



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 340 484**

51 Int. Cl.:
C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03816120 .4**
96 Fecha de presentación : **04.11.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1560821**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.08.2005**

54 Título: **Agentes antibacterianos.**

30 Prioridad: **05.11.2002 US 423858 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.06.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.06.2010

73 Titular/es: **Glaxo Group Limited**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

72 Inventor/es: **Axten, Jeffrey, Michael;**
Miller, William, Henry y
Seefeld, Mark, Antony

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 340 484 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agentes antibacterianos.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a nuevos compuestos, a composiciones que los contienen y a su uso como agentes antibacterianos.

10 **Antecedentes de la invención**

La aparición de patógenos resistentes a una terapia antibiótica conocida, se está convirtiendo en un serio problema global en la asistencia sanitaria (Chu, *et al.*, (1996) *J. Med. Chem.*, 39: 3853-3874). Por tanto, existe la necesidad de descubrir nuevos antibióticos de amplio espectro, útiles para combatir organismos resistentes a múltiples fármacos. De manera importante, se ha descubierto ahora que determinados compuestos tienen actividad antibacteriana y, por lo tanto, pueden ser útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas en los mamíferos, en particular en los seres humanos.

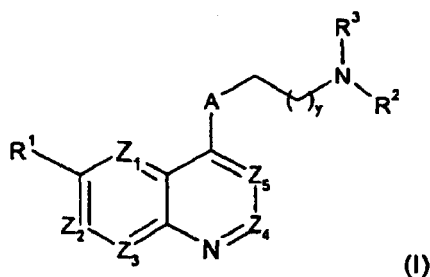
20 Los documentos WO99/37635, WO00/21948, WO00/21952, WO00/43383, WO00/78748, WO01/07433, WO01/07432, WO01/25227, WO0208224, WO0224684, PCT/GB01/05653, PCT/GB01/05661 y WO02040474 describen derivados de quinolina y naftiridina que tienen actividad antibacteriana.

25 **Sumario de la invención**

Esta invención comprende compuestos de la fórmula (I), según se describe aquí en lo que sigue, que son útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas. Esta invención es también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Esta invención es también un método para tratar infecciones bacterianas en los mamíferos, en particular en los seres humanos.

Descripción detallada de la invención

35 Esta invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



50

en la que:

55 uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y Z_5 es N, uno es CR^{1a} y el resto son CH, o uno o dos de Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y Z_5 son independientemente CR^{1a} y el resto son CH;

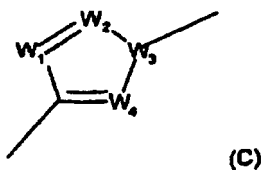
60 R^1 y R^{1a} son independientemente hidrógeno; hidroxilo; alcoxi (C_{1-6}) no sustituido o sustituido con alcoxi (C_{1-6}), amino, piperidilo, guanidino o amidino, estando cualquiera de ellos opcionalmente N-sustituido con uno o dos grupos alquilo (C_{1-6}), acilo o alquilsulfonilo (C_{1-6}), $CONH_2$, hidroxilo, alquiltio (C_{1-6}), heterocicliltio, heterocicliloxi, ariltio, ariloxi, aciltio, aciloxi o alquilsulfoniloxi (C_{1-6}); alquilo (C_{1-6}) sustituido con alcoxi (C_{1-6}); halógeno; alquilo (C_{1-6}); alquiltio (C_{1-6}); trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; ciano; azido; acilo; aciloxi; aciltio; alquilsulfonilo (C_{1-6}); alquilsulfóxido (C_{1-6}); arilsulfonilo; arilsulfóxido o un grupo amino, piperidilo, guanidino o amidino opcionalmente N-sustituido con uno o dos grupos alquilo (C_{1-6}), acilo o alquilsulfonilo (C_{1-6});

65 con la condición de que cuando Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y Z_5 son CR^{1a} o CH, entonces R^1 no es hidrógeno;

ES 2 340 484 T3

A es un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros sustituido o no sustituido de la fórmula (C):

5



10

en la que:

15 W_1 y W_2 se seleccionan cada uno independientemente entre N, O, S, y CR^8 ;

W_3 es N o C;

W_4 es N, O, S, o CR^8 ;

20

cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno; hidroxilo; halógeno; trifluorometilo; trifluorometoxi; ciano; nitro; azido; acilo; aciloxi; aciltio; amino; mono- y di-alquilo (C_{1-6})-amino; y alcoxi (C_{1-6}) sustituido y no sustituido, alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), aminocarbonilo, alquiltio (C_{1-6}), alquilsulfonilo (C_{1-6}), y alquilsulfóxido (C_{1-6});

25 R^2 es hidrógeno o alquilo (C_{1-6}) o alquenilo (C_{2-6}) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de:

amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo (C_{1-4}); carboxi; alcoxi (C_{1-4})-carbonilo; alquil (C_{1-4})-carbonilo; alquenilo (C_{2-4})-carbonilo; alqueno (C_{2-4})-carbonilo; aminocarbonilo, en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo (C_{1-4}), hidroxialquilo (C_{1-4}), aminocarbonil-alquilo (C_{1-4}), alquenilo (C_{2-4}), alquilsulfonilo (C_{1-4}), trifluorometilsulfonilo, alquenoilsulfonilo (C_{2-4}), alcoxi (C_{1-4})-carbonilo, alquil (C_{1-4})-carbonilo, alquenilo (C_{2-4})-carbonilo o alqueno (C_{2-4})-carbonilo; ciano; tetrazolilo; 3-hidroxi-3-ciclobuten-1,2-dion-4-ilo; 2,4-tiazolidindion-5-ilo; tetrazol-5-ilaminocarbonilo; 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo; halógeno; alquiltio (C_{1-4}); trifluorometilo; hidroxilo opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-4}), alquenilo (C_{2-4}), alcoxi (C_{1-4})-carbonilo, alquil (C_{1-4})-carbonilo, alquenilo (C_{2-4})-carbonilo, o alqueno (C_{2-4})-carbonilo; oxo; alquilsulfonilo (C_{1-4}); alquenoilsulfonilo (C_{2-4}); o aminosulfonilo (C_{1-4}) en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-4}) o alquenilo (C_{2-4});

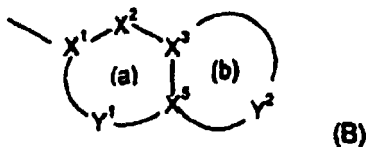
35

R^3 es un grupo -U- R^4 en el que

40 U se selecciona entre CH_2 , $C=O$ y SO_2 y

R^4 es un sistema de anillos bicíclico carbocíclico o heterocíclico sustituido o no sustituido (B):

45



50

que contiene hasta cuatro heteroátomos en cada anillo, en el que

55

el anillo (a) es aromático, y el anillo (b) es aromático o no aromático;

X^1 es C;

60

X^2 es N o CR^5 ;

X^3 y X^5 son C;

Y^1 es un grupo enlazador de 1 a 2 átomos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de N y CR^5 ;

65

Y^2 es un grupo enlazador de 2 a 6 átomos, siendo seleccionado cada átomo de Y^2 , independientemente, de N, NR^7 , O, $S(O)_x$, CO, CR^5 y CR^5R^6 ;

