7,584 (1H, d, J = 13,8 Hz), 8,249 (2H, brs)	(DMSO-d ₆): -125,45
97		(R)-7-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	372,4	LCMS m/z beregnet for C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₃ S 372 ([M] ⁺); funnet 373 ([M + H] ⁺ , 100 %).	(D ₂ O): δ 0,792-0,958 (2H, m), 1,083-1,222 (2H, m), 2,069-2,194 (1H, m), 2,306-2,444 (1H, m), 3,324 (3H, s), 3,442-3,804 (5H, m), 3,981-4,088 (1H, m), 6,517 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,362 (1H, d, J = 7,8 Hz).	
98		(R)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-(3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	404,5	LCMS m/z beregnet for C ₁₉ H ₂₁ FN ₄ O ₃ S 404 ([M] ⁺); funnet 405 ([M + H] ⁺ , 100 %).	(DMSO-D ₆): δ 0,933-0,983 (2H, m), 1,111-1,167 (2H, m), 2,056-2,175 (1H, m), 2,244-2,394 (1H, m), 2,645 (3H, brs), 3,669 (3H, s), 3,664-3,872 (6H, m), 7,589 (1H, d, J = 13,5 Hz), 9,061 (1H, brs)	(DMSO-d ₆): -125,30

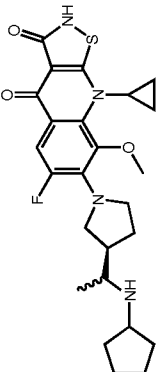
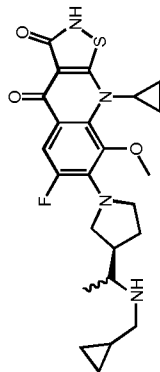
nr.	Struktur	Name	Salt	MW	MS	H-NMR	F-NMR
99		(R)-9-cyklopropyl-8-metoksy-7-(3-metylamino)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	386,5	LCMS m/z beregnet for $C_{19}H_{22}N_4O_3S$ 386 ($[M]^+$); funnet 387 ($[M + H]^+$, 100 %).	δ 0,972-1,068 (2H, m), 1,170-1,239 (2H, m), 2,121-2,222 (1H, m), 2,389-2,479 (1H, m), 2,768 (3H, s), 3,315-3,430 (1H, m), 3,407 (3H, s), 3,564-3,911 (5H, m), 6,693 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,572 (1H, d, J = 8,7 Hz).	
100		1-(9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-3,4-dioks-2,3,4,9-tetrahydroisotiazolo[5,4-b]kinolin-7-yl)-4-metylprrolidin-3-karbonitril	HCl	414,5	LCMS m/z beregnet for $C_{20}H_{19}FN_4O_3S$ 414 ($[M]^+$); funnet 415 ($[M + H]^+$, 100 %).	1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,06 (m, 4H), 1,22 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,63 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,56 (m, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,96 (m, 1H), 7,58 (d, J = 13,8 Hz, 1H)	^{19}F NMR (DMSO- d_6) δ -126,02 (s, 1F)
101		(S)-9-cyklopropyl-7-(3-((cyklopropylamino)metylprrolidin-1-yl)-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	426,5	LCMS (APCI): m/z beregnet for $C_{22}H_{26}FN_4O_3S$ ($[M]^+$) 426; funnet 427 ($[M + H]^+$)	1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,41 (br, 2H), 7,82 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,91 (br, 1H), 6,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,58-3,47 (m, 2H), 3,48 (s, 3H, metoksy), 3,33 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,14 (m, 2H, c-Pr), 0,96 (m, 4H, c-Pr), 0,74 (m, 2H, c-Pr)	

nr.	Struktur	Name	Salt	MW	MS	H-NMR	F-NMR
102		(R)-7-(3-(1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	400,5	LCMS (APCI): m/z beregnet for $C_{20}H_{24}N_4O_3S$ $[M]^+$ 400; funnet 401 $[M + H]^+$	1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,30 (br, 3H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H, ArH), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H, ArH-epimer), 7,30 Hz, 1H, ArH-epimer), 6,86 (br, 1H), 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H, ArH), 6,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H, ArH-epimer), 3,78 (m, 1H), 3,65-3,45 (m, 3H), 3,48 (s, 3H, metoksy), 3,47 (s, 3H, metoksy-epimer), 3,38-3,19 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,27-2,04 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 3H, metyl), 1,28 (d, J = 6,5 Hz, 3H, metyl-epimer), 1,14 (m, 2H, c-Pr), 0,94 (m, 2H, c-Pr)	
103		(R)-9-cyklopropyl-8-metoksy-7-(3-(1-(metylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	414,5	LCMS (APCI): m/z beregnet for $C_{21}H_{26}N_4O_3S$ $[M]^+$ 414; funnet 415 $[M + H]^+$	1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,27 (br, 1H), 9,09 (br, 1H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H, ArH), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H, ArH-epimer), 7,25 (br, 1H), 6,87 (d, J = 9,0 Hz, 1H, ArH), 6,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H, ArH-epimer), 3,78 (m, 1H), 3,72-3,45 (m, 3H), 3,48 (s, 3H, metoksy), 3,39-3,22 (m, 2H), 2,67-2,50 (m, 1H), 2,55 (s, 3H, -NMe), 2,33-2,06 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 3H, metyl), 1,28 (d, J = 6,6 Hz, 3H, metyl-epimer), 1,14 (m, 2H, c-Pr), 0,93 (m, 2H, c-Pr)	

