



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0614456-0 A2**

(22) Data de Depósito: 27/07/2006
(43) Data da Publicação: 29/03/2011
(RPI 2099)



* B R P I 0 6 1 4 4 5 6 A 2 *

(51) *Int.Cl.:*
C07D 513/04
A61K 31/4365
A61P 33/00

(54) Título: **8-METOXI-9H-ISOTIAZOL[5,4-B]QUINOLINA-3,4-DIONAS E COMPOSTOS RELACIONADOS COMO AGENTES ANTIINFECCIOSOS**

(30) Prioridade Unionista: 27/07/2005 US 60/702.811

(73) Titular(es): Achillion Pharmaceuticals INC.

(72) Inventor(es): Akihiro Hashimoto, Barton James Bradbury, Edlaine Lucien, Godwin Clarence Gilroy Pais, Ha Young Kim, Jason Allan Wiles, Michael John Pucci, Milind Deshpande, Qiuping Wang

(74) Procurador(es): ORLANDO DE SOUZA

(86) Pedido Internacional: PCT US2006029302 de 27/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/014308 de 01/02/2007

(57) Resumo: 8-METOXI-9H-ISOTIAZOL [5,4-B] QUINOLINA-3,4-DIONAS E COMPOSTOS RELACIONADOS COMO AGENTES ANTIINFECCIOSOS A invenção fornece o composto e sais de fórmula (I) e (II), aqui revelados, que incluem compostos de fórmula (A) e Fórmula (B), tais compostos possuem atividade antimicrobiana útil. As variáveis R₂, R₃, R₅, R₆, R₇ e R₉ mostradas nas Fórmulas A e B são aqui definidas. Certos compostos de fórmula (I) e Fórmula (II) aqui revelados são inibidores potentes e/ou seletivos da síntese de DNA bacteriano e da replicação bacteriana. A invenção também fornece composições antimicrobianas, que incluem composições farmacêuticas, que contêm um ou mais compostos de fórmula (I) ou fórmula (II) e um ou mais veículos, excipientes ou diluentes. Tais composições podem conter um composto de fórmula (I) ou fórmula (II) como o único agente ativo ou podem conter uma combinação de um composto de fórmula (I) ou fórmula (II) e um ou mais de outros agentes ativos. A invenção também fornece métodos para o tratamento de infecções microbianas em animais.

**8-METÓXI-9H-ISOTIAZOL[5,4-B]QUINOLINA-3,4-DIONAS E
COMPOSTOS RELACIONADOS COMO AGENTES ANTIINFECCIOSOS**

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece 8-metóxi-9H-isotiazol[5,4-
5 b]quinolína-3,4-dionas e compostos relacionados, nos quais
o substituinte da posição 7 é geralmente um substituinte
heterocicloalquil ou heterocicloalquenil ligado no N, que
possui atividade antimicrobiana. Certos compostos aqui
fornecidos possuem atividade antibacteriana,
10 antiprotzoário ou antifúngica potente. Compostos
específicos aqui fornecidos também são inibidores potentes
e/ou seletivos da síntese de DNA procariótico e da
reprodução procariótica. A invenção fornece composições
antimicrobianas, incluindo composições farmacêuticas, que
15 contêm um ou mais veículos, diluentes ou excipientes. A
invenção fornece composições farmacêuticas que contêm uma
8-metóxi-9H-isotiazol[5,4-b]quinolína-3,4-diona ou um
composto relacionado como o único agente ativo ou que
contêm uma 8-metóxi-9H-isotiazol[5,4-b]quinolína-3,4-diona
20 ou um composto relacionado em combinação com um ou mais
agentes ativos adicionais, por exemplo, um ou mais agentes
antimicrobianos ou antifúngicos adicionais. A invenção
fornece métodos para o tratamento ou a prevenção de
infecções microbianas em animais por administração de uma
25 quantidade eficaz de uma 9H-isotiazol[5,4-b]quinolína-3,4-
diona substituída na posição 7 ou de um composto
relacionado a um animal que sofre de ou suscetível a uma
infecção microbiana. A invenção também fornece métodos de
inibição do crescimento e da sobrevivência microbianos por
30 aplicação de uma quantidade eficaz de uma 9H-isotiazol[5,4-

b) quinolona-3,4-diona substituída na posição 7 ou de um composto relacionado.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Compostos antimicrobianos são compostos capazes de
5 destruir ou suprimir o crescimento ou a reprodução de
microorganismos, tais como bactérias, protozoários,
micoplasma, levedura e fungos. Os mecanismos pelos quais os
compostos antimicrobianos atuam variam. No entanto,
acredita-se geralmente que eles funcionem em uma ou mais
10 das seguintes formas: por inibição da síntese ou reparo da
parede celular; por alteração da permeabilidade da parede
celular; por inibição da síntese protéica; ou por inibição
da síntese de ácidos nucleicos. Por exemplo,
antibacterianos beta-lactâmicos inibem as proteínas de
15 ligação de penicilina essenciais (PBPs) em bactérias, que
são responsáveis pela síntese de parede celular. As
quinolonas atuam, pelo menos em parte, por inibição da
síntese de DNA, evitando, dessa forma, a replicação da
célula.

20 Muitas tentativas para a produção de antimicrobianos
aprimorados geraram resultados equivocados. Na verdade, são
produzidos poucos antimicrobianos que são verdadeiramente
cl clinicamente aceitáveis em termos de seu espectro de
atividade antimicrobiana, prevenção de resistência
25 microbiana e farmacologia. Há uma necessidade contínua de
antimicrobianos de amplo espectro, e uma necessidade
particular por antimicrobianos eficazes contra micróbios
resistentes.

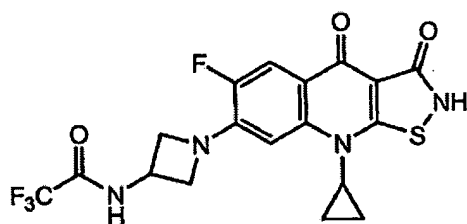
Bactérias patogênicas são conhecidas por adquirirem
30 resistência através de vários mecanismos distintos,

incluindo inativação do antibiótico por enzimas bacterianas (por exemplo, beta-lactamases que hidrolisam penicilina e cefalosporinas), remoção do antibiótico com o uso de bombas de efluxo, modificação do alvo do antibiótico por meio de mutação e recombinação genética (por exemplo, resistência à penicilina em *Neisseria gonorrhoea*) e aquisição de um gene facilmente transferível de uma fonte externa para criar um alvo resistente (por exemplo, resistência à meticilina em *Staphylococcus aureus*). Há certos patógenos gram-positivos, tais como *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina, que são resistentes a praticamente todos os antibióticos disponíveis comercialmente.

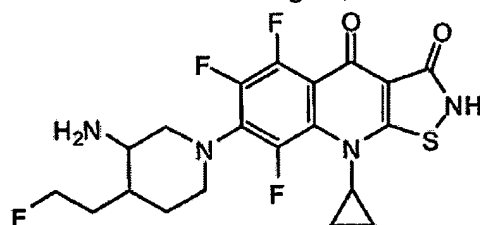
Organismos resistentes dignos de nota incluem *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina e resistente à vancomicina, *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, enterococos resistentes à vancomicina, *E. coli* resistente à fluorquinolona, bastões aeróbicos gram-negativos resistentes à cefalosporina, e *Pseudomonas aeruginosa* resistente ao imipenem. Esses organismos são causas importantes de infecções hospitalares e estão nitidamente associados à morbidade e mortalidade crescentes. A população crescente de idosos e de pacientes imunocomprometidos está particularmente em risco para infecção com esses patógenos. Portanto, há uma grande necessidade médica ainda não satisfeita para o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos. Nos últimos anos, infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) se tornaram mais comuns, particularmente no ambiente institucional e hospitalar. Até 60% das infecções por estafilococos são atribuídas às cepas

resistentes à meticilina em algumas partes dos Estados Unidos. Algumas cepas de MRSA atualmente são resistentes tanto à vancomicina quanto à gentamicina, fármacos que já foram considerados a última defesa contra infecções por estafilococos. Dessa forma, há uma necessidade particularmente urgente por fármacos eficazes contra cepas de MRSA.

A utilidade das isotiazolquinolinas como agentes farmacêuticos foi discutida na literatura. Por exemplo, Pinol, e cols. discutiram o uso de isotiazolquinolinas como bactericidas médicos na Patente U.S. 5,087,621, incluindo

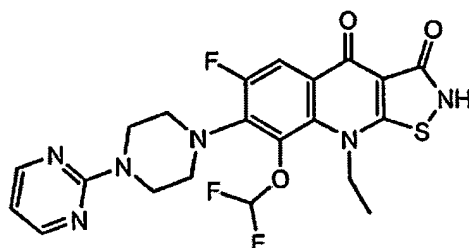


A empresa Proctor & Gamble discutiu quinolonas antimicrobianas, incluindo o seguinte composto:



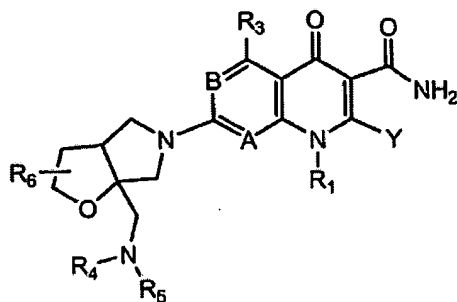
no pedido publicado N° U.S. 2003008894.

O uso de compostos de isotiazolquinolina como inibidores da produção de TNF também foi discutido, por exemplo, por Sankyo Co., Ltd. em JP1010149, que inclui o seguinte composto:



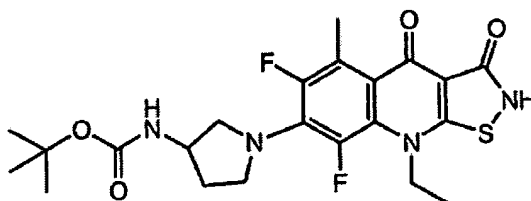
Bayer Aktiengesellschaft discutiu compostos contendo bicyclo[3.3.0]oct-7-il úteis para o tratamento de infecções por *H. pylori* em WO 98/26768, incluindo isotiazolquinolinas, que possuem a estrutura geral mostrada abaixo, em que Y pode ser enxofre ligado ao grupo carboxamida para formar um anel de 5 membros

10



Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. discutiu o uso de isotiazolquinolinas como agentes antibacterianos em JP 01193275, incluindo o seguinte composto contendo carbamato

15



Abbott Laboratories discutiu o uso de isotiazolquinolinas como agentes antineoplásicos na Patente U.S. N° 5.071.848 e discutiu o uso de quinolonas tricíclicas como agentes antibacterianos na Patente U.S. N° 4.767.762. Os compostos das Abbott têm hidrogênio, halogênio ou alquil inferior como substituintes nas posições 6 e 8 do núcleo da isotiazolquinolina.

A presente invenção preenche a necessidade por fármacos eficazes contra cepas bacterianas de MRSA, e fornece vantagens adicionais relacionadas que serão aqui reveladas.

30 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção fornece compostos de fórmula I e de fórmula II (mostradas abaixo) e inclui 8-metóxi-9H-isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4-dionas e compostos relacionados de fórmulas I e II, que possuem atividade antimicrobiana. A invenção
5 fornece compostos de fórmula I e de fórmula II que possuem atividade antibacteriana, antiprotozoário ou antifúngica potente e/ou seletiva. A invenção também fornece composições que contêm um ou mais compostos de fórmula I ou fórmula II, ou um sal, solvato, ou pró-fármaco, por
10 exemplo, um pró-fármaco acilado, de um composto como esse, e um ou mais veículos, excipientes ou diluentes.

A invenção ainda compreende métodos de tratamento e prevenção de infecções microbianas, particularmente infecções bacterianas e por protozoários, por administração
15 de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou de fórmula II a um animal que sofre de ou é suscetível a uma infecção microbiana. Essas infecções microbianas incluem infecções bacterianas, por exemplo, infecções por *E. coli*, infecções por *Staphylococcus*, incluindo infecções por
20 *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, infecções por *Salmonella* e infecções por protozoários, por exemplo, infecções por *Chlamydia*. A invenção inclui particularmente métodos de prevenção ou tratamento de infecções microbianas em mamíferos, incluindo seres humanos, mas também engloba
25 métodos de prevenção ou tratamento de infecções microbianas em outros animais, incluindo peixes, pássaros, répteis e anfíbios.

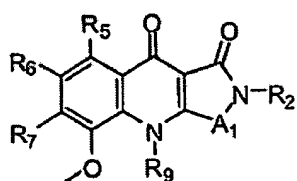
Os métodos de tratamento incluem a administração de um composto de fórmula I ou de fórmula II como o único agente
30 ativo ou a administração de um composto de fórmula I ou de

fórmula II em combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos, por exemplo, um antibacteriano, um antifúngico, um antiviral, um interferon ou outro modulador do sistema imunológico, um inibidor da bomba de efluxo, um inibidor da beta-lactamase, um antiinflamatório, ou outro composto de fórmula I ou de fórmula II.

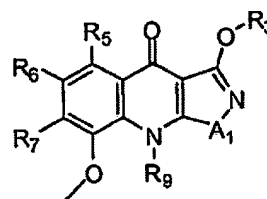
A invenção também fornece métodos de inibição do crescimento e da sobrevivência microbianos por aplicação de uma quantidade eficaz de uma 8-metóxi-9H-isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4-diona ou de um composto relacionado. A invenção inclui, por exemplo, métodos de inibição do crescimento e da sobrevivência microbianos em instrumentos médicos ou nas superfícies usadas para a preparação de alimentos pela aplicação de uma composição que contém um composto de fórmula I ou de fórmula II.

Dessa forma, a invenção inclui compostos e sais farmacologicamente aceitáveis de fórmula I e de Fórmula II, mostrados na seção "Descrição detalhada", e inclui certos compostos preferidos de fórmulas A e B.

20



Fórmula A



Fórmula B

Dentro da Fórmula A e da Fórmula B, as variáveis (por exemplo, A₁, A₈, R₂, R₃ e R₅ a R₉) possuem as definições apresentadas a seguir.

A₁ é S, O, SO ou SO₂.

R₂ é hidrogênio.

Ou R₂ é C₁-C₈ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, (C₃-C₇ cicloalquil) C₀-C₄ carbohidril, (C₄-C₇

30

cicloalquenil) C_0 - C_4 carbohidril, (aril) C_0 - C_4 carbohidril ou (C_2 - C_6 heterocicloalquil) C_0 - C_4 carbohidril, cada um desses sendo substituído por 0 a 5 substituintes escolhidos independentemente entre halogênio, hidróxi, amino, ciano, 5 nitro, C_1 - C_4 alquil, C_1 - C_4 alcóxi, C_1 - C_2 haloalquil, C_1 - C_2 haloalcóxi, mono- e di- C_1 - C_4 alquilamino, C_2 - C_4 alcanoil, C_1 - C_4 alquiltio, = NOR_{10} , NR_{10} , - $O(C=O)R_{10}$, -($C=O$) $NR_{10}R_{11}$, - $O(C=O)NR_{10}R_{11}$, -($C=O$) OR_{10} , -($C=O$) $NR_{10}OR_{11}$, - $NR_{10}(C=O)R_{11}$, - $NR_{10}(C=O)OR_{11}$, - $NR_{10}(C=O)NR_{11}R_{12}$, - $NR_{10}(C=S)NR_{11}R_{12}$, - $NR_{10}NR_{11}R_{12}$, 10 - SO_3R_{10} , -($S=O$) OR_{10} , - SO_2R_{13} , - $SO_2NR_{10}R_{11}$ e - $NR_{10}SO_2R_{13}$; em que R_{10} , R_{11} e R_{12} são independentemente hidrogênio, C_1 - C_4 alquil ou aril, e R_{13} é C_1 - C_4 alquil ou aril.

R_3 é hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, C_2 - C_6 alcanoil, mono- ou di- C_1 - C_6 alquilcarbamato, ou C_1 - C_6 alquilsulfonato; cada um 15 desses sendo substituído por 0 a 3 substituintes escolhidos independentemente entre halogênio, hidróxi, amino, ciano, nitro, C_1 - C_4 alcóxi, mono- e di- C_1 - C_4 alquilamino, C_1 - C_2 haloalquil e C_1 - C_2 haloalcóxi.

R_5 é hidrogênio, halogênio, hidróxi, amino, ciano, 20 nitro ou - $NHNH_2$, ou R_5 é C_1 - C_4 alquil, C_1 - C_4 alcóxi, mono- ou di-(C_1 - C_4 alquil) amino, mono-, di- ou tri- C_1 - C_4 alquilhidrazinil, C_2 - C_4 alcanoil, C_1 - C_4 alquiléster, C_1 - C_2 haloalquil ou C_1 - C_2 haloalcóxi; cada um desses sendo substituído por 0 a 3 substituintes escolhidos 25 independentemente entre hidróxi, amino, halogênio, oxo, C_1 - C_4 alcóxi, C_1 - C_2 haloalquil, C_1 - C_2 haloalcóxi e mono- e di- C_1 - C_4 alquilamino.

R_6 é hidrogênio, halogênio, hidróxi, amino, ciano, C_1 - C_4 alquil, C_1 - C_4 alcóxi, mono- ou di-(C_1 - C_4 alquil)amino, - 30 SO_3R_{10} , - SO_2R_{10} ou - $SO_2NR_{10}R_{11}$.

R₇ é um grupo heterocicloalquil ligado no nitrogênio, que tem 4 a 8 membros do anel, que incluem 0, 1 ou 2 heteroátomos adicionais no anel escolhidos independentemente entre N, O e S.

5 Ou R₇ é um C₁-C₄ alquilamino ligado no nitrogênio substituído por um grupo heteroaril de 5 ou 6 membros que tem 1 ou 2 heteroátomos escolhidos independentemente entre N, O e S, ou substituído por um grupo heterocicloalquil que tem 4 a 8 membros do anel, que incluem 1 ou 2 heteroátomos
10 do anel escolhidos independentemente entre N, O e S.

Ou R₇ é um grupo heterocicloalquil ou heterocicloalquenil ligado no nitrogênio, cada um deles tendo 4 a 8 membros do anel, que incluem 0, 1 ou 2 heteroátomos adicionais no anel escolhidos
15 independentemente entre N, O e S, formando parte de um sistema bicíclico com um anel cicloalquil ou heterocicloalquil de 3 a 8 membros em orientação fundida ou espiro.

Ou R₇ é um grupo heterocicloalquil de 6 membros ligado
20 no nitrogênio, 0, 1 ou 2 heteroátomos adicionais no anel escolhidos independentemente entre N, O e S, e em ponte com uma ponte de metileno ou etileno.

Cada um dos R₇ é substituído por 0 ou 1 ou mais substituintes escolhidos independentemente entre (a) e 0 ou
25 1 substituinte escolhido entre (b); em que:

(a) é escolhido entre halogênio, hidróxi, amino, nitro, C₁-C₄ alquil, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₂ haloalquil e C₁-C₂ haloalcóxi, e

(b) é oxo, amino, ciano, hidróxi C₁-C₄ alquil, amino
30 C₁-C₄ alquil, C₁-C₆ alquiltio, C₂-C₆ alcanoil, (mono- ou di-

C_1-C_4 alquil)amino C_0-C_4 alquil, (C_3-C_7 cicloalquil) C_0-C_4
 alquil, (C_3-C_7 cicloalquilamino) C_0-C_4 alquil, (C_3-C_7
 cicloalquil)(C_1-C_4 alquil) amino C_0-C_4 alquil,
 (heterocicloalquil) C_0-C_4 alquil ou (aril) C_0-C_4 alquil, em
 5 que cada um de (b) diferente de oxo e ciano é substituído
 por 0 a 2 substituintes escolhidos independentemente entre
 halogênio, hidróxi, amino, ciano, nitro, oxo, -COON, -
 CONH₂, C_1-C_4 alquil, C_2-C_4 alquenil, C_2-C_4 alquinil, C_1-C_4
 alcóxi, mono- e di-(C_1-C_4 alquil)amino, C_1-C_2 haloalquil e
 10 C_1-C_2 haloalcóxi.

R_9 é C_1-C_8 alquil, (C_3-C_7 cicloalquil) C_0-C_4 alquil ou
 fenil, cada um destes sendo substituído por 0 a 3
 substituintes escolhidos independentemente entre halogênio,
 hidróxi, amino, ciano, nitro, -COOH, -CONH₂, C_1-C_4 alquil,
 15 C_2-C_4 alquenil, C_2-C_4 alquinil, C_1-C_4 alcóxi, (C_3-C_7
 cicloalquil) C_0-C_4 alquil, (C_3-C_7 cicloalquil) C_0-C_4 alcóxi,
 mono- e di-(C_1-C_4 alquil)amino, C_1-C_2 haloalquil, C_1-C_2
 haloalcóxi e C_2-C_4 alcanoil.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

20 DESCRIÇÃO E TERMINOLOGIA QUÍMICAS

Antes de apresentar a invenção em detalhe, pode ser
 útil fornecer definições de certos termos que serão aqui
 utilizados. Os compostos da presente invenção são
 geralmente descritos com o uso de nomenclatura-padrão.

25 Em certas situações, os compostos de fórmula I e de
 fórmula II podem conter um ou mais elementos assimétricos,
 tais como centros estereogênicos, eixos estereogênicos e
 outros mais, por exemplo, átomos de carbono assimétricos,
 de tal forma que os compostos podem existir em diferentes
 30 formas estereoisoméricas. Esses compostos podem ser, por

exemplo, racematos ou formas opticamente ativas. Para compostos com dois ou mais elementos assimétricos, esses compostos podem adicionalmente ser misturas de diastereoisômeros. Para compostos que possuem centros
5 assimétricos, deve-se entender que são englobados todos os isômeros ópticos e misturas destes. Além disso, os compostos com ligações duplas carbono-carbono podem ocorrer nas formas Z e E, com todas as formas isoméricas dos compostos estando incluídas na presente invenção. Nessas
10 situações, os enantiômeros únicos, ou seja, formas opticamente ativas, podem ser obtidos por síntese assimétrica, síntese a partir de precursores opticamente puros, ou por resolução dos racematos. A resolução dos racematos também pode ser obtida, por exemplo, por métodos
15 convencionais, tais como cristalização na presença de um agente de resolução, ou cromatografia, usando, por exemplo, uma coluna de HPLC quirál.

Quando um composto existir em várias formas tautoméricas, a invenção não se limitará a qualquer um dos
20 tautômeros específicos, e, em vez disso, incluirá todas as formas tautoméricas.

A presente invenção visa a incluir todos os isótopos de átomos que ocorrem nos presentes compostos. Isótopos incluem aqueles átomos que possuem o mesmo número atômico,
25 mas números de massa diferentes. Como exemplo geral, e sem limitação, isótopos de hidrogênio incluem trítio e deutério, e isótopos de carbono incluem ^{11}C , ^{13}C e ^{14}C .

Certos compostos são aqui descritos com o uso de uma fórmula geral que inclui variáveis, por exemplo, A_1 , R_2 , R_3 ,
30 R_5 , R_6 , R_7 , R_8 e R_9 . A menos que especificado de forma

diferente, cada variável dentro de uma fórmula como essa é definida independentemente de outras variáveis. Dessa forma, se um grupo é dito como sendo substituído, por exemplo, por 0-2 R*, então o referido grupo pode ser substituído por até dois grupos R*, e R* em cada ocorrência é selecionado independentemente da definição de R*. Além disso, combinações de substituintes e/ou variáveis só são permitidas caso tais combinações resultem em compostos estáveis. Quando um grupo é substituído por um substituinte "oxo", uma ligação carbonil substitui dois átomos de hidrogênio em um carbono. Um substituinte "oxo" em um grupo aromático ou grupo heteroaromático destrói o caráter aromático daquele grupo, por exemplo, um piridil substituído por oxo é uma piridona.

O termo "substituído", como aqui usado, significa que qualquer um ou mais hidrogênios no átomo ou grupo designado é substituído com uma seleção do grupo indicado, desde que a valência normal do átomo designado não seja excedida. Quando um substituinte é oxo (ou seja, =O), então 2 hidrogênios no átomo são substituídos. Combinações de substituintes e/ou variáveis só são permitidas caso tais combinações resultem em compostos estáveis ou em intermediários sintéticos úteis. Um composto estável ou uma estrutura estável significa que um composto é suficientemente robusto para resistir ao isolamento de uma mistura de reação, e subsequente formulação em um agente terapêutico eficaz. A menos que especificado de forma diferente, substituintes são nomeados na estrutura central. Por exemplo, deve-se entender que, quando (cicloalquil) alquil é listado como um possível substituinte, o ponto de

adesão desse substituinte na estrutura central é na porção alquil.

A exceção à nomeação de substituintes no anel é quando o substituído for listado com um hífen ("-") ou ligação
5 dupla ("=") que não está entre duas letras ou símbolos. Naquele caso, o símbolo de hífen ou ligação dupla é usado para indicar um ponto de adesão para um substituinte. Por exemplo, -CONH₂ é anexado através do átomo de carbono.

Como aqui usado, "alquil" visa a incluir grupos
10 hidrocarboneto alifáticos saturados de cadeia tanto linear quanto ramificada, que possuem o número especificado de átomos de carbono. Dessa forma, o termo C₁-C₆ alquil, como aqui usado, inclui grupos alquil que possuem de 1 a cerca de 6 átomos de carbono. Quando se usa nesta especificação
15 C_n-C_n alquil em conjunto com outro grupo, por exemplo, (aril)C₀-C₄ alquil, o grupo indicado, nesse caso aril, está ligado diretamente por uma ligação covalente simples (C₀), ou anexado por uma cadeia alquil que possui o número especificado de átomos de carbono, nesse caso, de 1 a cerca
20 de 4 átomos de carbono. Exemplos de alquil incluem, sem limitação, metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, t-butil, n-pentil e sec-pentil.

"Alquenil", como aqui usado, indica uma cadeia de hidrocarboneto de configuração linear ou ramificada, que
25 possui uma ou mais ligações duplas carbono-carbono, que podem ocorrer em qualquer ponto estável ao longo da cadeia. Exemplos de grupos alquenil incluem etenil e propenil.

"Alquinil", como aqui usado, indica uma cadeia de hidrocarboneto de configuração linear ou ramificada, que
30 possui uma ou mais ligações triplas carbono-carbono que

podem ocorrer em quaisquer pontos estáveis ao longo da cadeia, tais como etinil e propinil.

"Alcóxi" representa um grupo alquil, como definido acima, com o número indicado de átomos de carbono anexados através de uma ponte de oxigênio. Exemplos de alcóxi incluem, sem limitação, metóxi, etóxi, n-propóxi, i-propóxi, n-butóxi, 2-butóxi, t-butóxi, n-pentóxi, 2-pentóxi, 3-pentóxi, isopentóxi, neopentóxi, n-hexóxi, 2-hexóxi, 3-hexóxi e 3-metilpentóxi. Um grupo (alcóxi)alquil é um grupo alcóxi, como aqui definido, anexado através de seu átomo de oxigênio a uma ponte alquil, em que o ponto de adesão ao grupo substituído é no grupo alquil.

"Alcanoil" indica um grupo alquil, como definido acima, anexado através de uma ponte ceto ($-(C=O)-$). Grupos alcanoil possuem o número indicado de átomos de carbono, com o carbono do grupo ceto estando incluído nos átomos de carbono numerados. Por exemplo, um grupo C_2 alcanoil é um grupo acetil que possui fórmula $CH_3(C=O)-$.

Como aqui usados, os termos "mono- ou di-alquilamino" e "mono- e di- alquilamino" indicam grupos alquilamino secundários ou terciários, nos quais os grupos alquil são como definidos acima, e possuem o número indicado de átomos de carbono. O ponto de adesão do grupo alquilamino é no nitrogênio. Exemplos de grupos mono- e di-alquilamino incluem etilamino, dimetilamino, e metil-propil-amino. Um grupo mono- ou di- $(C_3-C_6$ alquil) $(C_0-C_4$ alquil)amino é um substituinte alquilamino em que um primeiro grupo alquil é escolhido de C_3-C_6 alquil e um segundo grupo alquil é escolhido de C_0-C_4 alquil, em que C_0 indica a ausência de um segundo grupo alquil, ou seja, um mono- C_3-C_6 alquilamino.

O termo "mono- ou di-alquilcarbamato" indica 1 ou 2 grupos alquil escolhidos independentemente, como definidos acima, anexados através de uma ligação carbamato ($-O(C=O)NRR$), em que R representa os grupos alquil. Grupos
5 mono-alquilcarbamato possuem a fórmula ($-O(C=O)NHR$).

O termo "alquiléster" indica um grupo alquil, como definido acima, anexado através de uma ligação éster. A ligação éster pode estar em qualquer orientação, por exemplo, um grupo da fórmula $-O(C=O)$ alquil ou um grupo da
10 fórmula $-(C=O)O$ alquil.

O termo "mono-, di- ou tri-alquilhidrazinil" indica de 1 a 3 grupos alquil escolhidos independentemente, como definidos acima, anexados através de uma ligação nitrogênio-nitrogênio de ligação simples. Pelo menos um dos
15 grupos alquil é anexado ao nitrogênio terminal (o nitrogênio não ligado à estrutura central). Quando o termo mono- ou di-alquilhidrazinil for usado, somente o nitrogênio terminal será alquil substituído. Exemplos de grupos alquilhidrazinil incluem 2-butil-1-hidrazinil, 2-
20 butil-2-metil-1-hidrazinil e 1,2-dimetil-2-propil-1-hidrazinil.

O termo "alquilsulfonato" indica um grupo alquil, como definido acima, anexado através de uma ligação sulfonato (por exemplo, um grupo da fórmula $-S(=O)_2O$ -alquil).

25 O termo "alquiltio" indica um grupo alquil, como definido acima, anexado através de uma ligação enxofre, ou seja, um grupo da fórmula alquil-S-. Exemplos incluem etiltio e pentiltio.

Como aqui usado, o termo "aminoalquil" indica um grupo
30 alquil, como definido acima, substituído por pelo menos um

substituente amino. De mesma forma, o termo "hidroxialquil" indica um grupo alquil como definido acima, substituído por pelo menos um substituinte hidroxil. Em certos casos, o grupo alquil do grupo aminoalquil ou hidroxialquil pode ser
5 adicionalmente substituído.

Como aqui usado, o termo "aril" indica grupos aromáticos que contêm somente carbono no anel ou anéis aromáticos. Grupos aril típicos contêm 1 a 3 anéis separados, fundidos ou pendentos, e de 6 a cerca de 18
10 átomos do anel, sem heteroátomos como membros do anel. Quando indicado, esses grupos aril podem ainda ser substituídos por átomos ou grupos de carbono ou diferentes de carbono. Essa substituição pode incluir a fusão e um grupo cíclico saturado de 5 a 7 membros que opcionalmente
15 contém 1 ou 2 heteroátomos escolhidos independentemente entre N, O e S, para formar, por exemplo, um grupo 3,4-metilenodioxifenil. Grupos aril incluem, por exemplo, fenil, naftil, incluindo 1-naftil e 2-naftil, e bifenil.

No termo "(aril)alquil", aril e alquil são como
20 definidos acima, e o ponto de adesão é no grupo alquil. Esse termo engloba, sem limitação, benzil, feniletil e piperonil. Do mesmo modo, no termo "(aril)carbohidril", aril e carbohidril são como definidos acima, e o ponto de adesão é no grupo carbohidril, por exemplo, um grupo
25 fenilpropen-1-il. De mesma forma, no termo "(aril)alcóxi", aril e alcóxi são como definidos acima, e o ponto de adesão é através do átomo de oxigênio do grupo alcóxi; se o alcóxi for um C₀ alcóxi, o aril será anexado através de uma ponte de oxigênio.

30 "Carbohidril", como aqui usado, inclui grupos

hidrocarboneto de cadeia tanto linear quanto ramificada, que são saturados ou insaturados, que possuem o número especificado de átomos de carbono. Quando C_0-C_n carbohidril é aqui usado em conjunto com outro grupo, por exemplo, 5 (cicloalquil) C_0-C_4 carbohidril, o grupo indicado, nesse caso cicloalquil, é ligado diretamente por uma ligação covalente simples (C_0), ou é anexado por uma cadeia carbohidril, por exemplo, uma cadeia alquil, que possui o número especificado de átomos de carbono, nesse caso, de 1 10 a cerca de 4 átomos de carbono. Exemplos de grupos carbohidril incluem C_1-C_6 alquil, por exemplo, metil, ou 5-butil, C_2-C_6 alquinil, por exemplo, e hexinil, e C_2-C_6 alquenil, por exemplo, 1-propenil.

"Cicloalquil", como aqui usado, indica um grupo em 15 anel hidrocarboneto saturado, que possui somente átomos de carbono no anel, e que possui o número especificado de átomos de carbono, normalmente de 3 a cerca de 8 átomos de carbono no anel, ou de 3 a cerca de 7 átomos de carbono. Exemplos de grupos cicloalquil incluem ciclopropil, 20 ciclobutil, ciclopentil ou ciclohexil, além de grupos saturados em anel em ponte ou engaiolados, por exemplo, norborano ou adamantano.

"Cicloalquenil", como aqui usado, indica um anel hidrocarboneto insaturado, mas não aromático, que possui 25 pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Grupos cicloalquenil contêm de 4 a cerca de 8 átomos de carbono, normalmente de 4 a cerca de 7 átomos de carbono. Exemplos incluem ciclohexenil e ciclobutenil.

Nos termos "(cicloalquil)alquil", "(cicloalquil) 30 carbohidril)" e "(cicloalquil)alcóxi", os termos

cicloalquil, alquil, carbohidril e alcóxi são como definidos acima, e o ponto de adesão é no grupo alquil, carbohidril ou alcóxi, respectivamente. Esses termos incluem exemplos como ciclopropilmetil, ciclohexilmetil, 5 ciclohexilpropenil e ciclopentiletóxi.

Nos termos "(cicloalquênil)alquil" e "(cicloalquênil) carbohidril", os termos cicloalquênil, alquil, e carbohidril são como definidos acima, e o ponto de adesão é no grupo alquil ou carbohidril, respectivamente. Esses 10 termos incluem exemplos como ciclobutenilmetil, ciclohexenilmetil e ciclohexilpropenil.

"Haloalquil" indica grupos hidrocarboneto alifáticos saturados de cadeia tanto linear quanto ramificada que possuem o número especificado de átomos de carbono, 15 substituídos por 1 ou mais átomos de halogênio, geralmente até o número máximo permitido de átomos de halogênio. Exemplos de haloalquil incluem, sem limitação, trifluormetil, difluormetil, 2-fluoretil, e penta-fluoretil.

20 "Haloalcóxi" indica um grupo haloalquil, como definido acima, anexado através de uma ponte de oxigênio.

"Halo" ou "halogênio", como aqui usado, refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo.

Como aqui usado, "heteroaril" indica um anel 25 heterocíclico estável monocíclico de 5 a 7 membros ou bicíclico de 1 a 10 membros que contém pelo menos 1 anel aromático contendo de 1 a 4 ou, preferivelmente, de 1 a 3 heteroátomos escolhidos de N, O e S, com os átomos restantes do anel sendo carbono. Quando o número total de 30 átomos de S e O no grupo heteroaril excede 1, esses

heteroátomos não estão adjacentes uns aos outros. Prefere-se que o número total de átomos de S e O no grupo heteroaril não seja maior do que 2. É particularmente preferido que o número total de átomos de S e O no grupo heteroaril não seja maior do que 1. Um átomo de nitrogênio em um grupo heteroaril pode opcionalmente ser quaternizado. Quando indicado, esses grupos heteroaril podem ainda ser substituídos por átomos ou grupos carbono ou diferentes de carbono. Essa substituição pode incluir a fusão a um grupo cíclico saturado de 5 a 7 membros que opcionalmente contém 1 ou 2 heteroátomos escolhidos independentemente entre N, O e S, para formar, por exemplo, um grupo [1,3]dioxolo[4,5-c]piridil. Exemplos de grupos heteroaril incluem, sem limitação, piridil, indolil, pirimidinil, piridizinil, pirazinil, imidazolil, oxazolil, furanil, tiofenil, tiazolil, triazolil, tetrazolil, isoxazolil, quinolinil, pirrolil, pirazolil, benz[b]tiofenil, isoquinolinil, quinazolinil, quinoxalinil, tienil, isoindolil e 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina.

Nos termos "(heteroaril)alquil" e "(heteroaril)carbohidril", heteroaril, alquil e carbohidril são como definidos acima, e o ponto de adesão é no grupo alquil ou carbohidril, respectivamente. Esses termos incluem exemplos como piridilmetil, tiofenilmetil e (pirrolil)1-etil.

O termo "heterocicloalquil" indica um grupo cíclico saturado que contém de 1 a cerca de 3 heteroátomos escolhidos de N, O e S, com os átomos restantes do anel sendo carbono. Grupos heterocicloalquil possuem de 3 a cerca de 8 átomos no anel e, mais tipicamente, possuem de 5 a 7 átomos no anel. Exemplos de grupos heterocicloalquil

incluem grupos morfolinil, piperazinil, piperidinil e pirrolidinil. Um nitrogênio em um grupo heterocicloalquil pode opcionalmente ser quaternizado.

O termo "grupo heterocíclico" indica um anel de 5-6
5 membros saturado, parcialmente insaturado ou aromático que contém de 1 a cerca de 4 heteroátomos escolhidos de N, O e S, com os átomos restantes do anel sendo carbono ou um sistema de anel heterocíclico de 7-10 membros bicíclico saturado, parcialmente insaturado ou aromático que contém
10 pelo menos 1 heteroátomo no sistema de dois anéis escolhidos de N, O e S, e que contém até cerca de 4 heteroátomos escolhidos independentemente de N, O e S em cada anel do sistema de dois anéis. A menos que indicado de forma diferente, o anel heterocíclico pode ser anexado ao
15 seu grupo pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte em uma estrutura estável. Quando indicado, os anéis heterocíclicos aqui descritos podem ser substituídos no átomo de carbono ou em um átomo de nitrogênio, caso o composto resultante seja estável. Um
20 átomo de nitrogênio no heterociclo pode opcionalmente ser quaternizado. Prefere-se que o número total de heteroátomos nos grupos heterocíclicos não seja maior do que 4, e que o número total de átomos de S e O em um grupo heterocíclico não seja maior do que 2, mais preferivelmente, não seja
25 maior do que 1. Exemplos de grupos heterocíclicos incluem piridil, indolil, pirimidinil, piridizinil, pirazinil, imidazolil, oxazolil, furanil, tiofenil, tiazolil, triazolil, tetrazolil, isoxazolil, quinolinil, pirrolil, pirazolil, benz[b]tiofenil, isoquinolinil, quinazolinil,
30 quinoxalinil, tienil, isoindolil, diidroisoindolil,

5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina, piridinil, pirimidinil, furanil, tienil, pirrolil, pirazolil, pirrolidinil, morfolinil, piperazinil, piperidinil e pirrolidinil.