ES 2 340 484 T3

5 cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente de: hidrógeno; alquiltio (C₁₋₄); halógeno; carboxi-alquilo (C₁₋₄); haloalcoxi (C₁₋₄); haloalquilo (C₁₋₄); alquilo (C₁₋₄); alqueno (C₂₋₄); alcoxi (C₁₋₄)-carbonilo; formilo; alquil (C₁₋₄)-carbonilo; alqueno (C₂₋₄)-carbonilo; alqueno (C₂₋₄)-carbonilo; alquil (C₁₋₄)-carbonilo; alcoxi (C₁₋₄)-carbonilo-alquilo (C₁₋₄); hidroxil; hidroxialquilo (C₁₋₄); mercaptoalquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); nitro; ciano; carboxi; amino
10 o en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con alcoxi (C₁₋₄)-carbonilo, alquil (C₁₋₄)-carbonilo, alqueno (C₂₋₄)-oxicarbonilo, alqueno (C₂₋₄)-carbonilo, alquilo (C₁₋₄) o alqueno (C₂₋₄), y opcionalmente sustituido además con alquilo (C₁₋₄) o alqueno (C₂₋₄); o alqueno (C₂₋₆); alquilsulfonilo (C₁₋₄); alquilsulfonilo (C₂₋₄); o aminosulfonilo en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con alquilo (C₁₋₄) o alqueno (C₂₋₄); arilo; aril-alquilo (C₁₋₄); o arilalcoxi (C₁₋₄);

15 cada R⁷ es independientemente hidrógeno; trifluorometilo; alquilo (C₁₋₄) no sustituido o sustituido con hidroxil, alcoxi (C₁₋₆), alquiltio (C₁₋₆), halo o trifluorometilo; alqueno (C₂₋₄); arilo; aril-alquilo (C₁₋₄); arilcarbonilo; heteroarilcarbonilo; alcoxi (C₁₋₄)-carbonilo; alquil (C₁₋₄)-carbonilo; formilo; alquilsulfonilo (C₁₋₆); o aminocarbonilo, en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con alcoxi (C₁₋₄)-carbonilo, alquil (C₁₋₄)-carbonilo, alqueno (C₂₋₄)-carbonilo, alqueno (C₂₋₄)-carbonilo, alquilo (C₁₋₄) o alqueno (C₂₋₄), y opcionalmente sustituido además con alquilo (C₁₋₄) o alqueno (C₂₋₄); y

x es 0, 1 o 2;

20 y es 1 o 2;

donde, a menos que se defina lo contrario:

25 el término alquilo (C₁₋₆) cuando se usa solo o cuando forma parte de otros grupos (tal como el grupo “alcoxi”) significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxil, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, amidino, sulfonamido, alcoxi (C₁₋₆) no sustituido, trifluorometilo, aciloxil, guanidino, cicloalquilo (C₃₋₇) no sustituido, arilo, y heterocíclico;

30 el término alqueno (C₂₋₆) significa un grupo alquilo de 2 a 6 átomos de carbono, en el que un enlace sencillo carbono-carbono está reemplazado por un doble enlace carbono-carbono, opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxil, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, amidino, sulfonamido, alcoxi (C₁₋₆) no sustituido, trifluorometilo, aciloxil, guanidino, cicloalquilo (C₃₋₇) no sustituido, arilo, y heterocíclico;

35 el término cicloalquilo (C₃₋₇) se refiere a un sistema carbocíclico de tres a siete átomos de carbono, que puede contener hasta dos enlaces carbono-carbono insaturados, opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxil, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, amidino, sulfonamido, alcoxi (C₁₋₆) no sustituido, trifluorometilo, aciloxil, guanidino, cicloalquilo (C₃₋₇) no sustituido, arilo, y heterocíclico;

40 el término “heterocíclico” se refiere a un anillo sencillo o condensado, aromático o no aromático, que tiene de 4 a 7 átomos anulares en cada anillo y que contiene hasta cuatro hetero-átomos en cada anillo seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, cuyos anillos pueden estar no sustituidos o sustituidos en C con hasta tres grupos seleccionados de alquiltio (C₁₋₄); halógeno; carboxi-alquilo (C₁₋₄); haloalcoxi (C₁₋₄); haloalquilo (C₁₋₄); alquilo (C₁₋₄); alqueno (C₂₋₄); alcoxi (C₁₋₄)-carbonilo; formilo; alquil (C₁₋₄)-carbonilo; alqueno (C₂₋₄)-carbonilo; alqueno (C₂₋₄)-carbonilo; alquil (C₁₋₄)-carbonilo; alcoxi (C₁₋₄)-carbonil-alquilo (C₁₋₄); hidroxil; hidroxialquilo (C₁₋₄); mercapto-alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); nitro; ciano, carboxi; amino o aminocarbonilo opcionalmente sustituido como en los correspondientes sustituyentes de R³; alquilsulfonilo (C₁₋₄); alquilsulfonilo (C₂₋₄); o aminosulfonilo, en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con alquilo (C₁₋₄) o alqueno (C₂₋₄); arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C₁₋₄) o arilalcoxi (C₁₋₄) y grupos oxo; y donde un grupo amino forma parte de un anillo heterocíclico no aromático sencillo o condensado, y los sustituyentes opcionales en tales grupos amino sustituidos incluyen H; trifluorometilo; alquilo (C₁₋₄) opcionalmente sustituido con hidroxil, alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₆), halo o trifluorometilo; alqueno (C₂₋₄); arilo; arilalquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄)-carbonilo; alquil (C₁₋₄)-carbonilo; formilo; alquilsulfonilo (C₁₋₆); o aminocarbonilo, en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con alcoxi (C₁₋₄)-carbonilo, alquil (C₁₋₄)-carbonilo, alqueno (C₂₋₄)-carbonilo, alqueno (C₂₋₄)-carbonilo, alquilo (C₁₋₄) o alqueno (C₂₋₄), y opcionalmente sustituido además con alquilo (C₁₋₄) o alqueno (C₂₋₄);

55 el término “arilo” se refiere a fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con hasta cinco grupos seleccionados de alquiltio (C₁₋₄); halógeno; carboxi-alquilo (C₁₋₄); haloalcoxi (C₁₋₄); haloalquilo (C₁₋₄); alquilo (C₁₋₄); alqueno (C₂₋₄); alcoxi (C₁₋₄)-carbonilo; formilo; alquil (C₁₋₄)-carbonilo; alqueno (C₂₋₄)-carbonilo; alqueno (C₂₋₄)-carbonilo; alquil (C₁₋₄)-carbonilo; alcoxi (C₁₋₄)-carbonil-alquilo (C₁₋₄); hidroxil; hidroxialquilo (C₁₋₄); mercapto-alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); nitro; ciano; carboxi; amino o aminocarbonilo opcionalmente sustituido como en los correspondientes sustituyentes de R³; alquilsulfonilo (C₁₋₄); alquilsulfonilo (C₂₋₄); o aminosulfonilo, en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con alquilo (C₁₋₄) o alqueno (C₂₋₄); fenilo; fenilalquilo (C₁₋₄) o fenilalcoxi (C₁₋₄);

65 el término “acilo” se refiere a formilo y alquil (C₁₋₆)-carbonilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

ES 2 340 484 T3

También se incluyen en esta invención las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención.

La invención proporciona también una composición farmacéutica, en particular para uso en el tratamiento de infecciones bacterianas en los mamíferos, particularmente en los seres humanos, que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un método de tratamiento de infecciones bacterianas en los mamíferos, en particular en los seres humanos, comprende la administración a un mamífero que necesite dicho tratamiento de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente, Z_5 es CH o N, Z_3 es CH o CF y Z_1 , Z_2 y Z_4 son cada uno CH, o Z_1 es N, Z_3 es CH o CF, y Z_2 , Z_4 y Z_5 son cada uno CH.

