

COMPUESTOS ANTIBACTERIANOS

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con una nueva serie de compuestos
5 antibacterianos definidos en el presente documento, con composiciones que
contienen estos compuestos y con métodos para el tratamiento de enfermedades e
infecciones bacterianas de Enterobacteriáceas que usan los compuestos. Los
compuestos encuentran aplicación en el tratamiento de infecciones y enfermedades
causadas por especies de Enterobacteriáceas de bacterias gram negativas que han
10 desarrollado resistencia a antibióticos existentes.

Antecedentes de la invención

Existe una necesidad apremiante de nuevos compuestos antibacterianos para
contrarrestar la aparición de nuevos patógenos bacterianos con resistencia a
15 compuestos antibacterianos existentes. La creciente presencia de resistencia
bacteriana a antibióticos existentes amenaza con aumentar en gran medida la
carga que las infecciones comunes imponen a la sociedad, en donde la resistencia
a múltiples fármacos se está volviendo común entre una serie de patógenos
bacterianos. Por ejemplo, en una lista de microorganismos resistentes a antibióticos
20 que se identifican como una amenaza apremiante o grave para la salud humana, se
han incluido cepas resistentes a antibióticos de los patógenos ESKAPE (especies
Enterococcus faecium, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*,
Acinetobacter baumannii, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter*), tales como
Enterobacteriáceas resistentes a carbapenem (CRE), *Acinetobacter*
25 multidrogoresistentes (MDR), *Pseudomonas aeruginosa* MDR, *Staphylococcus*
aureus resistentes a meticilina (MRSA) y *Enterococcus* resistentes a vancomicina
(VRE). Otros patógenos resistentes a antibióticos prominentes incluyen el
Clostridium difficile del anaerobio gram positivo, la *Neisseria gonorrhoeae*
multidrogoresistente y la *tuberculosis* multidrogoresistente.

30

Las cepas gram negativas resistentes a antibióticos, como las Enterobacteriáceas
productoras de carbapenemasas, por ejemplo, la *Escherichia coli* NDM-1 (metalo- β -
lactamasa de Nueva Delhi) y la *Klebsiella pneumoniae*, son difíciles de tratar y se
vuelven cada vez más virulentas. Además, se han identificado nuevas cepas

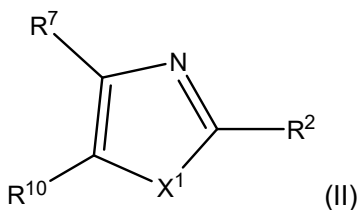
emergentes hipervirulentas, multidrogoresistentes y altamente transmisibles de la *Klebsiella pneumoniae* resistente al carbapenem asociadas a brotes fatales, por ejemplo, cepas de *Klebsiella pneumoniae* hipervirulentas resistentes al carbapenem ST11. Dichas cepas son resistentes a antibióticos sugeridos anterior y actualmente,
 5 y ahora son una grave preocupación de salud pública a nivel mundial.

Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos compuestos antibacterianos que puedan proporcionar un tratamiento efectivo de manera confiable, particularmente para infecciones por Enterobacteriáceas que involucran agentes de infección
 10 multidrogoresistentes. Existe además la necesidad de proporcionar fármacos antibióticos que puedan evitar o reducir los efectos secundarios asociados con los compuestos antibacterianos conocidos.

Es un objeto de los aspectos de la presente invención proporcionar una solución a
 15 los problemas que se mencionan anteriormente o a otros problemas.

Resumen de la invención

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (II) o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres
 20 farmacéuticamente aceptables:



en donde

25 X^1 se selecciona de NR^1 o S;

R^1 se selecciona de hidrógeno o alquilo C_{1-2} ;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en S (sulfinilo), O (oxo), NR^3R^4 , ciano, $-CH_2NR^5R^6$, metilo ($-CH_3$), halógeno, hidroxilo, $-CONR^3R^4$, COOH y heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros, en donde el heterociclilo de 4 a 7 miembros se
 30 sustituye opcionalmente con uno o más grupos alquilos C_{1-4} ;

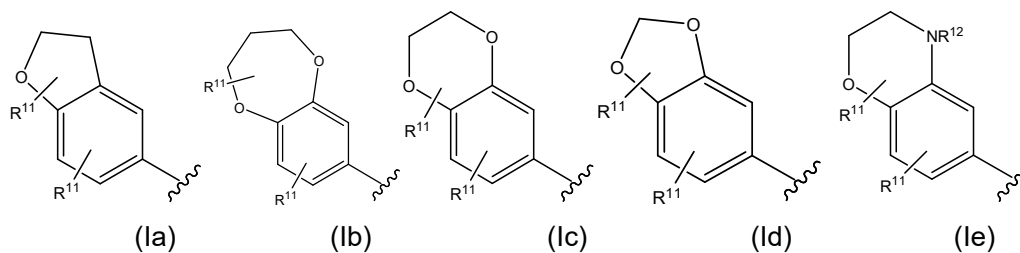
R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-3} , COR^5 , $CONR^5R^6$, CO_2R^5 , alquilo $C_{1-2}-NR^5R^6$;

o R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo monocíclico de amina cíclica de 4 a 7 miembros, grupo que está sustituido
5 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en NR^5R^6 , alcoxi C_{1-2} y oxo;

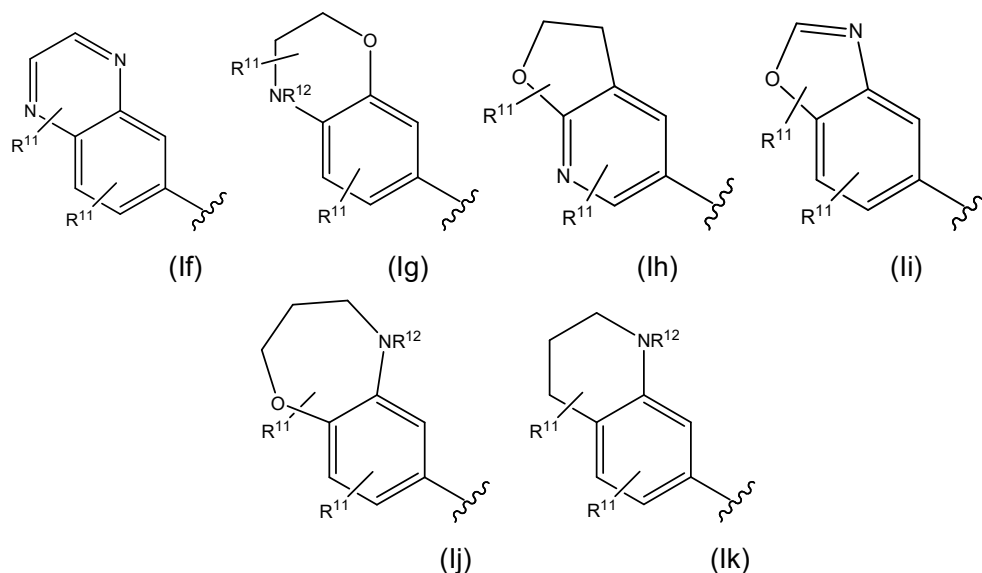
R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heterociclilo monocíclico de 5 a 7
10 miembros y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde los anillos del fenilo, heterociclilo de 5 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , NR^3R^4 , $CONR^3R^4$, OR^8 , OCF_3 , alcoxi $C_{1-2}-CN$ e hidroxilo;

15 o R^7 es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en cualquiera de (Ia) a (Ik):

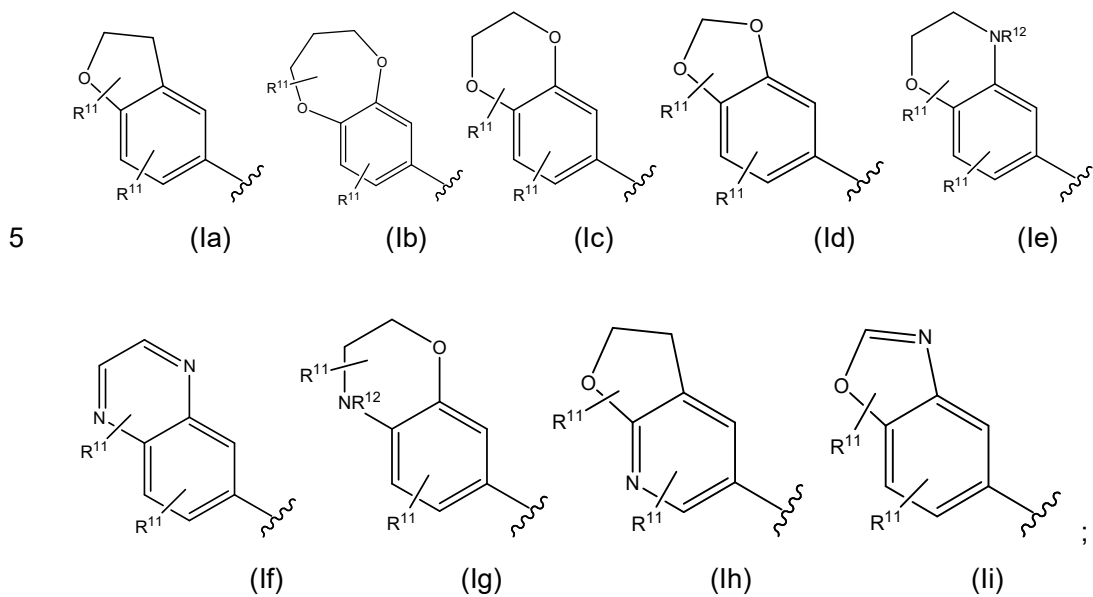


20

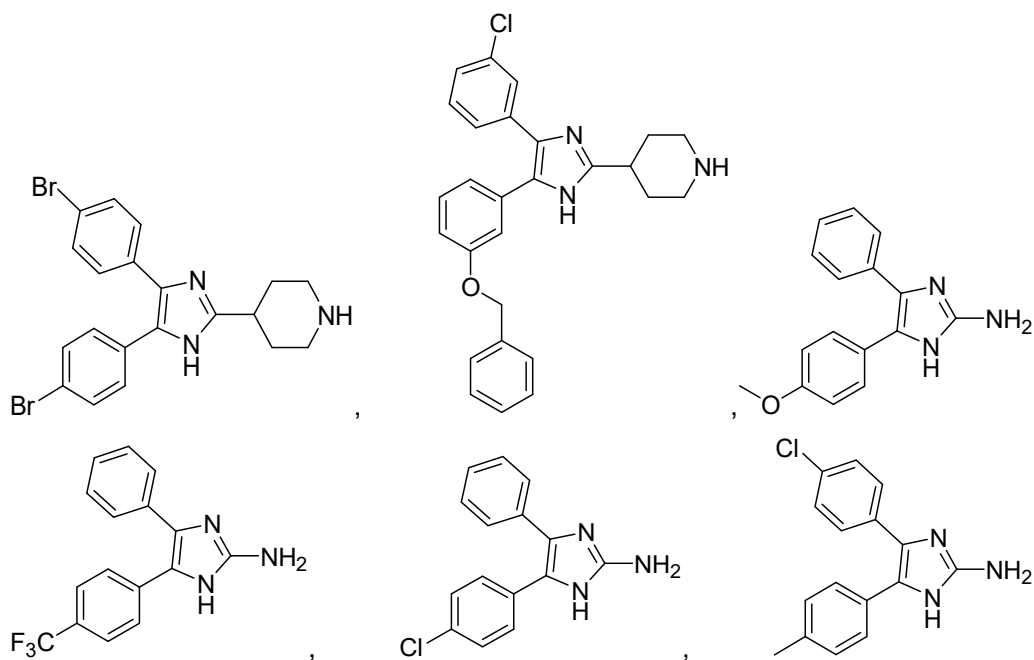


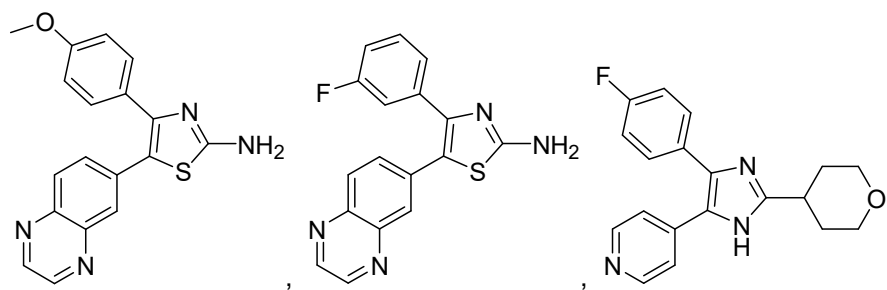
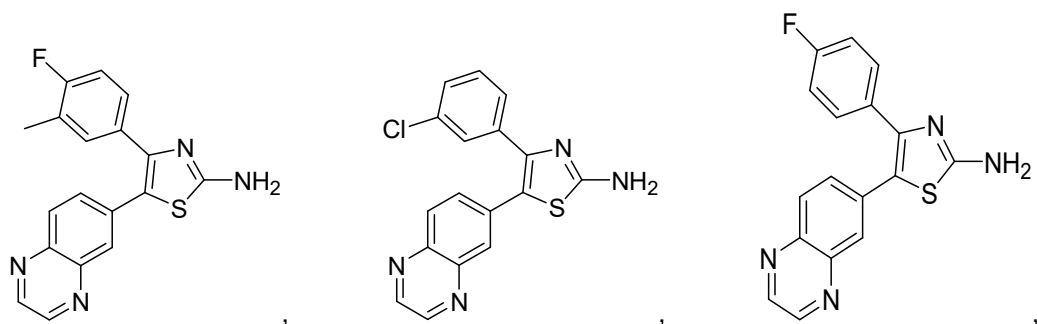
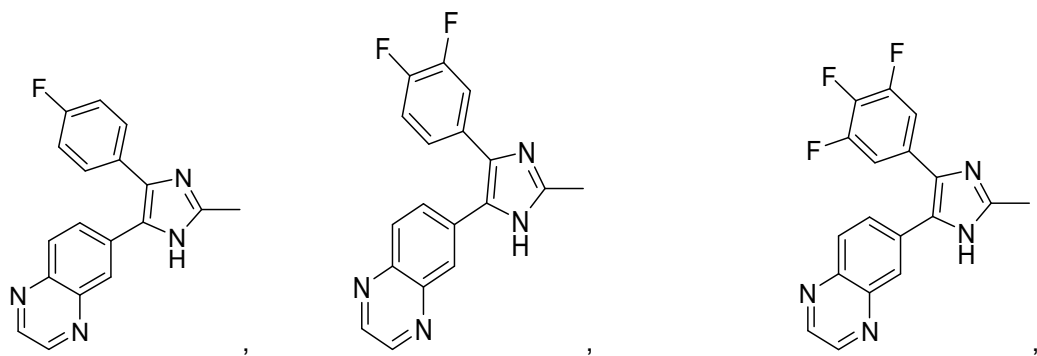
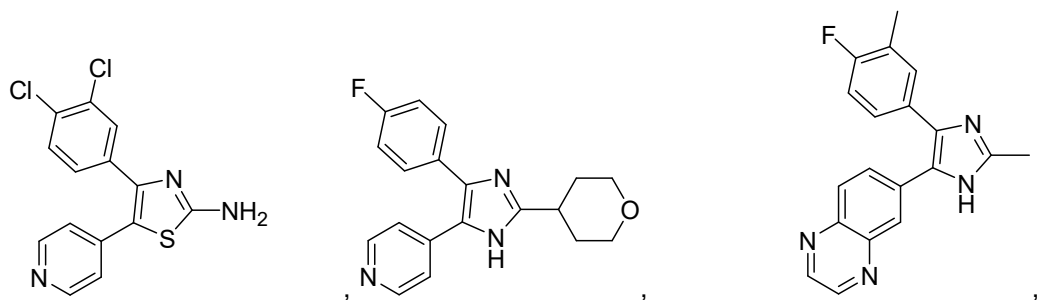
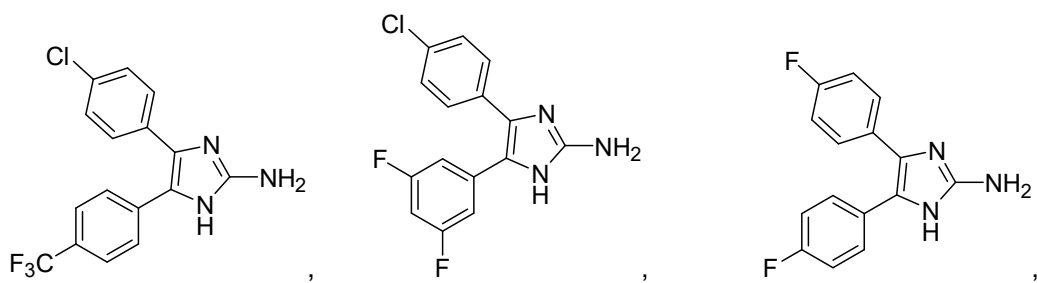
- en donde cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, O (oxo) y alquilo C_{1-4} ; y R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$, alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , CO-alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NR^{16}_4^+$);
- R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;
- R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo-hidroxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y SO_2R^{13} , en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;
- Los grupos R^{16} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} y fenilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;
- R^8 se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo de 3 a 5 miembros y CH_2R^9 ; R^9 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y cicloalquilo monocíclico C_{3-7} , en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;
- R^{10} se selecciona del grupo que consiste en un anillo de fenilo y un anillo de heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el anillo de fenilo y el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinilo), alcoxi C_{1-4} , $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , hidroxilo, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$, alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , CO-alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NH^{16}_4^+$);

o R^{10} es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en cualquiera de (Ia) a (Ii):

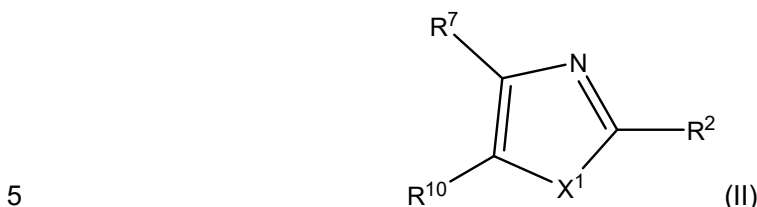


- 10 en donde cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-4} y R^{12} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; en tanto que el compuesto de fórmula (II) sea diferente de:





Según un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (II) o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables:



en donde

X¹ se selecciona de NR¹ o S;

R¹ se selecciona de hidrógeno o alquiloC₁₋₂;

- 10 R² se selecciona del grupo que consiste en S (sulfinilo), O (oxo), NR³R⁴, ciano, -CH₂NR⁵R⁶, metilo (-CH₃), halógeno, hidroxilo, -CONR³R⁴ y COOH;

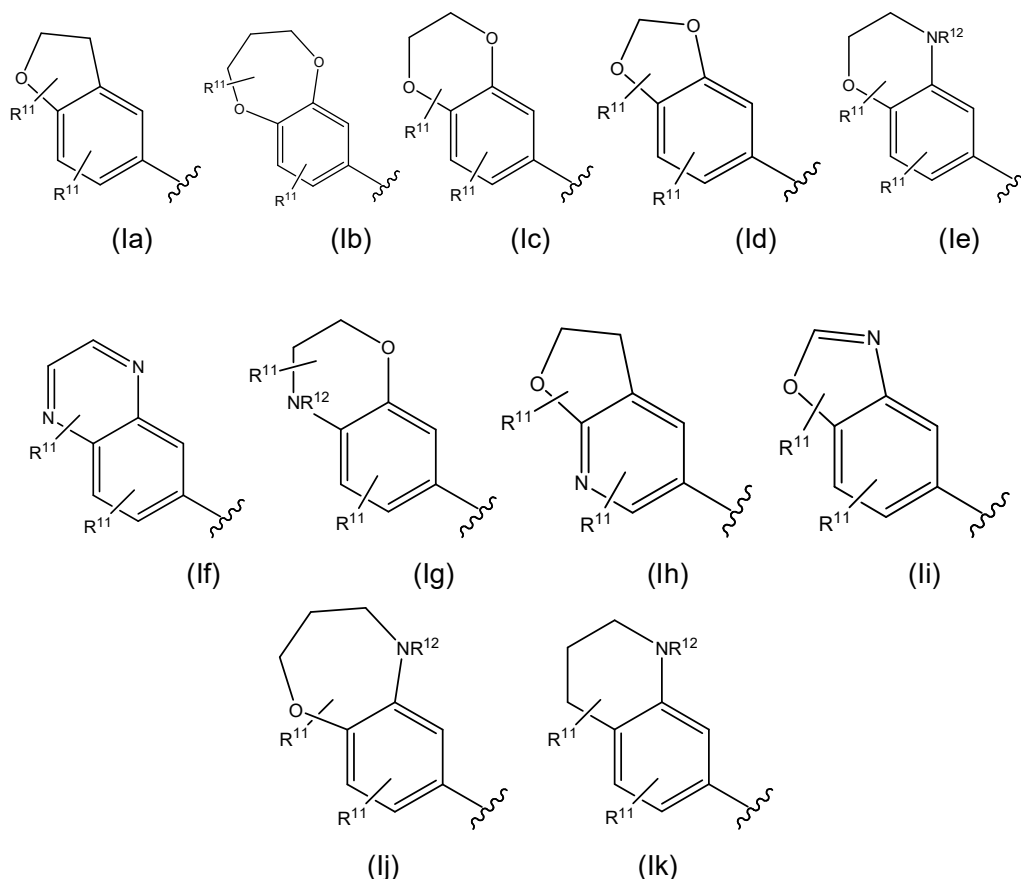
R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC₁₋₃, COR⁵, CONR⁵R⁶, CO₂R⁵, alquiloC₁₋₂-NR⁵R⁶;

- 15 o R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo monocíclico de amina cíclica de 4 a 7 miembros, grupo que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en NR⁵R⁶, alcoxiC₁₋₂ y oxo;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquiloC₁₋₄;

- 20 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heterociclilo monocíclico de 5 a 7 miembros y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en NR³R⁴, CONR³R⁴, OR⁸, OCF₃, OCH₂CN e hidroxilo, y el heterociclilo monocíclico de 5 a 7 miembros y el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros se sustituyen
- 25 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, NR³R⁴, CONR³R⁴, OR⁸, OCF₃, alcoxiC₁₋₂-CN e hidroxilo;

o R⁷ es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en cualquiera de (Ia) a (Ik):



en donde cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, O (oxo) y alquilo C_{1-4} ; y R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$, alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , CO-alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NR^{16}_4^+$);

R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

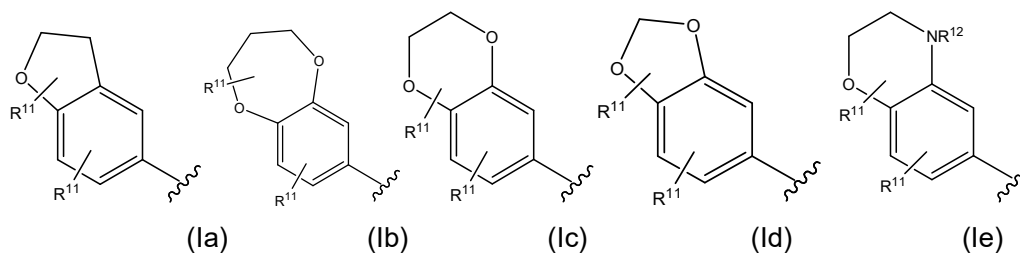
R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo-hidroxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y SO_2R^{13} , en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

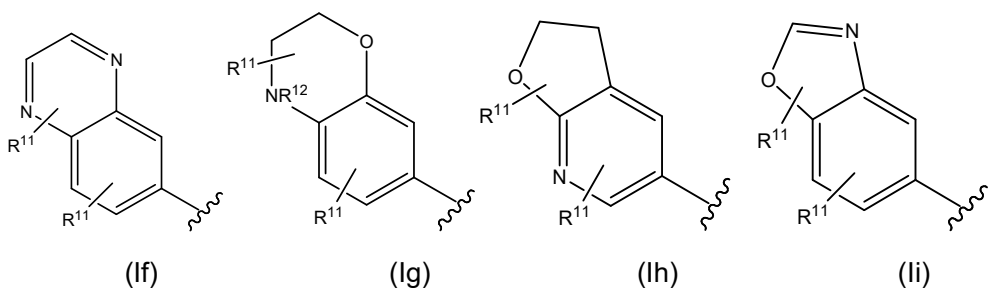
Los grupos R^{16} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} y fenilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

- 5 R^8 se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo de 3 a 5 miembros y CH_2R^9 ; R^9 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y cicloalquilo monocíclico C_{3-7} , en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

- 10 R^{10} se selecciona del grupo que consiste en un anillo de fenilo y un anillo de heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinilo), $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , hidroxilo, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$, alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , CO-alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NH^{16}_4^+$), y los anillos de heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinilo), alcoxio C_{1-4} , $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , hidroxilo, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$, alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , Co-alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NH^{16}_4^+$);

- 20 o R^{10} es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en
25 cualquiera de (Ia) a (Ii):





en donde cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-4} y R^{12} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

Según un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la invención tal como se define anteriormente para el primer y segundo aspecto o una de sus sales, derivados, hidratos, solvatos, complejos, isómeros, tautómeros, bioisómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos o formas protegidas farmacéuticamente aceptables.

Según un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la invención tal como se define anteriormente para el primer y segundo aspecto o una de sus sales, derivados, hidratos, solvatos, complejos, isómeros, tautómeros, bioisómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos o formas protegidas farmacéuticamente aceptables, para su uso en la terapia o profilaxis de una infección o enfermedad causada por las Enterobacteriáceas.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de la invención tal como se define anteriormente para el primer y segundo aspecto o una de sus sales, derivados, hidratos, solvatos, complejos, isómeros, tautómeros, bioisómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos o formas protegidas farmacéuticamente aceptables, para su uso en un método para el tratamiento de una infección o enfermedad causada por las Enterobacteriáceas.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de la invención tal como se define anteriormente para el primer y segundo aspecto o una de sus sales, derivados, hidratos, solvatos, complejos, isómeros, tautómeros, bioisómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos o formas protegidas

farmacéuticamente aceptables, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de la invención tal como se define anteriormente para el primer y segundo aspecto o una de sus sales, derivados, hidratos, solvatos, complejos, isómeros, tautómeros, bioisómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos o formas protegidas farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una infección o enfermedad causada
10 por las Enterobacteriáceas.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de una infección o enfermedad causada por Enterobacteriáceas en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad
15 efectiva de un compuesto de la invención tal como se define anteriormente para el primer y segundo aspecto o una de sus sales, derivados, hidratos, solvatos, complejos, isómeros, tautómeros, bioisómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos o formas protegidas farmacéuticamente aceptables.

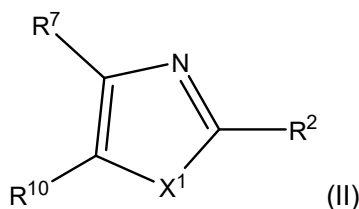
20 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición bactericida o bacteriostática de Enterobacteriáceas que comprende un compuesto o una composición de la invención tal como se define anteriormente para el primer y segundo aspecto.

25 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención tal como se define anteriormente para el primer y segundo aspecto y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 Los compuestos de la invención tal como se define anteriormente para el primer y segundo aspecto tienen actividad bactericida y/o bacteriostática contra Enterobacteriáceas y se pueden usar en el tratamiento o profilaxis de una infección o enfermedad causada por Enterobacteriáceas.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (II) o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de una infección o enfermedad causada por bacterias Enterobacteriáceas:

5



en donde

X¹ se selecciona de NR¹ o S;

10 R¹ se selecciona de hidrógeno o alquiloC₁₋₂;

R² se selecciona del grupo que consiste en S (sulfinilo), O (oxo), NR³R⁴, ciano, -CH₂NR⁵R⁶, metilo (-CH₃), halógeno, hidroxilo, -CONR³R⁴, COOH y heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros, en donde el heterociclilo de 4 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más grupos alquilos C₁₋₄;

15 R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC₁₋₃, COR⁵, CONR⁵R⁶, CO₂R⁵, alquiloC₁₋₂-NR⁵R⁶;

o R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo monocíclico de amina cíclica de 4 a 7 miembros, grupo que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste

20 en NR⁵R⁶, alcoxiC₁₋₂ y oxo;

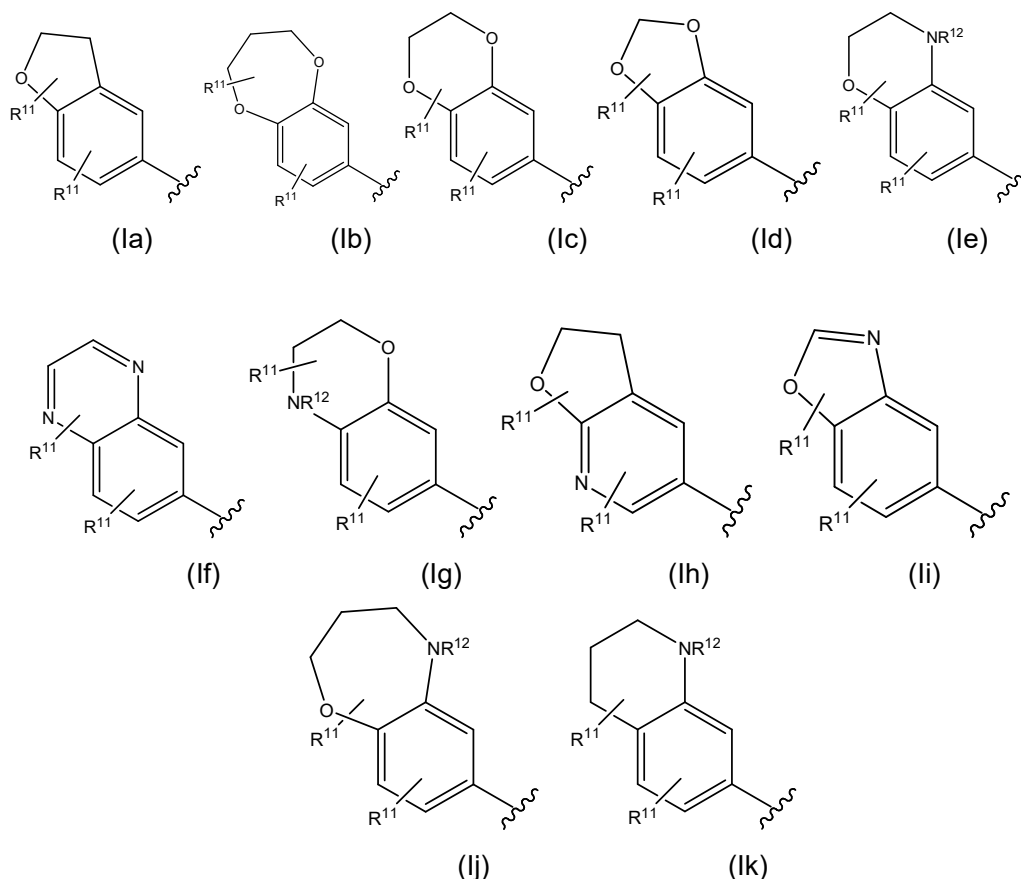
R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquiloC₁₋₄;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heterociclilo monocíclico de 5 a 7 miembros y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo, el

25 heterociclilo de 5 a 7 miembros y el heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁₋₂, alcoxiC₁₋₂, NR³R⁴, CONR³R⁴, OR⁸, OCF₃, alcoxiC₁₋₂-CN e hidroxilo;

o R⁷ es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en

30 cualquiera de (Ia) a (Ik):



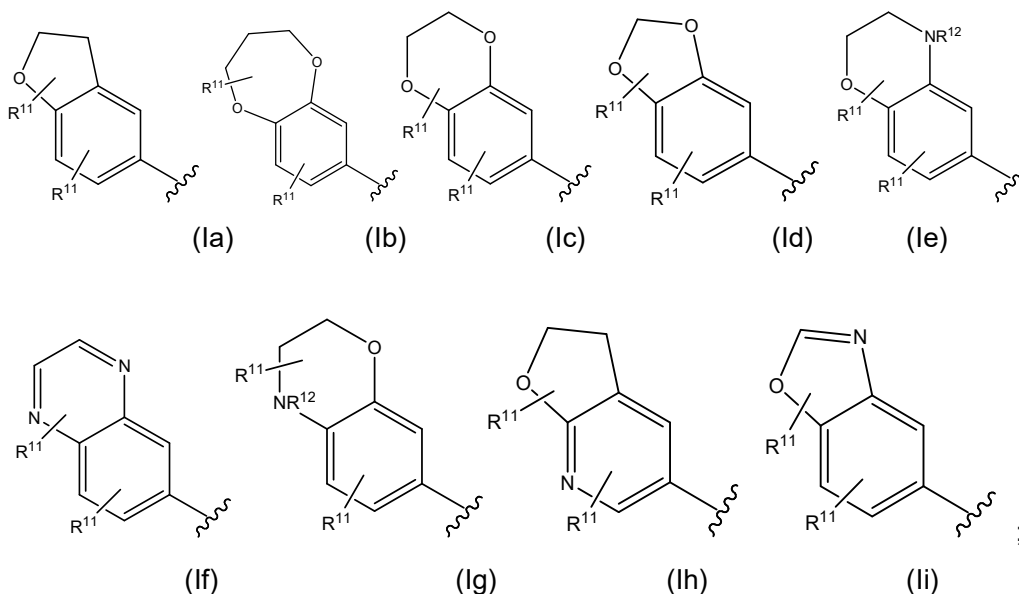
- en donde cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, O (oxo) y alquilo C_{1-4} ; y R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$, alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , CO-alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NR^{16}_4^+$);
- R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;
- R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo-hidroxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y SO_2R^{13} , en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

Los grupos R^{16} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} y fenilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

- 5 R^8 se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo de 3 a 5 miembros y CH_2R^9 ; R^9 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y cicloalquilo monocíclico C_{3-7} , en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

- 10 R^{10} se selecciona del grupo que consiste en un anillo de fenilo y un anillo de heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el anillo de fenilo y el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinilo), alcoxi C_{1-4} , $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , hidroxilo, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$, alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , CO-alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NH^{16}_4^+$);

- 15 o R^{10} es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en cualquiera de (Ia) a (Ii):



en donde cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-4} y R^{12} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

Otros aspectos y realizaciones de la invención son como se definen en las
5 reivindicaciones aquí adjuntas.

Definiciones

En el presente documento, donde se empleen y que de otra manera no se especifique lo contrario, los siguientes términos tendrán los siguientes significados,
10 además de cualquier significado más amplio (o menos amplio) que los términos puedan tener en la arte:

A menos que el contexto requiera lo contrario, el uso del singular en este documento debe leerse para incluir el plural y viceversa. El término “un”, “uno” o
15 “una” que se emplea en relación con una entidad debe leerse para referirse a una o más de esa entidad. Como tal, los términos “un” (“uno” o “una”), “uno/a o más” y “al menos uno/a” se usan indistintamente en el presente documento.

Como se emplea en el presente documento, el término “comprende” o sus
20 variaciones, tal como “que comprende”, deben leerse para indicar la inclusión de cualquier entero recitado (por ejemplo, un aspecto, un elemento, una característica, una propiedad, un paso o una limitación del método/proceso) o grupo de enteros (por ejemplo, aspectos, elementos, características, propiedades, pasos o limitaciones del método/proceso) pero no la exclusión de ningún otro entero o grupo
25 de enteros. Por lo tanto, tal como se emplea en el presente documento, el término “que comprende” es inclusivo o abierto y no excluye enteros adicionales, enteros o pasos de métodos/procesos no recitados.

Como se emplea en el presente documento, el término “que consiste en” se usa
30 para indicar la presencia del entero recitado (por ejemplo, un aspecto, un elemento, una característica, una propiedad, un paso o una limitación del método/proceso) o solo un grupo de enteros (por ejemplo, aspectos, elementos, características, propiedades, pasos o limitaciones del método/proceso).

Como se emplea en el presente documento, el término “enfermedad” se usa para definir cualquier condición anormal que deteriore la función fisiológica y se asocie con síntomas específicos. El término se usa ampliamente para abarcar cualquier trastorno, enfermedad, anormalidad, patología, dolencia, afección o síndrome en donde la función fisiológica se vea afectada independientemente de la naturaleza de la etiología (o de hecho si la base etiológica de la enfermedad está establecida). Por lo tanto, abarca afecciones derivadas de traumas, lesiones, cirugías, ablaciones radiológicas, envenenamientos o deficiencias nutricionales.

10 Como se emplea en el presente documento, el término “enfermedad bacteriana” se refiere a cualquier enfermedad que involucra (por ejemplo, es causada, exacerbada, asociada o caracterizada por la presencia de) una bacteria que reside y/o se replica en el cuerpo y/o las células de un sujeto. Por lo tanto, el término incluye enfermedades causadas o exacerbadas por toxinas bacterianas (que también pueden denominarse en el presente documento como “intoxicación bacteriana”).

Como se emplea en el presente documento, el término “infección bacteriana” se usa para definir una afección en la que un sujeto está infectado con una bacteria.

20 La infección puede ser sintomática o asintomática. En el primer caso, el sujeto puede identificarse como infectado con base en criterios de diagnóstico establecidos. En el último caso, el sujeto puede identificarse como infectado con base en varias pruebas, que incluyen, por ejemplo, pruebas bioquímicas, pruebas serológicas, cultivo microbiológico y/o microscopía.

25 Por lo tanto, la invención encuentra aplicación en el tratamiento de sujetos en los que se ha diagnosticado o detectado infección bacteriana.

Como se emplea en el presente documento, el término “tratamiento” o “tratar” se refiere a una intervención (por ejemplo, la administración de un agente a un sujeto) que cura, mejora o disminuye los síntomas de una enfermedad o elimina (o disminuye el impacto de) su o sus causas (por ejemplo, la bacteria causante). En este caso, el término se usa como sinónimo del término “terapia”. Por lo tanto, el tratamiento de la infección según la invención puede caracterizarse por la acción

bacteriostática y/o bactericida (directa o indirecta) de los compuestos de la invención. Por lo tanto, los compuestos de la invención encuentran aplicación en métodos para matar, o prevenir el crecimiento de, células bacterianas.

- 5 Además, los términos “tratamiento” o “tratar” se refieren a una intervención (por ejemplo, la administración de un agente a un sujeto) que previene o retrasa la aparición o progresión de una enfermedad o reduce (o erradica) su incidencia dentro de una población tratada. En este caso, el término tratamiento se usa como sinónimo del término “profilaxis”.

10

El término “sujeto” (que debe leerse para incluir un “individuo”, “animal”, “paciente” o “mamífero” cuando el contexto lo permita) define cualquier sujeto, particularmente un sujeto mamífero, para el que está indicado el tratamiento. Los sujetos mamíferos incluyen, entre otros, humanos, animales domésticos, animales de granja, animales de zoológico, animales deportivos, animales de compañía como perros, gatos, conejillos de indias, conejos, ratas, ratones, caballos, ganado, vacas; primates como simios, monos, orangutanes y chimpancés; cánidos como perros y lobos; felinos como gatos, leones y tigres; équidos como caballos, burros y cebras; animales de consumo como vacas, cerdos y ovejas; ungulados como ciervos y jirafas; roedores como ratones, ratas, hámsteres y conejillos de indias, etc. En realizaciones preferidas, el sujeto es un humano, por ejemplo un lactante o geriátrico.

15

20

Los términos “bacteria gram negativa” y “bacteria gram positiva” son términos del arte que definen dos clases distintas de bacterias con base en ciertas características de tinción de la pared celular.

25

Como se emplea en el presente documento, el término “combinación”, aplicado a dos o más compuestos y/o agentes (también denominados en el presente documento como los componentes), pretende definir el material en el que están asociados los dos o más compuestos/agentes. Los términos “combinado” y “que combina” en este contexto deben interpretarse según el caso.

30

La asociación de los dos o más compuestos/agentes en una combinación puede ser física o no física. Ejemplos de compuestos/agentes combinados que se asocian de manera física incluyen:

- composiciones (por ejemplo, formulaciones unitarias) que comprenden los dos o más compuestos/agentes mezclados (por ejemplo, dentro de la misma dosis unitaria);
- 5 composiciones que comprenden material en el que los dos o más compuestos/agentes están unidos química/fisicoquímicamente (por ejemplo, mediante reticulación, aglomeración molecular o unión a una fracción de un vehículo común);
- 10 composiciones que comprenden material en el que los dos o más compuestos/agentes se empacan química/fisicoquímicamente de manera conjunta (por ejemplo, dispuestos sobre o dentro de vesículas lipídicas, partículas (por ejemplo, micropartículas o nanopartículas) o gotitas de emulsión);
- 15 kits farmacéuticos, paquetes farmacéuticos o paquetes de pacientes en los que los dos o más compuestos/agentes se empacan o presentan de manera conjunta (por ejemplo, como parte de una serie de dosis unitarias);

Ejemplos de compuestos/agentes combinados que no se asocian de manera física incluyen:

- 20 material (por ejemplo, una formulación no unitaria) que comprende al menos uno de los dos o más compuestos/agentes junto con instrucciones para la asociación extemporánea del al menos un compuesto/agente para formar una asociación física de los dos o más compuestos/agentes;
- 25 material (por ejemplo, una formulación no unitaria) que comprende al menos uno de los dos o más compuestos/agentes junto con instrucciones para el tratamiento combinado con los dos o más compuestos/agentes;
- material que comprende al menos uno de los dos o más compuestos/agentes junto con instrucciones para la administración a una población de pacientes en los que el otro u otros de los dos o más compuestos/agentes se han administrado (o se están administrando);
- 30 material que comprende al menos uno de los dos o más compuestos/agentes en una cantidad o en una forma que está adaptada específicamente para su uso en combinación con el otro u otros de los dos o más compuestos/agentes.

- Como se emplea en el presente documento, el término “tratamiento combinado” pretende definir terapias que comprenden el uso de una combinación de dos o más compuestos/agentes (como se define anteriormente). Por lo tanto, las referencias a
- 5 “tratamiento combinado”, “combinaciones” y el uso de compuestos/agentes “en combinación” en esta solicitud pueden referirse a compuestos/agentes que se administran como parte del mismo régimen de tratamiento general. Como tal, la posología de cada uno de los dos o más compuestos/agentes puede diferir: cada uno puede administrarse al mismo tiempo o en momentos diferentes. Por lo tanto,
- 10 se apreciará que los compuestos/agentes de la combinación pueden administrarse secuencialmente (por ejemplo, antes o después) o simultáneamente, ya sea en la misma formulación farmacéutica (es decir, juntos) o en diferentes formulaciones farmacéuticas (es decir, por separado). Cuando se hace simultáneamente en la misma formulación es una formulación unitaria, mientras que cuando se hace
- 15 simultáneamente en diferentes formulaciones farmacéuticas es no unitaria. Cada uno de los dos o más compuestos/agentes en un tratamiento combinado también puede administrarse a través de una ruta diferente y/o de acuerdo con un régimen/duración de dosificación diferente.
- 20 Como se usa en el presente documento, el término “kit farmacéutico” define una serie de una o más dosis unitarias de una composición farmacéutica junto con medios de dosificación (por ejemplo, dispositivo de medición) y/o medios de suministro (por ejemplo, inhalador o jeringa), opcionalmente todos contenidos dentro de un empaque externo común. En kits farmacéuticos que comprenden una
- 25 combinación de dos o más compuestos/agentes, los compuestos/agentes individuales pueden tener formulaciones unitarias o no unitarias. Las dosis unitarias pueden estar contenidas dentro de un blíster (empaque en lámina al vacío). El kit farmacéutico puede comprender opcionalmente además instrucciones de uso.
- 30 Como se emplea en el presente documento, el término “empaque farmacéutico” define una serie de una o más dosis unitarias de una composición farmacéutica, opcionalmente contenida dentro de un empaque externo común. En los paquetes farmacéuticos que comprenden una combinación de dos o más compuestos/agentes, los compuestos/agentes individuales pueden ser

formulaciones unitarias o no unitarias. Las dosis unitarias pueden estar contenidas dentro de un blíster. El paquete farmacéutico puede comprender opcionalmente además instrucciones de uso.