Exemplos adicionais de grupos heterocíclicos incluem, sem limitação, ftalazinil, oxazolil, indolizinil, indazolil, benzotiazolil, benzimidazolil, benzofuranil, benzoisoxolil, diidro-benzodioxinil, oxadiazolil, tiadiazolil, triazolil, tetrazolil, oxazolopiridinil, imidazopiridinil, isotiazolil, naftiridinil, cinolinil, carbazolil, betacarbolinil, isocromanil, cromanonil, cromanil, tetrahidroisoquinolinil, isoindolinil, isobenzotetrahidrofuranil, isobenzotetrahidrotienil, isobenzotienil, benzoxazolil, piridopiridinil, benzotetrahidrofuranil, benzotetrahidrotienil, purinil, benzodioxolil, triazinil, fenoxazinil, fenotiazinil, 5-pteridinil, benzotiazolil, imidazopiridinil, imidazotiazolil, diidrobenzisoxazinil, benzoisoxazinil, benzoxazinil, diidrobenzisotiazinil, benzopirranil, benzotiopirranil, cumarinil, isocumarinil, cromanil, tetrahydroquinolinil, diidroquinolinil, diidroquinolinonil, diidroisoquinolinonil, diidrocumarinil, diidroisocumarinil, isoindolinonil, benzodioxanil, benzoxazolinonil, pirrolil N-óxido, pirimidinil N-óxido, piridazinil N-óxido, pirazinil N-óxido, quinolinil N-óxido, indolil N-óxido, indolinil N-óxido, isoquinolil N-óxido, quinazolinil N-óxido, quinoxalinil N-óxido, ftalazinil N-óxido, imidazolil N-óxido, isoxazolil N-óxido, oxazolil N-óxido, tiazolil N-óxido, indolizinil N-óxido, indazolil N-óxido, benzotiazolil N-óxido, benzimidazolil N-óxido, pirrolil N-óxido, oxadiazolil N-óxido, tiadiazolil N-óxido, tetrazolil

N-óxido, benzotiopiranil S-óxido e benzotiopiranil S,S-dióxido.

Como aqui usado, o termo "agentes ativos" representa compostos que possuem utilidade farmacêutica, por exemplo, 5 podem ser usados para tratar um paciente que sofre de uma doença ou condição, ou podem ser usados profilaticamente para prevenir o surgimento de uma doença ou condição em um paciente, ou podem ser usados para aumentar a atividade farmacêutica de outros compostos.

10 "Composições farmacêuticas" são composições que compreendem pelo menos um agente ativo, por exemplo, um composto ou sal de fórmula I ou fórmula II, e pelo menos outra substância, por exemplo, um veículo, excipiente ou diluente. Composições farmacêuticas se enquadram nos 15 padrões de "boa prática de fabricação" do FDA ("Food and Drug Administration" - agência governamental americana que regula e fiscaliza a fabricação de comestíveis, drogas e cosméticos) para fármacos humanos ou não humanos.

"Sais" dos compostos da presente invenção incluem sais 20 de adição de ácidos e de bases inorgânicas e orgânicas. Os sais dos presentes compostos podem ser sintetizados a partir de um composto original que contém uma porção básica ou ácida por métodos químicos convencionais. Geralmente, esses sais podem ser preparados por reação de formas de 25 ácido livre desses compostos com uma quantidade estequiométrica da base apropriada (por exemplo, hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg ou K, ou outros mais), ou por reação de formas da base livre desses compostos com uma quantidade estequiométrica do ácido apropriado. Essas 30 reações são realizadas tipicamente em água ou em um

solvente orgânico, ou em uma mistura dos dois. Geralmente, meios não aquosos, tais como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol ou acetonitrila, são preferidos, quando praticáveis. Sais dos presentes compostos ainda incluem solvatos dos compostos e dos sais dos compostos.

"Sais farmacologicamente aceitáveis" incluem derivados dos compostos revelados nos quais o composto original é modificado criando-se sais atóxicos de ácido ou base deste, e ainda referem-se a solvatos farmacologicamente aceitáveis desses compostos e desses sais. Exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis incluem, sem limitação, sais de ácido mineral ou orgânico de resíduos básicos, tais como aminas; sais alcalinos ou orgânicos de resíduos ácidos, tais como ácidos carboxílicos; e outros mais. Os sais farmacologicamente aceitáveis incluem os sais atóxicos convencionais e os sais de amônio quaternário do composto original formados, por exemplo, a partir de ácidos atóxicos inorgânicos ou orgânicos. Por exemplo, sais convencionais atóxicos de ácidos incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, hidrobromico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico, nítrico e outros mais; e os sais preparados a partir de ácidos orgânicos, tais como ácido acético, propiônico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pâmico, maléico, hidroximaléico, fenilacético, glutâmico, benzóico, salicílico, mesílico, esílico, besílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzóico, fumárico, toluenossulfônico, metanossulfônico, etano dissulfônico, oxálico, isotiônico, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, em que n é 0-4, e outros mais. Listas de sais adequados adicionais podem ser encontradas, por

exemplo, em "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1.418 (1985).

O termo "pró-fármacos" inclui quaisquer compostos que se tornam compostos de fórmula I quando administrados a um indivíduo mamífero, por exemplo, mediante processamento metabólico do pró-fármaco. Exemplos de pró-fármacos incluem, sem limitação, acetato, formato e benzoato e derivados semelhantes de grupos funcionais (por exemplo, grupos álcool ou amina) nos compostos de fórmula I e de fórmula II.

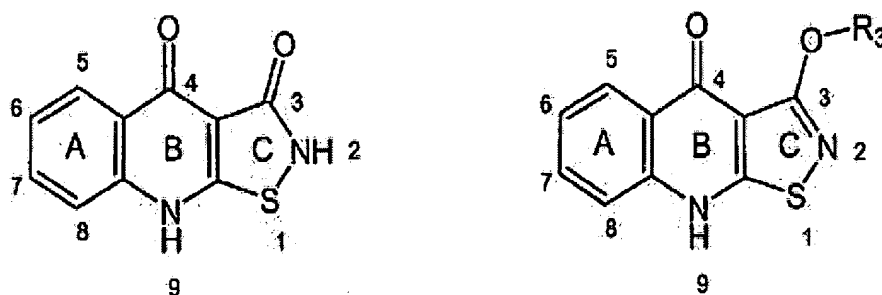
O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" de um composto desta invenção significa uma quantidade eficaz, quando administrada a um paciente humano ou não humano, para fornecer um benefício terapêutico, por exemplo, uma melhora dos sintomas, por exemplo, uma quantidade eficaz para diminuir os sintomas de uma infecção microbiana, e ou uma quantidade suficiente para reduzir os sintomas de uma infecção bacteriana, fúngica ou por protozoários. Em certas circunstâncias, um paciente que sofre de uma infecção microbiana pode não apresentar sintomas que demonstrem que está infectado. Dessa forma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto é também uma quantidade suficiente para evitar um aumento significativo ou para reduzir significativamente o nível detectável de microorganismo ou anticorpos contra o microorganismo no sangue, no soro, em outros líquidos corporais, ou tecidos do paciente. A invenção também inclui a utilização dos compostos de fórmula I e de fórmula II em terapias profiláticas. No contexto do tratamento profilático ou preventivo, uma "quantidade terapeuticamente eficaz" é uma

quantidade suficiente para diminuir significativamente o risco de o animal tratado contrair uma infecção por um microorganismo. Uma redução significativa é qualquer alteração negativa detectável que seja estatisticamente significativa, por exemplo, a significância estatística pode ser medida em testes paramétricos padronizados de significância estatística, por exemplo, o teste T de Student, em que $p < 0,05$.

COMPOSTOS ANTIMICROBIANOS

Para as finalidades deste documento, o seguinte sistema de numeração se aplica à estrutura central de 9H-isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4-diona (quando $A_1 =$ enxofre) ou à estrutura central de 9H-isoxazolo[5,4-b]quinolina-3,4-diona (quando $A_1 =$ oxigênio). Os números 1 a 9 referem-se especificamente às posições dentro do sistema de anel tricíclico, enquanto as letras A, B e C referem-se aos anéis de seis (anéis A e B) ou cinco (anel C) membros específicos, como mostrado abaixo.

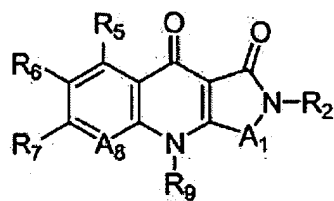
20



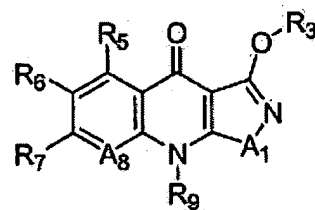
25

Além dos compostos de fórmula A e de fórmula B descritos acima, a invenção também inclui compostos de fórmula I e de fórmula II e os sais farmacologicamente aceitáveis destes, nos quais não é necessário que a posição 8 da estrutura tricíclica seja um átomo de carbono aromático substituído por um metóxi, mas é A_8 .

30



Fórmula I



Fórmula II

5 Dentro da Fórmula I e da Fórmula II, A_8 é um átomo de nitrogênio ou CR_8 , e R_8 é hidrogênio, halogênio, hidróxi, amino, ciano, nitro ou $-NHNH_2$, ou R_8 é C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcóxi, mono- ou di- (C_1-C_4) alquil)amino, mono-, di- ou tri- C_1-C_4 alquilhidrazinil, C_2-C_4 alcanoil, C_1-C_4 alquiléster, 10 C_1-C_2 haloalquil ou C_1-C_2 haloalcóxi; cada um desses sendo substituído por 0 a 3 substituintes escolhidos independentemente entre hidróxi, amino, halogênio, oxo, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_2 haloalquil, C_1-C_2 haloalcóxi e mono- e di- C_1-C_4 alquilamino. Dessa forma, os compostos de fórmula A e 15 B são compostos preferidos de fórmula I e de fórmula II nos quais A_8 é CR_8 e R_8 é metóxi. Em cada ocasião, "fórmula I e/ou fórmula II" inclui compostos de fórmula A e de Fórmula B.

20 As variáveis A_1 , A_8 , e R_1 a R_9 possuem as definições apresentadas a seguir.

A_1 é S, O, SO ou SO_2 .

R_2 é hidrogênio, ou R_2 é C_1-C_8 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, (C_3-C_7) cicloalquil) C_0-C_4 carbohidril, (C_4-C_7) cicloalquenil) C_0-C_4 carbohidril, (aril) C_0-C_4 carbohidril, ou 25 (C_2-C_6) heterocicloalquil) C_0-C_4 carbohidril, cada um desses sendo substituído por 0 a 5 substituintes escolhidos independentemente entre halogênio, hidróxi, amino, ciano, nitro, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_2 haloalquil, C_1-C_2 haloalcóxi, mono- e di- C_1-C_4 alquilamino, C_2-C_4 alcanoil, C_1- 30 C_4 alquiltio, $=NOR_{10}$, $=NR_{10}$, $-O(C=O)R_{10}$, $-(C=O)NR_{10}R_{11}$, -

O(C=O)NR₁₀R₁₁, -(C=O)OR₁₀, -(C=O)NR₁₀OR₁₁, -NR₁₀(C=O)R₁₁, -NR₁₀(C=O)OR₁₁, -NR₁₀(C=O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₀(C=S)NR₁₁R₁₂, -SO₃R₁₀, -(S=O)OR₁₀, -SO₂R₁₃, -SO₂NR₁₀R₁₁ e -NR₁₀SO₂R₁₃; em que R₁₀, R₁₁ e R₁₂ são independentemente hidrogênio, C₁-C₄ alquil ou aril, e R₁₃ é C₁-C₄ alquil ou aril.

R₃ é hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alcanoil, mono- ou di-C₁-C₆ alquilcarbamato, ou C₁-C₆ alquilsulfonato; cada um desses sendo substituído por 0 a 3 substituintes escolhidos independentemente entre halogênio, hidróxi, amino, ciano, nitro, C₁-C₄ alcóxi, mono- e di-C₁-C₄ alquilamino, C₁-C₂ haloalquil e C₁-C₂ haloalcóxi.

R₅ é hidrogênio, halogênio, hidróxi, amino, ciano, nitro ou -NHNH₂, ou R₅ é C₁-C₄ alquil, C₁-C₄ alcóxi, mono- ou di-(C₁-C₄ alquil)amino, mono-, di- ou tri-C₁-C₄ alquilhidrazinil, C₂-C₄ alcanoil, C₁-C₄ alquiléster, C₁-C₂ haloalquil ou C₁-C₂ haloalcóxi; cada um desses sendo substituído por 0 a 3 substituintes escolhidos independentemente entre hidróxi, amino, halogênio, oxo, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₂ haloalquil, C₁-C₂ haloalcóxi e mono- e di-C₁-C₄ alquilamino.

R₆ é hidrogênio, halogênio, hidróxi, amino, ciano, C₁-C₄ alquil, C₁-C₄ alcóxi, mono- ou di-(C₁-C₄ alquil)amino, -SO₃R₁₀, -SO₂R₁₀ ou -SO₂NR₁₀R₁₁.

R₇ é um grupo heterocicloalquil ou heterocicloalquenil ligado no nitrogênio, cada um deles tendo 4 a 8 membros do anel, incluindo 0, 1 ou 2 heteroátomos adicionais no anel escolhidos independentemente entre N, O e S, cada um desses grupos heterocicloalquil ou heterocicloalquenil é substituído por pelo menos um grupo (ii) e é substituído por 0 ou 1 ou mais de (i) e (iii).

Ou R_7 é um C_1 - C_4 alquilamino ligado no nitrogênio substituído por um grupo heteroaril de 5 ou 6 membros que tem 1 ou 2 heteroátomos escolhidos independentemente entre N, O e S, ou substituído por um grupo heterocicloalquil ou grupo heterocicloalquenil, cada um deles tendo 4 a 8 membros do anel, que incluem 1 ou 2 heteroátomos do anel escolhidos independentemente entre N, O e S, cada um desses grupos heteroaril, heterocicloalquil ou heterocicloalquenil sendo substituído por 0 ou 1 ou mais substituintes escolhidos independentemente entre (i), (ii) e (iii).

Ou R_7 é um grupo heterocicloalquil ou heterocicloalquenil ligado no nitrogênio, cada um deles tendo 4 a 8 membros do anel, que incluem 0, 1 ou 2 heteroátomos adicionais no anel escolhidos independentemente entre N, O e S, cujos grupos heterocicloalquil ou heterocicloalquenil formam parte de um sistema bicíclico com um anel carbocíclico ou heterocíclico de 3 a 8 membros em orientação fundida ou espiro, e é substituído por 0 ou 1 ou mais substituintes escolhidos independentemente entre (i), (ii) e (iii), em que R_7 não é 5H-furo[2,3-c]pirrol-5-il.

Ou R_7 é um grupo heterocicloalquil ligado no nitrogênio, que possui 5 a 8 membros no anel, incluindo 0, 1 ou 2 heteroátomos adicionais no anel escolhidos independentemente entre N, O e S, e em ponte com uma ponte de metileno ou etileno, desde que, quando R_7 for uma piperazina em ponte com 2,5-metileno, ele seja substituído por pelo menos um grupo (ii) ou (iii).

Em que:

(i) é escolhido entre halogênio, hidróxi, amino,

nitro, C_1-C_2 alquil, hidróxi C_1-C_2 alquil, amino C_1-C_2 alquil, mono- e di- (C_1-C_2) alquilamino, e $-CH_2CH_2F$,

(ii) é escolhido de oxo, ciano, C_3-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, (C_1-C_6) alcóxi C_0-C_4 alquil, mono- e
 5 di- (C_3-C_6) alquil (C_0-C_4) alquil)amino, di- (C_1-C_4) alquil)amino
 C_1-C_4 alquil, mono- e di-alquilamino (C_2-C_4) alquil
 ramificado), (C_3-C_7) cicloalquilamino C_1-C_4 alquil, C_1-C_2
 haloalquil diferente de $-CH_2CH_2F$, C_1-C_2 haloalcóxi, (C_3-C_7)
 cicloalquil C_0-C_4 carbohidril, (C_3-C_7) cicloalquil C_0-C_4
 10 carbohidril-O-, (C_4-C_7) cicloalquenil C_0-C_4 carbohidril,
 $(aril)C_0-C_6$ carbohidril, $(aril)C_1-C_4$ alcóxi, (C_2-C_6)
 heterocicloalquil C_0-C_4 carbohidril, $(heteroaril)C_0-C_6$
 carbohidril diferente de pirimidin-2-il não substituído,
 C_1-C_6 alquiltio, $=NR_{10}$, $-(C_0-C_4)$ alquil $(C=O)R_{10}$, $-(C_0-C_4)$
 15 alquil $O(C=O)R_{10}$, $-(C_0-C_4)$ alquil $O(C=O)NR_{10}R_{11}$, $-(C_0-C_4)$
 alquil $O(C=O)NH_2$, $-(C_0-C_4)$ alquil $O(C=O)NR_{10}(C_1-C_4)$ alquil), $-$
 (C_0-C_4) alquil $(C=O)OR_{10}$, $-(C_0-C_4)$ alquil $NR_{10}(C=O)R_{11}$ diferente
 de $-N(CH_2CH_3)(C=O)CF_3$, $-(C_0-C_4)$ alquil $NR_{10}(C=O)OR_{11}$ diferente
 de $-NH(C=O)O$ C_1-C_6 alquil), $-(C_0-C_4)$ alquil $NR_{10}(C=O)NR_{11}R_{12}$, $-$
 20 (C_0-C_4) alquil $NR_{10}(C=O)(C_1-C_4)$ alquil $NR_{11}(C=O)O-R_{12}$, $-(C_0-C_4)$
 alquil $NR_{10}(C=S)NR_{11}R_{12}$, $-(C_0-C_4)$ alquil $NR_{10}NR_{11}R_{12}$, $-(C_0-C_4)$
 alquil $N=NR_{13}$, $-(C_0-C_4)$ alquil SO_3R_{10} , $-(C_0-C_4)$
 alquil $(S=O)OR_{10}$, $-(C_0-C_4)$ alquil SO_2R_{13} , $-(C_0-C_4)$
 alquil $SO_2NR_{10}R_{11}$ e $-(C_0-C_4)$ alquil $NR_{10}SO_2R_{13}$; e

(iii) é escolhido de $-OR_D$, $-(C=O)R_D$, $-SO_2R_D$, $-SO_3R_D$, $-$
 25 $NR_{10}SO_2R_D$, em que R_D é C_1-C_4 alquil, (C_3-C_7) cicloalquil C_0-C_2
 alquil, (C_2-C_6) heterocicloalquil C_0-C_2 alquil, $(aril)C_0-C_2$
 alquil ou $(heteroaril)C_0-C_2$ alquil; em que cada um de (ii)
 diferente de oxo e ciano e cada um de (iii) é substituído
 30 por 0 a 3 substituintes escolhidos independentemente entre

halogênio, hidróxi, amino, ciano, nitro, oxo, -COOH, -
 CONH₂, C₁-C₄ alquil, C₂-C₄ alquenil, C₂-C₄ alquinil, C₁-C₄
 alcóxi, C₁-C₄ alcóxicarbonil, (C₃-C₇ cicloalquil)C₀-C₄
 carbohidril, (C₃-C₇ cicloalquil)C₀-C₄ alcóxi, (C₃-C₇
 5 cicloalquil)C₀-C₂ alquilamino, (heterocicloalquil)C₀-C₂
 alquilamino, mono- e di-(C₁-C₄ alquil)amino, C₁-C₂
 haloalquil, C₁-C₂ haloalcóxi, C₂-C₄ alcanoil e fenil.

A₈ é N ou CR₈.

R₈ é hidrogênio, halogênio, hidróxi, amino, ciano,
 10 nitro ou -NHNH₂.

Ou R₈ é C₁-C₄ alquil, C₁-C₄ alcóxi, mono- ou di-(C₁-C₄
 alquil)amino, mono-, di- ou tri-C₁-C₄ alquilhidrazinil, C₂-
 C₄ alcanoil, C₁-C₄ alquiléster, C₁-C₂ haloalquil ou C₁-C₂
 haloalcóxi; cada um desses sendo substituído por 0 a 3
 15 substituintes escolhidos independentemente entre hidróxi,
 amino, halogênio, oxo, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₂ haloalquil, C₁-C₂
 haloalcóxi e mono- e di-C₁-C₄ alquilamino.

R₉ é C₁-C₈ alquil, (C₃-C₇ cicloalquil)C₀-C₄ alquil, ou
 fenil, cada um desses sendo substituído por 0 a 3
 20 substituintes escolhidos independentemente entre halogênio,
 hidróxi, amino, ciano, nitro, -COON, -CONH₂, C₁-C₄ alquil,
 C₂-C₄ alquenil, C₂-C₄ alquinil, C₁-C₄ alcóxi, (C₃-C₇
 cicloalquil)C₀-C₄ alquil, (C₃-C₇ cicloalquil)C₀-C₄ alcóxi,
 mono- e di-(C₁-C₄ alquil)amino, C₁-C₂ haloalquil, C₁-C₂
 25 haloalcóxi e C₂-C₄ alcanoil.

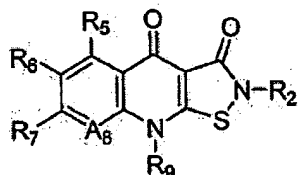
A invenção ainda fornece compostos e sais de fórmula I
 e de fórmula II nos quais as variáveis (por exemplo, A₁,
 R₂, R₃, R₄ etc.) possuem definições diferentes daquelas
 apresentadas acima. Modalidades nas quais uma ou mais das
 30 condições seguintes são atingidas são incluídas na

invenção:

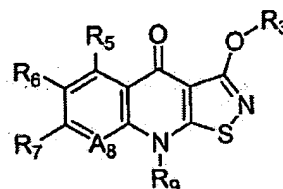
A variável A_1

(1) A_1 é S; por exemplo, compostos e sais de fórmula III e fórmula IV são aqui incluídos.

5



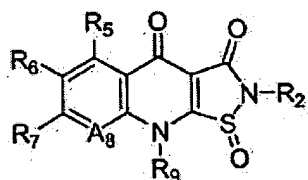
Fórmula III



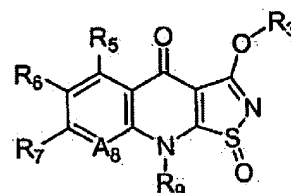
Fórmula IV

(2) A_1 é SO; por exemplo, compostos e sais de fórmulas V e VI são aqui incluídos:

10



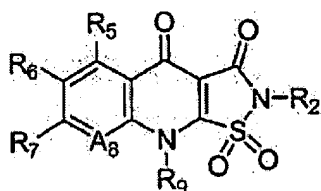
Fórmula V



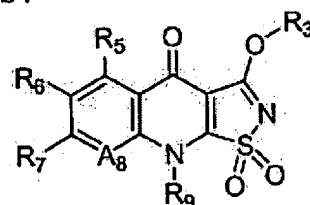
Fórmula VI

(3) A_1 é SO₂; por exemplo, compostos e sais de fórmulas VII e VIII são aqui incluídos.

15



Fórmula VII

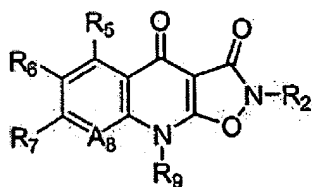


Fórmula VIII

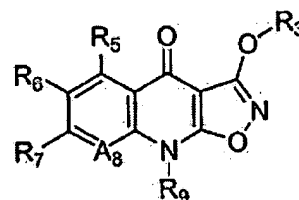
20

(4) A_1 é O; por exemplo, compostos e sais de fórmulas IX e X são aqui incluídos.

25



Fórmula IX



Fórmula X

A variável R_2 (compostos e sais de fórmula I):

(1) R_2 é hidrogênio, ou R_2 é C₁-C₆ alquil ou (C₃-C₇ cicloalquil)C₀-C₄ alquil, cada um desses sendo substituído por pelo menos um substituinte escolhido entre hidróxi,

30

amino, $-\text{COOH}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}_{10}\text{OR}_{11}$ e $-\text{CONH}_2$; e é substituído por 0 a 3 substituintes escolhidos independentemente entre halogênio, hidróxi, amino, ciano, nitro, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, C_1 - C_4 alquil, C_1 - C_4 alcóxi, C_1 - C_2 haloalquil, C_1 - C_2 haloalcóxi e 5 mono- e di- C_1 - C_4 alquilamino e C_2 - C_4 alcanoil.

(2) R_2 é hidrogênio.

A variável R_3 (compostos e sais de fórmula II):

(1) R_3 é hidrogênio, C_1 - C_6 alquil ou C_2 - C_6 alcanoil, cada um desses sendo substituído por 0 a 3 substituintes 10 escolhidos independentemente entre halogênio, hidróxi, amino, ciano, C_1 - C_2 alcóxi, mono- e di- C_1 - C_2 alquilamino, C_1 - C_2 haloalquil e C_1 - C_2 haloalcóxi.

(2) R_3 é hidrogênio, C_1 - C_6 alquil ou C_2 - C_6 alcanoil.

(3) R_3 é hidrogênio.

15 (4) R_3 é C_1 - C_2 alquil.

A variável R_5

(1) R_5 é hidrogênio, hidróxi, amino, C_1 - C_2 alquil, C_1 - C_2 alcóxi, mono- ou di- $(\text{C}_1$ - C_4 alquil)amino ou mono- ou di- C_1 - C_4 alquilhidrazinil.

20 (2) R_5 é hidrogênio, amino, mono- ou di- $(\text{C}_1$ - C_2)alquilamino ou mono- ou di- C_1 - C_2 alquilhidrazinil.

(3) R_5 é hidrogênio.

A variável R_6

(1) R_6 é hidrogênio, halogênio ou amino.

25 (2) R_6 é flúor ou hidrogênio.

(3) R_6 é flúor.

(4) R_6 é flúor, e A_8 é CR_8 em que R_8 é metóxi.

A variável R_7

(1) R_7 é um grupo heterocicloalquil ou 30 heterocicloalquenil ligado no nitrogênio, cada um desses

tendo 4 a 8 membros no anel, incluindo 0, 1 ou 2 heteroátomos adicionais no anel escolhidos independentemente entre N, O e S, cada um desses grupos heterocicloalquil ou heterocicloalquenil é substituído por pelo menos um grupo (ii) e é substituído por 0 ou 1 ou mais (i) ou (iii); ou

R_7 é um C_1 - C_4 alquilamino ligado no nitrogênio substituído por um grupo heteroaril de 5 ou 6 membros que tem 1 ou 2 heteroátomos escolhidos independentemente entre N, O e S, ou substituído por um grupo heterocicloalquil ou por um grupo heterocicloalquenil, cada um deles tendo 4 a 8 membros do anel, que incluem 1 ou 2 heteroátomos do anel escolhidos independentemente entre N, O e S, cada um desses grupos heteroaril, heterocicloalquil ou heterocicloalquenil sendo substituído por 0 ou 1 ou mais substituintes escolhidos independentemente entre (i), (ii) e (iii); ou

R_7 é um grupo heterocicloalquil ou heterocicloalquenil ligado no nitrogênio, cada um deles tendo 4 a 8 membros do anel, incluindo 0, 1 ou 2 heteroátomos adicionais no anel escolhidos independentemente entre N, O e S, formando parte de um sistema bicíclico com um de 3 a 8 membros carbocíclico ou anel heterocíclico em orientação fundida ou espiro, e é substituído por 0 ou 1 ou mais substituintes escolhidos independentemente entre (i), (ii) e (iii); ou

R_7 é um grupo heterocicloalquil ligado no nitrogênio, tendo 5 a 8 membros no anel, que incluem 0, 1 ou 2 heteroátomos adicionais no anel escolhidos independentemente entre N, O e S, e em ponte com uma ponte de metileno ou etileno, desde que, quando R_7 for uma piperazina em ponte com 2,5-metileno, ele será substituído

por pelo menos um grupo (ii).

Dentro dessa definição de R_7 :

(i) é escolhido entre halogênio, hidróxi, amino, nitro, C_1 - C_2 alquil, mono- e di- $(C_1$ - $C_2)$ alquilamino e -
5 CH_2CH_2F ;

(ii) é escolhido de ciano, oxo, C_3 - C_6 alquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, $(C_1$ - C_4 alcóxi) C_0 - C_4 alquil, mono- e di- $(C_3$ - C_6 alquil) $(C_0$ - C_4 alquil)amino, di- $(C_1$ - C_4 alquil)amino C_1 - C_4 alquil, mono- ou di-alquilamino(C_2 - C_4 alquil ramificado), $(C_3$ - C_7 cicloalquilamino) C_1 - C_4 alquil, C_1 - C_2 haloalquil diferente de $-CH_2CH_2F$, C_1 - C_2 haloalcóxi, $(C_3$ - C_7 cicloalquil) C_0 - C_2 alquil, $(C_3$ - C_7 cicloalquil) C_0 - C_2 alcóxi, $(C_2$ - C_6 heterocicloalquil) C_0 - C_2 alquil, C_1 - C_6 alquiltio, $=NR_{10}$, $-(C_0$ - C_4 alquil) $(C=O)R_{10}$; e

(iii) é escolhido de $-OR_D$, $-(C=O)R_D$, $-SO_2R_D$, $-SO_3R_D$, $-NR_{10}SO_2R_D$, em que R_D é C_1 - C_4 alquil, $(C_3$ - C_7 cicloalquil) C_0 - C_2 alquil, $(C_2$ - C_6 heterocicloalquil) C_0 - C_2 alquil, (aril) C_0 - C_2 alquil ou (heteroaril) C_0 - C_2 alquil. Em que cada um de (ii) e (iii) é substituído por 0 a 3 substituintes escolhidos
20 independentemente entre halogênio, hidróxi, amino, ciano, nitro, oxo, $-COOH$, $-CONH_2$, C_1 - C_4 alquil, C_2 - C_4 alquenil, C_2 - C_4 alquinil, C_1 - C_4 alcóxi, $(C_3$ - C_7 cicloalquil) C_0 - C_2 alquil, $(C_3$ - C_7 cicloalquil) C_0 - C_2 alquilamino, $(C_3$ - C_7 cicloalquil) C_0 - C_4 alcóxi, mono- e di- $(C_1$ - C_4 alquil)amino, C_1 - C_2 haloalquil, C_1 - C_2 haloalcóxi, C_2 - C_4 alcanoil e fenil.
25

(2) R_7 é um grupo heterocicloalquil ou heterocicloalquenil ligado no nitrogênio, cada um deles tendo 4 a 8 membros no anel, que incluem 0, 1 ou 2 heteroátomos adicionais no anel escolhidos
30 independentemente entre N, O e S, cada um desses sendo

substituído por pelo menos um grupo (ii) e sendo substituído por 0 ou 1 ou mais de (i) e (iii).

Dentro dessa definição de R₇:

(i) é escolhido entre halogênio, hidróxi, amino, nitro, C₁-C₂ alquil, mono- e di-(C₁-C₂)alquilamino e -CH₂CH₂F;

(ii) é escolhido de oxo e ciano, C₃-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, (C₁-C₄ alcóxi)C₀-C₄ alquil, mono- e di-(C₃-C₆ alquil)(C₀-C₄ alquil)amino, di-(C₁-C₄ alquil)amino C₁-C₄ alquil, mono- e di-alquilamino(C₂-C₄ alquil ramificado), (C₃-C₇ cicloalquilamino)C₁-C₄ alquil, C₁-C₂ haloalquil diferente de -CH₂CH₂F, C₁-C₂ haloalcóxi, (C₃-C₇ cicloalquil)C₀-C₂ alquil, (C₃-C₇ cicloalquil)C₀-C₂ alcóxi, (C₂-C₆ heterocicloalquil)C₀-C₂ alquil, C₁-C₆ alquiltio, =NR₁₀ e -(C₀-C₄ alquil)(C=O)R₁₀; e

(iii) é escolhido de -OR_D, -(C=O)R_D, -SO₂R_D, -SO₃R_D, -NR₁₀SO₂R_D, em que R_D é C₁-C₄ alquil, (C₃-C₇ cicloalquil)C₀-C₂ alquil, (C₂-C₆ heterocicloalquil)C₀-C₂ alquil, (aril)C₀-C₂ alquil e (heteroaril)C₀-C₂ alquil. Em que cada um de (ii) diferente de oxo e ciano e cada um de (iii) é substituído por 0 a 3 substituintes escolhidos independentemente entre halogênio, hidróxi, amino, ciano, nitro, oxo, -COOH, -CONH₂, C₁-C₄ alquil, C₂-C₄ alquenil, C₂-C₄ alquinil, C₁-C₄ alcóxi, (C₃-C₇ cicloalquil)C₀-C₂ alquil, (C₃-C₇ cicloalquil)C₀-C₂ alquilamino, (C₃-C₇ cicloalquil)C₀-C₄ alcóxi, mono- e di-(C₁-C₄ alquil)amino, C₁-C₂ haloalquil, C₁-C₂ haloalcóxi, C₂-C₄ alcanoil e fenil.

(3) R₇ é um heterocicloalquil de 4, 5 ou 6 membros ligado no nitrogênio, que tem 0 ou 1 átomo de nitrogênio adicional, cujo heterocicloalquil de 4, 5 ou 6 membros

ligado no nitrogênio é substituído por 0 a 2 substituintes escolhidos independentemente entre (i) e um substituinte (ii).

Dentro dessa modalidade:

- 5 (i) é escolhido entre halogênio, hidróxi, amino, C₁-C₂ alquil, hidróxi C₁-C₂ alquil, amino C₁-C₂ alquil e ciano, e
- (ii) é escolhido de oxo, ciano, C₃-C₄ alquil, C₂-C₆ alquenil, (C₁-C₄ alcóxi)C₀-C₄ alquil, mono- e di-(C₃-C₆ alquil)(C₀-C₄ alquil)amino, di-(C₁-C₄ alquil)amino C₁-C₄ alquil, mono- ou dialquilamino(C₂-C₄ alquil ramificado),
- 10 (C₃-C₇ cicloalquilamino)C₁-C₄ alquil, C₁-C₂ haloalquil diferente de -CH₂CH₂F, C₁-C₂ haloalcóxi, (C₃-C₇ cicloalquil)C₀-C₂ alquil, (C₂-C₆ heterocicloalquil)C₀-C₂ alquil, =NR₁₀ e -(C₀-C₄ alquil)(C=O)R₁₀. Em que cada um de
- 15 (ii) diferente de oxo e ciano é substituído por 0 a 3 substituintes escolhidos independentemente entre halogênio, hidróxi, amino, ciano, oxo, -C₁-C₄ alquil, C₂-C₄ alquenil, C₁-C₄ alcóxi, (C₃-C₇ cicloalquil)C₀-C₂ alquil, (C₃-C₇ cicloalquil)C₀-C₂ alquilamino, mono- e di-(C₁-C₄
- 20 alquil)amino, C₁-C₂ haloalquil e C₁-C₂ haloalcóxi.

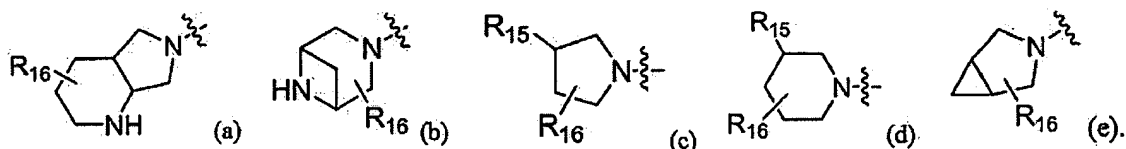
- (4) R₇ é um grupo pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil ou azepanil substituído por pelo menos um grupo (ii) e substituído por 0 ou um ou mais de (i) e (iii). Nesse caso, (i) e (iii)
- 25 possuem qualquer uma das definições apresentadas acima.

- (5) R₇ é um grupo pirrolidinil ou piperazinil substituído por um grupo (ii) e 0, 1 ou 2 substituintes escolhidos independentemente entre halogênio, hidróxi, trifluormetil ou trifluormetoxi, em que (ii) é oxo, ciano,
- 30 C₂-C₄ alcanoil ou (ii) C₃-C₇ cicloalquil substituído por 0

ou 1 C₁-C₂ alquil ou amino substituintes, ou (ii) é C₃-C₆ alquil, di-(C₁-C₄ alquil)amino C₁-C₄ alquil, mono- ou di-alquilamino(C₂-C₄ alquil ramificado) ou (C₃-C₇ cicloalquilamino)C₁-C₄ alquil, cada um desses sendo
 5 substituído por 0, 1 ou 2 substituintes escolhidos independentemente entre amino, hidróxi, (C₃-C₇ cicloalquil)C₀-C₂ alquil, (C₃-C₇ cicloalquil)C₀-C₂ alquilamino e (heterocicloalquil)C₀-C₂ alquilamino.

(6) R₇ é um grupo pirrolidinil ou piperazinil
 10 substituído por um grupo (ii) e opcionalmente substituído por 1 substituinte de metil ou halogênio, em que (ii) é C₃-C₇ cicloalquil que é não substituído ou substituído por um substituinte amino, ou (ii) é C₃-C₆ alquil substituído por 1 amino, hidróxi, C₃-C₇ cicloalquil ou (C₃-C₇
 15 cicloalquil)C₀-C₂ alquilamino substituinte, ou (ii) é di-(C₁-C₄ alquil)amino C₁-C₄ alquil, mono- ou di-alquilamino(C₂-C₄ alquil ramificado) ou (C₃-C₇ cicloalquilamino)C₁-C₄ alquil, cada um desses sendo substituído por 0 ou 1 C₃-C₇ cicloalquil.

20 (7) R₇ é um grupo de fórmula (a) - (e)



25 em que R₁₅ é (ii); e R₁₆ é 0 ou 1 ou mais substituintes escolhidos independentemente entre cloro, flúor, metil, metóxi, aminometil, aminoetil, trifluormetil e trifluormetoxi.

(8) R₇ é um grupo de fórmula (a) - (e), em que:

30 R₁₅ é oxo ou ciano; ou

R_{15} é C_3-C_7 cicloalquil substituído por 0 ou 1 substituinte C_1-C_2 alquil ou amino, ou

R_{15} é C_3-C_6 alquil, di- (C_1-C_4) alquil)amino C_1-C_4 alquil, mono- ou di-alquilamino(C_2-C_4 alquil ramificado) ou (C_3-C_7 cicloalquilamino) C_1-C_4 alquil, cada um desses sendo substituído por 0, 1 ou 2 substituintes escolhidos independentemente entre amino, hidróxi e (C_3-C_7 cicloalquil) C_0-C_2 alquil; ou

R_{15} é mono- ou di- (C_3-C_6) alquil) (C_0-C_4) alquil)amino, ou

R_{15} é $=NR_{10}$ ou $-(C_0-C_4)$ alquil) $(C=O)R_{10}$ ou $-(C_0-C_4)$ alquil) $NCH_3(C=O)OR_{11}$, em que cada R_{10} e R_{11} é hidrogênio ou C_1-C_4 alquil.

(9) R_7 é um grupo de fórmula (a) - (e), em que:

R_{15} é C_3-C_7 cicloalquil que é não substituído ou substituído por um substituinte amino, ou R_{15} é C_3-C_6 alquil, di- (C_1-C_4) alquil)amino C_1-C_4 alquil, mono- ou di-alquilamino(C_2-C_4 alquil ramificado) ou (C_3-C_7 cicloalquilamino) C_1-C_4 alquil, cada um desses sendo substituído por 0, 1 ou 2 substituintes escolhidos independentemente entre amino, hidróxi e (C_3-C_7 cicloalquil) C_0-C_2 alquil.