Cuando R^1 o R^{1a} es alcoxi sustituido, es preferiblemente alcoxi (C_{2-6}) sustituido con amino, guanidino o amidino, opcionalmente N-sustituidos, o alcoxi (C_{1-6}) sustituido con piperidilo. Ejemplos adecuados de alcoxi R^1 y R^{1a} incluyen metoxi, trifluorometoxi, *n*-propiloxi, isobutiloxi, aminoetiloxi, aminopropiloxi, aminobutiloxi, aminopentiloxi, guanidinopropiloxi, piperidin-4-ilmetiloxi, ftalimido, pentiloxi o 2-aminocarbonilprop-2-oxi.

Preferiblemente, R^1 y R^{1a} son independientemente metoxi, aminoalquiloxi (C_{3-5}), guanidinoalquiloxi (C_{3-5}), piperidil-alquiloxi (C_{3-5}), nitro o halo; Más preferiblemente R^1 y R^{1a} son independientemente metoxi, aminoalquiloxi (C_{3-5}) o guanidinoalquiloxi (C_{3-5}). Lo más preferiblemente, R^1 es metoxi y R^{1a} es H, o cuando Z_3 es CR^{1a} , puede ser C-F.

Cuando Z_5 es CR^{1a} , R^{1a} es preferiblemente hidrógeno, ciano, hidroximetilo o carboxi, lo más preferiblemente hidrógeno.

Ejemplos de anillo (C) son pirrol, isopirrol, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, y oxadiazol, sustituidos y no sustituidos. Preferiblemente el anillo (C) es pirrol, tiofeno, furano, tiazol, o triazol, sustituido o no sustituido. Lo más preferiblemente el anillo (C) es triazol o tiazol.

Preferiblemente R^8 es hidrógeno o alquilo (C_{1-6}).

Preferiblemente, R^2 es hidrógeno; alquilo (C_{1-6}) sustituido con carboxi, hidroxi opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido o alcoxi (C_{1-6})-carbonilo; o alqueno (C_{2-6}) sustituido con alcoxi (C_{1-6})-carbonilo o carboxi. Los grupos más preferidos para R^2 son hidrógeno, carboximetilo, hidroxietilo, aminocarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilalilo y carboxialilo. El grupo R^2 más preferido es hidrógeno.

Preferiblemente en el anillo heterocíclico (B), Y^2 tiene 3-5 átomos, más preferiblemente 4 átomos, incluyendo NR^7 , O o S unido a X^5 y $NHCO$ unido a través de N a X^3 , u O o NH unido a X^3 . El anillo (a) es preferiblemente fenilo sustituido y no sustituido y piridina sustituida o no sustituida. Preferiblemente, el anillo (b) es piridina sustituida o no sustituida, dioxano, piperidina, morfolin-3-ona, tiomorfolin-3-ona, oxazolidin-2-ona, tiadiazol y tiazepan-5-ona. Ejemplos de grupos de anillo (B) incluyen los siguientes, sustituidos o no sustituidos: 1,1,3-trioxo-1,2,3,4-tetrahidro/6-benzo[1,4]tiazin-3-on-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilo, 3-sustituido-3H-benzooxazol-2-on-6-ilo, 3-sustituido-3H-benzooxazol-2-tion-6-ilo, 3-sustituido-3H-benzotiazol-2-on-6-ilo, 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-ilo (3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo), 4H-benzo[1,4]tiazin-3-on-6-ilo (3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo), 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-ilo, 4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]tiazepin-7-ilo, 5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 1H-pirido[2,3-b][1,4]tiazin-2-on-7-ilo (2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b]tiazin-7-ilo), 2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]tiazin-7-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b]tiazin-7-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-on-7-ilo, 3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-on-7-ilo, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-on-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilo, 2-oxo-3,4-dihidro-1H-[1,8]naftiridin-6-ilo, 4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-on-6-ilo, 4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-on-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridin-7-ilo, 1H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-2-on-7-ilo, y 6-fluoro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-7-ilo.

R^5 y R^6 se seleccionan preferiblemente, independientemente, de hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi (C_{1-4}), trifluorometoxi, nitro, ciano, arilalcoxi (C_{1-4}) y alquilsulfonilo (C_{1-4}). Más preferiblemente R^5 y R^6 son ambos hidrógeno.

Más preferiblemente cada R^5 se selecciona de hidrógeno, cloro, fluoro, hidroxi, metoxi, trifluorometoxi, benciloxi, nitro, ciano y metilsulfonilo. Lo más preferiblemente R^6 se selecciona de hidrógeno, flúor o nitro.

R^7 es preferiblemente H si está en el anillo (a) o en adición alquilo (C_{1-4}) tal como metilo o isopropilo cuando está en el anillo (b). Más preferiblemente, en el anillo (b) R^7 es H cuando NR^7 está unido a X^3 y alquilo (C_{1-4}) cuando NR^7 está unido a X^5 .

ES 2 340 484 T3

Los ejemplos más preferidos de R⁴ son:

4H-benzo[1,4] tiazin-3-on-6-ilo,

5 4H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-on-6-ilo,

4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-on-6-ilo,

1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridin-7-ilo,

10 1H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-2-on-7-ilo,

4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-ilo, y

15 6-fluoro-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-7-ilo.

Los compuestos preferidos de esta invención son:

20 {3-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)[1,2,3]triazol-1-il]-propil} amida de ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-sulfónico y dihidrocloruro de 6-[(2-{4-[6-(metoxi)-1,5-naftiridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}etil)amino]metil}-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3(4H)-ona; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 Ejemplos de alquilo (C₁₋₆) incluyen grupos metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo.

Ejemplos de alqueno (C₂₋₆) incluyen etileno, 1-propeno, 2-propeno, 1-buteno, 2-buteno, isobuteno y los diferentes pentenos y hexenos isoméricos. Están incluidos los isómeros tanto *cis* como *trans*.

30 Ejemplos de cicloalquilo (C₃₋₇) incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexeno, ciclohexilo, ciclohexenilo y cicloheptilo.

Halo o halógeno incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

35 Los restos haloalquilo incluyen 1-3 átomos de halógeno.

Cada anillo heterocíclico tiene preferentemente 5 o 6 átomos en el anillo. Un sistema de anillos heterocíclicos condensados puede incluir anillos carbocíclicos y sólo necesita incluir un anillo heterocíclico.

40 Los compuestos dentro de la invención que contienen un grupo heterocíclico pueden existir en dos o más formas tautoméricas dependiendo de la naturaleza del grupo heterocíclico; todas estas formas tautoméricas se incluyen dentro del alcance de la invención.

Los grupos arilo preferiblemente pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos.

45 Algunos de los compuestos de esta invención se pueden cristalizar o recristalizar en disolventes, tales como disolventes acuosos y orgánicos. En estos casos se pueden formar solvatos. Esta invención incluye dentro de su alcance los solvatos estequiométricos incluyendo hidratos, así como los compuestos que contienen cantidades variables de agua que se pueden producir mediante procesos tales como la liofilización.

50 Como los compuestos de la fórmula (I) están destinados al uso en composiciones farmacéuticas, será fácil entender que se proporcionan todos ellos en forma sustancialmente pura, por ejemplo con una pureza de al menos 60%, más adecuadamente de al menos 75% y preferiblemente de al menos 85%, especialmente de al menos 98% (los porcentajes se dan en una base ponderal). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden utilizar para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener al menos 1%, de forma más adecuada al menos 5% y preferiblemente de 10% a 59% de un compuesto de la fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

60 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) mencionados antes incluyen la forma básica libre o sus sales de adición de ácidos o de amonio cuaternario, por ejemplo sus sales con ácidos minerales, por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos acético, fumárico, succínico, maleico, cítrico, benzoico, *p*-toluenosulfónico, metanosulfónico, naftalenosulfónico o tartárico.

65 Algunos de los compuestos de la fórmula (I) mencionados anteriormente pueden estar en forma de isómeros ópticos, por ejemplo diastereoisómeros y mezclas de isómeros en todas las proporciones, por ejemplo mezclas racémicas. La invención incluye todas estas formas, en particular las formas isoméricas puras.