nr.	Struktur	Name	Salt	MW	MS	H-NMR	F-NMR
104		7-(3-(aminomethyl)azetidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	Me-sulfo nat	390,4	LCMS m/z beregnet for C ₁₈ H ₁₉ FN ₄ O ₃ S 390 ([M ⁺]); funnet 391 ([M + H] ⁺ , 100 %).	(DMSO-D ₆): δ 0,947-1,012 (2H, m), 1,234-1,464 (2H, m), 2,856-2,942 (1H, m), 3,422-3,483 (2H, m), 3,566 (3H, s), 3,647-3,747 (1H, m), 4,034-4,137 (2H, m), 4,333-4,417 (2H, m), 7,554 (1H, d, J = 13,8 Hz), 7,772 (2H, brs)	(DMSO-d ₆): δ -133,75
105		7-(3-aminoazetidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	Me-sulfo nat	376,4	LCMS m/z beregnet for C ₁₇ H ₁₇ FN ₄ O ₃ S 376 ([M ⁺]); funnet 377 ([M + H] ⁺ , 100 %).	(DMSO-D ₆): δ 0,931-0,983 (2H, m), 1,123-1,192 (2H, m), 3,585 (3H, s), 3,739-3,824 (1H, m), 4,116-4,174 (1H, m), 4,224-4,279 (2H, m), 4,517-4,582 (2H, m), 7,587 (1H, d, J = 13,2 Hz), 8,282 (2H, brd, J = 3,3 Hz)	(DMSO-d ₆): δ -134,02
106		9-cyklopropyl-7-(3-(ethylamino)azetidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	Me-sulfo nat	404,5	LCMS m/z beregnet for C ₁₉ H ₂₁ FN ₄ O ₃ S 404 ([M ⁺]); funnet 405 ([M + H] ⁺ , 100 %).	(DMSO-D ₆): δ 0,912-0,941 (2H, m), 0,963-0,972 (2H, m), 1,217 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,006-3,025 (2H, m), 3,593 (3H, s), 3,742-3,818 (1H, m), 4,113-4,197 (1H, m), 4,333-4,394 (2H, m), 4,515-4,591 (2H, m), 7,591 (1H, d, J = 13,2 Hz), 9,293 (1H, brs)	(DMSO-d ₆): δ -133,88

nr.	Struktur	Name	Salt	MW	MS	H-NMR	F-NMR
107		9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-((R)-3-((R)-1-(metylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	432,5	LCMS (APCI): m/z beregnet for C ₂₁ H ₂₅ FN ₄ O ₃ S ([M] ⁺) 432; funnet 433 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8,84 (br, 1H), 8,69 (br, 1H), 7,56 (d, J _{H,F} = 14,0 Hz, 1H), 3,81-3,64 (m, 3H), 3,59-3,47 (m, 2H), 3,53 (s, 3H, metoksy), 3,29 (m, 1H), 2,58 (s, 3H, -NMe), 2,28-2,03 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 3H, metyl), 1,14 (m, 2H, c-Pr), 0,96 (m, 2H, c-Pr)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -125,4 (s, 1F)
108		9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-((R)-3-((S)-1-(metylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	432,5	LCMS (APCI): m/z beregnet for C ₂₁ H ₂₅ FN ₄ O ₃ S ([M] ⁺) 432; funnet 433 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 9,07 (br, 1H), 8,86 (br, 1H), 7,55 (d, J _{H,F} = 13,9 Hz, 1H), 3,82-3,64 (m, 3H), 3,61-3,45 (m, 2H), 3,55 (s, 3H, metoksy), 3,29 (m, 1H), 2,78-2,66 (m, 1H), 2,55 (s, 3H, -NMe), 2,07 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,6 Hz, 3H, metyl), 1,14 (m, 2H, c-Pr), 0,95 (m, 2H, c-Pr)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -125,4 (s, 1F)
109		7-(3-amino-3-(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	420,5	LCMS m/z beregnet for C ₁₉ H ₂₁ FN ₄ O ₄ S ([M] ⁺); funnet 421 ([M + H] ⁺ , 100 %).	¹ H-NMR (DMSO-D ₆): δ 0,945-0,972 (2H, m), 1,125-1,148 (2H, m), 2,011-2,194 (2H, m), 3,575 (3H, s), 3,590-3,819 (7H, m), 7,598 (1H, d, J = 13,8 Hz), 8,309 (2H, brs)	δ -125,28

nr.	Struktur	Name	Salt	MW	MS	H-NMR	F-NMR
110		7-((R)-3-((R)-1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	400,5	LCMS (APCI): m/z beregnet for $C_{20}H_{24}N_4O_3S$ ($[M]^+$) 400; funnet 401 ($[M + H]^+$)	1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,16 (br, 3H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,69-3,45 (m, 3H), 3,48 (s, 3H, metoksy), 3,35-3,18 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,28-2,00 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,5 Hz, 3H, metyl), 1,18 (m, 2H, c-Pr), 0,93 (m, 2H, c-Pr)	
111		7-((R)-3-((S)-1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	400,5	LCMS (APCI): m/z beregnet for $C_{20}H_{24}N_4O_3S$ ($[M]^+$) 400; funnet 401 ($[M + H]^+$)	1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,20 (br, 3H), 7,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,65-3,45 (m, 3H), 3,48 (s, 3H, metoksy), 3,38-3,16 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,25-1,97 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 3H, metyl), 1,18 (m, 2H, c-Pr), 0,94 (m, 2H, c-Pr)	
112		(R)-9-cyklopropyl-6-fluor-7-(3-(1-(isopropylamino)ethyl)pyrrolidin-1-yl)-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	460,6	LCMS (APCI): m/z beregnet for $C_{23}H_{28}FN_4O_3S$ ($[M]^+$) 460; funnet 461 ($[M + H]^+$)	1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,01 (br, 1H), 8,44 (br, 1H), 7,55 (d, $J_{H,F} = 14,0$ Hz, 1H), 3,82-3,62 (m, 3H), 3,60-3,32 (m, 3H), 3,53 (s, 3H, metoksy), 2,52 (m, 1H), 2,36-2,04 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,37-1,19 (m, 9H), 1,13 (m, 2H, c-Pr), 0,94 (m, 2H, c-Pr)	^{19}F NMR (DMSO- d_6) δ -125,4 (s, 1F)