- 5 Como se emplea en el presente documento, el término “paquete de pacientes” define un paquete, prescrito a un paciente, que contiene composiciones farmacéuticas para todo el tratamiento. Los paquetes de pacientes contienen generalmente uno o más paquetes blíster. Los paquetes de pacientes tienen una ventaja sobre las prescripciones tradicionales, donde un farmacéutico divide el
- 10 suministro del paciente de un producto farmacéutico de un suministro de volumen completo, en el sentido de que el paciente siempre tiene acceso al prospecto contenido en el paquete del paciente, que normalmente no se encuentra en las prescripciones del paciente. Se ha demostrado que la inclusión de un prospecto mejora el cumplimiento por parte del paciente con las instrucciones del médico. Las
- 15 combinaciones de la invención pueden producir un efecto terapéuticamente efectivo en relación con el efecto terapéutico de los compuestos/agentes individuales cuando se administran por separado.

- Como se emplea en el presente documento, una “cantidad efectiva” o una “cantidad
- 20 terapéuticamente efectiva” de un compuesto define una cantidad que puede administrarse a un sujeto sin el exceso de toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación de beneficio/riesgo razonable, pero que sea suficiente para proporcionar el efecto deseado, por ejemplo, el tratamiento o la profilaxis manifestada por una mejora permanente o
- 25 temporal en la condición del sujeto. La cantidad variará de un sujeto a otro, dependiendo de la edad y el estado general del individuo, el modo de administración y otros factores. Por lo tanto, aunque no es posible especificar una cantidad efectiva exacta, los expertos en la materia podrán determinar una cantidad “efectiva” apropiada en cualquier caso individual con el uso de la experimentación
- 30 de rutina y los conocimientos generales. Un resultado terapéutico en este contexto incluye la erradicación o disminución de los síntomas, la reducción del dolor o la incomodidad, la supervivencia prolongada, el mejoramiento de la movilidad y otros indicadores de mejoría clínica. Un resultado terapéutico no necesita ser una cura completa.

Como se emplea en el presente documento, una “cantidad profilácticamente efectiva” se refiere a una cantidad efectiva, a dosificaciones y durante períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado profiláctico deseado. Normalmente, 5 dado que se usa una dosis profiláctica en sujetos antes o en una etapa más temprana de la enfermedad, la cantidad profilácticamente efectiva será menor que la cantidad terapéuticamente efectiva.

El término “agente adyuvante” como se emplea en el presente documento pretende 10 definir cualquier compuesto o composición que produzca una combinación efectiva (como se define en el presente documento) cuando se combina con un compuesto de la invención. Por lo tanto, el agente o tratamiento adyuvante puede contribuir a la eficacia (por ejemplo, al producir un efecto sinérgico o aditivo o al potenciar la actividad del compuesto de la invención).

15 El término “efectivo” incluye efectos ventajosos tales como aditividad, sinergia, efectos secundarios reducidos, toxicidad reducida o rendimiento o actividad mejorados. Ventajosamente, un efecto efectivo puede permitir que se administren dosis más bajas de cada uno o cualquiera de los componentes a un paciente, 20 disminuyendo así la toxicidad, mientras que se produce y/o mantiene el mismo efecto terapéutico. Un efecto *sinérgico* en el presente contexto se refiere a un efecto terapéutico producido por la combinación que es mayor que la suma de los efectos terapéuticos de los componentes de la combinación cuando se presentan de manera individual. Un efecto *aditivo* en el presente contexto se refiere a un 25 efecto terapéutico producido por la combinación que es mayor que el efecto terapéutico de cualquiera de los componentes de la combinación cuando se presentan de manera individual.

El término “complementario”, tal como se aplica al uso de los compuestos y 30 composiciones de la invención en tratamientos o profilaxis, define los usos en los que los materiales se administran junto con uno o más de otros fármacos, intervenciones, regímenes o tratamientos (tales como cirugías y/o irradiaciones). Dichas terapias complementarias pueden comprender la administración/aplicación simultánea, separada o secuencial de los materiales de la invención y de los otros

tratamientos. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el uso complementario de los materiales de la invención se refleja en la formulación de las composiciones farmacéuticas de la invención. Por ejemplo, el uso complementario puede reflejarse en una dosis unitaria específica o en formulaciones en las que el compuesto de la invención está presente en una mezcla con el o los otros fármacos con los que se va a usar de forma complementaria (o también de forma física en asociación con el o los otros fármacos dentro de una dosis unitaria única). En otras realizaciones, el uso complementario de los compuestos o las composiciones de la invención puede reflejarse en la composición de los kits farmacéuticos de la invención, en donde el compuesto de la invención está empaquetado conjuntamente (por ejemplo, como parte de un conjunto de dosis unitarias) con el o los otros fármacos con los que se va a usar de forma complementaria. En otras realizaciones, el uso complementario de los compuestos de la invención puede reflejarse en el contenido de la información y/o instrucciones empaquetadas conjuntamente con el compuesto en relación con la formulación y/o posología.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” como se aplica a los compuestos de la invención define cualquier sal por adición de ácido orgánico o inorgánico no tóxico de la base libre que sea adecuada para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin una toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida y que sea proporcional a una relación de beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son bien conocidas en el arte. Ejemplos son las sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácidos clorhídricos, bromhídricos, sulfúricos y fosfóricos), ácidos orgánicos carboxílicos (por ejemplo, ácidos acéticos, propiónicos, glicólicos, lácticos, pirúvicos, malónicos, succínicos, fumáricos, málicos, tartáricos, cítricos, ascórbicos, maleicos, hidroximaleicos, dihidroximaleicos, benzoicos, fenilacéticos, 4-aminobenzoicos, 4-hidroxibenzoicos, antranílicos, cinámicos, salicílicos, 2-fenoxibenzoicos, 2-acetoxibenzoicos y mandélicos) y ácidos orgánicos sulfónicos (por ejemplo, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico).

El término “derivado farmacéuticamente aceptable” tal como se aplica a los compuestos de la invención define compuestos que se obtienen (o pueden obtenerse) mediante derivatización química de los compuestos primarios de la

invención. Por lo tanto, los derivados farmacéuticamente aceptables son adecuados para la administración o el uso en contacto con tejidos de mamíferos sin una toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebida (es decir, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable). Los derivados preferidos son los obtenidos (u
5 obtenibles) por alquilación, esterificación o acilación de los compuestos primarios de la invención. Los derivados pueden estar activos *per se* o pueden estar inactivos hasta que se procesen *in vivo*. En el último caso, los derivados de la invención actúan como profármacos. Los profármacos particularmente preferidos son derivados de éster que se esterifican en uno o más de los hidroxilos libres y
10 que se activan por hidrólisis *in vivo*. Otros profármacos preferidos son compuestos unidos covalentemente que liberan el fármaco activo primario según la fórmula general (I) después de la escisión del enlace o enlaces covalentes *in vivo*.

En su aspecto más amplio, la presente invención contempla todos los isómeros
15 ópticos, formas racémicas y diastereoisómeros de los compuestos descritos aquí. Los expertos en la materia apreciarán que, debido a los átomos de carbono sustituidos de manera asimétrica presentes en los compuestos de la invención, los compuestos pueden producirse en formas ópticamente activas y racémicas. Si un centro quiral u otra forma de centro isomérico está presente en un compuesto de la
20 presente invención, se pretende que todas las formas de tal o tales isómeros, incluidos los enantiómeros y diastereoisómeros, se cubran en el presente documento. Los compuestos de la invención que contienen un centro quiral (o centros quirales múltiples) pueden usarse como una mezcla racémica, una mezcla enriquecida enantioméricamente, o la mezcla racémica puede separarse con el uso
25 de técnicas bien conocidas y se puede usar un enantiómero individual solo. Por lo tanto, las referencias a compuestos particulares de la presente invención abarcan los productos como una mezcla de diastereoisómeros, como diastereoisómeros individuales, como una mezcla de enantiómeros y, de igual manera, en forma de enantiómeros individuales.

30

Por lo tanto, la presente invención contempla todos los isómeros ópticos y sus formas racémicas de los compuestos de la invención, y a menos que se indique lo contrario (por ejemplo, mediante el uso de fórmulas estructurales de cuña y línea), los compuestos que se muestran en el presente documento pretenden abarcar

todos los posibles isómeros ópticos de los compuestos así representados. En los casos en que la forma estereoquímica del compuesto es importante para la utilidad farmacéutica, la invención contempla el uso de un eutómero aislado.

- 5 El término “bioisótero” (o simplemente “isótero”) es un término del arte que se utiliza para definir análogos de fármacos en los que uno o más átomos (o grupos de átomos) se han sustituido con átomos de reemplazo (o grupos de átomos) que tienen características estéricas y/o electrónicas similares a esos átomos que reemplazan. La sustitución de un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo con un
- 10 átomo de flúor es un reemplazo bioisotérico comúnmente empleado. La sustitución con sila (intercambio C/Si) es una técnica relativamente reciente para la producción de isósteres. Este enfoque implica el reemplazo de uno o más átomos de carbono específicos en un compuesto con silicio (para una revisión, véase Tacke and Zilch (1986) Endeavour, New Series 10:191–197). Los isósteres sustituidos con sila
- 15 (isósteres de silicio) pueden exhibir propiedades farmacológicas mejoradas y, por ejemplo, pueden tolerarse mejor, tener una vida media más larga o exhibir una mayor potencia (véase, por ejemplo, Englebienne (2005) Med. Chem., 1(3): 215–226). De manera similar, el reemplazo de un átomo por uno de sus isótopos, por ejemplo hidrógeno por deuterio, también puede resultar en propiedades
- 20 farmacológicas mejoradas, por ejemplo resultar en una vida media más larga (véase, por ejemplo, Kushner et al (1999) Can J Physiol Pharmacol. 77(2):79-88). En su aspecto más amplio, la presente invención contempla todos los bioisósteros (y específicamente, todos los bioisósteros de silicio y todos los bioisósteros de deuterio) de los compuestos de la invención.

25

El término “fármaco aprobado”, tal como se emplea en este documento, se refiere a un fármaco que ha sido aprobado por la administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos de América (US FDA) o la agencia europea de medicamentos (EMA) antes del 1 de octubre de 2016.

30

El término “cepas resistentes”, tal como se emplea en el presente documento, se refiere a cepas de bacterias que han mostrado resistencia o no han mostrado susceptibilidad a uno o más fármacos antibacterianos conocidos. Una “cepa no susceptible” es aquella en la que la CIM (concentración inhibitoria mínima) de un

compuesto específico o una clase de compuestos específicos para esa cepa se ha desplazado a un número mayor que para las cepas susceptibles correspondientes. Por ejemplo, puede referirse a cepas que no son susceptibles a los antibióticos β -lactámicos, cepas que no son susceptibles a una o más fluoroquinolonas y/o cepas

5 que no son susceptibles a uno o más antibióticos diferentes (es decir, antibióticos que no sean β -lactámicos y fluoroquinolonas). En ciertas realizaciones, el término “resistente” puede referirse a una en donde la CIM de un compuesto específico o una clase de compuestos específicos para esa cepa se ha desplazado a un número

10 significativamente mayor que para las cepas susceptibles correspondientes. Se podría decir que una cepa bacteriana es resistente a un antibiótico específico cuando se inhibe *in vitro* por una concentración de este fármaco que se asocia con una alta probabilidad de fracaso terapéutico.

El término “múltidrogoresistente”, como se emplea en el presente documento, se

15 refiere a organismos, tales como bacterias gram negativas altamente resistentes (por ejemplo, *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas), que muestran resistencia *in vitro* a más de un agente antimicrobiano. Dichos organismos pueden ser resistentes a todos los agentes antimicrobianos disponibles actualmente o seguir siendo susceptibles solo a los agentes antimicrobianos más

20 antiguos y potencialmente más tóxicos.

El término “hipervirulento”, como se emplea en el presente documento, se refiere a organismos que son excepcionalmente virulentos, generalmente como resultado de la adquisición de un plásmido de virulencia. Dichos organismos son capaces de

25 producir enfermedades graves. En un amplio sentido, “virulento” se refiere a organismos capaces de producir efectos y enfermedades extremadamente graves o perjudiciales.

El término “enfermedad micobacteriana” define cualquier enfermedad, trastorno,

30 patología, síntoma, condición clínica o síndrome en el que las bacterias del género *Mycobacterium* (es decir, micobacterias) actúan como agentes etiológicos o en las que la infección con micobacterias está implicada, detectada o involucrada. Se puede tratar cualquier infección por micobacterias, incluidas aquellas en las que intervienen bacterias del complejo *Mycobacterium avium* (MAC). Este término

define una clase de bacterias genéticamente relacionadas que pertenecen al género *Mycobacterium* e incluyen *Mycobacterium avium* subespecie *avium* (MAA), *Mycobacterium avium* subespecie *hominis* (MAH) y *Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis* (MAP) junto con la *Mycobacterium avium intracellulare* (MAI) genéticamente distinta. También puede ser que la infección por micobacterias sea causada por una micobacteria seleccionada entre: *Mycobacterium tuberculosis*, *M. abscessus*, *M. leprae*, *M. bovis*, *M. kansasii*, *M. chelonae*, *M. africanum*, *M. canetti* y *M. microti*. Por lo tanto, el término incluye las diversas formas de tuberculosis, lepra, linfadenitis pediátrica y úlceras micobacterianas de la piel. Por lo tanto, el término cubre afecciones micobacterianas que surgen o están asociadas con la infección por micobacterias no tuberculosas, así como también por micobacterias tuberculosas.

Todas las referencias a compuestos químicos particulares en este documento deben interpretarse como que cubren los compuestos *per se*, y también, cuando sea apropiado, sus sales, derivados, hidratos, solvatos, complejos, isómeros, tautómeros, bioisómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos o formas protegidas farmacéuticamente aceptables.

El término “alquiloC₁₋₄” denota un grupo lineal o ramificado de alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Para partes de los rangos del alquiloC₁₋₄, se contemplan todos sus subgrupos, tales como alquiloC₁₋₃, alquiloC₁₋₂, alquiloC₂₋₄, alquiloC₂₋₃ y alquiloC₃₋₄. Ejemplos de dicho alquiloC₁₋₄ incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

El término “alquilenoc₁₋₃” denota una cadena lineal o ramificada de hidrocarburo saturado divalente que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. La cadena de alquilenoc₁₋₃ puede estar unida al resto de la molécula y al grupo radical a través de un carbono dentro de la cadena o a través de cualquiera de dos carbonos dentro de la cadena. Ejemplos de radicales de alquilenoc₁₋₃ incluyen metileno [-CH₂-], 1,2-etileno [-CH₂-CH₂-], 1,1-etileno [-CH(CH₃)-], 1,2-propileno [-CH₂-CH(CH₃)-] y 1,3-propileno [-CH₂-CH₂-CH₂-]. Cuando se hace referencia a un radical de “alquilenoc₁₋₃”, se contemplan todos sus subgrupos, tales como alquilenoc₁₋₂, alquilenoc₁₋₃ o alquilenoc₂₋₃.

El término “alcoxiC₁₋₄” se refiere a un grupo lineal o ramificado de alquiloC₁₋₄ que está unido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. Para partes de los rangos del alcoxiC₁₋₄, se contemplan todos sus subgrupos, tales como alcoxiC₁₋₃, alcoxiC₁₋₂, alcoxiC₂₋₄, alcoxiC₂₋₃ y alcoxiC₃₋₄. Ejemplos de dicho alcoxiC₁₋₄ incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

El término “alquiloC₁₋₄-X”, en donde X es un sustituyente, significa que un único sustituyente X está conectado a cualquier átomo de carbono del alquiloC₁₋₄. Dicho alquiloC₁₋₄-X puede estar unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del alquiloC₁₋₄. El sustituyente X puede ser cualquier sustituyente, tal como alcoxiC₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₇. Ejemplos de grupos “alquiloC₁₋₄-X” incluyen -CH₂CH₂OCH₃ y -C(H)(OCH₃)CH₃.

El término “alquilo-SC₁₋₄” significa que el alquiloC₁₋₄ está unido al resto de la molécula a través de un átomo de S (azufre). Ejemplos de grupos “alquilo-SC₁₋₄” incluyen -SCH₂CH₃.

“Halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor y cloro, de mayor preferencia flúor.

“Hidroxil” e “hidroxilo” se refieren al radical -OH.

“Ciano” se refiere al radical -CN.

“Oxo” se refiere al grupo carbonilo =O. Se apreciará que cuando un oxo es un sustituyente en un grupo aromático, tal como un grupo fenilo, el oxo formará parte del sistema conjugado del grupo aromático.

“Sulfinilo” se refiere al grupo sulfinilo =S. Se apreciará que cuando un sulfinilo es un sustituyente en un grupo aromático, tal como un grupo fenilo, el sulfinilo formará parte del sistema conjugado del grupo aromático.

“Boc” se refiere a un grupo protector de terc-butiloxicarbonilo.

- “Un aminoácido” se refiere a un compuesto orgánico compuesto predominantemente por átomos de carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno, que comprende tanto un grupo funcional de amina ($-NH_2$) como de carboxilo ($-COOH$),
5 además de una cadena lateral específica para cada aminoácido.

“Un catión de amonio cuaternario” se refiere a un ion cargado positivamente que tiene la estructura NR_4^+ , en donde R es un grupo alquilo o arilo, no hidrógeno.

- 10 “Opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o la circunstancia que se describe posteriormente puede, pero no necesariamente, llegar a pasar y que la descripción incluye casos en los que el evento o la circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre.
- 15 El término “cicloalquilo C_{3-7} ” se refiere a un sistema de anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de hidrocarburo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Ejemplos de dicho cicloalquilo C_{3-7} incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y cicloheptenilo. Para partes del rango del “cicloalquilo C_{3-7} ”, se contemplan todos sus subgrupos, tales como cicloalquilo C_{3-7} ,
20 cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-5} , cicloalquilo C_{3-4} , cicloalquilo C_{4-7} , cicloalquilo C_{4-6} , cicloalquilo C_{4-5} , cicloalquilo C_{5-7} , cicloalquilo C_{5-6} y cicloalquilo C_{6-7} .

- Los términos “heterociclilo”, “heterociclilo C_{4-7} ” y “anillo heterocíclico” denotan un sistema de anillo monocíclico no aromático, completamente saturado o
25 parcialmente insaturado, preferiblemente completamente saturado, que tiene de 4 a 7 átomos de anillo, especialmente 5 o 6 átomos de anillo, en donde uno o más de los átomos de anillo son diferentes al carbono, como nitrógeno, azufre u oxígeno. Dicho sistema de anillo puede estar unido al resto de la molécula a través de un heteroátomo o átomo de carbono del sistema de anillo. Ejemplos de grupos
30 heterocíclicos incluyen, entre otros, piperidinilo, morfolinilo, homomorfolinilo, azepanilo, piperazinilo, oxo-piperazinilo, diazepinilo, tertrahidropiridinilo, tertrahidropiranilo, pirrolidinilo, tertrahidrofuranilo y dihidropirrolilo.

Los términos “heteroarilo” y “anillo heteroaromático” denotan un anillo monocíclico heteroaromático que comprende de 5 a 6 átomos de anillo en el que uno o más de los átomos de anillo son diferentes al carbono, como nitrógeno, azufre u oxígeno. Normalmente, el anillo de heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más
 5 normalmente hasta 3 heteroátomos, más habitualmente hasta 2, por ejemplo un solo heteroátomo. Dicho anillo heteroaromático puede estar unido al resto de la molécula a través de un heteroátomo o átomo de carbono del sistema de anillo. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, entre otros, furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, oxatriazol, tiazolilo, isotiazolilo,
 10 tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo y tiadiazolilo. En algunas realizaciones, el anillo de heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno de anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos de heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o una piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, el número
 15 de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluido cualquier sustituyente del grupo amino del anillo, será inferior a cinco.

Los términos “insaturado” y “parcialmente saturado” se refieren a anillos en los que la o las estructuras del anillo contienen átomos que comparten más de un enlace de
 20 valencia, es decir, el anillo contiene al menos un enlace múltiple, por ejemplo, un enlace $C=C$, $C\equiv C$ o $N=C$. El término “completamente saturado” se refiere a los anillos donde no hay enlaces múltiples entre los átomos de anillo. Los grupos carbocíclicos saturados incluyen grupos cicloalquilo, tal como se define a continuación. Los grupos carbocíclicos parcialmente saturados incluyen grupos
 25 cicloalqueno, tal como se define a continuación.

Ejemplos de grupos monocíclicos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos monocíclicos heterocíclicos de 5, 6 y 7 miembros. Los grupos monocíclicos heterocíclicos no aromáticos pueden estar unidos al resto de la molécula a través
 30 de un heteroátomo o átomo de carbono del grupo heterocíclico. Ejemplos particulares incluyen morfolina, piperidina (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, pirano (2H-pirano o 4H-pirano), dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, tetrahydrofurano, tetrahidrotiofeno,

dioxano, tetrahidropirano (por ejemplo, 4-tetrahidro piranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina y *N*-alquil piperazinas, tal como *N*-metil piperazina. Otros ejemplos incluyen tiomorfolina y su S-óxido y S,S-dióxido (particularmente tiomorfolina). Otros ejemplos adicionales
 5 incluyen azetidina, piperidona, piperazona y *N*-alquil piperidinas, tal como *N*-metil piperidina.

El término “grupo amino cíclico” se refiere a un sistema de anillo monocíclico no aromático, completamente saturado o parcialmente insaturado, preferiblemente
 10 completamente saturado, que tiene de 4 a 7 átomos de anillo, especialmente 5 o 6 átomos de anillo, en el que uno de los átomos de anillo es nitrógeno y el grupo está unido al resto de la molécula a través de este átomo de nitrógeno. En tales grupos amino cíclicos, uno o más de los átomos de anillo restantes pueden ser diferentes al carbono, como nitrógeno, azufre u oxígeno. Ejemplos de tales grupos amino
 15 cíclicos incluyen piperidina (1-piperidinilo), pirrolidina (1-pirrolidinilo), pirrolidona, morfolina o piperazina.

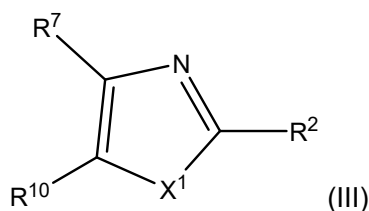
El término “bicíclico condensado” como se emplea en el presente documento, se refiere a compuestos bicíclicos en los que dos anillos comparten dos átomos de
 20 carbono adyacentes.

Se apreciará que un grupo o grupos químicos están unidos al resto de la molécula por el átomo o grupo que se indicó primero. En algunos casos, la característica “-” también denota la unión de grupos químicos entre sí o con el resto de la molécula.

25 El término “uno o más sustituyentes”, preferiblemente se refiere a uno o dos sustituyentes, más preferiblemente a un sustituyente.

Descripción detallada

30 Según una primera realización preferida del compuesto de fórmula general (II) o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables según el primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (III) o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables:



en donde

5 X^1 se selecciona de NH o S;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en NHR^3 , Cl, hidroxilo, $-CH_2NR^5R^6$, COOH y $-CONR^3R^4$;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-3} ;

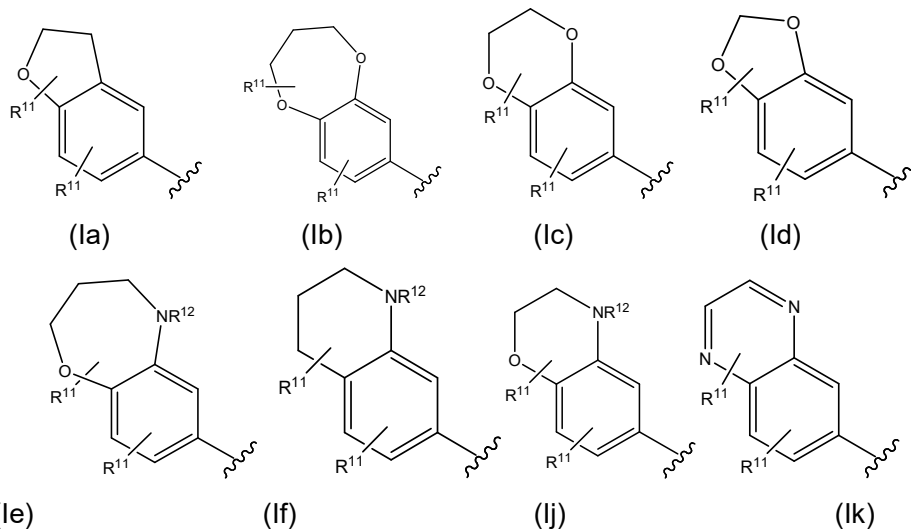
10 R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-2} ;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heterociclilo monocíclico de 6 miembros que contiene nitrógeno y heteroarilo monocíclico de 6 miembros que contiene nitrógeno, en donde los grupos fenilo, heterociclilo de 6 miembros y

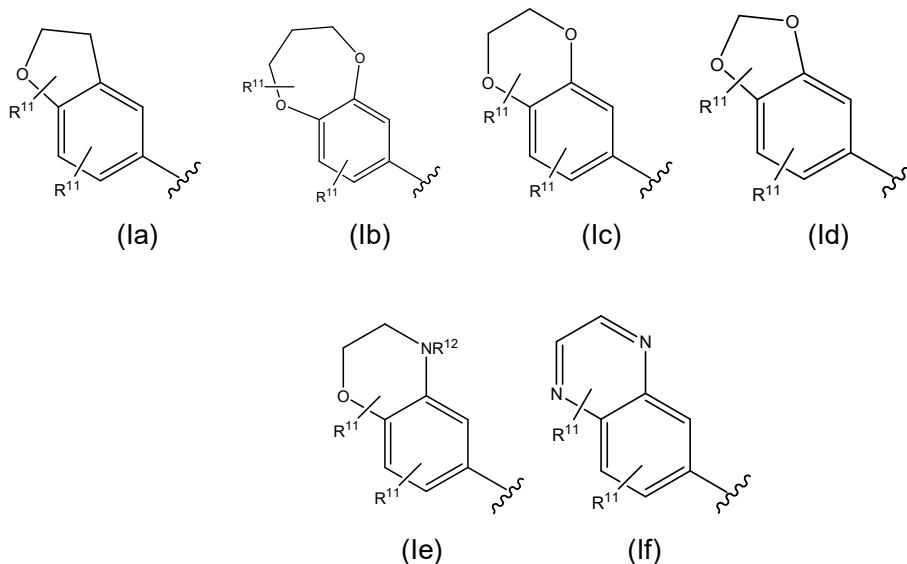
15 heteroarilo de 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, NH_2 , NHMe, alquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONR^3R^4$, OCH_2R^9 , OCF_3 , OCH_2CN e hidroxilo;

o R^7 es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en cualquiera de:

20



- en donde cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, O (oxo) y alquilo C_{1-4} ; y R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$, alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , CO-alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NR^{16}_4^+$);
- R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;
- R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo-hidroxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y SO_2R^{13} , en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;
- Los grupos R^{16} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} y fenilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;
- R^9 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, metilo, NH_2 , $NHMe$ y OH ;
- R^{10} se selecciona del grupo que consiste en fenilo y heteroarilo monocíclico de 6 miembros que contiene nitrógeno y heterociclilo monocíclico de 6 miembros que contiene nitrógeno, en donde los grupos fenilo, heteroarilo de 6 miembros y heterociclilo de 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinilo), alcoxi C_{1-4} , $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , hidroxilo, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$, alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , CO-alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NH^{16}_4^+$);
- o R^{10} es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en:



5

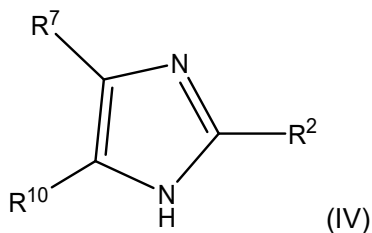
en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno y alquiloC₁₋₄ y R¹² se selecciona de hidrógeno y alquiloC₁₋₄.

10

Un experto apreciará que, para todos los aspectos de la presente invención, el grupo R¹¹ es un sustituyente que puede ubicarse en una o más posiciones en el anillo al que se refiere. En consecuencia, cada anillo con el que se relaciona un grupo R¹¹ puede tener uno o más grupos R¹¹ sustituidos en diferentes posiciones en el anillo. Por ejemplo, puede haber un solo grupo R¹¹ sustituido en el anillo, o puede haber dos grupos R¹¹ sustituidos en el anillo.

15

Según una realización preferida adicional del primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (IV) una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables:



20

en donde

R² se selecciona del grupo que consiste en NHR³ o -CH₂NR⁵R⁶;

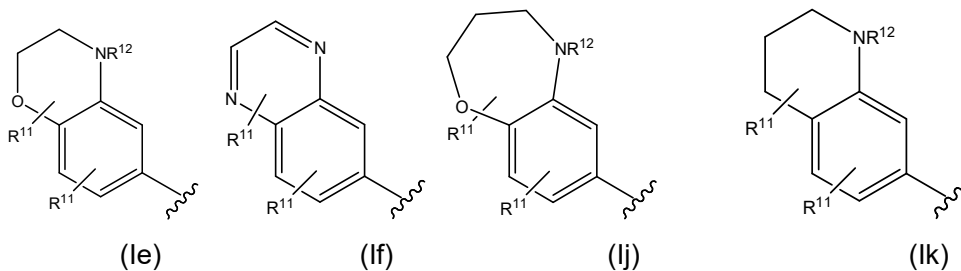
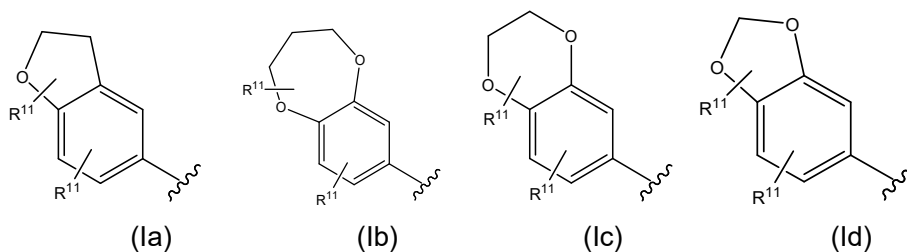
R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquiloC₁₋₃;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquiloC₁₋₂;

- 5 R^7 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo y pirimidina, en donde los grupos fenilo y piridilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, NH₂, Me, NHMe, metoxi, etoxi, CONH₂, CONHMe, OCH₂R⁹, OCF₃, OCH₂CN e hidroxilo;

o R^7 es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en:

10



15

en donde cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, F, O (oxo), metilo y etilo; y R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₇, heterociclilo C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquiloC₁₋₄-CO₂R¹⁴, alquiloC₁₋₄-OR¹⁴, alquiloC₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, alquiloC₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇, CO-alquiloC₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NR¹⁶₄⁺);

20

R^{13} se selecciona de alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₇, fenilo y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁₋₂, O (oxo), S (sulfino), NR³R⁴, OR³ y SR³;

25

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC₁₋₄, alquilo-hidroxilo C₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₇, fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y SO₂R¹³, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye

opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³;

Los grupos R¹⁶ se seleccionan independientemente de alquiloC₁₋₄ y fenilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del

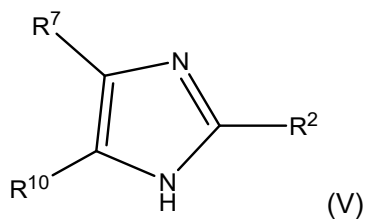
5 grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, sustituido opcionalmente con F, metilo, NH₂ y OH; y

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo y piridinona, en donde los
10 grupos fenilo y piridilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁₋₄, O (oxo), S(sulfinilo), alcoxiC₁₋₄, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxilo, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquiloC₁₋₄-CO₂R¹⁴, alquiloC₁₋₄-OR¹⁴, alquiloC₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, alquiloC₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇, CO-alquiloC₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, un aminoácido y un
15 catión de amonio cuaternario (NH¹⁶₄⁺).

Preferiblemente, R² es NH₂ en cualquiera de las realizaciones anteriores del primer aspecto de la presente invención.

20 Según una realización preferida adicional del primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (V) o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables:



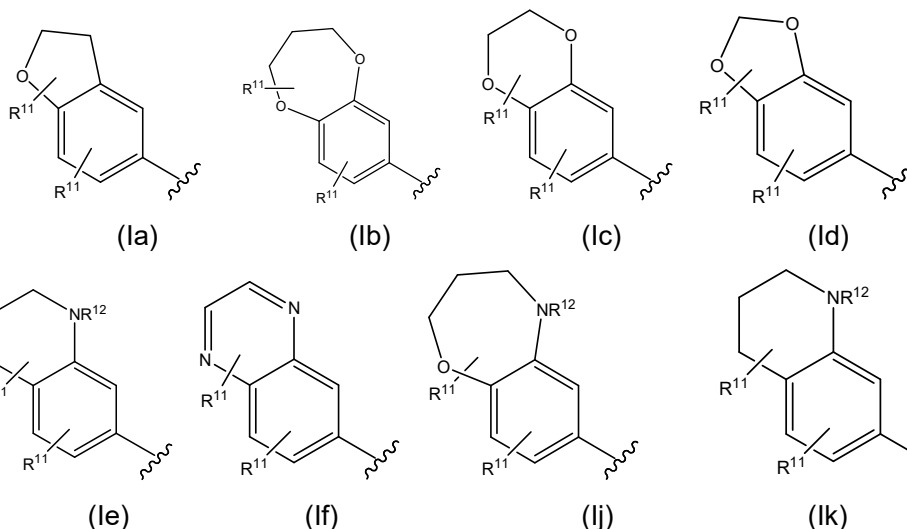
25

en donde

R² es NH₂;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo, en donde los grupos fenilo y piridilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes
30 seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, NH₂, Me, NHMe, metoxi, CONH₂, OCH₂(fluorofenilo) e hidroxilo;

o R^7 es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en:



5

en donde cada R^{11} es hidrógeno y R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$, alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , CO-alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NR^{16}_4^+$);

10

R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

15

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo-hidroxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y SO_2R^{13} , en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

20

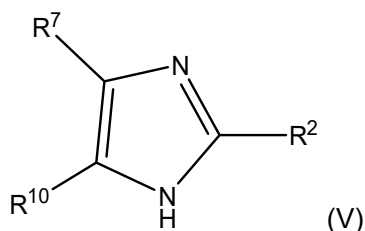
Los grupos R^{16} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} y fenilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ; y

25

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo, en donde los grupos fenilo y piridilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , O (oxo), S(sulfinilo), alcoxi C_{1-4} , $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , hidroxilo, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , cicloalquilo C_{3-7} ,

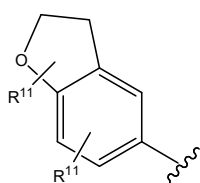
heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$, alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , CO-alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NH^{16}_4^+$).

- 5 Según una realización preferida adicional del primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (V) o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables:

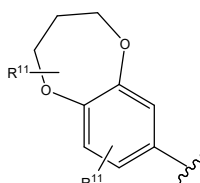


en donde R^2 es NH_2 ;

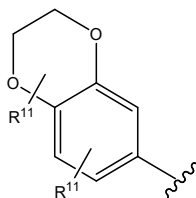
- 10 R^7 es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en:



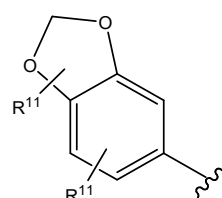
(Ia)



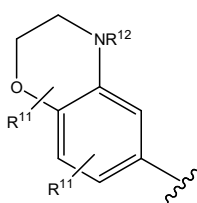
(Ib)



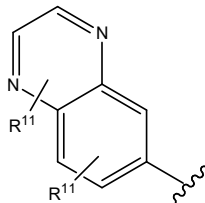
(Ic)



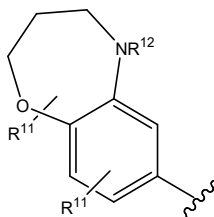
(Id)



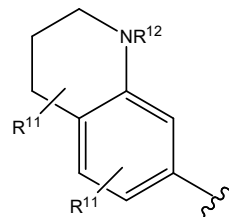
(Ie)



(If)



(Ij)



(Ik)

15

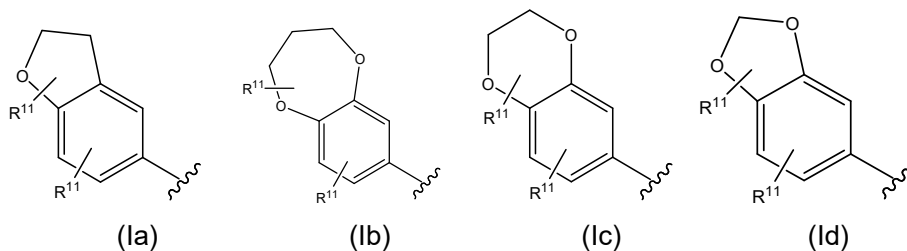
en donde cada R^{11} es hidrógeno y R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$, alquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , CO-alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NR^{16}_4^+$);

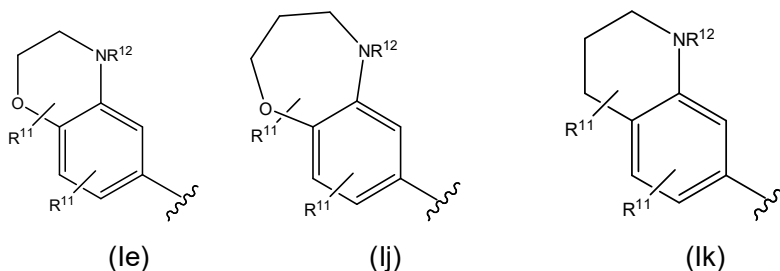
- 20 R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfino), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

- R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo-hidroxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y SO_2R^{13} , en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;
- Los grupos R^{16} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} y fenilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ; y
- R^{10} se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo, en donde los grupos fenilo y piridilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , O (oxo), S(sulfinilo), alcoxi C_{1-4} , $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , hidroxilo, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$, alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , CO-alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NH_4^{+}).

- Preferiblemente, R^{10} se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo, en donde los grupos fenilo y piridilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de Cl, F, NH_2 , $NHMe$, alquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2C_3 (cicloalquilo), OC_3 (cicloalquilo), OCF_3 e hidroxilo. Más preferiblemente, los grupos fenilo y piridilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de Cl, F, NH_2 , $NHMe$ y alquilo C_{1-2} .

- Preferiblemente, R^7 es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en:





en donde cada R^{11} es hidrógeno y R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} ,
 5 cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$, alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , CO-alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NR^{16}_4^+$);

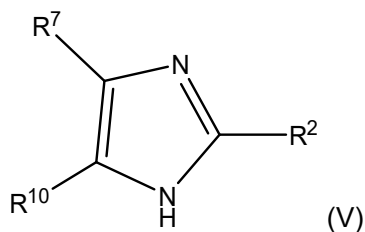
R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye
 10 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo-hidroxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y SO_2R^{13} , en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye
 15 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

Los grupos R^{16} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} y fenilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 .
 20 SR^3 .

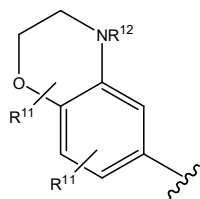
Preferiblemente, R^{10} es un grupo piridilo, en donde el grupo piridilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de Cl, F, NH_2 , $NHMe$, alquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2C_3 (cicloalquilo),
 25 OC_3 (cicloalquilo), OCF_3 e hidroxi. Más preferiblemente, uno o más sustituyentes seleccionados de Cl, F, NH_2 , $NHMe$ y alquilo C_{1-2} .

Según una realización preferida adicional del primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (V) o una de sus
 30 sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables:



en donde R^2 es NH_2 ;

R^7 es



5 (Ie) y cada R^{11} es hidrógeno y R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$ y alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$;

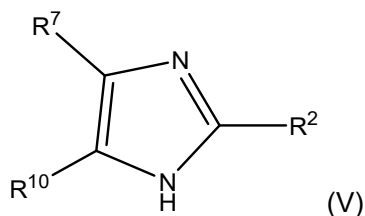
R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y SO_2R^{13} , en
10 donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye
15 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ; y

R^{10} es un grupo piridilo, en donde el grupo piridilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, NH_2 y metilo.

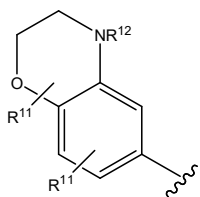
20

Según una realización preferida adicional del primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (V) o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables:



en donde R^2 es NH_2 ;

R^7 es



(Ie) y cada R^{11} es hidrógeno y R^{12} se selecciona de

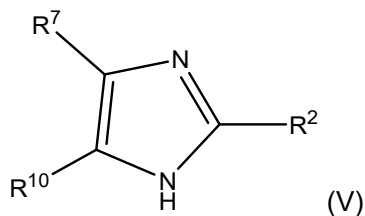
- 5 hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$ y alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$;

- R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y SO_2R^{13} , en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más
- 10 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

- R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste
- 15 en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ; y

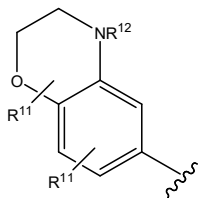
R^{10} es un grupo piridilo, en donde el grupo piridilo se sustituye opcionalmente con metilo.