Las diferentes formas isoméricas se pueden separar o resolver entre sí mediante métodos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener mediante métodos sintéticos convencionales o mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica.

5 Determinados reactivos están abreviados en la presente memoria. DCC se refiere a la dicitlohexilcarbodiimida, DMAP se refiere a la dimetilaminopiridina, DIEA se refiere a la diisopropiletilamina, EDC se refiere al hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, HOBt se refiere al 1-hidroxibenzotriazol, THF se refiere al tetrahidrofurano, DIEA se refiere a la diisopropiletilamina, DEAD se refiere al azodicarboxilato de dietilo, PPh₃ se refiere a la trifenilfosfina, DIAD se refiere al azodicarboxilato de diisopropilo, DME se refiere al dimetoxietano, DMF se refiere a la dimetilformamida, NBS se refiere a la N-bromosuccinimida, Pd/C se refiere a un catalizador de paladio sobre carbono, PPA se refiere al ácido polifosfórico, DPPA se refiere a la difenilfosforilazida, BOP se refiere al hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio, HF se refiere al ácido fluorhídrico, TEA se refiere a la trietilamina, TFA se refiere al ácido trifluoroacético, y PCC se refiere al clorocromato de piridinio.

15 Los compuestos de la presente invención se prepararon por los métodos ilustrados en los esquemas I y II.

Esquema 1

20

25

30

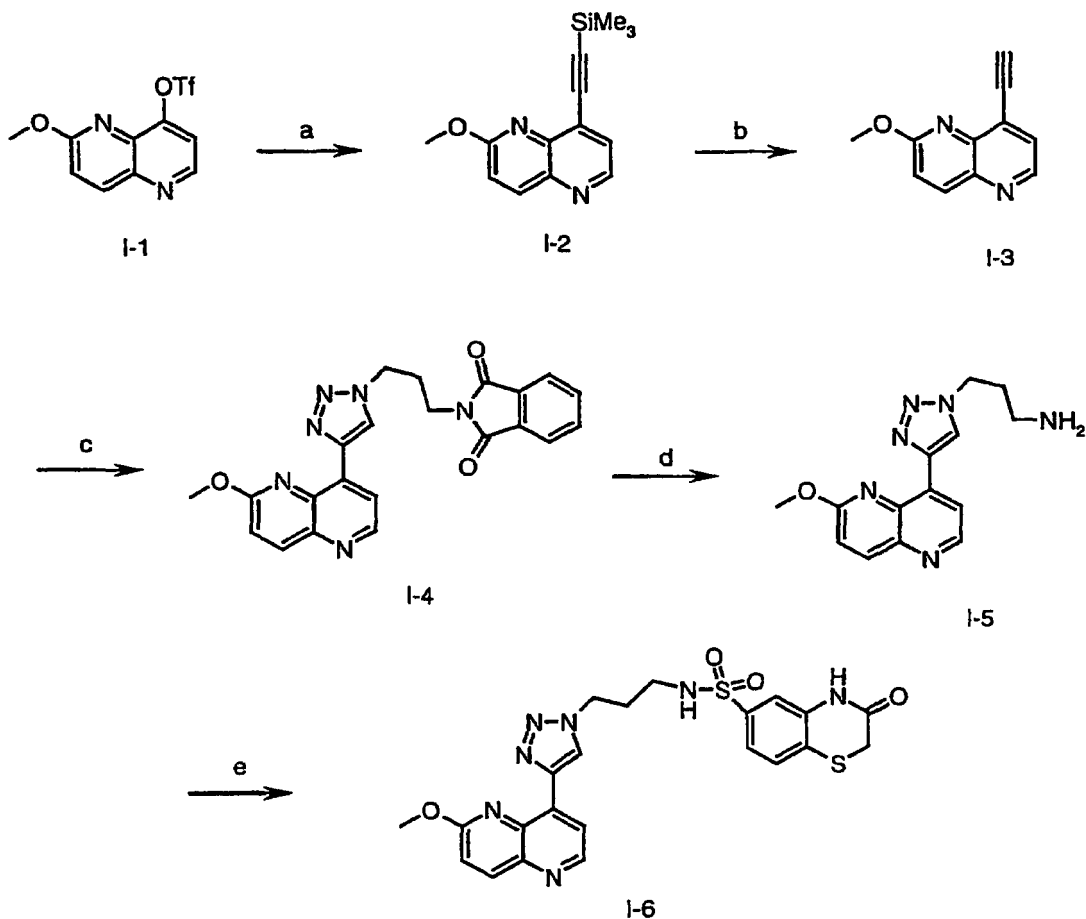
35

40

45

50

55

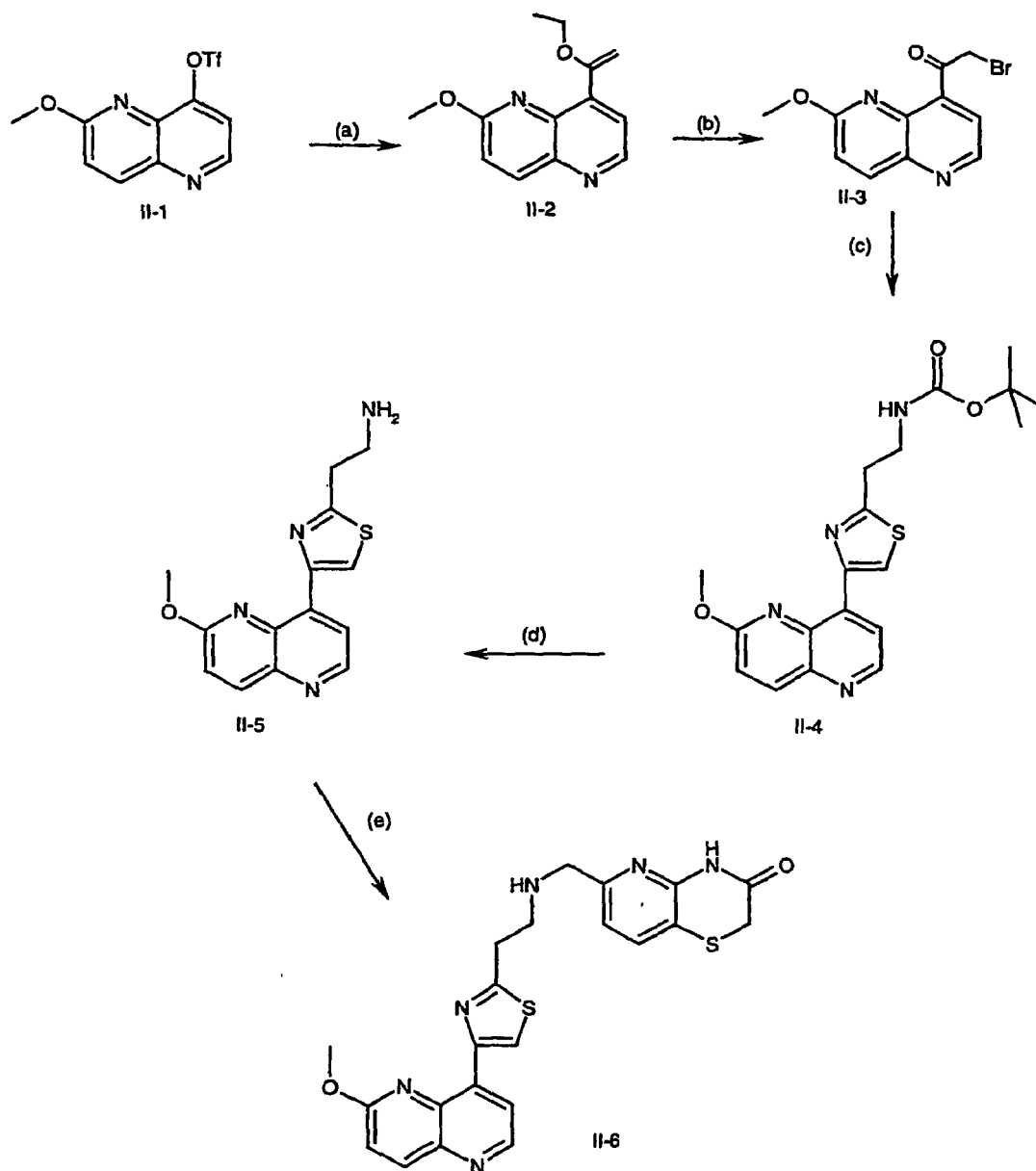


60 Reactivos y condiciones: (a) Trimetilsililacetileno, CuI, PdCl₂(PPh₃)₂, Et₃N, CH₂Cl₂; (b) K₂CO₃, CH₃OH; (c) 2-(3-azidopropil)isoindol-1,3-diona, tolueno; (d) N₂H₄·H₂O, EtOH; (e) cloruro de 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-sulfonilo, CHCl₃, Et₃N.

65 Se hace reaccionar el triflato (I-1) en condiciones de acoplamiento de Sonogashira (Sonogashira, K.; Tohda, Y; Hagihara, N. Tetrahedron Lett. 1975, pp. 4467-4470) con un haluro aromático o triflato aromático para obtener el compuesto I-2. La separación del grupo protector trimetilsililo se realiza en condiciones básicas para dar el alquino I-3. El uso de grupos protectores para enmascarar la funcionalidad reactiva es bien conocido por los expertos en la técnica, y otros grupos protectores están listados en volúmenes estándar de referencia, tales como Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" (publicado por Wiley-Interscience). El derivado de alquino terminal se hace reaccionar

entonces con una azida en condiciones de ciclación térmica para dar el triazol I-4. La separación del grupo protector ftalamida se consigue utilizando hidrazina u otros reactivos adecuados como se describen en Greene, referenciado anteriormente, para obtener la amina libre I-5. Se hace reaccionar entonces la amina con un electrófilo adecuado tal como un cloruro de arilsulfonilo para formar la sulfonamida I-6. Por ejemplo, el cloruro de 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-sulfonilo se convierte en una sulfonamida por reacción con una amina en disolventes apróticos tales como DMF, CH₂Cl₂, CH₃CN y utilizando una base añadida, tal como trietilamina (Et₃N), diisopropiletilamina ((i-Pr)₂NEt), o K₂CO₃ para buscar el ácido formado *in situ*. Se conocen muchos métodos adicionales para las formaciones de sulfonamida, y se pueden encontrar en los libros estándar de referencia, tales como "Compendium of Organic Synthetic Methods", Vol. I-VI (publicado por Wiley-Interscience).

Esquema II



10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Reactivos y condiciones: (a) butil-vinil-éter, acetato de paladio (II), 1,3-bis(difenilfosfino)propano, Et₃N, DMF; (b) N-bromosuccinimida, THF, H₂O; (c) (3-amino-3-tioxopropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo, etanol, NaHCO₃; (d) ácido trifluoroacético; (e) metanol/dimetilformamida/ácido acético, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-carbaldehído, cianoborohidruro de sodio.

Se hace reaccionar el triflato (II-1) en condiciones de acoplamiento de Heck para obtener el compuesto II-2, (para una revisión, véase Beletskaya, Irina P.; Cheprakov, Andrei V., Chemical Reviews (Washington, D. C.) (2000), 100

ES 2 340 484 T3

(8), 3009-3066). La reacción del éter vinílico II-2 con N-bromosuccinimida en condiciones acuosas da la bromometilcetona II-3 (véase por ejemplo, Dhar, T.G. *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry (2002), 45(11), 2127-2130). Ésta se hace reaccionar con (3-amino-3-tioxopropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo según las condiciones estándar de condensación de tiazol para dar el compuesto II-4 (véase por ejemplo Ikemoto, N. *et al.*, Tetrahedron (2003), 59(8), 1317-1325). El grupo protector *tert*-butiloxicarbonilo se separa en condiciones estándar (ácido trifluoroacético, seguido por tratamiento con solución acuosa de bicarbonato de sodio) para dar el compuesto II-5. Se hace reaccionar entonces la amina con el aldehído en una reacción de alquilación reductora utilizando cianoborohidruro de sodio para dar el compuesto II-6.