nr.	Struktur	Name	Salt	MW	MS	H-NMR	F-NMR
113		(R)-7-(3-(1-(cyclopentylamino)ethyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	486,6	LCMS (APCI): m/z beregnet for C ₂₅ H ₃₁ FN ₄ O ₃ S ([M] ⁺) 486; funnet 487 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 9,27 (br, 1H), 8,78 (br, 1H), 7,55 (d, J _{H,F} = 14,0 Hz, 1H), 6,53 (br, 1H), 3,92-3,46 (m, 5H), 3,52 (s, 3H, metoksy), 3,37 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,50-1,91 (m, 4H), 1,89-1,61 (m, 5H), 1,54 (m, 2H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 3H, metyl), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 3H, metyl-epimer), 1,16 (m, 2H, c-Pr), 0,94 (m, 2H, c-Pr)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -125,3 (s, 1F), -125,4 (s, 1F, epimer)
115		(R)-9-cyklopropyl-7-(3-(1-(cyklopropylmetylamino)ethyl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion	HCl	509,0	LCMS (APCI): m/z beregnet for C ₂₄ H ₂₈ FN ₄ O ₃ S ([M] ⁺) 472; funnet 473 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 9,08 (br, 1H), 8,82 (br, 1H), 7,55 (d, J _{H,F} = 14,0 Hz, 1H), 3,81-3,62 (m, 2H), 3,52 (s, 3H, 3,46 (m, 2H), 3,52 (s, 3H, metoksy), 3,38 (m, 1H), 2,99-2,51 (m, 3H), 2,49 (m, 2H), 2,30-2,03 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3H, metyl), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H, metyl-epimer), 1,13 (m, 2H, c-Pr), 0,94 (m, 2H, c-Pr), 0,58 (m, 2H, c-Pr), 0,39 (m, 2H, c-Pr)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -125,4 (s, 1F)

EKSEMPEL 9. ANTIMIKROBIELL AKTIVITET AV FORBINDELSER

Den antimikrobielle aktiviteten av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan evalueres ved flere metoder, innbefattet den følgende synlige minste hemmende konsentrasjonsforsøk (MIC). Dette forsøket bestemmer den laveste konsentrasjonen av forbindelse som er nødvendig for å hemme vekst av en bakteriestamme.

MINSTE HEMMENDE KONSENTRASJONSFORSØK (MIC)

Helcelle antibakteriell aktivitet bestemmes ved mikrofortynning av næringsoppløsning ved anvendelse av betingelser anbefalt av NCCLS (se National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2001. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: II¹¹¹ informational supplement. Vol. 21, no. 1, M100-S11. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA). Testforbindelser oppløses i DMSO og fortynnes 1:50 i Mueller-Hinton II medium (Becton-Dickinson) for å frembringe en 256 µg/ml stamløsning. I en 96-brønns mikrotiterplate, fortynnes løsningen som inneholder forbindelsen to ganger i rekkefølge i Mueller-Hinton II medium. Etter fortynning av forbindelsene, tilsettes en 50 µl porsjon av testorganismen ($\sim 1 \times 10^6$ cfu/ml) til hver brønn i mikrotiterplaten. De endelige testkonsentrasjonene er i området fra 0,125 - 128 µg/ml. Inokulerte plater inkuberes i omgivelsesluft ved 37 °C i 18 til 24 timer. Organismene som er valgt for testing innbefattet laboriøse stammer *S. aureus* ATCC 29213 og *E. coli* ATCC 25922 (stammer anskaffet fra American Type Culture Collection, Manassas, VA), *S. aureus* FQR700699, og *Paeruginosa* 27853. Minste hemmende konsentrasjon (MIC) bestemmes som den laveste konsentrasjonen av forbindelse som hemmet synlig vekst av testorganismen.

Forbindelser 38, 42-43, 45, 49, 53-60, 62-63, 65-67, 69-74, 76-79, 81-82 og 86- -113 ble testet i dette forsøket for anti-mikrobiell aktivitet mot *S. Aureus*. Forbindelser 38, 42, 45, 49, 53-60, 62-63, 64, 67, 69, 71-74, 76-79, 81-82, 86-103 og 105 - 113 viste MIC-verdier på 1 mikrogram/ml eller mindre mot *S. Aureus*. Visse av disse forbindelsene viste en MIC-verdi på 0,1 mikrogram/ml eller mindre mot *S. Aureus* og visse av disse forbindelsene viste også en MIC-verdi på 0,01 mikrogram/ml mot *S. Aureus* når den ble testet i dette forsøket. Forbindelser 38, 42-43, 45, 49 og 53-60, 62-63, 65-67, 69, 71-74, 76-79, 81-82, 86-113 ble testet i

dette forsøket for anti-mikrobiell aktivitet mot Methicillin Resistent *S. Aureus*.

Forbindelser 42, 52-57, 59, 63, 66 - 67, 70-71, 73-77, 87-89, 92-95, 100, 102-103, 107-108 og 111-112 viste MIC-verdier på 1 mikrogram/ml eller mindre mot Methicillin Resistent *S. Aureus*. Forbindelser 38-42-43, 45, 49, 53-58, 63, 67, 71-74, 76-79, 81-82, 86-90, 93-95 og 100-106 ble også testet i dette forsøket for anti-mikrobiell aktivitet mot *E. coli*. Forbindelser 38, 42, 45, 49, 53-58, 63, 67, 71-74, 76-79, 81-82, 86-90, 93-95, 100-103 og 105-106 viste MIC-verdier på 1 mikrogram/ml eller mindre mot *E. coli*.