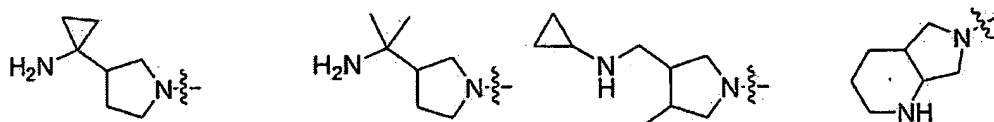
R_{16} é 0 ou 1 substituinte escolhido entre cloro, flúor e metil.

(10) R_7 é um grupo de fórmula (a) - (e), em que:

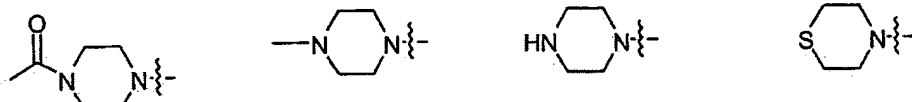
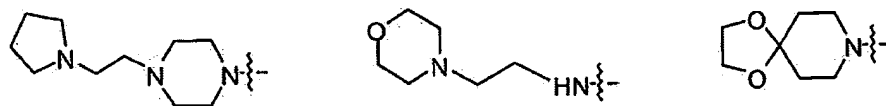
R_{15} é ciclopropil substituído por amino, ou R_{15} é C_3-C_6 alquil substituído por amino ou C_3-C_5 cicloalquilamino, ou R_{15} é mono- ou di- (C_1-C_4) alquil)amino C_1-C_4 alquil.

R_{16} é 0 ou 1 substituinte escolhido entre cloro, flúor e metil.

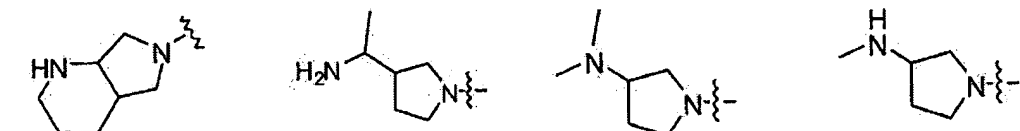
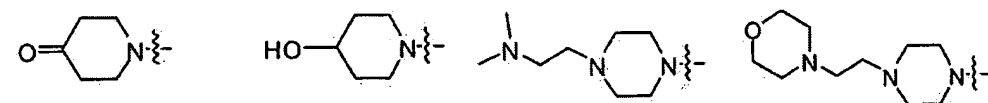
(11) R_7 é um grupo da fórmula



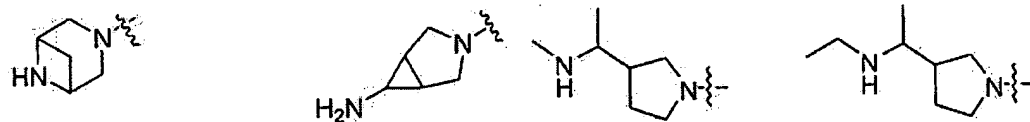
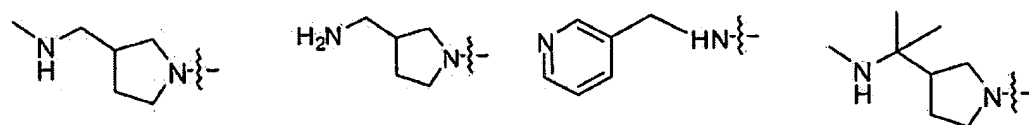
5



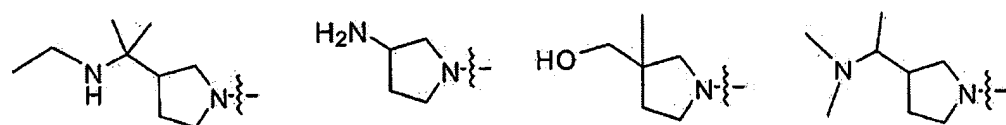
10



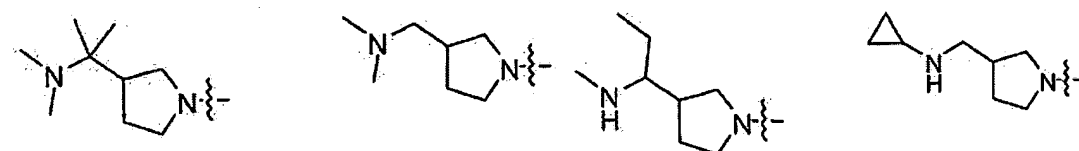
15



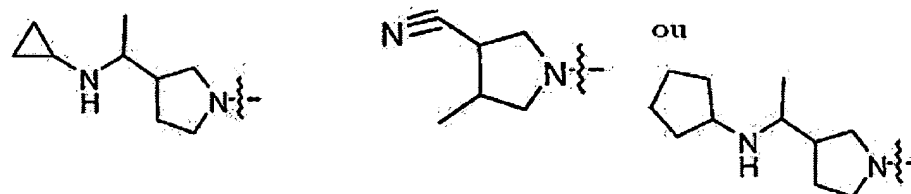
20



25



30



(12) R_7 é um C_1 - C_4 alquilamino ligado no nitrogênio substituído por um grupo heteroaril de 5 ou 6 membros que tem 1 ou 2 heteroátomos escolhidos independentemente entre N, O e S, ou substituído por um grupo heterocicloalquil ou por um grupo heterocicloalquenil, cada um deles tendo 4 a 8 membros do anel, e 1 ou 2 heteroátomos do anel escolhidos independentemente entre N, O e S, cada um desses grupos heteroaril, heterocicloalquil ou heterocicloalquenil sendo substituído por 0 ou 1 ou mais substituintes escolhidos independentemente entre (i), (ii) e (iii). Nesse caso, (i), (ii) e (iii) possuem qualquer uma das definições apresentadas acima.

(13) R_7 é um C_1 - C_4 alquilamino ligado no N substituído por um grupo heteroaril de 5 ou 6 membros que possui 1 ou 2 heteroátomos escolhidos independentemente entre N, O e S, ou substituído por um heterocicloalquil de 5 ou 6 membros que possui 1 ou 2 heteroátomos do anel escolhidos independentemente entre N, O e S, cada um desses heteroaril ou heterocicloalquil sendo substituído por 0, 1 ou 2 substituintes escolhidos independentemente entre halogênio, hidróxi, amino, oxo, ciano, C_1 - C_2 alquil, C_1 - C_2 alcóxi, C_1 - C_2 haloalquil e C_1 - C_2 haloalcóxi.

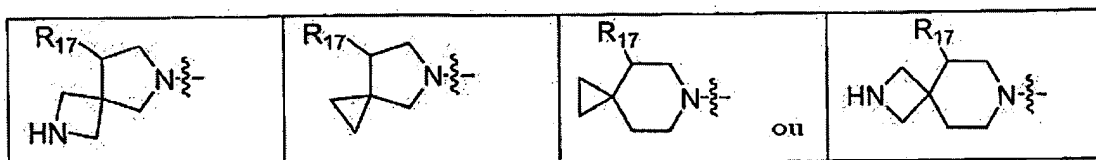
(14) R_7 é C_1 - C_4 alquilamino substituído por um piridil, pirimidinil, pirazinil, imidazolil, tienil, pirrolidinil, furanil, piperazinil, piperidinil, morfolinil, tiomorfolinil, ou pirrolidinil, cada um desses sendo substituído por 0, 1 ou 2 substituintes escolhidos independentemente entre halogênio, hidróxi, amino, oxo, ciano, C_1 - C_2 alcóxi, C_1 - C_2 haloalquil e C_1 - C_2 haloalcóxi.

(15) R_7 é C_1 - C_2 alquilamino substituído por piridil,

piperazinil, piperidinil ou morfolinil, cada um desses sendo substituído por 0, 1 ou 2 substituintes escolhidos independentemente entre halogênio, metil e metóxi.

(16) R_7 é um grupo heterocicloalquil ou heterocicloalquenil ligado no nitrogênio, cada um deles tendo 4 a 8 membros do anel, incluindo 0, 1 ou 2 heteroátomos adicionais no anel escolhidos independentemente entre N, O e S, formando parte de um sistema bicíclico com um anel carbocíclico ou heterocíclico de 3 a 7 membros em orientação fundida ou espiro, e é substituído por 0 ou 1 ou mais substituintes escolhidos independentemente entre (i), (ii) e (iii). Nesse caso, (i), (ii) e (iii) possuem qualquer uma das definições apresentadas acima.

(17) R_7 é um grupo da fórmula



em que R_{17} é hidrogênio, cloro, flúor, amino, metila, etila, metóxi, C_1 - C_6 alquil substituído por amino ou hidróxi, mono- e di- (C_0 - C_4 alquil)amino; $=NR_{10}$ ou $-(C_0$ - C_4 alquil)($C=O$) R_{10} , em que cada R_{10} é hidrogênio ou C_1 - C_4 alquil.

(18) R_7 é um heterocicloalquil ligado no nitrogênio de 5 ou 6 membros, que tem 0 ou 1 átomo de nitrogênio adicional, cujo heterocicloalquil ligado no nitrogênio de 5 ou 6 membros é parte de um sistema de anel bicíclico que possui um C_3 - C_6 cicloalquil fundido ou um heterocicloalquil fundido de 4 ou 6 membros contendo 1 átomo de nitrogênio, cujo sistema de anel bicíclico é substituído por 0 a 3

substituintes escolhidos independentemente entre (i) e (ii).

Dentro dessa modalidade:

(i) é escolhido entre halogênio, hidróxi e amino, e

5 (ii) é escolhido de C₁-C₄ alquil, C₂-C₆ alquenil, (C₁-C₄ alcóxi)C₀-C₄ alquil, mono- e di(C₁-C₄ alquil)amino, C₁-C₂ haloalquil, C₁-C₂ haloalcóxi, (C₃-C₇ cicloalquil)C₀-C₂ alquil, (C₂-C₆ heterocicloalquil)C₀-C₂ alquil, =NR₁₀ e -(C₀-C₄ alquil)(C=O)R₁₀. Cada (ii) é substituído por 0 a 3
10 substituintes escolhidos independentemente entre halogênio, hidróxi, amino, ciano, oxo, -C₁-C₄ alquil, C₂-C₄ alquenil, C₁-C₄ alcóxi, (C₃-C₇ cicloalquil)C₀-C₂ alquil, mono- e di-(C₁-C₄ alquil)amino, C₁-C₂ haloalquil e C₁-C₂ haloalcóxi.

Em algumas dessas modalidades, o heterocicloalquil
15 ligado no nitrogênio de 5 ou 6 membros, que é parte de um sistema de anel bicíclico, é um pirrolidinil ou piperidinil e está fundido a um C₃-C₆ cicloalquil, pirrolidinil ou piperidinil; em que o anel bicíclico é substituído por 0, 1 ou 2 substituintes escolhidos independentemente entre
20 halogênio, metil ou metóxi.

Em algumas dessas modalidades, o sistema de anel bicíclico é um sistema de anel 3-azabicyclo[3.1.0]hexanil ou um octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridinil.

(19) R₇ é um grupo heterocicloalquil ligado no
25 nitrogênio, que possui 5 a 8 membros no anel, incluindo 0, 1 ou 2 heteroátomos adicionais no anel escolhidos independentemente entre N, O e S, e em ponte com uma ponte de metileno ou etileno, desde que, quando R₇ for uma piperazina em ponte com 2,5-metileno, ele seja substituído
30 por pelo menos um grupo (ii) ou (iii) (outros grupos R₇

dessa modalidade são opcionalmente substituídos por um ou mais de (i), (ii) e (iii)). Em que (i), (ii) e (iii) possuem qualquer uma das definições apresentadas acima.

(20) R_7 é um piperidinil em ponte ou um piperazinil em ponte, cada um desses sendo substituído por 0 a 3 substituintes escolhidos independentemente entre (i) e (ii).

Dentro dessa modalidade (i) é escolhido entre halogênio, hidróxi e amino; e (ii) é escolhido de oxo, ciano, C_1-C_4 alquil, C_2-C_6 alquenil, $(C_1-C_4$ alcóxi) C_0-C_4 alquil, mono- e di- $(C_1-C_4$ alquil)amino, C_1-C_2 haloalquil, C_1-C_2 haloalcóxi, $(C_3-C_7$ cicloalquil) C_0-C_2 alquil, $(C_2-C_6$ heterocicloalquil) C_0-C_2 alquil, $=NR_{10}$ e $-(C_0-C_4$ alquil) $(C=O)R_{10}$. Cada (ii) diferente de oxo e ciano é substituído por 0 a 3 substituintes escolhidos independentemente entre halogênio, hidróxi, amino, ciano, oxo, C_1-C_4 alquil, C_2-C_4 alquenil, C_1-C_4 alcóxi, $(C_3-C_7$ cicloalquil) C_0-C_2 cicloalquil, mono- e di- $(C_1-C_4$ alquil)amino, C_1-C_2 haloalquil e C_1-C_2 haloalcóxi.

(21) R_7 é um piperidinil em ponte ou um piperazinil em ponte, cada um desses sendo substituído por 0 a 2 substituintes escolhidos independentemente entre halogênio, hidróxi, amino, ciano, C_1-C_2 alquil e C_1-C_2 alcóxi.

(22) R_8 é metóxi; e

R_7 é um grupo heterocicloalquil ligado no nitrogênio, que tem 4 a 8 membros do anel, incluindo 0, 1 ou 2 heteroátomos adicionais no anel escolhidos independentemente entre N, O e S cujo heterocicloalquil, cujo R_7 é substituído por 0 ou 1 ou mais substituintes escolhidos independentemente entre (a) e 0 ou 1

substituente escolhido entre (b), em que:

(a) é escolhido entre halogênio, hidróxi, amino, nitro, C₁-C₄ alquil, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₂ haloalquil, C₁-C₂ haloalcóxi,

5 (b) é oxo, amino, ciano, hidróxi C₁-C₄ alquil, amino C₁-C₄ alquil, C₁-C₆ alquiltio, C₂-C₆ alcanoil, (mono- ou di-C₁-C₄ alquil)amino C₀-C₄ alquil, (C₃-C₇ cicloalquil)C₀-C₄ alquil, (C₃-C₇ cicloalquilamino)C₀-C₄ alquil, (C₃-C₇ cicloalquil) (C₁-C₄ alquil)amino C₀-C₄ alquil,
 10 (heterocicloalquil)C₀-C₄ alquil ou (aril)C₀-C₄ alquil.

Cada (b) diferente de oxo e ciano é substituído por 0 a 2 substituintes escolhidos independentemente entre halogênio, hidróxi, amino, ciano, nitro, oxo, -COOH, -CONH₂, C₁-C₄ alquil, C₂-C₄ alquenil, C₂-C₄ alquinil, C₁-C₄ alcóxi, mono- e di-(C₁-C₄ alquil)amino, C₁-C₂ haloalquil e
 15 C₁-C₂ haloalcóxi.

(23) R₈ é metóxi; e

R₇ é um heterocicloalquil de 4, 5 ou 6 membros ligado no nitrogênio, que tem 0 ou 1 átomo N, S, ou O adicional,
 20 cujo heterocicloalquil de 4, 5 ou 6 membros ligado no nitrogênio é substituído por 0 a 2 substituintes escolhidos independentemente entre (a) e 0 ou 1 substituinte (b), em que (a) e (b) possuem as definições apresentadas acima.

(24) R₈ é metóxi; e

25 R₇ é um grupo pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil ou azepanil substituído por 0 a 2 substituintes escolhidos independentemente entre ou mais de (a) e 0 ou 1 substituinte (b), em que (a) e (b) possuem as definições apresentadas acima.

30 (25) R₈ é metóxi; e

R₇ é um grupo piperazinil ou tiomorfolinil, cada um desses sendo substituído por 0 a 2 substituintes escolhidos independentemente entre ou mais de (a) e 0 ou 1 substituinte (b); em que:

- 5 (a) é escolhido entre halogênio, hidróxi, amino, C₁-C₂ alquil, C₁-C₂ alcóxi, C₁-C₂ haloalquil e C₁-C₂ haloalcóxi, e
- (b) é oxo, amino, ciano, hidróxi C₁-C₄ alquil, amino C₁-C₄ alquil, C₂-C₄ alcanoil (mono- e di-C₁-C₄ alquil)amino C₀-C₄ alquil, (C₃-C₇ cicloalquil)C₀-C₄ alquil substituído por
- 10 amino, (C₃-C₇ cicloalquilamino)C₀-C₄ alquil ou (C₃-C₇ cicloalquil)(C₁-C₄ alquil)amino C₀-C₄ alquil.

(26) R₈ é metóxi; e

R₇ é um grupo pirrolidinil que é substituído por 0 a 2 substituintes escolhidos independentemente entre ou mais de

15 (a) e 0 ou 1 substituinte (b), em que (a) e (b) podem possuir qualquer uma das definições apresentadas acima para essas variáveis.

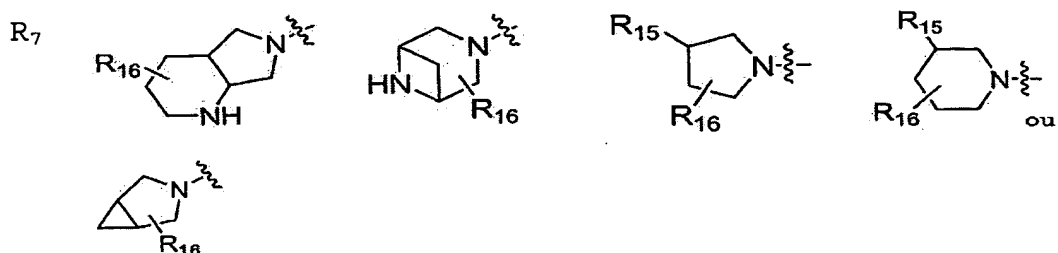
(27) R₈ é metóxi; e

R₇ é um grupo pirrolidinil substituído por um grupo

20 (b) e opcionalmente substituído por 1 substituinte de metil ou halogênio, em que (b) é oxo, amino, ciano, hidróxi C₁-C₄ alquil, amino C₁-C₄ alquil, C₂-C₄ alcanoil (mono- e di-C₁-C₄ alquil)amino C₀-C₄ alquil, (C₃-C₇ cicloalquil)C₀-C₂ alquil substituído por amino, (C₃-C₇ cicloalquilamino)C₀-C₄ alquil

25 ou (C₃-C₇ cicloalquil)(C₁-C₄ alquil)amino C₀-C₄ alquil.

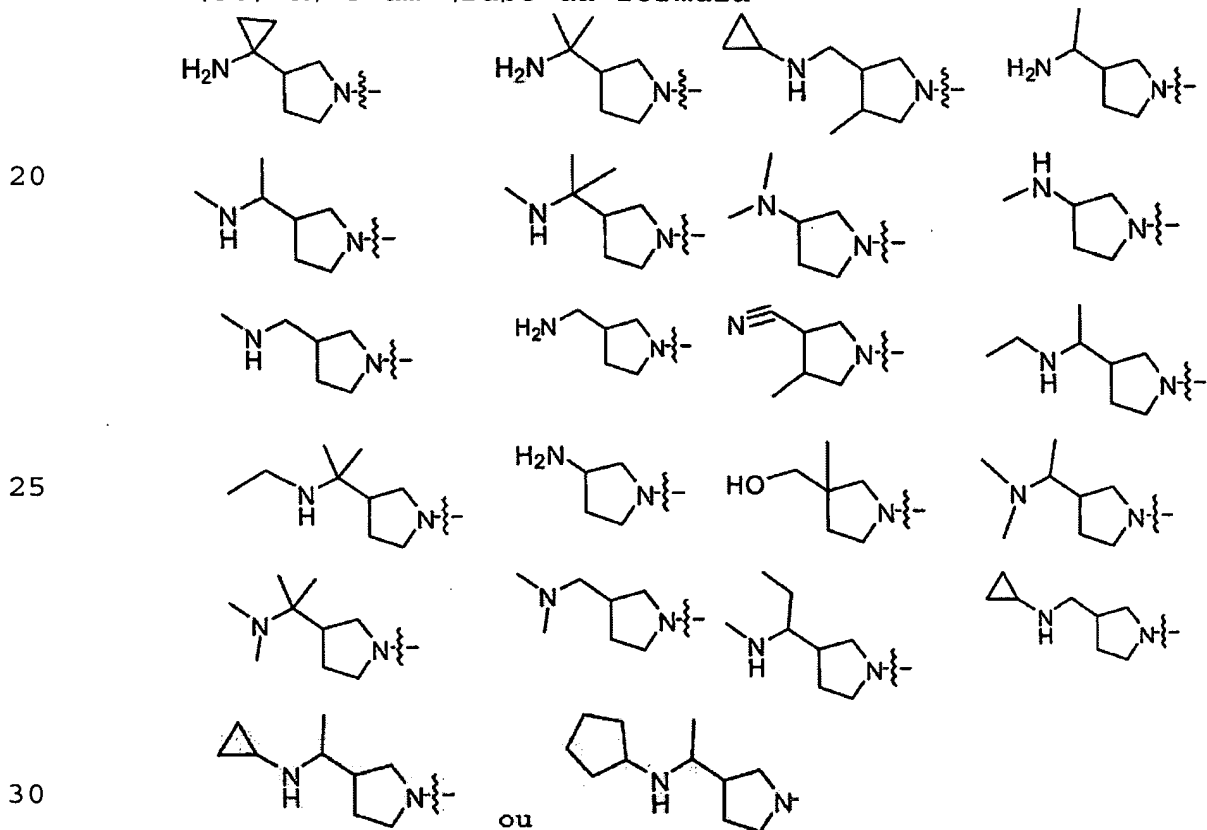
(28) R₈ é metóxi e



em que R_{15} é (b); e R_{16} é 0 ou 1 ou mais substituintes escolhidos entre amino, hidróxi, cloro, flúor, metila, metóxi, trifluormetil e trifluormetoxi; (b) pode possuir qualquer uma das definições apresentadas acima para essa
5 variável.

(29) Certos compostos que obedecem às exigências de (28) acima, R_{15} é oxo, amino, ciano, hidróxi C_1-C_4 alquil, amino C_1-C_4 alquil, C_2-C_4 alcanoil, (mono- e di- C_1-C_4 alquilamino) C_0-C_4 alquil, (C_3-C_7 cicloalquil) C_0-C_2 alquil
10 substituído por amino, (C_3-C_7 cicloalquilamino) C_0-C_4 alquil, ou (C_3-C_7 cicloalquil)(C_1-C_4 alquil)amino C_0-C_4 alquil. Em alguns desses compostos, R_{15} é oxo, ciano, hidróxi C_1-C_4 alquil, amino C_1-C_4 alquil, acetil, (mono- e di- C_1-C_2 alquilamino) C_1-C_4 alquil, ciclopropil substituído por amino
15 ou (C_3-C_7 cicloalquilamino) C_0-C_4 alquil; e R_{16} é 0 ou 1 substituinte escolhido entre hidróxi, amino, cloro e metil.

(30) R_7 é um grupo da fórmula



(31) R_8 é metóxi; e

R_7 é um C_1 - C_4 alquilamino ligado no nitrogênio substituído por um grupo heteroaril de 5 ou 6 membros que tem 1 ou 2 heteroátomos escolhidos independentemente entre N, O e S, ou substituído por um grupo heterocicloalquil que tem 4 a 8 membros do anel, que incluem 1 ou 2 heteroátomos do anel escolhidos independentemente entre N, O e S;

Cada um dos R_7 é substituído por 0 ou 1 ou mais substituintes escolhidos independentemente entre (a) e 0 ou 1 substituinte escolhido entre (b), em que (a) e (b) podem possuir qualquer uma das definições apresentadas acima para essas variáveis.

(32) R_8 é metóxi; e

R_7 é um C_1 - C_4 alquilamino ligado no nitrogênio substituído por um grupo heteroaril de 5 ou 6 membros que tem 1 ou 2 heteroátomos escolhidos independentemente entre N, O e S, ou substituído por um grupo heterocicloalquil que tem 4 a 8 membros do anel, que incluem 1 ou 2 heteroátomos do anel escolhidos independentemente entre N, O e S; cada um desses heteroaril ou heterocicloalquil sendo substituído por 0, 1 ou 2 substituintes escolhidos independentemente entre halogênio, hidróxi, amino, oxo, ciano, C_1 - C_2 alquil, C_1 - C_2 alcóxi, C_1 - C_2 haloalquil e C_1 - C_2 haloalcóxi.

(33) R_8 é metóxi, e R_7 é C_1 - C_4 alquilamino substituído por um piridil, pirimidinil, piperazinil, piperidinil ou morfolinil, cada um desses sendo substituído por 0, 1 ou 2 substituintes escolhidos independentemente entre halogênio, hidróxi, amino, oxo, ciano, C_1 - C_2 alquil, C_1 - C_2 alcóxi, C_1 - C_2 haloalquil e C_1 - C_2 haloalcóxi.

(34) R_8 é metóxi; e

R₇ é um grupo heterocicloalquil ou heterocicloalquenil ligado no nitrogênio, cada um deles tendo 4 a 8 membros do anel, que incluem 0, 1 ou 2 heteroátomos adicionais no anel escolhidos independentemente entre N, O e S, formando parte de um sistema bicíclico com um anel cicloalquil ou heterocicloalquil de 3 a 8 membros em orientação fundida ou espiro.

Cada um dos R₇ é substituído por 0 ou 1 ou mais substituintes escolhidos independentemente entre (a) e 0 ou 1 substituinte escolhido entre (b), em que (a) e (b) possuem qualquer uma das definições apresentadas acima para essas variáveis.

(35) R₈ é metóxi, e R₇ é um grupo piperidinil, piperazinil ou pirrolidinil que é parte de um sistema bicíclico que tem um grupo C₃-C₄ cicloalquil, dioxolanil ou azetidilil anexado a espiro, cujo sistema bicíclico é substituído por 0, 1 ou 2 substituintes escolhidos independentemente entre halogênio, hidróxi, amino, oxo, ciano, C₁-C₂ alquil, C₁-C₂ alcóxi, C₁-C₂ haloalquil e C₁-C₂ haloalcóxi.

(36) R₈ é metóxi, e R₇ é um heterocicloalquil ligado no nitrogênio de 5 ou 6 membros, que tem 0 ou 1 átomo de nitrogênio adicional, cujo heterocicloalquil ligado no nitrogênio de 5 ou 6 membros é parte de um sistema de anel bicíclico que possui um C₃-C₆ cicloalquil fundido ou um heterocicloalquil fundido de 4 ou 6 membros contendo 1 átomo de nitrogênio, cujo sistema de anel bicíclico é substituído por 0, 1 ou 2 substituintes escolhidos independentemente entre halogênio, hidróxi, amino, oxo, ciano, C₁-C₂ alquil, C₁-C₂ alcóxi, C₁-C₂ haloalquil e C₁-C₂

haloalcóxi.

(37) R_7 é um sistema de anel de octahidropirrolo[3,4-b]piridin-6-il que é substituído por 0, 1 ou 2 substituintes escolhidos independentemente entre halogênio, metil ou metóxi.

(38) R_8 é metóxi, e R_7 é um grupo heterocicloalquil de 6 membros ligado no nitrogênio, com 0, 1 ou 2 heteroátomos adicionais no anel escolhidos independentemente entre N, O e S, e em ponte com uma ponte de metileno ou etileno. Cada um dos R_7 é substituído por 0 ou 1 ou mais substituintes escolhidos independentemente entre (a) e 0 ou 1 substituinte escolhido entre (b), em que (a) e (b) podem possuir qualquer uma das definições apresentadas acima para essas variáveis.

15 A variável A_8

(1) A_8 é nitrogênio.

(2) A_8 é CR_8 .

(3) A_8 é CR_8 e R_8 é hidrogênio, halogênio, C_1-C_2 alquil, C_1-C_2 alcóxi, C_1-C_2 haloalquil ou C_1-C_2 haloalcóxi.

20 (4) A_8 é CR_8 e R_8 é hidrogênio, halogênio, C_1-C_2 alquil, C_1-C_2 alcóxi, trifluormetil ou trifluormetóxi.

(5) A_8 é CR_8 e R_8 é hidrogênio, halogênio ou C_1-C_2 alcóxi.

(6) A_8 é CR_8 e R_8 é hidrogênio ou metóxi.

25 (7) A_8 é CR_8 e R_8 é metóxi.

(8) R_6 é flúor e R_8 é metóxi.

A variável R_9

(1) R_9 é C_1-C_8 alquil, C_1-C_4 alcóxi, mono- ou di- (C_1-C_4 alquil)amino, C_2-C_4 alcanoil, C_1-C_2 haloalquil, C_1-C_2 haloalcóxi, (C_3-C_7 cicloalquil) C_0-C_4 alquil ou fenil, cada

um desses sendo substituído por 0 a 3 substituintes escolhidos independentemente entre halogênio, hidróxi, amino, C₁-C₂ alquil, C₁-C₂ alcóxi, mono- e di-(C₁-C₂)alquilamino, C₁-C₂ haloalquil e C₁-C₂ haloalcóxi.

5 (2) R₉ é C₁-C₄ alquil, ciclopropil ou fenil, cada um desses sendo substituído por 0 a 3 substituintes escolhidos independentemente entre halogênio, hidróxi, amino, C₁-C₂ alquil, C₁-C₂ alcóxi, mono- e di-(C₁-C₂)alquilamino, C₁-C₂ haloalquil e C₁-C₂ haloalcóxi.

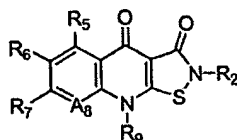
10 (3) R₉ é C₁-C₄ alquil ou ciclopropil, ou

(4) R₉ é fenil substituído por 2 substituintes escolhidos entre halogênio, hidróxi, amino, C₁-C₂ alquil, C₁-C₂ alcóxi, mono- e di-(C₁-C₂)alquilamino, C₁-C₂ haloalquil e C₁-C₂ haloalcóxi.

15 (4) R₉ é etil, t-butil, ciclopropil ou 2,4-difluorfenil.

(5) R₉ é ciclopropil.

Qualquer uma das condições acima pode ser combinada, desde que a combinação resulte em compostos estáveis de fórmula I (ou um tautômero ou subfórmula destes). Por exemplo, a invenção inclui compostos de fórmula III (uma subfórmula da fórmula I), em que a condição (3) para a variável R₅ é obedecida, a condição (2) para a variável R₆ é obedecida, a condição (8) para a variável R₇ é obedecida, a condição (7) para a variável A₈ é obedecida e a condição (4) para a variável R₉ é obedecida, ou seja, a invenção inclui compostos de fórmula III:



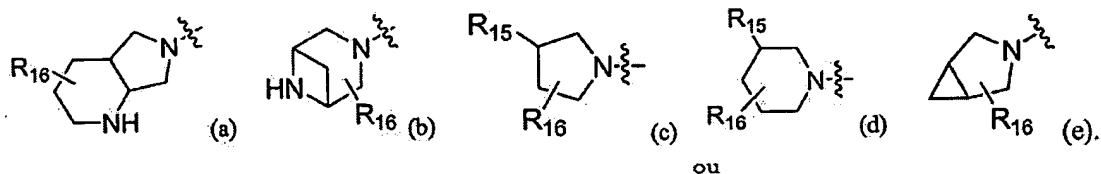
Fórmula III

e sais farmaceuticamente aceitáveis destes nos quais as variáveis R_5 a R_9 possuem as definições a seguir:

R_5 é hidrogênio (3).

R_6 é flúor ou hidrogênio (2).

5 R_7 é um grupo de fórmula (a) - (e):



em que:

10 R_{15} é oxo ou ciano; ou

R_{15} é C_3-C_7 cicloalquil substituído por 0 ou 1 substituinte C_1-C_2 alquil ou amino, ou

R_{15} é C_3-C_6 alquil ou mono- ou di- (C_1-C_4 alquil)amino C_1-C_4 alquil, cada um desses sendo substituído por 0, 1 ou
15 2 substituintes escolhidos independentemente entre amino, hidróxi, (C_3-C_7 cicloalquil) C_0-C_2 alquil, (C_3-C_7 cicloalquil) C_0-C_2 alquilamino e (heterocicloalquil) C_0-C_2 alquilamino; ou

R_{15} é mono- ou di- (C_3-C_6 alquil) (C_0-C_4 alquil)amino, ou

20 R_{15} é $=NR_{10}$ ou $-(C_0-C_4$ alquil) $(C=O)R_{10}$ ou $-(C_0-C_4$ alquil) $NCH_3(C=O)OR_{11}$, em que cada R_{10} e R_{11} é hidrogênio ou C_1-C_4 alquil.

R_{16} é 0 ou 1 ou mais substituintes escolhidos independentemente entre cloro, flúor, metil, metóxi,
25 aminometil, aminoetil, trifluormetil e trifluormetoxi (8).

A_8 é CR_8 e R_8 é metóxi (7); e

R_9 é etil, t-butil, ciclopropil ou 2,4-difluorfenil (4).

Certos compostos de fórmula I e de fórmula II possuem
30 potente atividade antibacteriana, antifúngica e/ou

antiprotozoários. Compostos específicos da invenção exibem Concentrações Inibidoras Mínimas (MIC) de 64 µg/ml ou menos contra *Staphylococcus aureus* e/ou *Escherichia coli* em um ensaio-padrão para a determinação da MIC de um composto
5 contra essas bactérias, por exemplo, o ensaio apresentado no Exemplo 9 abaixo. Compostos preferidos das Fórmulas I e II exibem valores de MIC de 10 µg/ml ou menos contra *Staphylococcus aureus* e/ou *Escherichia coli*. Compostos mais preferidos das Fórmulas I e II exibem valores de MIC de 4
10 µg/ml ou menos ou, ainda mais preferivelmente, 1 µg/ml ou menos, contra *Staphylococcus aureus* e/ou *Escherichia coli*.

Certos compostos de fórmula I e de Fórmula II são agentes antimicrobianos seletivos que possuem a habilidade para matar ou inibir o crescimento ou a reprodução de
15 organismos microbianos, ao mesmo tempo em que possuem pouco ou nenhum efeito sobre as células de peixes, anfíbios, répteis, pássaros ou mamíferos. A seletividade dos compostos de fórmula I e de fórmula II pode ser avaliada determinando-se a CC₅₀ (a concentração na qual 50% das
20 células são mortas) para células cultivadas de um animal superior, por exemplo, um peixe, répteis, anfíbios, pássaros ou mamíferos. Certos compostos da invenção exibem uma CC₅₀ acima de 100 micromolares para células mamíferas. Certos compostos da invenção exibem uma CC₅₀ acima de 100
25 micromolares para hepatócitos humanos cultivados, e também exibem valores de MIC de 64 µg/ml ou menos, preferivelmente 10 µg/ml ou menos ou, mais preferivelmente, 4 µg/ml ou menos ou, ainda mais preferivelmente, 1 µg/ml ou menos contra *Staphylococcus aureus* e/ou *Escherichia coli*.

30 Sem se fixar a uma teoria em particular, acredita-se

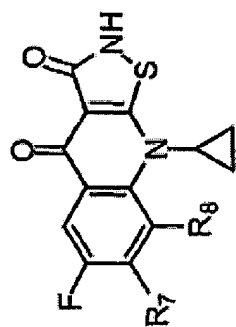
que as propriedades antimicrobianas de compostos de fórmula I e de fórmula II são consequência da habilidade desses compostos para inibir a atividade de DNA girases microbianas, embora tenham pouco ou nenhum efeito sobre a enzima análoga, topoisomerase II, presente em organismos superiores. Certos compostos preferidos da invenção são 100 vezes ou mais seletivos para DNA girases bacterianas do que para topoisomerase II mamífera, particularmente humana.

COMPOSTOS COM AMPLITUDE TERAPÊUTICA AUMENTADA



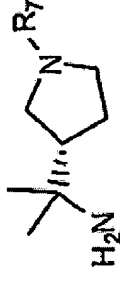

10 Foi descoberto inesperadamente que a substituição de compostos de Fórmula I e de Fórmula II por um substituinte metóxi na posição R₈ aumenta a atividade antimicrobiana do composto contra bactérias *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina enquanto, ao mesmo tempo, diminui a toxicidade celular do composto. O aumento simultâneo da atividade do composto e a diminuição da toxicidade do composto fornecem uma amplitude terapêutica maior para compostos de fórmula I e de fórmula II nos quais R₈ é metóxi; ou seja, há um aumento da faixa de doses de tais compostos que produz efeitos benéficos sem efeitos colaterais danosos. A atividade antimicrobiana é determinada com o uso de um ensaio-padrão para a determinação da MIC de um composto contra a cepa resistente à meticilina de bactérias *Staphylococcus aureus* como, por exemplo, o ensaio apresentado no Exemplo 9 abaixo. A amplitude terapêutica é 20 determinada com a utilização de um ensaio-padrão de citotoxicidade como, por exemplo, o ensaio do azul de Alamar apresentado no Exemplo 10.



A Tabela I fornece uma comparação da atividade antimicrobiana e da toxicidade celular de diversos compostos aqui descritos, sem e com um substituinte metóxi na posição R₈.

TABELA I



R ₇	R ₆ = F, R ₈ = H				R ₆ = F, R ₈ = metóxi				Aumento (em número de vezes) com R ₈ = metóxi		
	Nº do Comp.	MIC MRSA	CC ₅₀ hep2	CC ₅₀ /MIC	Nº do Comp.	MIC MRSA	CC ₅₀ hep2	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

R ₇	R ₆ = F, R ₈ = H				R ₆ = F, R ₈ = metóxi				Aumento (em número de vezes) com R ₈ = metóxi		
	N° do Comp.	MIC MRSA	CC ₅₀ hep2	CC ₅₀ / MIC	N° do Comp.	MIC MRSA	CC ₅₀ hep2	CC ₅₀ / MIC	MIC	CC ₅₀	CC ₅₀ / MIC
	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
	61	16	6,1	0,4	58	1,5	61	40,7	10,67	10,0	106,7
	64	1	3,1	3,1	63	0,42	11	26,2	2,38	3,5	8,4

R ₇	R ₆ = F, R ₈ = H				R ₆ = F, R ₈ = metóxi				Aumento (em número de vezes) com R ₈ = metóxi		
	Nº do Comp.	MIC MRSA	CC ₅₀ hep2	CC ₅₀ /MIC	Nº do Comp.	MIC MRSA	CC ₅₀ hep2	CC ₅₀ /MIC	MIC	CC ₅₀	CC ₅₀ /MIC
Estrutura 	68	1	2,3	2,3	67	0,25	11	40,0	4,0	4,8	19,1
	80	2	0,57	0,3	76	0,13	27	216,0	16,0	47,4	757,9

¹ O Composto A foi revelado por Abbott na Patente U.S. N° 5.071.848, que é aqui incorporada por referência por seus ensinamentos em relação ao composto A.