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen aquellas que se encuentran en una forma adaptada para su uso oral, tópico o parenteral y se pueden utilizar para el tratamiento de infecciones bacterianas en los mamíferos, incluyendo los seres humanos.

15 Los compuestos antibióticos de acuerdo con la invención se pueden formular para administración por cualquier vía conveniente para usar en medicina humana o veterinaria, por analogía con otros antibióticos.

20 La composición se puede formular para administración por cualquier vía, tal como oral, tópica o parenteral. Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, comprimidos para chupar, cremas o preparaciones líquidas, tales como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.

25 Las formulaciones tópicas de la presente invención se pueden presentar como, por ejemplo, pomadas, cremas o lociones, pomadas para los ojos y colirios o gotas para el oído, vendas impregnadas y aerosoles y pueden contener aditivos convencionales apropiados tales como conservantes, disolventes para ayudar en la penetración del fármaco y emolientes en las pomadas y cremas.

30 Las formulaciones pueden contener también vehículos convencionales compatibles, tales como bases de cremas o pomadas y etanol o alcohol olefílico para las lociones. Tales vehículos pueden estar presentes en cantidades de aproximadamente 1% hasta aproximadamente 98% de la formulación. Más usualmente constituirán hasta aproximadamente 80% de la formulación.

35 Los comprimidos y cápsulas para la administración oral pueden estar en forma de presentación de dosis unitarias, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas de relleno, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la preparación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo almidón de patata; o agentes humectantes aceptables, tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos se pueden recubrir de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica clásica. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma, por ejemplo, de suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas hidrogenadas comestibles, agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendras, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol, o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo *p*-hidroxibenzoato de metilo o de propilo o ácido sórbico, y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

Los supositorios contendrán bases de supositorio convencionales, por ejemplo, manteca de cacao u otro glicérido.

50 Para la administración parenteral, las formas de dosificación unitarias fluidas se preparan utilizando el compuesto y un vehículo estéril, preferiblemente agua. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración utilizada, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de soluciones, el compuesto se puede disolver en agua para inyección y esterilizar mediante filtración antes de introducirlo en un vial o ampolla adecuado y sellarlo.

55 De forma ventajosa, en el vehículo se pueden disolver agentes tales como un anestésico local, conservantes y agentes tamponantes. Para mejorar la estabilidad, se puede congelar la composición después de introducida en el vial, y se puede eliminar el agua bajo vacío. Después se cierra herméticamente el polvo liofilizado seco en el vial y se puede proporcionar un vial adjunto de agua para inyección, para reconstituir el líquido antes del uso. Las suspensiones parenterales se preparan esencialmente de la misma manera, salvo que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la esterilización no se puede efectuar por filtración. El compuesto se puede esterilizar mediante exposición a óxido de etileno antes de ser suspendido en el vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

60 Las composiciones pueden contener desde 0,1% en peso, preferiblemente 10-60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. Cuando las composiciones comprenden unidades de dosificación, cada unidad contendrá preferiblemente de 50 a 500 mg del ingrediente activo. La dosificación empleada para el tratamiento de un humano adulto se encontrará preferiblemente dentro del intervalo de 100 a 3000 mg diarios, por ejemplo 1500 mg diarios dependiendo de la vía y de la frecuencia de administración. Tal dosis corresponde a 1,5-50 mg/kg por día. De forma adecuada, la dosificación es de 5 mg/kg a 20 mg/kg diarios.