10 EKSEMPEL 10. CELLELEVEDYKTIGHET MERKING MED ALAMAR BLUE

For å bestemme hvorvidt den mikrocidale effekten som ble observert mot *S. aureus* og *E. coli* er spesifikk mot bakterieceller, screenes forbindelser for cellelevedyktighetseffekter på mange humancelletyper.

Optimal celletetthet bestemmes først ved utlegging av celler i en 96-brønns plate standard sterile vevkulturplater i 100 µl media, 10 % FBS med seks celletettheter fra 500 celler/brønn til 15,000 celler/brønn. En cellefri brønn som bare inneholder media, anvendes som en kontroll. Celler inkuberes ved 37 °C i en 5 % CO₂ inkubator i 24 timer. 10 % kulturvolum (10ul) av Alamar Blue (Biosource, DAL1100, 100 ml) tilsettes deretter. Celler inkuberes ved 37 °C i en 5 % CO₂ inkubator og leses i en Victor V plateleser, 544nm eksitasjon, 590nm emisjon, ved 3, 4 og 24 timer etter tilsetning av Alamar Blue. Celletallet vs. forandring i fluorescens plottes for å bestemme lineæritet av signal vs. celletall. Den optimale tettheten varierer mellom 500 - 15,000 celler/brønn, avhengig av spesifikke celletypen. Den optimale tettheten velges på grunnlag av det høyeste antall celler som fortsatt er i det lineære responsområdet.

25 *Bestemmelse av cellegiftighet av forbindelsene*

Celler legges ut med optimal celletetthet i en standard steril 96-brønn plate for vevskultur og inkuberes ved 37 °C O/N i en 5 % CO₂ inkubator. 12 til 48 timer etter utlegging fjernes media. Cellene vaskes 1 eller 2 ganger med 1X PBS og erstattes med frisk media som inneholder testforbindelsen i 1 % DMSO. 24 til 72 timer etter tilsetning av forbindelse, fjernes media og cellene vaskes 1 til 2 ganger med 1X PBS. Friskt media som inneholder 1/10 volum av Alamar Blue tilsettes deretter. Plater inkuberes 4 timer ved 37 °C i en 5 % CO₂ inkubator og leses i en

Victor V plateleser, 544 nm eksitasjon, 590 nm emisjon.

Forbindelser fortynnes til 20 mikromolar i 1 % DMSO og media og screenes i duplikat for å oppnå data for cytotoksisitet fra enkelt konsentrasjon. Åtte konsentrasjonspunkter fra 0,78 mikromolar til 100 mikromolar, kjørt i duplikat, anvendes for å bestemme cytotoksisitet CC₅₀-verdier. Celler med 1 % DMSO og media anvendes som en negativ kontroll, forbindelser som har en kjent CC₅₀ mot en spesiell celletype, anvendes som positive kontroller.

Forandringen i fluorescens vs. konsentrasjon på testforbindelse, plottes for å bestemme cytotoksitet av forbindelsen.

Prøvemedia's betingelser, optimale utleggingstettheter og positive kontrollforbindelser for to celletyper som er screenet, presenteres i Tabell III.

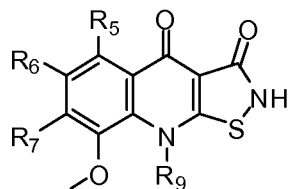
Visse forbindelser som er beskrevet i Eksempler 1 til 8, viser CC₅₀-verdier større enn 10 µM mot hver av cellelinjene listet opp nedenfor. Andre celletyper som kan anvendes, omfatter Balb/3TC, CEM-SS, HeLa, Hep2, HepG2, HT-29, MRC-5, SK-N-SH, U-87 MG, 293T og Huh-7. Mer foretrukket er forbindelser med en CC₅₀-verdi større enn 50 µM. Mest foretrukket er forbindelser med en CC₅₀-verdi større enn 100 µM.

TABELL III

Cellelinje	Media	Plating Densitet	Positive Kontroll
CHO (Kinesisk hamstereggstokk)	1. F-12 Næringsblanding (Gibco #11765-054) inneholdende 10 % FBS, 1 % Pen Strep, 1,5 g/L Natriumbikarbonat 2. McCoy's 5a medium, 10 % FBS og PS/Gln	7,000 celler/brønn	Terfenadin CC ₅₀ = 4,3 – 6,5 µM
Hep 2 (laryngalkarsinom)	Minimum Essensiell Medium – Alfa Medium (Gibco # 12571 - 063) inneholdende 10 % FBS, 1 % Pen Strep, 1,5 g/L Natriumbikarbonat	7,000 celler/brønn	Terfenadin CC ₅₀ = 3 - 5 µM

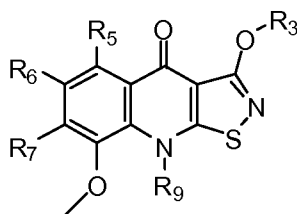
P A T E N T K R A V

5 1. Forbindelse med formel A



Formel A

eller en tautomer med formel B



Formel B

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av Formel A eller Formel B, hvor

10 R₃ er hydrogen, C₁-C₆alkyl eller C₂-C₆alkanoyl;

R₅ er hydrogen, hydroksy, amino, C₁-C₂alkyl, C₁-C₂alkoksy, mono- eller di-(C₁-C₄alkyl)amino eller mono- eller di-C₁-C₄alkylhydrazinyl;

R₆ er hydrogen, halogen eller amino;