- Según una realización preferida adicional del primer aspecto de la presente
- 20 invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (V) o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables:



en donde R^2 es NH_2 ;

R^7 es



(Ie) y cada R^{11} es hidrógeno y R^{12} se selecciona de

hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$ y alquilo

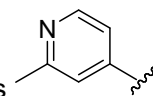
5 $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$;

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y SO_2R^{13} , en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más

10 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

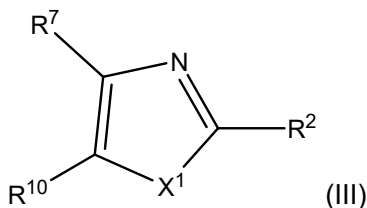
R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ; y

15 R^{10} es un grupo piridilo sustituido con metilo, preferiblemente R^{10} es



Según un primer aspecto preferido del compuesto de fórmula general (II), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables según el segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto, o una de

20 sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tiene la fórmula general (III):



en donde

25 X^1 se selecciona de NH o S;

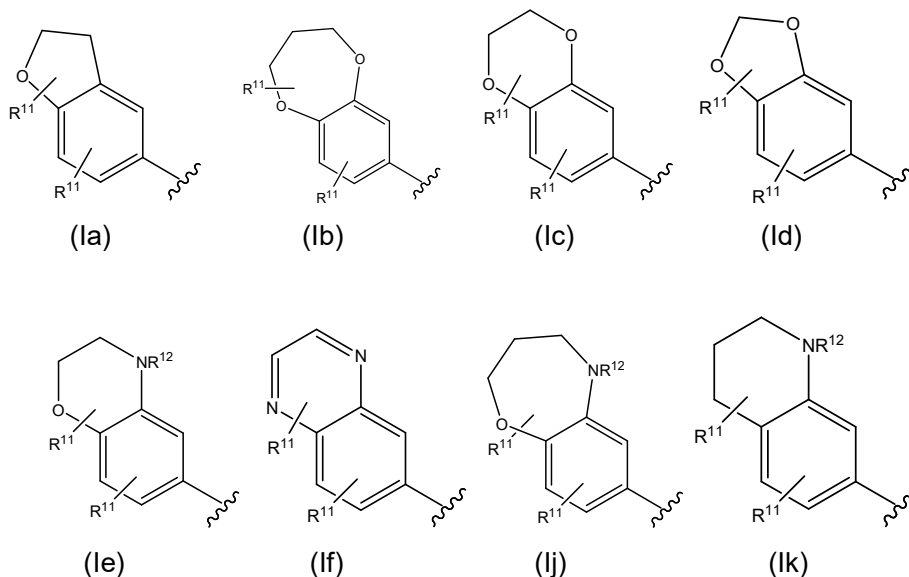
R^2 se selecciona del grupo que consiste en NHR^3 , Cl, hidroxilo, $-CH_2NR^5R^6$, $COOH$ y $-CONR^3R^4$;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-3} ;

- 5 R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-2} ;

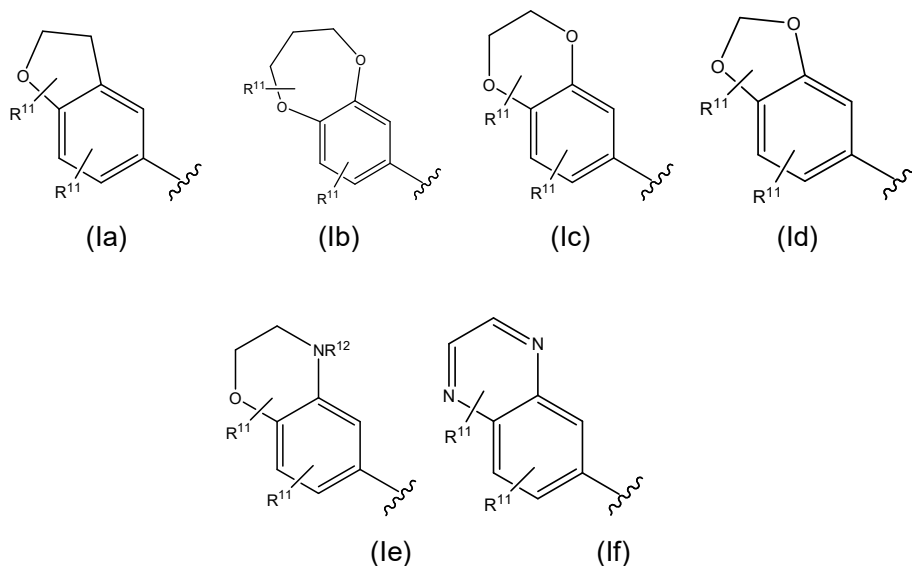
R^7 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heterociclilo monocíclico de 6 miembros que contiene nitrógeno y heteroarilo monocíclico de 6 miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo de fenilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en NH_2 , $NHMe$, $CONR^3R^4$, OR^8 , OCF_3 , OCH_2CN e hidroxilo, y los grupos heterociclilo de 6 miembros que contiene nitrógeno y heteroarilo de 6 miembros que contienen nitrógeno se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, NH_2 , $NHMe$, alquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONR^3R^4$, OR^8 , OCF_3 , OCH_2CN e hidroxilo;

o R^7 es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en:



en donde cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, O (oxo) y alquilo C_{1-4} ; y R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$, alquilo $C_{1-4}-$

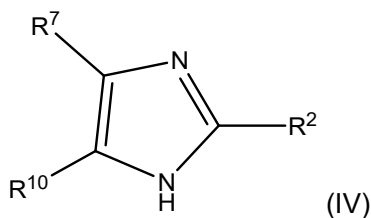
- NR¹⁴R¹⁵, alquiloC₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇, CO-alquiloC₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NR¹⁶₄⁺);
- R¹³ se selecciona de alquiloC₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye
 5 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³;
- R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC₁₋₄, alquilo-hidroxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y SO₂R¹³, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye
 10 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³;
- Los grupos R¹⁶ se seleccionan independientemente de alquiloC₁₋₄ y fenilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y
 15 SR³;
- R⁹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, metilo, NH₂, NHMe y OH;
- R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en un fenilo y heteroarilo monocíclico de 6
 20 miembros que contiene nitrógeno, heterociclilo monocíclico de 6 miembros que contiene nitrógeno, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquiloC₁₋₄, O (oxo), S (sulfinilo), CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxilo, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquiloC₁₋₄-CO₂R¹⁴, alquiloC₁₋₄-OR¹⁴, alquiloC₁₋₄-
 25 NR¹⁴R¹⁵, alquiloC₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇, CO-alquiloC₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NH¹⁶₄⁺), y los grupos de heteroarilo de 6 miembros y heterociclilo de 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁₋₄, O (oxo), S (sulfinilo), alcoxiC₁₋₄, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxilo, OCF₃, -CF₃, R⁸,
 30 cicloalquiloC₃₋₇, heterocicliloC₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquiloC₁₋₄-CO₂R¹⁴, alquiloC₁₋₄-OR¹⁴, alquiloC₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, alquiloC₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇, CO-alquiloC₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NH¹⁶₄⁺);
- o R¹⁰ es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en:



5

en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno y alquiloC₁₋₄ y R¹² se selecciona de hidrógeno y alquiloC₁₋₄.

- 10 Según una realización preferida adicional del segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto, o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tiene la fórmula general (IV):



15

en donde

R² se selecciona del grupo que consiste en NHR³ o -CH₂NR⁵R⁶;

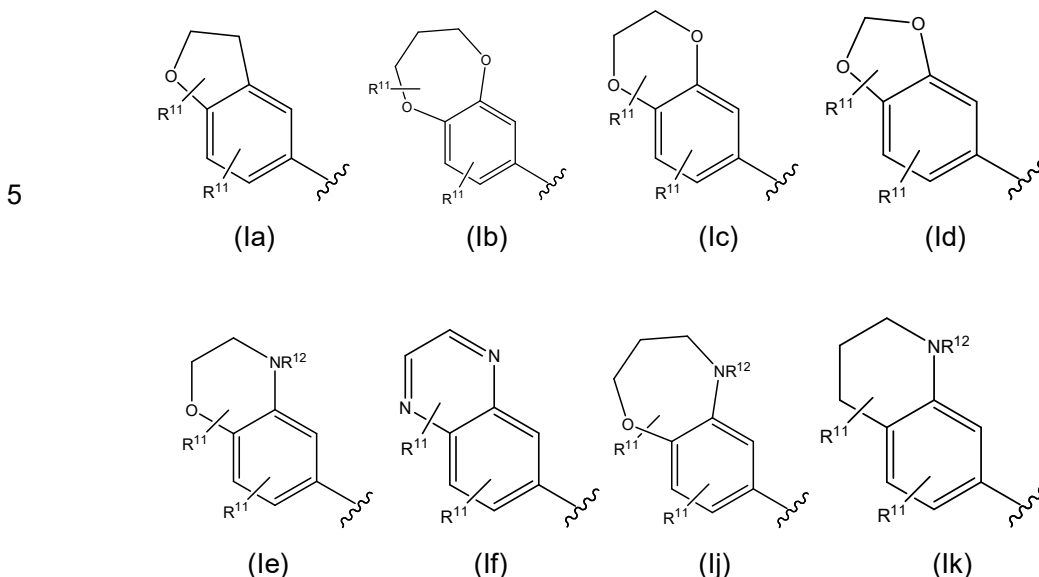
R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquiloC₁₋₃;

- 20 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquiloC₁₋₂;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo y pirimidina, en donde el grupo fenilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en NH₂, NHMe, CONH₂, CONHMe, OCH₂R⁹, OCF₃, OCH₂CN e hidroxilo, y

el grupo piridilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, NH₂, Me, NHMe, metoxi, etoxi, CONH₂, CONHMe, OCH₂R⁹, OCF₃, OCH₂CN;

o R⁷ es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en:



10

en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, F, O (oxo), metilo y etilo; y R¹² se selecciona de hidrógeno, alquiloC₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquiloC₁₋₄-CO₂R¹⁴, alquiloC₁₋₄-OR¹⁴, alquiloC₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, alquiloC₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇, CO-alquiloC₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NR¹⁶₄⁺);

15

R¹³ se selecciona de alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₇, fenilo y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³;

20

R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC₁₋₄, alquilo-hidroxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y SO₂R¹³, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³;

25

Los grupos R¹⁶ se seleccionan independientemente de alquiloC₁₋₄ y fenilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del

grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³;

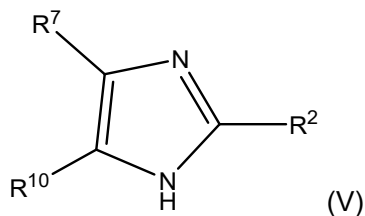
R⁹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido opcionalmente con F, metilo, NH₂ y OH; y

- 5 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo y piridinona, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquiloC₁₋₄, O (oxo), S (sulfinilo), CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxilo, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquilo C₁₋₄-CO₂R¹⁴, alquiloC₁₋₄-OR¹⁴, alquiloC₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, alquiloC₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇, CO-
- 10 alquiloC₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NH¹⁶₄⁺), y el piridilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁₋₄, O (oxo), S (sulfinilo), alcoxiC₁₋₄, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxilo, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquiloC₁₋₄-CO₂R¹⁴, alquiloC₁₋₄-OR¹⁴, alquiloC₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, alquiloC₁₋
- 15 ₄-cicloalquiloC₃₋₇, CO-alquiloC₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NH¹⁶₄⁺).

Preferiblemente, R² es NH₂ en las realizaciones preferidas anteriores del segundo aspecto de la presente invención.

20

Según una realización preferida adicional del segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto, o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tiene la fórmula general (V):



25

en donde

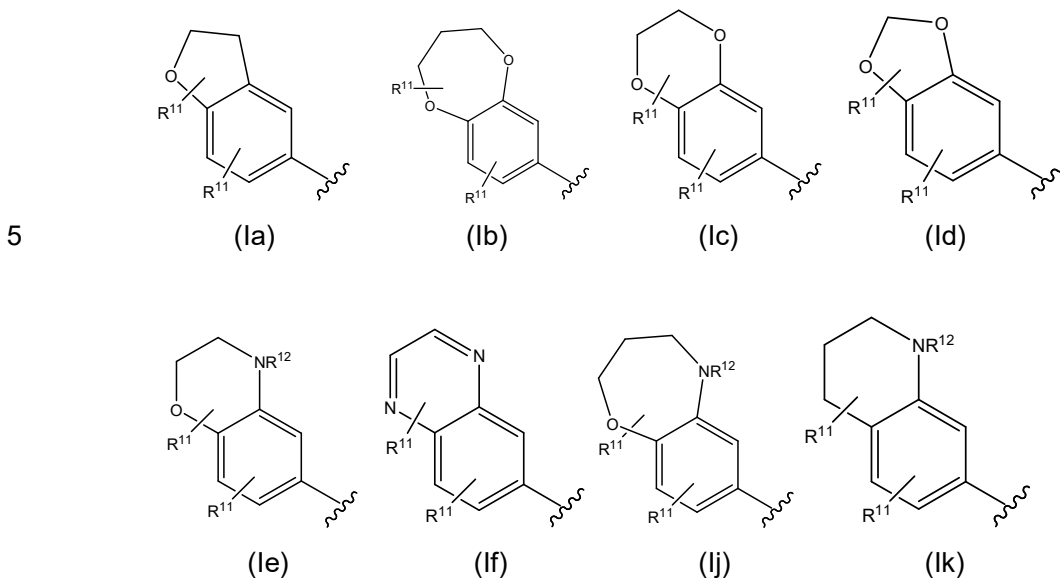
R² es NH₂;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo, en donde el grupo fenilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en NH₂, NHMe, CONH₂, OCH₂(fluorofenilo) e hidroxilo, y el grupo piridilo se sustituye

30

opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, NH₂, Me, NHMe, metoxi, CONH₂, OCH₂(fluorofenilo) e hidroxilo;

o R⁷ es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en:



- 10 en donde cada R¹¹ es hidrógeno y R¹² se selecciona de hidrógeno, alquiloC₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquiloC₁₋₄-CO₂R¹⁴, alquiloC₁₋₄-OR¹⁴, alquiloC₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, alquiloC₁₋₄-hidroxilo C₃₋₇, CO-alquiloC₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NR¹⁶₄⁺);

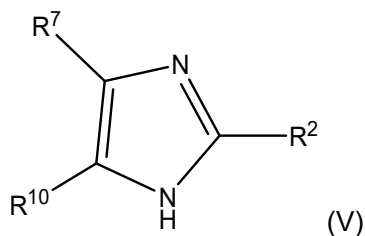
- R¹³ se selecciona de alquiloC₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³;

- R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC₁₋₄, alquilo-hidroxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y SO₂R¹³, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³;

- Los grupos R¹⁶ se seleccionan independientemente de alquiloC₁₋₄ y fenilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³; y
- 25

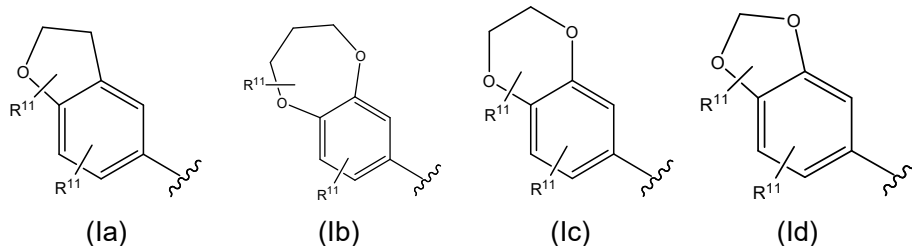
- R^{10} se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinilo), $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , hidroxilo, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$, alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , CO-alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NH^{16}_4^+$), y el piridilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinilo), alcoxi C_{1-4} , $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , hidroxilo, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$, alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , CO-alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NH^{16}_4^+$).

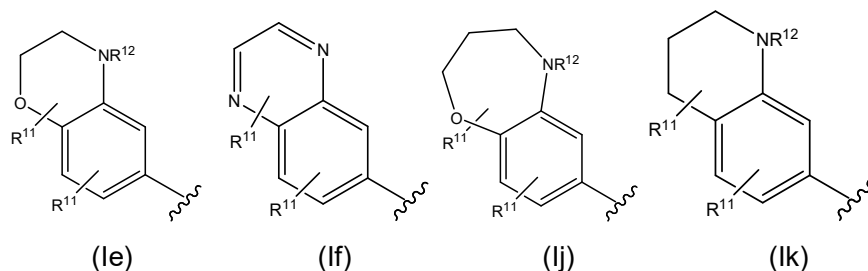
- Según una realización preferida adicional del segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tiene la fórmula general (V):



en donde R^2 es NH_2 ;

- R^7 es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en:





en donde cada R^{11} es hidrógeno y R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} ,
 5 cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$, alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , CO-alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NR^{16}_4^+$);

R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo y heteroarilo monocíclico de
 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye
 10 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo-
 hidroxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y
 SO_2R^{13} , en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye
 15 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

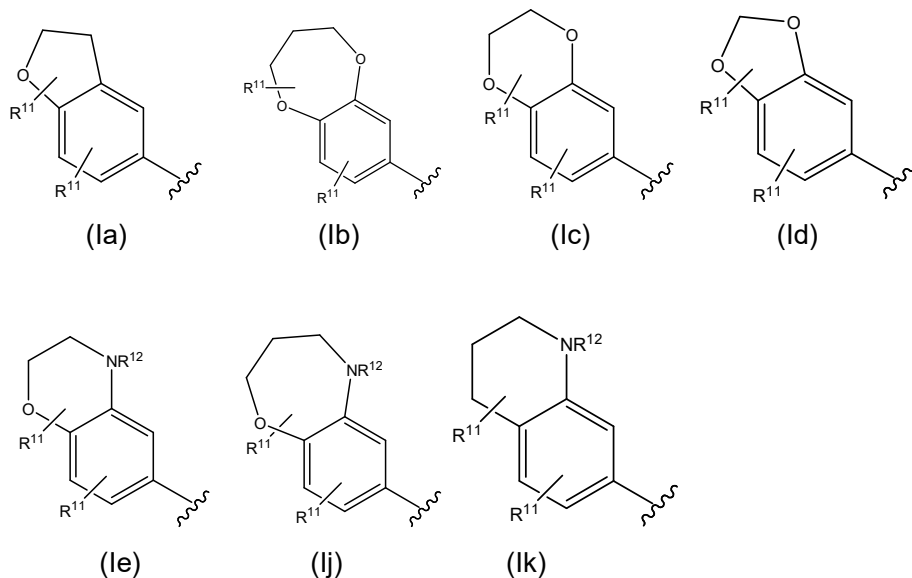
Los grupos R^{16} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} y fenilo, en donde
 el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del
 grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y
 20 SR^3 ; y

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo, en donde el fenilo se
 sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que
 consiste en alquilo C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinilo), $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , hidroxilo,
 OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquilo $C_{1-4}-$
 25 CO_2R^{14} , alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$, alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , CO-
 alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NH^{16}_4^+$), y el
 piridilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del
 grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinilo), alcoxi C_{1-4} ,
 $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , hidroxilo, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} ,
 30 COR^{13} , SO_2R^{13} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$, alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} .

4-cicloalquilo C_{3-7} , CO-alquilo C_{1-4} -NR¹⁴R¹⁵, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NH¹⁶₄⁺).

Preferiblemente, R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de NH₂, NHMe, alquilo C_{1-2} , CONH₂, CONHMe, CONMe₂, OCH₂C₃(cicloalquilo), OC₃(cicloalquilo), OCF₃ e hidroxilo, y el piridilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, F, NH₂, NHMe, alquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , CONH₂, CONHMe, CONMe₂, OCH₂C₃(cicloalquilo), OC₃(cicloalquilo), OCF₃ e hidroxilo. Más preferiblemente, el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de NH₂, Me y alquilo C_{1-2} , y el piridilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de Cl, F, NH₂, NHMe y alquilo C_{1-2} .

Preferiblemente, R⁷ es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en:

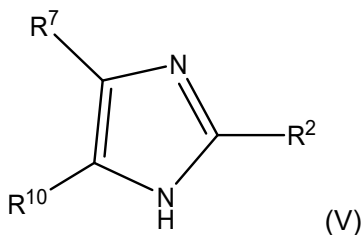


20

en donde cada R¹¹ es hidrógeno y R¹² se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR¹³, SO₂R¹³, alquilo C_{1-4} -CO₂R¹⁴, alquilo C_{1-4} -OR¹⁴, alquilo C_{1-4} -NR¹⁴R¹⁵, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , CO-alquilo C_{1-4} -NR¹⁴R¹⁵, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NR¹⁶₄⁺);

25

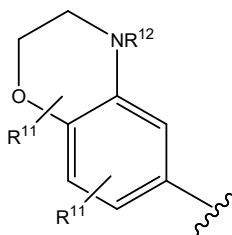
- R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;
- 5 R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo-hidroxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y SO_2R^{13} , en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;
- 10 Los grupos R^{16} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} y fenilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 .
- 15 Preferiblemente, R^{10} es piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de Cl, F, NH_2 , $NHMe$, alquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2C_3 (cicloalquilo), OC_3 (cicloalquilo), OCF_3 e hidroxilo. Más preferiblemente, el piridilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de Cl, F, NH_2 , $NHMe$ y alquilo C_{1-2} .
- 20 Según una realización preferida adicional del segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tiene la fórmula general (V):



25

en donde R^2 es NH_2 ;

R^7 es



(Ie) y cada R^{11} es hidrógeno y R^{12} se selecciona de

hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$ y alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$;

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo

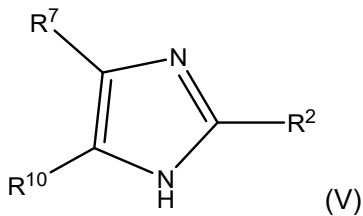
- 5 C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y SO_2R^{13} , en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

- 10 R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ; y

- 15 R^{10} es un grupo piridilo, en donde el grupo piridilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, NH_2 y metilo.

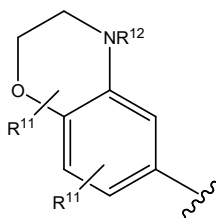
Según una realización preferida adicional del segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto, o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tiene la fórmula general (V):

20



en donde R^2 es NH_2 ;

R^7 es



(Ie) y cada R^{11} es hidrógeno y R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$ y alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$;

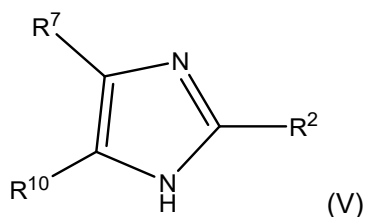
R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y SO_2R^{13} , en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ; y

R^{10} es un grupo piridilo, en donde el grupo piridilo se sustituye opcionalmente con metilo.

15

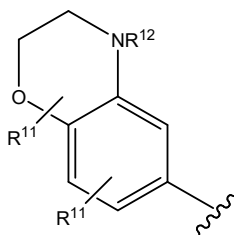
Según una realización preferida adicional del segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (V) o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables:



20

en donde R^2 es NH_2 ;

R^7 es



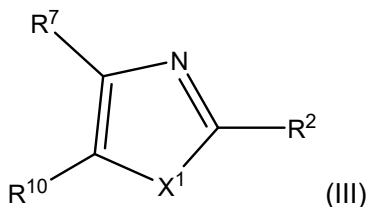
(Ie) y cada R^{11} es hidrógeno y R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$ y alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$;

- R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y SO_2R^{13} , en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

- R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ; y

R^{10} es un grupo piridilo sustituido con metilo, preferiblemente R^{10} es

- Según una primera realización del compuesto de fórmula general (II) o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de una infección o enfermedad causada por bacterias Enterobacteriáceas de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto, o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tiene la fórmula general (III):



en donde

X^1 se selecciona de NH o S;

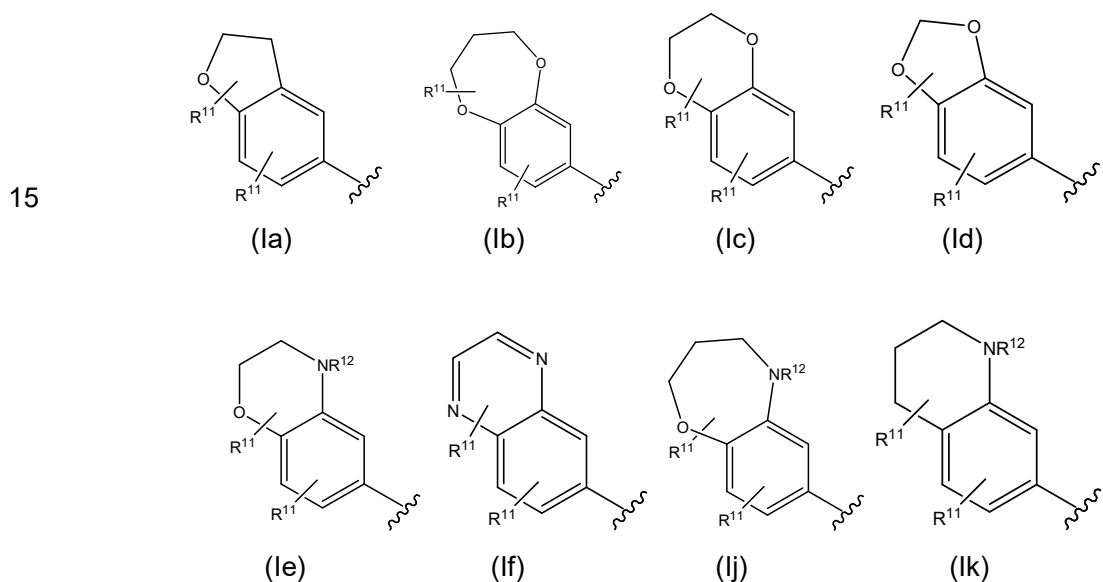
R^2 se selecciona del grupo que consiste en NHR^3 , Cl, hidroxilo, $-CH_2NR^5R^6$, $COOH$ y $-CONR^3R^4$;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-3} ;

- 5 R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-2} ;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heterociclilo monocíclico de 6 miembros que contiene nitrógeno y heteroarilo monocíclico de 6 miembros que contiene nitrógeno, en donde los grupos fenilo, heterociclilo de 6 miembros y
10 heteroarilo de 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, NH_2 , $NHMe$, alquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONR^3R^4$, OCH_2R^9 , OCF_3 , OCH_2CN e hidroxilo;

o R^7 es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en:



20

en donde cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, O (oxo) y alquilo C_{1-4} ; y R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$, alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , CO-alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un
25 catión de amonio cuaternario ($NR^{16}_4^+$);

R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye

opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³;

- R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC₁₋₄, alquilo-hidroxilo C₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₇, fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y
- 5 SO₂R¹³, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³;

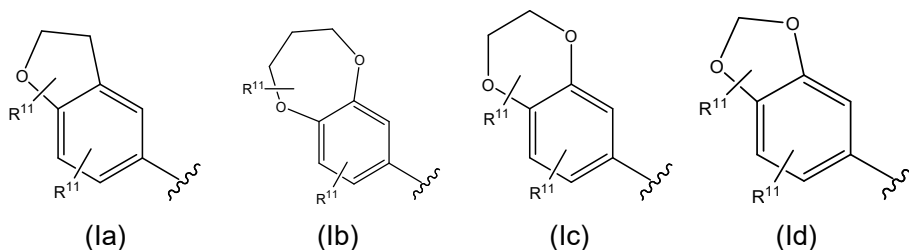
- Los grupos R¹⁶ se seleccionan independientemente de alquiloC₁₋₄ y fenilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del
- 10 grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³;

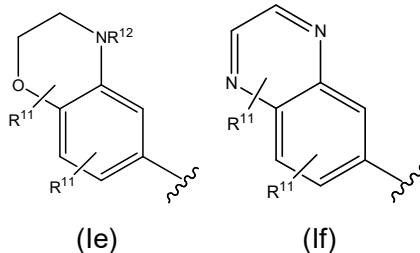
R⁹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, metilo, NH₂, NHMe y OH;

- 15 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y heteroarilo monocíclico de 6 miembros que contiene nitrógeno y heterociclilo monocíclico de 6 miembros que contiene nitrógeno, en donde los grupos fenilo, heteroarilo de 6 miembros y heterociclilo de 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁₋₄, O
- 20 (oxo), S (sulfinilo), alcoxiC₁₋₄, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxilo, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquiloC₁₋₄-CO₂R¹⁴, alquiloC₁₋₄-OR¹⁴, alquiloC₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, alquiloC₁₋₄-cicloalquiloC₃₋₇, CO-alquiloC₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NH¹⁶₄⁺);

o R¹⁰ es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en:

25

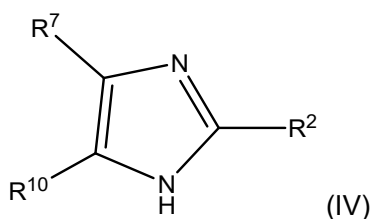




5 en donde cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-4} y R^{12} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

Según una realización preferida adicional del aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto, o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tiene la fórmula general (IV):

10



en donde

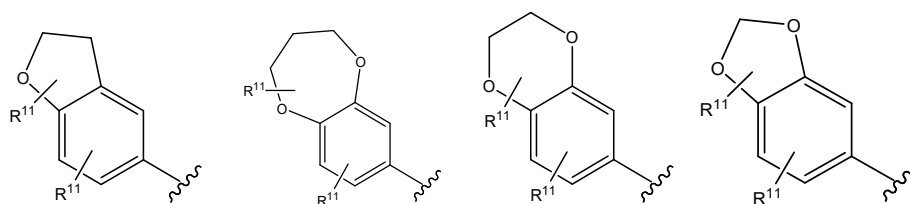
R^2 se selecciona del grupo que consiste en NHR^3 o $-CH_2NR^5R^6$;

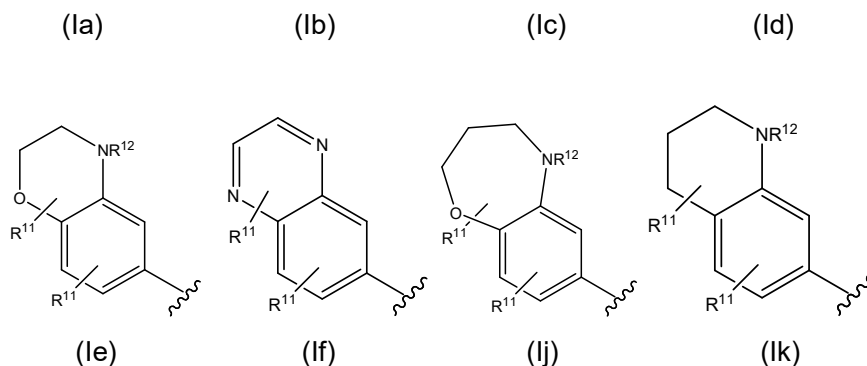
15 R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-3} ;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-2} ;

20 R^7 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo y pirimidina, en donde los grupos fenilo y piridilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, NH_2 , Me, NHMe, metoxi, etoxi, $CONH_2$, $CONHMe$, OCH_2R^9 , OCF_3 , OCH_2CN e hidroxilo;

o R^7 es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en:





5

en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, F, O (oxo), metilo y etilo; y R¹² se selecciona de hidrógeno, alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₇, heterocicliloC₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquiloC₁₋₄-CO₂R¹⁴, alquiloC₁₋₄-OR¹⁴, alquiloC₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, alquiloC₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇, CO-alquiloC₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NR¹⁶₄⁺);

10

R¹³ se selecciona de alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₇, fenilo y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³;

15

R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC₁₋₄, alquilo-hidroxi C₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₇, fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y SO₂R¹³, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³;

20

Los grupos R¹⁶ se seleccionan independientemente de alquiloC₁₋₄ y fenilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, sustituido opcionalmente con F, metilo, NH₂ y OH; y

25

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo y piridinona, en donde los grupos fenilo y piridilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁₋₄, O (oxo), S(sulfinilo), alcoxiC₁₋₄, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxilo, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquiloC₃₋₇,

30

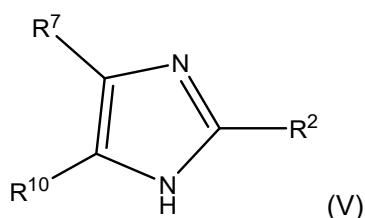
heterociclilo C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquiloC₁₋₄-CO₂R¹⁴, alquiloC₁₋₄-OR¹⁴, alquiloC₁₋₄-

$\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , CO-alquilo C_{1-4} - $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NH_4^{+}).

Preferiblemente, R^2 es NH_2 en las realizaciones preferidas anteriores del aspecto
5 adicional de la presente invención.

Según una realización preferida adicional del aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto, o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tiene la fórmula general (V):

10



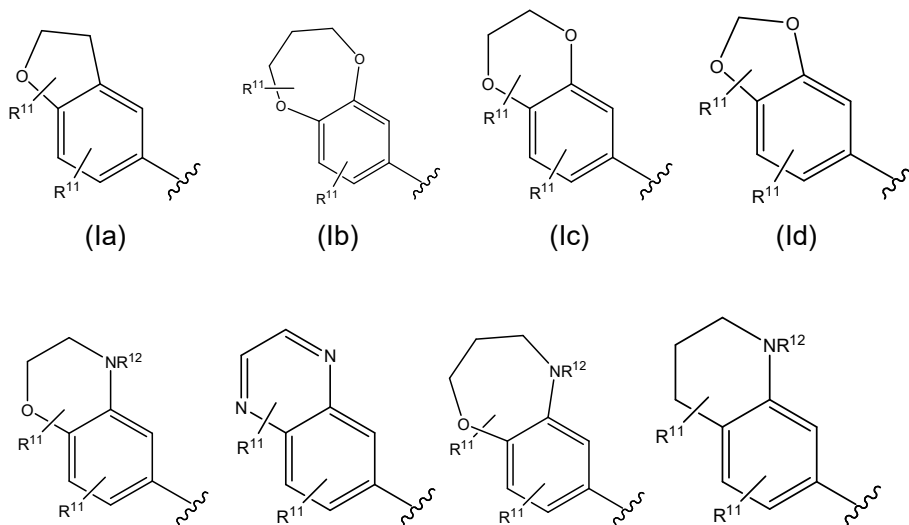
en donde

R^2 es NH_2 ;

15 R^7 se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo, en donde los grupos fenilo y piridilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, NH_2 , Me, NHMe, metoxi, CONH_2 , OCH_2 (fluorofenilo) e hidroxilo;

o R^7 es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en:

20



(le)

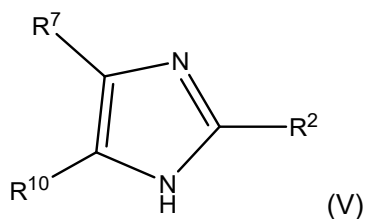
(lf)

(lj)

(lk)

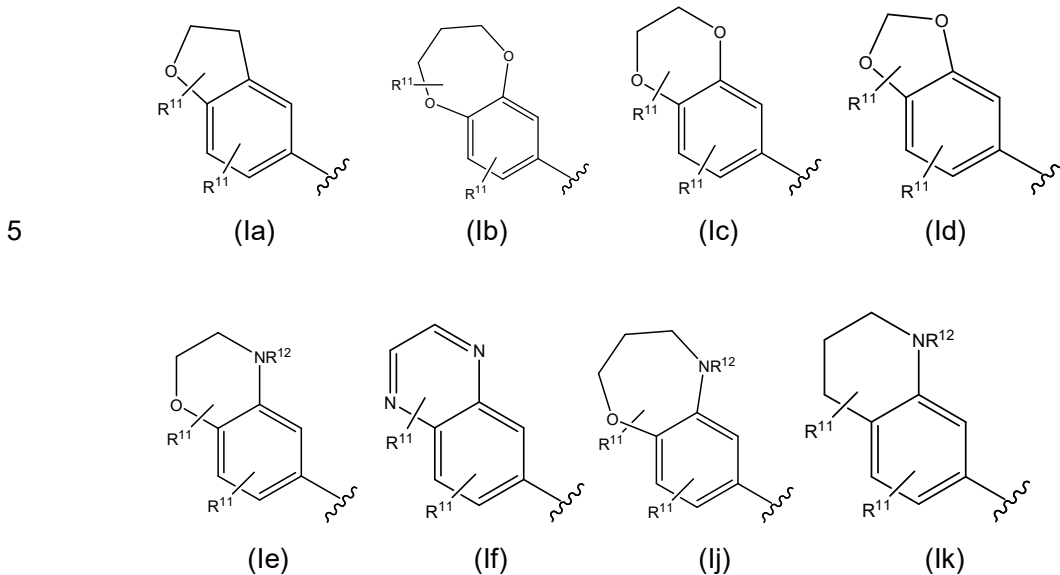
- en donde cada R^{11} es hidrógeno y R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$, alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , CO-alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NR^{16}_4^+$);
- R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;
- R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo-hidroxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y SO_2R^{13} , en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;
- Los grupos R^{16} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} y fenilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ; y
- R^{10} se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo, en donde los grupos fenilo y piridilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , O (oxo), S(sulfinilo), alcoxi C_{1-4} , $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , hidroxilo, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$, alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , CO-alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NH^{16}_4^+$).

- Según una realización preferida adicional del aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto, o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tiene la fórmula general (V):



en donde R^2 es NH_2 ;

R^7 es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en:



- 10 en donde cada R^{11} es hidrógeno y R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$, alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , CO-alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NR^{16}_4^+$);

- R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

- R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo-hidroxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y SO_2R^{13} , en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

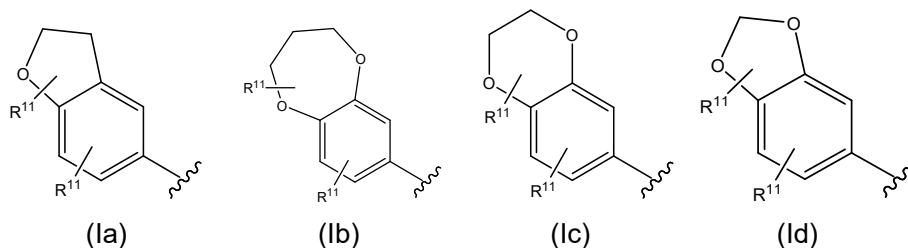
- Los grupos R^{16} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} y fenilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ; y
- 25

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo, en donde los grupos fenilo y piridilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , O (oxo), S(sulfinilo), alcoxi C_{1-4} , $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , hidroxilo, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , cicloalquilo C_{3-7} ,
 5 heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$, alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , CO-alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NH^{16}_4^+$).

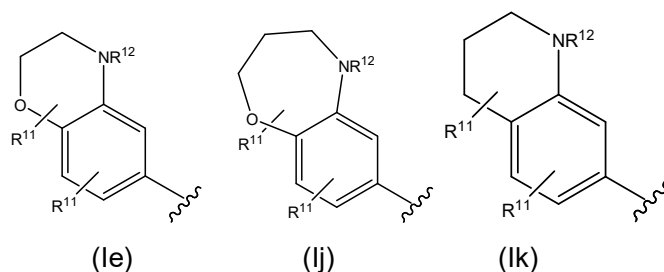
Preferiblemente, R^{10} se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo, en
 10 donde los grupos fenilo y piridilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de Cl, F, NH_2 , $NHMe$, alquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2C_3 (cicloalquilo), OC_3 (cicloalquilo), OCF_3 e hidroxilo. Más preferiblemente, los grupos fenilo y piridilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de Cl, F, NH_2 , $NHMe$ y alquilo C_{1-2} .

15

Preferiblemente, R^7 es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en:

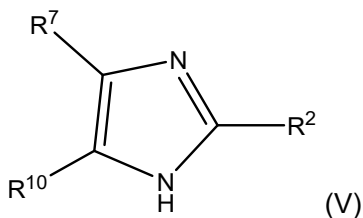


20



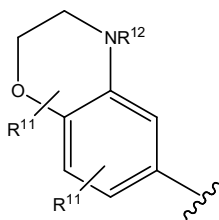
en donde cada R^{11} es hidrógeno y R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} ,
 25 cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$, alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , CO-alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NR^{16}_4^+$);

- R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;
- 5 R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo-hidroxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y SO_2R^{13} , en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;
- 10 Los grupos R^{16} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} y fenilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 .
- 15 Preferiblemente, R^{10} es piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de Cl, F, NH_2 , $NHMe$, alquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2C_3 (cicloalquilo), OC_3 (cicloalquilo), OCF_3 e hidroxilo. Más preferiblemente, el piridilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de Cl, F, NH_2 , $NHMe$ y alquilo C_{1-2} .
- 20 Según una realización preferida adicional del aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto, o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables e, que tiene la fórmula general (V):



en donde R^2 es NH_2 ;

R^7 es



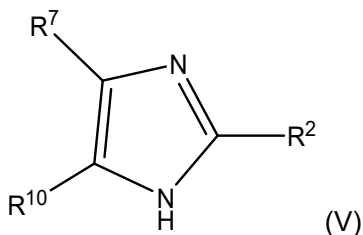
(Ie) y cada R^{11} es hidrógeno y R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$ y alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$;

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y SO_2R^{13} , en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ; y

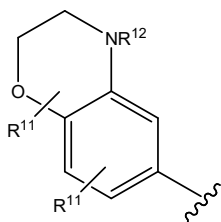
R^{10} es un grupo piridilo, en donde el grupo piridilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, NH_2 y metilo.

Según una realización preferida adicional del aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto, o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tiene la fórmula general (V):



en donde R^2 es NH_2 ;

R^7 es



(Ie) y cada R^{11} es hidrógeno y R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$ y alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$;

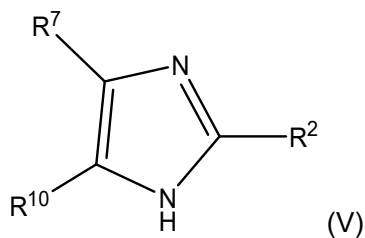
R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y SO_2R^{13} , en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ; y

R^{10} es un grupo piridilo, en donde el grupo piridilo se sustituye opcionalmente con metilo.

15

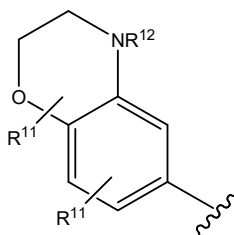
Según una realización preferida adicional del aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (V) o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables:



20

en donde R^2 es NH_2 ;

R^7 es



(Ie) y cada R^{11} es hidrógeno y R^{12} se selecciona de

hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alquilo $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquilo $C_{1-4}-OR^{14}$ y alquilo $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$;

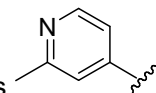
R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo

- 5 C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y SO_2R^{13} , en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo y heteroarilo monocíclico de

- 10 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ; y

R^{10} es un grupo piridilo sustituido con metilo, preferiblemente R^{10} es



15 Usos médicos, métodos de tratamiento y formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, pueden usarse en el tratamiento de infecciones bacterianas y enfermedades causadas por Enterobacteriáceas. Por lo tanto, la invención contempla los compuestos que se describen en el presente documento para su uso en medicina (por ejemplo, para su uso en tratamientos o profilaxis), métodos de tratamiento médico o profilaxis que implican la administración de los compuestos que se describen en el presente documento, así como composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos que se describen en el presente documento.

25

Los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, pueden tener actividad bacteriostática o bactericida contra las Enterobacteriáceas.

Los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V) o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables pueden atacar a una o más bacterias de los siguientes géneros de las Enterobacteriáceas: *Arsenophonus*,
 5 *Brenneria*, *Buchnera*, *Budvicia*, *Buttiauxella*, *Cedecea*, *Citrobacter*, *Cosenzaea*,
Cronobacter, *Dickeya*, *Edwardsiella*, *Enterobacillus*, *Enterobacter*, *Erwinia*,
Escherichia, *Ewingella*, *Franconibacter*, *Gibbsiella*, *Hafnia*, *Izhakiella*, *Kosakonia*,
Klebsiella, *Kluyvera*, *Leclercia*, *Lelliottia*, *Leminorella*, *Levinea*, *Lonsdalea*,
Mangrovibacter, *Moellerella*, *Morganella*, *Obesumbacterium*, *Pantoea*,
 10 *Pectobacterium*, *Phaseolibacter*, *Photorhabdus*, *Plesiomonas*, *Pluralibacter*, *Pragia*,
Proteus, *Providencia*, *Pseudocitrobacter*, *Rahnella*, *Raoultella*, *Rosenbergiella*,
Rouxiiella, *Saccharobacter*, *Salmonella*, *Samsonia*, *Serratia*, *Shigella*, *Shimwellia*,
Siccibacter, *Sodalis*, *Tatumella*, *Thorsellia*, *Trabulsiella*, *Wigglesworthia*,
Xenorhabdus, *Yersinia* y *Yokenella*.

15

Los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, son particularmente efectivos en el tratamiento de infecciones causadas por Enterobacteriáceas.

20 Preferiblemente, los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, pueden usarse para tratar infecciones causadas por Enterobacteriáceas que están en forma de una biopelícula.

25 Preferiblemente, los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, también pueden usarse en el tratamiento de otras afecciones que puede tratarse al eliminar o reducir una infección por Enterobacteriáceas. En este caso, actuarán de manera secundaria junto con, por ejemplo, un agente quimioterapéutico utilizado en el
 30 tratamiento del cáncer.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, pueden
 35 usarse en el tratamiento del cuerpo humano. Pueden usarse en el tratamiento del

cuerpo animal. En particular, los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V), o sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, pueden usarse para tratar animales comerciales tales como ganado. Alternativamente, los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, pueden usarse para tratar animales de compañía tales como gatos, perros, etc.

Las enfermedades o infecciones por Enterobacteriáceas pueden implicar intoxicación con una o más toxinas bacterianas, que incluyen, por ejemplo, endotoxinas, exotoxinas y/o enzimas tóxicas. Por lo tanto, los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, encuentran aplicación en el tratamiento de intoxicaciones por Enterobacteriáceas. En tales realizaciones, se prefiere el tratamiento de intoxicaciones con endotoxinas bacterianas, exotoxinas y/o enzimas tóxicas, por ejemplo con endotoxinas, exotoxinas y/o enzimas tóxicas producidas por Enterobacteriáceas.

Preferiblemente, para los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, si el compuesto de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, se administra por vía oral, entonces la dosis diaria del compuesto de la invención puede estar en el rango de 0,01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$) a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg).

El tamaño de la dosis para fines terapéuticos de los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V) o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y severidad de las condiciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, de acuerdo con principios bien conocidos de la medicina.

Se espera que los niveles de dosificación, la frecuencia de la dosis y la duración del tratamiento de los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V) o una de

sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables difieran dependiendo de la formulación e indicación clínica, edad y condiciones médicas comórbidas del paciente. Se espera que la duración estándar del tratamiento con compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V) o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables varíe entre uno y siete días para la mayoría de las indicaciones clínicas. Puede ser necesario extender la duración del tratamiento más allá de siete días en casos de infecciones recurrentes o infecciones asociadas con tejidos o materiales implantados en los que hay un suministro de sangre deficiente, incluidos huesos/articulaciones, tracto respiratorio, endocardio y tejidos dentales.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, pueden tomar cualquier forma. Puede ser sintética, purificada o aislada de fuentes naturales con el uso de técnicas descritas en el arte.