ES 2 340 484 T3

No se han indicado efectos toxicológicos cuando se administra un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus ésteres hidrolizables *in vivo* en el intervalo de dosificación mencionado anteriormente.

5 El compuesto de la fórmula (I) puede ser el único agente terapéutico en las composiciones de la invención o se puede emplear una combinación con otros antibióticos o con un inhibidor de la β -lactamasa.

Los compuestos de la fórmula (I) son activos contra un amplio campo de organismos incluyendo organismos tanto Gram-negativos como Gram-positivos.

10

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de ciertos compuestos de la fórmula (I) y la actividad de ciertos compuestos de la fórmula (I) contra diversos organismos bacterianos.

15 Actividad biológica

Análisis de la actividad antimicrobiana

La actividad antimicrobiana en células enteras se determinó mediante microdilución de caldo utilizando el procedimiento recomendado por Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Documento M7-A4, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically". Los compuestos se ensayaron en diluciones dobles seriadas en un intervalo desde 0,016 hasta 64 mcg/mL. Se evaluaron los compuestos frente a un panel de organismos Gram-(+), incluyendo *Staphylococcus aureus* WCUH29, *Streptococcus pneumoniae* 1629, *Enterococcus faecalis* 2, y además, se evaluaron los compuestos frente a un panel de cepas Gram-(-) incluyendo, *Haemophilus influenzae* NEMC1, *E. coli* 7623 y AcrABEFD. Se determinó la concentración inhibidora mínima (MIC) como la concentración más baja del compuesto que inhibió el crecimiento visible. Se utilizó un lector de espejo para ayudar a determinar el punto final de la MIC.

Un experto en la técnica debe considerar a cualquier compuesto con una MIC de menos de 64 μ g/mL como un compuesto líder potencial. Preferiblemente, los compuestos utilizados en los análisis antimicrobianos de la presente invención tienen un valor de MIC inferior a 16 μ g/mL.

30

Parte experimental

35

Generalidades

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (^1H NMR) se registraron a 300 MHz, y los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (δ) hacia abajo del campo del patrón interno de tetrametilsilano (TMS). Las abreviaturas para los datos de NMR son las siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, app = aparente, br= ancho. J indica la constante de acoplamiento de NMR medida en hertzios. CDCl_3 es deuterioclороformo, DMSO- d_6 es hexadeuteriodimetilsulfóxido y CD_3OD es tetradeuteriometanol. Los espectros de masas se obtuvieron utilizando técnicas de ionización por electropulverización (ES). Los análisis elementales se realizaron por Quantitative Technologies Inc., Whitehouse, NJ. Los puntos de fusión se obtuvieron con un aparato de punto de fusión Thomas-Hoover y están sin corregir. Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados. Para la cromatografía de capa fina se usaron placas de capa fina E. Merck Silica Gel 60 F-254. La cromatografía de tipo "resolución instantánea" se llevó a cabo en gel de sílice E. Merck Kieselgel 60 (malla 230-400). Se realizó la HPLC analítica en sistemas cromatográficos de Beckman. Se realizó la HPLC de preparación utilizando sistemas cromatográficos Gilson. ODS se refiere a un soporte cromatográfico de gel de sílice modificado con octadecilsililo. YMC ODS-AQ[®] es un soporte cromatográfico de ODS y es una marca comercial registrada de YMC Co. Ltd., Kyoto, Japón. PRP-1[®] es un soporte cromatográfico polimérico (estireno-divinilbenceno) y es una marca comercial registrada de Hamilton Co., Reno, Nevada. Celite[®] es un auxiliar de filtración compuesto de sílice de diatomeas lavada al ácido y es una marca comercial registrada de Manville Corp., Denver, Colorado.

55

Preparación 1

Preparación de éster de ácido 1,1,1-trifluorometanosulfónico y 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilo

60 a) 4-Hidroxi-6-metoxi-[1,5]-naftiridina

Se agitó 5-amino-2-metoxipiridina (55,0 g, 0,44 mol) en metanol (1000 mL) con propiolato de metilo (40 mL, 0,44 mol) durante 48 horas, después se evaporó y el producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano) seguido por recristalización en diclorometano-hexano (44,6 g, 48%). El éster insaturado (10,5 g, 0,05 mol) en Dowtherm A caliente (50 mL) se añadió a lo largo de 3 minutos a Dowtherm A a reflujo, y después de 20 minutos adicionales a reflujo se enfrió la mezcla y se vertió sobre éter dietílico. Se filtró el precipitado para dar un sólido blanco (6,26 g, 70%).

65

ES 2 340 484 T3

b) Éster de ácido 1,1,1-trifluorometanosulfónico y 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilo

Se enfrió en hielo 4-hidroxi-6-metoxi-[1,5]naftiridina (10 g, 0,057 mol) en diclorometano (200 mL) que contiene 2,6-lutidina (9,94 mL, 0,086 mol) y 4-dimetilaminopiridina (0,07 g, 0,0057 mol) y se trató con anhídrido trifluorometanosulfónico (10,5 mL, 0,063 mol). Después de agitación durante 2,5 horas se lavó la mezcla con solución de cloruro de amonio saturado, se secó, se evaporó y se purificó sobre gel de sílice (diclorometano) para dar un sólido amarillo claro (13,2 g, 75%). LC-MS (ES) m/e 309 (M+H)⁺.

10 Preparación 2

Preparación de cloruro de 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-sulfonilo

Se añadió cuidadosamente 4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona pulverizada (7,0 g), en porciones (a lo largo de 20 minutos), a ácido clorosulfónico (15 mL), enfriado en hielo. Después de 1 hora, se dejó que la solución azul se calentara a temperatura ambiente y se calentó a 45°C durante 2 horas, se enfrió y se vertió sobre hielo. Se recogió el sólido, se lavó con agua, y hexano, y se secó a vacío, para dar un sólido blanco (7,0 g): LC-MS (ES) m/e 263 (M)⁺.

20 Ejemplo 1

Preparación de {3-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-propil}amida de ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-sulfónico

25 a) 2-Metoxi-8-trimetilsilaniletinil-[1,5] naftiridina

Se disolvió parcialmente éster de ácido 1,1,1-trifluoro-metanosulfónico y 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilo (10 g, 32 mmol) en trietilamina (80 mL) y se añadió diclorometano en pequeñas porciones hasta que se disolvió completamente el sólido. Se desgasificó la solución resultante y se purgó con nitrógeno, después se trató con (trimetilsilil)acetileno (5 mL, 36 mmol), cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II) (456 mg, 0,65 mmol), y yoduro de cobre(I) (125 mg, 0,65 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción hasta casi sequedad, después se redisolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Se separó por filtración el material insoluble y la capa acuosa se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El aceite espeso de color pardo resultante se utilizó sin purificación adicional. LC-MS (ES) m/e 257 (M+H)⁺.

35 b) 8-Etinil-2-metoxi-[1,5]naftiridina

Una solución de 2-metoxi-8-trimetilsilaniletinil-[1,5]naftiridina en metanol (80 mL) se trató con carbonato de potasio (4,49 g, 32 mmol) y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se redisolvió en acetato de etilo, y se sometió a reparto con salmuera. Se filtró la mezcla bifásica para facilitar la separación. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se cromatógrafió en acetato de etilo:hexano 1:1 para dar el producto como un sólido coloreado cremoso. δ H (CDCl₃, 400MHz), 8,73 (d, J = 4Hz, 1H), 8,20 (d, J = 9Hz, 1H), 7,68 (d, J = 4Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,67 (s, 1H). LC-MS (ES) m/e 185 (M+H)⁺.

