

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 005 164**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.11.2018** **PCT/GB2018/053183**
87 Fecha y número de publicación internacional: **09.05.2019** **WO19086890**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2018** **E 18800297 (6)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2024** **EP 3704105**

54 Título: **Compuestos antibacterianos**

30 Prioridad:

03.11.2017 GB 201718285

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
14.03.2025

73 Titular/es:

DISCUVA LTD. (100.00%)
136a Eastern Avenue, Milton Park
Abingdon, Oxfordshire OX14 4SB, GB

72 Inventor/es:

MEO, PAUL;
KHAN, MOHAMMED NAWAZ y
CHARRIER, CEDRIC

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 3 005 164 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos antibacterianos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una nueva serie de compuestos antibacterianos como se definen en la presente memoria, a composiciones que contienen estos compuestos y a métodos para tratar enfermedades e infecciones bacterianas de *Enterobacteriaceae* usando los compuestos. Los compuestos encuentran aplicación en el tratamiento de la infección con, y la enfermedad causada por, bacterias Gram negativas de especie *Enterobacteriaceae* que han desarrollado resistencia a los antibióticos existentes. La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

Antecedentes de la invención

Existe una necesidad urgente de nuevos compuestos antibacterianos para contrarrestar la aparición de nuevos patógenos bacterianos con resistencia a compuestos antibacterianos existentes. La aparición creciente de resistencia bacteriana a los antibióticos existentes amenaza con aumentar en gran medida la carga que las infecciones comunes producen en la sociedad, volviéndose habitual la resistencia a múltiples fármacos entre varios patógenos bacterianos. Por ejemplo, cepas resistentes a antibióticos de los patógenos ESKAPE (las especies *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter*), tales como *Enterobacteriaceae* (CRE) resistente a carbapenémicos, *Acinetobacter* resistente a múltiples fármacos (MDR), *Pseudomonas aeruginosa* MDR, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y *Enterococcus* resistente a vancomicina (VRE) se han incluido en una lista de microorganismos resistentes a antibióticos identificados como que representan una amenaza urgente o grave para la salud humana. Otros patógenos resistentes a antibióticos prominentes incluyen *Clostridium difficile* anaerobio Gram-positivo, *Neisseria gonorrhoeae* resistente a fármacos y *tuberculosis* resistente a fármacos.

Hans P. L. Steenackers et al., "Structure-Activity Relationship of 4(5)-Aryl-2-amino-1H-imidazoles, N1-Substituted 2-Aminoimidazoles and Imidazo[1,2-a]pyrimidinium Salts as Inhibitors of Biofilm Formation by *Salmonella Typhimurium* and *Pseudomonas aeruginosa*", J. Med. Chem. 2011, 54, 472 a 484, describe la síntesis y prueba de 4(5)-aril-2-amino-1H-imidazoles, 4,5-difenil-2-amino-1H-imidazoles y 4(5)-fenil-2-aminoimidazoles sustituidos en N1 para el efecto antagonista contra la formación de biopelículas mediante *Salmonella Typhimurium* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Reda F.M. Elshaarawy et al., 'Toward new classes of potent antibiotics: Synthesis and antimicrobial activity of novel metallosaldach-imidazolium salts', European Journal of Medicinal Chemistry, vol. 75, 21 de marzo de 2014, 31-42, describe sales de imidazolio unidas a la estructura de *N,N*-bis(saliciliden)-(\pm)-*trans*-1,2-diaminociclohexano (saldach) para la síntesis de los complejos mononucleares correspondientes con iones Mn(III) y Fe(III).

La patente internacional WO 2015/173788 A1 describe un inhibidor de MEK, un inhibidor de p38 y/o un inhibidor de NFkB para su uso en un método para la profilaxis y/o el tratamiento de una coinfección que comprende una infección bacteriana y una infección por virus de la gripe o una infección bacteriana sola.

Las cepas Gram-negativas resistentes a antibióticos, tales como *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas, por ejemplo *Escherichia coli* NDM-1 (metalo- β -lactamasa de New Delhi) y *Klebsiella pneumoniae* son difíciles de tratar y se vuelven cada vez más virulentas. Además, se han identificado nuevas cepas hipervirulentas, resistentes a múltiples fármacos y altamente transmisibles, emergentes de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenémicos asociadas con brotes fatales, por ejemplo, cepas hipervirulentas de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenémicos ST11. Dichas cepas son resistentes a los antibióticos recomendados previamente y actualmente y son ahora un importante problema global de salud pública.

Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos compuestos antibacterianos que puedan proporcionar un tratamiento eficaz de una manera fiable, particularmente para infecciones de *Enterobacteriaceae* que implican agentes de infección resistentes a múltiples fármacos. Existe adicionalmente una necesidad para la provisión de fármacos antibióticos que puedan evitar o reducir los efectos secundarios asociados con compuestos antibacterianos conocidos.

Es un objeto de los aspectos de la presente invención proporcionar una solución a los problemas mencionados anteriormente u otros problemas.