Los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V) pueden obtenerse, almacenarse y/o administrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables de ilustración se preparan a partir de ácidos fórmicos, acéticos, propiónicos, succínicos, glicólicos, glucónicos, lácticos, málicos, tartáricos, cítricos, ascórbicos, glucurónicos, maleicos, fumáricos, pirúvicos, aspárticos, glutámicos, benzoicos, antranílicos, mesílicos, esteáricos, salicílicos, p-hidroxibenzoicos, fenilacéticos, mandélicos, embónicos (pamoicos), metanosulfónicos, etanosulfónicos, bencenosulfónicos, pantoténicos, toluenosulfónicos, 2-hidroxietanosulfónicos, sulfanílicos, ciclohexilaminosulfónicos, algénicos, β -hidroxibutíricos, galactaricos y galacturónicos.

Las sales por adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de iones metálicos y sales de iones orgánicos. Las sales de iones metálicos incluyen, entre otras, sales de metales alcalinos (grupo Ia), sales de metales alcalinotérreos (grupo IIa) y otros iones metálicos fisiológicamente aceptables apropiados. Dichas sales pueden estar hechas de iones de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc. Las sales orgánicas pueden estar hechas de aminas terciarias y sales de amonio cuaternarias, que incluyen en parte,

trimetilamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los expertos en la materia pueden preparar todas las sales anteriores por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente. Los procedimientos

5 convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen, por ejemplo, en "*Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs*", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V), o una de

10 sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, se formulan como una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir estabilizantes, antioxidantes,

15 colorantes y diluyentes. Los vehículos y aditivos farmacéuticamente aceptables se eligen de modo que los efectos secundarios del compuesto farmacéutico se minimicen y el rendimiento del compuesto no se vea comprometido hasta el punto de que el tratamiento sea ineficaz.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse enteral y/o

20 parenteralmente. La vía oral (intragástrica) es una ruta común de administración. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden estar en formas de dosificación sólidas, incluidas tabletas, cápsulas, píldoras y gránulos, que pueden prepararse con recubrimientos y coberturas, tales como recubrimientos entéricos y

25 otros bien conocidos en el arte. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. La administración parenteral incluye vías subcutáneas, intramusculares, intradérmicas, intravenosas y otras conocidas en el arte. La administración enteral incluye solución, tabletas, cápsulas de liberación

30 sostenida, cápsulas con recubrimiento entérico y jarabes. Al administrarse, la composición farmacéutica puede estar a la temperatura corporal o cerca de ella.

Las composiciones diseñadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en el arte para la fabricación de composiciones

35 farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes

seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Las tabletas contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que son adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio, agentes de granulación y desintegración, por ejemplo almidón de maíz o ácido algínico, agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden no ser no recubiertas o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas, por ejemplo, para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas duras de gelatina en donde los ingredientes activos se mezclan con un diluyente sólido e inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas blandas de gelatina en donde los ingredientes activos están presentes como tal o mezclados con agua o con un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Se pueden producir suspensiones acuosas que contienen los materiales activos en una mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser fosfátidos naturales, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetileneoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres

parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o N-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, o uno o
5 más agentes edulcorantes, como sacarosa o sacarina. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Las suspensiones acuosas de acuerdo con la invención pueden incluir agentes de suspensión tales como derivados de celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y goma de tragacanto, y un agente humectante tal como lecitina. Los conservantes
10 adecuados para suspensiones acuosas incluyen p-hidroxibenzoato de etilo y N-propilo.

Las suspensiones oleosas pueden formularse al suspender los ingredientes activos en un ácido graso omega-3, un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de arachis,
15 aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico.

Se pueden agregar agentes edulcorantes, como los establecidos anteriormente, y
20 agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante como el ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una
25 suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante aquellos ejemplos ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por
30 ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Los jarabes y elixires que contienen el compuesto de la invención pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, sorbitol o sacarosa.

Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía subcutánea, intravenosa o intramuscular, o mediante técnicas de infusión, en forma de suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles. Dichas suspensiones pueden formularse de acuerdo con el arte conocido mediante el uso de agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión tales como los mencionados anteriormente u otros agentes aceptables. Una preparación inyectable estéril puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 pueden encontrar uso en la preparación de inyectables. La administración también puede ser por inhalación, en forma de aerosoles o soluciones para nebulizadores, o por vía rectal, en forma de supositorios preparados al mezclar el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura normal, pero líquido a temperatura "rectal" y se derretirá entonces en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles. La presente invención también abarca la administración bucal y sublingual, que incluye la administración en forma de gragea, pastilla o una goma masticable que comprende los compuestos expuestos en este documento. Los compuestos pueden depositarse en una base aromatizada, generalmente sacarosa, y acacia o tragacanto.

Otros métodos para la administración de los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, incluyen parches dérmicos que liberan los medicamentos directamente dentro y/o a través de la piel de un sujeto.

Los sistemas de suministro tópico también están abarcados por la presente invención e incluyen ungüentos, polvos, aerosoles, cremas, jaleas, colirios, soluciones o suspensiones.

- 5 Las composiciones de la presente invención pueden complementarse opcionalmente con agentes adicionales tales como, por ejemplo, potenciadores de viscosidad, conservantes, tensioactivos y potenciadores de penetración. Los agentes de construcción de viscosidad incluyen, por ejemplo, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, 10 carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa u otros agentes conocidos por los expertos en la materia. Tales agentes se emplean comúnmente a un nivel de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 % en peso de una composición farmacéutica.
- 15 Los conservantes se emplean opcionalmente para prevenir el crecimiento microbiano antes o durante el uso. Los conservantes adecuados incluyen policuaternio-1, cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metilparabeno, propilparabeno, alcohol feniletílico, edetato disódico, ácido sórbico u otros agentes conocidos por los expertos en la materia. Comúnmente, tales conservantes se 20 emplean a un nivel de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 1,0 % en peso de una composición farmacéutica.

- 25 La solubilidad de los componentes de las presentes composiciones puede potenciarse mediante un tensioactivo u otro co-disolvente apropiado en la composición. Tales co-disolventes incluyen polisorbato 20, 60 y 80, tensioactivos de polioxietileno/polioxipropileno (por ejemplo, Pluronic F-68, F-84 y P-103), ciclodextrina u otros agentes conocidos por los expertos en la materia. Comúnmente, tales co-disolventes se emplean a un nivel de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 % en peso de una composición farmacéutica.

30

Los excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables abarcan todo lo anterior y similares. Las consideraciones anteriores sobre formulaciones efectivas y procedimientos de administración son bien conocidas en el arte y se describen en libros estándar. Ver por ejemplo Remington: The Science and Practice of

Pharmacy, 20th Edition (Lippincott, Williams and Wilkins), 2000; Lieberman et al., ed., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N. Y. (1980) y Kibbe et al., ed., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Edition), American Pharmaceutical Association, Washington (1999). Por lo tanto, en realizaciones

5 donde el compuesto de la invención se formula junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, se puede usar cualquier excipiente adecuado, incluidos por ejemplo diluyentes inertes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y conservantes. Los diluyentes inertes adecuados incluyen

10 carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio y lactosa, mientras que el almidón de maíz y el ácido algínico son agentes desintegrantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que el agente lubricante, de estar presente, será generalmente estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las composiciones farmacéuticas pueden tomar cualquier forma

15 adecuada e incluyen, por ejemplo, tabletas, elixires, cápsulas, soluciones, suspensiones, polvos, gránulos, esmaltes, barnices y carillas de uñas, parches para la piel y aerosoles.

La composición farmacéutica puede tomar la forma de un kit de partes, kit que

20 puede comprender la composición de la invención junto con instrucciones de uso y/o una pluralidad de componentes diferentes en forma de dosificación unitaria.

Para la administración oral, el compuesto de la invención puede formularse en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, tabletas, grageas,

25 pastillas, fundidos, polvos, gránulos, soluciones, suspensiones, dispersiones o emulsiones (cuyas soluciones, suspensiones, dispersiones o emulsiones pueden ser acuosas o no acuosas). Las formas de dosificación unitarias sólidas pueden ser una cápsula que puede ser del tipo de gelatina de cobertura dura o blanda que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes como lactosa,

30 sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz. Las tabletas para uso oral pueden incluir el compuesto de la invención, solo o junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes inertes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y conservantes. Los diluyentes inertes

35 adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio y lactosa,

- mientras que el almidón de maíz y el ácido algínico son agentes desintegrantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que el agente lubricante, de estar presente, será generalmente estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse con
- 5 un material como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal. Las cápsulas para uso oral incluyen cápsulas duras de gelatina en las que el compuesto de la invención se mezcla con un diluyente sólido, y cápsulas blandas de gelatina en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite
- 10 de oliva. Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato. Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen además del ingrediente activo los vehículos
- 15 que se conocen en el arte como apropiados. Para uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenoso, los compuestos de la invención generalmente se proporcionarán en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados.
- 20 Los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, también pueden presentarse como formulaciones de liposomas.

- En otra realización, los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V), o una
- 25 de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, se colocan en tabletas con bases convencionales de tabletas tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz en combinación con aglutinantes como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes desintegrantes diseñados para ayudar a la ruptura y disolución de la tableta después de su administración, como almidón de patata,
- 30 ácido algínico, almidón de maíz y goma guar, lubricantes diseñados para mejorar el flujo de granulación de la tableta y evitar la adhesión de material de tableta en las superficies del molde y punzones de tabletas, por ejemplo, talco, ácido esteárico o estearato de magnesio, calcio o zinc, colorantes, agentes colorantes y agentes

saborizantes diseñados para mejorar las cualidades estéticas de las tabletas y hacer que tengan una mayor aceptación por parte del paciente.

Los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación líquidas orales
5 incluyen diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V), o una de sus sales,
10 hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, también pueden administrarse por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular o interperitoneal. En tales realizaciones, el compuesto se proporciona como dosis inyectables en un diluyente fisiológicamente aceptable junto con un vehículo farmacéutico (que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos).

15 Los líquidos adecuados incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de compuestos relacionados, un alcohol (como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico), glicoles (como propilenglicol o polietilenglicol), cetales de glicerol (como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol), éteres (como poli(etilenglicol) 400), un aceite, un ácido graso, un éster o glicérido de ácido graso, o un glicérido
20 de ácido graso acetilado con o sin la adición un tensioactivo farmacéuticamente aceptable (como un jabón o un detergente), un agente de suspensión (como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa) o un agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos. Los aceites adecuados que se pueden usar en formulaciones parenterales de esta
25 invención son los de petróleo, origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de maní, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina y aceite mineral.

Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico y ácido
30 isoesteárico. Los ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de metales alcalinos grasos, amonio y trietanolamina y detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetil dialquilamonio, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilaminas; detergentes aniónicos, por ejemplo,
35 sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y

monoglicéridos y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos grasos de amina, alcanolamidas de ácidos grasos y copolímeros de polioxietilénpolipropileno; y detergentes anfóteros, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternarias de 2-alquilimidazolina, así como

5 mezclas.

Las composiciones parenterales de esta invención contendrán comúnmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25 % en peso del compuesto de la invención en solución. También se pueden usar conservantes y tampones. Para

10 minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, dichas composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tales formulaciones varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 % en peso. El tensioactivo puede ser un único componente

15 que tiene el HLB anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el HLB deseado. Tensioactivos de ilustración utilizados en formulaciones parenterales son la clase de ésteres de ácidos grasos de polietilén sorbitano, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por la condensación de óxido de

20 propileno con propilenglicol.

Los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, también se pueden administrar por vía tópica, y al hacer así, el vehículo puede comprender

25 adecuadamente una solución, pomada o base de gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol y emulsionantes y estabilizadores. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración del compuesto de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % p/v (peso por unidad

30 de volumen).

Cuando se usan de forma complementaria, los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, se pueden formular para usar con uno o más de

otros fármacos. En particular, los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, pueden usarse en combinación con analgésicos, anti-inflamatorios (por ejemplo, esteroides), agentes inmunomoduladores y antiespasmódicos.

5

Por lo tanto, el uso complementario puede reflejarse en una dosis unitaria específica diseñada para ser compatible (o para sinergizar) con el o los otros fármacos, o en formulaciones en las que el compuesto se mezcla con uno o más anti-inflamatorios, citocinas o agentes inmunosupresores (o bien asociado físicamente con el o los otros fármacos dentro de una sola dosis unitaria). Los usos complementarios también pueden reflejarse en la composición de los kits farmacéuticos de la invención, en los que el compuesto de la invención está empaquetado conjuntamente (por ejemplo, como parte de una serie de dosis unitarias) con los agentes antimicrobianos y/o anti-inflamatorios. El uso complementario también puede reflejarse en información y/o instrucciones relacionadas con la administración conjunta del compuesto con agentes antimicrobianos y/o anti-inflamatorios.

Los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse en combinación con otros compuestos activos (por ejemplo, compuestos antifúngicos, compuestos antivirales) y, en particular, con otros compuestos antibacterianos. El compuesto de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, y el otro activo (por ejemplo, el otro compuesto antibacteriano) se pueden administrar en diferentes formulaciones farmacéuticas, ya sea simultánea o secuencialmente con el otro activo. Alternativamente, el compuesto de fórmula general (I), (II), (III), (IV) y (V), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, y el otro activo (por ejemplo, el otro compuesto antibacteriano) pueden formar parte de la misma formulación farmacéutica.

Todas las publicaciones, patentes, solicitudes de patentes y otras referencias mencionadas en este documento se incorporan aquí por referencia en su totalidad para todos los fines, como si se indicara específica e individualmente que cada

publicación, patente o solicitud de patente individual se incorpora por referencia y que su contenido se recita en su totalidad.

- 5 Se debe entender que las características, los enteros, los compuestos, las fracciones químicas o los grupos que se describen en junto con un aspecto, una realización o un ejemplo en particular de la invención se pueden aplicar a cualquier otro aspecto, realización o ejemplo que se describa en el presente documento a menos que no sea compatible con alguno de ellos.

10 Ejemplos

- La invención se describirá ahora con referencia a ejemplos específicos. Estos son tan solo de ejemplo y para fines ilustrativos; no pretenden limitar de ninguna manera el alcance del monopolio reivindicado o la invención descrita. Estos ejemplos constituyen el mejor modo contemplado actualmente para llevar a cabo la invención.

Se han utilizado las siguientes abreviaturas:

Ac	acetilo
Ac ₂ O	anhídrido acético
AcOH	ácido acético
aq	acuoso
Ar	arilo
Boc	terc-butoxicarbonilo
nBuLi	<i>N</i> -butil litio
calcd	calculado
CDI	carbonildiimidazol
conc	concentrado
d	día
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DIBALH	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina

DMF	dimetilformamida
EDC	Clorhidrato de 1-etil-3- (3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ES+	ionización por electropulverización
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Ej.	Ejemplo
h	hora(s)
HBTU	O-benzotriazol- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato
HOBt	Hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
Int	Intermedio
LCMS	Espectrometría de masas por cromatografía líquida
LDA	diisopropilamida de litio
M	molar
Me	metilo
mCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
min	minuto(s)
Ms	metanosulfonato
MS	Espectrometría de masas
NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro de sodio
NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
R _f	Tiempo de retención
RT (o rt)	temperatura ambiente
sat	saturado
SCX	Intercambio catiónico fuerte
SM	material de partida
TFA	ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

Método experimental

Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, a menos que se especifique lo contrario. Las reacciones de microondas se llevaron a cabo con un reactor de microondas CEM Discover utilizando viales de proceso equipados con tapas y septas de aluminio. La cromatografía flash de preparación se llevó a cabo con el uso de gel de sílice (malla 100-200).

La HPLC de preparación se llevó a cabo con el uso de uno de los siguientes métodos: Instrumento - Agilent-1260 infinity; Columna: Sunfire C8 (19x250) mm, 5µ o Sunfire C18 (19x250) mm, 5µ; Disolventes: disolvente A = 5 mM de acetato de amonio en agua; Disolvente B = acetonitrilo/ disolvente A = 0,1 % de TFA; Disolvente B = acetonitrilo; Longitud de onda de detección 214 nm. Instrumento - Waters 2767 autoprep con detector 2998; Columna: X TERRA C18 (19x250) mm, 10 µ o Sunfire C18 (19x250) mm, 10 µ; Disolventes: disolvente A = 5 mM de acetato de amonio en agua; Disolvente B = acetonitrilo/ disolvente A = acetonitrilo; Disolvente B = 0,1 % de TFA en agua; Longitud de onda de detección 214 nm. Las fracciones más puras se recolectaron, concentraron y secaron al vacío. Los compuestos se secaron normalmente en un horno de vacío a 40 °C antes del análisis de pureza. El análisis del compuesto se llevó a cabo mediante Waters Acquity UPLC, Waters 3100 PDA Detector, SQD; Columna: Acquity BEH C-18, 1,7 micras, 2,1 x 100 mm; Gradiente [tiempo (min)/disolvente B en A (%): 0,00/10, 1,00/10, 2,00/15, 4,50/55, 6,00/90, 8,00/90, 9,00/10, 10,00/10; Disolventes: disolvente A = 5 mM de acetato de amonio en agua; Disolvente B = acetonitrilo; Volumen de inyección 1 µl; Longitud de onda de detección 214 nm; Temperatura de la columna 30 °C; Velocidad de flujo 0,3 mL/min o Waters Acquity UPLC, Waters 3100 PDA Detector, SQD; Columna: Acquity HSS-T3, 1,8 micras, 2,1 x 100 mm; Gradiente [tiempo (min)/disolvente B en A (%): 0,00/10, 1,00/10, 2,00/15, 4,50/55, 6,00/90, 8,00/90, 9,00/10, 10,00/10; Disolventes: disolvente A = 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua; Disolvente B = acetonitrilo; Volumen de inyección 1 µl; Longitud de onda de detección 214 nm; Temperatura de la columna 30 °C; Velocidad de flujo 0,3 mL/min.

Se registraron espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) 400 MHz ¹H en un espectrómetro Avance Bruker AV400. En los espectros de RMN, los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm con respecto al pico de

disolvente residual. Las abreviaturas tienen los siguientes significados: b = señal amplia, s = singlete, d = doblete, t = triplete, dd = doblete de dobletes, ddd = doblete de doble dobletes. Las abreviaturas pueden ser compuestas y otros patrones no se encuentran abreviados.

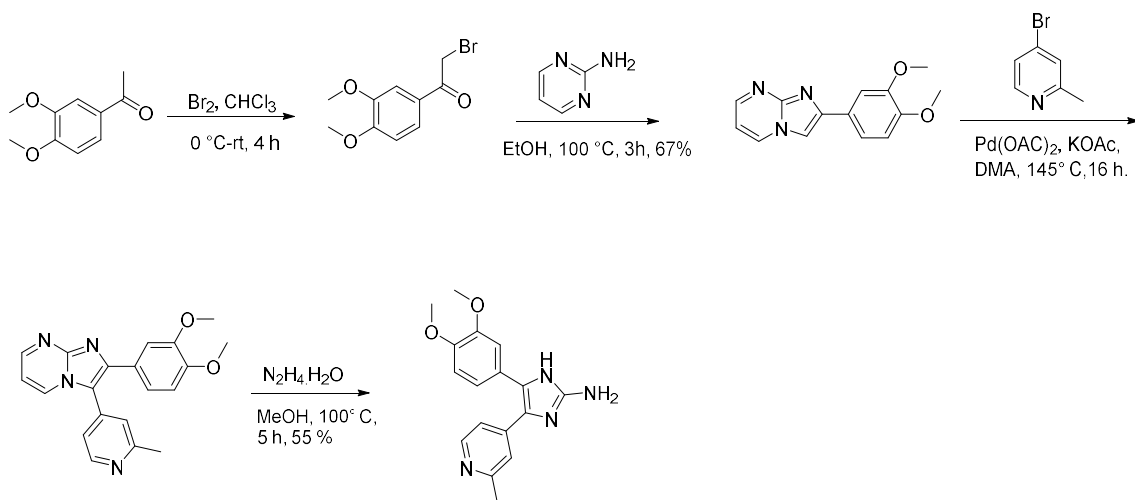
- 5 Los compuestos preparados fueron nombrados con el uso de ChemBioDraw Ultra 13.0 por CambridgeSoft.

En ausencia de síntesis intermedia, los compuestos están disponibles en el comercio.

10 Ejemplos y compuestos intermedios

Ruta sintética 1

5-(3,4-Dimetoxifenil)-4- (2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina (Ejemplo 1)



15

2-bromo-1- (3,4-dimetoxifenil)etan-1-ona

A una solución de 1-(3,4-dimetoxifenil) etan-1-ona (5,0 g, 27,7 mmol) en CHCl_3 (100 ml) se agregó una solución de bromo (1,4 mL, 27,7 mmol) en CHCl_3 (25 mL) a 0°C gota a gota durante un período de 1 h. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h y se dejó calentar a temperatura ambiente. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato (100 mL) y se extrajo con DCM (2x100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-bromo-1- (3,4-dimetoxifenil)etan-1-ona

20

como un sólido marrón. Rendimiento: 3,1 g (crudo). El producto crudo se usó sin purificación adicional.

2-(3,4-Dimetoxifenil)imidazo[1,2-a] pirimidina

- 5 A una solución de 2-bromo-1- (3,4-dimetoxifenil)etan-1-ona (3,0 g, 11,6 mmol) en EtOH (30 mL) se agregó pirimidin-2-amina (1,1 g, 11,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró, se lavó con Et₂O (50 mL) y se secó a presión reducida para proporcionar 2-(3,4-dimetoxifenil) imidazo[1,2-a]pirimidina como un sólido amarillo. Rendimiento: 2,01g (67 %); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 256,17 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,20 (d, *J* = 6,6Hz, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,3Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,50-7,68 (m, 3H), 7,16 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

15

2-(3,4-Dimetoxifenil) -3- (2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a] pirimidina

- Se purgó con gas N₂ una mezcla de 2-(3,4-dimetoxifenil) imidazo [1,2-a]pirimidina (1,0 g, 3,92 mmol), 4-bromo-2-metilpiridina (539 mg, 3,13 mmol) y acetato de potasio (768 mg, 7,84 mmol) en dimetilacetamida (10,0 mL) durante 10 minutos y se agregó Pd(OAc)₂ (43 mg, 0,19 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se purgó con gas N₂ durante 5 min y se agitó adicionalmente a 145 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se diluyó con H₂O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x50 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El LCMS del crudo mostró la formación de dos regioisómeros con una masa deseada del 60 % y 33 % respectivamente. El material crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 620mg (crudo). MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 347,17 [M+H]⁺

5-(3,4-Dimetoxifenilo)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina

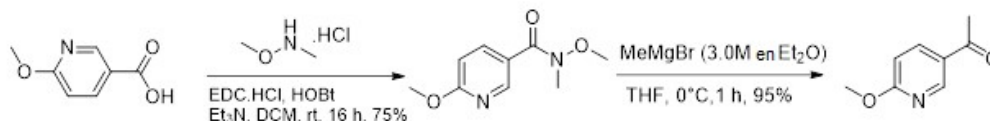
A una solución de 2-(3,4-dimetoxifenil)-3- (2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (400 mg, 1,15 mmol) se agregó hidrato de hidrazina (0,3 ml, 5,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 5 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó

enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y el sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua (25 mL) y se secó a presión reducida. El sólido se trituyó adicionalmente con Et₂O (10 mL) y se secó en un prensador para proporcionar 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina como un sólido amarillo. Rendimiento: 200 mg (55 %); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 311,21 [M+H]⁺; Pureza LC 99,7 % (Tiempo ret.- 4,42min); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,93 (bs, 1H), 8,19 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,93-7,45 (m, 5H), 5,37 (bs, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

10

Intermedio 1

1-(6-Metoxipiridin-3-il)etan-1-ona



N,6-Dimetoxi-*N*-metilnicotinamida

A una solución de ácido 6-metoxicnicotínico (5 g, 32,6 mmol) en DCM (50 ml) se agregaron EDCI.HCl (12,5 g, 65,3 mmol), HOBT (4,99 g, 32,6 mmol) y trietilamina (13,7 ml, 98,0 mm) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se agregó clorhidrato de *N*, *O*-dimetilhidroxilamina (3,8 g, 39,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (2x50 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (100-200 malla), eluyendo con EtOAc al 10 % en hexano para proporcionar *N*,6-dimetoxi-*N*-metilnicotinamida como un líquido amarillo. Rendimiento: 4,8g (75 %); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 197,17 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,49 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,6Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,6Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,26 (s, 3H).

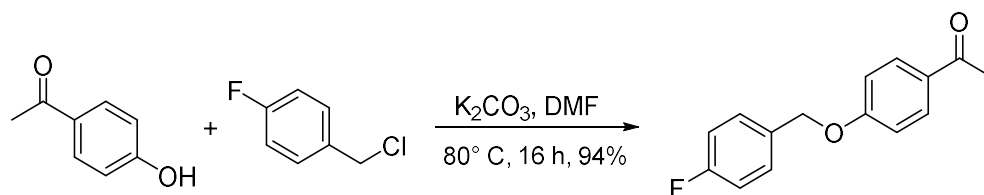
1-(6-Metoxipiridin-3-il)etan-1-ona

A una solución de *N*,6-dimetoxi-*N*-metilnicotinamida (4,8 g, 24,4 mmol) en THF (50 mL) se agregó bromuro de metilmagnesio (3 M en Et₂O, 24,4 ml, 73,3 mmol) a 0

°C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3x25 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(6-metoxipiridin-3-il) etan-1-ona como un sólido amarillo. Rendimiento: 3,51g (95 %); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 152,13 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,82 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), (dd, *J* = 2,3, 8,7 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,7Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

10 Intermedio 2

1-(4-((4-Fluorobenzil)oxi)fenil)etan-1-ona

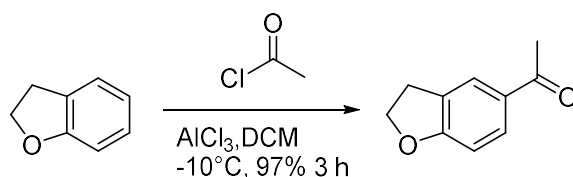


A una solución de 1-(4-hidroxifenil) etan-1-ona (5 g, 36,6 mmol) en DMF (50 mL) se agregaron 1-(clorometil)-4-fluorobenceno (5,3 g, 36,6 mmol) y K₂CO₃ (15,17 g, 109,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3x100 mL). Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se trituró con Et₂O (50 mL), se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar 1-(4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)etan-1-ona como un sólido blanquecino. Rendimiento: 8,5 g (94 %); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 245,08 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,47- 7,57 (m, 2H), 7,18-7,27 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 2,52 (s, 3H).

25

Intermedio 3

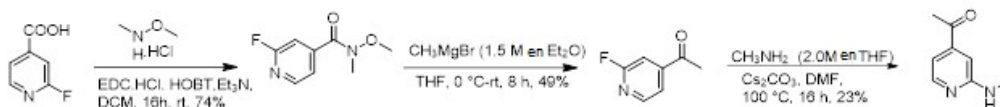
1-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)etan-1-ona



A una solución de 2,3-dihidrobenzofurano (1 g, 8,3 mmol) en DCM (10 mL) se agregó lentamente cloruro de acetilo (1,3 g, 16,6 mmol) y AlCl_3 (3,3 g, 24,6 mmol) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 3 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con HCl acuoso al 5 % (10 mL) y se extrajo con DCM (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato (100 mL), salmuera (100 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il) etan-1-ona como un líquido marrón. Rendimiento: 1,34 g (97 %); MS (ESI+) para CHNOS m/z 163,0[M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,86 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H).

Intermedio 4

1-(2-(Metilamino)piridin-4-il)etan-1-ona



2-Fluoro-*N*-metoxi-*N*-metilisonicotinamida

A una solución de ácido 2-fluoroisonicotínico (5,0 g, 36,5 mmol) en DCM (100 mL) se agregaron clorhidrato de *N*-metoximetanamina (5,3 g, 54,7 mmol), HOBT (5,17 g, 38,32 mmol), EDC.HCl (14,1 g, 91,2 mmol) y Et_3N (20,4 mL, 146 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (3x10 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía combiflash usando una columna de sílice de 40 g, eluyendo con EtOAc al 20 % en hexano para proporcionar 2-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metilisonicotinamida como un sólido marrón claro. Rendimiento: 5,0 g (74 %); MS (ESI+) para CHNOS m/z 185,20[M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,27-8,31 (m, 1H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,55 (s, 3H).

1-(2-Fluoropiridin-4-il)etan-1-ona

A una solución de 2-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metilisonicotinamida (5,0 g, 27,0 mmol) en THF seco (120 mL) se agregó lentamente MeMgBr (1,5 M de sol en Et_2O , 27 mL,

40,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con agua con hielo (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(2-fluoropiridin-4-il) etan-1-ona como un líquido amarillo pálido que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. Rendimiento: 2,2 g (49,6 %); MS (ESI+) para CHNOS m/z 140,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,39 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,37 (bs, 1H), 2,63 (s, 3H).

10

1-(2-(Metilamino)piridin-4-il)etan-1-ona

A una mezcla de 1-(2-fluoropiridin-4-il) etan-1-ona (6,0 g, 42,9 mmol) y Cs_2CO_3 (41,9 g, 128,6 mmol) en DMF seco (60 mL) se agregó metilamina (2,0 M en THF, 42,7 mL, 85,7 mmol) a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se selló y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía combiflash usando una columna de sílice de 40 g, eluyendo con EtOAc al 10 % en hexano para proporcionar 1-(2-(metilamino) piridin-4-il)etan-1-ona como un sólido amarillo. Rendimiento: 1,5 g (23,4 %); (MS (ESI+) para CHNOS m/z 151,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,13 (d, $J = 5,84$ Hz, 1H), 6,85-6,87 (m, 2H), 6,79 (bs, 1H), 2,80 (bs, 3H), 2,49 (s, 3H).

25

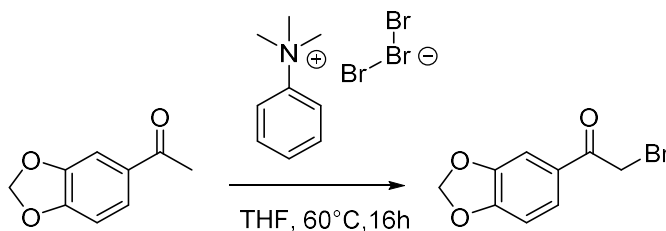
Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar al 2-bromo-1- (3,4-dimetoxifenil)etan-1-ona.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales ^1H RMN & LCMS

2-Bromo-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etan-1-ona	5		50 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 241,09 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,81-7,96 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,65 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 8,8 Hz, 2H)
2-Bromo-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etan-1-ona	6		70 %	1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,76-7,89 (m, 2H), 7,24-7,41 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).
2-Bromo-1-(3-cloro-4-metoxifenil)etan-1-ona	7		56 %	MS (ESI-) para CHNOS m/z 261,23 $[M-H]^-$

Intermedio 8

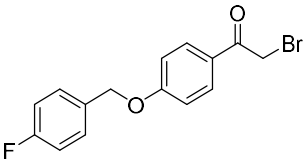
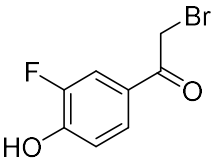
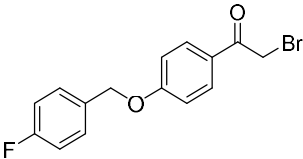
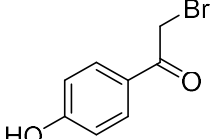
1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-bromoetan-1-ona

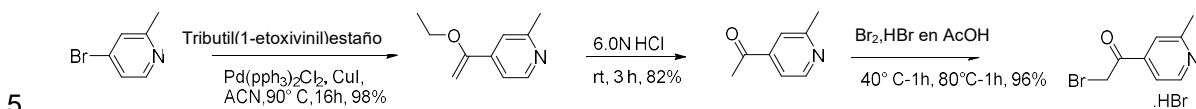


- 5 A una solución de 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ona (1 g, 6,09 mmol) en THF (20 ml) se agregó tribromuro de trimetilfenilamonio (2,75 g, 7,01 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x30 mL). Las capas orgánicas
- 10 combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-bromoetan-1-ona como un sólido marrón. Rendimiento: 1,4 g (crudo); MS (ESI+)

para CHNOS m/z 243,19 $[M+H]^+$. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar al 1-(benzo[d]
5 dioxol-5-il)-2-bromoetan-1-ona.

Nombre	Int	Estructura	Ren dimi ento	Datos espectrales 1H RMN & LCMS
2-Bromo-1-(4-((4-fluorobenzil)oxi)fenil)etan-1-ona	9		76 %	MS (ESI-) para CHNOS m/z 321,02 $[M-H]^-$
2-Bromo-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)etan-1-ona	10		40 %	MS (ESI-) para CHNOS m/z 231,04 $[M-H]^-$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,05 (bs, 1H), 7,55-7,94 (m, 2H), 6,95-7,18 (m, 1H), 4,82 (s, 2H)
2-Bromo-1-(4-((4-fluorobenzil)oxi)fenil)etan-1-ona	11		94 %	MS (ESI-) para CHNOS m/z 320,92 $[M-H]^-$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,93-8,02 (m, 2H), 7,44-7,58 (m, 2H), 7,12-7,21 (m, 4H), 5,21 (s, 2H), 4,84 (s, 2H)
2-Bromo-1-(4-hidroxifenil)etan-1-ona	12		50 %	MS (ESI-) para CHNOS m/z 212,94 $[M-H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,52 (bs, 1H), 7,65-8,01 (m, 2H), 6,65-7,01 (m, 2H), 4,78 (s, 2H)

Intermedio 13**Bromuro de hidrógeno de 2-Bromo-1-(2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona****4-(1-Etoxivinil)-2-metilpiridina**

A una mezcla de 4-bromo-2-metilpiridina (2,5 g, 14,5 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estaño (10,5 g, 29,1 mmol) en tolueno (15 mL) se purgó gas N₂ a temperatura ambiente durante 10 minutos y se agregó Pd(PPh₃)₄ (1,7 g, 1,45 mmol) bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se purgó con gas N₂ durante 5 min a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente a 110 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de eliminar el disolvente a presión reducida. El residuo se agitó con hexano (25 mL) y se filtró a través de lecho de celite. El lecho de celite se lavó con hexano (50 mL). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-5 % en hexano para proporcionar 4-(1-etoxivinil) -2-metilpiridina como un aceite incoloro. Rendimiento: 2,35 g (98 %); (MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 164,10 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,41 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,91 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,35 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

1-(2-Metilpiridin-4-il)etan-1-ona

Se agitó una suspensión de 4-(1-etoxivinil) -2-metilpiridina (2,6 g, 15,9 mmol) en 6N HCl (10 mL) a temperatura ambiente durante 3 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), se basificó a pH 11 con 5N NaOH y se extrajo con EtOAc (3x20 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(2-metilpiridin-4-il) etan-1-ona como un aceite incoloro. Rendimiento: 1,8 g (82 %); (MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 136,05 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,65 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

2-Bromo-1-(2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona

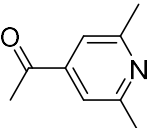
A una solución de 1-(2-metilpiridin-4-il) etan-1-ona (1,85 g, 13,6 mmol) en HBr (33 % en AcOH, 15 mL) se agregó lentamente una solución de bromo (0,7 mL, 13,6 mmol) en HBr (33 % en AcOH, 3,5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 hora y luego se agitó adicionalmente a 80 °C durante 1 h. La TLC

5 °C durante 1 hora y luego se agitó adicionalmente a 80 °C durante 1 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en Et₂O (100 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con Et₂O (20 mL) y se secó a presión reducida para proporcionar 2-bromo-1-(2-metilpiridin-4-il) etan-1-ona

10 (sal de HBr) como un sólido amarillo. Rendimiento: 2,8 g (96 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,89 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,70 (s, 3H).

Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar al 1-(2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona.

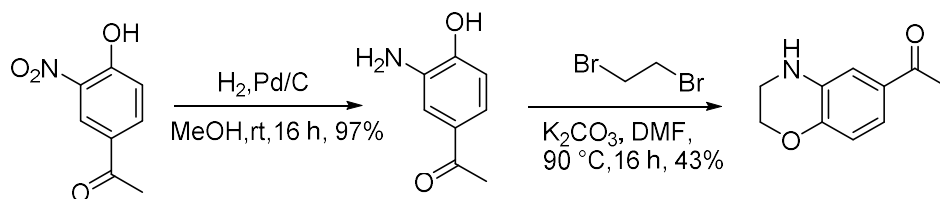
15

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN & LCMS
1-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)etan-1-ona	14		45 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 150,08 [M+H] ⁺

Intermedio 15

1-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)etan-1-ona

20



1-(3-Amino-4-hidroxifenil)etan-1-ona

A una solución agitada de 1-(4-Hidroxi-3-nitrofenil)etan-1-ona (10 g, 55 mmol) en MeOH (100 mL) se agregó 10 % de Pd/C (1,0 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂ (1 atm) durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El lecho de celite se lavó con MeOH (30 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía combiflash usando una columna de sílice de 40 g, eluyendo con EtOAc al 10 % en hexano para proporcionar 1-(3-Amino-4-hidroxifenil)etan-1-ona como un sólido marrón. Rendimiento: 8,1 g (97 %); MS (ESI-) para CHNOS *m/z* 150,02[M-H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,1 (bs, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,76 (bs, 2H), 2,40 (s, 3H).

1-(3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)etan-1-ona

A una solución de 1-(3-Amino-4-hidroxifenil)etan-1-ona (8,0 g, 52,6 mmol) en DMF (100 mL) se agregaron K₂CO₃ (29 g, 210 mmol) y 1,2-dibromoetano (39,5 g, 210 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 90 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3x100 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía combiflash usando una columna de sílice de 40 g, eluyendo con EtOAc al 50 % en hexano para proporcionar 1-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)etan-1-ona como un sólido marrón. Rendimiento: 4,03g (43 %); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 219,19 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,15-7,21 (m, 2H), 6,68-6,72 (d, *J* = 8,12 Hz, 1H), 6,01 (bs, 1H), 4,15-4,21 (m, 2H), 3,25-3,31 (m, 2H), 2,51 (s, 3H).

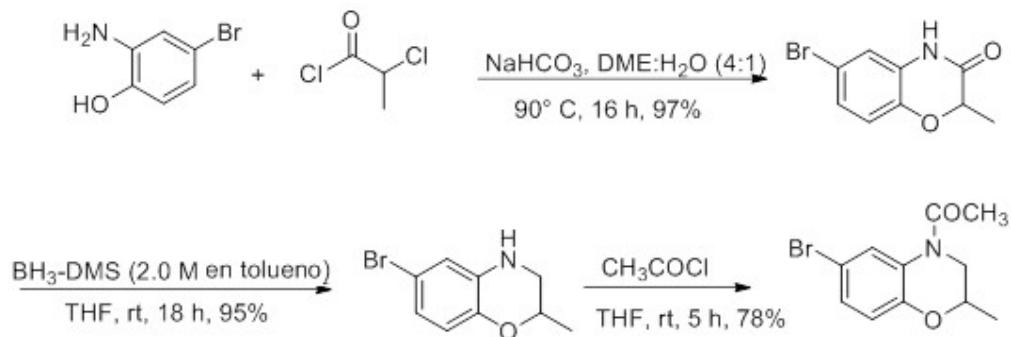
Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar al bromuro de hidrógeno de 2-bromo-1-(2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN & LCMS

Hidrobromuro de 2-Bromo-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)etan-1-ona	16		52 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 327,98 $[M+H]^+$
Hidrobromuro de 2-bromo-1-(2-(metilamino)piridin-4-il)etan-1-ona	17		84 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 229,01 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,78 (bs, 1H), 8,09 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 5,24 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 2,96 (s, 3H)
Hidrobromuro de 1-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)etan-1-ona	18		62 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 256,03 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,15-7,28 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,31 (bs, 2H), 3,34 (bs, 2H)

Intermedio 19

1-(6-Bromo-2-metil-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona



6-Bromo-2-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

A una mezcla de 2-amino-4-bromofenol (2,0 g, 10,7 mmol), NaHCO₃ (2,7 g, 32,1 mmol) en DME: se agregó H₂O (4:1, 20 mL) de cloruro de 2-cloropropanoilo (1,3 mL, 12,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3X50 mL). Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 6-bromo-2-metil-2H-benzo[b] [1,4] oxazin-3 (4H)-ona como un sólido marrón. Rendimiento: 2,5g (97 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,74 (bs, 1H), 6,88-7,12 (m, 3H), 4,68 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,41 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). MS (ESI-) para CHNOS *m/z* 239. 93[M-H]⁻.

6-Bromo-2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina

A una solución de 6-bromo-2-metil-2H-benzo[b] [1,4]oxazin-3 (4H)-ona (1,0 g, 4,14 mmol) en THF seco (30 mL) se agregó lentamente BH₃-DMS (2,0 M en tolueno, 6,3 mL, 12,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con metanol frío (10 mL) y la mezcla resultante se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3X20 mL). Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 6-bromo-2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4]oxazina como un sólido marrón. Rendimiento: 900 mg (95 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6,50-6,77 (m, 3H), 6,06 (bs, 1H), 4,03-4,06 (m, 1 H), 3,31 (bs, 1H), 2,86- 2,93 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 227,88 [M+H]⁺.

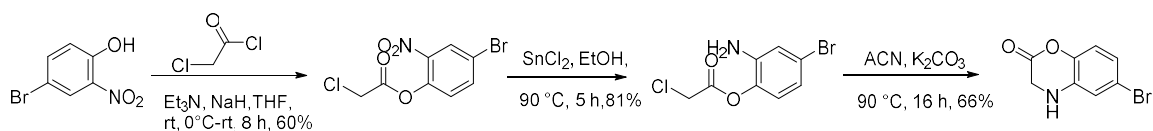
1-(6-Bromo-2-metil-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona

A una solución de 6-bromo-2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina (800 mg, 3,52 mmol) en THF seco (20 ml) se agregó cloruro de acetilo (0,5 ml, 7.01 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O fría (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x25 mL). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(6-bromo-2-metil-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona como un sólido marrón. Rendimiento: 830 mg (78 %). ¹H RMN (400 MHz,

DMSO- d_6): δ 8,20 (bs, 1H), 7,10-7,23 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,29-4,40 (m, 1 H), 4,10 (bs, 1 H), 3,32 (bs, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6,1 Hz, 3H). MS (ESI+) para CHNOS m/z 269,90 $[M+H]^+$.

5 Intermedio 20

6-Bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-ona



10 2-cloroacetato de 4-bromo-2-nitrofenil

A una suspensión de NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,44 g, 36,7 mmol) en THF seco (30 mL) se agregó una solución de 4-bromo-2-nitrofenol (4,0 g, 18,3 mmol) en THF (20 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y se le agregó lentamente cloruro de 2-cloroacetilo (2,0 ml, 25,6 mmol).

- 15 La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 7 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O fría (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en
- 20 columna usando gel de sílice (100-200 malla), eluyendo con EtOAc al 0-10 % en hexano para proporcionar 2-cloroacetato de 4-bromo-2-nitrofenil como un sólido amarillo. Rendimiento: 3,2 g (60 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 2,3, 8,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H).

25 2-cloroacetato de 2-amino-4-bromofenil

A una solución de 2-cloroacetato de 4-bromo-2-nitrofenil (3,0 g, 10,3 mmol) en EtOH (40 ml) se agregó concentración de HCl (2,5 mL) y SnCl₂ (9,8 g, 51,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 5 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. El disolvente se evaporó a presión

30 reducida. El residuo se neutralizó a pH 7 usando una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con EtOAc (3X50 mL). Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (100-200 malla), eluyendo con

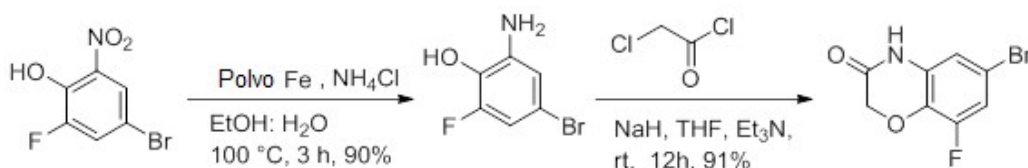
EtOAc al 0-20 % en hexano para proporcionar 2-cloroacetato de 2-amino-4-bromofenilo como un sólido marrón. Rendimiento: 2,2g (81 %). MS (ESI+) para CHNOS m/z 264,01 $[M+H]^+$.