15 R₇ er en nitrogenbundet heterocykloalkylgruppe, som har 4 til 8 ringelementer, som omfatter 0, 1 eller 2 ytterligere ring-heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S eller

R₇ er et nitrogenbundet C₁-C₄alkylamino substituert med en 5 eller 6-leddet heteroarylgruppe som har 1 eller 2 heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S eller substituert med en heterocykloalkylgruppe, som har 4 til 8 ringelementer, som omfatter 1 eller 2 ring-heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S;

20 R₇ er en nitrogenbundet heterocykloalkyl- eller heterocykloalkenylgruppe som hver har 4 til 8 ringelementer, som innbefatter 0, 1 eller 2 ytterligere ring-heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S, som danner del av et bicyklisk system med en 3- til 8-leddet cykloalkyl- eller heterocykloalkylring i kondensert eller spiro-orientering,

25

R₇ er en nitrogenbundet 6-leddet heterocykloalkylgruppe, 0, 1 eller 2 ytterligere

ring-heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S og brodannet med en metylen- eller etylenbro;

hver av disse R₇ er substituert med 0 eller 1 eller flere substituenten uavhengig valgt fra (a) og 0 eller 1 substituenten valgt fra (b); hvor

5 (a) er valgt fra halogen, hydroksy, amino, nitro, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoksy, C₁-C₂halogenalkyl og C₁-C₂halogenalkoksy,

(b) er okso, amino, cyano, hydroksyC₁-C₄alkyl, aminoC₁-C₄alkyl, C₁-C₆alkyltio, C₂-C₆alkanoyl, (mono- eller di-C₁-C₄alkyl)aminoC₀-C₄alkyl, (C₃-C₇cykloalkyl)C₀-C₄alkyl, (C₃-C₇cykloalkyl)aminoC₀-C₄alkyl, (C₃-C₇cykloalkyl)(C₁-

10 C₄alkyl)aminoC₀-C₄alkyl, (heterocykloalkyl)C₀-C₄alkyl eller (aryl)C₀-C₄alkyl,

hvor hver av (b) forskjellig fra okso og cyano er substituert med 0 til 2 substituenten uavhengig valgt fra halogen, hydroksy, amino, cyano, nitro, okso, -COOH, -CONH₂, C₁-C₄alkyl, C₂-C₄alkenyl, C₂-C₄alkynyl, C₁-C₄alkoksy, mono- og di-(C₁-C₄alkyl)amino, C₁-C₂halogenalkyl og C₁-C₂halogenalkoksy;

R₉ er C₁-C₄alkyl, cyklopropyl eller fenyl som hver er substituert med 0 til 3 substituenten uavhengig valgt fra halogen, hydroksy, amino, C₁-C₂alkyl, C₁-C₂alkoksy, mono- og di-(C₁-C₂)alkylamino, C₁-C₂halogenalkyl og C₁-C₂halogenalkoksy.

20

2. Forbindelse eller salt ifølge Krav 1 med formel A.

3. Forbindelse eller salt ifølge Krav 1, hvor

R₅ er hydrogen, amino, mono- eller di-(C₁-C₂)alkylamino eller mono- eller di-C₁-C₂alkylhydrazinyl.

25

4. Forbindelse eller salt ifølge Krav 3 hvor R₅ er hydrogen.

5. Forbindelse ifølge Krav 4, hvor R₆ er fluor eller hydrogen.

30

6. Forbindelse eller salt ifølge Krav 5, hvor R₆ er fluor.

7. Forbindelse eller salt ifølge Krav 5, hvor

R₇ er en nitrogenbundet heterocykloalkylgruppe, som har 4 til 8 ringelementer, som innbefatter 0, 1 eller 2 ytterligere ring-heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S hvilket heterocykloalkyl, hvor R₇ er substituert med 0 eller 1 eller flere substituenten uavhengig valgt fra (a) og 0 eller 1 substituent valgt fra (b); hvor

(a) er valgt fra halogen, hydroksy, amino, nitro, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoksy, C₁-C₂halogenalkyl og C₁-C₂halogenalkoksy,

(b) er okso, amino, cyano, hydroksyC₁-C₄alkyl, aminoC₁-C₄alkyl, C₁-C₆alkyltio, C₂-C₆alkanoyl, (mono- eller di-C₁-C₄alkyl)aminoC₀-C₄alkyl, (C₃-C₇cykloalkyl)C₀-C₄alkyl, (C₃-C₇cykloalkylamino)C₀-C₄alkyl, (C₃-C₇cykloalkyl)(C₁-C₄alkyl)aminoC₀-C₄alkyl, (heterocykloalkyl)C₀-C₄alkyl eller (aryl)C₀-C₄alkyl,

hvor hver av (b) forskjellig fra okso og cyano er substituert med 0 til 2 substituenten uavhengig valgt fra halogen, hydroksy, amino, cyano, nitro, okso, -COOH, -CONH₂, C₁-C₄alkyl, C₂-C₄alkenyl, C₂-C₄alkynyl, C₁-C₄alkoksy, mono- og di-(C₁-C₄alkyl)amino, C₁-C₂halogenalkyl og C₁-C₂halogenalkoksy.

8. Forbindelse eller salt ifølge Krav 7, hvor

R₇ er et pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morfoliny, tiomorfoliny eller azepanylgruppe substituert med substituert med 0 til 2 substituenten uavhengig valgt fra eller flere av (a) og 0 eller 1 substituent (b).