Compendio de la invención

Según la presente invención, se proporciona un compuesto según la reivindicación 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la invención como se definió anteriormente, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia o profilaxis de una infección con, o enfermedad causada por, *Enterobacteriaceae*.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de la invención como se definió anteriormente, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección con, o una enfermedad causada por, *Enterobacteriaceae*.

- 5 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de la invención como se definió anteriormente, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de la invención como se definió anteriormente, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una infección con, o una enfermedad causada por, *Enterobacteriaceae*.

- 10 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición bactericida o bacteriostática de *Enterobacteriaceae* que comprende un compuesto o composición de la invención tal como se definió anteriormente.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se definió anteriormente y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 15 Los compuestos de la invención como se definieron anteriormente tienen actividad bactericida y/o bacteriostática contra *Enterobacteriaceae* y se pueden usar en el tratamiento o profilaxis de una infección con, o una enfermedad causada por, *Enterobacteriaceae*.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de la infección con, o la enfermedad causada por la bacteria *Enterobacteriaceae* según la reivindicación 8, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Definiciones

Cuando se usan en la presente memoria y a menos que se indique específicamente lo contrario, los siguientes términos pretenden tener los siguientes significados además de cualquier significado más amplio (o más estrecho) que los términos pudieran disfrutar en la técnica:

- 25 A menos que el contexto requiera lo contrario, el uso en la presente memoria del singular debe leerse como que incluye el plural y viceversa. El término "un" o "una" usado en relación con una entidad debe leerse para referirse a una o más de esa entidad. Como tal, los términos "un" (o "una"), "uno o más" y "al menos uno" se usan indistintamente en la presente memoria.

- 30 Como se usa en la presente memoria, el término "comprenden", o variaciones de los mismos tales como "comprende" o "que comprende", deben leerse para indicar la inclusión de cualquier número entero (por ejemplo, un rasgo, elemento, característica, propiedad, etapa de método/proceso o limitación) o grupo de números enteros (por ejemplo, rasgos, elementos, características, propiedades, etapas de método/proceso o limitaciones) enumerado pero no la exclusión de cualquier otro número entero o grupo de números enteros. Por lo tanto, como se usa en la presente memoria, el término "que comprende" es inclusivo o abierto y no excluye números enteros o etapas de método/proceso adicionales, no mencionados.

- 35 Como se usa en la presente memoria, el término "que consiste en" se usa para indicar la presencia del número entero (por ejemplo, un rasgo, elemento, característica, propiedad, etapa del método/proceso o limitación) o grupo de números enteros (por ejemplo, rasgos, elementos, características, propiedades, etapas del método/proceso o limitaciones) enumerado solo.

- 40 Como se usa en la presente memoria, el término "enfermedad" se usa para definir cualquier condición anormal que afecte negativamente a la función fisiológica y está asociada con síntomas específicos. El término se usa ampliamente para englobar cualquier trastorno, dolencia, anomalía, patología, enfermedad, condición o síndrome en el que la función fisiológica se ve afectada independientemente de la naturaleza de la etiología (o de hecho si se establece la base etiológica para la enfermedad). Por lo tanto, engloba condiciones que surgen de traumatismo, lesión, cirugía, ablación radiológica, envenenamiento o deficiencias nutricionales.

- 45 Como se usa en la presente memoria, el término "enfermedad bacteriana" se refiere a cualquier enfermedad que implica (por ejemplo, está causada, exacerbada, asociada con o caracterizada por la presencia de) una bacteria que reside y/o se replica en el cuerpo y/o células de un sujeto. Por lo tanto, el término incluye enfermedades causadas o exacerbadas por toxinas bacterianas (que también pueden denominarse en la presente memoria como "intoxicación bacteriana").

- 50 Como se usa en la presente memoria, el término "infección bacteriana" se usa para definir una condición en la que un sujeto está infectado con una bacteria. La infección puede ser sintomática o asintomática. En el primer caso, el sujeto puede identificarse como infectado en base a criterios de diagnóstico establecidos. En el último caso, el sujeto puede identificarse como infectado en base a diversas pruebas, que incluyen, por ejemplo, pruebas bioquímicas, pruebas serológicas, cultivo microbiológico y/o microscopía.

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

Como se usa en la presente memoria, el término "tratamiento" o "que trata" 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(s) causa(s) (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.

Adicionalmente, los términos "tratamiento" o "que trata" 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".

El término "sujeto" (que debe leerse para incluir "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, pero no se limitan a, seres humanos, animales domésticos, animales de granja, animales de zoológico, animales para deportes, animales de compañía tales como perros, gatos, cobayas, conejos, ratas, ratones, caballos, ganado vacuno, vacas; primates tales como simios, monos, orangutanes y chimpancés; cánidos tales como perros y lobos; félidos tales como gatos, leones y tigres; équidos tales como caballos, burros y cebras; animales para alimentación tales como vacas, cerdos y ovejas; ungulados tales como ciervos y jirafas; roedores tales como ratones, ratas, hámsteres y cobayas; etcétera. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano, por ejemplo un ser humano lactante o un ser humano geriátrico.