5 **6-Bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-ona**

A una solución de 2-cloroacetato de 2-amino-4-bromofenil (1,2 g, 4,58 mmol) en CH₃CN (15 mL) se agregó K₂CO₃ (3,2 g, 22,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con H₂O (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3X25 mL). Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (100-200 malla), eluyendo con EtOAc al 0-20 % en hexano para proporcionar 6-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-2-ona como un sólido marrón. Rendimiento: 680 mg (66 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,08 (dd, J = 2,1, 8,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H). MS (ESI-) para CHNOS m/z 226,01 $[M-H]^+$.

Intermedio 21

6-Bromo-8-fluoro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona



2-Amino-4-bromo-6-fluorofenol

A una solución de 4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenol (8,0 g, 33,9 mmol) en EtOH:H₂O (4:1, 100 ml) se agregó polvo de Fe (9,1 g, 169,4 mmol) y AlCl₃ (22,5 g, 169,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó y se sometió a contraflujo durante 3 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El lecho de celite se lavó adicionalmente con EtOH (50 mL). El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con H₂O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3X50 mL). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida.

El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (100-200 malla), eluyendo con EtOAc al 0-5 % en hexano para proporcionar 2-amino-4-brom-6-fluorofenol como un sólido marrón. Rendimiento: 6,2 g (90 %). MS (ESI-) para CHNOS m/z 203,89 $[M-H]^+$.

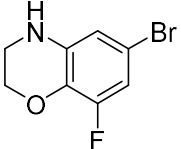
5

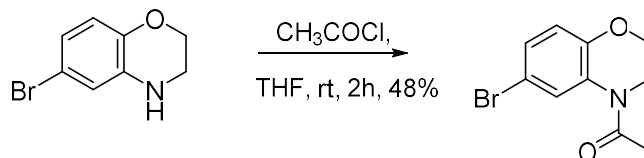
6-Bromo-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina

A una solución de 2-amino-4-bromo-6-fluorofenol (5,0 g, 24,4 mmol) en THF seco (50 mL) se agregaron Et_3N (5.1 mL, 36,6 mmol) y cloruro de 2-cloroacetilo (2,1 mL, 26,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió nuevamente a 0 °C y se agregó en porciones de NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 2,43 g, 6,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 12 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O fría (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O (50 mL) para proporcionar 6-bromo-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4]oxazina como un sólido marrón. Rendimiento: 5,3 g (91 %). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 11,01 (bs, 1H), 7,18-7,29 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,68 (s, 2H) MS (ESI-) para CHNOS m/z 243,98 $[M-H]^+$.

20

El siguiente intermedio se preparó de manera similar al 1-(6-bromo-2-metil-2,3-dihidro-4H-benzo [b] [1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona.

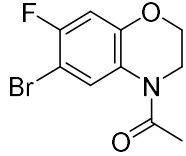
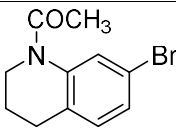
Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN & LCMS
6-Bromo-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina	22		26 %	MS (ESI-) para CHNOS m/z 230,10 $[M-H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 6,49-6,63 (m, 2H), 6,38 (bs, 1H), 4,13 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,30 (bs, 2H)

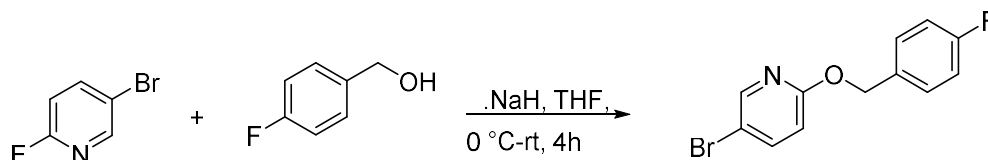
Intermedio 23**1-(6-Bromo-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona**

A una solución de 6-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina (600 mg, 2,8 mmol) en THF (10 mL) se agregó lentamente cloruro de acetilo (330 mg, 4,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3x10 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1- (6-bromo-2,3-dihidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il)etan-1-onas como un sólido amarillo. Rendimiento: 350 mg (48 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,21 (bs, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,25-4,27 (m, 2H), 3,82-3,85 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

El siguiente intermedio se preparó de manera similar al 1-(6-bromo-2-metil-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona.

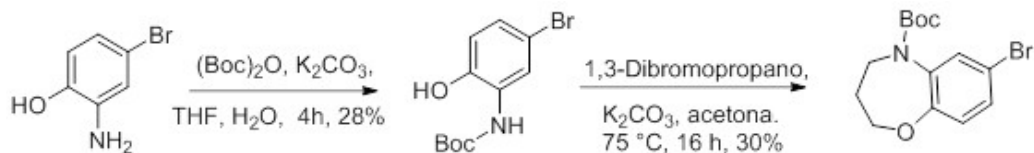
Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN & LCMS
1-(4-Acetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-2-bromoetan-1-ona	24		63 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 298,04 [M+H] ⁺
1-(6-Bromo-8-fluoro-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona	25		68 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,01 (bs, 1H), 7,29-7,34 (m, 1H), 4,34 (t, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H), 3,66 (t, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H)

1-(6-Bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona	26		65 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 273,98 $[M+H]^+$
1-(7-Bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etan-1-ona	27		69 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 254,16 $M+H]^+$

Intermedio 28**5-Bromo-2-((4-fluorobenzil)oxi)piridina**

- 5 A una solución de (4-fluorofenil)metanol (1 g, 5,08 mmol) en THF (10 mL) se agregó lentamente NaH (60 % en aceite mineral, 455 mg, 11,36 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se agregó lentamente 5-bromo-2-fluoropiridina (1,1 g, 8,52 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 80 °C durante 3 h. La TLC mostró que la reacción se había
- 10 completado. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3x25 mL). Los orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-bromo-2- ((4-fluorobencil) oxi)piridina como un sólido amarillo. Rendimiento: 1,5g (crudo). MS (ESI+) para CHNOS m/z 281,90 $[M+H]^+$.

15

Intermedio 29**7-bromo-3,4-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepina-5(2H)-carboxilato de *terc*-butilo**

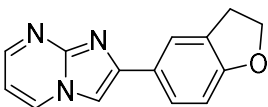
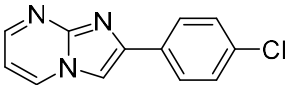
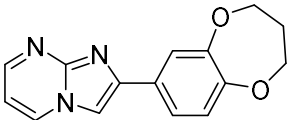
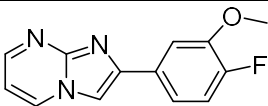
- 20 **(5-bromo-2-hidroxifenil)carbamato de *terc*-butilo**

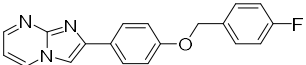
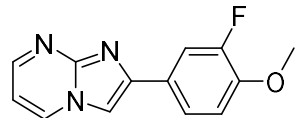
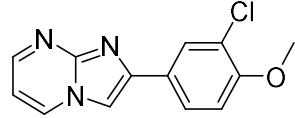
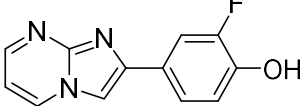
A una solución agitada de 2-amino-4-bromofenol (5,0 g, 26,6 mmol) en THF:H₂O (1:1, 100 ml) se agregaron K₂CO₃ (18,3 g, 133 mmol) seguido de dicarbonato de di-
 5 terc-butilo (15,1 g, 69,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La
 mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3X50 mL). Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se diluyó con
 metanol (10 mL) y 1,0 M de NaOH acuoso (20 mL) y H₂O (20 mL). La mezcla de
 10 reacción resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y el MeOH se eliminó a presión reducida. El residuo se neutralizó a pH 7 usando 1,0 N HCl y
 se extrajo con DCM (3X50 mL). Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía
 en columna usando gel de sílice (100-200 malla), eluyendo con EtOAc al 0-5 % en hexano para proporcionar (5-bromo-2-hidroxifenil)carbamato de terc-butilo como un
 15 sólido marrón. Rendimiento: 2,1 g (28 %). MS (ESI+) para CHNO *m/z* 187,92 [M-100+H]⁺.

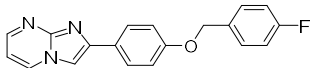
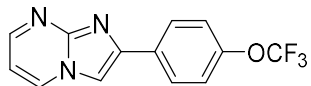
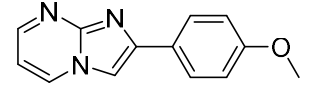
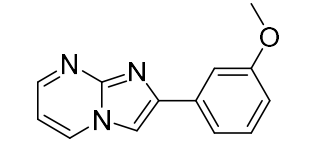
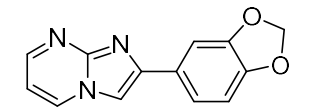
7-bromo-3,4-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepina-5(2H)-carboxilato de *terc*-butilo

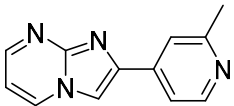
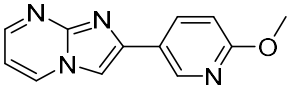
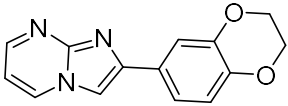
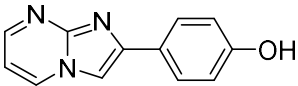
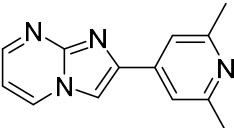
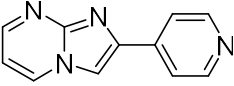
20 A una solución agitada de 5-bromo-2-hidroxifenil)carbamato de terc-butil (1,85 g, 6,42 mmol) en acetona (50 ml) se agregaron K₂CO₃ (7,0 g, 51,36 mmol) y 1,3-
 dibromopropano (3,9 g, 19,26 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se había
 completado. La mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite. El lecho de
 25 celite se lavó con acetona (20 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3X20 mL). Los
 orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (100-
 200 malla), eluyendo con EtOAc al 0-5 % en hexano para proporcionar 7-bromo-
 30 3,4-dihidrobenzo [b] [1,4] oxazepina-5(2H)-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco. Rendimiento: 620mg (30 %). MS (ESI+) para CHNO *m/z* 328,17 [M+H]⁺.

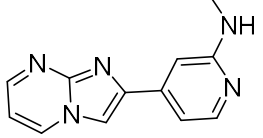
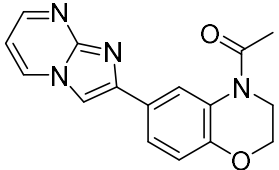
Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar a la 2-(3,4-
 35 dimetoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

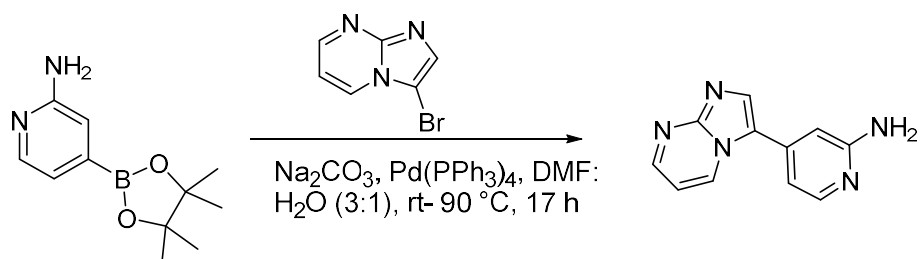
Nombre	Int	Estructura	Ren dimi ento	Datos espectrales 1H RMN & LCMS
2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)imidazo[1,2-a]pirimidina	30		72 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 238,08 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,24 (d, J = 6,0Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55-7,60 (m, 1H), 6,90-7,01 (m, 1H), 4,64 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 8,8 Hz, 2H)
2-(4-Chlorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	31		29 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 230,11 $[M+H]^+$; Pureza LC 99,7 % (Tiempo ret.- 4,27 min); 1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,97 (dd, J = 1,9, 6,7Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 1,9, 4,0Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,08 (dd, J = 4,0, 6,7Hz, 1H)
2-(3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)imidazo[1,2-a]pirimidina	32		46 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 268,16 $[M+H]^+$
2-(4-Fluoro-3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	33		57 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 244,11 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,11 (d, J =

a]pirimidina				5,9 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,55-7,65 (m, 1H), 7,25-7,41 (m, 2H), 3,96 (s, 3H).
2-(4-((4-Fluorobenzil)oxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	34		33 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 320,22 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,21 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,91 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H) 8,58 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,50-7,61 (m, 3H), 7,15-7,30 (m, 4H), 5,19 (s, 2H)
2-(3-Fluoro-4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	35		29 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 244,15 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,94 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,73-7,87 (m, 2H), 7,19-7,31 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 3,89 (m, 3H)
2-(3-cloro-4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	36		80 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 260,05 $[M+H]^+$
2-Fluoro-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol	37		54 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 230,05 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,33 (bs, 1H), 9,09 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,50-7,90 (m, 2H), 7,20 (bs, 1H), 6,92-7,20 (m, 1H)

2-(4-((4-Fluorobenzil)oxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	38		52 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 320,07[M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,98 (d, J = 5,3Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,07-7,29 (m, 5H), 5,15 (s, 2H)
2-(4-(Trifluorometoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	39		78 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 280,15[M+H] ⁺
2-(4-Metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	40		96 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 226,12[M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,28 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,97 (bs, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,58-7,63 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H)
2-(3-Metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	41		51 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 226,06 [M+H] ⁺ ; Pureza LC 98.3 % (Tiempo ret.- 4,3 min) ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), 9,20 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,56-7,62 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H)
2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	42		48 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 240,06 [M+H] ⁺

a]pirimidina				
2-(2-Metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	43		58 %	(MS (ESI+) para CHNOS m/z 211,17 [M+H] ⁺)
2-(6-Metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	44		4 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 227,06 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,97 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,53 (bs, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,01-7,08 (m, 1H), 6,87-6,96 (s, 1H), 3,85 (s, 3H)
2-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	45		6 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 254,12 M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,91 (d, J = 6,2Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,37-7,58 (m, 2H), 6,83-7,09 (m, 2H), 4,29 (s, 4H)
4-(Imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol	46		88 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 212,00 [M+H] ⁺
2-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	47		30 %	MS (ESI+) para CHNO m/z 225,12 [M+H] ⁺
2-(Piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	48		43 %	MS (ESI+) para CHNO m/z 197,13 [M+H] ⁺

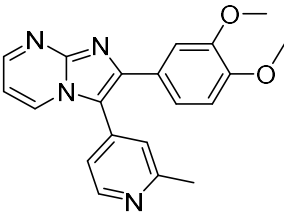
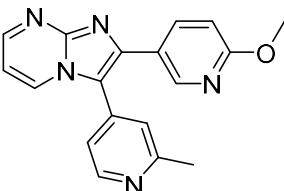
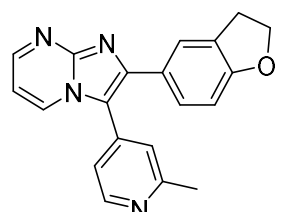
4-(Imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-N-metilpiridin-2-amina	49		36 %	MS (ESI+) para CHNO m/z 226,08 [M+H] ⁺
1-(6-(Imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona	50		crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 295,11[M+H] ⁺

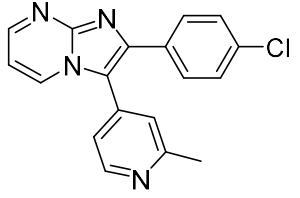
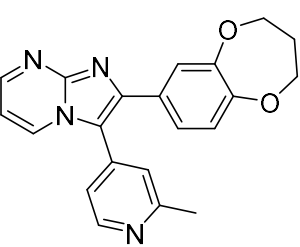
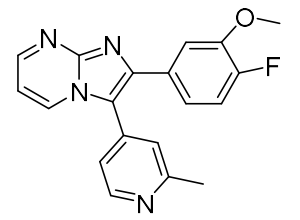
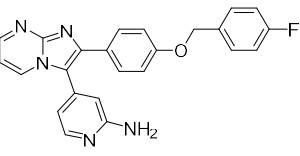
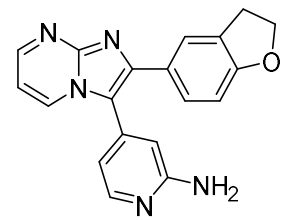
Intermedio 51**4-(Imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)piridin-2-amina**

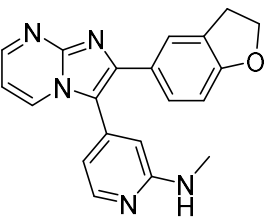
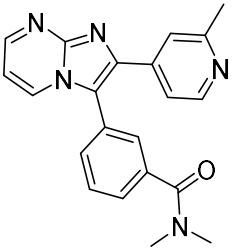
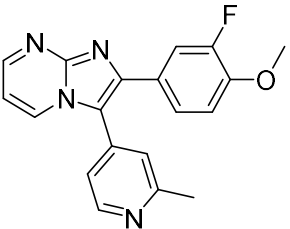
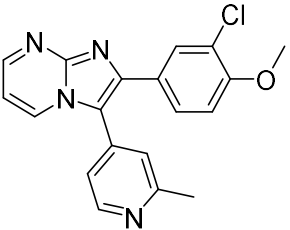
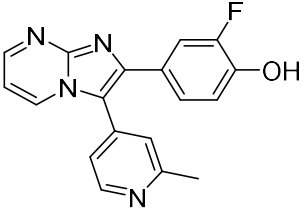
Se desgasificó una mezcla de 4- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-amina (1,0 g, 4,54 mmol), 3-bromoimidazo [1,2-a]pirimidina (899 mg, 4,54 mmol) y Na₂CO₃ (963 mg, 9,09 mmol) en DMF:H₂O (3: 1, 20 ml) con N₂ durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (525 mg, 0,45 mmol) a esta mezcla desgasificada a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó nuevamente con N₂ durante 5 minutos. El recipiente de reacción se selló y se agitó a 90 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se trituró con MeOH (25 mL) y el sólido precipitado se filtró a través del embudo sinterizado. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía combiflash usando una columna de sílice de

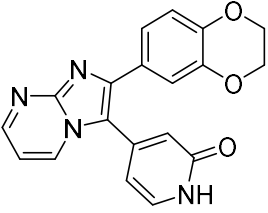
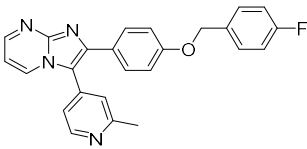
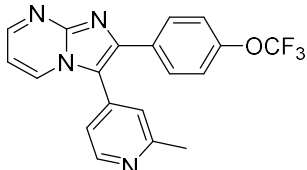
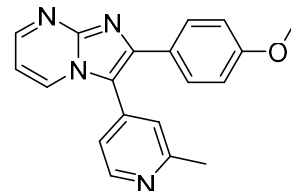
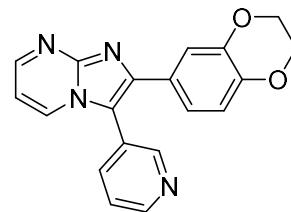
12 g, eluyendo con MeOH al 10 % en DCM para proporcionar 4-(imidazo [1,2-a] pirimidin-3-il)piridin-2-amina como un sólido marrón. Rendimiento: 500 mg (51 %); MS (ESI+) para CHNOS m/z 212,0[M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,96-9,05 (m, 1H), 8,55-8,61 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,94-8,01 (m, 1H), 6,98-7,15 (m, 3H), 5 6,05-6,15 (bs, 2H).

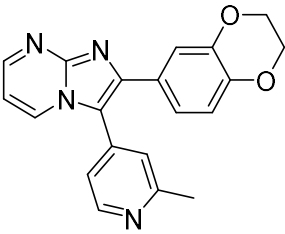
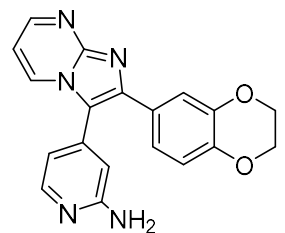
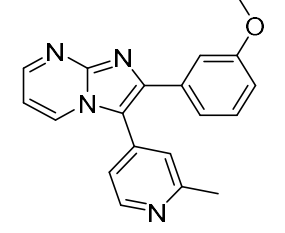
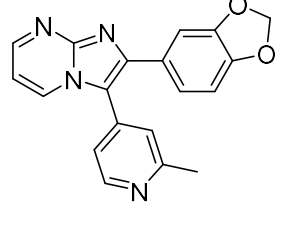
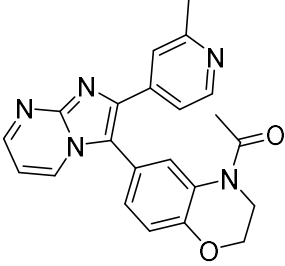
Los siguientes intermedios fueron preparados de manera similar a 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina.

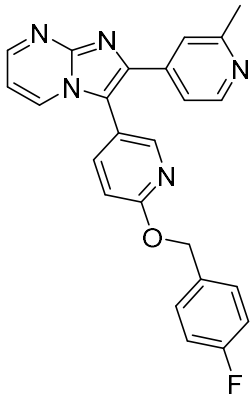
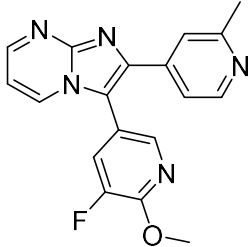
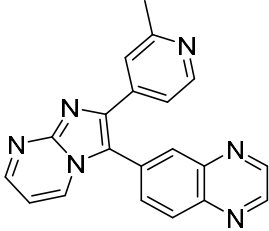
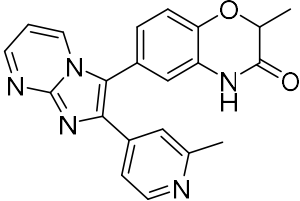
Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales ¹ H RMN y LCMS
2-(3,4-Dimetoxifenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	52		45 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 347,17 [M+H] ⁺
2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	53		34 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 318,08 [M+H] ⁺
2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	54		53 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 329,10 [M+H] ⁺

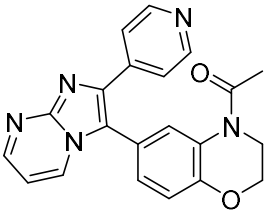
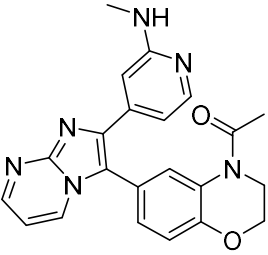
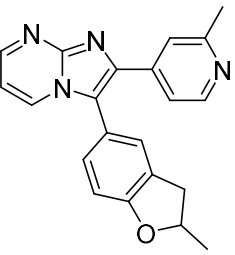
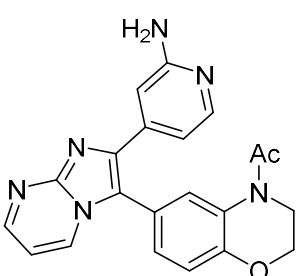
2-(4-Clorofenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	55		92 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 321,03 $[M+H]^+$
2-(3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	56		51 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 359,17 $[M+H]^+$
2-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	57		43 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 335,23 $[M+H]^+$
4-(2-(4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)piridin-2-amina	58		61 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 412,08 $[M+H]^+$
4-(2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)piridin-2-amina	59		20 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 330,10 $[M+H]^+$

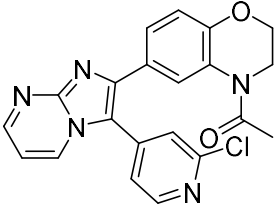
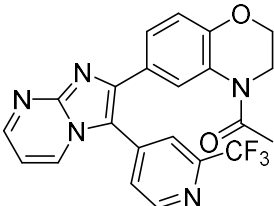
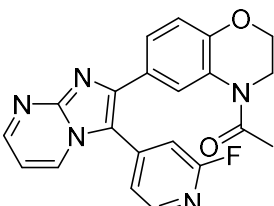
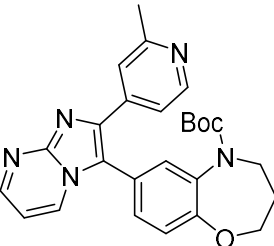
4-2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-metilpiridin-2-amina	60		39 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 344,12 $[M+H]^+$
<i>N,N</i> -Dimetil-3-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)benzamida	61		24 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 358,09 $[M+H]^+$
2-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	62		53 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 335,11 $[M+H]^+$
2-(3-Cloro-4-metoxifenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	63		62 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 351,25 $[M+H]^+$
2-Fluoro-4-(3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol	64		42 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 321,04 $[M+H]^+$

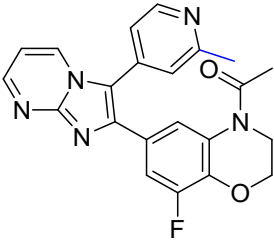
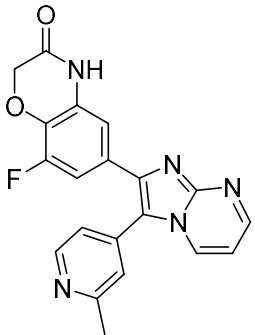
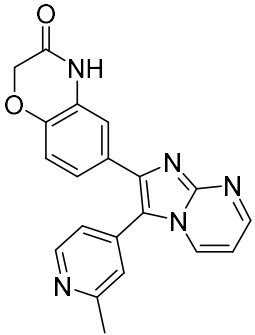
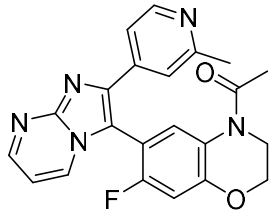
4-(2-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)piridin-2(1H)-ona	65		44 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 347,26 [M+H] ⁺
2-(4-((4-Fluorobencil)oxi)fenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	66		31 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 411,26 [M+H] ⁺
3-(2-Metilpiridin-4-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	67		31 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 371,23 [M+H] ⁺
2-(4-Metoxifenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	68		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 317,27 [M+H] ⁺
2-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-3-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	69		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 331,21 [M+H] ⁺

2-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	70		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 345,12 [M+H] ⁺
4-(2-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)piridin-2-amina	71		Crudo	(MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 346,11 [M+H] ⁺
2-(3-Metoxifenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	72		71 %	Pico 1, MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 317,10 [M+H] ⁺
2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	73		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 331,27 [M+H] ⁺
1-(6-(2-(2-Metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazina-4-il)etan-1-ona	74		46 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 386,47 [M+H] ⁺

3-(6-((4-fluorobencil)oxi)piridin-3-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	75		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 412,18 [M+H] ⁺
3-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	76		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 336,2 [M+H] ⁺
6-(2-(2-Metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)quinoxalina	77		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 339,09 [M+H] ⁺
2-Metil-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona Intermedio para	78		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 372,08 [M+H] ⁺

1-(6-(2-(Piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-yl	84		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 371,98 $[M+H]^+$
1-(6-(2-(2-(Metilamino)piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona	85		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 401,19 $[M+H]^+$
3-(2-Metilo-2,3,3a,7a-tetrahidrobenzofuran-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	86		Crudo	MS (ESI-) para CHNOS m/z 343,14 $[M-H]^+$
1-(6-(2-(2-Aminopiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazina-4-il)etan-1-ona	87		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 387,22 $[M+H]^+$

1-(6-(3-(2- Cloropiridin-4- il)imidazo[1,2- a]pirimidin-2-il)- 2,3-dihidro-4H- benzo[b][1,4]oxa- zina-4-il)etan-1- ona	88		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 406,16[M+H] ⁺
1-(6-(3-(2- (triFluorometil)piri- din-4- il)imidazo[1,2- a]pirimidin-2-il)- 2,3-dihidro-4H- benzo[b][1,4]oxa- zin-4-il)etan-1- ona	89		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 440,18[M+H] ⁺
1-(6-(3-(2- Fluoropiridin-4- il)imidazo[1,2- a]pirimidin-2-il)- 2,3-dihidro-4H- benzo[b][1,4]oxa- zina-4-il)etan-1- ona	90		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 390,12[M+H] ⁺
7-(2-(2- metilpiridin-4- il)imidazo[1,2- a]pirimidin-3-il)- 3,4- dihidrobenzo[b][1, 4] oxazepina- 5(2H)- carboxilato de	91		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 458,18 [M+H] ⁺

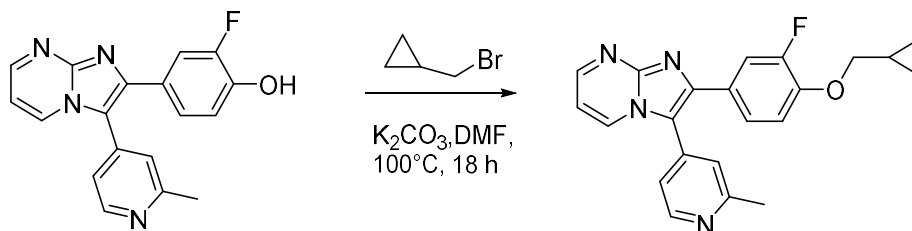
terc-butilo				
1-(8-Fluoro-6-(3-2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona	92		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 404,14 $[M+H]^+$
8-Fluoro-6-(3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	93		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 376,08 $[M+H]^+$
6-(3-(2-Metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	94		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 358,12 $[M+H]^+$
1-(7-Fluoro-6-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona	95		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 404,13 $[M+H]^+$

ona				
6-(3-(2-Metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-ona	96		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 358,20[M+H] ⁺
7-Fluoro-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	97		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 376,13[M+H] ⁺
3-(8-Fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	98		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 363,21[M+H] ⁺
1-(7-(2-(2-Metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etan-1-ona	99		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 384,27 [M+H] ⁺

2-(7-Fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	100		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 363,18 $[M+H]^+$
3-(5-Fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	101		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 363,15 $[M+H]^+$
6-(2-(2-Metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	102		La LCMS del crudo mostró 24 % del producto deseado. El crudo fue enriquecido hasta un 88 % mediante una Combiflash utilizando una columna de sílice de 40 g, eluyendo con 0-12 % de MeOH en DCM seguido de la trituración con éter etílico.	MS (ESI+) para CHNOS m/z 358,04 $[M+H]^+$

Intermedio 103

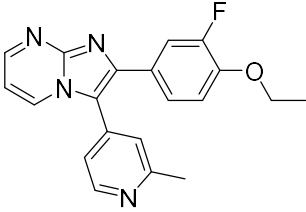
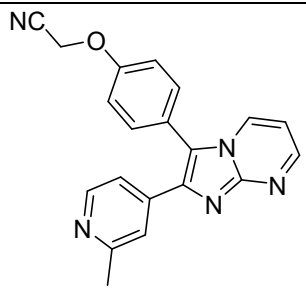
2-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-fluorofenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina

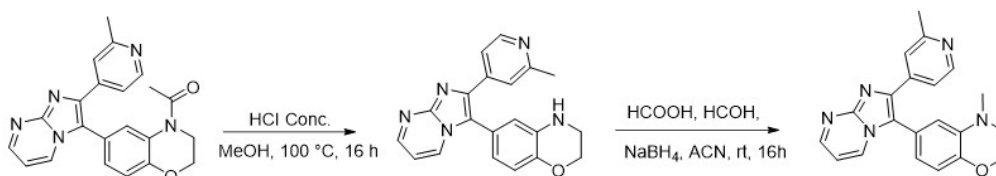


- A una solución de 2-fluoro-4-(3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a] pirimidin-2-il)fenol (350 mg, 1,09 mmol) en DMF (5 ml) K_2CO_3 (453 mg, 3,28 mmol) y (bromometil) ciclopropano (295 mg, 2,19 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h. La CCF mostró reacción para completar. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100mL) y se extrajo con EtOAc (3x50mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-fluorofenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a] pirimidina como cera marrón. Rendimiento: 380 mg (crudo). La LCMS de crudo mostró dos picos con masa deseada, 25 % y 67 % respectivamente. MS (ESI+) para CHNOS m/z 375,05 $[M+H]^+$.

- Los siguientes intermedios fueron preparados de manera similar a la 2-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-fluorofenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN y LCMS
2-(4-Ciclopropoxi-3-fluorofenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	104		69 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 361,11 $[M+H]^+$
2-(3-Fluoro-4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-	105		45 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 429,23 $[M+H]^+$

a]pirimidina				
2-(4-Etoxi-3-fluorofenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	106		64 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 349,09 $[M+H]^+$
2-(4-(2-(2-Metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)fenoxi)acetonitrilo	107		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 342,00 $[M+H]^+$

Intermedio 108**4-Metil-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina**

5

6-(2-(2-Metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4] oxazina

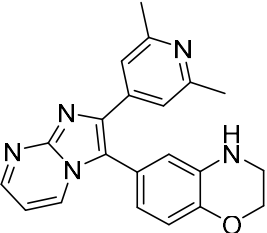
- A una solución de 1-(6-(2-(2-Metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazina-4-il)etan-1-ona (3,5g, 6,47mmol) en EtOH (30 mL) se le agregó HCl (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16h. La CCF mostró que la reacción había sido completada. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (3 x 50 mL).
- Los orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se enriqueció hasta un 82

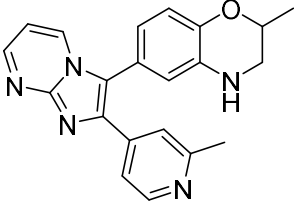
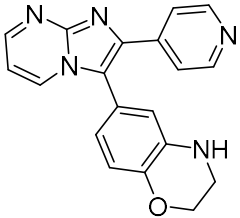
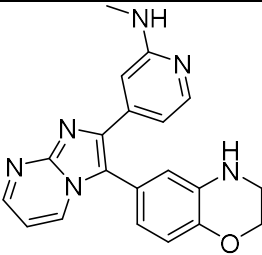
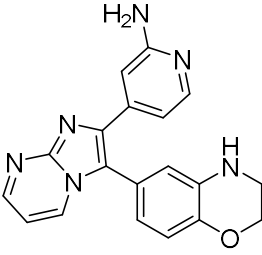
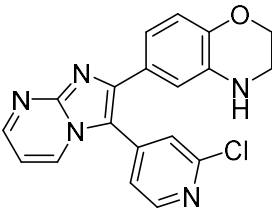
% mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200), eluyendo con MeOH al 0-5 % en DCM para proporcionar 6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a] pirimidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina como un sólido amarillo. Rendimiento: 1,6 g (mezcla de regioisómeros). La LCMS mostró dos picos con masa deseada, 31 % y 52 % respectivamente. (ESI+) para CHNOS m/z 344,12 $[M+H]^+$.

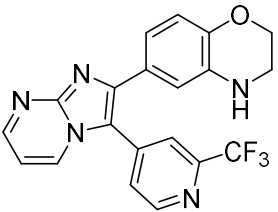
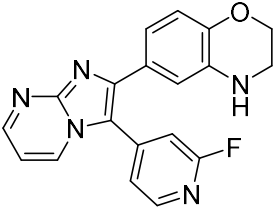
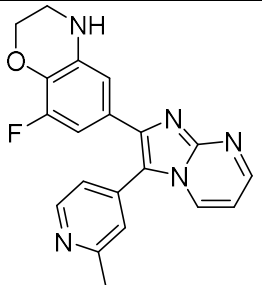
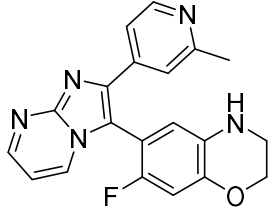
4-Metil-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina

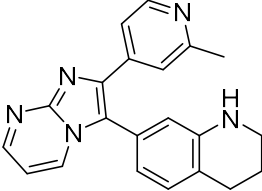
A una solución de 6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il) -3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (150 mg, 0,436 mmol) en CH_3CN (10 mL) se le añadieron formaldehído (136 mg, 4,36 mmol), ácido fórmico (201 mg, 4,36 mmol) y ácido acético (0,1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se le agregó $NaBH_4$ (166 mg, 4,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 16 h. La CCF mostró que la reacción había sido completada. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (3 x 20 ml). Los orgánicos se lavaron con salmuera (20 mL, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 4-metil-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il) -3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina como un sólido amarillo. Rendimiento: 130 mg (crudo); MS (ESI+) para CHNOS m/z 358,15 $[M+H]^+$.

Los siguientes intermediarios se prepararon de manera similar 6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN y LCMS
6-(2-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazi	109		Crudo	MS (ESI+) para CHNO m/z 358,13

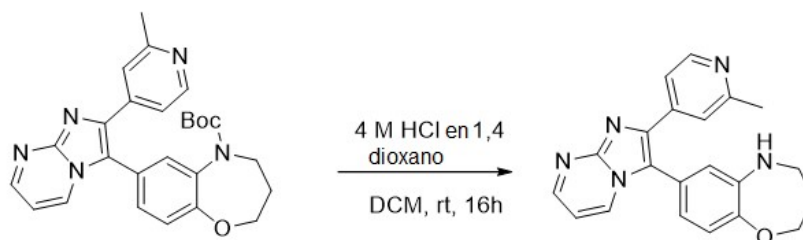
na				
2-Metil-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina	110		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 358,02 [M+H] ⁺
6-(2-(2,6-Piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina	111		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 329,98 [M+H] ⁺
4-(3-(3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-N-metilpiridin-2-amina	112		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 359,04 [M+H] ⁺
4-(3-(3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piridin-2-amina	113		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 345,19 [M+H] ⁺
6-(3-(2-Cloropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-2H-	114		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 364,01 [M+H] ⁺

benzo[b][1,4]oxazina				
6-(3-(2-(triFluorometil)piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina	115		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 398,20 $[M+H]^+$
6-(3-(2-Fluoropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina	116		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 348,14 $[M+H]^+$
8-Fluoro-6-(3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina	117		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 362,13 $[M+H]^+$
7-Fluoro-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina	118		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 362,13 $[M+H]^+$

7-(2-(2-Metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina	119		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 342,18 $[M+H]^+$
---	-----	---	-------	--

Intermedio 120

7-(2-(2-Metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepina



5

A una solución de terc-butil 7-bromo-3,4-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepina-5 (2H)-carboxilato (5, 350 mg, 0.765 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió 4,0 M HCl en dioxano (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se trituró con Et₂O (5,0 mL) y se secó bajo presión reducida para proporcionar 7-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepina como un sólido marrón. Rendimiento: 410 mg (Crudo). MS (ESI+) para CHNO m/z 358,12 $[M+H]^+$.

15

Intermedio 121

6-(2-(2-Metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-4-(metilsulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina



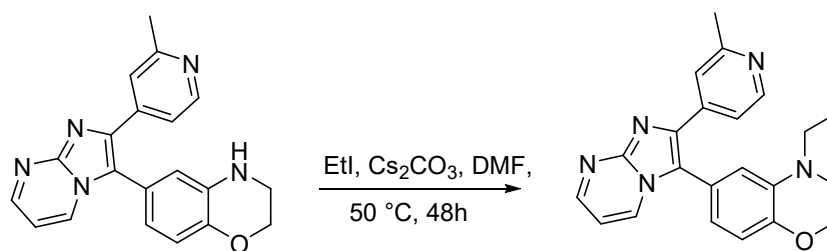
20

A un 6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (se añadieron 200 mg, 0,58 mmol) en DCM (5 mL) Et₃N (117 mg, 1,16 mmol) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 0,5 h y se le agregó
 5 cloruro de mesilo (100 mg, 0,87 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y adicionalmente se agitó durante 16 h. La CCF mostró que la reacción había sido completada. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (3X20 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na₂SO₄),
 10 se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O (5,0 mL) y se secó bajo presión reducida para proporcionar 6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-4-(metilsulfonilo)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina como un sólido ceroso marrón. Los datos crudos mostraron el producto y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

15

Intermedio 122**4-Etilo-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina**

20



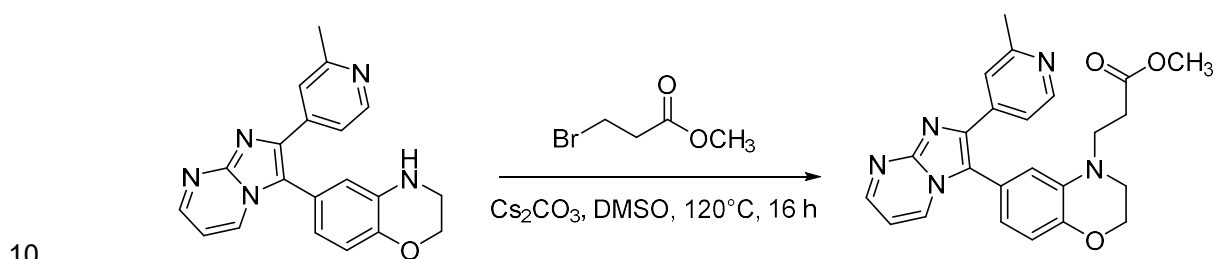
A una solución de 6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (300 mg, 0,87 mmol) en DMF (10 mL) se agregaron Cs₂CO₃ (284 mg, 8,7 mmol) y yoduro de etilo (953 mg, 6,1 mmol) a temperatura ambiente.
 25 La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 48 h. La CCF mostró que la reacción había sido completada. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10mL) y se extrajo con EtOAc (3x10 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se enriqueció hasta un 74 % de pureza mediante combiflash, usando una columna de sílice de 12 g, eluyendo con MeOH al
 30 5 % en DCM para proporcionar 4-etil-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-

a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4] oxazina como un sólido marrón claro. Rendimiento: 71 mg (mezcla de regioisómeros); MS (ESI+) para CHNOS m/z 372,21 $[M+H]^+$. La LCMS mostró dos picos con masa deseada, 36 % y 38 % respectivamente.

5

Intermedio 123

3-(6-(2-(2-Metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazina-4-il) propanoato de metilo



A una solución de 6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il) -3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4] se agregaron oxazina (500 mg, 1,45 mmol) en DMSO (5,0 ml) KI (50 mg, cat.), Cs₂CO₃ (1,49 g, 4,3 mmol) y 3-bromopropanoato de metilo (243 mg, 1,45 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16h. La CCF mostró que la reacción había sido completada. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (20 mL) y se extrajo con 5 % de MeOH en DCM (3 x 25 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía combiflash usando una columna de sílice de 12 g, eluyendo con 10 % de MeOH en DCM para proporcionar 3- (6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il) propanoato de metilo como un líquido ceroso amarillo que fue enriquecido hasta un 33 % por trituration con Et₂O. Rendimiento: 398 mg (crudo); MS (ESI+) para CHNOS m/z 430,38 $[M+H]^+$; La LCMS del crudo mostró dos picos con masa deseada, 25 % y 8 % respectivamente.

15

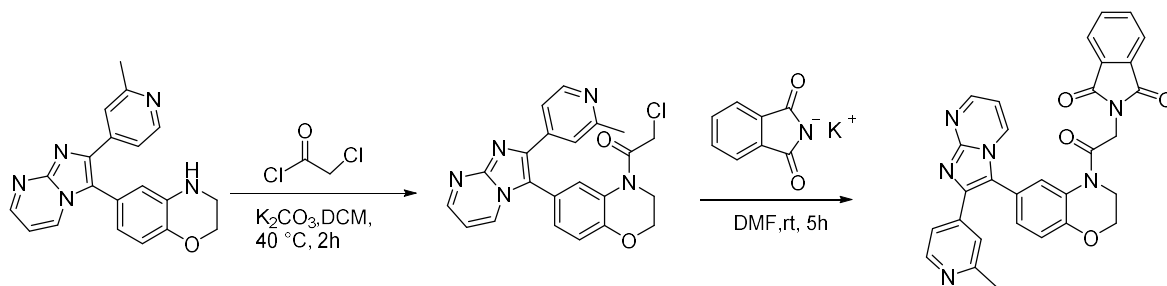
20

25

Síntesis del Intermedio 124

2-(2-(6-(2-(2-Metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)-2-oxoetil)isoindolina-1,3-diona

30



2-Cloro-1-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazina-4-il)etan-1-ona

- 5 A una solución de 6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (400mg, 1,1mmol) en DCM (20 mL) se agregaron Et₃N (0,5 mL, 3,4mmol) seguido por cloruro de cloroacetilo (197 mg, 1,7 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La CCF
- 10 mostró que la reacción había sido completada. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía combiflash usando una columna de sílice de 12 g, eluyendo con MeOH al 5 % en DCM para proporcionar 2-cloro-1-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-
- 15 il)etan-1-ona como un sólido amarillo. Rendimiento: 320 mg (65 %, mezcla de regiosómeros); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 419,97 [M+H]⁺. La LCMS mostró dos picos con masa deseada, 72 % y 23 % respectivamente.