A cepa de MRSA usada neste estudo foi ATCC 700699, de ATTC, Manassas VA.

As células Hep2 são do catálogo da ATCC número CCL-23, Manassas VA.

PREPARAÇÕES ANTIMICROBIANAS E FARMACÊUTICAS

A invenção fornece composições antimicrobianas, incluindo composições antibacterianas, que compreendem um composto ou sal deste de fórmula I ou fórmula II, junto com
5 um veículo, diluente ou excipiente.

Em certas modalidades, a invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem um composto ou sal deste de fórmula I ou fórmula II, junto com um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável. A composição
10 farmacêutica pode ser formulada como qualquer forma farmacêuticamente útil, por exemplo, como um aerossol, um creme, um gel, uma pílula, uma cápsula, um comprimido, um xarope, um emplastro transdérmico ou uma solução oftálmica.

Compostos e sais de fórmula I e de fórmula II podem
15 ser administrados como a substância química pura, mas são administrados preferivelmente como uma composição ou formulação farmacêutica. Conseqüentemente, a invenção fornece formulações farmacêuticas que compreendem um composto ou sal farmacêuticamente aceitável de fórmula I ou
20 fórmula II, junto com um ou mais veículos, excipientes, adjuvantes, diluentes ou outros ingredientes farmacêuticamente aceitáveis.

Compostos de fórmula geral I e de fórmula geral II podem ser administrados oralmente, topicamente,
25 parenteralmente, por inalação ou spray, por via sublingual, transdérmica, através de administração bucal, retal, como uma solução oftálmica ou por outros meios, em formulações de unidade de dosagem que contêm transportadores, excipientes, adjuvantes e veículos convencionais atóxicos
30 farmacêuticamente aceitáveis.

Além do composto em questão, as composições da invenção podem conter um veículo farmacêuticamente aceitável, um ou mais diluentes de enchimento sólidos ou líquidos compatíveis ou substâncias de encapsulação, que são adequados para administração a um animal. Os veículos devem ser de pureza suficientemente alta e de toxicidade suficientemente baixa para torná-los adequados para administração ao animal tratado. O veículo pode ser inerte, ou pode possuir benefícios farmacêuticos intrínsecos. A quantidade de veículo empregada em conjunto com o composto é suficiente para fornecer uma quantidade prática de material para administração por dose unitária do composto.

Veículos farmacêuticamente aceitáveis exemplares ou componentes destes são açúcares, tais como lactose, glicose e sacarose; amidos, tais como amido de milho e amido de batata; celulose e seus derivados, por exemplo, carboximetil celulose sódica, etil celulose e metil celulose; tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; lubrificantes sólidos, tais como ácido esteárico e estearato de magnésio; sulfato de cálcio; óleos vegetais, tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de gergelim, azeite de oliva e óleo de milho; polióis, tais como propileno glicol, glicerina, sorbitol, manitol e polietileno glicol; ácido algínico; emulsificantes, por exemplo, os TWEENS; agentes umidificantes, por exemplo, lauril sulfato de sódio; agentes corantes; agentes flavorizantes; agentes de formação de comprimidos, estabilizantes; antioxidantes; conservantes; água sem pirogênio; solução salina isotônica; e soluções-tampão de fosfato.

Em particular, veículos farmacêuticamente aceitáveis para administração sistêmica incluem açúcares, amidos, celulose e seus derivados, malte, gelatina, talco, sulfato de cálcio, óleos vegetais, óleos sintéticos, polióis, ácido algínico, soluções-tampão de fosfato, emulsificantes, 5 solução salina isotônica e água sem pirogênio. Veículos preferidos para administração parenteral incluem propileno glicol, oleato de etila, pirrolidona, etanol e óleo de gergelim.

10 Agentes ativos opcionais podem ser incluídos em uma composição farmacêutica, e não interferem substancialmente com a atividade do composto da presente invenção.

Concentrações eficazes de um ou mais dos compostos da invenção, incluindo sais farmacêuticamente aceitáveis, 15 ésteres ou outros derivados destes, são misturadas com um transportador, excipiente, adjuvante ou veículo farmacêutico aceitável. Quando os compostos exibirem solubilidade insuficiente, poderão ser utilizados métodos para a solubilização dos compostos. Esses métodos são 20 conhecidos por aqueles habilitados na técnica, e incluem, sem limitação, o uso de co-solventes, por exemplo, dimetilsulfóxido (DMSO), o uso de tensoativos, por exemplo, Tween, ou dissolução em bicarbonato de sódio aquoso. Derivados dos compostos, tais como sais dos compostos ou 25 pró-fármacos dos compostos, também podem ser utilizados na formulação de composições farmacêuticas eficazes.

Com a mistura ou adição do(s) composto(s) de fórmula I e/ou de fórmula II, a mistura resultante pode ser uma solução, suspensão, emulsão ou outros mais. A forma da 30 mistura resultante depende de diversos fatores, incluindo o

modo de administração desejado e a solubilidade do composto no transportador ou veículo escolhido. A concentração eficaz é suficiente para atenuar os sintomas da doença, distúrbio ou condição tratada e pode ser determinada empiricamente.

As composições farmacêuticas que contêm compostos de fórmula I e/ou de fórmula II gerais podem estar em uma forma adequada para uso oral, por exemplo, como comprimidos, pastilhas, tabletes, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos passíveis de dispersão, emulsões, cápsulas duras ou macias, ou xaropes ou elixires. Composições que se destinam ao uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas, e essas composições podem conter um ou mais agentes, por exemplo, agentes adoçantes, agentes flavorizantes, agentes corantes e agentes conservantes, a fim de fornecer preparações farmacêuticamente elegantes e palatáveis.

As formulações orais contêm entre 0,1 e 99% de um composto da invenção, e normalmente pelo menos cerca de 5% (% do peso) de um composto da presente invenção. Algumas modalidades contêm de cerca de 25% a cerca de 50%, ou de 5% a 75% de um composto da invenção.

Formulações líquidas

Os compostos da invenção podem ser incorporados em preparações orais líquidas, tais como suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, por exemplo. Além disso, as formulações que contêm esses compostos podem ser apresentadas como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes do

uso. Essas preparações líquidas podem conter aditivos convencionais, tais como agentes de suspensão (por exemplo, xarope de sorbitol, metil celulose, glicose/açúcar, xarope, gelatina, hidroxietil celulose, carboximetil celulose, gel
5 de estearato de alumínio e gorduras hidrogenadas comestíveis), agentes emulsificantes (por exemplo, lecitina, monooleato de sorbitano ou acácia), veículos não aquosos, que podem incluir óleos comestíveis (por exemplo, óleo de amêndoas, óleo de coco fracionado, silil ésteres,
10 propileno glicol e álcool etílico) e conservantes (por exemplo, metil ou propil p-hidroxibenzoato e ácido sórbico).

As composições administradas oralmente também incluem soluções líquidas, emulsões, suspensões, pós, grânulos,
15 elixires, tinturas, xaropes, e outros mais. Os veículos farmacêuticamente aceitáveis adequados para a preparação de tais composições são bem conhecidos na técnica. Formulações orais podem conter conservantes, agentes flavorizantes, agentes adoçantes, tais como sacarose ou sacarina, agentes
20 que mascaram o paladar, e agentes corantes.

Componentes típicos de veículos para xaropes, elixires, emulsões e suspensões incluem etanol, glicerol, propileno glicol, polietileno glicol, sacarose líquida, sorbitol e água. Xaropes e elixires podem ser formulados
25 com agentes adoçantes, por exemplo, glicerol, propileno glicol, sorbitol ou sacarose. Essas formulações também podem conter um sedativo.

Suspensões

Para uma suspensão, agentes de suspensão típicos
30 incluem metilcelulose, carboximetil celulose sódica, AVICEL

RC-591, tragacanto e alginato de sódio; agentes umidificantes típicos incluem lecitina e polissorbato 80; e conservantes típicos incluem metil parabeno e benzoato de sódio.

5 Suspensões aquosas contêm os materiais ativos misturados com excipientes adequados para a fabricação de suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes de suspensão, por exemplo, carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidropropilmetilcelulose, alginato de sódio,
10 polivinilpirrolidona, goma tragacanto e goma acácia; agentes dispersantes ou umidificantes podem ser uma fosfatida de ocorrência natural, por exemplo, lecitina, ou produtos de condensação de um óxido de alquilenos com ácidos graxos, por exemplo, estearato de polioxietileno, ou
15 produtos de condensação de óxido de etileno com alcoóis alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetilenooxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol, por exemplo, substituto de
20 polioxietileno sorbitol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, substituto de polietileno sorbitano. As suspensões aquosas também podem conter um ou mais conservantes, por exemplo, etil, ou n-
25 propil p-hidroxibenzoato.

Suspensões oleosas podem ser formuladas por suspensão dos ingredientes ativos em um óleo vegetal, por exemplo, óleo de amendoim, azeite de oliva, óleo de gergelim ou óleo de coco, ou em um óleo mineral como, por exemplo, parafina
30 líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente

espessante, por exemplo, cera de abelhas, parafina dura ou álcool cetílico. Agentes adoçantes tais como aqueles apresentados acima, e agentes flavorizantes, podem ser adicionados para a geração de preparações orais palatáveis.

5 Essas composições podem ser conservadas pela adição de um antioxidante como, por exemplo, ácido ascórbico.

Emulsões

As composições farmacêuticas da invenção também podem estar na forma de emulsões óleo-em-água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo, azeite de oliva ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral de, por exemplo, parafina líquida, ou misturas destes. Agentes emulsificantes adequados podem ser gomas de ocorrência natural, por exemplo, goma acácia ou goma tragacanto, fosfatidas de ocorrência natural, por exemplo, molho de soja, lecitina e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e hexitol, anidridos, por exemplo, monooleato de sorbitano, e produtos de condensação dos referidos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano.

Pós dispersíveis

Pós e grânulos dispersíveis para preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água fornecem o ingrediente ativo misturado com um agente dispersante ou umidificante, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Agentes dispersantes ou umidificantes e agentes de suspensão adequados são exemplificados por aqueles já mencionados anteriormente.

Comprimidos e Cápsulas

30 Comprimidos tipicamente compreendem adjuvantes

convencionais farmacologicamente compatíveis como diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, manitol, lactose e celulose; ligantes, tais como amido, gelatina e sacarose; desintegrantes, tais como amido, ácido algínico e croscarmellose; lubrificantes, tais como estearato de magnésio, ácido esteárico e talco. Glidantes, tais como dióxido de silício, podem ser usados para melhorar as características de fluxo da mistura do pó. Agentes corantes, tais como os corantes FD&C, podem ser adicionados para melhorar a aparência. Agentes adoçantes e flavorizantes, tais como aspartame, sacarina, flavorizantes de mentol, menta e de frutas, são adjuvantes úteis para comprimidos mastigáveis. Cápsulas (incluindo formulações de liberação controlada e de liberação sustentada) tipicamente compreendem um ou mais diluentes sólidos citados acima. A seleção de componentes do veículo depende freqüentemente de considerações secundárias, como sabor, custo e estabilidade à estocagem.

Tais composições também podem ser revestidas por métodos convencionais, tipicamente com revestimentos dependentes do pH ou do tempo, de tal forma que o composto em questão é liberado no trato gastrintestinal nas proximidades da aplicação tópica desejada, ou em vários momentos para prolongar a ação desejada. Essas formas de dosagem tipicamente incluem, sem limitação, um ou mais de ftalato de acetato de celulose, ftalato de polivinilacetato, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, etil celulose, revestimentos Eudragit, ceras e goma-laca.

Formulações para uso oral também podem ser apresentadas como cápsulas duras de gelatina nas quais o

ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim, ou como cápsulas macias de gelatina nas quais o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio oleoso, 5 por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite de oliva.

Formulações injetáveis e parenterais

Composições farmacêuticas podem estar na forma de uma suspensão aquosa ou oleaginosa estéril injetável. Essa 10 suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida com o uso daqueles agentes dispersantes ou umidificantes e agentes de suspensão adequados que foram mencionados anteriormente. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão estéril injetável 15 em um diluente ou solvente atóxico parenteralmente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Dentre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados, estão água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos fixos 20 estéreis são convencionalmente empregados como solvente ou meio de suspensão. Para essa finalidade, qualquer óleo fixo brando pode ser empregado, incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos, por exemplo, ácido oléico, são úteis na preparação de injetáveis.

25 Os compostos de fórmula I e de fórmula II podem ser administrados parenteralmente em um meio estéril. A administração parenteral inclui injeções subcutâneas, intravenosas, intramusculares, injeção intratecal ou técnicas de infusão. O fármaco, dependendo do veículo e da 30 concentração usados, pode tanto estar suspenso quanto

dissolvido no veículo. Vantajosamente, adjuvantes, tais como anestésicos locais, conservantes e agentes de tamponamento, podem ser dissolvidos no veículo. Em composições para administração parenteral, o veículo
5 compreende pelo menos cerca de 90% por peso da composição total.

Supositórios

Os compostos de fórmula I e de fórmula II também podem ser administrados na forma de supositórios para
10 administração retal do fármaco. Essas composições podem ser preparadas misturando-se o fármaco com um excipiente não irritante adequado que seja sólido nas temperaturas habituais, mas líquido na temperatura retal e, portanto, derreterão no reto, liberando o fármaco. Esses materiais
15 são manteiga de cacau e polietileno glicóis.

Formulações tópicas

Os compostos da invenção podem ser formulados para aplicação local ou tópica, por exemplo, para aplicação
20 tópica na pele e nas membranas mucosas, por exemplo, no olho, na forma de géis, cremes e loções, e para aplicação no olho ou para aplicação intracisterna ou intramedular. As composições tópicas da presente invenção podem estar em qualquer forma, incluindo, por exemplo, soluções, cremes, pomadas, géis, loções, leites, sabonetes, hidratantes,
25 sprays, emplastos cutâneos, e outros mais.

Essas soluções podem ser formuladas como soluções isotônicas 0,01%-10%, com pH de cerca de 5-7, com sais apropriados. Os compostos da invenção também podem ser formulados para administração transdérmica como um
30 emplastro transdérmico.

As composições tópicas que contêm o composto ativo podem ser misturadas com vários materiais transportadores bem conhecidos na técnica, tais como, por exemplo, água, alcoóis, gel de aloe vera, alantoína, glicerina, óleos de
 5 vitamina A e E, óleo mineral, propileno glicol, PPG-2 propionato de miristila, e outros mais.

Outros materiais adequados para uso em veículos tópicos incluem, por exemplo, emolientes, solventes, umectantes, espessantes e pós. Exemplos de cada um desses
 10 tipos de materiais, os quais podem ser usados isoladamente ou como misturas de um ou mais materiais, são os seguintes:

Emolientes, tais como álcool estearílico, gliceril monoricinoleato, gliceril monoestearato, propano-1,2-diol, butano-1,3-diol, óleo de marta, álcool cetílico,
 15 isoestearato de isopropila, ácido esteárico, palmitato de isobutila, estearato de isocetila, álcool oleílico, laurato de isopropila, laurato de hexila, oleato de decila, octadecan-2-ol, álcool isocetílico, palmitato de cetila, dimetilpolisiloxano, sebacato de di-n-butila, miristato de
 20 isopropila, palmitato de isopropila, estearato de isopropila, estearato de butila, polietileno glicol, trietileno glicol, lanolina, óleo de gergelim, óleo de coco, óleo de aráquis, óleo de rícino, alcoóis acetilados de lanolina, petróleo, óleo mineral, miristato de butila,
 25 ácido isoesteárico, ácido palmítico, linoleato de isopropila, lactato de laurila, lactato miristila, oleato de decila e miristato de miristila; propelentes, tais como propano, butano, isobutano, éter dimetílico, dióxido de carbono e óxido nitroso; solventes, tais como álcool
 30 etílico, cloreto de metileno, isopropanol, óleo de rícino,

éter monoetílico de etileno glicol, éter monobutílico de dietileno glicol, éter monoetílico de dietileno glicol, sulfóxido de dimetila, dimetil formamida, tetrahidrofurano; umectantes, tais como glicerina, sorbitol, 2-pirrolidona-5-carboxilato de sódio, colágeno solúvel, ftalato de dibutila e gelatina; e pós, tais como giz, talco, argilas clarificantes, caulim, amido, gomas, dióxido de silício coloidal, poliacrilato de sódio, esmectitas de tetra alquil amônio, esmectitas de trialquil aril amônio, silicato de magnésio alumínio modificado quimicamente, argila de montmorilonita modificada quimicamente, silicato de alumínio hidratado, sílica fumegada, polímero de carboxivinil, carboximetil celulose sódica e monoestearato de etileno glicol.

Os compostos da invenção também podem ser administrados topicamente na forma de sistemas de liberação de lipossomos, por exemplo, vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares grandes e vesículas multilamelares. Lipossomos podem ser formados a partir de diversos fosfolipídeos, por exemplo, colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas.

Outras formulações

Outras composições úteis para a obtenção de liberação sistêmica dos compostos em questão incluem formas de dosagem sublinguais, bucais e nasais. Essas composições tipicamente compreendem um ou mais de substâncias de solúveis de enchimento, tais como sacarose, sorbitol e manitol, e ligantes, como acácia, celulose microcristalina, carboximetil celulose e hidroxipropil metilcelulose. Glidantes, lubrificantes, adoçantes, corantes,

antioxidantes e agentes flavorizantes apresentados anteriormente também podem ser incluídos.

As composições para inalação tipicamente podem ser fornecidas na forma de uma solução, suspensão ou emulsão
5 que pode ser administrada como um pó seco ou na forma de um aerossol com a utilização de um propelente convencional (por exemplo, diclorodifluormetano ou triclorofluormetano).

Componentes adicionais

As composições da presente invenção também podem
10 compreender opcionalmente um intensificador da atividade. O intensificador da atividade pode ser escolhido dentre uma ampla gama de moléculas que funcionam de diferentes formas para intensificar os efeitos antimicrobianos dos compostos da presente invenção. Classes específicas de
15 intensificadores da atividade incluem intensificadores da penetração cutânea e intensificadores da absorção.

As composições farmacêuticas da invenção também podem conter agentes ativos adicionais que podem ser escolhidos dentre uma ampla variedade de moléculas, que podem
20 funcionar de diferentes formas para intensificar os efeitos antimicrobianos ou terapêuticos de um composto da presente invenção. Esses outros agentes ativos opcionais, quando presentes, são tipicamente empregados nas composições da invenção em um nível que varia de cerca de 0,01% a cerca de
25 15%. Algumas modalidades contêm de cerca de 0,1% a cerca de 10% por peso de uma composição. Outras modalidades contêm de cerca de 0,5% a cerca de 5% por peso de uma composição.

Formulações embaladas

A invenção inclui formulações farmacêuticas embaladas.
30 Essas formulações embaladas incluem uma composição

farmacêutica que contém um ou mais compostos ou sais de fórmula I ou fórmula II em um recipiente, e instruções para a utilização da composição para tratar um animal (tipicamente um paciente humano) que sofre de uma infecção por microorganismos, ou para prevenir uma infecção por microorganismos em um animal.

As instruções podem ser instruções para a utilização das composições para tratar uma infecção bacteriana, por micoplasmas ou por protozoários. Por exemplo, as instruções podem ser instruções para a utilização da composição para tratar uma infecção urinária ou do trato genital, por exemplo, pielonefrite, infecções cervicais gonocócicas, cistite, infecções uretrais por clamídia, infecções cervicais por clamídia, infecções uretrais gonocócicas e prostatite, a infecção respiratória, por exemplo, infecções do trato respiratório inferior, sinusite aguda, exacerbações agudas de bronquite crônica, pneumonia adquirida na comunidade e pneumonia hospitalar, infecções cutâneas, tais como infecções da estrutura cutânea, impetigo, foliculite, furúnculos, síndrome da pele escaldada e celulites, e outras infecções, tais como infecções ósseas, infecções articulares, diarreia infecciosa, febre tifóide, infecções intra-abdominais, infecções ginecológicas, incluindo síndrome de choque séptico, infecções pélvicas e infecções pós-cirúrgicas. As instruções podem ser instruções para utilização da composição para tratar um paciente que sofre de uma infecção bacteriana, por exemplo, uma infecção por *S. aureus*.

Em todas as modalidades apresentadas anteriormente, os

compostos da invenção podem ser administrados isoladamente ou como misturas, e as composições podem ainda incluir fármacos ou excipientes adicionais, como for adequado para a indicação.

5 MÉTODOS DE TRATAMENTO

A invenção inclui métodos de prevenção e tratamento de infecções por microorganismos, particularmente infecções bacterianas e por protozoários, por administração de uma quantidade eficaz de um ou mais compostos de fórmula I e de
10 fórmula II a um animal em risco de adquirir uma infecção por microorganismos, ou que sofre de uma infecção por microorganismos. O animal pode ser um peixe, anfíbio, réptil ou pássaro, mas é preferivelmente um mamífero. Métodos de tratamento e de prevenção de infecções por
15 microorganismos em animais de criação, animais de estimação e pacientes humanos são particularmente preferidos.

Os compostos aqui revelados são úteis para a prevenção e tratamento de infecções bacterianas em animais. Além disso, os compostos da invenção podem ser usados para
20 tratar diversas condições não atribuídas a infecções bacterianas. Essas incluem doenças e distúrbios causados por infecções fúngicas, infecções por micoplasmas, infecções por protozoários ou outras condições que envolvem organismos infecciosos.

25 Em algumas circunstâncias, uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou de fórmula II pode ser uma quantidade suficiente para reduzir os sintomas da infecção por microorganismos. Alternativamente, uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I pode ser uma quantidade
30 suficiente para reduzir significativamente a quantidade

detectável de microorganismo ou anticorpos contra ele nos tecidos ou nos fluidos corporais do paciente.

Métodos de tratamento também incluem a inibição da replicação do microorganismo *in vivo*, em um animal em risco para uma infecção por microorganismos, ou que sofre de uma infecção como essa, pela administração de uma concentração suficiente de um composto de fórmula I ou de fórmula II para inibir a sobrevida bacteriana *in vitro*. O termo "concentração suficiente" de um composto administrado ao paciente significa a concentração do composto disponível no sistema do animal para evitar ou combater a infecção. Essa concentração pode ser verificada experimentalmente, por exemplo, testando-se a concentração sanguínea do composto ou, teoricamente, calculando-se a biodisponibilidade. A quantidade de um composto suficiente para inibir a sobrevida bacteriana *in vitro* pode ser determinada através de um ensaio convencional da sobrevida bacteriana, por exemplo, o Ensaio da Concentração Inibidora Mínima (MIC) revelado no Exemplo 9, a seguir.

A invenção também inclui a utilização dos compostos de fórmula I e fórmula I em terapias profiláticas. No contexto de tratamento profilático ou preventivo, uma quantidade eficaz de um composto da invenção é uma quantidade suficiente para diminuir significativamente o risco do animal tratado de contrair uma infecção por microorganismos.

Os compostos da invenção são particularmente úteis para o tratamento e prevenção de distúrbios infecciosos. Esses incluem, por exemplo: infecções oculares como, por exemplo, conjuntivite; infecções genitais e do trato

urinário, tais como infecções complicadas do trato urinário, infecções agudas genitais e do trato urinário, por exemplo, pielonefrite, infecções cervicais gonocócicas, cistite, infecções uretrais por clamídia, infecções 5 cervicais por clamídia, infecções uretrais gonocócicas, e prostatite, infecções respiratórias, tais como infecções do trato respiratório inferior, sinusite aguda, exacerbações agudas de bronquite crônica, pneumonia adquirida na comunidade e pneumonia hospitalar, infecções cutâneas, tais 10 como infecções da estrutura cutânea, impetigo, foliculite, furúnculos, síndrome da pele escaldada e celulites, e outras infecções, tais como infecções ósseas, infecções articulares, diarreia infecciosa, febre tifóide, infecções intra-abdominais, infecções ginecológicas, incluindo 15 síndrome de choque séptico, infecções pélvicas e infecções pós-cirúrgicas.

Os compostos revelados são úteis para o tratamento de infecções causadas pelos seguintes microorganismos:

Microorganismos aeróbicos gram-positivos: incluindo, 20 sem limitação, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* (incluindo *S. aureus* resistente à meticilina), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus haemolyticus* e *Staphylococcus 25 hominis*.

Microorganismos aeróbicos gram-negativos: incluindo, sem limitação, *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, 30 *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella*

morganii, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophila*, *Salmonella typhi*, *Serratia marcescens*, *Shigella boydii*,
5 *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Acinetobacter Iwoff*, *Aeromonas hydrophila*, *Edwardsiella tarda*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella oxitoca*, *Legionella pneumophila*, *Pastaurella multocida*, *Salmonella enteritidis*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*,
10 *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica* e *H. Pylorii*.

Microorganismos não bacterianos: *Mycoplasma*, *Legionella* e *Chlamydia*.

Níveis de dosagem da ordem de cerca de 0,1 mg a cerca de 140 mg por quilograma de peso corporal por dia são úteis
15 no tratamento das condições indicadas acima (cerca de 0,5 mg a cerca de 7 g por paciente por dia). A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com os materiais transportadores para produzir uma forma de dosagem única irá variar, dependendo do hospedeiro tratado e do modo de
20 administração em particular. Formas de dosagem unitária conterão geralmente entre cerca de 1 mg a cerca de 500 mg de um ingrediente ativo.

A frequência da dosagem também pode variar, dependendo do composto usado e da doença específica tratada. No
25 entanto, para o tratamento da maioria dos distúrbios infecciosos, prefere-se um regime de dosagem de 4 vezes ao dia ou menos, e um regime de dosagem de 1 ou 2 vezes ao dia é particularmente preferido.

Deve-se entender, no entanto, que o nível de dose
30 específico para um paciente em particular dependerá de

diversos fatores, incluindo a atividade do composto específico empregado, da idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, momento da administração, via de administração e taxa de excreção, combinação de fármacos e da gravidade da doença específica tratada.

ADMINISTRAÇÃO DE COMBINAÇÃO

Os compostos da invenção também podem ser úteis em combinação com outros agentes farmacologicamente ativos, tais como agentes antibacterianos, agentes antivirais, agentes antifúngicos, antiinflamatórios, interferon, inibidores da bomba de efluxo e inibidores da beta-lactamase. Agentes antibióticos incluem qualquer molécula que tenda a prevenir, inibir ou destruir a vida e, dessa forma, incluem agentes antibacterianos, fungicidas, agentes antivirais e agentes antiparasitários.

As composições farmacêuticas da invenção incluem formas de dosagem única contendo um composto de fórmula I e/ou fórmula II, e um ou mais outros agentes ativos, formas de dosagem contendo mais de um composto de fórmula I e/ou fórmula II, e a administração separada de um composto de fórmula I e/ou fórmula II com outro agente ativo.

Os agentes ativos a seguir, que são úteis nas combinações da invenção, podem ser isolados de um organismo que produz o agente, ou podem ser sintetizados por métodos conhecidos por aqueles habilitados na técnica de química medicinal, ou podem ser adquiridos de uma fonte comercial.

Agentes antibióticos antibacterianos incluem, sem limitação, penicilinas, cefalosporinas, carbacefems, cefamicinas, carbapenems, monobactamas, aminoglicosídeos, glicopeptídeos, quinolonas, tetraciclinas, macrolidas e

fluorquinolonas (veja Tabela abaixo). Exemplos de agentes antibióticos incluem, sem limitação, Penicilina G (Registro CAS N°: 61-33-6); Meticilina (Registro CAS N°: 61-32-5); Nafcilina (Registro CAS N°: 147-52-4); Oxacilina (Registro CAS N°: 66-79-5); Cloxacilina (Registro CAS N°: 61-72-3); Dicloxacilina (Registro CAS N°: 3116-76-5); Ampicilina (Registro CAS N°: 69-53-4); Amoxicilina (Registro CAS N°: 26787-78-0); Ticarcilina (Registro CAS N°: 34787-01-4); Carbenicilina (Registro CAS N°: 4697-36-3); Mezlocilina (Registro CAS N°: 51481-65-3); Azlocilina (Registro CAS N°: 37091-66-0); Piperacilina (Registro CAS N°: 61477-96-1); Imipenem (Registro CAS N°: 74431-23-5); Aztreonam (Registro CAS N°: 78110-38-0); Cefalotina (Registro CAS N°: 153-61-7); Cefazolina (Registro CAS N°: 25953-19-9); Cefaclor (Registro CAS N°: 70356-03-5); formato sódico de Cefamandol (Registro CAS N°: 42540-40-9); Cefoxitina (Registro CAS N°: 35607-66-0); Cefuroxima (Registro CAS N°: 55268-75-2); Cefonicid (Registro CAS N°: 61270-58-4); Cefmetazol (Registro CAS N°: 56796-20-4); Cefotetan (Registro CAS N°: 69712-56-7); Cefprozil (Registro CAS N°: 92665-29-7); Loracarbef (Registro CAS N°: 121961-22-6); Cefetamet (Registro CAS N°: 65052-63-3); Cefoperazona (Registro CAS N°: 62893-19-0); Cefotaxima (Registro CAS N°: 63527-52-6); Ceftizoxima (Registro CAS N°: 68401-81-0); Ceftriaxona (Registro CAS N°: 73384-59-5); Ceftazidima (Registro CAS N°: 72558-82-8); Cefepima (Registro CAS N°: 88040-23-7); Cefixima (Registro CAS N°: 79350-37-1); Cefpodoxima (Registro CAS N°: 80210-62-4); Cefsulodin (Registro CAS N°: 62587-73-9); Fleroxacina (Registro CAS N°: 79660-72-3); Ácido nalidíxico (Registro CAS N°: 389-08-2); Norfloxacina

(Registro CAS N°: 70458-96-7); Ciprofloxacina (Registro CAS N°: 85721-33-1); Ofloxacina (Registro CAS N°: 82419-36-1); Enoxacina (Registro CAS N°: 74011-58-8); Lomefloxacina (Registro CAS N°: 98079-51-7); Cinoxacina (Registro CAS N°: 28657-80-9); Doxiciclina (Registro CAS N°: 564-25-0); Minociclina (Registro CAS N°: 10118-90-8); Tetraciclina (Registro CAS N°: 60-54-8); Amicacina (Registro CAS N°: 37517-28-5); gentamicina (Registro CAS N°: 1403-66-3); Canamicina (Registro CAS N°: 8063-07-8); Netilmicina (Registro CAS N°: 56391-56-1); Tobramicina (Registro CAS N°: 32986-56-4); Estreptomicina (Registro CAS N°: 57-92-1); Azitromicina (Registro CAS N°: 83905-01-5); Claritromicina (Registro CAS N°: 81103-11-9); Eritromicina (Registro CAS N°: 114-07-8); Estolato de eritromicina (Registro CAS N°: 3521-62-8); Etil succinato de eritromicina (Registro CAS N°: 41342-53-4); Glucoheptonato de eritromicina (Registro CAS N°: 23067-13-2); Lactobionato de eritromicina (Registro CAS N°: 3847-29-8); Estearato de eritromicina (Registro CAS N°: 643-22-1); Vancomicina (Registro CAS N°: 1404-90-6); Teicoplanina (Registro CAS N°: 61036-64-4); Cloranfenicol (Registro CAS N°: 56-75-7); Clindamicina (Registro CAS N°: 18323-44-9); Trimetoprim (Registro CAS N°: 738-70-5); Sulfametoxazol (Registro CAS N°: 723-46-6); Nitrofurantoína (Registro CAS N°: 67-20-9); Rifampina (Registro CAS N°: 13292-46-1); Mupirocina (Registro CAS N°: 12650-69-0); Metronidazol (Registro CAS N°: 443-48-1); Cefalexina (Registro CAS N°: 15686-71-2); Roxitromicina (Registro CAS N°: 80214-83-1); Co-amoxiclavuanato; combinações de Piperacilina e Tazobactam; e seus vários sais, ácidos, bases e outros derivados.

Agentes antifúngicos incluem, sem limitação, Anfotericina B, Candicidina, Dermostatina, Filipina, Fungicromina, Haquimicina, Hamicina, Lucensomicina, Mepartricina, Natamicina, Nistatina, Pecilocina, 5 Perimicina, Azaserina, Griseofulvina, Oligomicinas, Neomicina, Pirrolnitrina, Sicanina, Tubercidina, Viridina, Butenafina, Naftifina, Terbinafina, Bifonazol, Butoconazol, Clordantoína, Clormidazol, Cloconazol, Clotrimazol, Econazol, Enilconazol, Fenticonazol, Flutrimazol, 10 Isoconazol, Cetoconazol, Lanconazol, Miconazol, Omoconazol, Oxiconazol, Sertaconazol, Sulconazol, Tioconazol, Tolciclato, Tolindato, Tolnaftato, Fluconazol, Itraconazol, Saperconazol, Terconazol, Acrisorcin, Amorolfina, Bifenamina, Bromosalicilcloranilida, 15 Buclosamida, Propionato de cálcio, Clorfenesina, Ciclopirox, Cloxiquina, Coparafinaato, Diamtazol, Exalamida, Flucitosina, Haletazol, Hexetidina, Loflucarban, Nifuratel, Iodeto de potássio, Ácido propiônico, Piritiona, Salicilanilida, Propionato de sódio, Sulbentina, 20 Tenonitrozol, Triacetina, Ujotion, Ácido undecilênico, e Propionato de zinco.

Agentes antivirais incluem, sem limitação, Aciclovir, Cidofovir, Citarabina, Didesoxiadenosina, Didanosina, Edoxudina, Famciclovir, Floxuridina, Ganciclovir, 25 Idoxuridina, Inosina Pranobex, Lamivudina, MADU, Penciclovir, Sorivudina, Stavudina, Trifluridina, Valaciclovir, Vidarabina, Zalcitabina, Zidovudina, Acemanan, Acetilleucina, Amantadina, Amidinomicina, Delavirdina, Foscarnet, Indinavir, Interferon- α , 30 Interferon- β , Interferon- γ , Cetoxal, Lysozyme,

Metisazona, Moroxidina, Nevirapina, Podofilotoxina, Ribavirin, Rimantadina, Ritonavir2, Saquinavir, Stailimicina, Statolon, Tromantadina e Ácido xenazóico.

Agentes antiinflamatórios incluem, sem limitação,
 5 Ácido enfenâmico, Etofenamato, Ácido Flufenâmico, Isonixin, Ácido meclofenâmico, Ácido mefenâmico, Ácido niflúmico, Talniflumato, Terofenamato, Ácido tolfenâmico, Aceclofenac, Acemetacina, Alclofenac, Amfenac, Amtolmetin Guacil, Bromfenac, Bufexamac, Cinmetacina, Clopirac, Diclofenaco,
 10 Etodolac, Felbinac, Ácido fenclózico, Fentiazac, Glucametacina, Ibufenac, Indometacina, Isofezolac, Isoxepac, Lonazolac, Ácido metiazínico, Mofezolac, Oxametacina, Pirazolac, Proglumetacina, Sulindac, Tiaramida, Tolmetin, Tropesina, Zomepirac, Bumadizon,
 15 Butibufeno, Fenbufeno, Xenbucina, Clidanac, Cetorolac, Tinoridina, Alminoprofeno, Benoxaprofeno, Bermoprofeno, Ácido buclóxico, Carprofeno, Fenoprofeno, Flunoxaprofeno, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Ibuproxam, Indoprofeno, Cetoprofeno, Loxoprofeno, Naproxeno, Oxaprozin,
 20 Picetoprofeno, Pirprofeno, Pranoprofeno, Ácido protizínico, Suprofen, Ácido tiaprofênico, Ximoprofeno, Zaltoprofeno, Difenamizol, Epirizol, Apazona, Benzpiperilon, Feprazona, Mofebutazona, Morazona, Oxifenbutazona, Fenilbutazona, Pipebuzona, Propifenazona, Ramifenazona, Suxibuzona,
 25 Tiazolinobutazona, Acetaminosalol, Aspirina, Benorilato, Bromosaligenin, Acetilsalicilato de cálcio, Diflunisal, Etersalato, Fendosal, Ácido gentísico, Glicol Salicilato, Imidazol Salicilato, Lisina Acetilsalicilato, Mesalamina, Morfolina Salicilato, I-Naftil Salicilato, Olsalazina,
 30 Parsalmida, Fenil Acetilsalicilato, Fenil Salicilato,

Salacetamida, Ácido Salicilamida O-acético, Ácido Salicilsulfúrico, Salsalato, Sulfasalazina, Ampiroxicam, Droxicam, Isoxicam, Lornoxicam, Piroxicam, Tenoxicam, Ácido épsilon-Acetamidocapróico, S-Adenosilmetionina, Ácido 3-
5 Amino-4-hidroxi-butírico, Amixetrina, Bendazac, Benzidamina, alfa-Bisabolol, Bucolome, Difenpiramida, Ditazol, Emorfazona, Fepradinol, Guaiazuleno, Nabumetona, Nimesulida, Oxaceprol, Paranilina, Perisoxal, Proquazona, Superóxido Dismutase, Tenidap, Zileuton, 21-
10 Acetoxipregnenolona, Alclometasona, Algestona, Amcinonida, Beclometasona, Betametasona, Budesonida, Cloroprednisona, Clobetasol, Clobetasona, Clocortolona, Cloprednol, Corticosterona, Cortisona, Cortivazol, Deflazacort, Desonida, Desoximetasona, Dexametasona, Diflorasona,
15 Diflucortolona, Difluprednato, Enoxolona, Fluazacort, Flucloronida, Flumetasona, Flunisolidida, Fluocinolona Acetonida, Fluocinonida, Fluocortin Butil, Fluocortolona, Fluorometolona, Acetato de fluperolona, Acetato de fluprednidenol, Fluprednisolona, Flurandrenolida, Propionato
20 de fluticasona, Formocortal, Halcinonida, Propionato de halobetasol, Halometasona, Acetato de halopredona, Hidrocortamato, Hidrocortisona, Loteprednol Etabonal, Mazipredona, Medrisona, Meprednisona, Metilprednisolona, Furoato de mometasona, Parametasona, Prednicarbato,
25 Prednisolona, 25-Dietilamino-acetato de Prednisolona, Fosfato sódico de prednisolona, Prednisona, Prednival, Prednilideno, Rimexolona, Tixocortol, Triamcinolona, Triamcinolona Acetonida, Triamcinolona Benetonida e Triamcinolona Hexacetonida.

30 Os compostos da invenção podem ser combinados com um

ou mais inibidores da beta-lactamase, quando usados em combinação com um antibiótico da classe das betalactamas, por exemplo, penicilina ou cefalosporinas. Inibidores da beta-lactamase incluem, sem limitação, ácido clavulânico, 5 sulbactam, sultamacilina e tazobactam.