Los términos "bacteria Gram negativa" y "bacteria Gram positiva" son términos de la técnica que definen dos clases distintas de bacterias en base a ciertas características de tinción de la pared celular.

Como se usa en la presente memoria, el término "combinación", como se aplica a dos o más compuestos y/o agentes (también denominados en la presente memoria 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 en consecuencia.

La asociación de los dos o más compuestos/agentes en una combinación puede ser física o no física. Los ejemplos de compuestos/agentes combinados físicamente asociados incluyen:

composiciones (por ejemplo, formulaciones unitarias) que comprenden los dos o más compuestos/agentes mezclados (por ejemplo, dentro de la misma dosis unitaria);

composiciones que comprenden el material en el que dos o más compuestos/agentes están químicamente/fisicoquímicamente unidos (por ejemplo, por reticulación, aglomeración molecular o unión a un resto de vehículo común);

composiciones que comprenden el material en el que los dos o más compuestos/agentes están coempaquetados químicamente/fisicoquímicamente (por ejemplo, dispuestos sobre o dentro de vesículas lipídicas, partículas (por ejemplo, micro o nanopartículas) o gotitas de emulsión);

kits farmacéuticos, paquetes farmacéuticos o paquetes de pacientes en los que los dos o más compuestos/agentes están empaquetados o presentados conjuntamente (por ejemplo, como parte de una serie de dosis unitarias);

Los ejemplos de compuestos/agentes combinados no asociados físicamente incluyen:

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;

material (por ejemplo, una formulación no unitaria) que comprende al menos uno de los dos o más compuestos/agentes junto con instrucciones para terapia de combinación 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 la que se ha(n) administrado (o se van a administrar) el (los) otro(s) de los dos o más compuestos/agentes;

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 (los) otro(s) de los dos o más compuestos/agentes.

Como se usa en la presente memoria, el término "terapia de combinación" pretende definir terapias que comprenden el uso de una combinación de dos o más compuestos/agentes (como se definió anteriormente). Por lo tanto, las

referencias a "terapia de combinación", "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 global. Como tal, la posología de cada uno de los dos o más compuestos/agentes puede diferir: cada uno se puede administrar al mismo tiempo o en momentos diferentes. Por lo tanto, se apreciará que los compuestos/agentes de la combinación se pueden administrar 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). Simultáneamente, en la misma formulación es como una formulación unitaria, mientras que simultáneamente en diferentes formulaciones farmacéuticas es no unitaria. También se puede administrar cada uno de los dos o más compuestos/agentes en una terapia de combinación a través de una ruta diferente y/o según un régimen/duración de dosificación diferente.

Como se usa en la presente memoria, el término "kit farmacéutico" define una variedad de una o más dosis unitarias de una composición farmacéutica junto con medios de dosificación (por ejemplo, dispositivo de medición) y/o medios de administración (por ejemplo, inhalador o jeringa), opcionalmente todos contenidos dentro de un envase externo común. En kits farmacéuticos que comprenden una combinación de dos o más compuestos/agentes, los compuestos/agentes individuales pueden ser formulaciones unitarias o no unitarias. La(s) dosis unitaria(s) puede(n) estar contenida(s) dentro de un blíster. El kit farmacéutico puede comprender además opcionalmente instrucciones de uso.

Como se usa en la presente memoria, el término "envase farmacéutico" define una serie de una o más dosis unitarias de una composición farmacéutica, opcionalmente contenidas dentro de un envase externo común. En envases farmacéuticos que comprenden una combinación de dos o más compuestos/agentes, los compuestos/agentes individuales pueden ser formulaciones unitarias o no unitarias. La dosis(s) unitaria puede estar contenida dentro de un envase de blíster. El envase farmacéutico puede comprender además opcionalmente instrucciones de uso.

Como se usa en la presente memoria, el término "envase para pacientes" define un envase, prescrito para un paciente, que contiene composiciones farmacéuticas durante todo el curso del tratamiento. Los envases para pacientes contienen usualmente uno o más blíster(es). Los envases para pacientes tienen una ventaja sobre las prescripciones tradicionales, en las que un farmacéutico divide el suministro de un producto farmacéutico de un paciente de un suministro a granel, porque el paciente siempre tiene acceso al prospecto contenido en el envase para pacientes, que normalmente falta en las prescripciones para pacientes. Se ha demostrado que la inclusión de un prospecto mejora el cumplimiento del paciente con las instrucciones del médico. Las combinaciones de la invención pueden producir un efecto terapéuticamente eficaz respecto al efecto terapéutico de los compuestos/agentes individuales cuando se administran por separado.