9. Forbindelse eller salt ifølge Krav 8, hvor

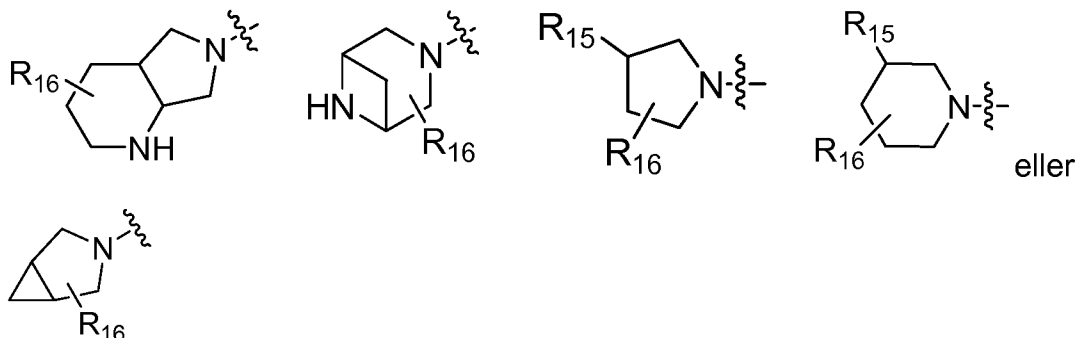
R₇ er en pyrrolidinygruppe, som er substituert med 0 til 2 substituenten uavhengig valgt fra én eller flere av (a) og 0 eller 1 substituent (b).

10. Forbindelse eller salt ifølge Krav 9, hvor

R₇ er pyrrolidinygruppe substituert med én gruppe (b) og eventuelt substituert med 1 metyl- eller halogensubstituent hvor (b) er okso, amino, cyano, hydroksyC₁-C₄alkyl, aminoC₁-C₄alkyl, C₂-C₄alkanoyl, (mono- eller di-C₁-C₄alkyl)aminoC₀-C₄alkyl, (C₃-C₇cykloalkyl)C₀-C₂alkyl substituert med amino,

(C₃-C₇cykloalkylamino)C₀-C₄alkyl eller (C₃-C₇cykloalkyl)(C₁-C₄alkyl)aminoC₀-C₄alkyl.

11. Forbindelse eller salt ifølge Krav 6, hvor R₇ er en gruppe med formel



5 hvor

R₁₅ er (b); og

R₁₆ er 0 eller 1 eller flere substituenten valgt fra amino, hydroksy, klor, fluor, metyl, metoksy, trifluormetyl og trifluormetoksy.

10 12. Forbindelse eller salt ifølge Krav 11, hvor

R₁₅ er okso, amino, cyano, hydroksyC₁-C₄alkyl, aminoC₁-C₄alkyl, C₂-C₄alkanoyl, (mono- eller di-C₁-C₄alkylamino)C₀-C₄alkyl, (C₃-C₇cykloalkyl)C₀-C₂alkyl substitueret med amino, (C₃-C₇cykloalkylamino)C₀-C₄alkyl eller (C₃-C₇cykloalkyl)(C₁-C₄alkyl)aminoC₀-C₄alkyl.

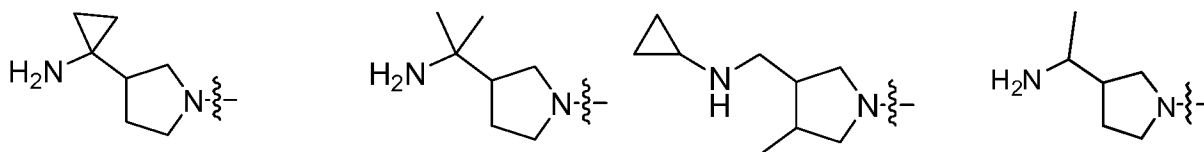
15

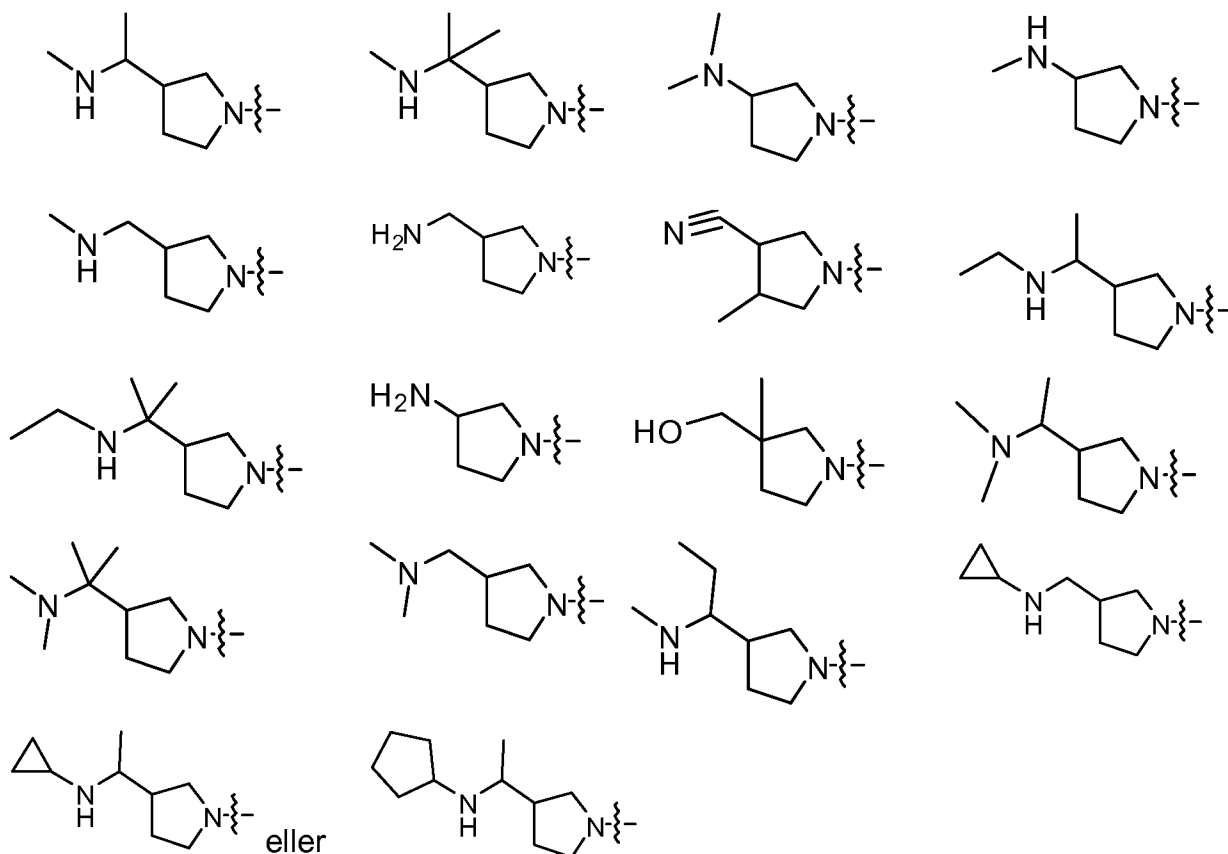
13. Forbindelse eller salt ifølge Krav 11, hvor