Os compostos da invenção também podem ser combinados com um ou mais inibidores da bomba de efluxo, tais como inibidores da bomba de efluxo de quinazolinona, d-ornitina-d-homofenilalanina-3-aminoquinolina, Phe-Arg-b-naftilamida, 10 propafenona, um inibidor da bomba de efluxo de fenotiazina ou tioxantana, 1-aza-9-oxafluorenos, N-{4-[2-(3,4-diidro-6,7-dimetóxi-2(1H)-isoquinolinil)etil]fenil}-9,10-diidro-5-metóxi-9-oxo-4-acridinacarboxamida, reserpina, milbemicina, cinchonina, Verapamil, L-fenilalanil-N-2-naftalenil-1-15 argininamida (e análogos), 5'-metoxihidrocarpin-D, metilxantinas, FK506, um inibidor da bomba de efluxo de ciclosporina, nocardamina e outros sideróforos, amiodarona, ciclosporina A, Roll-2933 (DMDP), quinidina e os isômeros ópticos de propranolol, quinina (SQ1) e quinidina, 20 10,11-epóxido, quercetina, amitriptilina, derivados de taxuspina C, emodina, MC- 002434; agosterol A; feoforbida; piridoquinolinas, tais como 2,2'-[(2,8,10-trimetilpirido [3,2-g]quinolina-4,6-diil)bis(oxi)bis[N,N-dimetiletanamina, gitonavir e Gemfibrozil.

25 SÍNTESE DE COMPOSTOS

Os compostos da invenção são preparados de acordo com métodos bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica da síntese química orgânica. Os materiais de partida usados na preparação dos compostos da invenção são conhecidos, 30 feitos por métodos conhecidos ou são comercialmente

disponíveis.

Reconhece-se que aqueles habilitados na técnica de química orgânica podem facilmente efetuar manipulações-padrão de compostos orgânicos sem orientações adicionais.

5 Aqueles habilitados na técnica observarão que certas reações são mais bem realizadas quando outras funcionalidades são mascaradas ou protegidas no composto, aumentando, dessa forma, o rendimento da reação e/ou evitando quaisquer reações laterais. Frequentemente,
10 aqueles habilitados na técnica utilizam grupos de proteção para obter esses rendimentos aumentados ou para evitar reações indesejadas. Essas reações são encontradas na literatura e também estão dentro do escopo daqueles habilitados na técnica.

15 Os compostos da invenção podem ter um ou mais centros quirais. Como resultado, pode-se preparar seletivamente um isômero óptico, incluindo diastereoisômeros e enantiômeros, em relação ao outro, por exemplo, por materiais de partida quirais, catalisadores ou solventes, ou pode-se preparar
20 ambos os estereoisômeros ou ambos os isômeros ópticos, incluindo diastereoisômeros e enantiômeros de uma vez (uma mistura racêmica). Como os compostos da invenção podem existir como misturas racêmicas, misturas de isômeros ópticos, incluindo diastereoisômeros e enantiômeros, ou
25 estereoisômeros, podem ser separados com o uso de métodos conhecidos como, por exemplo, através do uso, por exemplo, de sais quirais e cromatografia quiral.

 Além disso, reconhece-se que um isômero óptico, incluindo um diastereoisômero e um enantiômero, ou um
30 estereoisômero, pode ter propriedades favoráveis em relação

ao outro. Quando uma mistura racêmica é discutida nesta especificação, visa-se incluir claramente ambos os isômeros ópticos, incluindo diastereoisômeros e enantiômeros, ou um estereoisômero substancialmente livre do outro.

5 A invenção também inclui todos os isômeros conformacionais energeticamente acessíveis e torsionais dos compostos revelados.

Esta invenção é ainda ilustrada pelos exemplos seguintes, os quais não devem ser considerados limitantes.

10 O conteúdo de todas as referências, patentes e pedidos de patente publicados citados ao longo deste pedido são aqui incorporados por referência.

EXEMPLOS

ABREVIACÕES

15 As abreviações a seguir são usadas nos esquemas de reação e exemplos sintéticos, a seguir. A lista não tem a intenção de ser uma lista completa das abreviações usadas no pedido, uma vez que abreviações padronizadas adicionais, que são facilmente entendidas por aqueles habilitados na
20 técnica da síntese orgânica, também podem ser usadas nos esquemas sintéticos e exemplos.

	(Boc) ₂ O	-	Di- <i>t</i> -butil dicarbonato
	Cbz-Cl	-	Cloreto de benziloxicarbonila
	<i>m</i> -CPBA	-	Ácido <i>m</i> -cloroperoxibenzóico
25	DMF	-	N,N-dimetilformamida
	DMSO	-	dimetilsulfóxido
	Et ₃ N	-	Trietil amina
	Et ₂ O	-	Éter dietílico
	EtOH	-	Etanol
30	EtOAc	-	Acetato de etila

LDA

PPh₃ - Fosfato de trifenila

PTLC - Cromatografia preparatória de camada delgada

5 t-BuOK - Óxido de terc-butila

TsCl - Cloreto de toсила

TFA - Ácido trifluoracético

THF - Tetrahidrofurano

MÉTODOS GERAIS

10 Todas as reações não aquosas são realizadas sob uma atmosfera de gás argônio seco (99,99%) com o uso de artigos de vidro secos no forno ou por chama. As sínteses assistidas por micro-ondas são realizadas em um reator de micro-ondas comercial (Discover System, CEM Corporation). O

15 progresso das reações é monitorado com o uso de cromatografia de camada delgada (TLC) em placas de vidro revestidas com sílica gel 60 Merck (F₂₅₄). A cromatografia instantânea em coluna é realizada em sílica gel 60 Merck (trama de 230-400). Os espectros de RMN são registrados em

20 temperatura ambiente usando um espectrômetro Bruker Avance 300 (¹H a 300,1 MHz, ¹³C a 75,5 MHz e ¹⁹F a 282,4 MHz). As mudanças químicas para ¹H e ¹³C são registradas em partes por milhão (δ) em relação ao tetrametilsilano externo, e

25 são em referência aos sinais de prótons residuais no solvente deuterado. As mudanças químicas para ¹⁹F são registradas em partes por milhão (δ) em relação ao fluortriclorometano externo. A atribuição dos dados de RMN é baseada em experimentos bidimensionais de correlação (¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HMQC, ¹H-¹³C HMBC e ¹H-¹H NOESY), e os

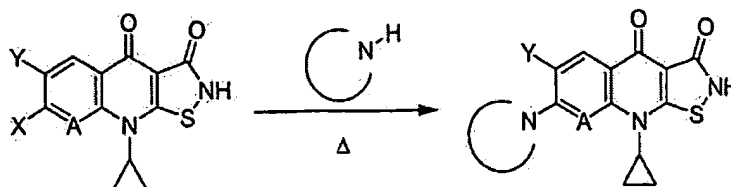
30 princípios normais de espectroscopia de RMN (as magnitudes

das constantes de acoplamento e mudanças químicas). A HPLC analítica é realizada com o uso de uma coluna YMC Pack Pro C18 50 x 46 mm de 5 μ m, com uma eluição isocrática de 0,24 minuto em H₂O:CH₃CN 90:10 contendo TFA 0,1%, seguido por uma eluição de gradiente linear de 4 minutos de 90:10 a 10:90 em uma taxa de fluxo de 2,5 ml/min com detecção UV a 254 nm. A menos que observado de forma diferente, a HPLC preparatória é realizada com o uso de uma coluna YMC Pack Pro C18 150 x 20,0 mm de 5 μ m, com uma eluição isocrática de 0,24 minuto a H₂O:CH₃CN 97:3 contendo TFA 0,1%, seguido por uma eluição de gradiente linear de 10 minutos de 97:3 a 0:100, em uma taxa de fluxo de 18,0 ml/min, com detecção UV a 254 nm. Os espectros de massa de baixa resolução são registrados em um instrumento Thermo Finnigan Surveyor MSQ (operando no modo APCI) equipado com um cromatógrafo líquido Gilson. A menos que observado de forma diferente, os íons *quasi*-moleculares, [M + H]₊, observados nos espectros de massa de baixa resolução, são os picos de base. As análises de elementos são realizadas no Atlantic Microlab, Inc. (Norcross, GA).

EXEMPLO 1

PREPARAÇÃO DE 9H-ISOTIAZOL[5,4-B]QUINOLINA-3,4-DIONAS 8-METÓXI-SUBSTITUÍDAS

9H-isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4-dionas 8-metóxi-substituídas são preparadas a partir de intermediários centrais correspondentes (1-4) de acordo com o esquema sintético apresentado abaixo:



1. Y = F, X = Cl, A = N
2. Y = F, X = F, A = CH
3. Y = F, X = F, A = COMe
4. Y = H, X = F, A = COMe

EXEMPLO 2

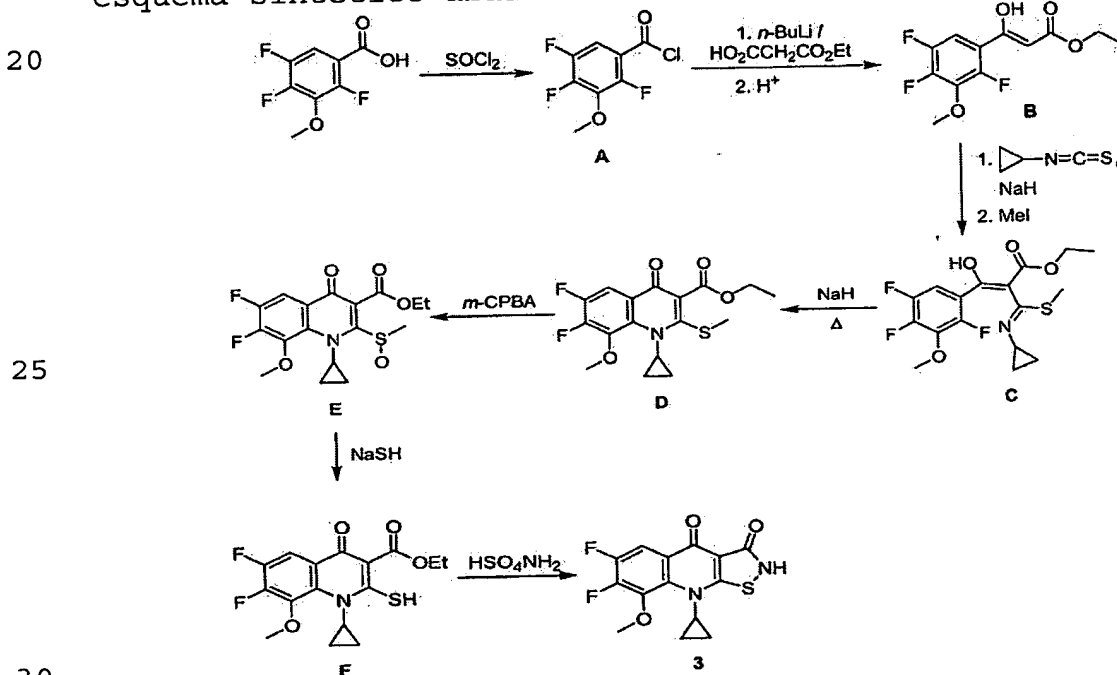
SÍNTESE DE COMPOSTOS DE FÓRMULAS 1 e 2

5 7-Cloro-9-ciclopropil-6-flúor-9H-1-tia-2,8,9-
 triazaciclopenta[b]naftaleno-3,4-diona (1) é preparada a
 partir de 2,6-dicloro-5-fluornicotinilacetato de etila com
 a utilização do procedimento de Chu e Claiborne (Chu,
 D.T.W.; Claiborne, A.K.J. *Heterocycl. Chem.* 1990, 27,
 10 1.191-1.195). 9-Ciclopropil-6,7-difluor-9H-isotiazol[5,4-
 b]quinolina-3,4-diona (2) é preparada a partir de ácido
 2,4,5- trifluorbenzóico com a utilização do procedimento de
 Chu (Chu, D. T. W. J. *Heterocycl. Chem.* 1990, 27, 839-843).

EXEMPLO 3

15 SÍNTESE DE 9-CICLOPROPIL-6,7-DIFLUOR-8-METÓXI-9H-
 ISOTIAZOL[5,4-B]QUINOLINA-3,4-DIONA (Composto 3)

9-Ciclopropil-6,7-difluor-8-metóxi-9H-isotiazol[5,4-
 b]quinolina-3,4-diona (3) é preparada de acordo com o
 esquema sintético abaixo.



Etapa 1. Síntese de cloreto de 2,4,5-trifluor-3-metoxibenzoíla (A).

Uma mistura de ácido 2,4,5-trifluor-3-metoxibenzóico (154 mg, 0,75 mmol) e cloreto de tionila (8 ml) é refluída por 4 horas. O excesso de cloreto de tionila é removido a vácuo, e o resíduo restante é usado diretamente na etapa sintética seguinte.

Etapa 2. Síntese de (Z)-etil-3-hidróxi-3-(2,4,5-trifluor-3-metoxifenil)acrilato (B).

O Composto B é preparado com o uso do método geral de Wierenga e Skulnick (Wierenga, W.; Skulnick, H.I., *J. Org. Chem.* (1979) 44: 310-311). *n*-Butilítio (1,6 M em hexanos) é adicionado a uma solução resfriada (-78°C) de tetrahidrofurano (10 ml) contendo malonato de etil hidrogênio (180 µl, 1,50 mmol) e 2,2'-bipiridil (~1 mg como indicador). Permite-se que a temperatura da mistura de reação se eleve até aproximadamente -5°C durante a adição de *n*-butilítio. É adicionado *n*-butilítio suficiente (2,8 ml, 4,48 mmol) até que persista uma cor rosa a -5°C por 5-10 minutos. Uma solução de cloreto de 2,4,5-trifluor-3-metoxibenzoíla (0,75 mmol, vide *supra*) em tetrahidrofurano (~3 ml) é adicionada em uma porção à mistura de reação que foi resfriada até -78°C. Permite-se que a mistura resultante se aqueça até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (50 ml) e extinta com uma solução aquosa de 1 M de ácido clorídrico. A camada orgânica é lavada com uma solução aquosa 5% de bicarbonato de sódio (2 x 30 ml), seguida por salmoura (2 x 50 ml), seca sobre sulfato de sódio, e evaporada sob pressão reduzida, para gerar o produto bruto. Esse material é purificado por

cromatografia instantânea em coluna (eluindo com 20% v/v de acetato de etila em hexanos) para gerar B puro como um sólido branco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): (enol, tautômero predominante, $\geq 90\%$) δ 1,32 (t, $J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,02 (t aparente, $J_{\text{H-F}} = 1,0$ 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, aromático), 12,68 (s, 1H, OH).

^{19}F $\{^1\text{H}\}$ RMN (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).

Etapa 3. Síntese de (E)-etil 2-((Z)-N-ciclopropil(metiltio)carbonoimidóil)-3-hidróxi-3-(2,4,5-trifluor-3-metoxifenil)acrilato (C).

Hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 31 mg, 0,78 mmol) é adicionado em porções a uma solução resfriada (0°C) contendo B (200 mg, 0,73 mmol), isotiocianato de ciclopropila (120 μl , 1,2 mmol) e dimetilformamida (2 ml). Permite-se que a mistura resultante se aqueça até a temperatura ambiente com agitação de um dia para o outro (18 horas). Iodeto de metila (80 μl , 1,2 mmol) é adicionado à solução resultante, e agitado por mais 4 horas (até que a TLC indicasse o consumo completo de B). A mistura de reação é diluída com acetato de etila (100 ml), e extinta por adição de uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (30 ml). A camada orgânica é lavada com salmoura (4 x 30 ml), seca sobre sulfato de sódio, e evaporada sob pressão reduzida, para gerar o produto bruto. Esse material é purificado por cromatografia instantânea em coluna (eluindo com 40% v/v de acetato de etila em hexanos) para gerar C

como um óleo amarelo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,86 (m, 2H, ciclopropil CH_2), 0,97 (m, 5H), 2,52 (s, 3H, SCH_3), 3,00 (m, 1H, ciclopropil CH), 3,96 (q, $J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,02 (t aparente, $J_{\text{H-F}} = 1,0$ Hz, 3H, OCH_3), 6,96 (m, 1H, aromático), 11,71 (s, 1H), ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ RMN (282 MHz, CDCl_3): δ -149,9 (br, 1F), -141,4 (br, 1F), -135,7 (br, 1F).

5 Etapa 4. Síntese de etil 1-ciclopropil-6,7-difluor-8-metóxi-2-(metiltio)-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxilato (D)

10 Hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 82 mg, 2,1 mmol) é adicionado em porções a uma solução de C (760 mg, 1,95 mmol) em dimetilformamida (15 ml) em temperatura ambiente. A mistura de reação é aquecida a 80°C por 3 dias (até que a TLC indique o consumo completo de B), resfriada
15 até a temperatura ambiente, e extinta por adição de uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (10 ml). A mistura é extraída com acetato de etila (3 x 50 ml). Os extratos orgânicos combinados são lavados com salmoura (4 x 30 ml), secos sobre sulfato de sódio, e evaporados sob
20 pressão reduzida, para gerar D bruto. Esse material é purificado por cromatografia instantânea em coluna (eluindo com 30% v/v de acetato de etila em hexanos) até D como um óleo amarelo pálido. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,73 (m, 2H, ciclopropil CH_2), 1,19 (m, 2H, ciclopropil 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
25 (m, 1H, ciclopropil 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, aromático), ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ RMN (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,
30 1F). LCMS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_4\text{S}$ 369 ($[\text{M}^+]$);

encontrado 370 ($[M + H]^+$).

Etapa 5. Síntese de etil 1-ciclopropil-6,7-difluor-8-metóxi-2-(metilsulfinil)-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxilato (E).

5 Ácido *m*-cloroperoxibenzóico (77%, 34 mg, 0,15 mmol) é adicionado em uma porção a uma solução de **D** (50 mg, 0,14 mmol) em cloreto de metileno (3 ml) em temperatura ambiente. A mistura de reação é agitada por 1 hora, diluída com acetato de etila (20 ml), e lavada com uma solução
10 aquosa 5% de bicarbonato de sódio (2 x 10 ml). A camada orgânica é seca sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida, para gerar o produto bruto. Esse material é purificado por cromatografia de camada delgada preparatória (eluindo com 10% v/v de hexanos em acetato de
15 etila), para gerar **E** puro como um sólido branco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,62 (m, 1H, ciclopropil CH_2), 1,00 (m, 1H, ciclopropil CH_2), 1,13 (m, 1H, ciclopropil CH_2), 1,29 (m, 1H, ciclopropil 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, S(O)CH_3), 3,85 (m, 1H, ciclopropil
20 CH), 4,09 (d, $J_{\text{H-F}} = 2,5$ Hz, 3H, OCH_3), 4,37 (q, $J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,75 (dd, $J_{\text{H-F}} = 10,0, 8,0$ Hz, 1H, aromático), ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ RMN (282 MHz, CDCl_3): δ -145,2 (d, $J_{\text{F-F}} = 21,0$ Hz, 1F), -136,2 (d, $J_{\text{F-F}} = 21,0$ Hz, 1F). LCMS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_5\text{S}$ 385 ($[M^+]$); encontrado 386 ($[M +$
25 $\text{H}]^+$).

Etapa 6. Síntese de etil 1-ciclopropil-6,7-difluor-2-mercapto-8-metóxi-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxilato (F).

Sulfeto anidro de sódio hidrogênio (Alfa Aesar, 20 mg,
30 0,36 mmol) é adicionado em uma porção a uma solução de DMF

(6 ml) contendo **E** (93 mg, 0,24 mmol) em temperatura ambiente. A solução resultante é aquecida a 40°C por 2-3 horas (até que a TLC indicasse o consumo completo de **E**), e permitiu-se que resfriasse até a temperatura ambiente. A
5 mistura de reação é extinta por adição de uma solução aquosa 5% de ácido clorídrico (20 ml), e extraída com acetato de etila (2 x 25 ml). Os extratos orgânicos combinados são lavados com salmoura (4 x 25 ml), secos sobre sulfato de sódio, e evaporados até secos sob pressão
10 reduzida, para gerar **F** bruto em rendimento quantitativo. Esse material é usado diretamente na etapa sintética seguinte para evitar sua degradação oxidativa. LCMS *m/z* calculado para C₁₆H₁₅F₂NO₄S 355 ([M⁺]); encontrado 356 ([M + H]⁺).

15 *Etapa 7. Síntese de 9-ciclopropil-6,7-difluor-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona (3).*

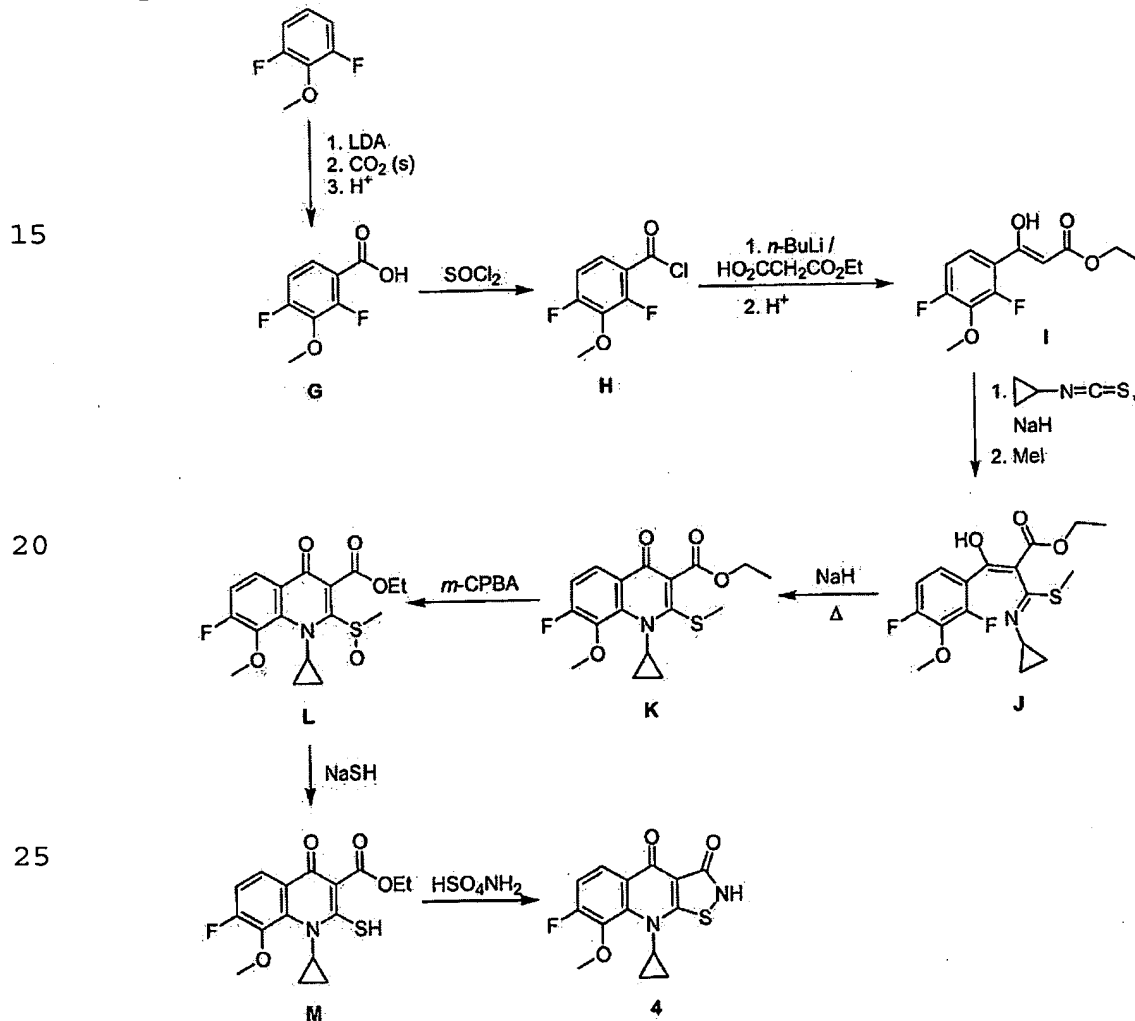
Uma solução de bicarbonato de sódio (820 mg, 9,8 mmol) em água (14 ml) é adicionada a uma solução de **F** (348 mg, 0,98 mmol) em tetrahidrofurano (10 ml) em temperatura
20 ambiente. Ácido hidroxilamina-O-sulfônico (465 mg, 4,1 mmol) é adicionado em uma porção a essa mistura. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por aproximadamente 3 horas, e extinta por adição de uma solução aquosa de ácido clorídrico 5% (100 ml). O
25 precipitado que se formou é coletado por filtração, lavado com água (3 x 5 ml), e seco a vácuo, para gerar **3** como um sólido branco. Esse produto é de pureza suficiente (≥ 95% por espectroscopia de ¹H RMN) para ser usado diretamente na
30 etapa final de acoplamento de amina. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (m, 4H, ciclopropil CH₂), 3,85 (m, 1H,

ciclopropil 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, aromático). ¹⁹F {¹H} RMN (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* calculado para C₁₄H₁₀F₂N₂O₃S 324 ([M⁺]); encontrado 325 ([M + H]⁺).

EXEMPLO 4

SÍNTESE DE 9-CICLOPROPIL-7-FLÚOR-8-METÓXI-9H-ISOTIAZOL[5,4-B]QUINOLINA-3,4-DIONA (4)

9-Ciclopropil-7-flúor-8-metóxi-9H-isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4-diona (4) é preparada de acordo com o seguinte esquema sintético.



Etapa 1. Síntese de ácido 2,4-difluor-3-metoxibenzóico (G).

Lítio diisopropilamida (LDA) é formada por adição gota a gota de *n*-butillítio (1,6 M em hexanos, 39 ml, 62 mmol) a

uma solução agitada de diisopropilamina (9,1 ml, 65 mmol) em tetrahidrofurano (120 ml) a -78°C . A solução resultante é agitada a -78°C por 5 minutos, -20°C por 15 minutos, e depois resfriada novamente até -78°C . Essa solução de LDA é

5 adicionada gota a gota a uma solução resfriada (-78°C) de 1,3-difluor-2-metoxibenzeno (7,15 g, 50 mmol) em tetrahidrofurano (150 ml), ao longo de um período de 30 minutos. Permite-se que a mistura de reação seja aquecida até -20°C , resfriada até -78°C , e borbulhada com gás de

10 dióxido de carbono por aproximadamente 30 minutos. A mistura resultante é acidificada até pH ~ 2 por adição de uma solução aquosa de 2 M de ácido clorídrico, e o produto é extraído com acetato de etila (2 x 200 ml). Os extratos orgânicos combinados são lavados com salmoura (100 ml),

15 secos sobre sulfato de sódio, e evaporados sob pressão reduzida. O resíduo restante é suspenso em água (80 ml). O resíduo é dissolvido após a solução ser ajustada até o pH ~ 9 por meio da adição de uma solução aquosa de 2 M de hidróxido de sódio. Essa solução é lavada com éter

20 dietílico (2 x 30 ml), e acidificada lentamente até o pH ~ 2 por adição de uma solução aquosa de 2 M de ácido clorídrico. O produto é extraído com acetato de etila (2 x 200 ml), e os extratos orgânicos combinados são lavados com salmoura (100 ml), secos sobre sulfato de sódio, e

25 concentrados sob pressão reduzida, para gerar G como um sólido amarelo pálido. Esse produto é usado diretamente na etapa sintética seguinte. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,93 (s, 3H, OCH_3), 7,24 (ddd, $J_{\text{H-F}} = 10,5$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 9,0$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 2,0$ Hz, 1H, H-5 aromático), 7,62 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 9,0$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 8,0$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 6,0$ Hz, 1H, H-6 aromático).

30

Etapa 2. Síntese de cloreto de 2,4-difluor-3-metoxibenzoíla (H).

Uma mistura de ácido 2,4-difluor-3-metoxibenzóico (2,1 g, 11,1 mmol), cloreto de tionila (5 ml) e acetato de etila (30 ml) é refluída por 4 horas. Todos os voláteis são removidos a vácuo, e o resíduo restante é usado diretamente na etapa sintética seguinte.

Etapa 3. Síntese de (Z)-etil 3-hidróxi-3-(2,4-difluor-3-metoxifenil)acrilato (I).

O Composto I é preparado com o uso do método geral de Wierenga e Skulnick (Wierenga, W.; Skulnick, H.I. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 310-311). *n*-Butillítio (1,6 M em hexanos) é adicionado a uma solução resfriada (-78°C) de tetrahidrofurano (50 ml) contendo malonato de etil hidrogênio (2,6 ml, 22 mmol) e 2,2'-bipiridil (~1 mg como indicador). Permite-se que a temperatura da mistura de reação se eleve até aproximadamente -5°C durante a adição de *n*-butillítio. *n*-Butillítio suficiente (30 ml, 48 mmol) é adicionado até que persista uma cor rosa a -5°C por 5-10 minutos. Uma solução de cloreto de 2,4-difluor-3-metoxibenzoíla (H) (11.1 mmol, vide *supra*) em tetrahidrofurano (10 ml) é adicionada em uma porção à mistura de reação que foi resfriada até -78°C. Permite-se que a mistura resultante se aqueça até a temperatura ambiente, ela é diluída com acetato de etila (100 ml), e extinta com uma solução aquosa de 1 M de ácido clorídrico. A camada orgânica é lavada com uma solução aquosa 5% de bicarbonato de sódio (2 x 80 ml), seguida por salmoura (2 x 80 ml), seca sobre sulfato de sódio, e evaporada sob pressão reduzida, para gerar o produto bruto. Esse material

é purificado por cromatografia em coluna flash (eluindo com 20% v/v de acetato de etila em hexano) para gerar I puro como um sólido branco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): (ceto, tautômero predominante, ~80%) δ 1,20 (t, $J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,88 (d, $J_{\text{H-F}} = 4,0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,98 (t aparente, $J_{\text{H-F}} = 1,0$ Hz, 3H, OCH_3), 4,15 (q, $J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6,92 (ddd, $J_{\text{H-F}} = 11,0$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 9,0$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 2,0$ Hz, 1H, H-5 aromático), 7,57 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 9,0$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 7,5$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 6,0$ Hz, 1H, H-6 aromático). LCMS m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_4$ 258 ($[\text{M}^+]$); encontrado 259 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Etapa 4. Síntese de (E)-etil 2-((Z)-N-ciclopropil (metiltio)carbonoimidóil)-3-hidróxi-3-(2,4-difluor-3-metoxifenil)acrilato (J).

Hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 212 mg, 5,31 mmol) é adicionado em porções a uma solução resfriada (0°C) contendo I (1,28 g, 4,96 mmol), isotiocianato de ciclopropila (781 μl , 8,43 mmol) e dimetilformamida (13 ml). Permite-se que a mistura resultante se aqueça até a temperatura ambiente com agitação de um dia para o outro (18 horas). Iodeto de metila (525 μl , 8,43 mmol) é adicionado à solução resultante, e agitado por mais 4 horas (até que a TLC indique o consumo completo de I). A mistura de reação é diluída com acetato de etila (250 ml) e extinta por adição de uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (75 ml). A camada orgânica é lavada com salmoura (4 x 100 ml), seca sobre sulfato de sódio, e evaporada sob pressão reduzida, para gerar o produto bruto. Esse material é purificado por cromatografia instantânea em coluna (eluindo com 40% v/v de acetato de etila em hexanos) para

gerar **J** como um óleo amarelo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,80-1,01 (m, 7H), 2,52 (s, 3H, SCH_3), 3,02 (m, 1H, ciclopropil 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, H-5 aromático), 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, H-6 aromático), 11,78 (s, 1H, OH). ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ RMN (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 calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_4\text{S}$ 371 ($[\text{M}^+]$); encontrado 372 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

10 *Etapa 5. Síntese de etil 1-ciclopropil-7-flúor-8-metóxi-2-(metiltio)-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxilato (K).*

Hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 142 mg, 3,54 mmol) é adicionado em porções a uma solução de **J** (1,25 g, 3,37 mmol) em dimetilformamida (18 ml) em temperatura ambiente. A mistura de reação é aquecida a 75°C por 18 horas (até que a TLC indicasse o consumo completo de **J**), resfriada até a temperatura ambiente, e extinta por adição de uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (20 ml). A mistura é extraída com acetato de etila (3 x 100 ml). Os extratos orgânicos combinados são lavados com salmoura (4 x 50 ml), secos sobre sulfato de sódio, e evaporados sob pressão reduzida, para gerar **K** bruto como um óleo amarelo pálido. Esse produto é de pureza suficiente (95% por espectroscopia de RMN) para ser usado diretamente na etapa sintética seguinte. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,72 (m, 2H, ciclopropil CH_2), 1,17 (m, 2H, ciclopropil 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, ciclopropil 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, H-6 aromático), 7,95

(dd, $J_{H-H} = 9,0$ Hz, $J_{H-F} = 6,0$ Hz, 1H, H-5 aromático). ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ RMN (282 MHz, CDCl_3): δ -123,7 (s, 1F). LCMS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FNO}_4\text{S}$ 351 ($[\text{M}^+]$); encontrado 352 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

5 *Etapa 6. Síntese de etil 1-ciclopropil-7-flúor-8-metóxi-2-(metilsulfinil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato (L).*

Ácido *m*-cloroperoxibenzóico (77%, 527 mg, 2,35 mmol) é adicionado em uma porção a uma solução resfriada (-5°C) de
 10 **K** (0,75 g, 2,14 mmol) em cloreto de metileno (20 ml). A mistura de reação é agitada a 0°C por 2,5 horas, diluída com acetato de etila (100 ml), e lavada com uma solução aquosa 5% de bicarbonato de sódio (2 x 30 ml). A camada orgânica é seca sobre sulfato de sódio e evaporada sob
 15 pressão reduzida, para gerar o produto bruto. Esse material é purificado por cromatografia instantânea em coluna (eluindo com 5% v/v clorofórmio em acetato de etila) para gerar **L** puro como um sólido amarelo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,60 (m, 1H, ciclopropil CH_2), 0,99 (m, 1H, ciclopropil CH_2), 1,11 (m, 1H, ciclopropil CH_2), 1,26 (m, 1H, ciclopropil CH_2), 1,35 (t, $J_{H-H} = 7,5$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,19 (s, 3H, $\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$), 3,81 (m, 1H, ciclopropil CH), 4,00 (d, $J_{H-F} = 2,0$ Hz, 3H, OCH_3), 4,37 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,15 (dd, $J_{H-F} = 10,5$ Hz, $J_{H-H} = 9,0$ Hz, 1H, H-6 aromático), 7,93
 20 (dd, $J_{H-H} = 9,0$ Hz, $J_{H-F} = 6,0$ Hz, 1H, H-5 aromático). ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ RMN (282 MHz, CDCl_3): δ -122,1 (s). LCMS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FNO}_5\text{S}$ 367 ($[\text{M}^+]$); encontrado 368 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Etapa 7. Síntese de etil 1-ciclopropil-7-flúor-2-mercapto-8-metóxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato (M).

30 Sulfeto anidro de sódio hidrogênio (Alfa Aesar, 137

mg, 2,45 mmol) é adicionado em uma porção a uma solução de dimetilformamida (10 ml) contendo L (600 mg, 1,63 mmol) a -5°C. A mistura resultante é agitada por 15 minutos (até que a TLC indique o consumo completo de L) e foi aquecida até a temperatura ambiente. A mistura de reação é extinta por adição de uma solução aquosa 5% de ácido clorídrico (75 ml), e extraída com acetato de etila (2 x 100 ml). Os extratos orgânicos combinados são lavados com salmoura (4 x 75 ml), secos sobre sulfato de sódio, e evaporados até secos sob pressão reduzida, para gerar M bruto (90% de pureza por LC-MS). Esse material é usado diretamente na etapa sintética seguinte para evitar sua degradação oxidativa. LCMS m/z calculado para $C_{16}H_{16}FNO_4S$ 337 ($[M^+]$); encontrado 338 ($[M + H]^+$).

15 *Síntese de 9-ciclopropil-7-flúor-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona (4).*

Uma solução de bicarbonato de sódio (1,3 g, 15,47 mmol) em água (22 ml) é adicionada a uma solução de M (540 mg, 1,60 mmol) em tetrahydrofurano (16 ml) em temperatura ambiente. Ácido hidroxilamina-O-sulfônico (761 mg, 6,73 mmol) é adicionado em uma porção a essa mistura. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por aproximadamente 3 horas, e extinta por adição de uma solução aquosa de ácido clorídrico 5% (150 ml). O precipitado que se formou é coletado por filtração, lavado com água (3 x 10 ml) e seco a vácuo, para gerar 4 como um sólido branco. Esse produto é de pureza suficiente ($\geq 95\%$ por espectroscopia de 1H RMN) para ser usado diretamente na etapa final de acoplamento de amina. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,11 (m, 2H, ciclopropil CH_2), 1,26 (m, 2H,

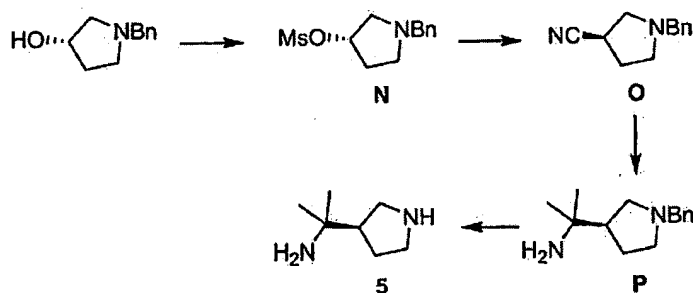
25
30

ciclopropil CH₂), 3,92 (m, 1H, ciclopropil CH), 4,00 (d, $J_{H-F} = 1,5$ Hz, 3H, OCH₃), 7,43 (dd, $J_{H-H} = 10,5$ Hz, $J_{H-H} = 9,0$ Hz 1H, H-6 aromático), 8,06 (dd, $J_{H-H} = 9,0$ Hz, $J_{H-F} = 6,0$ Hz 1H, H-5 aromático). ¹⁹F {¹H} RMN (282 MHz, CDCl₃): δ-119,1 (s). LCMS *m/z* calculado para C₁₄H₁₁FN₂O₃S 306 ([M⁺]); encontrado 307 ([M+H]⁺).

EXEMPLO 5

SÍNTESE DE 1-METIL-1-PIRROLIDIN-3-IL ETILAMINA (5)

1-Metil-1-pirrolidin-3-il-etilamina é preparada de acordo com o esquema sintético abaixo.



Etapa 1. Síntese de (S)-1-benzilpirrolidin-3-il metanossulfonato (N).

Cloreto de metanossulfonila (15 ml, 0,19 mol) é adicionado a uma solução resfriada (0°C) de tolueno (300 ml) contendo (S)-1-benzilpirrolidin-3-ol (24,5 g, 0,14 mol) e trietilamina (80 ml, 0,57 mol). A mistura resultante é agitada a 0°C por 15 minutos, e foi aquecida até a temperatura ambiente com agitação por 2 horas. A mistura é extinta com uma solução aquosa 5% de bicarbonato de sódio (250 ml). A camada orgânica é lavada com uma solução aquosa 5% de bicarbonato de sódio (2 x 250 ml), lavada com água (1 x 250 ml), seca sobre sulfato de magnésio, e concentrada sob pressão reduzida, para gerar N (35,1 g, 99%) como um óleo laranja. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 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 calculado para $C_{12}H_{17}NO_3S$ 255 ($[M^+]$); encontrado 256 ($[M + H]^+$, 100%), 160 (40%).

5 Etapas 2 e 3. Sínteses de (R)-1-benzilpirrolidina-3-carbonitrila (O) e 2-((R)-1-benzilpirrolidin-3-il)propan-2-amina (P).