Como se usa en la presente memoria, una "cantidad eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto define una cantidad que puede administrarse a un sujeto sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, pero una que sea suficiente para proporcionar el efecto deseado, por ejemplo, el tratamiento o profilaxis manifestado por una mejora permanente o 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 eficaz exacta, los expertos en la técnica serán capaces de determinar una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual usando experimentación rutinaria y conocimiento general de los antecedentes. Un resultado terapéutico en este contexto incluye erradicación o disminución de síntomas, dolor o malestar reducido, supervivencia prolongada, movilidad mejorada y otros marcadores de mejora clínica. No es necesario que el resultado terapéutico sea una curación completa.

Como se usa en la presente memoria, una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado profiláctico deseado. Normalmente, puesto que se usa una dosis profiláctica en sujetos antes de o en una etapa anterior de la enfermedad, la cantidad profilácticamente eficaz será menor que la cantidad terapéuticamente eficaz.

El término "agente adyuvante" como se usa en la presente memoria pretende definir cualquier compuesto o composición que proporcione una combinación eficaz (como se define en la presente memoria) cuando se combina con un compuesto de la invención. El agente o tratamiento adyuvante puede contribuir por lo tanto a la eficacia (por ejemplo, produciendo un efecto sinérgico o aditivo o potenciando la actividad del compuesto de la invención).

El término "eficaz" incluye efectos ventajosos tales como aditividad, sinergia, efectos secundarios reducidos, toxicidad reducida o rendimiento o actividad mejorados. Ventajosamente, un efecto eficaz puede permitir que se administren dosis menores de cada uno o cualquiera de los componentes a un paciente, disminuyendo de este modo la toxicidad, mientras 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 individualmente. Un efecto aditivo en el presente contexto se refiere a un efecto terapéutico producido por la combinación que es mayor que el efecto terapéutico de cualquiera de los componentes de la combinación cuando se presenta individualmente.

El término "coadyuvante" como se aplica al uso de los compuestos y composiciones de la invención en terapia o profilaxis define usos en los que los materiales se administran junto con uno o más de otros fármacos, intervenciones,

regímenes o tratamientos (tales como cirugía y/o irradiación). Tales terapias adyuvantes pueden comprender la administración/aplicación simultánea, separada o secuencial de los materiales de la invención y del (de los) otro(s) tratamiento(es). Por lo tanto, en algunas realizaciones, el uso adyuvante de los materiales de la invención se refleja en la formulación de las composiciones farmacéuticas de la invención. Por ejemplo, el uso adyuvante puede reflejarse en una dosis unitaria específica, o en formulaciones en las que el compuesto de la invención está presente en la mezcla con el (los) otro(s) fármaco(s) con el que va a usarse de forma adyuvante (o bien asociado físicamente con el (los) otro(s) fármaco(s) dentro de una única dosis unitaria). En otras realizaciones, el uso adyuvante de los compuestos o composiciones de la invención puede reflejarse en la composición de los kits farmacéuticos de la invención, en donde el compuesto de la invención está coempaquetado (por ejemplo, como parte de una serie de dosis unitarias) con el (los) otro(s) fármaco(s) con el que va a usarse de forma adyuvante. En otras realizaciones más, el uso adyuvante de los compuestos de la invención puede reflejarse en el contenido de la información y/o instrucciones coempaquetadas con el compuesto relacionado con la formulación y/o posología.

El término "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se aplica a los compuestos de la invención, define cualquier sal de adición de ácido orgánico o inorgánico no tóxica de la base libre que sea adecuada para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas y que sean acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son bien conocidas en la técnica. Son ejemplos las sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico), ácidos carboxílicos orgánicos (por ejemplo ácido acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, dihidroximaleico, benzoico, fenilacético, 4-aminobenzoico, 4-hidroxibenzoico, antranílico, cinámico, salicílico, 2-fenoxibenzoico, 2-acetoxibenzoico y mandélico) y ácidos sulfónicos orgánicos (por ejemplo ácido metanosulfónico y ácido *p*-toluensulfónico).

En su aspecto más amplio, la presente invención contempla todos los isómeros ópticos, formas racémicas y diaestereoisómeros de los compuestos descritos en la presente memoria. Los expertos en la técnica apreciarán que, debido a los átomos de carbono sustituidos asimétricamente 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 presente invención, se pretende que todas las formas de dicho isómero o isómeros, incluyendo enantiómeros y diastereoisómeros, estén cubiertas en la presente memoria. Los compuestos de la invención que contienen un centro quiral (o múltiples centros quirales) pueden usarse como una mezcla racémica, una mezcla enantioméricamente enriquecida, o la mezcla racémica puede separarse usando técnicas bien conocidas y puede usarse un enantiómero individual solo. Por lo tanto, las referencias a compuestos particulares de la presente invención engloban los productos como una mezcla de diastereoisómeros, como diastereoisómeros individuales, como una mezcla de enantiómeros así como en forma de enantiómeros individuales.