R₁₅ er okso, cyano, hydroksyC₁-C₄alkyl, aminoC₁-C₄alkyl, acetyl, (mono- eller di-C₁-C₂alkylamino)C₁-C₄alkyl, cyklopropyl substitueret med amino eller (C₃-C₇cykloalkylamino)C₀-C₄alkyl; og

20 R₁₆ er 0 eller 1 substituent valgt fra hydroksy, amino, klor og metyl.

14. Forbindelse eller salt ifølge Krav 6, hvor R₇ er





15. Forbindelse eller salt ifølge Krav 5, hvor:

R₇ er et nitrogenbundet C₁-C₄alkylamino substituert med en 5 eller 6-leddet

heteroarylgruppe som har 1 eller 2 heteroatomer uavhengig valgt fra N, O

5

og S eller substituert med en heterocykloalkylgruppe, som har 4 til 8

ringelementer, som innbefatter 1 eller 2 ring-heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S;

hver av disse R₇ er substituert med 0 eller 1 eller flere substituent

uavhengig valgt fra (a) og 0 eller 1 substituent valgt fra (b).

10

16. Forbindelse eller salt ifølge Krav 15, hvor

R₇ er C₁-C₄alkylamino substituert med et pyridyl, pyrimidinyl, piperazinyl,

piperidinyl eller morfolinyl som hver er substituert med 0, 1 eller 2

substituent uavhengig valgt fra halogen, hydroksy, amino, okso, cyano,

15

C₁-C₂alkyl, C₁-C₂alkoksy, C₁-C₂halogenalkyl og C₁-C₂halogenalkoksy.

17. Forbindelse eller salt ifølge Krav 15, hvor

R₇ er C₁-C₂alkylamino substituert med pyridyl, piperazinyll, piperidinyll eller morfolinyll som hver er substituert med 0, 1 eller 2 substituentter uavhengig valgt fra halogen, metyll og metoksy.

5 18. Forbindelse eller salt ifølge Krav 5, hvor

R₇ er en nitrogenbundet heterocykloalkyl- eller heterocykloalkenylgruppe som hver har 4 til 8 ringelementer, innbefattet 0, 1 eller 2 ytterligere ring-heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S, som danner del av et bicyklisk system med en 3- til 8-leddet cykloalkyl- eller heterocykloalkylring i kondensert eller
10 spiro-orientering,

hver av disse R₇ er substituert med 0 eller 1 eller flere substituentter uavhengig valgt fra (a) og 0 eller 1 substituent valgt fra (b).

19. Forbindelse eller salt ifølge Krav 18, hvor

15 R₇ er et piperidinyll, piperazinyll eller pyrrolidinyllgruppe, som er del av et bicyklisk system som har et spiro-tilknyttet C₃-C₄cykloalkyl, dioksolanyll eller azetidinyllgruppe, hvilket bicyklisk system er substituert med 0, 1 eller 2 substituentter uavhengig valgt fra halogen, hydroksey, amino, okso, cyano, C₁-C₂alkyl, C₁-C₂alkoksey, C₁-C₂halogenalkyl og C₁-C₂halogenalkoksey.

20

20. Forbindelse eller salt ifølge Krav 18, hvor

R₇ er et 5- eller 6-leddet nitrogenbundet heterocykloalkyl, som har 0 eller 1 ytterligere nitrogenatomer, hvilket 5- eller 6-leddet nitrogenbundet heterocykloalkyl er del av et bicyklisk ringsystem som har et kondensert C₃-
25 C₆cykloalkyl eller et kondensert 4- til 6- leddet heterocykloalkyl som inneholder 1 nitrogenatom, hvilket bicyklisk ringsystem er substituert med 0, 1 eller 2 substituentter uavhengig valgt fra uavhengig valgt fra halogen, hydroksey, amino, okso, cyano, C₁-C₂alkyl, C₁-C₂alkoksey, C₁-C₂halogenalkyl og C₁-C₂halogenalkoksey.

30

21. Forbindelse eller salt ifølge Krav 20, hvor

det 5- eller 6-leddede nitrogenbundne heterocykloalkylet som er del av et bicyklisk ringsystem er et pyrrolidinyll eller piperidinyll og er kondensert til et

C₃-C₆cykloalkyl, pyrrolidinyl eller piperidinyl hvilken bicyklisk ring er substitueret med 0, 1 eller 2 substituent uafhængigt valgt fra halogen, metyl og metoksy.