As sínteses de O e P são descritas previamente por Fedij e cols. (Fedij, V.; Lenoir, E. A., III; Suto, M.J.; Zeller, J.R.; Wemple, J. *Tetrahedron: Asymmetry* 1994, 5, 1.131-1.134).

Etapa 4. Síntese de 1-((R)-Metil-1-pirrolidin-3-il)-etilamina (5).

Uma mistura contendo P (7,4 g), hidróxido de paládio 15 20% sobre carbono (7,5 g) e etanol (75 ml) é agitada sob uma atmosfera de gás de hidrogênio (344,73 kPa) a 45°C por 24 horas. A mistura é filtrada, e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida, para gerar 5 (4,1 g, 95%) como um óleo amarelo. Esse material é estocado sob uma atmosfera de 20 gás de argônio. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,09 (s, 6H), 1,51 (m, 1H), 1,64 (br s, 3H), 1,81 (m, 1H), 2,06 (penteto aparente, $J = 8,5$ 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 calculado para $C_7H_{16}N_2$ 128 ($[M^+]$); encontrado 25 129 ($[M + H]^+$, 60%), 112 (100%).

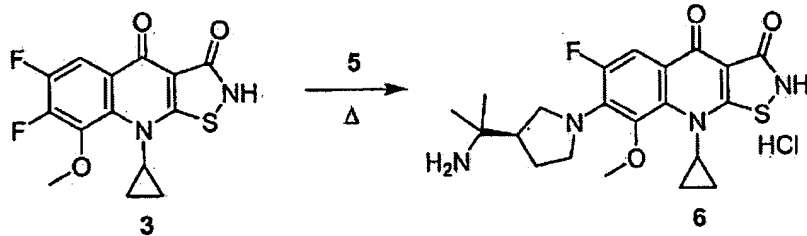
EXEMPLO 6

MÉTODO GERAL PARA A ETAPA FINAL DE ACOPLAMENTO DE AMINA:

SÍNTESE DE CLORIDRATO DE 7-((R)-3-(2-AMINOPROPAN-2-IL)PIRROLIDIN-1-IL)-9-CICLOPROPIL-6-FLÚOR-8-METOXIISOTIAZOL
30 [5,4-B]QUINOLINA-3,4(2H,9H)-DIONA

Cloridrato de 7-((R)-3-(2-Aminopropan-2-il)pirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxiisotiazol[5,4-13]quinolina-3,4(2H,9H)-diona é preparado de acordo com o esquema sintético abaixo.

5



Síntese de cloridrato de 7-((R)-3-(2-aminopropan-2-il)pirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona (6).

Sob uma atmosfera de argônio, um vaso de reação é carregado com 5 (206,0 mg, 1,6 mmol), 3 (328,6 mg, 1,0 mmol), sulfóxido de dimetila (4,5 ml) e *N,N*-diisopropiletilamina (750 µl, 4,3 mmol). A mistura resultante é irradiada com micro-ondas (CEM Discover) a 125°C por 1 hora (aquecimento convencional também pode ser usado - 115°C em um banho de óleo por 14 horas), foi resfriada, e evaporada até seca sob pressão reduzida (~70°C/2-3 mm Hg). O resíduo oleoso é triturado com acetato de etila (15 ml), e o pó resultante é coletado por centrifugação. Esse sólido é purificado usando HPLC preparatória para gerar o produto desejado. A HPLC preparatória é realizada com o uso de uma coluna YMC Pack Pro C18 150 x 30,0 mm de 5 µm acoplada a uma coluna YMC Pack Pro 50 x 20 mm de 5 µm com uma eluição isocrática de 0,37 minuto a H₂O:CH₃CN 95:5 contendo TFA 0,1%, seguido por uma eluição de gradiente linear de 15,94 minutos de 95:5 a 25:75, seguida por um gradiente linear de 0,69 minuto de 25:75 a 5:95 em uma taxa de fluxo de 30,0 ml/min com

detecção UV a 254. O material bruto é carregado como uma
 solução contendo ácido acético (~2 ml), metanol (~1 ml) e
 água (~1 ml). O produto purificado é isolado como o sal em
 TFA, e é convertido no sal de cloridrato correspondente por
 5 adição de uma solução de cloreto de hidrogênio (~1,25 M em
 metanol), seguido por evaporação; esse processo é repetido
 duas vezes, para gerar um sólido amarelo. Pureza por HPLC:
 $\geq 99\%$; $t_R = 10,08$ minutos. ^1H RMN (300 MHz, TFA-*d*): δ 1,28
 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,66 (s, 6H), 2,43 (m, 1H), 2,57 (m,
 10 1H), 3,35 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,01-4,38 (m, 5H), 8,17
 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H, aromático). ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ (282 MHz, TFA-*d*):
 δ -118,0 (s), ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, TFA-*d*): δ 13,5, 13,9, 25,0,
 25,1, 29,1, 39,7, 49,6, 59,4 (br, $W_{1/2} \approx 14$ Hz), 59,8 (br,
 $W_{1/2} \approx 14$ Hz), 60,0, 66,8, 106,0, 112,1 (d $J_{\text{C-F}} = 23,0$ Hz),
 15 137,5 (br m, $W_{1/2} \approx 24$ Hz), 138,4, 144,8 (br, $W_{1/2} \approx 10$ Hz),
 155,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 255,0$ Hz), 169,8, 170,1, 171,5 (br, $W_{1/2} \approx 9$
 Hz). LCMS m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$ 432 ($[\text{M}^+]$);
 encontrado 433 ($[\text{M} + \text{H}]^+$). Anal. calculada para
 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 1,5\text{HCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: C, 49,05; H, 5,78; N, 10,90; Cl,
 20 10,34. Encontrado: C, 4,30; H, 5,60; N, 10,83; Cl, 10,00.

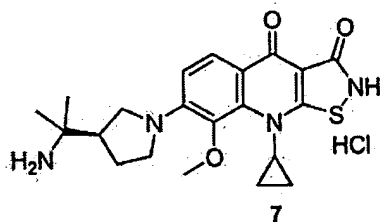
EXEMPLO 7

SÍNTESE DE CLORIDRATO DE 7-((R)-3-(2-AMINOPROPAN-2-
 IL)PIRROLIDIN-1-IL)-9-CICLOPROPIL-8-METOXIISOTIAZOL[5,4-B]
 QUINOLINA-3,4(2H,9H)-DIONA (7)

25 Cloridrato de 7-((R)-3-(2-Aminopropan-2-il)pirrolidin-
 1-il)-9-ciclopropil-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-
 3,4(2H,9H)-diona (7) é preparado por meio do procedimento
 apresentado acima no Exemplo 6 para 6, com o uso de 4 como
 material de partida. Pureza por HPLC: $\geq 99\%$. ^1H RMN (300
 30 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0,92 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,33 (s, 6H),

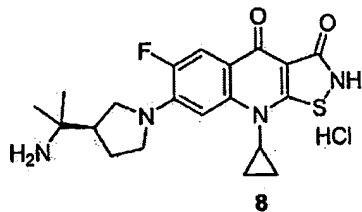
1,84 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 3,44 (m, 2H),
 3,49 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 6,86 (d, $J = 9,0$
 Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H). LCMS m/z calculado para
 $C_{21}H_{26}N_4O_3S$ 414 ($[M^+]$); encontrado 415 ($[M + H]^+$).

5



Síntese de cloridrato de 7-((R)-3-(2-aminopropan-2-
 10 il)pirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-6-fluorisotiazol[5,4-
 b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona (8).

Cloridrato de 7-((R)-3-(2-Aminopropan-2-il)pirrolidin-
 1-il)-9-ciclopropil-6-fluorisotiazol[5,4-b]quinolina-
 3,4(2H,9H)-diona é preparado por meio do procedimento
 15 apresentado acima no Exemplo 6 para 6, com o uso de 2 como
 material de partida. Pureza por HPLC: 98%. 1H RMN (300 MHz,
 DMSO- d_6)/ácido acético- d_4 (~10:1 v/v): 51,15 (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, $J_{H-F} = 7,5$ Hz, 1H), 7,60
 20 (d, $J_{H-F} = 14,0$ Hz, 1H). ^{19}F $\{^1H\}$ (282 MHz, DMSO- d_6)/ácido
 acético- d_4 (~10:1 v/v): δ 131,8 (s). LCMS m/z calculado
 para $C_{20}H_{23}FN_4O_2S$ 402 ($[M^+]$); encontrado 403 ($[M + H]^+$).



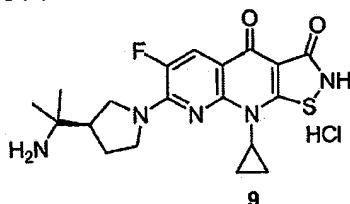
25

Síntese de cloridrato de 7-((R)-3-(2-aminopropan-2-il)pirrolidin-1-
 il)-9-ciclopropil-6-fluorisotiazol[5,4-b][1,8]naftiridina-
 3,4(2H,9H)-diona (9).

Cloridrato de 7-((R)-3-(2-aminopropan-2-il)pirrolidin-1-il)-9-
 30 ciclopropil-6-fluorisotiazol[5,4-b][1,8] naftiridina-3,4(2H,9H)-

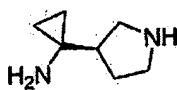
diona é preparado por meio do procedimento apresentado acima no Exemplo 6 para 6, com o uso de 1 como material de partida. Pureza por HPLC: $\geq 98\%$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6)/ácido acético- d_4 (~10:1 v/v): 51,11 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,82 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 3,27 (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}F $\{^1\text{H}\}$ (282 MHz, DMSO- d_6)/ácido acético- d_4 (~10:1 v/v): δ -139,8 (s). LCMS m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ 403 ($[\text{M}^+]$); encontrado 404 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

10



Síntese de 1-((R)-pirrolidin-3-il)ciclopropanamina (10).

1-((R)-Pirrolidin-3-il)ciclopropanamina (10) é preparada utilizando-se o método de Inagaki e cols. (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, 1.005-1.015).



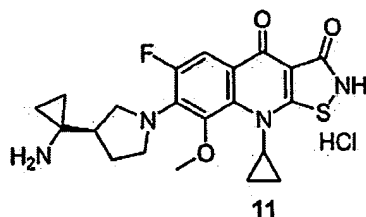
10

20 Síntese de cloridrato de 7-((R)-3-(1-aminociclopropil)pirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona (11).

Cloridrato de 7-((R)-3-(1-Aminociclopropil)pirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxiisotiazol [5,4-b] quinolina-3,4(2H,9H)-diona (11) é preparado por meio do procedimento apresentado acima no Exemplo 6 para 6, com o uso de 10 como material de partida. Pureza por HPLC: $\geq 98\%$. ^1H RMN (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}F $\{^1\text{H}\}$ RMN (282 MHz, CD_3OD): δ -126,2. LCMS m/z calculado para

30

$C_{21}H_{23}FN_4O_3S$ 430 ($[M^+]$); encontrado 431 ($[M + H]^+$).

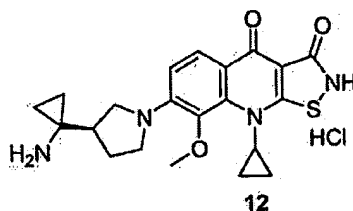


5

Síntese de cloridrato de 7-((R)-3-(1-aminociclopropil)pirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona (12).

Cloridrato de 7-((R)-3-(1-aminociclopropil)pirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona (12) é preparado por meio do procedimento apresentado acima no Exemplo 6 para 6, com o uso de 4 e 10 como materiais de partida. Pureza por HPLC: $\geq 98\%$. 1H RMN (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, $J_{H-H} = 9,0$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J_{H-H} = 9,0$ Hz, 1H). LCMS m/z calculado para $C_{21}H_{24}N_4O_3S$ 412 ($[M^+]$); encontrado 413 ($[M + H]^+$).

15



20

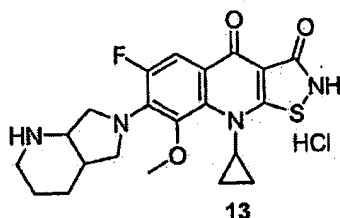
Síntese de cloridrato de 9-ciclopropil-6-flúor-7-(octahidropirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona (13).

Cloridrato de 9-Ciclopropil-6-flúor-7-(octahidropirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona (13) é preparado por meio do procedimento apresentado acima no Exemplo 6 para 6, com o uso de (rac)-cis-octahidropirrolo[3,4-b]piridina disponível comercialmente como material de partida. Pureza por HPLC: $\geq 98\%$. 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1,13 (m, 2H, ciclopropil CH_2), 1,16 (m, 2H, ciclopropil CH_2), 1,78 (m, 4H), 2,54

30

(m, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,56 (s, 3H, OCH₃), 3,61-4,19 (m, 6H), 7,56 (d, $J_{H-F} = 13,5$ Hz, 1H, aromático). ¹⁹F {¹H} RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆): δ-125,3 (s). LCMS *m/z* calculado para C₂₁H₂₃FN₄O₃S 430 ([M⁺]); encontrado 431 ([M + H]⁺).

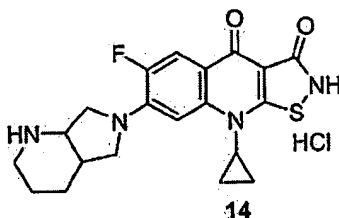
5



Síntese de cloridrato de 9-ciclopropil-6-flúor-7-(octahidropirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)isotiazol[5,4-*b*]quinolina-3,4(2*H*,9*H*)-diona (14).

Cloridrato de 9-ciclopropil-6-flúor-7-(octahidropirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)isotiazol[5,4-*b*]quinolina-3,4(2*H*,9*H*)-diona (14) é preparado por meio do procedimento apresentado acima no Exemplo 6 para 6, com o uso de 2 e (*rac*)-*cis*-octahidropirrolo[3,4-*b*]piridina disponível comercialmente como materiais de partida. Pureza por HPLC: ≥ 98%. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,22 (m, 4H, ciclopropil CH₂), 1,81 (m, 4H), 2,89 (m, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,89 (m, 3H), 6,75 (br, 1H, H-8 aromático), 7,44 (d, $J_{H-F} = 14,0$ Hz, 1H, H-6 aromático). ¹⁹F {¹H} RMN (282 MHz, CD₃OD): δ-132,2 (s). LCMS *m/z* calculado para C₂₀H₂₁FN₄O₂S 400 ([M⁺]); encontrado 401 ([M + H]⁺).

20



25

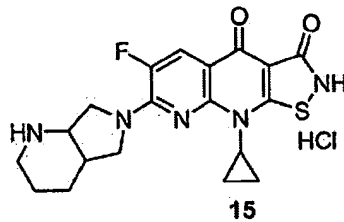
Síntese de cloridrato de 9-ciclopropil-6-flúor-7-(octahidropirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)isotiazol[5,4-*b*][1,8]naftiridina-3,4(2*H*,9*H*)-diona (15).

Cloridrato de 9-Ciclopropil-6-flúor-7-(octahidropirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)isotiazol[5,4-*b*][1,8]naftiridina-3,4(2*H*,9*H*)-diona

30

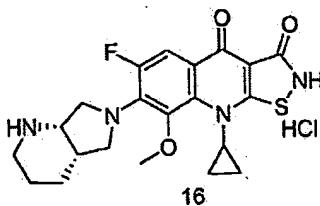
(15) é preparado por meio do procedimento apresentado acima no Exemplo 6 para 6, com o uso de 1 e (*rac*)-*cis*-octahidropirrolo[3,4-
b]piridina disponível comercialmente como materiais de partida. Pureza por HPLC: $\geq 98\%$. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): (dados selecionados) δ 7,58 (br, aromático). ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ RMN (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ -140,5 (br). LCMS m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ 401 ($[\text{M}^+]$); encontrado 402 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

10



*Síntese de 9-ciclopropil-6-flúor-7-((4aS, 7aS)-octahidropirrolo[3,4-
b]piridin-6-il)-8-metoxiisotiazol[5,4-bi quinolina-3,4(2H,9H)-diona
(16).*

15 Cloridrato de 9-ciclopropil-6-flúor-7-((4aS, 7aS)-
octahidropirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-8-metoxiisotiazol[5,4-
b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona (16) é preparado por meio do
procedimento apresentado acima no Exemplo 6 para 6, com o uso de 3 e
(4aS, 7aS)-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridina como materiais de
20 partida. PM 430,496.

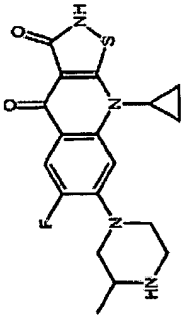
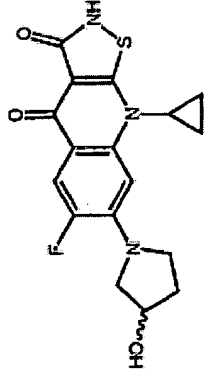
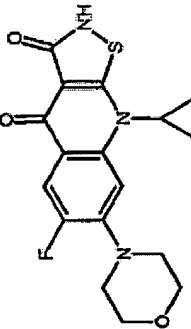


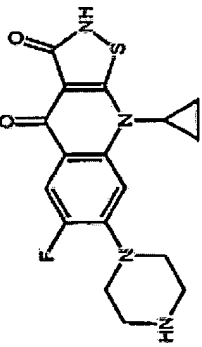
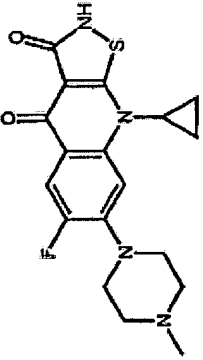
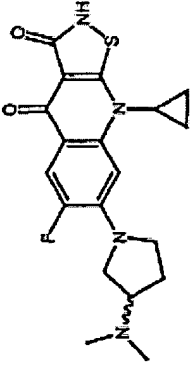
25

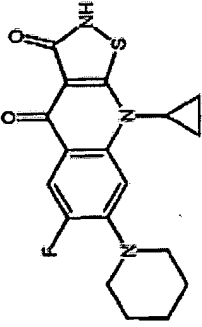
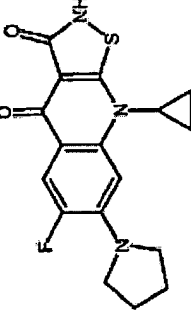
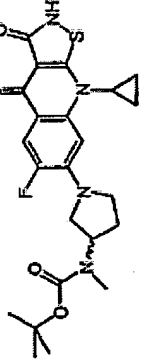
EXEMPLO 8

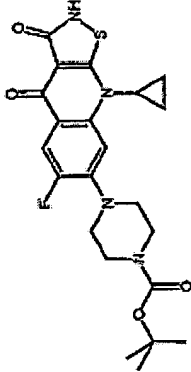
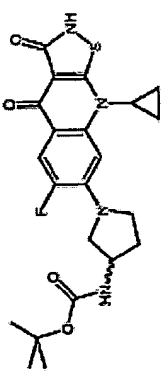
9H-ISOTIAZOL[5,4-B]QUINOLINA-3,4-DIONAS ADICIONAIS E COMPOSTOS
RELACIONADOS

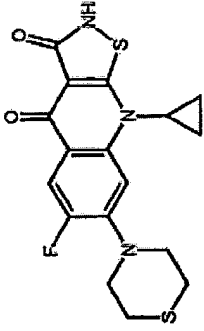
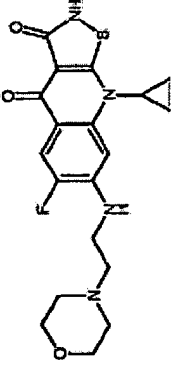
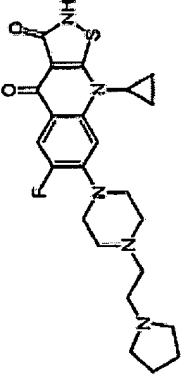
Compostos adicionais de fórmula I e II preparados pelos métodos exemplificados nos Exemplos 1 a 7 são
30 apresentados na TABELA II.

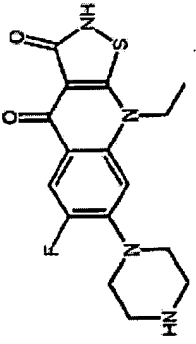
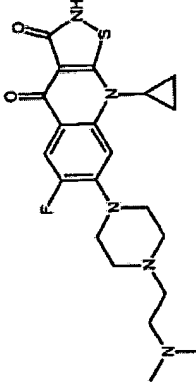
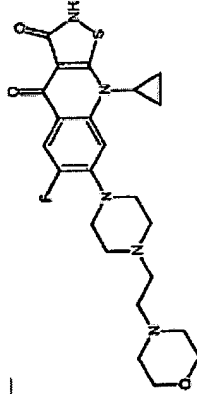
No.	Estrutura	Nome	Sal	P.M.	MS	H-RMN	F- RMN
17		9-ciclopropil-6-flúor-7-(3-metilpiperazin-1-il)isotiazol [5,4-b]quinolina-3,4 (2H,9H) -diona		374,4			
18		9-ciclopropil-6-flúor-7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)isotiazol [5,4-b]quinolina-3,4 (2H,9H) -diona		361,4			
19		9-ciclopropil-6-flúor-7-morfolinoisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4 (2H,9H) -diona		361,4			

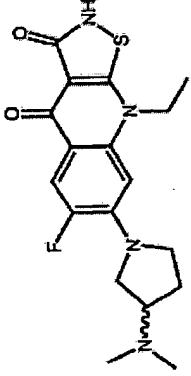
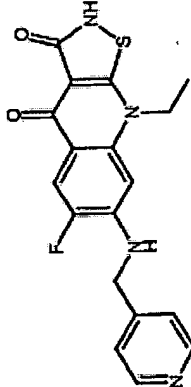
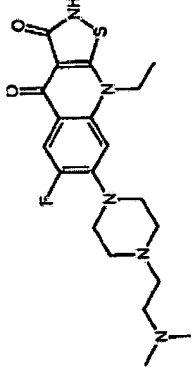
20		<p>9-ciclopropil-6-flúor-7-(piperazin-1-il)isotiazol [5,4-b]quinolina-3,4 (2H, 9H) -diona</p>	360,4			
21		<p>9-ciclopropil-6-flúor-7-(4-metilpiperazin-1-il)isotiazol [5,4-b]quinolina-3,4 (2H, 9H) -diona</p>	374,4			
22		<p>9-ciclopropil-7-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-6-fluorisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4 (2H, 9H) -diona</p>	388,5			

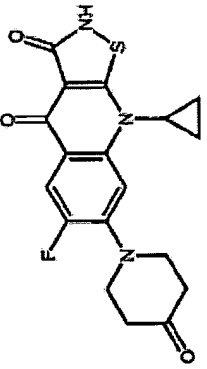
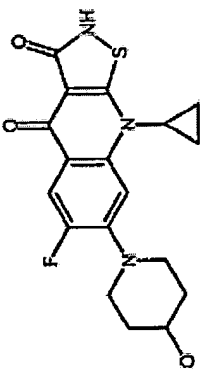
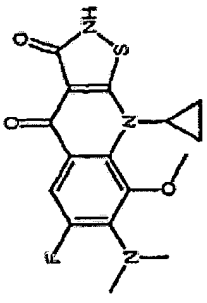
23		<p>9-ciclopropil-6-flúor-7-(piperidin-1-il)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	359,4			
24		<p>9-ciclopropil-6-flúor-7-(pirrolidin-1-il)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	345,4			
25		<p>terc-butil 1-(9-ciclopropil-6-flúor-3,4-dioxo-2,3,4,9-tetrahidroisotiazol[5,4-b]quinolin-7-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato</p>	474,5			

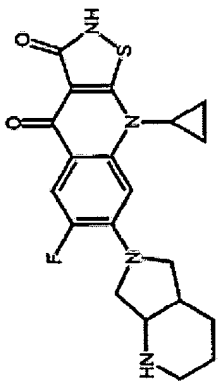
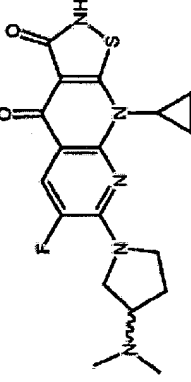
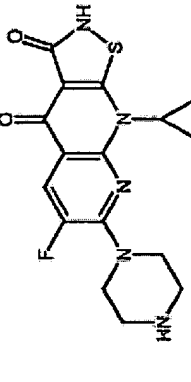
26		<p>terc-butil 4-(9-ciclopropil-6-flúor-3,4-dioxo-2,3,4,9-tetrahidroisotiazol[5,4-b]quinolin-7-il)piperazina-1-carboxilato</p>	460,5			
27		<p>terc-butil 1-(9-ciclopropil-6-flúor-3,4-dioxo-2,3,4,9-tetrahidroisotiazol[5,4-b]quinolin-7-il)pirrolidin-3-ilcarbamato</p>	460,5			

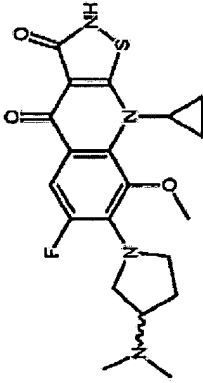
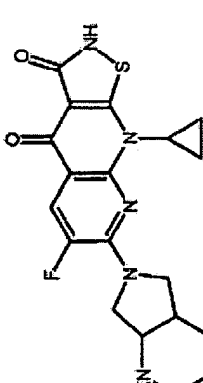
28		<p>9-ciclopropil-6- flúor-7- tiomorfolinoiso tiazol [5,4- b]quinolina 3,4 (2H, 9H) -diona</p>	377,5			
29		<p>9-ciclopropil-6- flúor-7- (2- morfolinoetil- amino) isotiazol [5,4-b]quinolina- 3,4 (2H, 9H) -diona</p>	404,5			
30		<p>9-ciclopropil-6- flúor-7 (4-(2- (pirrolidin-1- il)etil)piperazin-1- il) isotiazol [5,4- b]quinolina- 3,4 (2H, 9H) -diona</p>	457,6			

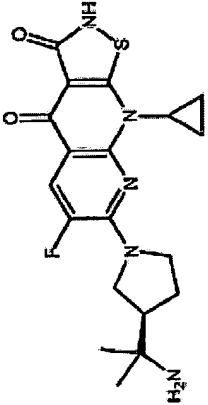
31		<p>9-etil-6-flúor-7-(piperazin-1-il)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	348,4			
32		<p>9-ciclopropil-7-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-6-fluorisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	431,5			
33		<p>9-ciclopropil-6-flúor-7-(4-(2-morfolinoetil)piperazin-1-il)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	473,6			

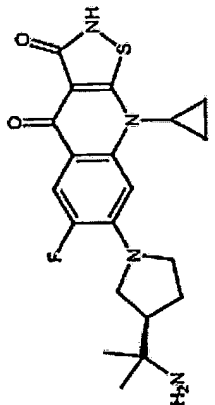
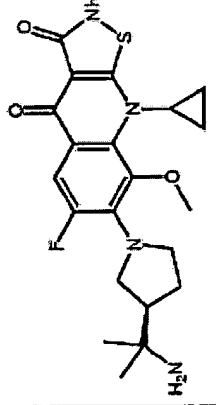
34		7-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-9-etil-6-fluorisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona	376,4			
35		9-etil-6-flúor-7(piridin-4-ilmetilamino)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona	370,4			
36		7-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-9-etil-6-fluorisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona	419,5			

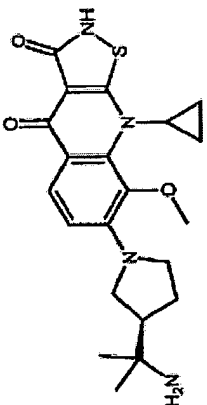
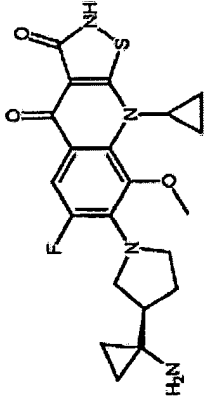
40		<p>9-ciclopropil-6-flúor-7-(4-oxopiperidin-1-il)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	373,4			
41		<p>9-ciclopropil-6-flúor-7-(4-hidroxipiperidin-1-il)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	375,4			
42		<p>9-ciclopropil-7-(dimetilamino)-6-flúor-8-metoxilisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	349,4			

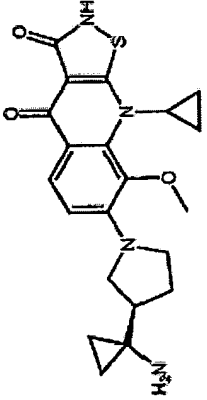
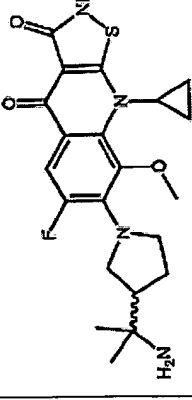
46		<p>9-ciclopropil-6-flúor-7-(octahidropirrólo [3,4-b]piridin-6-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	HCl	400,5	LCMS m/z calc. para C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₂ S 400 ([M ⁺]); enc. 401 ([M+H] ⁺)	<p>¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄): δ 1.22 (m, 4H), 1.81 (m, 4H), 2.89 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.89 (m, 3H), 6.75 (s (br), 1H), 7.44 (d, J=14.0Hz, 1H)</p>	<p>¹⁹F{¹H} NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -132.2 (s, 1F)</p>
47		<p>9-ciclopropil-7-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-6-fluorisotiazol [5,4-b] [1,8]naftiridina-3,4(2H,9H)-diona</p>		389,4			
48		<p>9-ciclopropil-6-flúor-7-(piperazin-1-il)isotiazol [5,4-b] [1,8]naftiridina-3,4(2H,9H)-diona</p>		361,4			

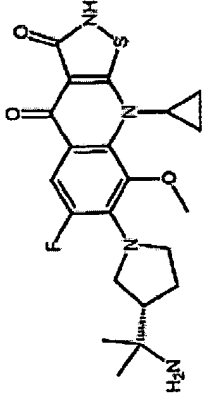
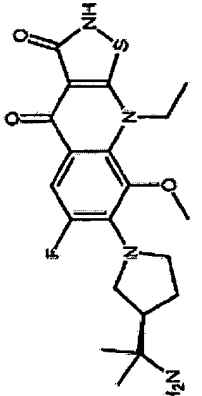
49		<p>9-ciclopropil-7-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-6-flúor-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	418,5		
50		<p>9-ciclopropil-6-flúor-7-(octahidropirrol[3,4-b]piridin-6-yl)isotiazol[5,4-b][1,8]naftiridina-3,4(2H,9H)-diona</p>		<p>LCMS m/z calc. para C₁₉H₂₀FN₅O₂S 401 ([M⁺]; en c. 402 ([M+H]⁺)</p>	<p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): (dados selec.) δ 7,58 (br, arom.).</p> <p>¹⁹F{¹H}RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ -140,5 (br).</p>

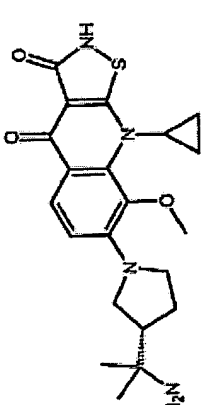
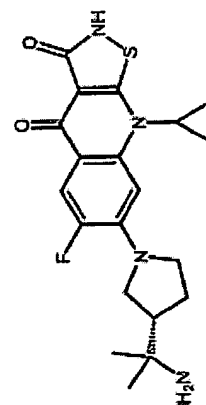
51		<p>(R)-7-(3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-ciclopropil-6-fluorisoiazol[5,4-b][1,8]naftiridina-3,4(2H,9H)-diona</p>	<p>LCMS m/z calc. para $C_{19}H_{22}FN_5O_2S$ 403 ($[M^+]$); enc. 404 ($[M+H]^+$)</p>	<p>1H RMN (300 MHz, DMSO-d6)/ácido acético-d4 (~10:1 v/v):δ (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 1,28 (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, JH-F =13,0 Hz, 1H).</p>	<p>$^{19}F\{^1H\}$ (282 MHz, DMSO-d₆)/ácido acético-d₄ (~10:1 v/v):δ - 139,8 (s).</p>
----	---	--	--	---	--

52		<p>(R) -7- (3- (2-aminopropan-2-il)pirrolidin-1-il) -9-ciclopropil-6-fluorisotiazol [5, 4-b]quinolina-3, 4 (2H, 9H) -diona</p>		<p>LCMS m/z calc. para $C_{20}H_{23}FN_4O_2S$ 402 ([M⁺]) ; enc. 403 ([M+H]⁺)</p>	<p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) / ac. acético d₄ (~10:1 v/v): 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, $J_{H-F} = 7.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J_{H-F} = 14.0$ Hz, 1H).</p>	<p>¹⁹F {¹H} (282 MHz, DMSO-d₆) / ácido acético-d₄ (~10:1 v/v): δ -131, 8 (s).</p>
53		<p>(R) -7- (3- (2-aminopropan-2-il)pirrolidin-1-il) -9-ciclopropil-6- flúor-8-metoxiisotiazol [5, 4-b]quinolina-3, 4 (2H, 9H) -diona</p>		<p>LCMS m/z calc. para $C_{21}H_{25}FN_4O_3S$ 432 ([M⁺]) ; enc. 433 ([M+H]⁺)</p>	<p>¹H RMN (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 aromático)</p>	<p>¹⁹F {¹H} (282 MHz, ácido acético-acético-d₄) : δ -120, 6 (s).</p>

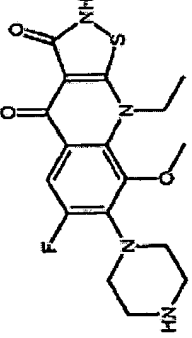
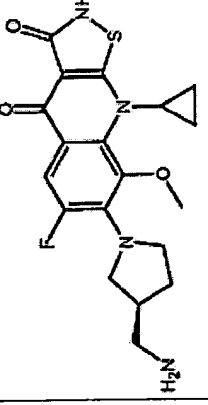
54		<p>(R) - 7 - (3 - (2 - aminopropan-2-yl)pirrolidin-1-il) - 9-ciclopropil-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4 (2H,9H) -diona</p>		<p>LCMS m/z calc. para C₂₁H₂₆FN₄O₃S 414 ([M⁺]) ; enc. 415 ([M+H] ⁺) .</p>	<p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 50.92 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.33 (s, 6H), 1.84 (m, 1H), 2.05 (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).</p>	
55		<p>(R) - 7 - (3 - (1 - aminociclopropil)pirrolidin-1-il) - 9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4 (2H,9H) -diona</p>	<p>HCl</p>	<p>LCMS m/z calc. para C₂₁H₂₃FN₄O₃S 430 ([M⁺]) ; enc. 431 ([M+H] ⁺ , 100%) .</p>	<p>¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): 51.004-1.040 (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)</p>	<p>¹⁹F (CD₃OD) : 5 - 126.17</p>

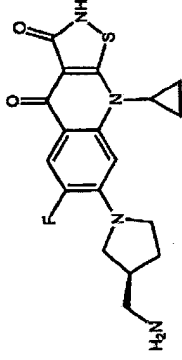
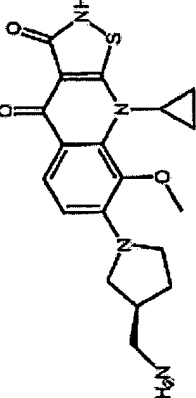
56		<p>(R)-7-(3-(1-aminocyclopropyl)pirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-8-metoxi-isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	HCl	412, 5	<p>LCMS m/z calc. para C₂₁H₂₄N₄O₃S 412 ([M⁺]); enc. 413 ([M+H]⁺, 100%).</p>	<p>¹HMRN (300 MHz, CD₃OD): δ 0.706-0.944 (m, 6H), 1.148-1.221 (m, 2H), 1.620-1.757 (m, 1H), 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)</p>	
57		<p>7-(3-(2-aminopropan-2-il)pirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxi-isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	HCl	432, 5	<p>LCMS (APCI): m/z calc. para C₂₁H₂₅FN₄O₃S ([M⁺]) 432; enc. 433 ([M+H]⁺).</p>	<p>(DMSO-d₆): 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)</p>	(DMSO-d ₆): -125.15

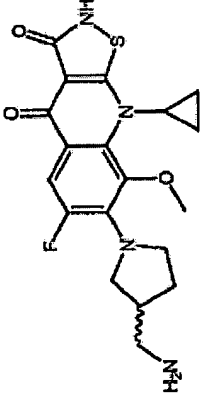
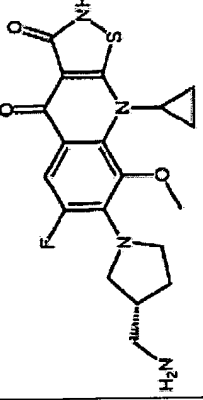
58		<p>(S) - 7 - (3 - (2 - aminopropan - 2 - il) pirrolidin - 1 - il) - 9 - ciclopropil - 6 - flúor - 8 - metoxi - isotiazol [5 , 4 - b] quinolina - 3 , 4 (2H , 9H) - diona</p>	432, 5	<p>LCMS (APCI) : m/z calc. para C₂₁H₂₅FN₄O₃S ([M⁺]) 432 ; enc. 434 ([M+H]⁺) .</p>	<p>¹H RMN (CD₃CO₂D-<i>d</i>₆): δ 1.0 (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)</p>	<p>¹⁹F RMN (CD₃CO₂D-<i>d</i>₆) δ = 124.57 (s, 1F)</p>
59		<p>(R) - 7 - (3 - (2 - aminopropan - 2 - il) pirrolidin - 1 - il) - 9 - etil - 6 - flúor - 8 - metoxiisotiazol [5 , 4 - b] quinolina - 3 , 4 (2H , 9H) - diona</p>	420, 5	<p>LCMS (APCI) : m/z calc. para C₂₀H₂₅FN₄O₃S ([M⁺]) 420 ; enc. 421 ([M+H]⁺) .</p>	<p>¹H RMN (DMSO-<i>d</i>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)</p>	<p>¹⁹F RMN (DMSO-<i>d</i>₆) δ = 124.49 (s, 1F), 73.53 (s, 1F)</p>

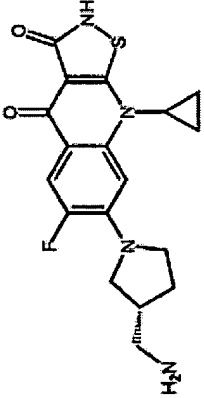
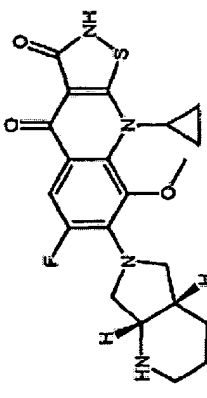
60		(S)-7-(3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-ciclopropil-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona	414, 5	LCMS (APCI): m/z calc. para $C_{21}H_{26}N_4O_3S$ ([M ⁺]) 414; enc. 415 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 0.94 (m, 2H), 1.14 (m, 2H), 1.33 (m, 6H), 1.85 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.54 (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)
61		(S)-7-(3-(2-aminopropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-9-ciclopropil-6-fluorisisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona	402, 5	LCMS (APCI): m/z calc. para $C_{20}H_{23}FN_4O_2S$ ([M ⁺]) 402; enc. 403 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +DCI): δ 0.98 (m, 2H), 1.10 (m, 2H), 1.24 (m, 3H), 1.85 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 3.29-3.92 (m, 5H), 7.36 (d, J = 14.3 Hz, 1H) 7.69 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 8.5 (m, 1H)