Por lo tanto, la presente invención contempla todos los isómeros ópticos y formas racémicas de los mismos de los compuestos de la invención, y a menos que se indique lo contrario (por ejemplo, mediante el uso de fórmulas estructurales de cuña discontinua) los compuestos mostrados en la presente memoria pretenden englobar todos los isómeros ópticos posibles de los compuestos representados de este modo. En los casos donde la forma estereoquímica del compuesto es importante para la utilidad farmacéutica, la invención contempla el uso de un eutómero aislado.

El término "fármaco aprobado", como se usa en la presente memoria, se refiere a un fármaco que ha sido aprobado por la administración de alimentos y fármacos de EE. UU. (US FDA) o la agencia europea del medicamento (EMA) antes del 1 de octubre de 2016.

El término "cepas resistentes", como se usa en la presente memoria, se refiere a cepas de bacterias que han mostrado resistencia o no susceptibilidad a uno o más fármacos antibacterianos conocidos. Una "cepa no susceptible" es una en la que la MIC (concentración inhibidora mínima) de un compuesto o clase de compuestos dado 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 antibióticos de β -lactama, cepas que no son susceptibles a una o más fluoroquinolonas y/o cepas que no son susceptibles a uno o más antibióticos distintos (es decir, antibióticos distintos de las β -lactamas y fluoroquinolonas). En ciertas realizaciones, el término "resistente" puede referirse a uno en el que la MIC de un compuesto o clase de compuestos dado para esa cepa se ha desplazado a un número significativamente mayor que para las cepas susceptibles correspondientes. Se podría decir que una cepa bacteriana es resistente a un antibiótico dado cuando se inhibe *in vitro* mediante una concentración de este fármaco que está asociada con una alta probabilidad de fallo terapéutico.

El término "resistente a múltiples fármacos", como se usa en la presente memoria, se refiere a organismos, tales como bacterias Gram negativas altamente resistentes (por ejemplo, *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas), que muestra resistencia *in vitro* a más de un agente antimicrobiano. Dichos organismos pueden ser resistentes a todos los agentes antimicrobianos disponibles actualmente o permanecer susceptibles solo a agentes antimicrobianos más antiguos, potencialmente más tóxicos.

El término "hipervirulento" como se usa en la presente memoria, se refiere a organismos que son excepcionalmente virulentos, generalmente como resultado de la adquisición de un plásmido de virulencia. Dichos organismos son

capaces de producir enfermedad grave. Para completar, "virulento" se refiere a organismos capaces de producir efectos y enfermedades extremadamente graves o perjudiciales.

El término "enfermedad micobacteriana" define cualquier enfermedad, trastorno, patología, síntoma, condición clínica o síndrome en el que bacterias del género *Mycobacterium* (es decir, micobacterias) actúan como agentes etiológicos o en los que está implicada, detectada o involucrada la infección con micobacterias. Puede tratarse cualquier infección micobacteriana, incluyendo aquellas en las que están implicadas las bacterias del complejo *Mycobacterium avium* (MAC). Este término define una clase de bacterias relacionadas genéticamente que pertenecen al género *Mycobacterium* e incluye *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 micobacteriana esté causada por una micobacteria seleccionada de: *Mycobacterium tuberculosis*, *M. abscessus*, *M. leprae*, *M. bovis*, *M. kansasii*, *M. chelonae*, *M. africanum*, *M. canettii* y *M. microti*. El término incluye por lo tanto las diversas formas de TB, lepra, linfadenitis pediátrica y úlceras de piel micobacterianas. Por lo tanto, el término cubre condiciones micobacterianas que surgen de o están asociadas con la infección por micobacterias no tuberculosas así como micobacterias tuberculosas.

Todas las referencias a compuestos químicos particulares en la presente memoria deben interpretarse como que cubren los compuestos *per se*, y además, cuando sea apropiado, las sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "alquilo C₁₋₄" denota un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Para partes del intervalo alquilo C₁₋₄, todos los subgrupos del mismo están contemplados, tales como alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₂, alquilo C₂₋₄, alquilo C₂₋₃ y alquilo C₃₋₄. Ejemplos de dicho alquilo C₁₋₄ incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

El término "alquileo C₁₋₃" denota una cadena hidrocarbonada saturada divalente lineal o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. La cadena de alquileo C₁₋₃ 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 dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. Ejemplos de radicales alquileo C₁₋₃ 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 "alquileo C₁₋₃", se contemplan todos los subgrupos del mismo, tales como alquileo C₁₋₂, alquileo C₁₋₃ o alquileo C₂₋₃.

El término "alcoxi C₁₋₄" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado que está unido al resto de la molécula por un átomo de oxígeno. Para partes del intervalo alcoxi C₁₋₄, todos los subgrupos del mismo están contemplados tales como alcoxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂, alcoxi C₂₋₄, alcoxi C₂₋₃ y alcoxi C₃₋₄. Ejemplos de dicho alcoxi C₁₋₄ incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.