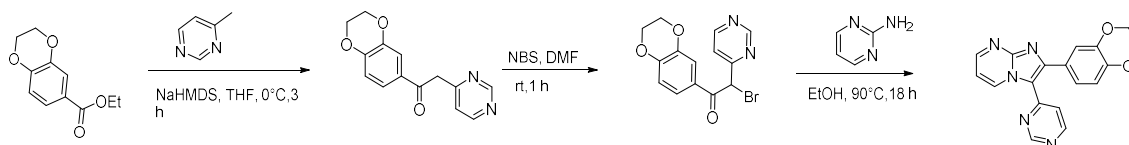
2-(2-(6-(2-(2-Metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)-2-oxoetil)isoindolina-1,3-diona

- 20 A una solución de 2-cloro-1-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona (300 mg, 0,70 mmol) en DMF (10 mL) se agregó ftalimida de potasio (198 mg, 1,07 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5h. La CCF mostró
- 25 que la reacción había sido completada. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituroó con Et₂O (10 mL) para proporcionar 2-(2-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)-2-oxoetil)isoindolina-1,3-

dionacomo un sólido ceroso. Rendimiento: 180 mg (crudo, mezcla de regioisómeros); MS (ESI+) para CHNOS m/z 531,03 $[M+H]^+$.

Intermedio 125

5 2-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-3-(pirimidin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina



1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(pirimidin-4-il)etan-1-ona

A una solución de 4-metilpirimidina (543 mg, 5,8 mmol) en THF (30 mL) se añadió NaHMDS (1 M en THF, 12 mL, 12 mmol) lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y una solución de 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxilato de etilo (1 g, 4,8 mmol) en THF (5 mL) se agregó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se enriqueció hasta un 80 % de pureza mediante trituración con pentano (25 mL).se filtró y se secó bajo presión reducida para proporcionar 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(pirimidin-4-il)etan-1-ona como un sólido amarillo. Rendimiento: 1g (81 %). MS (ESI+) para CHNOS m/z 257,18 $[M+H]^+$.

2-Bromo-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(pirimidin-4-il)etan-1-ona

A una solución de 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(pirimidin-4-il)etan-1-ona (1g, 3,9 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NBS (0,83 g, 4,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La CCF mostró que la reacción había sido completada. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera (50 mL, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 2-bromo-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(pirimidin-4-il)etan-1-ona como un sólido marrón ceroso. Rendimiento: 1,2 g

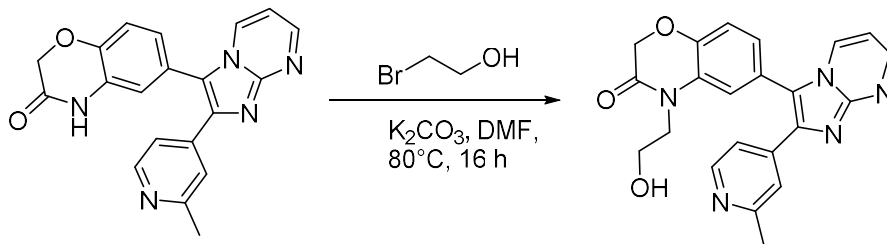
crudo (84 % por LCMS). MS (ESI+) para CHNOS m/z 335,05 $[M+H]^+$. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

2-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-3-(pirimidin-4-il)imidazo[2-a]pirimidina

5 A una solución de 2-bromo-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(pirimidin-4-il)etan-1-ona (1,2 g, 3,59 mmol) en EtOH (30 mL) se le añadió pirimidin-2-amina (341 mg, 35,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 48 h. La CCF mostró que la reacción había sido completada. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se diluyó con H₂O (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-3-(pirimidin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina como un aceite marrón ceroso. Rendimiento: 600 mg (crudo, 37 % por LCMS); MS (ESI+) para CHNOS m/z 332,21 $[M+H]^+$. El crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermedio 126

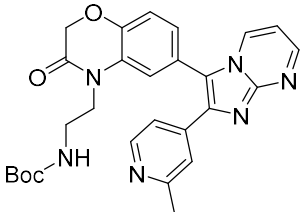
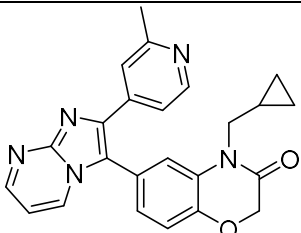
4-(2-Hidroxietil)-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

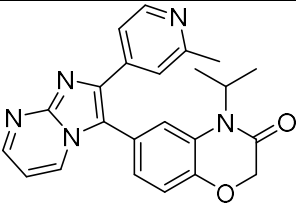
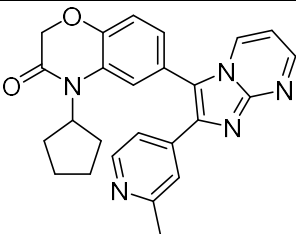


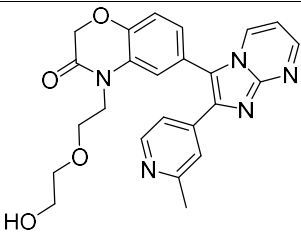
20 A una solución de 6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (600 mg, 1,68 mmol) en DMF (5,0 mL) se agregaron K₂CO₃ (1,16 g, 8,40 mmol) y 2-bromoetan-1-ol (421 mg, 3,36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16h. La CCF mostró reacción para completar. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (3 x 50 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 4-(2-hidroxietil)-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona como un sólido amarillo. Rendimiento: 470 mg (crudo, 74 % por LCMS). El

crudo fue enriquecido hasta un 74 % mediante combiflash usando una columna de sílice de 12 g, eluyendo con 0-5 % de MeOH en DCM. MS (ESI+) para CHNOS m/z 402,17 $[M+H]^+$.

- 5 Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar al 4-(2-hidroxietyl)-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3 (4H)-ona.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN y LCMS
(2-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etil)carbamato de <i>terc</i> -butilo	127		33 % La LCMS del crudo muestra ~46 % de conversión al producto deseado. El crudo fue enriquecido hasta un 83 % mediante combiflash usando una columna de sílice de 12 g, eluyendo con 0-10 % de MeOH en DCM	MS (ESI+) para CHNOS m/z 501,10 $[M+H]^+$
4-(Ciclopropilmetil)-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	128		Los datos del crudo mostró 32 % del producto deseado. Enriquecido hasta un 46 % mediante combiflash usando una columna de 12 g, eluyendo con 0-	MS (ESI+) para CHNOS m/z 412,21 $[M+H]^+$

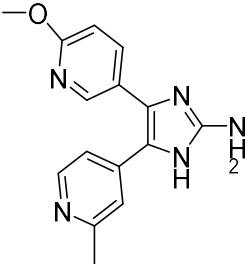
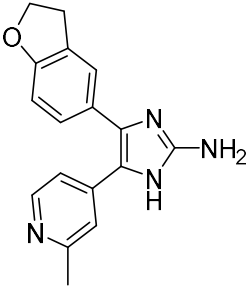
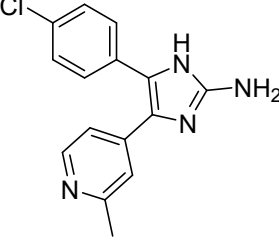
			10 % de MeOH en DCM	
4-Isopropilo-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	129		40 % La LCMS del crudo mostró dos picos con masa deseada, 11 % y 20 % respectivamente. Enriquecido hasta una mezcla al 65 % de dos picos con la misma masa mediante combiflash usando una columna de 12 g, eluyendo con 0-10 % de MeOH en DCM	MS (ESI+) para CHNOS m/z 400,19 $[M+H]^+$
4-Ciclopentilo-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	130		59 % La LCMS del crudo mostró dos picos con masa deseada, 21 % y 20 % respectivamente. Enriquecido hasta	MS (ESI+) para CHNOS m/z 426,22 $[M+H]^+$

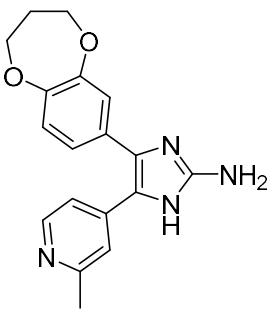
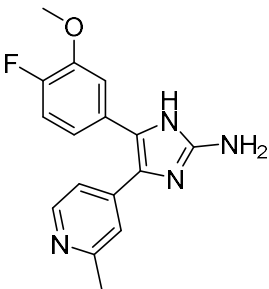
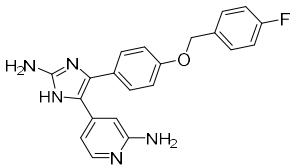
Para J23-453			una mezcla al 90 % de dos picos con la misma masa mediante combiflash usando una columna de 12 g, eluyendo con 0-10 % de MeOH en DCM	
4-(4-(2-Hidroxietoxi)etil)-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	131		38 % La LCMS del crudo muestra ~43 % de conversión al producto deseado. El crudo fue enriquecido hasta un 80 % mediante combiflash usando una columna de sílice de 12 g, eluyendo con 0-10 % de MeOH en DCM	MS (ESI+) para CHNOS m/z 446,11 [M+H] ⁺

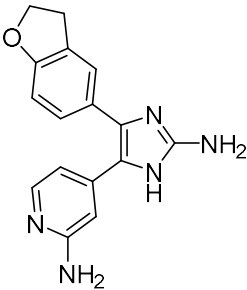
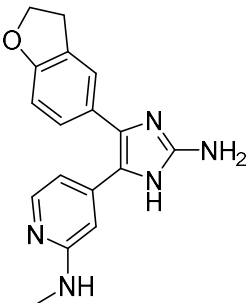
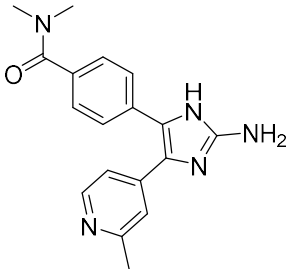
Los siguientes compuestos fueron preparados de manera similar 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina.

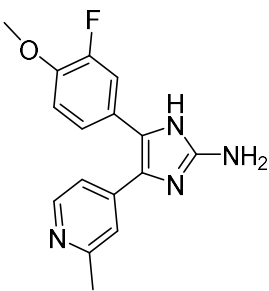
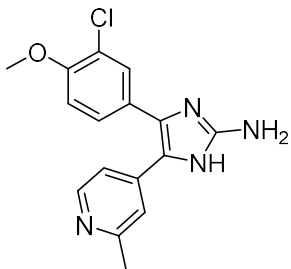
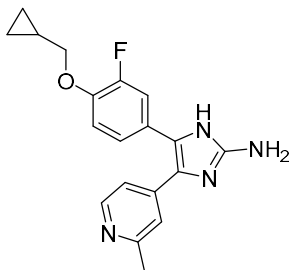
5

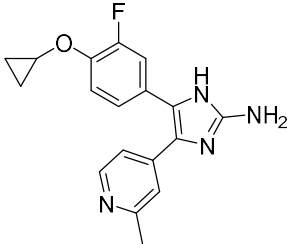
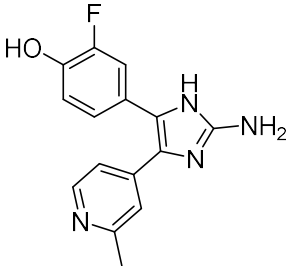
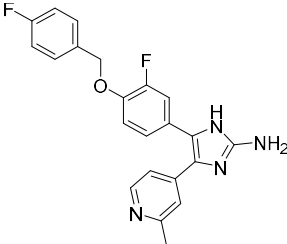
Nombre	Ej.	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN y LCMS
--------	-----	------------	-------------	------------------------------------

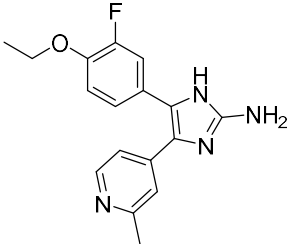
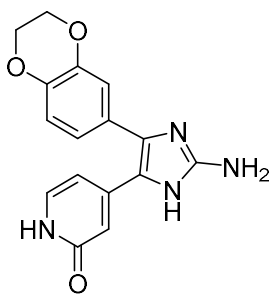
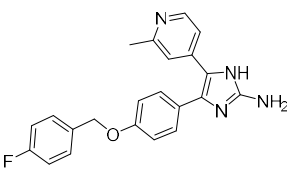
2-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	2		17 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 282,06 $[M+H]^+$; pureza LC 97,6 % (Tiempo Ret.- 3,67 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,09 (bs, 1H), 8,18-8,23 (m, 2H), 7,68 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 7,21 (bs, 1H), 7,04 (d, J = 4,6Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,0Hz, 1H), 5,51 (bs, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,36 (s, 3H)
4-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	3		18 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 293,7 $[M+H]^+$; pureza LC 96,1 % (Tiempo Ret.- 3,96 min); 1H RMN (400 MHz DMSO- d_6 + d -TFA): δ 8,64 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,56 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,5Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,60-4,67 (m, 2H), 3,20-3,26 (m, 2H), 2,63 (s, 3H)
5-(4-Clorofenil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	4		56 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 284,98 $[M+H]^+$; pureza LC 97,3 % (Ret.Tiempo- 4,49 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + d -TFA): δ 8,55 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,72 (bs, 1H), 7,20-7,50 (m, 5H), 2,57 (s, 3H)

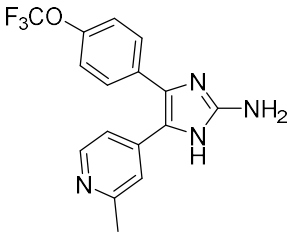
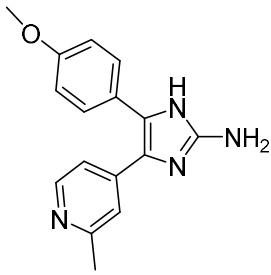
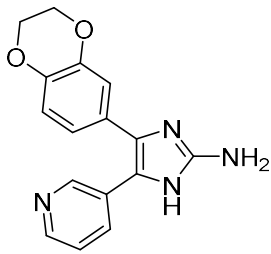
4-(3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	5		9 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 323,03 $[M+H]^+$; pureza LC 95,4 % (Tiempo Ret.- 4,05 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + d - TFA): δ 8,63 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (bs, 1H), 7,04-7,20 (m, 3H), 4,16-4,21 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2.14 (bs, 2H)
5-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	6		30 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 299,03 $[M+H]^+$; pureza LC 98,3 % (Tiempo Ret.- 3,75 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,09 (bs, 1H), 8,23 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,05-7,30 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 5,50 (bs, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,36 (s, 3H)
4-(2-Amino-4-(4-(4-fluorobencil)oxi)fenil)-1H-imidazol-5-il)piridin-2-amina	7		58 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 376,02 $[M+H]^+$; pureza LC 97,9 % (Tiempo Ret.- 4,86 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O): δ 7,74 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,58 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H)

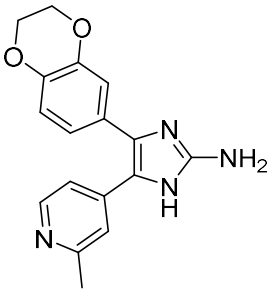
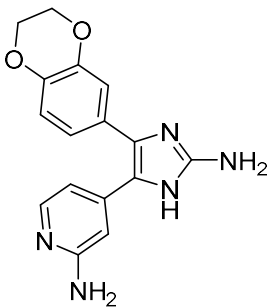
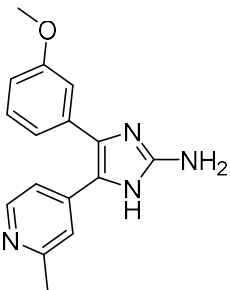
4-(2-Amino-4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1H-imidazol-5-il)piridin-2-amina	8		6 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 294,04 $[M+H]^+$; pureza LC 93,1 % (Tiempo Ret.- 3,58 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,76 (s, 1H), 7,66 (bs, 1H), 7,00-7,40 (m, 2H), 6,55-6,90 (m, 2H), 6,10-6,55 (m, 1H), 5,60 (bs, 2H), 5,20 (bs 2H), 4,53 (bs, 2H), 3,16 (bs, 2H)
4-(2-Amino-4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1H-imidazol-5-il)-N-metilpiridin-2-amina	9		6 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 308,04 $[M+H]^+$; pureza LC 92,2 % (Tiempo Ret.- 3,82 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,87 (bs, 1H), 7,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,42-6,52 (m, 2H), 6,20 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 5,26 (bs, 2H), 4,53 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 2,68 (d, J = 4,8 Hz, 3H)
4-(2-Amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-N,N-dimetilbenzamida	10		8 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 322,02 $[M+H]^+$; pureza LC 97,9 % (Tiempo Ret.- 4,63 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,22 (bs, 1H), 8,23 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,34-7,42 (m, 2H), 7,24 (bs, 1H), 7,07-7,16 (m, 1H), 5,56 (bs, 2H), 2,97

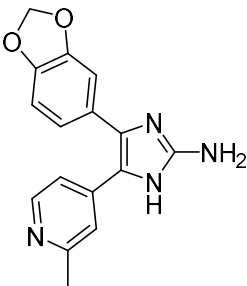
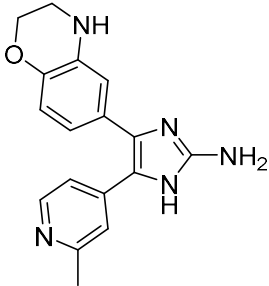
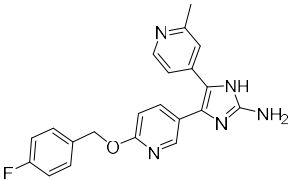
				(bs, 6H), 2,36 (s, 3H)
5-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	11		21 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 299,00 $[M+H]^+$; pureza LC 97,4 % (Tiempo Ret.- 4,02 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,31 (bs, 1H), 8,23 (d, J = 5,2Hz, 1H), 7,11-7,29 (m, 4H), 7,08 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,62 (bs, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,37 (s, 3H)
4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	12		19 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 315,00 $[M+H]^+$; pureza LC 98,4 % (Tiempo Ret.- 4,34 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,07 (bs, 1H), 8,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,05-7,40 (m, 4H), 5,48 (bs, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,37 (s, 3H)
5-(4-(Ciclopropilmetoxi)-3-fluorofenil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	13		26 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 339,03 $[M+H]^+$; pureza LC 96,7 % (Tiempo Ret.- 4,87min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,04 (bs, 1H), 8,21 (d, J = 5,2Hz, 1H), 7,02-7,40 (m, 5H), 5,46 (bs, 2H), 3,90 (d, J = 7,0Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,21-1,25 (m, 1H), 0,56-0,60 (m, 2H), 0,32-0,35 (m, 2H)

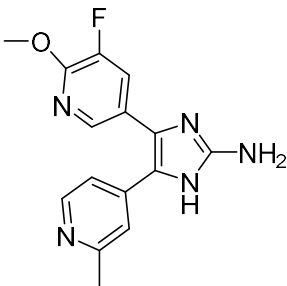
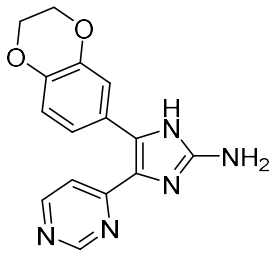
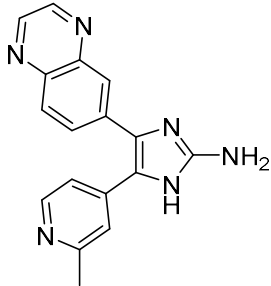
5-(4-Ciclopropoxi-3-fluorofenil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	14		22 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 325,02 $[M+H]^+$; pureza LC 97,2 % (Tiempo Ret.- 4,54 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,00 (bs, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,91-7,51 (m, 5H), 5,36-5,60 (m, 2H), 3,96 (bs, 1H), 2,37 (s, 3H), 0,59-0,90 (m, 4H)
4-(2-Amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-2-fluorofenol	15		28 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 285,02 $[M+H]^+$; pureza LC 98,3 % (Tiempo Ret.- 3,50 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + d-TFA): δ 8,64 (d, J = 6,5Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,56 (d, J = 5,8Hz, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,05-7,19 (m, 2H), 2,61 (s, 3H)
5-(3-Fluoro-4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	16		55 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 393,03 $[M+H]^+$; pureza LC 90 % (Tiempo Ret. 5,27 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,01 (bs, 1H), 8,16-8,29 (m, 1H), 7,49-7,58 (m, 2H), 7,01-7,36 (m, 7H), 5,51 (bs, 1H), 5,38 (bs, 1H), 5,14-5,20 (m, 2H), 2,36 (s, 3H)

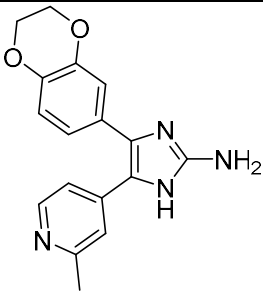
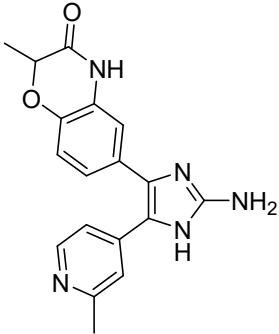
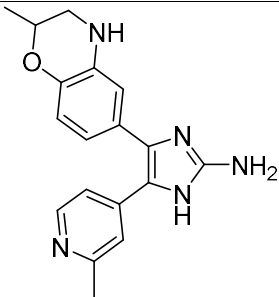
5-(4-Etoxi-3-fluorofenil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	17		62 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 313,03 $[M+H]^+$; pureza LC 92,7 % (Tiempo Ret.- 4,53 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,99 (bs, 1H), 9,19-8,30 (m, 1H), 7,01-7,39 (m, 5H), 5,35-5,50 (m, 2H), 4,11 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,35 (t, J = 6,3 Hz, 3H)
4-(2-Amino-4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1H-imidazol-5-il)piridin-2(1H)-ona	18		16 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 310,97 $[M+H]^+$; pureza LC 96,0 % (Tiempo Ret.- 4,65 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + d-TFA): δ 7,76 (bs, 1H), 6,78-7,08 (m, 4H), 6,71 (bs, 1H), 4,22 (s, 4H)
4-(4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	19		82 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 375,03 $[M+H]^+$; pureza LC 96,9 % (Tiempo Ret.- 5,14 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,93 (bs, 1H), 8,12-8,23 (m, 1H), 7,48-7,58 (m, 2H), 7,19-7,42 (m, 5H), 6,94-7,16 (m, 3H), 5,29-5,56 (m, 2H), 5,07-5,15 (m, 2H), 2,33 (s, 3H)

5-(2-Metilpiridin-4-il)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-2-amina	20		37 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 334,94 $[M+H]^+$; pureza LC 99,3 % (Tiempo Ret.- 4,09min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,09 (bs, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,0-7,65 (m, 6H), 5,50 (bs, 2H), 2,36 (s, 3H)
5-(4-metoxifenil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	21		26 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 281,16 $[M+H]^+$; pureza LC 97,4 % (Tiempo Ret.- 3,95min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 at 369,2K): δ 11,09 (bs, 1H), 8,19 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,08 (bs, 1H), 6,94 (d, J = 8,4Hz, 2H), 5,06 (bs, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,36 (s, 3H)
4-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(piridin-3-il)-1H-imidazol-2-amina	22		28 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 295,03 $[M+H]^+$; pureza LC 98,4 % (Tiempo Ret.- 3,90 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,37 (bs, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,35 (d, J = 3,6Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,390 (dd, J = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 6,80-6,90 (m, 3H), 5,69 (bs, 2H), 4,23 (s, 3H)

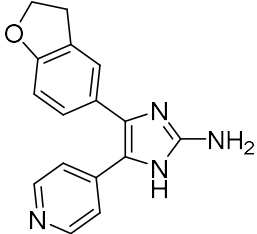
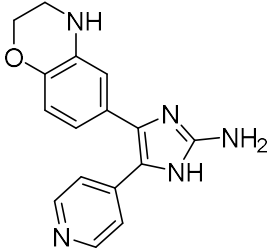
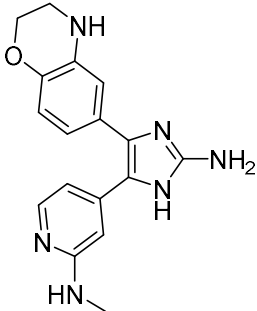
4-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	23		11 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 309,16 $[M+H]^+$; pureza LC 99,7 % (Tiempo Ret.- 3,57 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,92 (bs, 1H), 8,19 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,01-7,91 (m, 2H), 6,82-6,99 (m, 3H), 5,34 (bs, 2H), 4,26 (s, 4H), 2,36 (s, 3H)
4-(2-Amino-4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1H-imidazol-5-il)piridin-2-amina	24		19 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 310,03 $[M+H]^+$; pureza LC 91,8 % (Tiempo Ret.- 3,53 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,79 (bs, 1H), 7,70 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,74-6,94 (m, 3H), 5,38-6,62 (m, 2H), 5,70 (bs, 2H), 5,26 (bs, 2H), 4,24 (s, 4H)
4-(3-metoxifenil)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	25		18 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 281,16 $[M+H]^+$; pureza LC 96,4 % (Tiempo Ret.- 4,03 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,07 (bs, 1H), 8,22 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,20-7,31 (m, 2H), 7,12 (bs, 1H), 6,98 (bs, 2H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,25 (s, 3H)

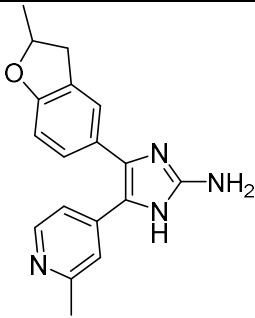
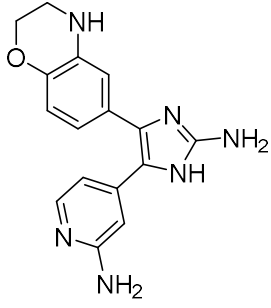
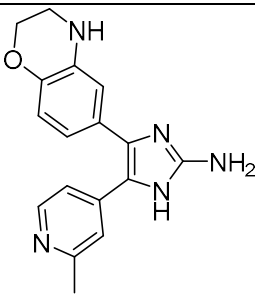
4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	26		56 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 295,03 $[M+H]^+$; pureza LC 95,3 % (Tiempo Ret.- 3,94 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,16 (bs, 1H), 8,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,08 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,86-6,95 (m, 3H), 6,08 (s, 2H), 5,51 (bs, 2H), 2,36 (s, 3H)
4-(3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	27		36 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 308,05 $[M+H]^+$; pureza LC 93,8 % (Tiempo Ret.- 3,85min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,81 (bs, 1H), 8,15 (d, J = 5,2Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,12 (bs, 1H), 6,63 (bs, 2H), 6,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,81 (bs, 1H), 5,28 (bs, 2H), 4,12-4,15 (m, 2H), 3,23-3,38 (m, 2H), 2,35 (s, 3H)
4-(6-((4-fluorobencil)oxi)piridin-3-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	28		22 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 376,02 $[M+H]^+$; pureza LC 91,8 % (Tiempo Ret.- 4,94 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,17 (bs, 1H), 8,19-8,29 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46-7,59 (m, 2H), 7,16-7,29 (m, 3H), 7,05 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,58 (bs, 2H), 5,35 (s, 2H), 2,36 (s, 3H)

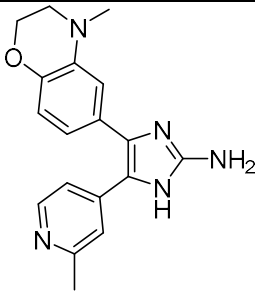
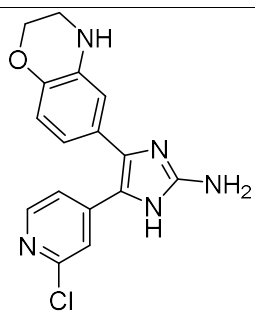
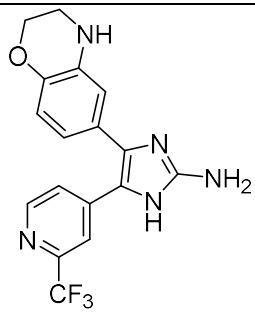
4-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	29		21 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 300,0 $[M + H]^+$; pureza LC 98,2 % (Tiempo Ret.- 3,97 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,33 (bs, 1H), 8,26 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,64 (bs, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,38 (s, 3H)
2-(2,3-Dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-3-(pirimidin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	30		5 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 295,97 $[M + H]^+$; pureza LC 92,6 % (Tiempo Ret.- 3,96 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,21 (bs, 1H), 8,44 (d, J = 5,3Hz, 1H), 7,34-6,94 (m, 3H), 7,02-7,15 (m, 2H), 6,88 (bs, 2H), 5,76 (bs, 2H), 4,28 (s, 4H)
5-(2-Metilpiridin-4-il)-4-(quinoxalin-6-il)-1H-imidazol-2-amina	31		5 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 300,00 $[M + H]^+$; pureza LC 98,9 % (Tiempo Ret.- 4,72min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,49 (bs, 1H), 8,90 (d, J = 10Hz, 2H), 8,30 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (s,1H), 7,17 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,72 (bs, 2H), 2,40(s, 3H)

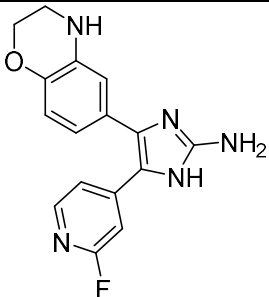
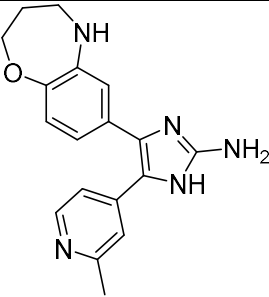
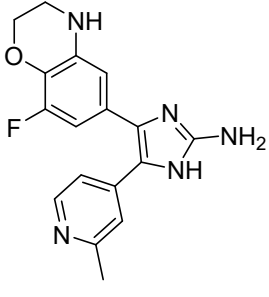
4-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	32		11 %	Purificado usando gel de sílice, malla 100 a 200, en 5 % de MeOH/DCM MS (ESI+) para CHNOS m/z 309,16 $[M+H]^+$; pureza LC 99,7 % (Tiempo Ret.- 3,57 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,92 (bs, 1H), 8,19 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,01-7,91 (m, 2H), 6,82-6,99 (m, 3H), 5,34 (bs, 2H), 4,26 (s, 4H), 2,36 (s, 3H)
6-(2-Amino-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	33		6 %	Purificado mediante HPLC preparativa MS (ESI+) para CHNOS m/z 336,04 $[M+H]^+$; pureza LC 98,7 % (Tiempo Ret.- 3,88min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,28 (bs, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,23 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,93- 7,02 (m, 3H), 5,59 (bs, 2H), 4,69 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,43 (d, J = 5,4 Hz, 3H)
4-(2-Metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-	34		45 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 322,10 $[M+H]^+$; pureza LC 97,1 % (Tiempo Ret.- 4,04min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,06 (bs, 1H), 8,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,12

amina				(d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,0-6,64 (m, 2H), 6,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,84 (bs, 1H), 5,41 (bs, 2H), 4,09-4,14 (m, 1H), 3,33 (bs, 1H), 2,89-2,96 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H)
2-(4-(2-Amino-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenoxi)acetonitrilo	35		29 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 306,06 $[M+H]^+$; pureza LC 98,5 % (Tiempo Ret.- 3,96 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,04 (bs, 1H), 8,19 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,22 (bs, 1H), 6,99-7,13 (m, 3H), 5,44 (bs, 2H), 5,20 (s, 2H), 2,34 (s, 3H)
4-(3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	36		14 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 322,10 $[M+1]^+$; pureza LC 99,4 % (Tiempo Ret.- 3,75min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + d -TFA): 7,53 (s, 2H), 6,70-6,82 (m, 2H), 6,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,20 (bs, 2H), 3,34 (bs, 2H), 2,56 (s, 6H)
4-(2-Metilbenzo[d]oxazol-5-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	37		9 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 306,06 $[M+1]^+$; pureza LC 90,0 % (Tiempo Ret.- 4,70min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,46 (bs, 1H), 8,20 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,62-7,67 (m, 2H), 7,37 (d, J

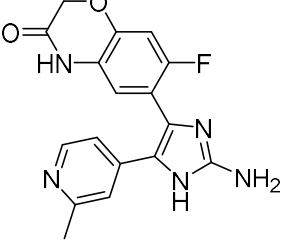
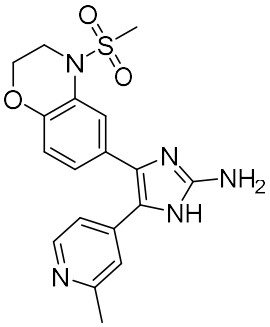
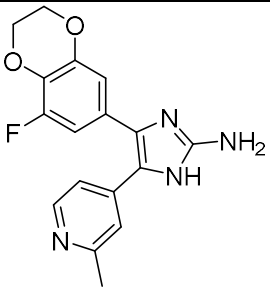
				= 8,5 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,04 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,69 (bs, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,35 (s, 3H)
4-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	38		8 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 279,04 $[M+H]^+$; pureza LC 99,6 % (Tiempo Ret.- 3,48 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + d -TFA): δ 8,79 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 8,8 Hz, 2H)
4-(3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	39		2 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 294,08 $[M+H]^+$; pureza LC 99,7 % (Tiempo Ret.- 4,62 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O): δ 8,64 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 4,16 (bs, 2H), 3,28 (bs, 2H)
4-(2-Amino-4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-N-metilpiridin-2-amina	40		18 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 323 $[M+H]^+$; pureza LC 92,5 % (Tiempo Ret.- 4,79 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + d -TFA): δ 7,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,74-6,98 (m, 4H), 6,60 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,22 (bs, 2H), 3,39 (bs, 2H), 2,87 (s, 3H)

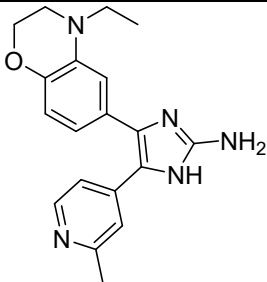
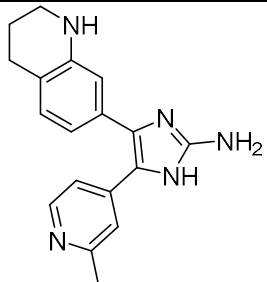
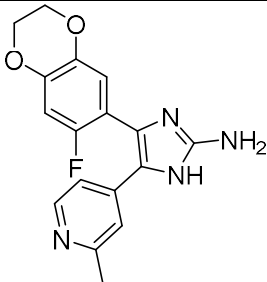
4-(2-Metilo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	41 Racémico		19 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 307,06 $[M+H]^+$; pureza LC 93,6 % (Tiempo Ret.- 4,09min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,91 (bs, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,98-7,38 (m, 4H), 6,65-6,69 (m, 1H), 5,28-5,46 (m, 2H), 4,94 (bs, 1H), 3,26-3,29 (m, 1H), 2,74-2,79 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,0 Hz, 3H)
4-(2-Amino-4-(3,4-dihidrobenzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazol-5-il)piridin-2-amina	42		12 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 309,2 $[M+H]^+$; pureza LC 98,1 % (Tiempo Ret.- 3,27 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,68 (bs, 1H), 7,66 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,41-6,69 (m, 5H), 5,77 (bs, 1H), 5,64 (bs, 2H), 5,20 (bs, 2H), 4,12 (bs, 2H), 3,28 (bs, 2H)
4-(3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	43		36 %	CHNOS m/z 308,17 $[M+H]^+$; pureza LC 99,3 % (Tiempo Ret.- 3,79min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,13 (bs, 1H), 8,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,13 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,63 (bs, 2H), 6,50 (dd, J = 1,6, 8,1 Hz, 1H), 5,83 (bs, 1H), 5,47 (bs, 2H), 4,13 (bs, 2H), 3,32 (bs, 2H), 2,35 (s, 3H)

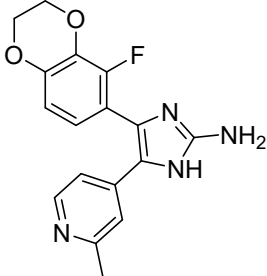
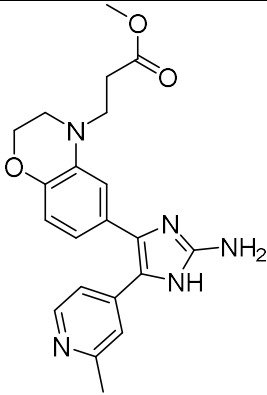
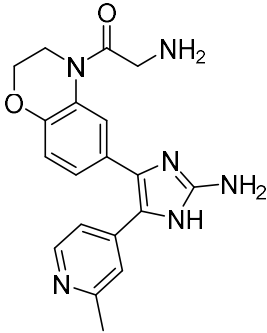
4-(4-Metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	44		6 %	CHNOS m/z 322,09 $[M+H]^+$; pureza LC 97,3 % (Tiempo Ret.- 4,05 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O): δ 8,17 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,14 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,56-6,70 (m, 3H), 4,22 (bs, 2H), 3,21 (bs, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,34 (s, 3H)
5-(2-Cloropiridin-4-il)-4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazol-2-amina	45		11 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 328,10 $[M+H]^+$; pureza LC 98,3 % (Tiempo Ret.- 4,41 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,14 (bs, 1H), 8,11 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (bs, 1H), 6,60-6,70 (m, 2H), 6,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,90 (bs, 1H), 5,52 (bs, 2H), 4,15 (bs, 2H), 3,29 (bs, 2H)
4-(3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(2-(trifluoroetil)piridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	46		25 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 362,12 $[M+H]^+$; pureza LC 99,1 % (Tiempo Ret.- 4,71 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + d-TFA): δ 8,65 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,52 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,81-6,89 (m, 2H), 6,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,22 (bs, 2H), 3,34 (bs, 2H)

4-(3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(2-fluoropiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	47		19 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 312,06 $[M+H]^+$; pureza LC 99,4 % (Tiempo Ret.- 4,14 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + d-TFA): δ 8,16 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,80-6,89 (m, 2H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,23 (bs, 2H), 3,38 (bs, 2H)
5-(2-Metilpiridin-4-il)-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)-1H-imidazol-2-amina	48		16 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 322,17 $[M+H]^+$; pureza LC 99,7 % (Tiempo Ret.- 3,84min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + d-TFA): δ 8,68 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,17 (bs, 2H), 3,36 (bs, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,16 (bs, 2H)
4-(8-Fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	49		15 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 326,15 $[M+H]^+$; pureza LC 9,2 % (Tiempo Ret.- 3,92 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + d-TFA): δ 8,65 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,52-6,58 (m, 2H), 4,22 (bs, 2H), 3,35 (bs, 2H), 2,63 (s, 3H)

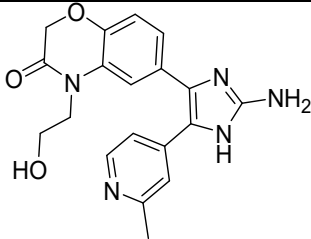
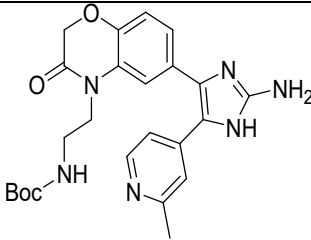
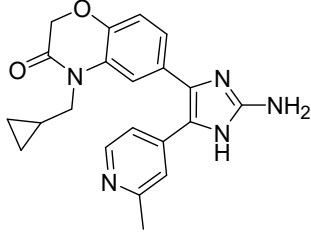
6-(2-Amino-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-8-fluoro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	50		12 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 340,14 $[M+H]^+$; pureza LC 98,6 % (Tiempo Ret.- 3,83 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + D $_2$ O): δ 8,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,76-6,88 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 2,36 (s, 3H)
6-(2-Amino-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	51		9 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 322,24 $[M+H]^+$; pureza LC 99,8 % (Tiempo Ret.- 3,50 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + d-TFA): δ 8,65 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,68-7,10 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 2,62 (s, 3H)
4-(7-Fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	52		9 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 326,21 $[M+H]^+$; pureza LC 92,9 % (Tiempo Ret.- 3,54 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + D $_2$ O): δ 8,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,15 (bs, 1H), 6,97 (bs, 1H), 6,50-6,70 (m, 2H), 4,15 (bs, 2H), 3,35 (bs, 2H), 2,31 (s, 3H)
6-(2-Amino-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-ona	53		11 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 322,14 $[M+H]^+$; pureza LC 98,6 % (Tiempo Ret.- 3,57min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + d-TFA): δ 8,62 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,67-

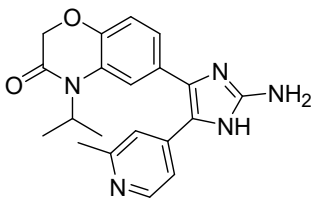
				7,09 (m, 3H), 4,63 (s, 2H), 2,61 (s, 3H)
6-(2-Amino-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-7-fluoro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	54		9 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 340,14 $[M+H]^+$; pureza LC 99,3 % (Tiempo Ret.- 3,55 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + D $_2$ O): δ 8,43 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 6,95 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 2,54 (s, 3H)
5-(2-Metilpiridin-4-il)-4-(4-(metilsulfonyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazol-2-amina	55		18 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 386,17 $[M+H]^+$; pureza LC 96,3 % (Tiempo Ret.- 3,71min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + D $_2$ O): δ 8,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,03-7,16 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,78 (bs, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,34 (s, 3H)
4-(8-Fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	56		13 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 327,12 $[M+H]^+$; pureza LC 97,6 % (Tiempo Ret.- 3,68 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + D $_2$ O): δ 8,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,70-6,79 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,26 (bs, 4H), 2,37 (s, 3H)

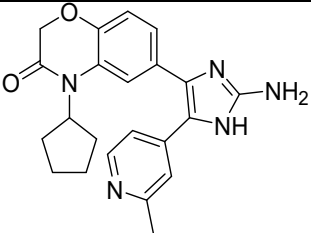
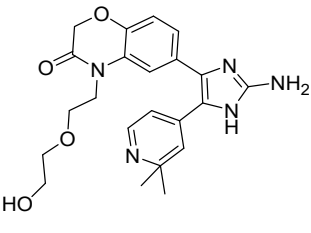
4-(4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	57		30 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 336,24 $[M+H]^+$; pureza LC 91,8 % (Tiempo Ret.- 4,01 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,92 (bs, 1H), 8,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,29 (bs, 1H), 7,15 (bs, 1H), 6,62-6,78 (m, 2H), 6,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,32 (bs, 2H), 4,18 (bs, 2H), 3,30 (bs, 2H), 3,23 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H)
5-(2-Metilpiridin-4-il)-4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-amina	58		22 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 306,28 $[M+H]^+$; pureza LC 98,2 % (Tiempo Ret.- 4,55 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + d-TFA): δ 8,66 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,30-3,35 (m, 2H), 2,78-2,85 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,90-1,95 (m, 2H)
4-(7-Fluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	59		21 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 327,19 $[M+H]^+$; pureza LC 99,8 % (Tiempo Ret.- 3,68 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + d-TFA): δ 8,63 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,53 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,89-7,15 (m, 2H), 4,24-4,34 (m, 4H), 2,62 (s, 3H)

4-(5-Fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	60		38 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 327,20 $[M+H]^+$; pureza LC 95,1 % (Tiempo Ret.- 4,03 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,19 (bs, 1H), 8,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,95 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,73-6,88 (m, 2H), 5,57 (bs, 2H), 4,34 (s, 4H), 2,35 (s, 3H)
3-(6-(2-amino-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazina-4-il)propanoato de metilo	61		3 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 394,30 $[M+H]^+$; pureza LC 99,4 % (Tiempo Ret.- 4,72min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O): δ 8,13 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,13 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,60-6,74 (m, 2H), 6,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,12 (bs, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,40 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,26 (bs, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (t, J = 6,5 Hz, 2H)
2-Amino-1-(6-(2-amino-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona	62		16 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 365,21 $[M+H]^+$; pureza LC 98,4 % (Tiempo Ret.- 2,95 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + d -TFA): δ 8,67 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,16 (bs, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,88 (bs, 2H), 2,63 (s, 3H)