45 c) 2-{3-[4-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-propil}-isoindol-1,3-diona

Una mezcla de 8-etinil-2-metoxi-[1,5]naftiridina (184 mg, 1,0 mmol) y 2-(3-azido-propil)-isoindol-1,3-diona (230 mg, 1,0 mmol) se mantuvieron a reflujo en tolueno (5 mL) durante 12 horas. El producto precipitó después de enfriamiento. Se diluyó la mezcla con éter (5 mL) se filtró, y el producto sólido se lavó con éter y se secó para dar 190 mg (46%) de 2-{3-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-propil}-isoindol-1,3-diona como un sólido gris como un único regioisómero. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9,10 (s, 1H); 8,85 (d, J = 4,7Hz, 1H); 8,52 (d, J = 4,7Hz, 1H); 8,27 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,79 (m, 2H); 7,67 (m, 2H); 7,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 4,57 (t, J = 6,6Hz, 2H); 4,22 (s, 3H); 3,83 (t, J = 6,3Hz, 2H); 2,47 (m, 2H).

55 d) {3-[4-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-propil}amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-sulfónico

A una suspensión de 2-{3-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-propil}-isoindol-1,3-diona (180 mg, 0,43 mmol) en etanol (3 mL), se añadió hidrato de hidrazina (23 uL, 0,48 mmol) y se mantuvo la mezcla a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar se añadieron 0,1 mL de HCl 6 N acuoso para disolver el producto. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a sequedad para obtener el hidrocloreto de amina crudo (85 mg). Se suspendió el material en cloroformo (3 mL) y se trató con trietilamina (0,18 mL, 1,3 mmol), seguida por cloruro de 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-sulfonilo (100 mg, 0,4 mmol). Después de agitar durante 1 hora se diluyó la mezcla con cloroformo, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó (MgSO₄), y se cromatógrafió sobre sílice (metanol 0-5%/cloroformo) para dar el compuesto del título como un sólido casi blanco (60 mg, 27%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10,83 (s ancho, 1H); 9,05 (s, 1H); 8,84 (d, 1H); 8,37 (d, 1H); 8,29 (d, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,24-7,42 (m, 3H); 4,60 (m, 2H); 4,17 (s, 3H); 3,53 (s, 2H); 2,80 (m, 2H); 2,14 (m, 2H). LC-MS (ES) m/e 512 (M+H)⁺.

ES 2 340 484 T3

Ejemplo 2

Preparación de 6-[(2-{4-[6-(metoxi)-1,5-naftiridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}etil)amino]metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3(4H)-ona

(a) 8-(1-Butoxi-vinil)-7-cloro-2-metoxi-[1,5]naftiridina

Se calentó el triflato (1b) (8,8 g) en DMF (80 mL) con trietilamina (7,2 mL) butil-vinil-éter (19,3 mL), acetato de paladio (II) (0,584 g) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (1,06 g) a 65-70°C durante 30 horas, después se evaporó, se sometió a azeotropía con tolueno, y se cromatografió sobre gel de sílice (diclorometano-hexano) para dar un sólido (3,7 g).

MS (ES) m/z 293/295 (M + H)⁺.

(b) 2-Bromo-1-(3-cloro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanona

Se disolvió el éter vinílico (a) (6,51 g) en THF (100 mL), y agua (9 mL) y se trató con N-bromosuccinimida (6,51 g) durante 5 horas, después se evaporó y se cromatografió sobre gel de sílice (diclorometano-hexano) para dar la bromometilcetona como un sólido (8,9 g).

MS (ES) m/z 315/317 (M + H)⁺.

(c) (2-{4-[6-(metoxi)-1,5-naftiridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

Una mezcla de bromometilcetona (b) (2,07 g, 9 mmol), (3-amino-3-tioxopropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,84 g, 9 mmol) y bicarbonato de sodio (0,76 g, 9 mmol) en etanol (120 mL), se calentó a reflujo durante 1 hora bajo argón. Se evaporó la mezcla y el residuo se sometió a reparto entre acetato de etilo y solución acuosa de bicarbonato de sodio. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. Se cromatografió el residuo sobre sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo 0-50% en diclorometano dando un sólido amarillo (0,93 g, 26%).

MS (ES) m/z 387 (M + H)⁺.

(d) (2-{4-[6-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}etil)amina

Se disolvió el carbamato (c) (0,93 g, 2,4 mmol) en ácido trifluoroacético (40 mL). Después de 1 hora, se evaporó la mezcla y el residuo se sometió a reparto entre acetato de etilo y solución acuosa de bicarbonato de sodio. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó y se evaporó dando un sólido (2,17 g, 90%). MS (ES) m/z 287 (M + H)⁺.

(e) Compuesto del título

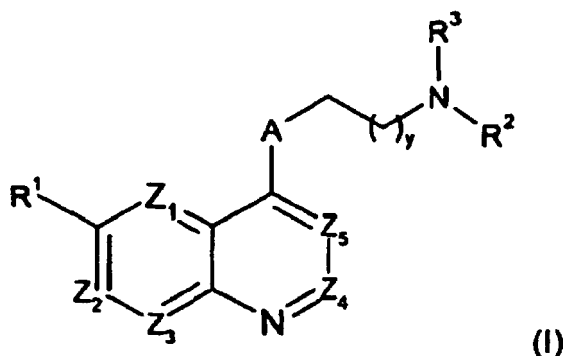
Una mezcla de la amina (d) (0,14 g, 0,5 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-carbaldehído (0,1 g, 0,5 mmol) en metanol/dimetilformamida/ácido acético (6 mL/6 mL/0,6 mL) se calentó a 80°C durante 2 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió cianoborohidruro de sodio (63 mg, 1 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se sometió la mezcla a reparto entre cloroformo y solución acuosa de bicarbonato de sodio. Se separó la fase orgánica, se secó y se evaporó. Se cromatografió el residuo sobre sílice eluyendo con un gradiente de metanol 0-10% en acetato de etilo dando un sólido (31 mg, 14%).

¹H NMR δH (400 MHz, CDCl₃) δ 9,02 (1H, s), 8,85 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,28 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,20 (1H, d), 7,00 (1H, d), 4,12 (3H, s), 3,90 (2H, s), 3,45 (2H, s), 3,32 (2H, m), 3,18 (2H, m),

MS (ES) m/z 465 (M + H)⁺.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula (I)



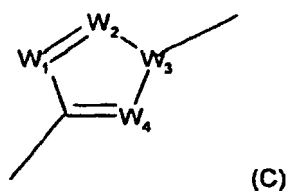
en la que:

25 uno de Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 y Z_5 es N, uno es CR^{1a} y el resto son CH, o uno o dos de Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 y Z_5 son independientemente CR^{1a} y el resto son CH;

30 R^1 y R^{1a} son independientemente hidrógeno; hidroxilo; alcoxi (C_{1-6}) no sustituido o sustituido con alcoxi (C_{1-6}), amino, piperidilo, guanidino o amidino, estando cualquiera de ellos opcionalmente N-sustituido con uno o dos grupos alquilo (C_{1-6}), acilo o alquilsulfonilo (C_{1-6}), $CONH_2$, hidroxilo, alquiltio (C_{1-6}), heterocicliltio, heterociclioxi, ariltio, ariloxi, aciltio, aciloxi o alquilsulfonilo (C_{1-6}); alquilo (C_{1-6}) sustituido con alcoxi (C_{1-6}); halógeno; alquilo (C_{1-6}); alquiltio (C_{1-6}); trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; ciano; azido; acilo; aciloxi; aciltio; alquilsulfonilo (C_{1-6}); alquilsulfóxido (C_{1-6}); arilsulfonilo; arilsulfóxido o un grupo amino, piperidilo, guanidino o amidino opcionalmente N-sustituido con uno o dos grupos alquilo (C_{1-6}), acilo o alquilsulfonilo (C_{1-6});