El término "alquil C₁₋₄-X", en donde X es un sustituyente significa que un único sustituyente X está conectado a cualquier átomo de carbono de alquilo C₁₋₄. Dicho alquil C₁₋₄-X puede estar unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del alquilo C₁₋₄. El sustituyente X puede ser cualquier sustituyente, tal como alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₇. Ejemplos de grupos "alquil C₁₋₄-X" incluyen -CH₂CH₂OCH₃, y -C(H)(OCH₃)CH₃.

El término "-Salquilo C₁₋₄" significa que el alquilo C₁₋₄ está unido al resto de la molécula a través de un átomo S (azufre). Ejemplos de grupos "-Salquilo C₁₋₄" incluyen -SCH₂CH₃.

"Halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor y cloro, lo más preferiblemente flúor.

"Hidroxi" 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 *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 amina (-NH₂-) como un carboxilo (-COOH), además de una cadena lateral específica de cada aminoácido.

"Un catión de amonio cuaternario" se refiere a un ion cargado positivamente que tiene la estructura NR₄⁺, siendo R un grupo alquilo o arilo, no hidrógeno.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir, pero no es necesario, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre.

El término "cicloalquilo C₃₋₇" se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Ejemplos de dicho cicloalquilo C₃₋₇ incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y cicloheptenilo. Para partes del intervalo de "cicloalquilo C₃₋₇", se contemplan todos los subgrupos del mismo tales como cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, cicloalquilo C₃₋₄, cicloalquilo C₄₋₇, cicloalquilo C₄₋₆, cicloalquilo C₄₋₅, cicloalquilo C₅₋₇, cicloalquilo C₅₋₆ y cicloalquilo C₆₋₇.

Los términos "heterociclilo", "heterociclilo C₄₋₇" y "anillo heterocíclico" denotan un sistema de anillo monocíclico no aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado, preferiblemente totalmente saturado, que tiene de 4 a 7 átomos en el anillo, especialmente 5 o 6 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el anillo son distintos de carbono, tal como nitrógeno, azufre u oxígeno. Dicho sistema de anillo puede estar unido al resto de la molécula a través de un heteroátomo o un átomo de carbono del sistema de anillo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a piperidinilo, morfolinilo, homomorfolinilo, azepanilo, piperazinilo, oxopiperazinilo, diazepinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo y dihidropirrolilo.

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

Los términos "insaturado" y "parcialmente saturado" se refieren a anillos en donde la(s) estructura(s) del anillo contiene(n) átomos que comparten más de un enlace de valencia, es decir, el anillo contiene al menos un enlace múltiple, por ejemplo, un enlace C=C, C≡C o N=C. El término "totalmente saturado" se refiere a anillos donde no hay enlaces múltiples entre los átomos del anillo. Los grupos carbocíclicos saturados incluyen grupos cicloalquilo como se definen a continuación. Los grupos carbocíclicos parcialmente saturados incluyen grupos cicloalqueno como se definen más adelante.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos de 5, 6 y 7 miembros. Los grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos pueden estar unidos al resto de la molécula a través de un heteroátomo o un átomo de carbono del grupo heterocíclico. Los 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, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxano, tetrahidropirano (por ejemplo, 4-tetrahidropiranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina y *N*-alquilpiperazinas tales como *N*-metilpiperazina. Ejemplos adicionales incluyen tiomorfolina y su *S*-óxido y *S,S*-dióxido (particularmente tiomorfolina). Más ejemplos adicionales incluyen azetidina, piperidona, piperazona, y *N*-alquilpiperidinas tales como *N*-metilpiperidina.

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

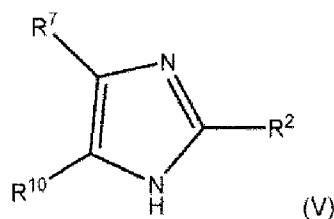
El término "bicíclico condensado", como se usa en la presente memoria, se refiere a compuestos bicíclicos en los que dos anillos comparten dos átomos de carbono adyacentes.

Se apreciará que un(os) grupo(s) químico(s) está(n) unido(s) al resto de la molécula por el átomo o grupo enumerado primero. En algunos casos, la característica "-" también denota la unión de grupos químicos entre sí, o al resto de la molécula.

El término "uno o más sustituyentes", se refiere preferiblemente a uno o dos sustituyentes, más preferiblemente a un sustituyente.