5 22. Forbindelse eller salt ifølge Krav 5 hvor

R₉ er C₁-C₄alkyl eller cyklopropyl, eller

R₉ er fenyl substitueret med 2 substituent valgt fra halogen, hydroksey, amino,

C₁-C₂alkyl, C₁-C₂alkoksy, mono- og di-(C₁-C₂)alkylamino, C₁-C₂halogenalkyl og C₁-C₂halogenalkoksy.

10

23. Forbindelse eller salt ifølge Krav 22 hvor R₉ er cyklopropyl.

24. Forbindelse eller salt ifølge Krav 1, hvor forbindelsen er

9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-(piperazin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-

15

3,4(2H,9H)-dion;

9-cyklopropyl-7-(dimethylamino)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-

3,4(2H,9H)-dion;

9-cyklopropyl-8-metoksy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-

3,4(2H,9H)-dion;

20

9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-(oktahydropyrrolo[3,4-b]pyridin-6-

yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;

9-cyklopropyl-7-(3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-

b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;

(R)-7-(3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-

25

metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;

(R)-7-(3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-

metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;

(R)-7-(3-(1-aminocyklopropyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-

metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;

30

(R)-7-(3-(1-aminocyklopropyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-

metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;

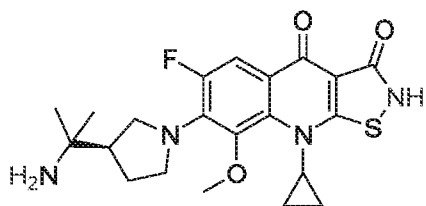
7-(3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-

metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;

- (S)-7-(3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (R)-7-(3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-etyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 5 (S)-7-(3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 9-etyl-6-fluor-8-metoksy-7-(piperazin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (S)-7-(3-(aminometyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 10 (S)-7-(3-(aminometyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 7-(3-(aminometyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (R)-7-(3-(aminometyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 15 9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-((4aS,7aS)-oktahydropyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 7-(3-(2-aminopropan-2-yl)-2,2,5,5-tetradeuterated-pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 20 9-cyklopropyl-8-metoksy-7-(piperazin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (R)-7-(3-(1-aminoetyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (R)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-(3-(1-(metylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 25 (R)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-(3-(2-(metylamino)propan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (R)-9-cyklopropyl-7-(3-(1-(etylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 9-cyklopropyl-8-metoksy-7-((4aR,7aR)-oktahydropyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 30 (R)-9-cyklopropyl-8-metoksy-7-(3-(2-(metylamino)propan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;

- (R)-9-cyklopropyl-7-(3-(1-(dimetylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (R)-9-cyklopropyl-7-(3-(2-(dimetylamino)propan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 5 (S)-9-cyklopropyl-7-(3-((dimetylamino)metyl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (S)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-(3-((metylamino)metyl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (S)-9-cyklopropyl-7-(3-((cyklopropylamino)metyl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 10 (R)-9-cyklopropyl-7-(3-(2-(etylamino)propan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (R)-7-(3-(aminometyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 15 9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-((R)-3-((S)-1-(metylamino)propyl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-((R)-3-((R)-1-(metylamino)propyl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (R)-9-cyklopropyl-7-(3-(1-(cyklopropylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 20 (S)-9-cyklopropyl-7-(3-(1-(cyklopropylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 7-(3-(aminometyl)-4-metylpyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 25 (R)-7-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (R)-7-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (R)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-(3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 30 (R)-9-cyklopropyl-8-metoksy-7-(3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;

- 1-(9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-3,4-diokso-2,3,4,9-tetrahydroisotiazolo[5,4-b]kinolin-7-yl)-4-metylpyrrolidin-3-karbonitril;
- (S)-9-cyklopropyl-7-(3-((cyklopropylamino)metyl)pyrrolidin-1-yl)-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 5 (R)-7-(3-(1-aminoetyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- (R)-9-cyklopropyl-8-metoksy-7-(3-(1-(methylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 7-(3-(aminometyl)azetidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 10 7-(3-aminoazetidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 9-cyklopropyl-7-(3-(etylamino)azetidin-1-yl)-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 15 9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-((R)-3-((R)-1-(methylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksy-7-((R)-3-((S)-1-(methylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)isotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 7-(3-amino-3-(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 20 7-((R)-3-((R)-1-aminoetyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 7-((R)-3-((S)-1-aminoetyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion;
- 25 (R)-9-cyklopropyl-6-fluor-7-(3-(1-(isopropylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion; eller
- (R)-7-(3-(1-(cyklopentylamino)etyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyklopropyl-6-fluor-8-metoksyisotiazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion.
- 30 25. Forbindelse ifølge krav 24 med formel



eller dens farmasøytisk akseptable salt.

26. Farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse eller salt ifølge hvilket som helst av kravene 1-25 sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer, fortynningsmiddel eller tilsetningsmiddel.
27. Farmasøytisk preparat ifølge Krav 26, hvor preparatet er formulert som en injiserbar væske, en aerosol, en krem, en gel, en pille, en kapsel, en tablett, en sirup, et transdermalt plaster eller en oftalmisk løsning.
28. Farmasøytisk preparat ifølge krav 27, hvor preparatet er formulert som en oftalmisk løsning.
29. Forbindelse eller salt ifølge hvilket som helst av kravene 1-25 for bruk som medikament.
30. Forbindelse eller salt ifølge hvilket som helst av kravene 1-25 eller farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 26-28 for anvendelse i behandling eller forebygging av en bakteriell eller protozoal infeksjon.
31. Forbindelse eller salt ifølge hvilket som helst av kravene 1-25 eller farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 26-28 hvor infeksjonen er en S. Aureus infeksjon og pasienten er en menneskepasient.