35 con la condición de que cuando Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 y Z_5 son CR^{1a} o CH, entonces R^1 no es hidrógeno;

A es un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros sustituido o no sustituido de la fórmula (C):



en la que:

50 W_1 y W_2 se seleccionan cada uno independientemente entre N, O, S, y CR^8 ;

W_3 es N o C;

55 W_4 es N, O, S, o CR^8 ;

cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno; hidroxilo; halógeno; trifluorometilo; trifluorometoxi; ciano; nitro; azido; acilo; aciloxi; aciltio; amino; mono- y di-alquil (C_{1-6})-amino; y alcoxi (C_{1-6}) sustituido y no sustituido, alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), aminocarbonilo, alquiltio (C_{1-6}), alquilsulfonilo (C_{1-6}), y alquilsulfóxido (C_{1-8});

60 R^2 es hidrógeno o alquilo (C_{1-6}) o alqueno (C_{2-6}) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de:

65 amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo (C_{1-4}); carboxi; alcoxi (C_{1-4})-carbonilo; alquil (C_{1-4})-carbonilo; alqueno (C_{2-4})-carbonilo; alqueno (C_{2-4})-carbonilo; aminocarbonilo en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo (C_{1-4}), hidroxialquilo (C_{1-4}), aminocarbonilalquilo (C_{1-4}), alqueno (C_{2-4}), alquilsulfonilo (C_{1-4}), trifluorometilsulfonilo, alqueno (C_{2-4})-sulfonilo, alqueno (C_{2-4})-carbonilo, alquil (C_{1-4})-carbonilo, alqueno (C_{2-4})-oxicarbonilo o alqueno (C_{2-4})-carbonilo; ciano; tetrazolilo; 3-hidroxilo-3-ciclobuten-1,2-dion-4-ilo; 2,4-tiazolidindion-5-ilo; tetrazol-5-ilaminocarbonilo; 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo; halógeno; alquiltio (C_{1-4}); trifluorome-

ES 2 340 484 T3

el término cicloalquilo (C₃₋₇) se refiere a un sistema carbocíclico de tres a siete átomos de carbono, que puede contener hasta dos enlaces carbono-carbono insaturados, opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, amidino, sulfonamido, alcoxi (C₁₋₆) no sustituido, trifluorometilo, aciloxi, guanidino, cicloalquilo (C₃₋₇) no sustituido, arilo, y heterocíclico;

5 el término "heterocíclico" se refiere a un anillo sencillo o condensado, aromático o no aromático, que tiene de 4 a 7 átomos anulares en cada anillo y que contiene hasta cuatro hetero-átomos en cada anillo seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, cuyos anillos pueden estar no sustituidos o sustituidos en C con hasta tres grupos seleccionados de alquiltio (C₁₋₄); halógeno; carboxi-alquilo (C₁₋₄); haloalcoxi (C₁₋₄); haloalquilo (C₁₋₄); alquilo (C₁₋₄); alqueno (C₂₋₄); alcoxi (C₁₋₄)-carbonilo; formilo; alquil (C₁₋₄)-carbonilo; alquenoiloxi (C₂₋₄)-carbonilo; alquenoil (C₂₋₄)-carbonilo; alquil (C₁₋₄)-carboniloxi; alcoxi (C₁₋₄)-carbonil-alquilo (C₁₋₄); hidroxilo; hidroxialquilo (C₁₋₄); mercapto-alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); nitro; ciano, carboxi; amino o aminocarbonilo opcionalmente sustituido como en los correspondientes sustituyentes de R³; alquilsulfonilo (C₁₋₄); alquenoilsulfonilo (C₂₋₄); o aminosulfonilo, en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con alquilo (C₁₋₄) o alquenoil (C₂₋₄); arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C₁₋₄) o arilalcoxi (C₁₋₄) y grupos oxo; y donde un grupo amino forma parte de un anillo heterocíclico no aromático sencillo o condensado, y los sustituyentes opcionales en tales grupos amino sustituidos incluyen H; trifluorometilo; alquilo (C₁₋₄) opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), alquiltio (C₁₋₆), halógeno o trifluorometilo; alquenoil (C₂₋₄); arilo; aril-alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄)-carbonilo; alquil (C₁₋₄)-carbonilo; formilo; alquilsulfonilo (C₁₋₆); o aminocarbonilo, en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con alcoxi (C₁₋₄)-carbonilo, alquil (C₁₋₄)-carbonilo, alquenoiloxi (C₂₋₄)-carbonilo, alquenoil (C₂₋₄)-carbonilo, alquilo (C₁₋₄) o alquenoil (C₂₋₄), y opcionalmente sustituido además con alquilo (C₁₋₄) o alquenoil (C₂₋₄);

el término "arilo" se refiere a fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con hasta cinco grupos seleccionados de alquiltio (C₁₋₄); halógeno; carboxi-alquilo (C₁₋₄); haloalcoxi (C₁₋₄); haloalquilo (C₁₋₄); alquilo (C₁₋₄); alquenoil (C₂₋₄); alcoxi (C₁₋₄)-carbonilo; formilo; alquil (C₁₋₄)-carbonilo; alquenoiloxi (C₂₋₄)-carbonilo; alquenoil (C₂₋₄)-carbonilo; alquil (C₁₋₄)-carboniloxi; alcoxi (C₁₋₄)-carbonil-alquilo (C₁₋₄); hidroxilo; hidroxialquilo (C₁₋₄); mercapto-alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); nitro; ciano; carboxi; amino o aminocarbonilo opcionalmente sustituido como en los correspondientes sustituyentes de R³; alquilsulfonilo (C₁₋₄); alquenoilsulfonilo (C₂₋₄); o aminosulfonilo, en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con alquilo (C₁₋₄) o alquenoil (C₂₋₄); fenilo; fenilalquilo (C₁₋₄) o fenilalcoxi (C₁₋₄);

30 el término "acilo" se refiere a formilo y alquil (C₁₋₆)-carbonilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Z₅ es CH o N, Z₃ es CH o CF y Z₁, Z₂ y Z₄ son cada uno CH, o Z₁ es N, Z₃ es CH o CF y Z₂, Z₄ y Z₅ son cada uno CH.

40 3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es metoxi y R^{1a} es H o cuando Z₃ es CR^{1a}, puede ser C-F.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo heterocíclico (C) es pirrol, tiofeno, furano, tiazol o triazol, sustituido o no sustituido.

45 5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R² es hidrógeno o alquilo (C₁₋₆) no sustituido o sustituido.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo heterocíclico (B) Y², tiene 3-5 átomos incluyendo NR⁷, O o S unido a X⁵ y NHCO unido a través de N a X³, u O o NH unido a X³.

50 7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁴ se selecciona de:

4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-on-6-ilo,

4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-on-6-ilo,

55 4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-on-6-ilo,

1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridin-7-ilo,

1*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-2-on-7-ilo,

60 4*H*-benzo[1,4] oxazin-3-on-6-ilo,

6-fluoro-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-7-ilo y

65 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilo.

ES 2 340 484 T3

8. Un compuesto según la reivindicación 1, que es {3-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-propil}amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H* benzo[1,4]tiazin-6-sulfónico o 6-[(2-{4-[6-(metoxi)-1,5-naftiridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il)etil)amino]metil}-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3(4*H*)-ona,

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, en la preparación de un medicamento para tratar infecciones bacterianas en los mamíferos.

10 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65