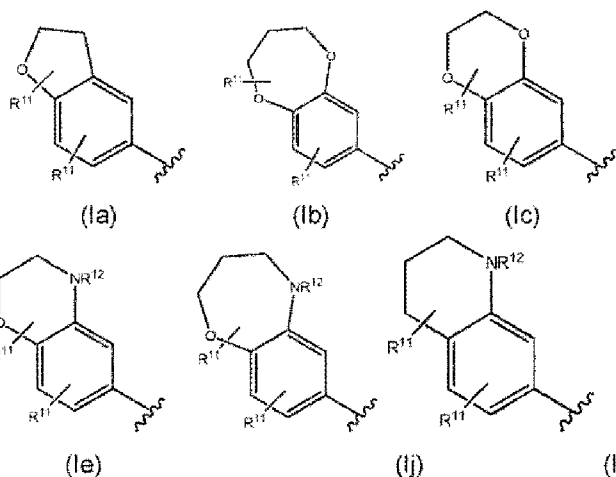
Descripción detallada

Según una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, 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} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4}-OR^{14}$, alquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , COalquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, 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, estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido 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 ;

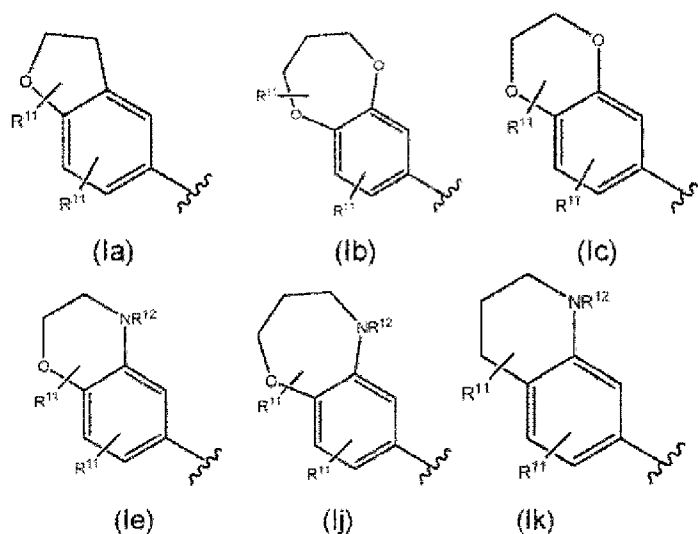
R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -hidroxilo, cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, y SO_2R^{13} , estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes 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, estando el fenilo opcionalmente sustituido 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 el fenilo está opcionalmente sustituido 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} , alquil $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4}-OR^{14}$, alquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , COalquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NH^{16}_4^+$), y el piridilo está opcionalmente sustituido 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} , alquil $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4}-OR^{14}$, alquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , COalquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, 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 donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de NH_2 , $NHMe$, alquilo C_{1-2} , $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2 cicloalquilo C_3 , Ocicloalquilo C_3 , OCF_3 e hidroxilo, y el piridilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Cl, F, NH_2 , $NHMe$, alquilo C_{1-2} , $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2 cicloalquilo C_3 , Ocicloalquilo C_3 , OCF_3 e hidroxilo. Más preferiblemente, el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de NH_2 , Me y alquilo C_{1-2} , y el piridilo está opcionalmente sustituido 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} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4}-OR^{14}$, alquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , COalquil C_{1-4} - $NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NR^{16}_4^+$);

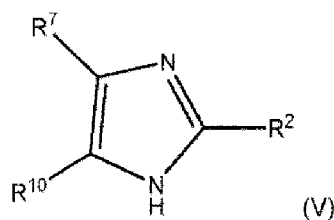
R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinilo),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

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -hidroxilo, cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, y SO_2R^{13} , estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido 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, estando el fenilo opcionalmente sustituido 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 .

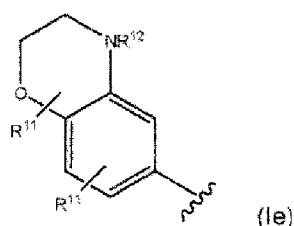
Preferiblemente, R^{10} es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Cl, F, NH_2 , $NHMe$, alquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2 cicloalquilo C_3 , Ocicloalquilo C_3 , OCF_3 e hidroxilo. Más preferiblemente, el piridilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Cl, F, NH_2 , $NHMe$ y alquilo C_{1-2} .

Según una realización adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula general (V):



en donde R^2 es NH_2 ;

R^7 es



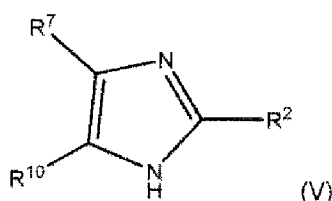
y cada R^{11} es hidrógeno y R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alquil $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4}-OR^{14}$ y alquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$;

5 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} , estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente con uno o varios 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, estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido 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

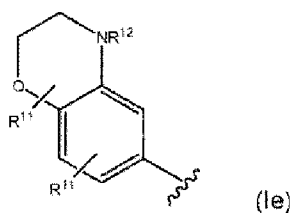
10 R^{10} es un grupo pirídilo, en donde el grupo pirídilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, NH_2 y metilo.