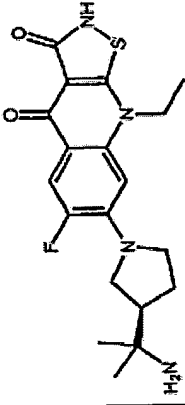
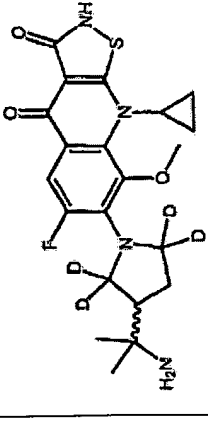
¹⁹F RMN (DMSO-d₆+DCI)
 δ -130.20 (s, 1F), -126.80 (s, 1F)

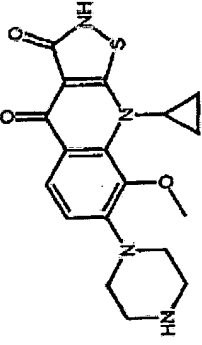
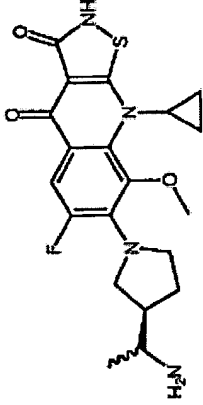
62		<p>9-etil-6-flúor-8-metoxi-7-(piperazin-1-il)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	TFA	378, 4	<p>LCMS (APCI): m/z calc. para C₁₇H₁₉FN₄O₃S ([M⁺]) 378; enc. 379 ([M+H]⁺).</p>	<p>¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1.33 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.39 (m, 8H), 3.84 (s, 3H), 4.34 (m, 2H), 7.76 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 8.13 (s (br), 1H)</p>	<p>¹⁹F RMN (DMSO-d₆): δ -124.22 (s, 1F), -73.53 (s, 1F)</p>
63		<p>(S)-7-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	HCl	404, 5	<p>LCMS m/z calc. para C₁₉H₂₁FN₄O₃S 404 ([M⁺]); enc. 405 ([M+H]⁺, 100%).</p>	<p>(D₂O): 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)</p>	<p>¹⁹F (D₂O): δ -123.87</p>

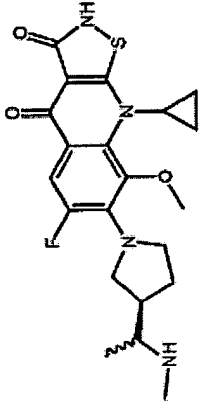
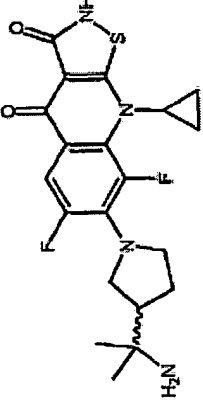
64		<p>(S) - 7 - (3 - (aminometil)pirrolidi n - 1 - il) - 9 - ciclopropil - 6 - fluorisiotiazol [5, 4 - b]quinolina - 3, 4 (2H, 9H) - diona</p>	HCl	374, 4	<p>LCMS m/z calc. para C₁₈H₁₉FN₄O₂S 374 ([M⁺]); enc. 375 ([M+H]⁺, 100%).</p>	<p>(D₂O): δ 1.164 (2H, m), 1.224-1.353 (2H, m), 1.720-1.843 (1H, m), 2.254-2.345 (1H, m), 2.60-2.729 (1H, m), 2.985-3.187 (4H, m), 3.435-3.643 (3H, m), 6.386 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.113 (1H, d, J = 15.9 Hz)</p>	¹⁹ F (D ₂ O): δ - 130.10
65		<p>(S) - 7 - (3 - (aminometil)pirrolidi n - 1 - il) - 9 - ciclopropil - 8 - metoxiisotiazol [5, 4 - b]quinolina - 3, 4 (2H, 9H) - diona</p>	HCl	386, 5	<p>LCMS m/z calc. para C₁₉H₂₂N₄O₃S 386 ([M⁺]); enc. 387 ([M+H]⁺, 100%).</p>	<p>(DMSO-D₆): 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) -</p>	

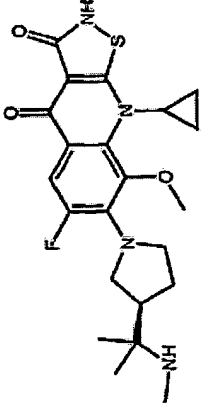
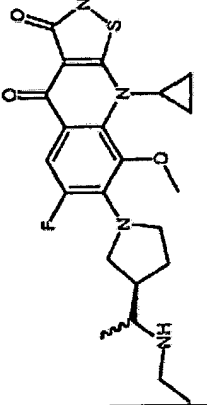
66		7-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona	HCl	404,5	<p>LCMS m/z</p> <p>calc. para $C_{19}H_{21}FN_4O_3S$</p> <p>404 ($[M]^+$);</p> <p>enc.</p> <p>405 ($[M+H]^+$, 100%).</p>	<p>(DMSO-D_6+DCI):</p> <p>80.926-0.954 (2H, m)</p> <p>1.156-1.203 (2H, m),</p> <p>1.767-1.833 (1H, m),</p> <p>2.132-2.192 (1H, m),</p> <p>2.589-2.636 (1H, m),</p> <p>3.449-3.507 (1H, m),</p> <p>3.533 (3H, s), 3.613-3.825 (4H, m), 7.567 (1H, d, J = 13.8 Hz)</p>
67		(R)-7-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona	HCl	404,5	<p>LCMS m/z</p> <p>calc. para $C_{19}H_{21}FN_4O_3S$</p> <p>404 ($[M]^+$);</p> <p>enc.</p> <p>405 ($[M+H]^+$, 100%).</p>	<p>(D_2O): 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)</p>

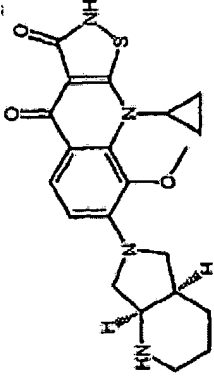
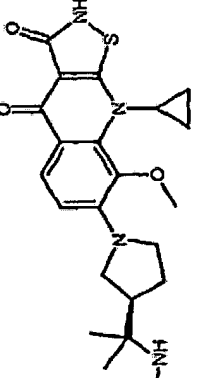
68		<p>(R) -7- (3- (aminometil)pirrolididi n- 1-il) -9- ciclopropil-6- fluorisotiazol [5,4- b]quinolina- 3,4 (2H,9H) -diona</p>	HCl	374,4	<p>LCMS m/z calc. para C₁₈H₁₉FN₄O₂S 374 ([M⁺]); enc. 375 ([M+H] ⁺ , 100%) .</p>	<p>¹⁹F (DMSO- d₆): δ - 131.69</p>
69		<p>9-ciclopropil-6- flúor-8-metoxi-7- ((4aS,7aS) - octahidropirrol [3,4- b]piridin-6- il)isotiazol [5,4- b]quinolina- 3,4 (2H,9H) -diona</p>		<p>LCMS m/z calc. para C₂₁H₂₃FN₄O₃S 430 ([M⁺]); enc. 431 ([M+H] ⁺ , 100%) .</p>	<p>¹H RMN (DMSO-d₆): 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)</p>	<p>¹⁹F (DMSO- d₆): δ - 126.05</p>

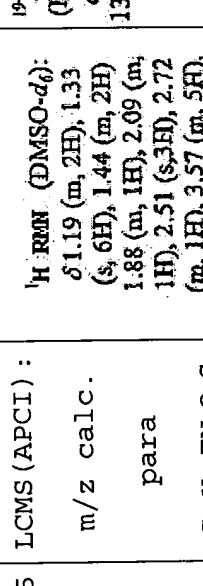
70		<p>(R)-7-(3-(2-aminopropan-2-yl)pirrolidin-1-yl)-9-ethyl-6-fluorisoiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-dione</p>	HCl	390,5	<p>LCMS m/z calc. para C₂₁H₂₃FN₄O₃S 430 ([M⁺]); enc. 431 ([M+H]⁺, 100%).</p>	<p>¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0.86 (br, 2H), 1.06 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 1.61 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.83 (m, 3H), 7.44 (d, J = 16.6 Hz, 1H)</p>	<p>¹⁹F (DMSO-d₆): δ -126.05</p>
71		<p>7-(3-(2-(2,2,5,5-tetradeuterio-9-(cyclopropyl-6-fluorocyclopropyl-8-methoxyisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-dione)-2-yl)-2-aminopropan-2-yl)pirrolidin-1-yl)-9-(cyclopropyl-6-fluorocyclopropyl-8-methoxyisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-dione)</p>		436,5	<p>LCMS m/z calc. para C₂₁H₂₁D₄FN₄O₃ S 436 ([M⁺]); enc. 437 ([M+H]⁺, 100%).</p>	<p>¹H RMN (CD₃CO₂D-d₆): 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)</p>	<p>¹⁹F (DMSO-d₆): δ -124.76</p>

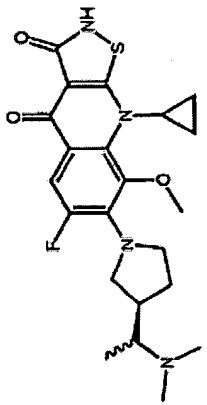
72		<p>9-ciclopropil-8-metoxi-7-(piperazin-1-il)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	HCl	372,4	<p>LCMS m/z calc. para C₂₁H₂₁D₄FN₄O₃ S 436 ([M⁺]); enc. 437 ([M+H]⁺, 100%).</p>	<p>¹H RMN (CD₃CO₂D-<i>d</i>₆): δ 0.98 (m, 2H), 1.16 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.78 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 7.63 (d, J = 14.4 Hz, 1H)</p>	
73		<p>(R)-7-(3-(1-aminoetil)pirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	HCl	418,5	<p>LCMS (APCI): m/z calc. para C₂₀H₂₃FN₄O₃S ([M⁺]) 418; enc. 419 ([M+H]⁺).</p>	<p>¹H RMN (DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.23 (br, 1H), 8.20 (br, 1H), 7.56 (d, J_{HF} = 14.0 Hz, 1H), 6.20 (br, 2H), 3.82-3.50 (m, 3H), 3.60-3.45 (m, 2H), 3.52 (s, 3H, metoxi), 3.28 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 3H:metil), 1.26 (d, J = 6.5 Hz, 3H:metilepímero), 1.14 (m, 2H, c-Pt), 0.95 (m, 2H, c-Pt)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-<i>d</i>₆) δ 125.4 (s, 1F), 125.5 (s, 1F, epímero)</p>

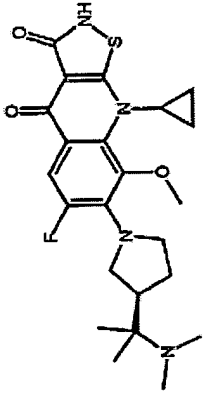
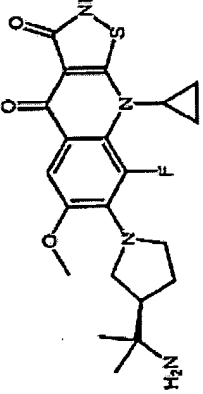
74		<p>(R)-9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxi-7-(3-(1-(metilamino)etil)pirrolidin-1-ol)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	432, 5	<p>LCMS (APCI) : m/z calc. para C₂₁H₂₅FN₄O₃S ([M⁺]) 432; enc. 433 ([M+H]⁺).</p>	<p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9.08 (br, 1H), 8.89 (br, 1H), 7.55 (d, J_{H-F} = 14.0 Hz, 1H), 6.30 (br, 1H), 3.81-3.64 (m, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.52 (s, 3H, metoxi) 3.29 (m, 1H), 2.56 (s, 3H, -NMe), 2.55 (s, 3H, -NMe-epimero) 2.28-2.03 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3H, metil), 1.25 (d, J = 6.6 Hz, 3H, metil-epimero) 1.13 (m, 2H, c-Pr), 0.94 (m, 2H, c-Pr)</p>	<p>¹⁹F RMN (DMSO-d₆) δ -125.4 (s, 1F)</p>
75		<p>7-(3-(2-aminopropan-2-yl)pirrolidin-1-yl)-9-ciclopropil-6,8-difluorisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	420, 5	<p>LCMS (APCI) : m/z calc. para C₂₀H₂₂F₂N₄O₂S ([M⁺]) 420; enc. 421 ([M+H]⁺).</p>	<p>¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1.17 (m, 2H), 1.34 (m, 6H), 1.43 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 3.42-3.76 (m, 5H), 4.91 (s, 2H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 7.69 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 8.5 (m, 1H)</p>	<p>¹⁹F RMN (DMSO-d₆) δ -131.19 (s, 1F)</p>

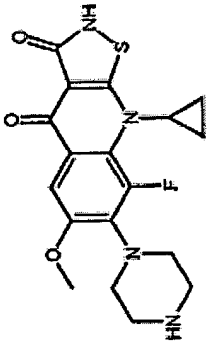
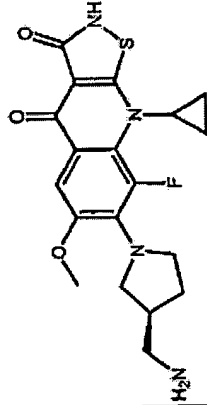
76		<p>(R)-9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxi-7-(3-(metilamin2o)propan-2-il)pirrolidin-1-il)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	HCl	446, 5	<p>LCMS (APCI) : m/z calc. para C₂₂H₂₇FN₄O₃S ([M⁺]) 446; enc. 447 ([M+H]⁺).</p>	<p>¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0.93 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 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)</p>	<p>¹⁹F RMN (DMSO-d₆) δ -125.16 (s, 1F)</p>
77		<p>(R)-9-ciclopropil-7-(3-(1-(etilamino)etil)pirrolidin-1-il)-6-flúor-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	HCl	446, 5	<p>LCMS (APCI) : m/z calc. para C₂₂H₂₇FN₄O₃S ([M⁺]) 446; enc. 447 ([M+H]⁺).</p>	<p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9.04 (br, 1H), 8.73 (br, 1H), 7.56 (d, J_{HF} = 14.0 Hz, 1H), 6.52 (br, 1H), 3.81-3.68 (m, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.52 (s, 3H, metoxi), 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)</p>	<p>¹⁹F RMN (DMSO-d₆) δ -125.3 (s, 1F), -125.4 (s, 1F, epímero)</p>

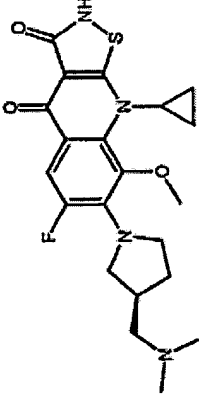
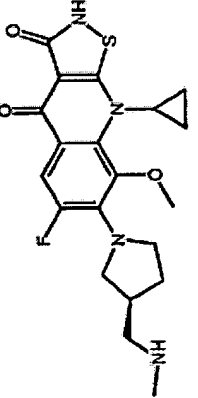
78		<p>9-ciclopropil-8-metoxi-7-((4aR,7aR)-octahidropirrolo[3,4-b]piridin-6-yl)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	412, 5		
79		<p>(R)-9-ciclopropil-8-metoxi-7-(3-(2-(metilamino)propan-2-yl)pirrolidin-1-yl)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	428, 5	<p>LCMS (APCI): m/z calc. para C₂₂H₂₈N₄O₃S ([M⁺]) 428; enc. 429 ([M+H]⁺).</p>	<p>¹H RMN (DMSO-d₆): 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)</p>

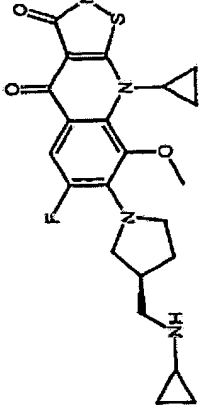
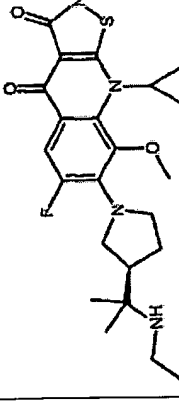
80		(R)-9-ciclopropil-6-flúor-7-(3-(2-(metilamino)propan-2-il)pirrolidin-1-il)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona	HCl	416, 5	LCMS (APCI) : m/z calc. para $C_{21}H_{25}FN_4O_2S$ ([M ⁺]) 416; enc. 417 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 1.19 (m, 2H), 1.33 (s, 6H), 1.44 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 3.57 (m, 5H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 9.11 (s (br), 1H)	¹⁹ F RMN (DMSO-d ₆) δ -131.38 (s, 1F)
----	---	--	-----	--------	--	--	--

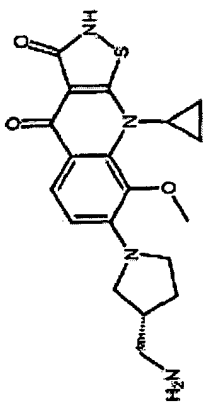
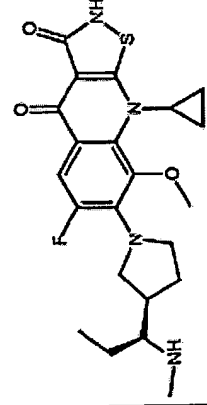
81		<p>(R)-9-ciclopropil-7-(3-(1-(dimetilamino)etil)pirrolidin-1-il)-6-flúor-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	HCl	446, 5	<p>LCMS (APCI): m/z calc. para $C_{22}H_{27}FN_4O_3S$ ($[M^+]$) 446; enc. 447 ($[M+H]^+$).</p>	1H RMN (DMSO- d_6) δ 10,17 (br, 1H), 7,55 (d, $J_{H,F}$ = 14,0 Hz, 1H), 3,82- 3,70 (m, 3H), 3,70-3,44 (m, 3H), 3,52 (s, 3H, metoxi), 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, metil), 1,25 (d, J = 6,7 Hz, 3H, metil- epímero), 1,15 (m, 2H, c-Pr), 0,94 (m, 2H, c-Pr)	^{19}F RMN (DMSO- d_6) δ - 123,4 (s, 1F), - 125,5 (s, 1F, epímero)
----	---	---	-----	--------	---	--	--

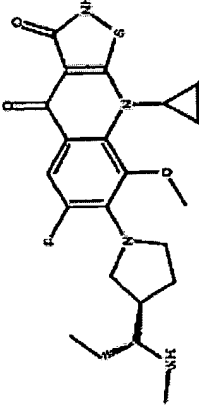
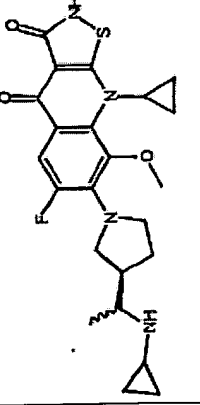
82		<p>(R)-9-ciclopropil-7-(3-(2-(dimetilamino)propan-2-il)pirrolidin-1-il)-6-flúor-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	HCl	460, 6	<p>LCMS (APCI) : m/z calc. para C₂₃H₂₉FN₄O₃S ([M⁺]) 460; enc. 461 ([M+H]⁺).</p>	<p>¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0.88 (m, 2H), 1.09 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.37 (s, 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)</p>	<p>¹⁹F RMN (DMSO-d₆) δ -125.18 (s, 1F)</p>
83		<p>(R)-7-(3-(2-amino)propan-2-il)pirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-8-flúor-6-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	HCl	432, 5	<p>LCMS (APCI) : m/z calc. para C₂₃H₂₅FN₄O₃S ([M⁺]) 432; enc. 433 ([M+H]⁺).</p>	<p>¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1.04 (m, 2H), 1.13 (m, 2H), 1.24 (d, J = 2.6 Hz, 6H), 1.71 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 3.32-3.49 (m, 2H), 3.55-3.77 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.35 (s, 1H), 8.12 (s (br), 1H)</p>	<p>¹⁹F RMN (DMSO-d₆) δ -120.34 (s, 1F)</p>

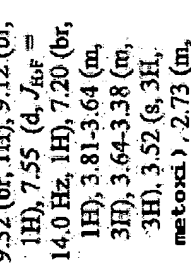
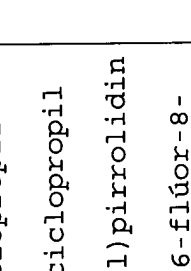
84		<p>9-ciclopropil-8-flúor-6-metoxi-7-(piperazin-1-il) isotiazol [5,4-b]quinolina-3,4 (2H,9H) -diona</p>	HCl	390, 4	<p>LCMS (APCI) : m/z calc. para C₁₈H₁₉FN₄O₃S ([M⁺]) 390 ; enc. 390 ([M⁺ H] ⁺) .</p>	<p>¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 3.20 (m, 8H), 3.79 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 7.47 (s, 1H), 9.08 (s (br), 1H)</p>	<p>¹⁹F RMN (DMSO-d₆) δ -127.31 (s, 1F)</p>
85		<p>(S) -7-(3-(aminometil)pirrolidi n-1-il)-9-ciclopropil-8-flúor-6-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4 (2H,9H) -diona</p>	HCl	404, 5	<p>LCMS (APCI) : m/z calc. para C₁₉H₂₁FN₄O₃S ([M⁺]) 404 ; enc. 405 ([M⁺ H] ⁺) .</p>	<p>¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1.08 (m, 4H), 1.65 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.74 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.95 (s (br), 1H)</p>	<p>¹⁹F RMN (DMSO-d₆) δ -129.70 (s, 1F)</p>

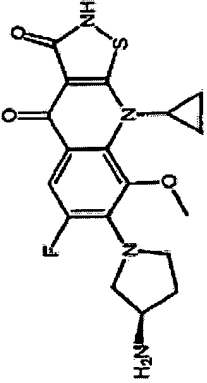
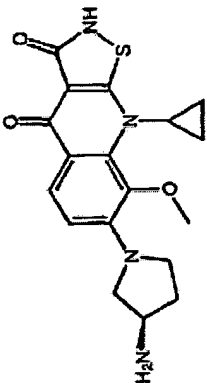
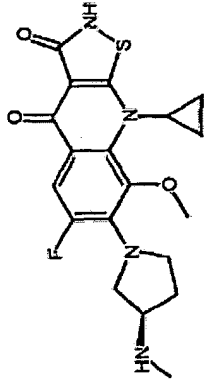
86		<p>(S) - 9 - ciclopropil - 7 - (3 - ((dimetilamino) metil) - pirrolidin - 1 - il) - 6 - flúor - 8 - metoxiisotiazol [5, 4 - b] quinolina - 3, 4 (2H, 9H) - diona</p>	HCl	432, 5	<p>LCMS (APCI) : m/z calc. para C₂₁H₂₅FN₄O₃S ([M⁺]) 432; enc. 433 ([M+H]⁺).</p>	<p>¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0.89 (m, 2H), 1.07 (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)</p>	<p>¹⁹F RMN (DMSO- d₆) δ - 125.69 (s, 1F)</p>
87		<p>(S) - 9 - ciclopropil - 6 - flúor - 8 - metoxi - 7 - (3 - ((metilamino)metil) pirrolidin - 1 - il) isotiazol [5, 4 - b] quinolina - 3, 4 (2H, 9H) - diona</p>	HCl	418, 5	<p>LCMS (APCI) : m/z calc. para C₂₀H₂₃FN₄O₃S ([M⁺]) 418; enc. 419 ([M+H]⁺).</p>	<p>¹H RMN (DMSO-d₆): 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)</p>	<p>¹⁹F RMN (DMSO- d₆) δ - 125.57 (s, 1F)</p>

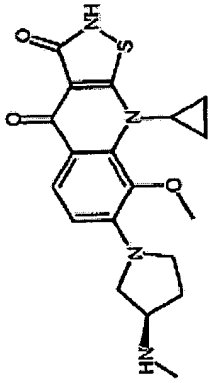
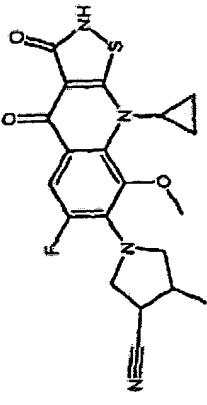
88		<p>(S)-9-ciclopropil-7-(3-((ciclopropil amino) metil) pirrolidin-1-il)-6-flúor-8-metoxi isotiazol [5,4-b] quinolina-3,4 (2H,9H)-diona</p>	HCl	444, 5	<p>LCMS (APCI) : m/z calc. para C₂₂H₂₅FN₄O₃S ([M⁺]) 444 ; enc. 445 ([M+H]⁺) .</p>	<p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9.46 (br, 2H), 7.53 (d, J_{H,F} = 14.0 Hz, 1H), 7.16 (br, 1H), 3.81-3.66 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.55 (s, 3H, metoxi), 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)</p>	<p>¹⁹F RMN (DMSO-d₆) δ -120.8 (s, 1F)</p>
89		<p>(R)-9-ciclopropil-7-(3-(2-(etilamino) propan-2-il) pirrolidin-1-il)-6-flúor-8-metoxi isotiazol [5,4-b] quinolina-3,4 (2H,9H)-diona</p>	HCl	460, 6	<p>LCMS (APCI) : m/z calc. para C₂₃H₂₉FN₄O₃S ([M⁺]) 460 ; enc. 461 ([M+H]⁺) .</p>	<p>¹H RMN (DMSO-d₆): 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)</p>	<p>¹⁹F RMN (DMSO-d₆) δ -125.13 (s, 1F)</p>

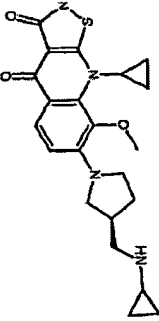
90		<p>(R)-7-(3-(amino)metil)pirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	HCl	386,5	<p>LCMS m/z calc. para $C_{19}H_{22}N_4O_3S$ 486 ($[M^+]$); enc. 487 ($[M+H]^+$, 100%).</p>	<p>($CDCl_3$): δ 0.929-0.979 (2H, m), 1.137-1.189 (2H, m), 1.758-1.850 (1H, m), 2.151-2.21 (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).</p>	
91		<p>9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxi-7-((R)-3-((S)-1-metilamino)propil)pirrolidin-1-il)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	HCl	446,5	<p>LCMS m/z calc. para $C_{22}H_{27}FN_4O_3S$ 446 ($[M^+]$); enc. 447 ($[M+H]^+$, 100%).</p>	<p>(CD_3OD): 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)</p>	<p>(CD_3OD): δ - 125.97</p>

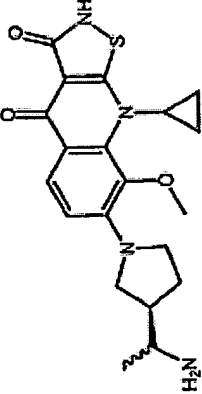
92		<p>9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxi-7-((R)-3-((R)-1-(metilamino)propil)pirrolidin-1-il)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	HCl	446, 5	<p>LCMS m/z calc. para $C_{22}H_{27}FN_4O_3S$ 446 ($[M]^+$); enc. 447 ($[M+H]^+$, 100%).</p>	<p>(CD_3OD): δ 0.875-0.980 (2H, m), 1.001 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 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)</p>	<p>(CD_3OD): δ-126.21</p>
93		<p>(R)-9-ciclopropil-7-(3-(1-(ciclopropilamino)etil)pirrolidin-1-il)-6-flúor-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	HCl	458, 6	<p>LCMS (APCI): m/z calc. para $C_{23}H_{27}FN_4O_3S$ ($[M]^+$) 458; enc. 459 ($[M+H]^+$).</p>	<p>1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 9.40 (br, 1H), 9.18 (br, 1H), 7.55 (d, $J_{HF} = 14.0$ Hz, 1H), 3.82-3.64 (m, 3H), 3.62-3.39 (m, 3H), 3.52 (s, 3H^{metoxi}), 2.70 (m, 2H), 2.31-2.05 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, methyl), 1.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, methyl)-epímero 1.17-0.75 (m, 8H, c-P).</p>	<p>^{19}F RMN ($DMSO-d_6$) δ 125.2 (s, 1F), 125.4 (s, 1F, epímero)</p>

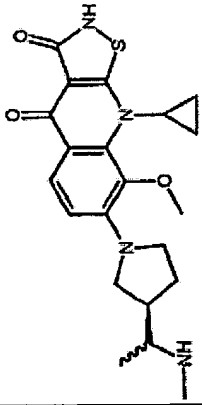
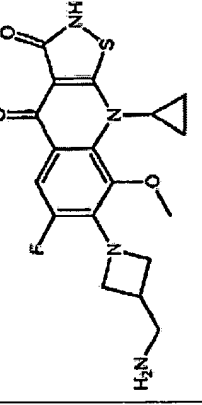
94		<p>(S)-9-ciclopropil-7-(3-(1-(ciclopropil amino)etil)pirrolidin -1-il)-6-flúor-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	HCl	458, 6	<p>LCMS (APCI): m/z calc. para C₂₃H₂₇FN₄O₃S ([M⁺]) 458; enc. 459 ([M+H]⁺).</p>	<p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9.32 (br, 1H), 9.12 (br, 1H), 7.55 (d, J_{HF} = 14.0 Hz, 1H), 7.20 (br, 1H), 3.81-3.64 (m, 3H), 3.64-3.38 (m, 3H), 3.52 (s, 3H, metoxi), 2.73 (m, 2H), 2.30-2.05 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.7 Hz, 3H, metil), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H, metil - epímero 1.17-0.75 (m, 8H, c-Pr)</p>	<p>¹⁹F RMN (DMSO-d₆) δ -125.4 (s, 1F)</p>
95		<p>7-(3-(aminometil)-4-metilpirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	HCl	418, 5	<p>LCMS (APCI): m/z calc. para C₂₀H₂₃FN₄O₃S ([M⁺]) 418; enc. 419 ([M+H]⁺).</p>	<p>¹H RMN (DMSO-d₆): 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)</p>	<p>¹⁹F RMN (DMSO-d₆) δ -125.72 (s, 1F)</p>

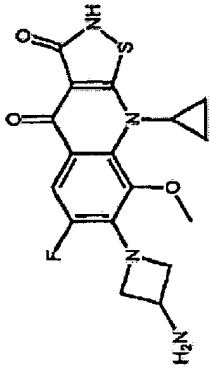
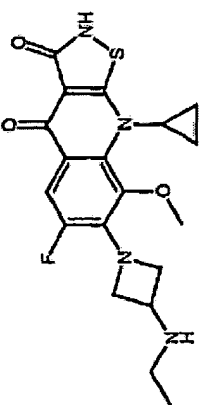
96		(R) - 7 - (3 - aminopirrolidin-1- il) - 9 - ciclopropil - 6 - flúor - 8 - metoxi isotiazol [5,4-b] quinolina - 3,4 (2H,9H) - diona	HCl	390, 4	LCMS m/z calc. para C ₁₈ H ₁₉ FN ₄ O ₃ S 390 ([M ⁺]); enc. 391 ([M+H] ⁺ , 100%).	(DMSO-D ₆): δ 0.949-0.962 (2H, m), 1.117-1.148 (2H, m), 2.005-2.086 (1H, m), 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 - aminopirrolidin-1- il) - 9 - ciclopropil - 8 - metoxi isotiazol [5,4-b] quinolina - 3,4 (2H,9H) - diona	HCl	372, 4	LCMS m/z calc. para C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₃ S 372 ([M ⁺]); enc. 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 - ciclopropil - 6 - flúor - 8 - metoxi - 7 - (3 - (metilamino)pirrolidi n-1-il) isotiazol [5,4-b] quinolina - 3,4 (2H,9H) - diona	HCl	404, 5	LCMS m/z calc. para C ₁₉ H ₂₁ FN ₄ O ₃ S 404 ([M ⁺]); enc. 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

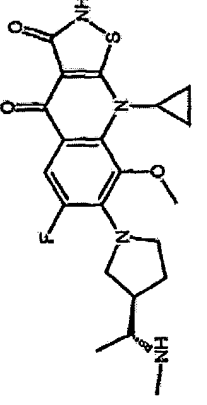
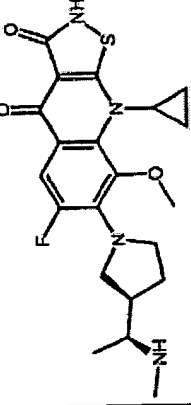
99		<p>(R)-9-ciclopropil-8-metoxi-7-(3-(metilamino)pirrolidi n-1-il)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	HCl	386, 5	<p>LCMS m/z calc. para $C_{19}H_{22}N_4O_3S$ 386 ([M]⁺); enc. 387 ([M+H]⁺, 100%).</p>	<p>δ 0.972-1.068 (2H, m), 1.170-1.239 (2H, m), 2.121-2.222 (1H, m), 2.389-2.479 (1H, m), 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).</p>	
100		<p>1-(9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxi-3,4-dioxo-2,3,4,9-tetrahidroazoisotial[5,4-b]quinolin-7-il)-4-metilpirrolidina-3-carbonitrila</p>	HCl	414, 5	<p>LCMS m/z calc. para $C_{20}H_{19}FN_4O_3S$ 414 ([M]⁺); enc. 415 ([M+H]⁺, 100%).</p>	<p>^{19}F RMN (DMSO-<i>d</i>₆) δ - 126.02 (s, 1F)</p>	<p>1H RMN (DMSO-<i>d</i>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)</p>

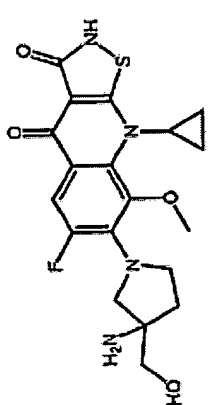
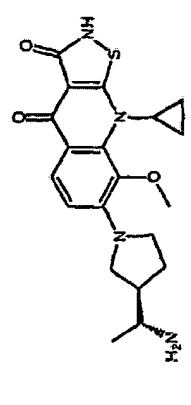
101		<p>(S)-9-ciclopropil-7-(3- ((ciclopropilamino) metil)pirrolidin -1-il)-8- metoxiisotiazol[5,4- b]quinolina- 3,4 (2H, 9H) -diona</p>	HCl	426, 5	<p>LCMS m/z (APCI) : calc. para C₂₂H₂₆FN₄O₃S ([M⁺]) 426; enc. 427 ([M+H]⁺) .</p>	<p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9.41 (br, 2H), 7.82 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.91 (br, 1H), 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, metoxi), 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)</p>
-----	---	---	-----	--------	--	---

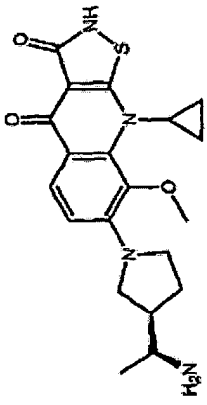
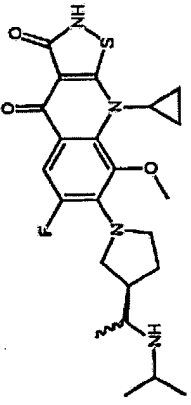
102		<p>(R)-7-(3-(1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl)-9-cyclopropyl-8-methoxyisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-dione</p>	HCl	400, 5	<p>LCMS m/z (APCI): calc. para $C_{20}H_{24}N_4O_3S$ ([M⁺]) 400; enc. 401 ([M+H]⁺).</p>	<p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.30 (br, 3H), 7.82 (d, J=9.0 Hz, 1H, ArH), 7.81 (d, J=9.0 Hz, 1H, ArH-epimero) 7.30 (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, metoxi), 3.47 (s, 3H, metoxi-epimero), 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, methyl), 1.28 (d, J=6.5 Hz, 3H, metil-epimero) 1.14 (m, 2H, c-Pr), 0.94 (m, 2H, c-Pr)</p>	
-----	---	--	-----	--------	--	---	--

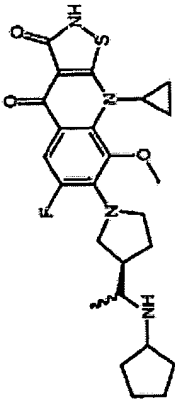
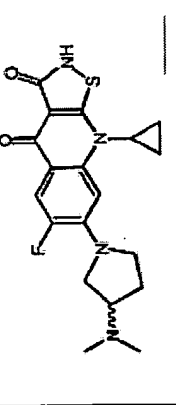
103		<p>(R)-9-ciclopropil-8-metoxi-7-(3-(1-(metilamino)etil)pirrolidin-1-yl)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	HCl	414, 5	<p>LCMS m/z (APCI): calc. para $C_{21}H_{26}N_4O_3S$ ($[M^+]$) 414; enc. 415 ($[M+H]^+$).</p>	<p>1H RMN (DMSO-d_6) δ 9.27 (br, 1H), 9.09 (br, 1H), 7.82 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, ArH), 7.81 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, ArH), 7.25 (br, 1H), epímero), 6.87 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, ArH), 6.84 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, ArH-epímero), 3.78 (m, 1H), 3.72-3.45 (m, 3H), 3.48 (s, 3H, metóxi), 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, metil), 1.28 (d, $J=6.6$ Hz, 3H, metil epímero), 1.14 (m, 2H, c-Pr), 0.93 (m, 2H, c-Pr)</p>	
104		<p>7-(3-(aminometil)azetidil-1-il)-9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	Sulfona	390, 4	<p>LCMS m/z calc. para $C_{18}H_{19}FN_4O_3S$ 390 ($[M^+]$); enc. 391 ($[M+H]^+$, 100%).</p>	<p>(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)</p>	

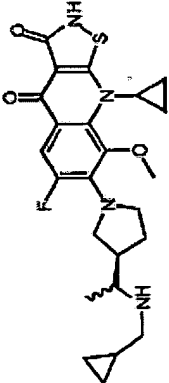
105		7-(3-aminoazetididin-1-yl)-9-cyclopropil-6-fluor-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona	Sulfona to de Me	376, 4	LCMS m/z calc. para C ₁₇ H ₁₇ FN ₄ O ₃ S 376 ([M ⁺]); enc. 377 ([M+H] ⁺ , 100%).	(DMSO-D ₆): δ 0.931-0.983 (2H, m), 1.123-1.192 (2H, m), 3.585 (3H, s), 3.739-3.824 (1H, m), 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-cyclopropil-7-(3-(etilamino)azetididin-1-il)-6-fluor-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona	Sulfona to de Me	404, 5	LCMS m/z calc. para C ₁₉ H ₂₁ FN ₄ O ₃ S 404 ([M ⁺]); enc. 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

107		<p>9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxi-7-(R)-1-(metilamino)etilpirrolidin-1-il)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	HCl	432, 5	<p>LCMS m/z (APCI): calc. para C₂₁H₂₅FN₄O₃S ([M⁺]) 432; enc. 433 ([M+H]⁺).</p>	<p>¹H RMN (DMSO-d₆) 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, metoxi), 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, metil), 1.14 (m, 2H, c-Pr), 0.96 (m, 2H, c-Pr)</p>	<p>¹⁹F RMN (DMSO-d₆) δ -125.4 (s, 1F)</p>
108		<p>9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxi-7-(R)-3-((S)-1-(metilamino)etil)pirrolidin-1-il)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	HCl	432, 5	<p>LCMS m/z (APCI): calc. para C₂₁H₂₅FN₄O₃S ([M⁺]) 432; enc. 433 ([M+H]⁺).</p>	<p>¹H RMN (DMSO-d₆) 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, metoxi), 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, metil), 1.14 (m, 2H, c-Pr), 0.95 (m, 2H, c-Pr)</p>	<p>¹⁹F RMN (DMSO-d₆) δ -125.4 (s, 1F)</p>

109		7 - (3-amino-3-(hidroximetil)pirroli din-1-il) -9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona	HCl	420,5	LCMS m/z calc. para C ₁₉ H ₂₁ FN ₄ O ₄ S 420 ([M ⁺]); enc. 421 ([M+H] ⁺ , 100%).	¹ H RMN (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, bis)	8-125.28
110		7 - ((R)-3-((R)-1-aminoetil)pirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona	HCl	400,5	LCMS (ACPI) : m/z calc. para C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₃ S ([M ⁺]) 400; enc. 401 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (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, metoxil), 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, metil) 1.18 (m, 2H, c-Pr), 0.93 (m, 2H, c-Pr)	

111		7 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - aminoetil)pirrolidin-1-il) - 9 - ciclopropil-8 - metoxiisotiazol [5, 4 - b]quinolina-3, 4 (2H, 9H) - diona	HCl	400, 5	<p>LCMS (ACPI) : m/z calc. para $C_{20}H_{24}N_4O_3S$ ([M⁺]) 400; enc. 401 ([M+ H]⁺).</p>	<p>¹H RMN (DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.20 (br, 3H), 7.84 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.65-3.78 (m, 1H), 3.65-3.45 (m, 3H), 3.48 (s, 3H, metoxi), 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, metil), 1.18 (m, 2H, c-Pr), 0.94 (m, 2H, c-Pr)</p>	
112		(R) - 9 - ciclopropil-6 - flúor-7 - (3 - (1 - (isopropilamino)etil)pirrolidin-1-il) - 8 - metoxiisotiazol [5, 4 - b]quinolina-3, 4 (2H, 9H) - diona	HCl	460, 6	<p>LCMS (ACPI) : m/z calc. para $C_{23}H_{29}FN_4O_3S$ ([M⁺]) 460; enc. 461 ([M+ H]⁺).</p>	<p>¹H RMN (DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.01 (br, 1H), 8.44 (br, 1H), 7.55 (d, J_{HF} = 14.0 Hz, 1H), 3.82-3.62 (m, 3H), 3.60-3.32 (m, 3H), 3.53 (s, 3H, metoxi), 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)</p>	<p>¹⁹F RMN (DMSO-<i>d</i>₆) δ -125.4 (s, 1F)</p>

113		(R) -7-(3-(1-(ciclopentilamino)etil)pirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona	HCl	486,6	LCMS (ACPI) : m/z calc. para $C_{25}H_{31}FN_4O_3S$ ($[M^+]$) 486; enc. 487 ($[M+H]^+$).	1H RMN (DMSO- d_6) δ 9.27 (br, 1H), 8.78 (br, 1H), 7.55 (d, $J_{HF} = 14.0$ Hz, 1H), 6.53 (br, 1H), 3.92-3.46 (m, 5H), 3.52 (s, 3H, metoxi), 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, metil), 1.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, metil-epimero), 1.16 (m, 2H, c-Pr), 0.94 (m, 2H, c-Pr)	^{19}F RMN (DMSO- d_6) δ 125.3 (s, 1F), 125.4 (s, 1F, epimero)
114		9-ciclopropil-7-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-6-flúor-isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona					

115		<p>(R)-9-ciclopropil-7-(3-(1-ciclopropilmetilamino)etil)pirrolidin-1-il)-6-flúor-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona</p>	HCl	509,0	<p>LCMS (ACPI) : m/z calc. para C₂₄H₂₉FN₄O₃S ([M⁺]) 472; enc. 473 ([M+ H]⁺).</p>	<p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9.08 (br, 1H), 8.82 (br, 1H), 7.55 (d, J_{HF} = 14.0 Hz, 1H), 3.81-3.62 (m, 2H), 3.61-3.46 (m, 2H), 3.52 (s, 3H, metoxi), 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, metil) 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H, metil-epímero), 1.13 (m, 2H, c-Pr), 0.94 (m, 2H, c-Pr), 0.58 (m, 2H, c-Pr), 0.39 (m, 2H, c-Pr)</p>	<p>¹⁹F RMN (DMSO-d₆) δ 125.4 (s, 1F)</p>
-----	---	---	-----	-------	--	---	--

EXEMPLO 9

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE COMPOSTOS

A atividade antimicrobiana dos compostos da invenção pode ser avaliada por diversos métodos, incluindo o ensaio visual da concentração inibidora mínima (MIC) apresentado a seguir. Esse ensaio determina a concentração mínima de composto necessária para inibir o crescimento de uma cepa bacteriana.