1-(6-(2-Amino-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona	63		43 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 350,16 $[M+H]^+$; pureza LC 97 % (Tiempo Ret.- 1,32 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,09 (bs, 1H), 8,19 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,05-7,18 (m, 3H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,52 (bs, 2H), 4,29 (bs, 2H), 3,86 (bs, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (s, 3H)
4-(4-(2-Metoxietil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	64		13 %	MS (ESI+) por CHNOS m/z 366,26 $[M+H]^+$; pureza LC 96,1 % (Tiempo Ret.- 4,59 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,12 (bs, 1H), 8,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,14 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,64-6,74 (m, 2H), 6,56 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 5,50 (bs, 2H), 4,15 (bs, 2H), 3,30-3,46 (m, 6H), 3,19 (s, 3H), 2,36 (s, 3H)
4-(4-Ciclopropil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	65		15 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 348,25 $[M+H]^+$; pureza LC 98,5 % (Tiempo Ret.- 4,16 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,95 (bs, 1H), 8,20 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,17 (bs, 2H), 6,62-6,78 (m, 2H), 5,39 (bs, 2H), 4,21 (bs, 2H), 3,25 (bs, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,12 (bs, 1H), 0,35-0,60 (m, 4H)

6-(2-Amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-4-(2-hidroxietil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	66		27 %	Purificado mediante combiflash (columna 4g), eluyendo con 0-15 % de MeOH en DCM, seguido de trituración con ET ₂ O MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 366,21 [M+H] ⁺ ; pureza LC 98,6 % (Tiempo Ret.- 3,38 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + <i>d</i> -TFA): δ 8,64 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,11-7,19 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,92 (bs, 2H), 3,52-3,56 (m, 2H), 2,62 (s, 3H)
(2-(6-(2-amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etil)carbamat o de terc-butilo	Int 132		23 %	Purificado mediante combiflash (columna 4g), eluyendo con 0-10 % de MeOH en DCM, seguido de trituración con ET ₂ O MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 465,13 [M+H] ⁺ .
6-(2-Amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-4-(ciclopropilmeti	67		23 %	Enriquecido hasta un 92 % mediante combiflash (columna 12mg), eluyendo con 0-10 % de MeOH en DCM, seguido de trituración con ET ₂ O

l)-2H- benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)- ona				MS (ESI+) por CHNOS m/z 376,21 $[M+H]^+$; pureza LC 96,9 % (Tiempo Ret.- 4,31 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + d -TFA): δ 8,64 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,59 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,11-7,20 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,79 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,13 (bs, 1H), 0,37-0,42 (m, 2H), 0,29-0,33 (m, 2H)
6-(2-Amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-4-isopropil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	68		22 %	Enriquecido hasta un 70 % mediante combiflash (columna 12g), eluyendo con 0-10 % de MeOH en DCM, seguido de trituración con ET_2O MS (ESI+) para CHNOS m/z 364,20 $[M+H]^+$; pureza LC 98,9 % (Tiempo Ret.- 3,89 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,08 (bs, 1H), 8,24 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,24 (bs, 2H), 7,05-7,18 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,50 (bs, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,46-4,53 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 6H)

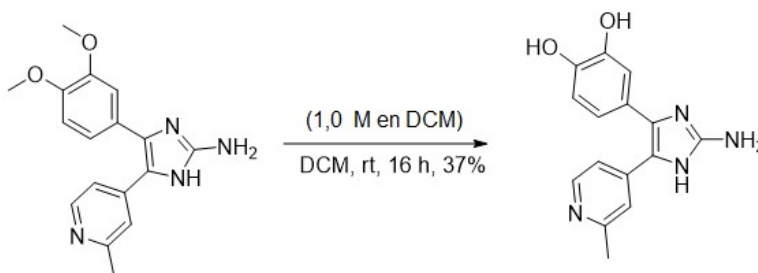
6-(2-Amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-4-ciclopentil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	69		39 %	Purificado mediante combiflash (columna 4g), eluyendo con 0-10 % de MeOH en DCM, seguido de trituración con ET₂O MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 390,27 [M+H]⁺; pureza LC 93,6 % (Tiempo Ret.- 4,47 min); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11,12 (bs, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07-7,20 (m, 3H), 7,02 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 5,51 (bs, 2H), 4,69-4,50 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,86-1,93 (m, 2H), 1,70-1,80 (m 2H), 1,59 (bs, 2H), 1,39-1,50 (m, 2H)
6-(2-Amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-4-(2-(2-hidroxietoxi)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	70		16 %	Enriquecido hasta un 90 % mediante combiflash (columna 12mg), eluyendo con 0-10 % de MeOH en DCM, seguido de trituración con ET₂O MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 410,25 [M+H]⁺; pureza LC 97,5 % (Tiempo Ret.- 4,72 min); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆ + <i>d</i>-TFA): δ 8,64 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,11-7,19 (m,

				2H), 4,73 (s, 2H), 4,03 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,57 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,32-3,85 (m, 4H), 2.63 (s, 3H)
--	--	--	--	--

Ruta sintética 2

4-(2-Amino-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)benceno-1,2-diol (Ejemplo 71)

5

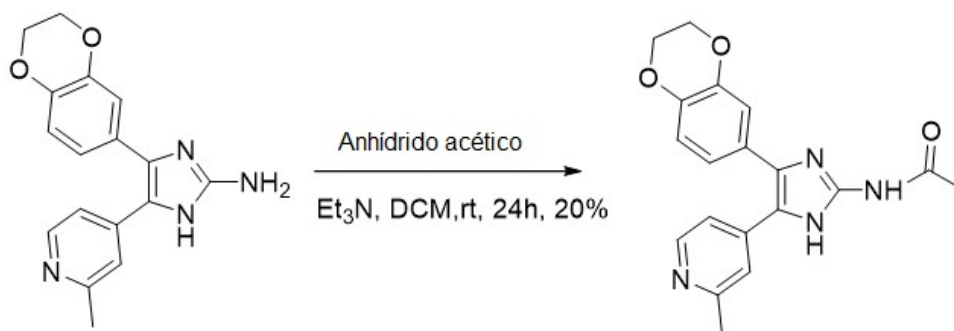


A una solución de 4-(3,4-dimetoxifenil)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina (300 mg, 0,96 mmol) en DCM (20 mL) se agregó boro BBr₃ (1 M en DCM, 3 mL, 0,29 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 16 h. La CCF mostró que la reacción había sido completada. La reacción se inactivó con MeOH, y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se enriqueció mediante trituración con Et₂O (20 mL). El residuo enriquecido fue adicionalmente purificado mediante HPLC preparativa para proporcionar 4-(2-amino-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)benceno-1,2-diol como un sólido gris. Rendimiento: 100 mg (37 %); MS (ESI+) para CHNOS m/z 282,99 [M+H]⁺; pureza LC 95,6 %; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆ + ^d-TFA): δ 8,60 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,56 (dd $J = 1,6, 6,4$ Hz, 1H), 6,85-6,91 (m, 2H), 6,78 (dd, $J = 2,0, 8,1$ Hz, 1H), 2,49 (s, 3H).

20

Ruta sintética 3

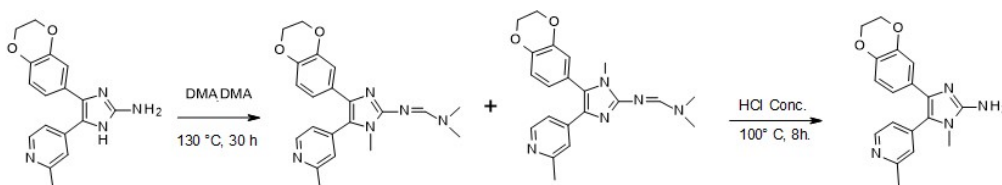
N-(4-(2,3-Dihidrobencob[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)-acetamida (Ejemplo 72)



A una solución de 4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina (300mg, 0,97 mmol) en DCM (20 mL) se agregaron trietilamina (197 mg, 1,95 mmol) y anhídrido acético (149 mg, 1,46 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La CCF mostró que la reacción había sido completada. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200), eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexano para proporcionar *N*-(4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)acetamida como un sólido amarillo. Rendimiento: 70 mg (20 %); MS (ESI+) para CHNOS m/z 351,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$; pureza LC 96,2 %; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,71 (bs, 1H), 11,13 (bs, 1H), 8,22-8,38 (m, 1H), 7,27-7,37 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 1H), 6,77-6,98 (m, 3H), 4,24-4,28 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

Ruta sintética 4

4-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina (Ejemplo 73)



N'-(4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)-N,N-dimetilformimidamida y N'-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)-N,N-dimetilformimidamida

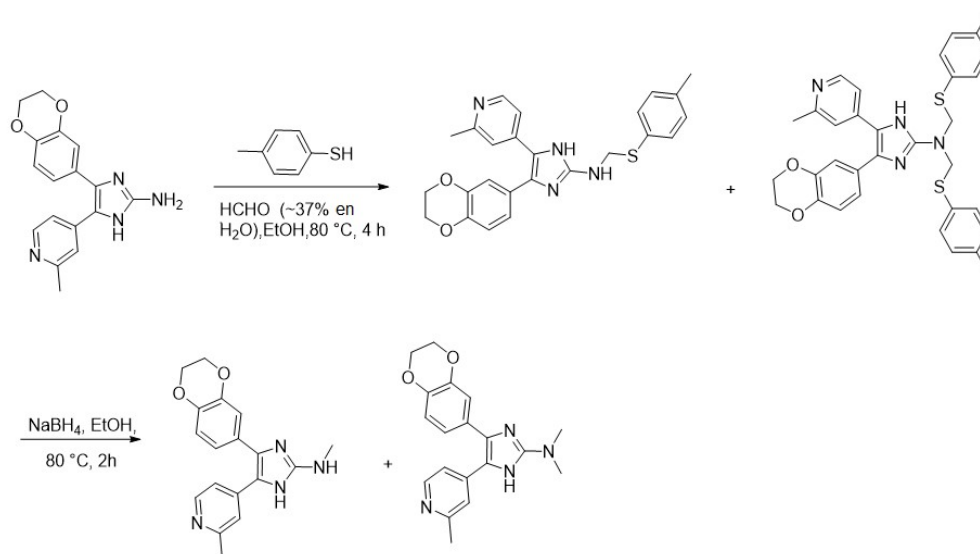
- 5 Una solución 4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina (700 mg, 0,22 mmol) en DMF- DMA (3 mL) se agitó a 130 °C durante 30 h. La CCF mostró que la reacción había sido completada. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Para proporcionar la mezcla de N'-(4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)-
- 10 N,N-dimetilformimidamida y N'-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)-N,N-dimetilformimidamida como un sólido marrón. Rendimiento: 840mg (crudo). MS (ESI+) para CHNOS m/z 253,17 $[M+H]^+$. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

15 **4-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina**

- Una mezcla cruda de N'-(4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)-N,N-dimetilformimidamida y N'-(5-(2,3-dihidrobenzo [b][1,4]dioxin-6-il)-1-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)-N,N-
- 20 dimetilformimidamida (68 mg, 0,18 mmol) se agregó a una solución concentrada de clorhidrato (2mL) y se agitó 100 °C durante 8 h. La CCF mostró que la reacción había sido completada. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar una mezcla de dos regioisómeros. Ambos regioisómeros se aislaron mediante HPLC preparativa para proporcionar 4 (2,3-
- 25 dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina como un sólido amarillo, rendimiento = 5 mg; MS (ESI +) para CHNOS m/z 323,06 $[M+H]^+$; pureza LC 97 %; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,10 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,2Hz, 1H), 6,92 (d, J = 4,9Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 1,6, 8,2Hz, 1H), 5,66 (bs, 2H), 4,28-4,31 (m, 4H), 3,10(s, 3H),
- 30 2,31 (s, 3H).

Ruta sintética 5

4-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-N-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina (Ejemplo 74) y 4-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-N,N-dimetil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina (Ejemplo 75)



- 5 **4-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-N-((p-toliltio)metil)-1H-imidazol-2-amina y 4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-N,N-bis(p-toliltio)metil-1H-imidazol-2-amina**

A una solución de 4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina (600 mg, 1,94 mmol), se agregó formaldehído 4-metilbencenetotiol (484 mg, 3,89 mmol) en EtOH (20 mL) (37 % en H₂O, 0,6 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 h. La CCF mostró que la reacción se había completado. El solvente se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 20 mL). Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar ~ 1:1 mezcla de dos compuestos como un sólido ceroso marrón que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 1,3 g (mezcla cruda).

- 20 **4-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-N-((p-toliltio)metil)-1H-imidazol-2-amina**

MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 445,03 [M+H]⁺ (20 % mediante LCMS del crudo).

4-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-N,N-bis ((p-toliltio)metil)-1H-imidazol-2-amina

MS (ESI+) para CHNOS m/z 581,04 $[M+H]^+$ (18 % mediante LCMS del crudo).

5 **4-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-N-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina y 4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-N,N-dimetil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina**

A una mezcla cruda de 4-(2,3-dihidrobenzo [b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-N-((p-toliltio)metil)-1H-imidazol-2-amina y 4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-N,N-bis((p-toliltio)metil)-1H-imidazol-2-amina (1,2 g) en EtOH (50 mL) se agregó NaBH₄ (770 mg, 20,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La CCF mostró que la reacción había sido completada. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua con hielo (30 mL), se agitó durante 15 minutos y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa.

4-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-N-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina

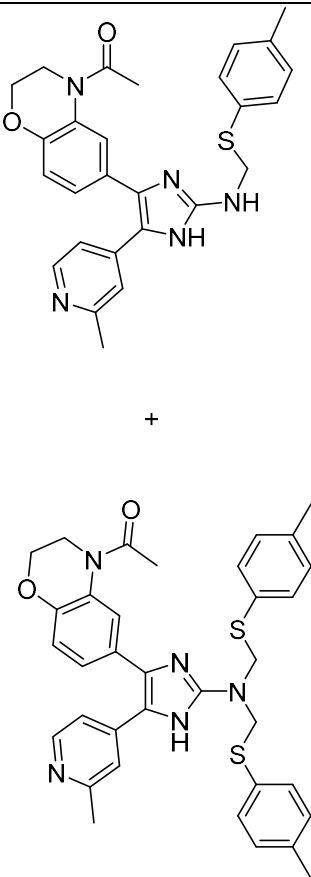
20 sólido amarillo Rendimiento: 35mg (4 %). MS (ESI+) para CHNOS m/z 323,18 $[M+H]^+$; pureza LC 99,7 % (Tiempo Ret.- 4,11 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ + *d*-TFA): δ 8,60 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 6,90-7,01 (m, 2H), 4,27 (bs, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

25 **4-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-N,N-dimetil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina**

Sólido amarillo Rendimiento: 70 mg (8 %). MS (ESI+) para CHNOS m/z 337,22 $[M+H]^+$; pureza LC 93,7 % (Tiempo Ret.- 4,22 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ + *d*-TFA): δ 8,65 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1H), 7,60 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 6,89-7,01 (m, 2H), 4,28 (bs, 4H), 3,18 (s, 6H), 2,62 (s, 3H).

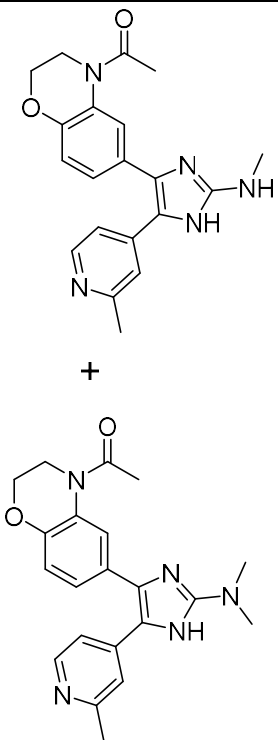
Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar al 4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-N-((p-toliltio)metil)-1H-imidazol-

2-amina y 4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-N,N-bis((p-toliltio)metil)-1H-imidazol-2-amina.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN y LCMS
1-(6-(5-(2-Metilpiridin-4-il)-2-(((p-toliltio)metil)amino)-1H-imidazol-4-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona y 1-(6-(2-(bis((p-Toliltio)metil)amino)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona	133 y 134		Crudo ~1:1 mezcla	MS (ESI+) para CHNOS m/z 486,12 [M+H]⁺ MS (ESI+) para CHNOS m/z 622,23 [M+H]⁺.

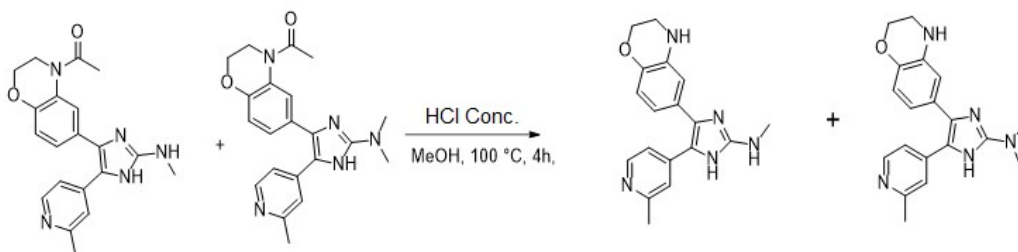
- 5 Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al 4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-N-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina y 4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-N,N-dimetil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina.

Nombre	Ej.	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN y LCMS

1-(6-(5-(2-Metilpiridin-4-il)-2-(((p-toliltio)metil) amino)-1H-imidazol-4-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona y 1-(6-(2-(bis((p-Toliltio)metil)amino)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona	76 y 77		Crudo ~1:1 mezcla	MS (ESI-) para CHNOS m/z 362,17 $[M-H]^+$; MS (ESI+) para CHNOS m/z 378,20 $[M+H]^+$
--	---------	--	-------------------------	--

Ruta sintética 6

- 4- (3,4-Dihidro-2H-benzo [b][1,4]oxazin-6-il)-N-metil-5- (2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina (Ejemplo 78) y 4- (3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-N,N-dimetil-5- (2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina (Ejemplo 79)



- 10 A una solución de 1-(6-(2-(metilamino)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona y 1-(6-(2-(dimetilamino)-5-(2-

metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4] oxazin-4-il) etan-1-ona (500 mg, 1,34 mmol) en MeOH (15 mL) se agregó HCl conc. (5.0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 ° C durante 4 h. La CCF mostró que la reacción había sido completada. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (3 x 10 mL). Las orgánicas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200), eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM, seguido de trituración con Et₂O, y secado al vacío para proporcionar 4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-N-metil-5 (2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina y 4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-N,N-dimetil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina.

15 4-(3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-N-metil-5- (2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina

Sólido amarillo Rendimiento: 40mg (15 %). MS (ESI+) para CHNOS m/z 322,06 [M+H]⁺; pureza LC 92,8 % (Tiempo Ret.- 3,81min); 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,44 (bs, 1H), 8,20 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,59-6,72 (m, 2H), 6,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,97 (bs, 1H), 5,86 (bs, 1H), 4,14 (bs, 2H), 3,26 (bs, 2H), 2,80 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H).

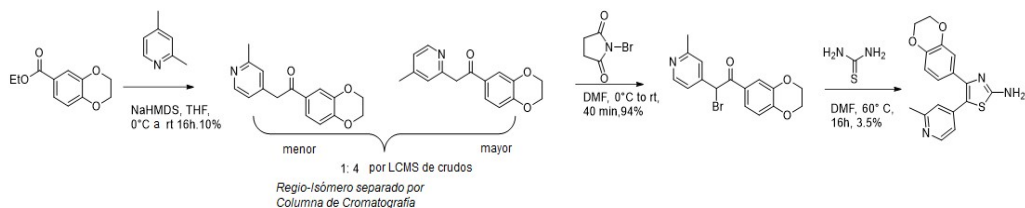
4-(3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-N,N-dimetil-5- (2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina

25 Sólido amarillo Rendimiento: 30mg (17 %). MS (ESI+) para CHNOS m/z 336,06 [M+H]⁺; pureza LC 96,2 % (Tiempo Ret.- 4,14min); 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,19 (bs, 1H), 8,18 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,59-6,74 (m, 2H), 6,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,85 (bs, 1H), 4,14 (bs, 2H), 3,26 (bs, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,37 (s, 3H).

30

Ruta sintética 7

4-(2,3-Dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)tiazol-2-amina (Ejemplo 80)



1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(4-metilpiridin-2-il)etan-1-ona

A una solución de 2,4-dimetilpiridina (1,7 g, 15,85 mmol) en THF (10 mL) se añadió lentamente NaHMDS (1 M en THF, 36 mL, 36,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se le agregó lentamente 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxilato de etilo (3g, 14,41mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción adicionalmente se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl acuoso (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La LCMS del crudo mostró la formación de dos regioisómeros como menor y mayor en una relación 1:4. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200), eluyendo con EtOAc al 0-50 % en hexano para aislar ambos regioisómeros.

1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona

Sólido amarillo 400 mg (18 %); MS (ESI+) para CHNOS m/z 270,20 [M]⁺; pureza LC 81,6 %; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,34 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,27-4,35 (m, 6 H), 2,42 (s, 3H). La estructura exacta fue adicionalmente establecida mediante el experimento NOE.

1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(4-metilpiridin-2-il)etan-1-ona

Sólido amarillo Rendimiento: 1,4 g (63 %). MS (ESI+) para CHNOS m/z 270,20 [M]⁺

2-Bromo-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona

A una solución de 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona (400mg, 51,5mmol) en DMF (20 mL) se le agregó NBS (278 mg, 1,56 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL).

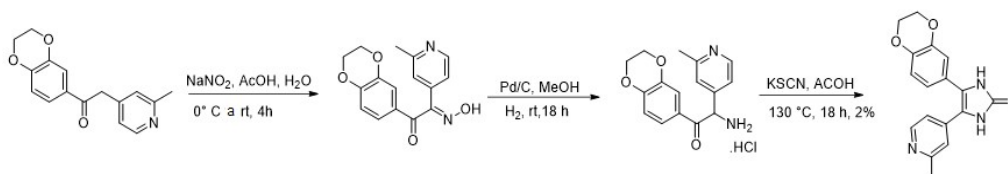
Las capas orgánicas combinadas se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se trituró con éter etílico para proporcionar 2-bromo-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona como un sólido amarillo. Rendimiento: 605 mg (95 %); (MS (ESI+) para CHNOS m/z 347,98 $[\text{M}+\text{H}]^+$

4-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)tiazol-2-amina

A una solución de 2-bromo-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona (500 mg, 1,44 mmol) en DMF (20 mL) se le agregó tiourea (131 mg, 1,72 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16h. La CCF mostró que la reacción había sido completada. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200), eluyendo con EtOAc al 0-50 % en hexano para proporcionar 4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)tiazol-2-amina como un sólido amarillo. Rendimiento: 16mg (3,5 %); CHNOS m/z 325,93 $[\text{M}+\text{H}]^+$; pureza LC 89,8 %; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,24 (d, $J = 5,2\text{Hz}$, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,88 (bs, 2H), 6,76-6,84 (m, 2H), 4,22-4,24 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). La estructura exacta fue confirmada mediante el experimento NOE.

Ruta sintética 8

4-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-tiona (Ejemplo 81)



(E)-3-(dimetilamino)-1-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-2-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona

A una solución de 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona (2 g, 7,4 mmol) en ácido acético glacial (15 mL) se agregó una solución de NaNO_2 (1,6 g, 22,2 mmol) en H_2O (15 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y

se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200), eluyendo con EtOAc al 40 % en hexano para proporcionar (*E*)-1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)-2-(hidroxiimino)-2-(2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona como un sólido amarillo.

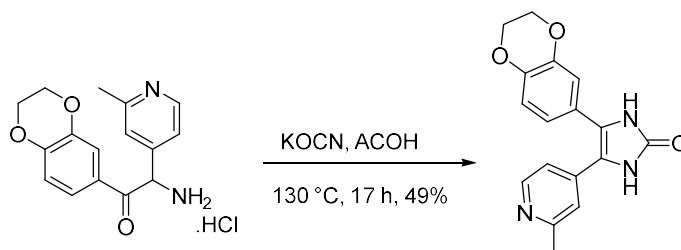
- 5 Rendimiento: 560 mg (60 % por LCMS). MS (ESI+) para CHNOS m/z 299,05 $[M+H]^+$. El compuesto se usó en el siguiente paso sin purificación.

2-Amino-1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona. HCl

- 10 A una solución de (*E*)-1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)-2-(hidroxiimino)-2-(2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona (225 mg, 0,76 mmol) en IPA (100 mL) se añadieron HCl 6 N en IPA (3 mL) Pd/C (200 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo presión de globo de H₂ durante 18 h. La CCF mostró que la reacción había sido completada. La mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite. El lecho de celite se lavó adicionalmente con IPA (25 mL) y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-amino-1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4] dioxin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona. HCl como un sólido amarillo. Rendimiento: 300 mg (crudo). MS (ESI+) para CHNOS m/z 285,0 $[M+H]^+$.

- 20 **4-(2,3-Dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-tiona**

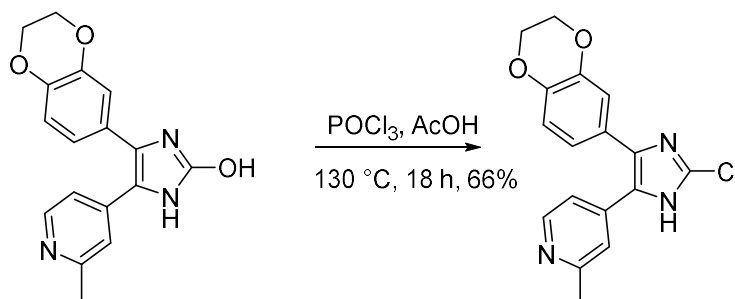
- A una solución de 2-amino-1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona HCl (300 mg, 1,06 mmol) en ácido acético glacial (5 mL) se añadió tiocianato de potasio (308 mg, 3,16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 18 h. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-tiona como un sólido blanquecino. Rendimiento: 8 mg (2 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 12,56 (bs, 2H), 8,33 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,26 (s, 1H), 7,06 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 6,80- 6,92 (m, 3 H), 4,27 (bs, 4 H), 2,39 (s, 3H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 325,93 $[M+H]^+$

Ruta sintética 9**4-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona (Ejemplo 82)**

- 5 A una solución de 2-amino-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il) -2- (2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona. HCl (600 mg, 37 % por LCMS, 2,11 mmol) en ácido acético glacial (5 ml) se le agregó cianato de potasio (514 mg, 6,33 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 130° C durante 17 h. La CCF mostró que la reacción había sido completada. La mezcla de reacción se diluyó con agua
- 10 (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200), eluyendo con MeOH al 0-5 % en DCM para proporcionar 4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il) -1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona como un sólido amarillo.
- 15 Rendimiento: 120 mg (49 %). MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 309.96 [M + 1]⁺; pureza LC 98.9 %; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,56 (bs, 2H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,79-7,01 (m, 3H), 4,26 (s, 4H), 2,36 (s, 3H).

Ruta sintética 10

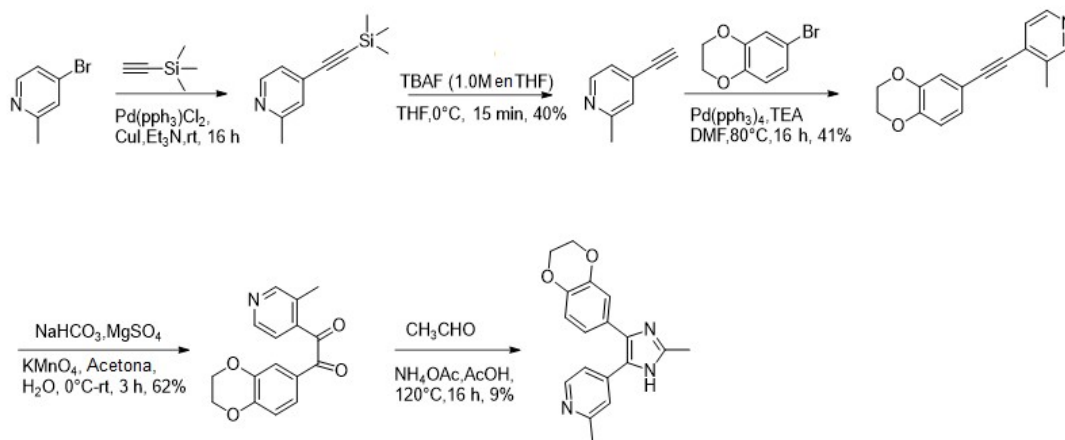
- 20 **4-(2-Cloro-4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-metilpiridina (Ejemplo 83)**



Una solución de 4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-ol (300 mg, 0.970 mmol) en POCl₃ (5,0 mL) se agitó a 130 °C durante 18 h. La CCF mostró que la reacción se había completado. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se basificó a un pH de 8 usando una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 20 mL). Las orgánicas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200), eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM para proporcionar 4-(2-cloro-4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-metilpiridina como un sólido blanquecino. Rendimiento: 210 mg (66 %). MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 328,13 [M+H]⁺; pureza LC 99,2 % (Tiempo Ret.- 4,77 min); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ a 353,2 K): δ 12,98 (bs, 1H), 8,30 (bs, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 6,83-6,98 (m, 3H), 4,28 (s, 4H), 2,41 (s, 3H).

15 Ruta sintética 11

4-(4-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metil-1H-imidazol-5-il)-2-metilpiridina (Ejemplo 84)



20

2-metil-4-((trimetilsilil)etnil)piridina

A una solución de 4-bromo-2-metilpiridina (5 g, 29,2 mmol) en trimetilamina (41 mL, 29,2 mmol) se añadieron TMS-acetileno (6,2 mL, 43,8 mmol) y Pd (PPh₃) Cl₂ en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La CCF mostró que la reacción había sido completada. La mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de celite que se lavó con EtOAc (150 mL). El filtrado se lavó con agua helada (2 x 200 mL). La capa

orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-metil-4-((trimetilsilil)etnil)piridina como un líquido negro. Rendimiento: 6,01 g (crudo); MS (ESI+) para CHNOS m/z 190,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

5

4-etnil-2metilpiridina

A una solución de 2-metil-4-((trimetilsilil)etnil)piridina (6,0 g, 31,7 mmol) en THF (50 mL) crudo se le añadió lentamente TBAF (1 M en THF, 35 mL, 34,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 15 minutos. La CCF mostró que la
 10 reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con solución de salmuera (50mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200), eluyendo con EtOAc al 10 % en hexano. El disolvente se eliminó a 35 °C bajo presión reducida
 15 para proporcionar 4-etnil-2-metilpiridina como un semisólido amarillo. Rendimiento: 1,51 g (40 %); (MS (ESI+) para CHNOS m/z 117,98 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,0Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 2,46 (s, 3H).

20 4-((2,3-Dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)etnil)-3-metilpiridin

A una solución de 4-etnil-2-metilpiridina (1 g, 8,5 mmol) en DMF se añadieron 6-bromo-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina (1,82 g, 8,5 mmol) y trietilamina (7,2 mL, 51,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con gas N_2 durante 10 minutos y se le añadió Pd (PPh_3)₄. La mezcla de reacción se purgó nuevamente
 25 con gas N_2 durante 5 min. El recipiente de reacción se selló y se agitó a 80 °C durante 16 h. La CCF mostró que la reacción había sido completada. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla
 30 100-200), eluyendo con EtOAc al 22 % en hexano para proporcionar 4-((2,3-dihidrobenczo [b] [1,4]dioxin-6-il)etnil)-3-metilpiridina como un sólido amarillo. Rendimiento: 880 mg (41 %); (MS (ESI⁺) para CHNOS m/z 252,09 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,45 (d, J = 4,9Hz, 1H), 7,23-7,53 (m, 2H), 7,05-7,10 (m, 2H), 6,92 d, J = 8,2Hz, 1H), 4,28 (bs, 4H), 2,47 (s, 3H).

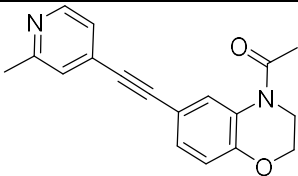
1-(2,3-Dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(3-metilpiridin-4-il)etano-1,2-diona

A una solución de 4 -((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)etnil) -3-metilpiridina (870 mg, 3,5 mmol) en una mezcla de acetona y agua (1:1, 20 mL) se añadieron
 5 NaHCO₃ (174 mg, 2,07 mmol) y MgSO₄·7H₂O (1,34 g, 5,19 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió KMnO₄ en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 3h. La CCF mostró que la reacción había sido completada. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de bisulfito de sodio (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). La capa
 10 orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(3-metilpiridin-4-il)etano-1,2-diona como un sólido amarillo. Rendimiento: 610mg (62 %); (MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 284,14 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,72-8,79 (m, 1H), 7,54-7,69 (m, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,8Hz, 1H), 4,38 (bs, 2H), 4,27 (bs, 2H),
 15 2,57 (s, 3H).

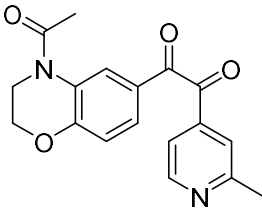
4-(4-(2,3-Dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metil-1H-imidazol-5-il)-2-metilpiridina

A una solución de 1-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(3-metilpiridin-4-il) etano-
 20 1,2-diona (300 mg, 1,06 mmol)) en ácido acético (5 ml) se añadieron acetato de amonio (816 mg, 10,6 mmol) y acetaldehído (55 mg, 1,27 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16h. La CCF mostró que la reacción había sido completada. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua helada (25 mL), se neutralizó a pH de 5-
 25 6 con solución acuosa de amoniaco y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(4-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metil-1H-imidazol-5-il)-2-metilpiridina como un sólido blanquecino. Rendimiento: 30 mg (9 %); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 308,02
 30 [M+H]⁺; pureza LC 99,8 %; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ + *d*-TFA): δ 8,77 (d, *J* = 6,4Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (dd *J* = 1,5, 6,4Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,8Hz, 1H), 6,96-7,04 (m, 2H), 4,28-4,34 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

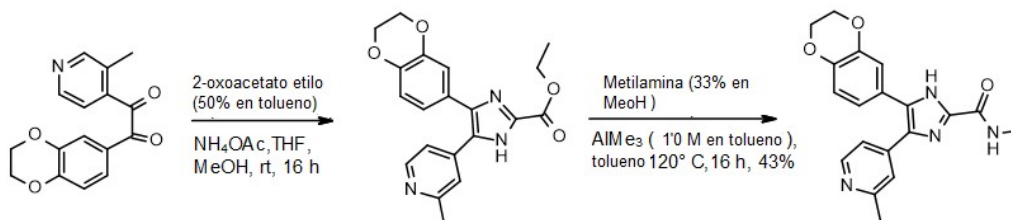
El siguiente intermedio se preparó de manera similar a la 4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etnil)-3-metilpiridina.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN y LCMS
1-6-((2-Metilpiridin-4-il)etnil)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona	135		59 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 293,11 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8,46 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz 1H), 7,95 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26-7,31 (m, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz 1H), 4,30-4,38 (m, 2H), 3,85-3,90 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,72 (s, 3H)

5 *El siguiente intermedio se preparó de manera similar 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(3-metilpiridin-4-il)etano-1,2-diona .*

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN y LCMS
1-(4-Acetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)etano-1,2-diona	136		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS m/z 325,12 [M+H] ⁺

5-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-N-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxamida (Ejemplo 85)



4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

A una solución de 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(3-metilpiridin-4-il) etano-1,2-diona (500 mg, 1,76 mmol) en THF (5 mL) se añadieron NH_4OAc (1,36 g, 17,6 mmol), MeOH (2 mL) y 2-oxoacetato de etilo (50 % en tolueno, 0,54 mL, 2,64 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La CCF mostró que la reacción había sido completada. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (25 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. La LCMS del crudo mostró ~12 % de conversión al compuesto deseado. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-etil-2-carboxilato de etilo como un sólido blanquecino. MS (ESI+) para CHNOS m/z 366,04 $[\text{M}+\text{H}]^+$; pureza LC 99,7 %; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 + d -TFA): δ 8,53 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,69 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 4,34 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,27 (bs, 4H), 2,64 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-N-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxamida

A una solución de 4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (180 mg, 60 % por LCMS, 0,49 mmol) en tolueno (3 mL) se añadieron metilamina (33 % en MeOH, 0,1 mL, 0,98 mmol) y trimetilaluminio (2 M en tolueno, 0,74 mL, 1,47 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16h. La CCF mostró que la reacción había sido completada. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200), eluyendo con MeOH al 3-5 % en

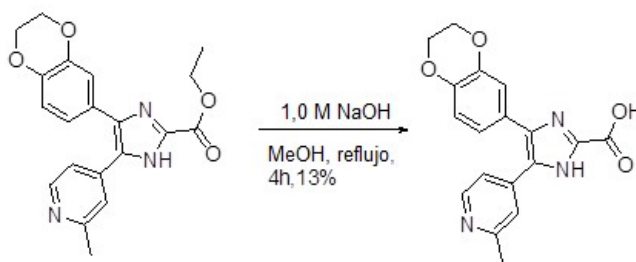
DCM para proporcionar un sólido amarillo. El sólido amarillo se trituró adicionalmente con Et₂O (5 mL) para proporcionar 5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-N-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxamida como un sólido blanco. Rendimiento: 45 mg (43 %); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 351,00 [M+H]⁺; pureza LC 99,7 %; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, + *d*-TFA): δ 8,57 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,92-7,09 (m, 3H), 4,28 (bs, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar al etil 4- (2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol- 2-carboxilato de etilo.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN y LCMS
((4- (2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il) metil) carbamato de terc-butilo	137		Crudo	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 423,38 [M+H] ⁺
((4-(4-acetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il) metil) carbamato de terc-butilo	138		Crudo	MS (ESI-) para CHNOS <i>m/z</i> 462,34 [M- H] ⁺

Ruta sintética 13

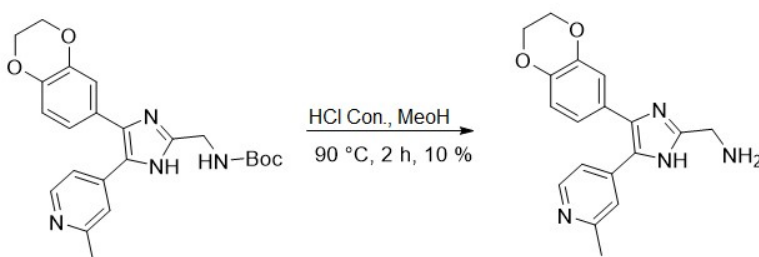
15 **4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato (Ejemplo 86)**



A una solución de 4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5- (2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (160 mg, 0,43 mmol) en MeOH (10 mL) se le agregaron NaOH 1 M (1,3 mL, 1,31 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80° C durante 4 h. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se enriqueció por trituración de Et₂O (5 mL). El producto se purificó adicionalmente mediante purificación por HPLC preparativa para proporcionar 4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5- (2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato como un sólido blanquecino. Rendimiento: 20 mg (13 %); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 337,99 [M+H]⁺; pureza LC 96,6 %; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,27 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,83-6,89 (m, 2H), 4,26 (s, 4H), 2,40 (s, 3H).

15 Ruta sintética 14

(4-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)metanamina (Ejemplo 87)

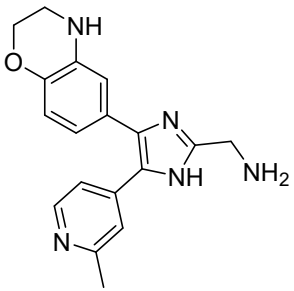


A una solución de ((4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)metil) carbamato de terc-butilo (370 mg, 0,87 mmol) en MeOH (5,0 mL) se añadió HCl conc. (2,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 2 h. La CCF mostró que la reacción había sido completada. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se neutralizó mediante solución saturada acuosa de NaHCO₃ (20 mL) y se extrajo con EtOAc

- (3X20 mL). Los orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante combiflash, usando una columna de sílice de 12 g, eluyendo con MeOH al 0-12 % en DCM seguido de trituración del sólido obtenido con Et₂O (5 mL) y secado bajo presión reducida para proporcionar 4(4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il) -1H-imidazol-2-il)metanamina como un sólido amarillo. Rendimiento: 30 mg (10 %); MS (ESI+) para CHNOS m/z 323,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$; pureza LC 95,2 % (Tiempo Ret.- 3,83min); ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + d-TFA): δ 8,58 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1H), 7,75 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,93-7,09 (m, 3H), 4,30 (bs, 4H), 4,16 (s, 2H), 2,63 (s, 3H).

10

El siguiente compuesto se preparó de manera similar al (4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il) metanamina.

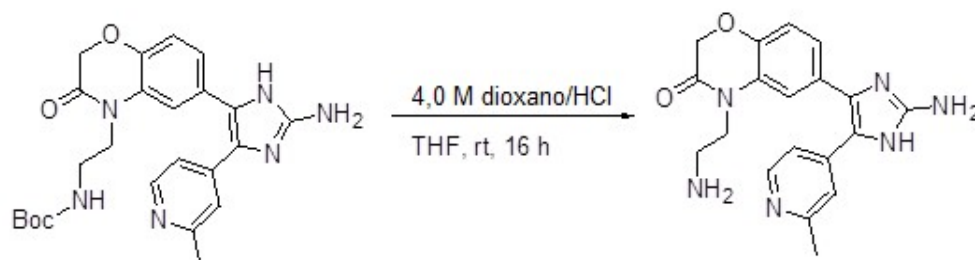
Nombre	Ej.	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN y LCMS
4(4-(3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il) metanamina (metiltio) pirimidina	88		32 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 322,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$; pureza LC 97,0 % (Tiempo Ret.- 4,81 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + D ₂ O): δ 8,41 (d, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,68 (s, 1H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,16 (bs, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,29 (bs, 2H), 2,59 (s, 3H)

15

Ruta sintética 15

6-(2-Amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-4-(2-aminoetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Ejemplo 89)

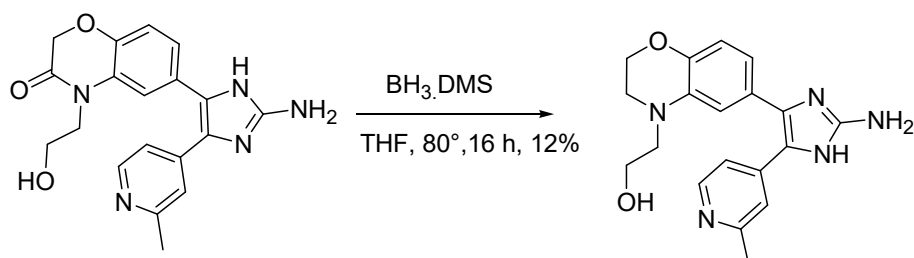
1



- 5 A una solución de (2-(6-(2-amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4] oxazin-4-il)etil)carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,43 mmol) en THF (5,0 mL) se agregó solución de HCL (1,0 mL, 4,0 M en dioxano) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La CCF mostró que la reacción había sido completada. La mezcla de
- 10 reacción se concentró bajo presión reducida y se trituró con Et₂O para proporcionar 6-(2-amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-4-(2-aminoetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona como un sólido naranja. Rendimiento (150 mg, 89 % por LCMS y 1H RMN). MS (ESI+) para CHNOS m/z 365,24 [M+H]⁺; pureza LC 98,1 % (Tiempo Ret.- 4,47min); 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆ + d-TFA): δ 8,64 (d, J =
- 15 6,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,11-7,20 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,15 (bs, 2H), 3,02 (bs, 2H), 2,63 (s, 3H),

Ruta sintética 16

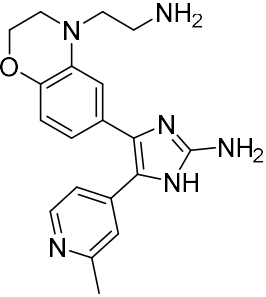
- 2-(6-(2-Amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ol (Ejemplo 90)**
- 20

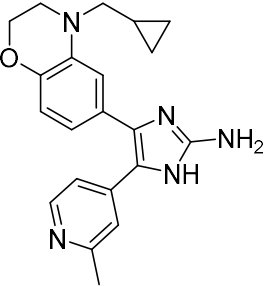
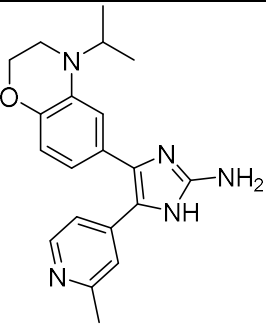


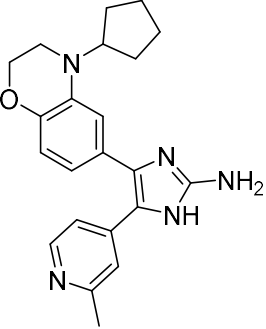
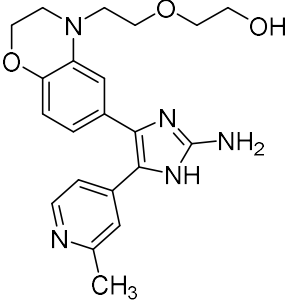
A una solución de 6-(2-amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-4-(2-hidroxi-etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (247 mg, 0,676 mmol) en THF seco (5.0 mL) se añadió $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (0,3 mL, 3,38 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La CCF mostró que la reacción se había completado. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó lentamente con MeOH (1,0 mL). La mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida, se trituró con Et_2O , se secó y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar 2-(6-(2-amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ol como un sólido amarillo. 28mg (12 %). MS (ESI+) para CHNOS m/z 352,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$; pureza LC 97,7 % (Tiempo Ret.- 3,67min); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + d\text{-TFA}$): δ 8,62 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,78-6,83 (m, 2H), 6,62 (dd, $J = 1,5, 8,0$ Hz, 1H), 4,16-4,21 (m, 2H), 3,48-3,55 (m, 2H), 3,41-3,46 (m, 2H), 3,27-3,32 (m, 2H), 2,61 (s, 3H).

15

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a 2-(6-(2-amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ol.

Nombre	Ej.	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales ^1H RMN y LCMS
4-(4-(2-Aminoetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	91		8 %	Purificado mediante HPLC preparativa MS (ESI+) para CHNOS m/z 351,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$; pureza LC 99,3 % (Tiempo Ret.- 4,65min); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + d\text{-TFA}$): δ 8,62 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,84 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 1,4, 8,1$ Hz, 1H), 4,28 (bs, 2H), 3,43-

				3,51 (m, 2H), 3,39 (bs, 2H), 2,97-3,02 (m, 2H), 2,62 (s, 3H)
4-(4-(Ciclopropilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	92		11 %	Purificado mediante HPLC preparativa MS (ESI+) para CHNOS m/z 362,25 [M+H]⁺; pureza LC 94,1 % (Tiempo Ret.- 5,56min); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11, 15 (bs, 1H), 8,27 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,15-7,69 (m, 2H), 6,58-6,88 (m, 3H), 5,47 (bs, 2H), 4,22 (bs, 2H), 3,40 (bs, 2H), 3,06 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 0,94 (bs, 1H), 0,40-0,52 (m, 2H), 0,14-0,22 (m, 2H)
4-(4-Isopropil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	93		8 %	Purificado mediante HPLC preparativa MS (ESI+) para CHNOS m/z 350,23 [M+H]⁺; pureza LC 95,5 % (Tiempo Ret.- 5,52min); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆ + d-TFA): δ 8,53 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,34 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,19 (bs, 2H), 3,90 (bs, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,05 (bs, 2H)

4-(4-Ciclopentilo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	94		10 %	Purificado mediante HPLC preparativa MS (ESI+) para CHNOS m/z 376,27 [M+H] ⁺ ; pureza LC 95,8 % (Tiempo Ret.- 571min); 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ + d-TFA): δ 8,55 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,34 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,61-6,66 (m, 1H), 4,21 (bs, 2H), 3,99-4,05 (m, 1H), 3,24 (bs, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,47-1,80 (m, 8H)
2-(2-(6-(2-Amino-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etoxi)etan-1-ol	95		14 %	Purificado mediante HPLC preparativa MS (ESI+) para CHNOS m/z 396,32 [M+H] ⁺ ; pureza LC 96,4 % (Tiempo Ret.- 4,81min); 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ + D ₂ O): δ 8,27 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,49 (bs, 1H), 7,32 (bs, 1H), 6,61-6,79 (m, 2H), 6,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,14 (bs, 2H), 3,31-3,52 (m, 10H), 2,46 (s, 3H)

Ejemplo A: Susceptibilidad antibacteriana

- Las Concentraciones Inhibitorias Mínimas (CIM) contra las bacterias plantónicas se determinada mediante el procedimiento de micro dilución en caldo según las normas del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (*Clinical and Laboratory*

Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—tenth Edition. CLSI document M07-A10, 2015). El método de dilución en caldo implica una dilución en serie doble de compuestos en placas de micro titulación de 96 pocillos, dando un rango

5 de concentración final de 0,39-200 μ M y una concentración final máxima de DMSO al 2 %. Las cepas bacterianas ensayadas incluyen la *Escherichia coli* K12 (EC), *E. coli* NCTC 13441 (UPEC), *Staphylococcus aureus* ATCC 35556 (SA), *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978 (AB), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 33359 (PA), *Enterobacter cloacae* DSM 30054 (Ecl), *Serratia marcescens* SL1344 (Sm),

10 *Salmonella typhimurium* XNAA5 (St), *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 (KP2), *K. pneumoniae* NCTC 13438 (KP1), *K. pneumoniae* ATCC 700603 (KP3), *Klebsiella pneumoniae* ATCC 51504 (KP4), *K. pneumoniae* H154680676 (KP5), *K. pneumoniae* H154020667 (KP6), *K. pneumoniae* H154640784 (KP7), *K. pneumoniae* H154600588 (KP8), *K. pneumoniae* H154300688 (KP9), *K.*

15 *pneumoniae* H151440671 (KP10). Las cepas se cultivan en un caldo de cationes ajustados Müller-Hinton o un agar Luria Bertoni a 37 °C en una atmósfera de ambiente. Las CIM se determinan como la concentración más baja del compuesto que inhibe el crecimiento siguiendo un periodo de incubación de 20 a 24 horas. Los resultados se exponen en la Tabla 1. En la Tabla 1, a una CIM (μ M) menor o igual

20 a 1 se le asigna la letra A; a una CIM de 1 a 10 se le asigna la letra B, a una CIM de 10 a 100 se le asigna la letra C, y a una CIM de más de 100 se le asigna la letra D.

Tabla 1: Valores contra cepas bacterianas gram negativas y gram positivas incluyendo las cepas de bacteria *Enterobacteriaceae*

Compuesto	AB	PA	EC	SA	KP1	KP2	KP3	KP4	KP5	KP6	KP7	KP8	KP9	KP10	UPEC	Ecl	St	Sm
CIP	A	B	A	B	D	A	A		D	D	C	D	D	C	D	A	A	A
CST	B	B	A	D	B	A	B		D	B	A	B	A	A	A	A	A	D
DOX	A	C	B	A	C	A	C		C	C	C	C	C	B	C	B	B	B
IPM	A	B	A	A	C	B	B		B	B	C	D	D	C	A	B	B	B
TZP	C	B	B	B	D	B	C		C	C	C	D	D	D	C	B	C	B
TOB	B	B	B	B	C	B	D		D	D	B	D	D	B	D	C	B	A
1	D	D	C	D	D	A									C			
2	D	D	B	D	C	A									B			
3	D	D	A	D	B	A	B		B	B	B	B	B	B	A	A	A	B
4	D	D	A	D	C	A									B	B	B	C
5	D	D	B	D	C	A									B			
6	D	D	B	D	C	A									B			
7	D	D	A	C	B	A	B		A	A	B	B	A	A	A	A	A	A
8	D	D	A	D	C	A									A			
9	D	D	A	D	B	A	B		B	A	B	B	B	A	A	A	A	C
10	D	D	D	D	D	B									D			
11	D	D	B	D	C	A									B			
12	D	D	B	D	C	A	C		B	B	C	C	B	B	B			
13	D	D	B	D	C	A									B			
14	D	D	A	D	B	A									A			
15	D	D	C	D	C	A									B			
16	D	D	A	D	A	A	A		A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
17	D	D	B	D	C	A									B			
18	D	D	C	D	D	B									C			
19	C	D	A	C	A	A	A		A	A	B	B	A	A	A	A	A	A

20	D	D	B	D	C	A									B			
21	D	D	B	D	C	A									B	D	D	D
22	D	D	D	D	D	B									D			
23	D	D	A	D	B	A	B		A	A	B	B	A	A	A	A	A	B
24	D	D	B	D	C	A	C		B	B	C	C	C	B	B			
25	D	D	C	D	C	A									C			
26	D	D	A	D	C	A	C		B	B	C	C	B	B	B			
27	D	D	A	D	B	A	B		A	A	B	B	B	A	A	A	A	B
28	D	D	A	D	B	A	B		A	A	B	B	A	A	A	A	A	A
29	D	D	A	D	C	A	C		B	B	C	C	B	B	A			
30	D	D	C	D	D	B									C			
31	D	D	B	D	C	A									B			
32	D	D	A	D	B	A	B	B	B	B	B	B	B	B	A			
33	D	D	B	D	C	A									B			
34	D	D	B	D	B	A									B			
35	D	D	B	D	C	A									B			
36	D	D	B	D	B	A									A			
37	D	D	B	D	C	A									B			
38	D	D	A	D	B	A									A			
39	D	D	A	D	C	A									A			
40	D	D	B	D	B	A									A			
41	D	D	A	D	B	A									A			
42	D	D	B	D	C	A									B			
43	D	D	A	D	B	A									A			
44	D	D	B	D	B	A									B			
45	D	D	A	D	B	A	B	B	B	B	B	C	B	B	A			
46	D	D	B	D	C	A									B			
47	D	D	B	D	C	A									B			
48	D	D	B	D	C	A									B			

49	D	D	A	D	B	A	B	A	A	A	B	B	B	B	B			
50	D	D	B	D	C	A									B			
51	D	D	B	D	C	A									B			
52	D	D	A	D	B	A	B	A	A	A	B	B	B	A	A			
53	D	D	B	D	C	A									B			
54	D	D	B	D	C	A									B			
55	D	D	B	D	C	A	B	B	B	B	B	B	B	B	B			
56	D	D	B	D	B	A	B	A	A	A	B	B	B	A	B			
57	D	D	A	D	B	A	B	A	A	A	B	B	B	A	B			
58	D	D	B	D	C	A	C	B	B	B	C	C	B	B	A			
59	D	D	A	D	C	A									A			
60	D	D	B	D	C	A									B			
61	D	D	B	D	B	A									B			
62	D	D	B	D	B	A	B	B	B	B	B	C	B	B	A			
63	D	D	C	D	D	B									C			
64	D	D	B	D	B	A	B	B	B	B	B	B	B	B	A			
65	D	D	A	D	B	A	B	A	A	A	B	B	A	A	B			
66	D	D	B	D	C	A									B			
67	D	D	B	D	C	A									B			
68	D	D	B	D	C	A									B			
69	D	D	B	D	C	A									B			
70	D	D	B	D	C	A									B			
71	D	D	C	D	D	B									C			
72	D	D	D	D	D	B									D			
73	D	D	D	D	D	D									D			
74	D	D	B	D	C	A									B			
75	D	D	C	D	D	B									C			
78	D	D	B	D	C	A									B			
79	D	D	C	D	D	B									B			

80	D	D	D	D	D	B									D			
81	D	D	C	D	D	A									C			
82	D	D	C	D	D	A									C			
83	D	D	B	D	D	A									B			
84	D	D	B	D	C	A	C		B	B	C	C	C	B	B			
85	D	D	D	D	D	B									D			
86	D	D	D	D	D	B									D			
87	D	D	B	D	C	A									B			
88	D	D	B	D	C	A									B			
89	D	D	B	D	C	A									B			
90	D	D	B	D	B	A									A			
91	D	D	A	D	A	A									A			
92	D	D	A	D	B	A	B	B	A	A	B	B	B	B	B			
93	D	D	A	D	B	A	B	A	A	A	B	B	B	A	A			
94	D	D	A	D	B	A									A			
95	D	D	B	D	C	A									B			

CIP: ciprofloxacin, CST: colistin, DOX: doxiciclina, IPM: imipenem, TZP: piperacilina /tazobactam, TOB: tobramicina

Por lo tanto, los compuestos ensayados muestran una muy buena potencia (A o B) contra todas las cepas de Enterobacteriaceae ensayadas, incluyendo aquellas que son resistentes a múltiples fármacos.

5 Ejemplo B: Viabilidad de células humanas

Los compuestos se evalúan para detectar posibles efectos citotóxicos no específicos contra la línea celular de hepatocarcinoma humano ATCC HB-8065 (HepG2). Las células HepG2 se siembran, 20.000 células/pocillo en placas de micro titulación de 96 pocillos en medio esencial mínimo (MEM) suplementado con una
 10 concentración final de FBS al 10 %. Después de 24 h, las diluciones de los compuestos se preparan en MEM suplementado con una concentración final de FBS al 1 % y se agregan a las células. Los compuestos se ensayan en diluciones en serie doble en un rango de concentración final de 0,2-100 μ M en una concentración final de DMSO de 1 % vol/vol. La tioridazina se usa como control
 15 positivo. Las células se incuban con compuesto a 37 °C y 5 % de CO₂ durante otras 24 h, después de lo cual se agrega el reactivo CellTiter-Glo (Promega). La luminiscencia se mide en un lector de placas Perkin Elmer Envision. Los datos se analizan usando una regresión logística de 4 parámetros para determinar la concentración de compuesto que inhibe la viabilidad celular en un cincuenta por
 20 ciento (IC₅₀). Los resultados se proporcionan en la Tabla 2. En la Tabla 2, a una IC₅₀ (μ M) de menos de 25 se le asigna la letra C; a una IC₅₀ de 25 a 100 se le asigna la letra B; y una IC₅₀ de más de 100 se le asigna la letra A.

Tabla 2: Valores IC₅₀ contra la línea celular HepG2

25

Compuesto	IC ₅₀
CST	A
1	A
2	A
3	A
4	A
5	A
6	A
7	B
8	A
9	A
10	A
11	A
12	A

13	B
14	A
15	A
16	B
17	A
18	A
19	B
20	B
21	A
23	A
24	A
25	A
26	A
27	A
28	B
29	A
31	A
32	A
33	A
34	A
35	A
36	A
37	A
38	A
39	A
40	A
41	A
42	A
43	A
44	A
45	A
46	A
47	A
48	A
49	A
50	A
51	A
52	A
53	A
54	A
55	A
56	A
57	A

58	A
59	A
60	A
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A
71	A
74	A
75	A
80	A
81	A
83	A
84	A
85	A
86	A
87	A
88	A
89	A
90	A
91	A
92	B
93	B
94	B

CST: colistina

- Por lo tanto, la mayoría de los compuestos ensayados no exhibieron toxicidad (A)
- 5 en contra de las líneas celulares hepáticas humanas tal como se demostró contra las células HepG2.

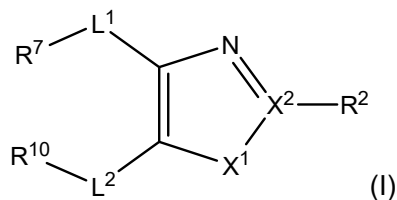
Equivalentes

- 10 La descripción anterior detalla las realizaciones preferidas de la presente invención. Se espera que, en la práctica, teniendo en cuenta estas descripciones, los expertos en la técnica se encuentren con numerosas modificaciones y variaciones, las cuales están destinadas a ser incluidas en las reivindicaciones adjuntas al presente documento.

Divulgaciones enumeradas

1. Un compuesto de fórmula general (I), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables:

5



en donde

X^1 se selecciona de NR^1 , O o S;

10

X^2 se selecciona de C o N;

con la condición de que cuando X^1 es S, X^2 es C, y cuando X^1 es O, X^2 es C;

L^1 y L^2 son grupos enlazadores seleccionados de un enlace directo o alquileo C_{1-3} ;

R^1 se selecciona de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

15

R^2 se selecciona del grupo que consiste en S (sulfinilo), O (oxo), NR^3R^4 , ciano, metilo ($-CH_3$), etilo ($-CH_2CH_3$), cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-4} , alquilo $-SC_{1-4}$, alquilo C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} - $CO_2R^3R^4$, $-CONR^3R^4$, $COOH$ y un heterociclilo de 4 a 7 miembros, en donde el heterociclilo de 4 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_{1-6} ;

20

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , COR^5 , $CONR^5R^6$, CO_2R^5 , alquilo C_{1-4} - NR^5R^6 ;

o R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amina cíclico de 4 a 7 miembros monocíclico, grupo que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en NR^5R^6 , alcoxi C_{1-4} y oxo;

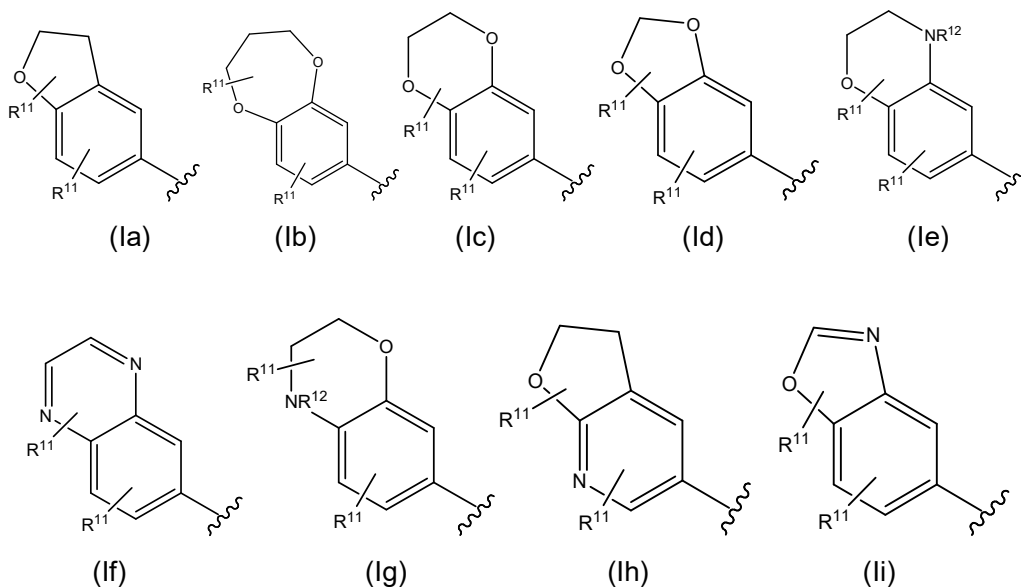
25

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde los anillos de fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $CONR^3R^4$, OR^8 , OCF_3 , hidroxilo y R^8 .

30

o R^7 es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en cualquiera de (Ia) a (Ii):



5

10

15

20

25

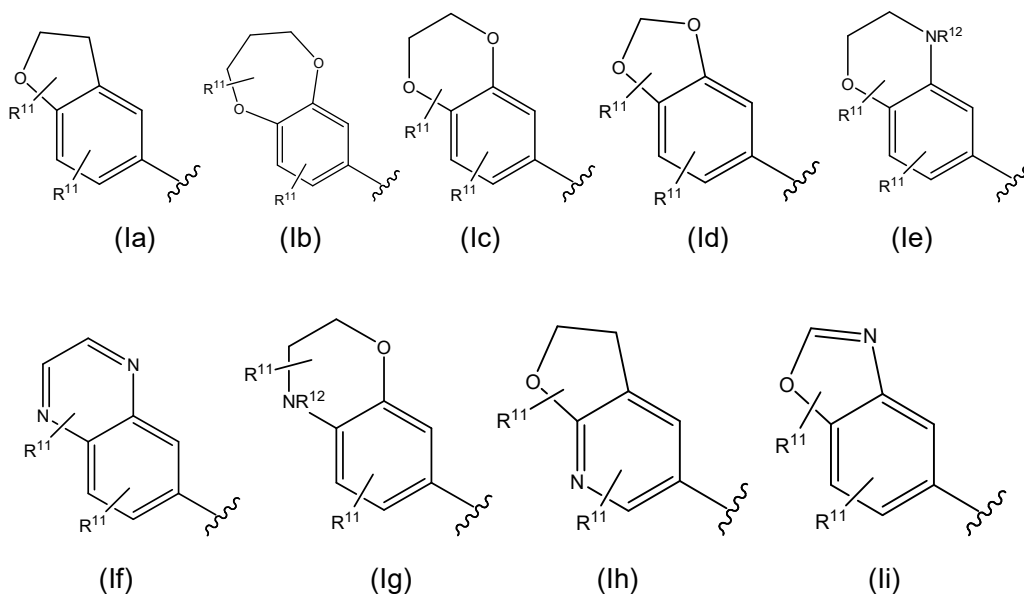
En donde R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , NR^3R^4 , $COOH$, hidroxilo y $CONR^3R^4$ y, R^{12} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , COR^5 , $CONR^5R^6$, CO_2R^5 y alquilo $C_{1-4}-NR^5R^6$;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo de 3 a 5 miembros y CH_2R^9 ;

R^9 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros monocíclico y cicloalquilo C_{3-7} monocíclico, el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en fenilo y anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde los anillos del fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C_{1-4} , NR^3R^4 , OR^8 , hidroxilo y R^8 .

o R^{10} es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en cualquiera de (Ia) a (Ii):



5

10

en donde R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , NR^3R^4 , $COOH$, hidroxilo y $CONR^3R^4$ y, R^{12} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , COR^5 , $CONR^5R^6$, CO_2R^5 y alquilo $C_{1-4}-NR^5R^6$.

15

2. Un compuesto de fórmula general (I), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con la divulgación numerada 1, en donde X^1 es NH o NMe, preferiblemente NH.

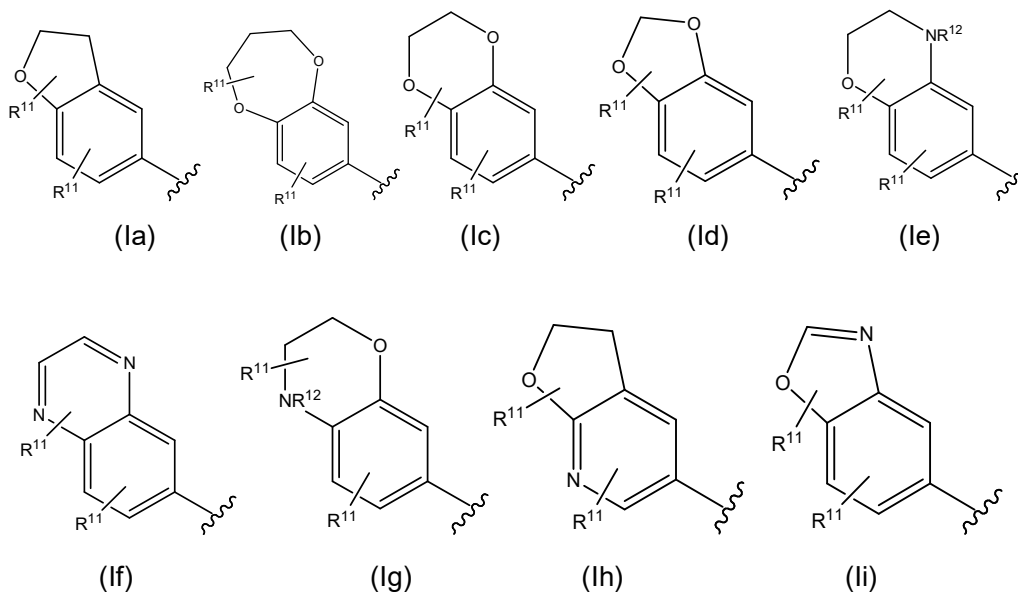
3. Un compuesto de fórmula general (I), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con la divulgación numerada 1, en donde X^1 es S.

20

4. Un compuesto de fórmula general (I), o una sal de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las divulgaciones numeradas 1 a 3, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en NR^3R^4 , $CONR^3R^4$ y $COOH$; en donde R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , COR^5 , $CONR^5R^6$, CO_2R^5 , alquilo $C_{1-4}-NR^5R^6$; en donde R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-2} .

25

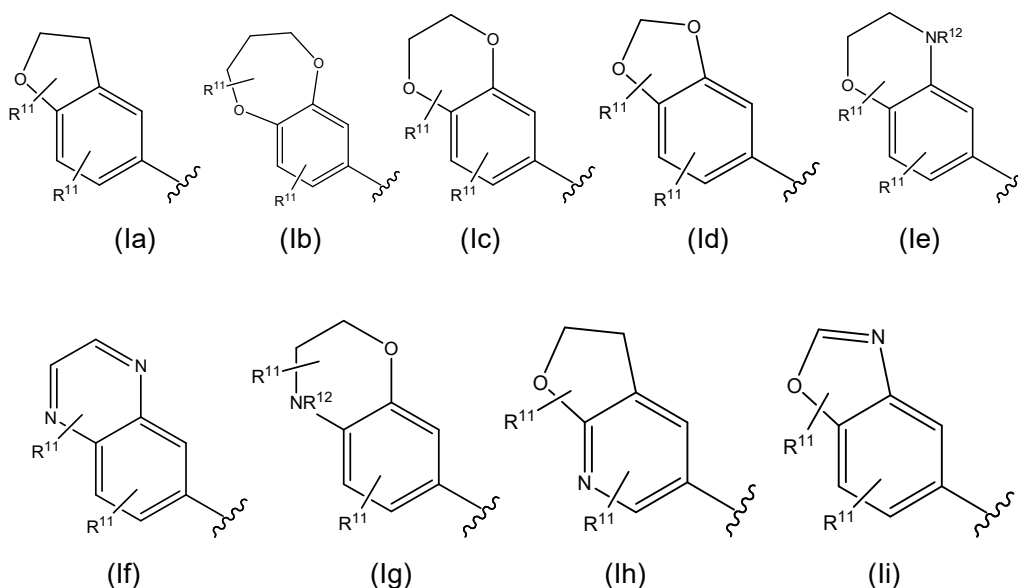
5. Un compuesto de fórmula general (I), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con la divulgación numerada 4, en donde R^2 es NH 2.
6. Un compuesto de fórmula general (I), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquier divulgación numerada anterior, en donde L^1 y L^2 son preferiblemente un enlace directo o metileno, preferiblemente un enlace directo.
7. Un compuesto de fórmula general (I), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquier divulgación numerada anterior, en donde R^7 se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONR^3R^4$, OR^8 , OCF_3 e hidroxilo;
o R^7 es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en cualquiera de (Ia) a (Ii):



- en donde R^{11} se selecciona independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , NR^3R^4 , $COOH$, hidroxilo y $CONR^3R^4$ y, R^{12} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , COR^5 , $CONR^5R^6$, CO_2R^5 y alquilo $C_{1-4}-NR^5R^6$;

en donde R^8 es CH_2R^9 ; en donde R^9 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes halógenos.

8. Un compuesto de fórmula general (I), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquier divulgación numerada anterior, en donde R^{10} se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , NR^3R^4 , OR^8 , hidroxilo y R^8 ; o R^{10} es preferiblemente un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en cualquiera de (Ia) a (Ii):

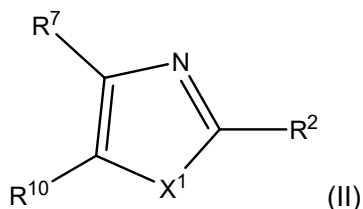


en donde R^{11} se selecciona independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , NR^3R^4 , $COOH$, hidroxilo y $CONR^3R^4$ y, R^{12} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , COR^5 , $CONR^5R^6$, CO_2R^5 y alquilo $C_{1-4}-NR^5R^6$.

9. Un compuesto de fórmula general (I), o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquier divulgación numerada anterior, en donde cuando R^7 es un sistema bicíclico condensado, R^{10} es un sistema monocíclico, y cuando R^7 es un sistema monocíclico, R^{10} es un sistema bicíclico condensado.

10. Un compuesto de acuerdo cualquier divulgación numerada anterior, o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tienen la fórmula general (II):

5



en donde

X^1 se selecciona de NH o S;

- 10 R^2 se selecciona del grupo que consiste en S (sulfinilo), O (oxo), NR^3R^4 , ciano, metilo, $-CONR^3R^4$, COOH y heterociclilo de 4 a 7 miembros monocíclico, en donde el heterociclilo de 4 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_{1-4} ;

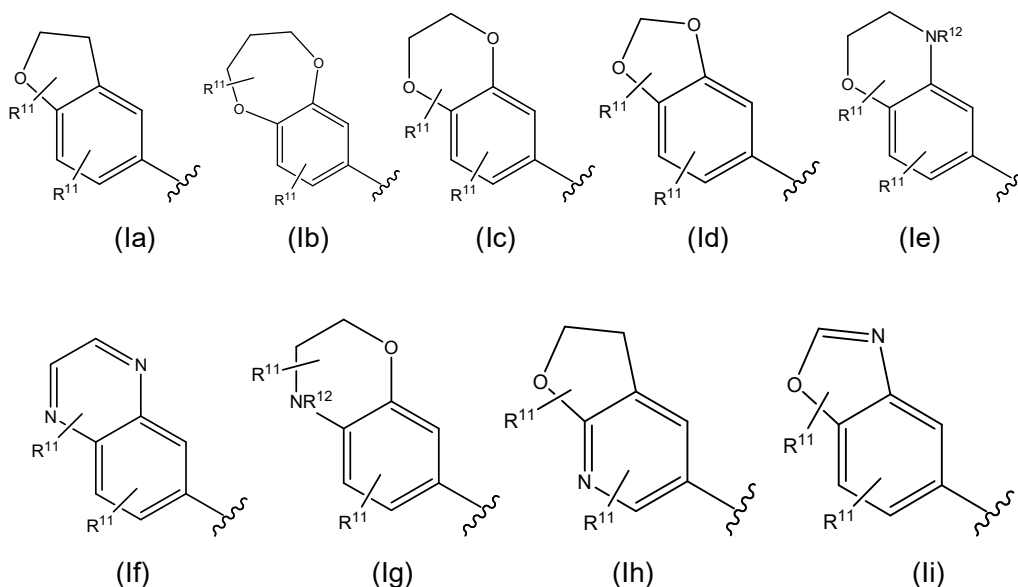
R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-3} , COR^5 , $CONR^5R^6$, CO_2R^5 , alquilo $C_{1-2}-NR^5R^6$;

- 15 o R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amina cíclico de 4 a 7 miembros monocíclico, grupo que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en NR^5R^6 , alcoxi C_{1-2} y oxo;

- 20 R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquil C_{1-4} ;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heterociclilo monocíclico de 5 a 7 miembros y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde los anillos del fenilo, heterociclilo de 5 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONR^3R^4$, OR^8 , OCF_3 , e hidroxilo;

- 25 o R^7 es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en cualquiera de (Ia) a (Ii):



5

en donde R^{11} and R^{12} se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo y etilo;

10

R_8 se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo de 4 a 5 miembros y CH_2R^9 ;

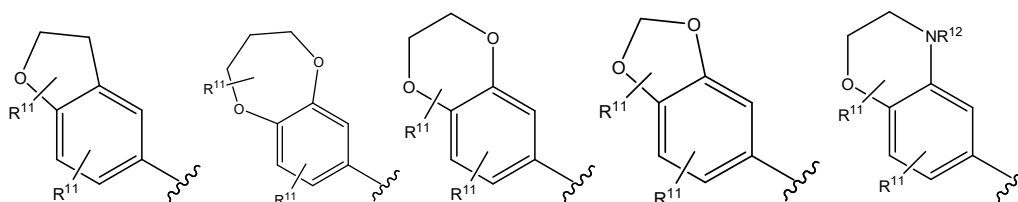
15

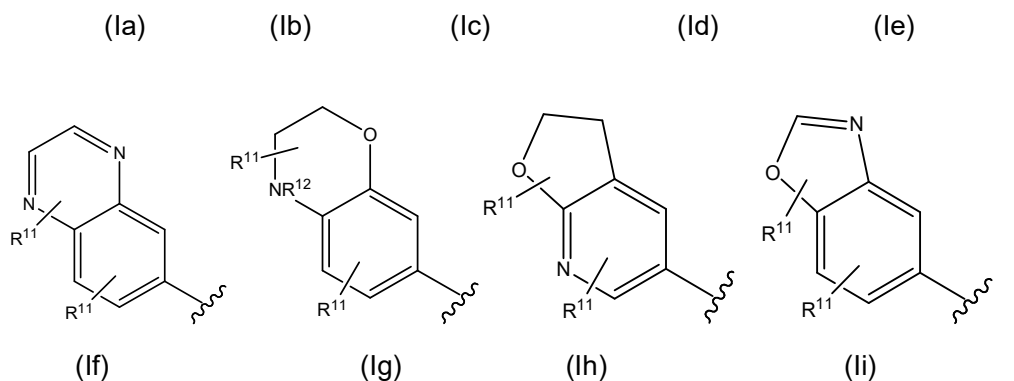
R^9 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros monocíclico y cicloalquilo C_{3-7} monocíclico, el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo), NR^3R^4 , OR^3 y SR^3 ;

20

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en fenilo y anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde los anillos del fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C_{1-4} , NR^3R^4 , OR^8 , hidroxilo y R^8 .

o R^{10} es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en cualquiera de (Ia) a (Ii):



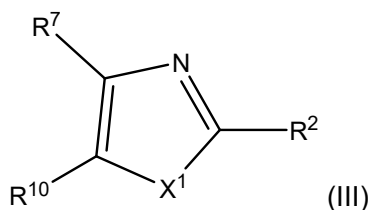


5

en donde cada uno de R^{11} y R^{12} son hidrógeno.

11. Un compuesto de acuerdo cualquier divulgación numerada anterior, o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tienen la fórmula general (III):

10



en donde

X^1 se selecciona de NH o S;

15

R_2 se selecciona del grupo que consiste en NHR^3 , $COOH$ y $-CONR^3R^4$;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, COR^5 , y $CONR^5R^6$;

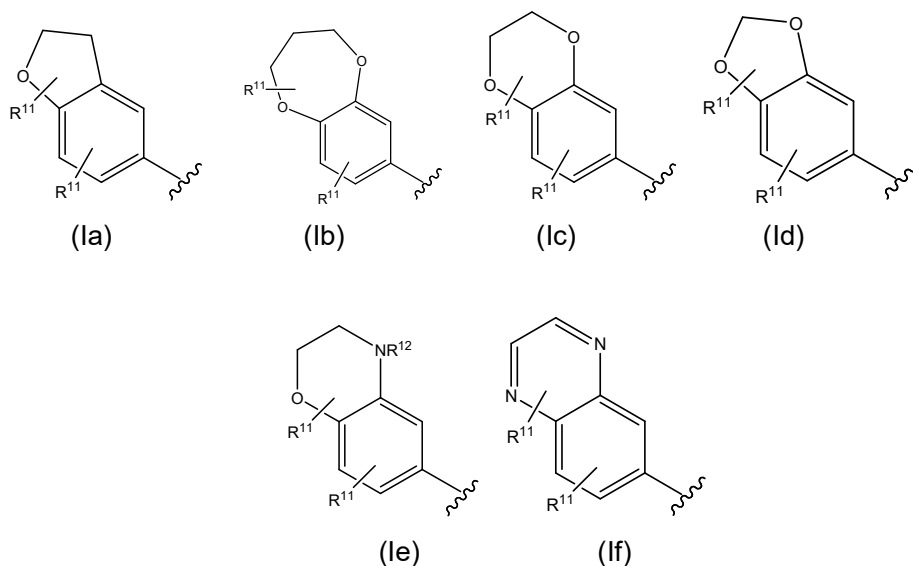
R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-2} ;

20

R^7 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heterociclilo monocíclico de 6 miembros que contiene nitrógeno y heteroarilo monocíclico de 6 miembros que contiene nitrógeno, en donde los grupos fenilo, heterociclilo de 6 miembros y heteroarilo de 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, NH_2 , $NHMe$, alquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONR^3R^4$, OCH_2R^9 , OCF_3 , e hidroxilo;

25

o R^7 es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en:



5

en donde cada uno de R^{11} y R^{12} son hidrógeno;

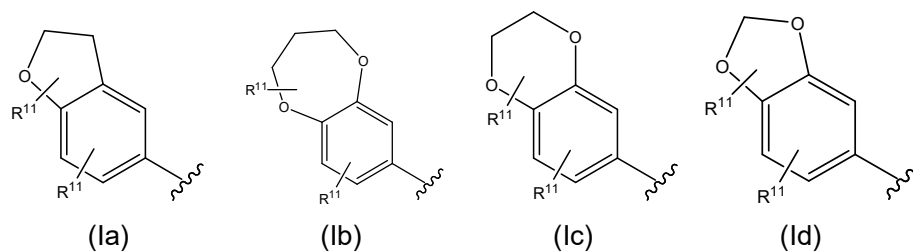
R^9 se selecciona del grupo que consiste en fenil, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, metilo, NH_2 , $NHMe$, y OH ;

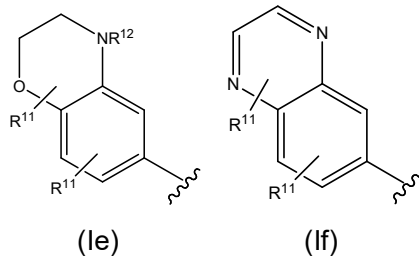
R^{10} se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo monocíclico de 6 miembros que contiene nitrógeno, un heterociclilo monocíclico de 6 miembros que contiene nitrógeno, en donde los grupos fenilo, heteroarilo de 6 miembros y heterociclilo de 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, NH_2 , $NHMe$, alquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2C_3 (cicloalquilo), OC_3 (cicloalquilo), OCF_3 e hidroxilo;

15

o R^{10} es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en:

20

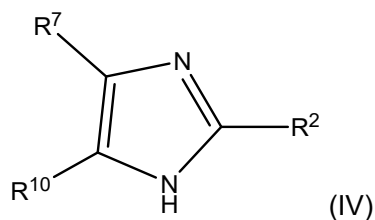




en donde cada uno de R^{11} y R^{12} son hidrógeno.

5

12. Un compuesto de acuerdo cualquier divulgación numerada anterior, o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tienen la fórmula general (IV):



10

en donde

R^2 se selecciona del grupo que consiste en NHR^3 ;

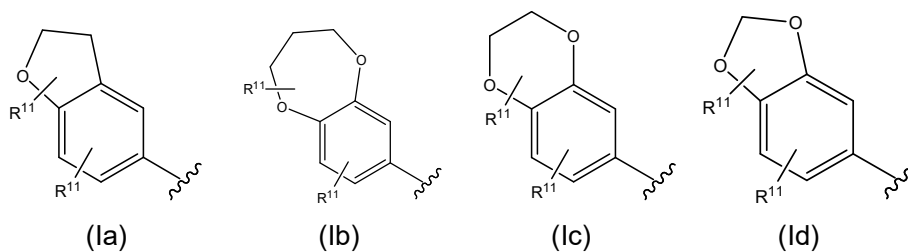
R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, COR^5 y $CONR^5R^6$;

15 R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-2} ;

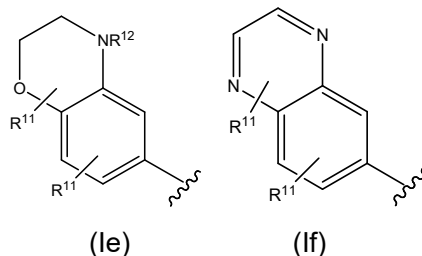
R^7 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo y pirimidina, en donde los grupos fenilo y piridilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, NH_2 , Me, NHMe, metoxi, etoxi, $CONH_2$, $CONHMe$, OCH_2R^9 , OCF_3 e hidroxilo;

20

o R^7 es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en:



25



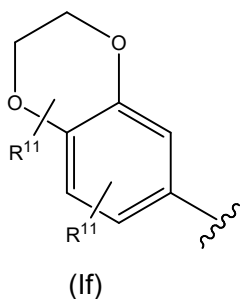
en donde cada uno de R^{11} y R^{12} son hidrógeno.

5 R^9 se selecciona del grupo que consiste en fenil, sustituido opcionalmente con F, metilo, NH_2 y OH;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo y piridinona, en donde los grupos fenilo y piridilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, NH_2 , NHMe, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$ ciclopropilo OCH_2 y ciclopropilo OC_3 ;

10

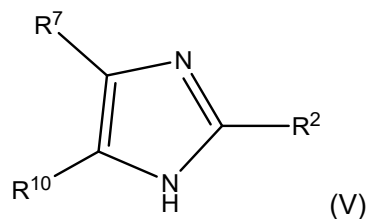
o R^{10} es un sistema bicíclico condensado:



15 en donde cada uno de R^{11} es hidrógeno.

13. Un compuesto de acuerdo cualquier divulgación numerada anterior, o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tienen la fórmula general (V):

20



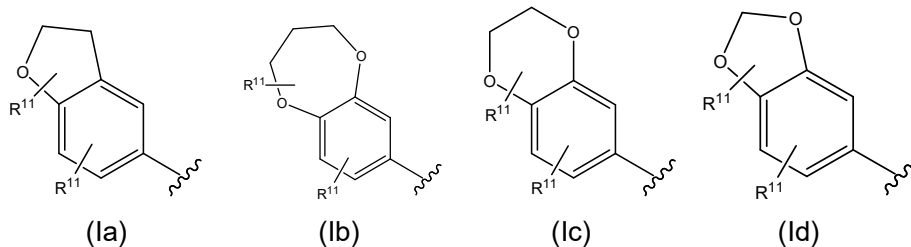
en donde

R^2 se selecciona del grupo que consiste en NH_2 ;

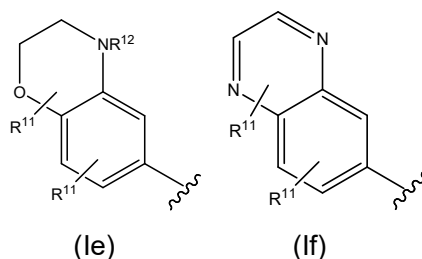
R^7 se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo, en donde los grupos fenilo y piridilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, NH_2 , Me, NHMe, metoxi, $CONH_2$, OCH_2 (fluorofenilo) e hidroxilo;

5

o R^7 es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en:



10

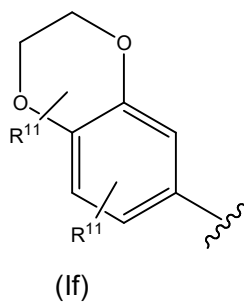


en donde cada uno de R^{11} y R^{12} son hidrógeno.

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo, en donde los grupos fenilo y piridilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, NH_2 , metilo, metoxi, $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2 (ciclopropilo) y OC_3 (ciclopropilo) e hidroxilo;

15

o R^{10} es un sistema bicíclico condensado:



20

en donde cada uno de R^{11} es hidrógeno.

14. Un compuesto de acuerdo cualquier divulgación numerada anterior, o una de sus sales, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 5 15. Un compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con cualquier divulgación numerada anterior, para su uso en terapia o profilaxis.
- 10 16. Un compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las divulgaciones numeradas de la 1 a la 14, para su uso en un método de tratamiento de una infección o de una enfermedad causada por una bacteria.
- 15 17. Un compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las divulgaciones numeradas de la 1 a la 14, para la fabricación de un medicamento para su uso en un método de tratamiento de una infección o de una enfermedad causada por una bacteria.
- 20 18. Un compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con la divulgación numerada 16 o 17, en donde la bacteria es una bacteria gram negativa o gram positiva.
- 25 19. Un compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con la divulgación numerada 18, en donde la bacteria es una bacteria gram negativa, preferiblemente la *Enterobacteriaceae*.
- 30 20. Un método para tratar una infección o enfermedad causada por una bacteria en un sujeto que lo necesite, que comprende administrarle a dicho sujeto una cantidad efectiva de un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las divulgaciones numeradas de la 1 a la 14.
21. Un método de acuerdo con la divulgación numerada 20, en donde la bacteria es una bacteria gram negativa o gram positiva.

22. Un método de acuerdo con la divulgación numerada 21, en donde la bacteria es una bacteria gram negativa, preferiblemente la *Enterobacteriaceae*.