ENSAIO DA CONCENTRAÇÃO INIBIDORA MÍNIMA (MIC)

10 A atividade antibacteriana de célula inteira é determinada por microdiluição de caldo usando as condições recomendadas pelo NCCLS (veja "National Committee for Clinical Laboratory Standards". 2001. "Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 11th informational supplement". Vol. 21, N° 1, M100-S11. "National Committee for Clinical Laboratory Standards", Wayne, PA). Os compostos de teste são dissolvidos em DMSO e diluídos 1:50 em caldo de Mueller-Hinton II (Becton-Dickinson) para produzir uma solução de estoque de 256 mg/ml. Em uma placa de microtitulação de 96 poços, a solução de composto é diluída serialmente duas vezes em caldo de Mueller-Hinton II. Após os compostos serem diluídos, uma alíquota de 50 µl do organismo de teste (~1 x 10⁶ cfu/ml) é adicionada a cada poço da placa de microtitulação. As concentrações finais do teste variam de 0,125-128 µg/ml. As placas inoculadas são incubadas em ar ambiente a 37°C por 18 a 24 horas. Os organismos selecionados para o teste incluíam cepas de laboratório ATCC 29213 de *S. aureus* e ATCC 25922 de *E. coli* (cepas adquiridas da "American Type Culture Collection", Manassas,

15
20
25
30

VA), FQR700699 de *S. aureus* e 27853 de *Paeruginosa*. A concentração inibidora mínima (MIC) é determinada como a menor concentração do composto que inibia o crescimento visível do organismo de teste.

5 Os compostos 17-46, 49 e 52-113 foram testados nesse ensaio quanto à atividade antimicrobiana contra *S. Aureus*. Os compostos 17-42, 44-46, 49, 52-83, 85-103 e 105-113 exibiram valores de MIC de 1 micrograma/ml ou menos contra *S. Aureus*. Alguns desses compostos exibiram um valor de MIC
10 de 0,1 micrograma/ml ou menos contra *S. Aureus*, e alguns desses compostos também exibiram um valor de MIC de 0,01 micrograma/ml contra *S. Aureus*, quando testados nesse ensaio. Os compostos 17, 20, 22, 38-46, 49 e 52-113 foram testados nesse ensaio quanto à atividade antimicrobiana
15 contra *S. Aureus* resistente à meticilina. Os compostos 42, 52-57, 59, 63, 66-67, 70-71, 73-77, 87- 89, 92-95, 100, 102-103, 107-108 e 111-112 exibiram valores de MIC de 1 micrograma/ml ou menos contra *S. Aureus* resistente à meticilina. Os compostos 17-22, 26-46, 49, 52-58, 63, 67-
20 68, 70-90, 93-95 e 100-106 também foram testados nesse ensaio quanto à atividade antimicrobiana contra *E. coli*. Os compostos 17-22, 26-42, 44-46, 49, 52-58, 63, 67-68, 70-90, 93-95, 100-103 e 105-106 exibiram valores de MIC de 1 micrograma/ml ou menos contra *E. coli*.

25

EXEMPLO 10

COLORAÇÃO DE VIABILIDADE CELULAR COM AZUL ALAMAR

Para determinar se o efeito microcida observado contra *S. aureus* e *E. coli* é específico para células bacterianas, os compostos foram testados quanto aos efeitos sobre a
30 viabilidade celular em vários tipos de células humanas.

Inicialmente é determinada a densidade celular ótima por plaqueamento das células em uma placa-padrão de 96 poços de placas estéreis de cultura de tecido em 100 µl de meio, FBS 10%, em seis densidades celulares de 500 5 células/poço a 15.000 células/poço. Um poço sem células contendo somente meio é usado como controle. As células são incubadas a 37°C em uma incubadora de CO₂ 5% por 24 horas. Um volume de cultura de 10% (10 µl) de azul Alamar (Biosource, DAL1100, 100 ml) é então adicionado. As células 10 são incubadas a 37°C em uma incubadora de CO₂ 5%, e lidas em uma leitora de placas V, com excitação de 544 nm, emissão de 590 nm, em 3, 4 e 24 horas após a adição de azul Alamar. É feito um gráfico de número de células vs. alteração da fluorescência para determinar a linearidade do 15 sinal vs. número de células. A densidade ótima varia entre 500-15.000 células/poço, dependendo do tipo de célula específico. A densidade ótima é selecionada com base no maior número de células que ainda está na faixa de resposta linear.

20 *Determinação da citotoxicidade dos compostos*

As células são plaqueadas em densidade celular ótima em uma placa-padrão estéril de cultura de tecido de 96 poços, e incubadas a 37°C de um dia para o outro em uma incubadora de CO₂ 5%. Doze a 48 horas após o plaqueamento, 25 o meio é removido. As células são lavadas 1 ou 2 vezes com PBS 1X e recolocadas em meio fresco contendo o composto de teste em DMSO 1%. Vinte e quatro a 72 horas após a adição de composto, o meio é removido, e as células lavadas 1 a 2 vezes com PBS 1X. Meio fresco contendo um volume de 1/10 de 30 azul Alamar é então adicionado. As placas são incubadas 4

horas a 37°C em uma incubadora de CO₂ 5%, e lidas em uma leitora de placas Victor V, com excitação de 544 nm e emissão de 590 nm.

Os compostos são diluídos até 20 micromolar em DMSO 1% e meio, e testados em duplicata para se obter dados de citotoxicidade de uma única concentração. Oito pontos de concentração, de 0,78 micromolar a 100 micromolares, processados em duplicata, são usados para determinar os valores CC₅₀ da citotoxicidade. As células com DMSO 1% e meio são usadas como controle negativo, e compostos com uma CC₅₀ conhecida contra um tipo de célula em particular são usados como controles positivos.

É feito um gráfico da alteração da fluorescência vs. concentração de composto de teste para determinar a citotoxicidade do composto.

As condições do meio da amostra, as densidades ótimas de plaqueamento e compostos de controle positivo para dois tipos de células testados são apresentados na Tabela III.

Certos compostos apresentados nos Exemplos 1 a 8 exibem valores CC₅₀ acima de 10 µM contra cada uma das linhagens celulares listadas abaixo. Outros tipos de células que podem ser usados incluem, sem limitação, Balb/3TC, CEM-SS, HeLa, Hep2, HepG2, HT-29, MRC-5, SK-N-SH, U-87 MG, 293T e Huh-7. Compostos com um valor CC₅₀ acima de 50 µM são os preferidos. Compostos com um valor CC₅₀ acima de 100 µM são os mais preferidos.

TABELA III

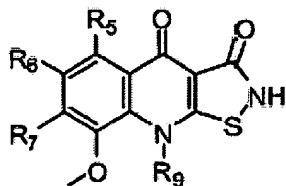
Linhagem celular	Meio	Densidade de plaqueamento	Controle positivo
------------------	------	---------------------------	-------------------

CHO (ovário de hamster chinês)	<p>1. Mistura nutriente F-12 (Gibco #11765-054) contendo FBS 10%, Pen Strep 1%, 1,5 g/l de bicarbonato de sódio</p> <p>2. Meio de McCoy's 5a, FBS 10% e PS/Gln</p>	7.000 células/poço	Terfenadina CC ₅₀ = 4,3 - 6,5 µM
Hep2 (carcinoma de laringe)	<p>Meio Essencial Mínimo - Meio Alfa (Gibco # 12571-063) contendo FBS 10%, Pen Strep 1%, 1,5 g/l de bicarbonato de sódio</p>	7.000 células/poço	Terfenadina CC ₅₀ = 3-5 µM

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado por ter fórmula A

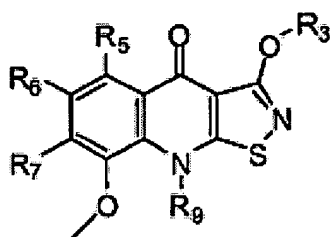
5



Fórmula A

ou um tautômero de fórmula B

10



Fórmula B

- 15 ou um sal farmacêuticamente aceitável de fórmula A ou fórmula B, em que

R₃ é hidrogênio, C₁-C₆ alquil, ou C₂-C₆ alcanoil;

R₅ é hidrogênio, hidroxil, amino, C₁-C₂ alquil, C₁-C₂ alcoxi, mono- ou di-(C₁-C₄ alquil)amino, ou mono- ou di-C₁-
20 C₄ alquilhidrazinil;

R₆ é hidrogênio, halogênio ou amino;

R₇ é um grupo heterocicloalquil ligado a nitrogênio, que tem 4 a 8 membros de anel, que incluem 0, 1 ou 2 heteroátomos de anel adicionais independentemente
25 escolhidos de N, O e S, ou

R₇ é um C₁-C₄ alquilamino ligado a nitrogênio substituído com um grupo heteroaril de 5 ou 6 membros que têm 1 ou 2 heteroátomos independentemente escolhidos de N, O e S, ou substituído com um grupo heterocicloalquil, que
30 tem 4 a 8 membros de anel, que incluem 1 ou 2 heteroátomos

de anel independentemente escolhidos de N, O e S;

R_7 é um grupo heterocicloalquil ou heterocicloalquenil ligado a nitrogênio, cada um deles tem 4 a 8 membros de anel, que incluem 0, 1 ou 2 heteroátomos de anel adicionais independentemente escolhidos de N, O e S, formando parte de um sistema bicíclico com um anel cicloalquil ou heterocicloalquil de 3 a 8 membros em orientação fundida ou espiro,

R_7 é um grupo heterocicloalquil de 6 membros ligado a nitrogênio, 0, 1 ou 2 heteroátomos de anel adicionais independentemente escolhidos de N, O e S, e em ponte com uma ponte de metileno ou etileno;

cada um dos R_7 é substituído com 0 ou 1 ou mais substituintes independentemente escolhidos de (a)

e 0 ou 1 substituintes escolhidos de (b); em que

(a) é escolhido de halogênio, hidroxil, amino, nitro, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_2 haloalquil, e C_1-C_2 haloalcoxi,

(b) é oxo, amino, ciano, hidroxil C_1-C_4 alquil, amino C_1-C_4 alquil, C_1-C_6 alquiltio, C_2-C_6 alcanoil, (mono- ou di- C_1-C_4 alquil)amino C_0-C_4 alquil, (C_3-C_7 cicloalquil) C_0-C_4 alquil, (C_3-C_7 cicloalquil)amino C_0-C_4 alquil, (C_3-C_7 cicloalquil) (C_1-C_4 alquil)amino C_0-C_4 alquil, (heterocicloalquil) C_0-C_4 alquil, ou (aril) C_0-C_4 alquil,

em que cada um de (b) outro que não oxo e ciano é substituído com 0 a 2 substituintes independentemente escolhidos de halogênio, hidroxil, amino, ciano, nitro, oxo, -COOH, -CONH₂, C_1-C_4 alquil, C_2-C_4 alquenil, C_2-C_4 alquinil, C_1-C_4 alcoxi, mono- e di- (C_1-C_4 alquil)amino, C_1-C_2 haloalquil, e C_1-C_2 haloalcoxi;

R₉ é C₁-C₄ alquil, ciclopropil, ou fenil, cada um desses é substituído com 0 a 3 substituintes independentemente escolhidos de halogênio, hidroxil, amino, C₁-C₂ alquil, C₁-C₂ alcoxi, mono- e di-(C₁-C₂)alquilamino, C₁-C₂ haloalquil, e C₁-C₂ haloalcoxi.

2. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ter fórmula A.

3. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₅ é hidrogênio, amino, mono- ou di-(C₁-C₂)alquilamino, ou mono- ou di-C₁-C₂ alquilhidrazinil.

4. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que R₅ é hidrogênio.

5. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R₆ é flúor ou hidrogênio.

6. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que R₆ é flúor.

7. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que R₇ é um grupo heterocicloalquil ligado a nitrogênio, que tem 4 a 8 membros de anel, incluindo 0, 1 ou 2 heteroátomos de anel adicionais independentemente escolhidos de N, O e S, cujo heterocicloalquil, que R₇ é substituído com 0 ou 1 ou mais substituintes independentemente escolhidos de (a) e 0 ou 1 substituintes escolhidos de (b); em que

(a) é escolhido de halogênio, hidroxil, amino, nitro, C₁-C₄ alquil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₂ haloalquil, e C₁-C₂ haloalcoxi,

(b) é oxo, amino, ciano, hidroxil C₁-C₄alquil, amino C₁-C₄alquil, C₁-C₆ alquiltio, C₂-C₆ alcanoil, (mono- ou di-

C₁-C₄ alquil)aminoC₀-C₄alquil, (C₃-C₇ cicloalquil)C₀-C₄alquil, (C₃-C₇ cicloalquilamino)C₀-C₄alquil, (C₃-C₇ cicloalquil)(C₁-C₄alquil)aminoC₀-C₄alquil, (hetero cicloalquil C₀-C₄alquil, ou (aril)C₀-C₄alquil,

5 em que cada um de (b) outro que não oxo e ciano é substituído com 0 a 2 substituintes independentemente escolhidos de halogênio, hidroxil, amino, ciano, nitro, oxo, -COOH, -CONH₂, C₁-C₄ alquil, C₂-C₄ alquênil, C₂-C₄ alquínil, C₁-C₄ alcoxi, mono- e di-(C₁-C₄alquil)amino, C₁-C₂ haloalquil, e C₁-C₂ haloalcoxi.

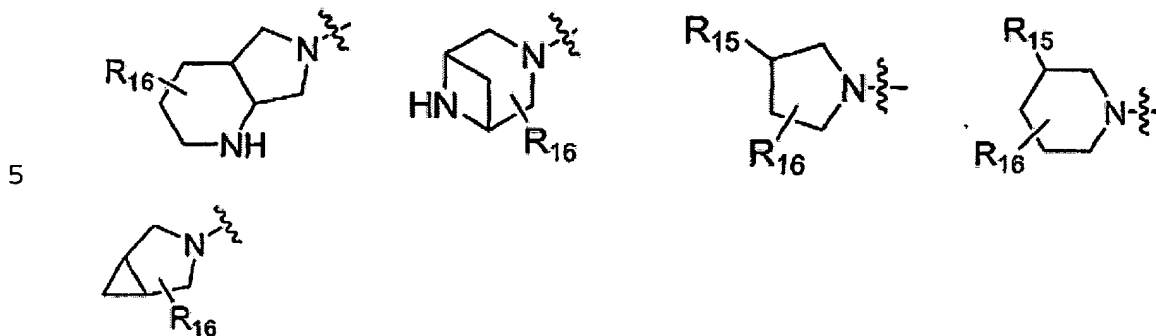
8. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R₇ é um grupo pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, ou azepanil substituído com substituído com 0 a 2 substituintes independentemente escolhidos de um ou mais de (a) e 0 ou 1 substituintes (b).

9. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que R₇ é um grupo pirrolidinil, que é substituído com 0 a 2 substituintes independentemente escolhidos de um ou mais de (a) e 0 ou 1 substituintes (b).

10. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que R₇ é grupo pirrolidinil substituído com um grupo (b) e opcionalmente substituído com 1 substituinte de metil ou halogênio em que (b) é oxo, amino, ciano, hidroxil C₁-C₄ alquil, amino C₁-C₄ alquil, C₂-C₄ alcanoil, (mono- ou di-C₁-C₄alquil)aminoC₀-C₄alquil, (C₃-C₇ cicloalquil) C₀-C₂ alquil substituído com amino, (C₃-C₇ cicloalquilamino) C₀-C₄alquil, ou (C₃-C₇ cicloalquil)(C₁-C₄ alquil)amino C₀-C₄alquil.

11. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 6,

caracterizado pelo fato de que R_7 é um grupo de fórmula



ou em que

10 R_{15} é (b); e

R_{16} é 0 ou 1 ou mais substituintes escolhidos de amino, hidroxil, cloro, flúor, metil, metoxil, trifluormetil, e trifluormetoxil.

15 12. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que R_{15} é oxo, amino, ciano, hidroxil C_1-C_4 alquil, amino C_1-C_4 alquil, C_2-C_4 alcanoil, (mono- ou di- C_1-C_4 alquilamino) C_0-C_4 alquil, (C_3-C_7 cicloalquil) C_0-C_2 alquil substituído com amino, (C_3-C_7 cicloalquilamino) C_0-C_4 alquil, ou (C_3-C_7 cicloalquil)(C_1-C_4 alquil)amino C_0-C_4 alquil.

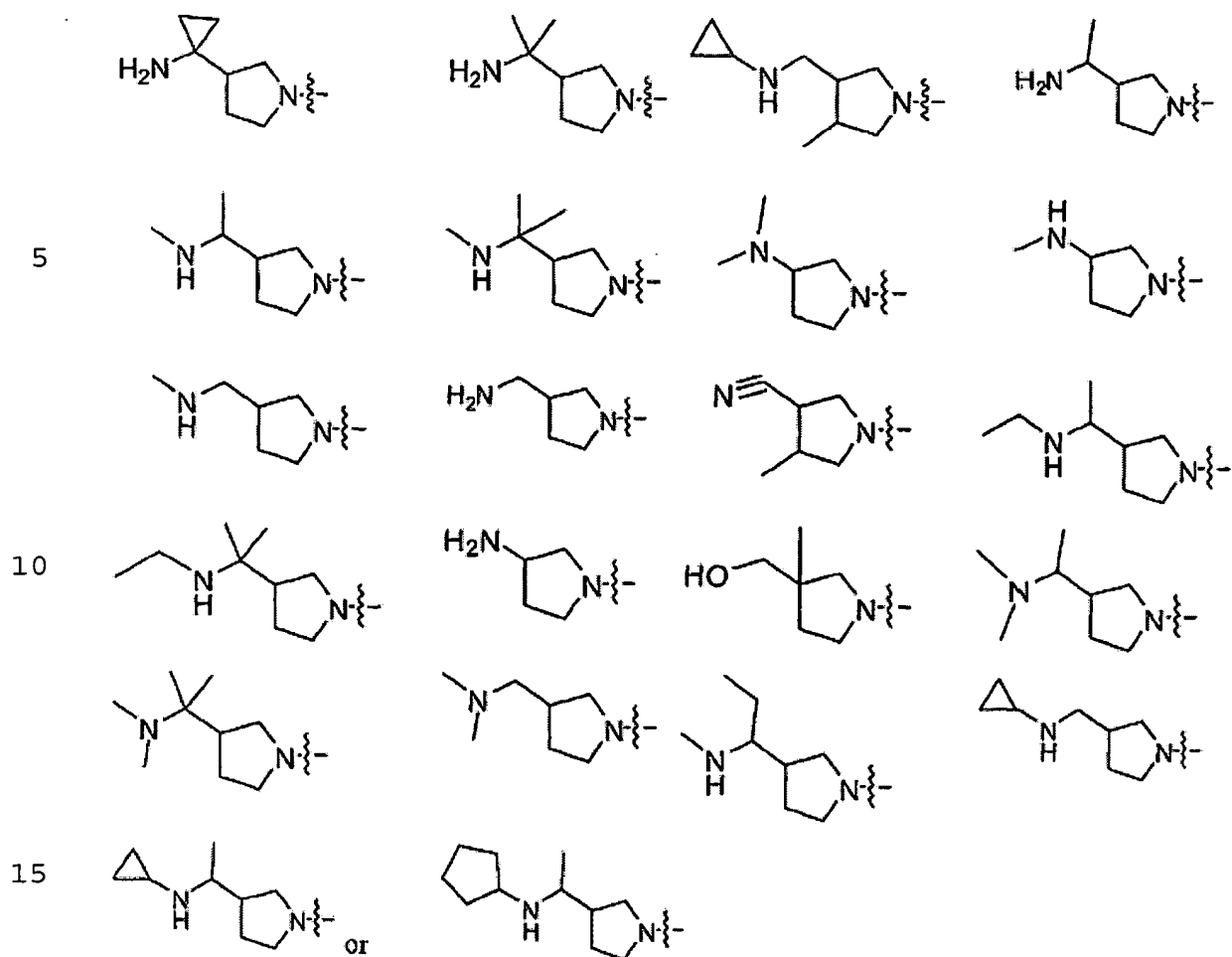
20

13. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que

R_{15} é oxo, ciano, hidroxil C_1-C_4 alquil, amino C_1-C_4 alquil, acetil, (mono- ou di- C_1-C_2 alquilamino) C_1-C_4 alquil, 25 ciclopropil substituído com amino, ou (C_3-C_7 cicloalquilamino) C_0-C_4 alquil; e

R_{16} é 0 ou 1 substituinte escolhido de hidroxil, amino, cloro, e metil.

14. Composto ou sal da reivindicação 6, caracterizado 30 pelo fato de que R_7 é



15. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que:

R₇ é um C₁-C₄ alquilamino ligado a nitrogênio substituído com um grupo heteroaril de 5 ou 6 membros que têm 1 ou 2 heteroátomos independentemente escolhidos de N, O e S, ou substituído com um grupo heterocicloalquil, que tem 4 a 8 membros de anel, que incluem 1 ou 2 heteroátomos de anel independentemente escolhidos de N, O e S;

25 cada um dos R₇ é substituído com 0 ou 1 ou mais substituintes independentemente escolhidos de (a) e 0 ou 1 substituintes escolhidos de (b).

16. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato de que

30 R₇ é C₁-C₄ alquilamino substituído com um piridil,

pirimidinil, piperazinil, piperidinil, ou morfolinil, cada um desses é substituído com 0, 1, ou 2 substituintes independentemente escolhidos de halogênio, hidroxil, amino, oxo, ciano, C₁-C₂ alquil, C₁-C₂ alcoxi, C₁-C₂ haloalquil, e
5 C₁-C₂ haloalcoxi.

17. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que

R₇ é C₁-C₂alquilamino substituído com piridil, piperazinil, piperidinil, ou morfolinil, cada um desses é
10 substituído com 0, 1, ou 2 substituintes independentemente escolhidos de halogênio, metil, e metoxil.

18. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que

R₇ é um grupo heterocicloalquil ou heterocicloalquênil
15 ligado a nitrogênio, cada um deles tem 4 a 8 membros de anel, que incluem 0, 1 ou 2 heteroátomos de anel adicionais independentemente escolhidos de N, O e S, formando parte de um sistema bicíclico com um anel cicloalquil ou heterocicloalquil de 3 a 8 membros em orientação fundida ou
20 espiro,

cada um dos R₇ é substituído com 0 ou 1 ou mais substituintes independentemente escolhidos de (a) e 0 ou 1 substituintes escolhidos de (b).

19. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 25 18, caracterizado pelo fato de que

R₇ é um grupo piperidinil, piperazinil, ou pirrolidinil, que é parte de um sistema bicíclico que tem um grupo C₃-C₄cicloalquil, dioxolanil, ou azetidil anexado a espiro, cujo sistema bicíclico é substituído com
30 0, 1, ou 2 substituintes independentemente escolhidos de

halogênio, hidroxí, amino, oxo, ciano, C₁-C₂ alquil, C₁-C₂ alcoxi, C₁-C₂ haloalquil e C₁-C₂ haloalcoxi.

20. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado** pelo fato de que R₇ é um heterocicloalquil ligado a nitrogênio de 5 ou 6 membros, que tem 0 ou 1 átomos de nitrogênio adicionais, cujo heterocicloalquil ligado a nitrogênio de 5 ou 6 membros é parte de um sistema de anel bicíclico que tem um C₃-C₆ cicloalquil fundido ou um heterocicloalquil fundido de 4 ou 6 membros contendo 1 átomo de nitrogênio, cujo sistema de anel bicíclico é substituído com 0, 1, ou 2 substituintes independentemente escolhidos de independentemente escolhidos de halogênio, hidroxí, amino, oxo, ciano, C₁-C₂ alquil, C₁-C₂ alcoxi, C₁-C₂ haloalquil e C₁-C₂ haloalcoxi.

21. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado** pelo fato de que o heterocicloalquil ligado a nitrogênio de 5 ou 6 membros que é parte de um sistema de anel bicíclico é um pirrolidinil ou piperidinil e é fundido a um C₃-C₆cicloalquil, pirrolidinil, ou piperidinil cujo anel bicíclico é substituído com 0, 1, ou 2 substituintes independentemente escolhidos de halogênio, metil e metoxi.

22. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 5 **caracterizado** pelo fato de que

R₉ é C₁-C₄ alquil ou ciclopropil, ou

R₉ é fenil substituído com 2 substituintes escolhidos de halogênio, hidroxí, amino, C₁-C₂ alquil, C₁-C₂ alcoxi, mono- e di-(C₁-C₂)alquilamino, C₁-C₂ haloalquil, e C₁-C₂ haloalcoxi.

23. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 22

caracterizado pelo fato de que R₉ é ciclopropil.

24. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é

9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxi-7-(piperazin-1-il)

5 isotiazol [5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona;

9-ciclopropil-7-(dimetilamino)-6-flúor-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona;

9-ciclopropil-8-metoxi-7-(4-metilpiperazin-1-il)isotiazol [5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona;

10 9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxi-7-(octahidropirrolo [3,4-b]piridin-6-il)isotiazol [5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona;

9-ciclopropil-7-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-6-flúor-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona;

15 (R)-7-(3-(2-aminopropan-2-il)pirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona;

(R)-7-(3-(2-aminopropan-2-il)pirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-
20 diona;

(R)-7-(3-(1-aminociclopropil)pirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona;

(R)-7-(3-(1-aminociclopropil)pirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-
25 diona;

7-(3-(2-aminopropan-2-il)pirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona;

30 (S)-7-(3-(2-aminopropan-2-il)pirrolidin-1-il)-9-

ciclopropil-6-flúor-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-
3,4 (2H,9H) -diona;

(R) -7- (3- (2-aminopropan-2-il)pirrolidin-1-il) -9-etil-
6-flúor-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4 (2H,9H) -diona;

5 (S) -7- (3- (2-aminopropan-2-il)pirrolidin-1-il) -9-
ciclopropil-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4 (2H,9H) -
diona;

9-etil-6-flúor-8-metoxi-7- (piperazin-1-il) isotiazol
[5,4-b]quinolina-3,4 (2H,9H) -diona;

10 (S) -7- (3- (aminometil)pirrolidin-1-il) -9-ciclopropil-6-
flúor-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4 (2H,9H) -diona;

(S) -7- (3- (aminometil)pirrolidin-1-il) -9-ciclopropil-8-
metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina 3,4 (2H,9H) -diona;

7- (3- (aminometil)pirrolidin-1-il) -9-ciclopropil-6-
15 flúor-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4 (2H,9H) -diona;

(R) -7- (3- (aminometil)pirrolidin-1-il) -9-ciclopropil-6-
flúor-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4 (2H,9H) -diona;

9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxi-7- ((4aS,7aS) -
octahidropirrolo [3,4-b]piridin-6-il) isotiazol [5,4-
20 b]quinolina-3,4 (2H,9H) -diona;

7- (3- (2-aminopropan-2-il) -2,2,5,5-tetradeuterado-
pirrolidin-1-il) -9-ciclopropil-6-flúor-8-
metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4 (2H,9H) -diona;

9-ciclopropil-8-metoxi-7- (piperazin-1-
25 il) isotiazol [5,4-b]quinolina-3,4 (2H,9H) -diona;

(R) -7- (3- (1-aminoetil)pirrolidin-1-il) -9-ciclopropil-
6-flúor-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4 (2H,9H) -diona;

(R) -9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxi-7- (3- (1-
(metilamino)etil)pirrolidin-1-il) isotiazol [5,4-b]quinolina-
30 3,4 (2H,9H) -diona;

(R)-9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxi-7-(3-(2-(metilamino)propan-2-il)pirrolidin-1-il)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona;

5 (R)-9-ciclopropil-7-(3-(1-(etilamino)etil)pirroliclin-1-il)-6-flúor-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona;

9-ciclopropil-8-metoxi-7-((4aR,7aR)-octahidropirrol[3,4-b]piridin-6-il)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona;

10 (R)-9-ciclopropil-8-metoxi-7-(3-(2-(metilamino)propan-2-il)pirrolidin-1-il)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona;

15 (R)-9-ciclopropil-7-(3-(1-(dimetilamino)etil)pirrolidin-1-il)-6-flúor-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona;

(R)-9-ciclopropil-7-(3-(2-(dimetilamino)propan-2-il)pirrolidin-1-il)-6-flúor-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona;

20 (S)-9-ciclopropil-7-(3-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-6-flúor-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona;

(S)-9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxi-7-(3-((metilamino)metil)pirrolidin-1-il)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona;

25 (S)-9-ciclopropil-7-(3-((ciclopropilamino)metil)pirrolidin-1-il)-6-flúor-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona;

30 (R)-9-ciclopropil-7-(3-(2-(etilamino)propan-2-il)pirrolidin-1-il)-6-flúor-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona;

(R)-7-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina 3,4(2H,9H)-diona;

9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxi-7((R)-3-((S)-1-(metilamino)propil)pirrolidin-1-il)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona;

9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxi-7((R)-3-((R)-1-(metilamino)propil)pirrolidin-1-il)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona;

(R)-9-ciclopropil-7-(3-(1-(ciclopropilamino)etil)pirrolidin-1-il)-6-flúor-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona;

(S)-9-ciclopropil-7-(3-(1-(ciclopropilamino)etil)pirrolidin-1-il)-6-flúor-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona;

7-(3-(aminometil)-4-metilpirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona;

(R)-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina 3,4(2H,9H)-diona;

(R)-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina 3,4(2H,9H)-diona;

(R)-9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxi-7-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)isotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona;

(R)-9-ciclopropil-8-metoxi-7-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)isotiazol[5,4-b]quinolina 3,4(2H,9H)-diona;

1-(9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxi-3,4-dioxo-2,3,4,9-tetrahidroisotiazol[5,4-b]quinolin-7-il)-4-metilpirrolidina-3-carbonitrila;

(S)-9-ciclopropil-7-(3-((ciclopropilamino)metil)

pirrolidin-1-il)-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-
3,4 (2H,9H) -diona;

(R)-7-(3-(1-aminoetil)pirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-
8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina 3,4 (2H,9H) -diona;

5 (R)-9-ciclopropil-8-metoxi-7-(3-(1-(metilamino)
etil)pirrolidin-1-il)isotiazol [5,4-b]quinolina-3,4 (2H,9H) -
diona;

7-(3-(aminometil)azetidín-1-il)-9-ciclopropil-6-flúor-
8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina 3,4 (2H,9H) -diona;

10 7-(3-aminoazetidín-1-il)-9-ciclopropil-6-flúor-8-
metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina 3,4 (2H,9H) -diona;

9-ciclopropil-7-(3-(etilamino)azetidín-1-il)-6-flúor-
8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina 3,4 (2H,9H) -diona;

15 9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxi-7-((R)-34(R)-1-
(metilamino)etil)pirrolidin-1-il)isotiazol [5,4-b]quinolina-
3,4 (2H,9H) -diona;

9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxi-7-((R)-3-((S)-1-
(metilamino)etil)pirrolidin-1-il)isotiazol [5,4-b]quinolina-
3,4 (2H,9H) -diona;

20 7-(3-amino-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-9-
ciclopropil-6-flúor-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-
3,4 (2H,9H) -diona;

7-((R)-3((R)-1-aminoetil)pirrolidin-1-il)-9-
ciclopropil-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4 (2H,9H) -
25 diona;

7-((R)-34(S)-1-aminoetil)pirrolidin-1-il)-9-
ciclopropil-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-3,4 (2H,9H) -
diona;

(R)-9-ciclopropil-6-flúor-7-(3-(1-isopropilamino)etil)
30 pirrolidin-1-il)-8-metoxiisotiazol [5,4-b]quinolina-

3,4(2H,9H)-diona; ou

(R)-7-(3-(1-(ciclopentilamino)etil)pirrolidin-1-il)-9-ciclopropil-6-flúor-8-metoxiisotiazol[5,4-b]quinolina-3,4(2H,9H)-diona.

5 25. Composição farmacêutica caracterizada por compreender um composto ou sal da reivindicação 1, junto com um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

10 26. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de que a composição é formulada como um fluido injetável, um aerossol, um creme, um gel, uma pílula, uma cápsula, um comprimido, um xarope, um adesivo transdérmico ou uma solução oftálmica.

15 27. Embalagem caracterizada por compreender a composição farmacêutica da reivindicação 25 em um recipiente e que também compreende instruções para uso da composição para tratar um paciente que sofre de uma infecção por microorganismo.

20 28. Embalagem, de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que as instruções são instruções para uso da composição para tratar um paciente que sofre de uma infecção bacteriana

25 29. Método para o tratamento ou prevenção de uma infecção bacteriana ou por protozoário caracterizado por compreender a administração a um paciente em necessidade desse de uma quantidade terapêuticamente eficaz de composto ou sal da reivindicação 1.

30 30. Método, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que a infecção é uma infecção por *S. Aureus* e o paciente é um paciente humano.

**8-METOXI-9H-ISOTIAZOL[5,4-B]QUINOLINA-3,4-DIONAS E
COMPOSTOS RELACIONADOS COMO AGENTES ANTIINFECCIOSOS**

A invenção fornece o composto e sais de fórmula (I) e (II), aqui revelados, que incluem compostos de fórmula (A) e Fórmula (B), tais compostos possuem atividade antimicrobiana útil. As variáveis R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 e R_9 mostradas nas Fórmulas A e B são aqui definidas. Certos compostos de fórmula (I) e Fórmula (II) aqui revelados são inibidores potentes e/ou seletivos da síntese de DNA bacteriano e da replicação bacteriana. A invenção também fornece composições antimicrobianas, que incluem composições farmacêuticas, que contêm um ou mais compostos de fórmula (I) ou fórmula (II) e um ou mais veículos, excipientes ou diluentes. Tais composições podem conter um composto de fórmula (I) ou fórmula (II) como o único agente ativo ou podem conter uma combinação de um composto de fórmula (I) ou fórmula (II) e um ou mais de outros agentes ativos. A invenção também fornece métodos para o tratamento de infecções microbianas em animais.