Según una realización adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula general (V):



15 en donde R^2 es NH_2 ;

R^7 es



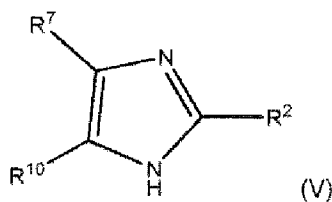
y cada R^{11} es hidrógeno y R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alquil $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4}-OR^{14}$ y alquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$;

20 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} , estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido eventualmente 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 ;

25 R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido 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

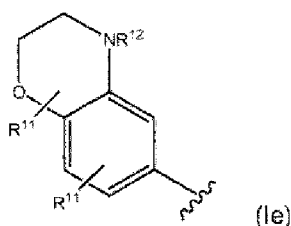
R^{10} es un grupo pirídilo, en donde el grupo pirídilo está opcionalmente sustituido con metilo.

Según una realización adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (V), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



30 en donde R^2 es NH_2 ;

R^7 es

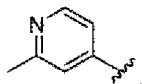


y cada R^{11} es hidrógeno y R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alquil $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4}-OR^{14}$ y alquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$;

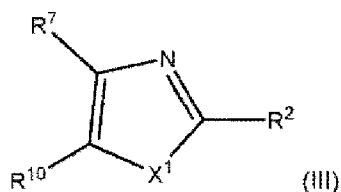
5 R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, y SO_2R^{13} , estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que 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, estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido 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 pirídilo sustituido con metilo, preferiblemente R^{10} es



15 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de infección con, o enfermedad causada por la bacteria *Enterobacteriaceae*, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, teniendo el compuesto para su uso la fórmula general (III):



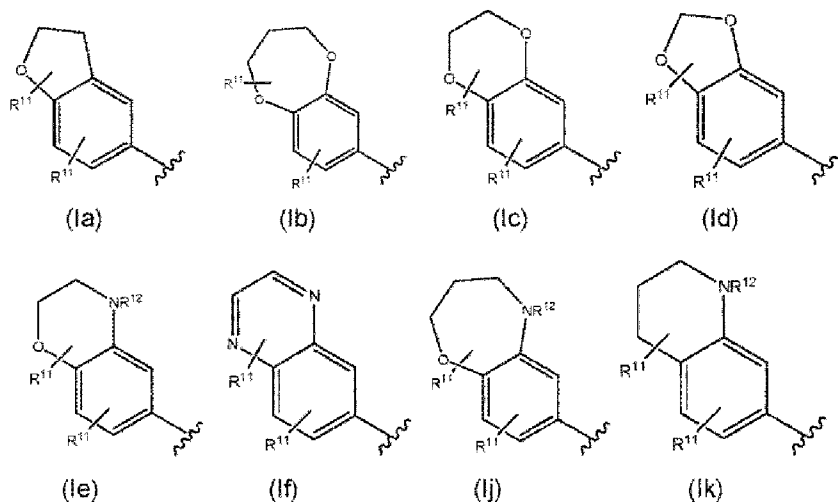
en donde

X^1 es NH;

R^2 es NHR^3 ;

20 R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo C_{1-3} ;

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} , alquil $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4}-OR^{14}$, alquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , COalquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NR^{16}_4^+$);

- 5 R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido 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 ;

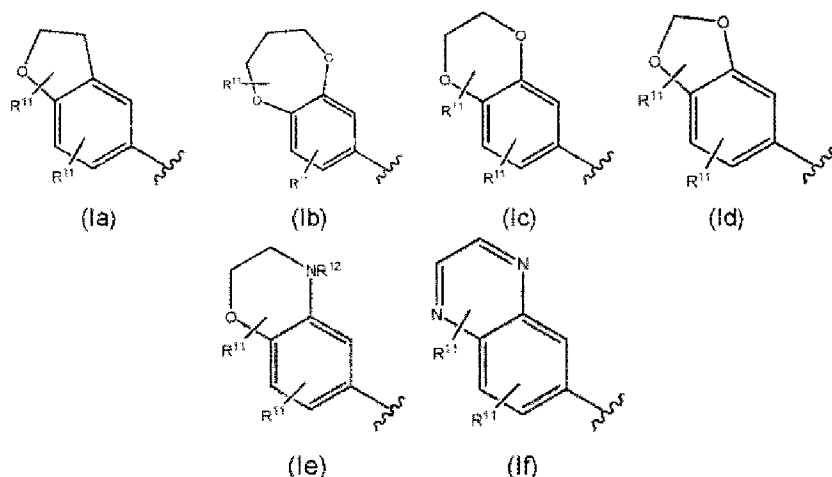
- 10 R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -hidroxilo, cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, y SO_2R^{13} , estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes 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, estando el fenilo opcionalmente sustituido 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^9 se selecciona del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, metilo, NH_2 , $NHMe$, y OH ;

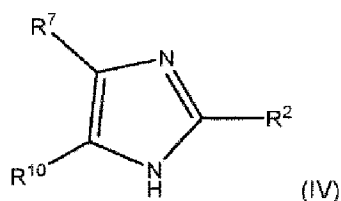
- 20 R^{10} se selecciona del grupo que consiste en fenilo y heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno de 6 miembros, y heterociclilo monocíclico que contiene nitrógeno de 6 miembros, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste 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} , alquil $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4}-OR^{14}$, alquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquil C_{1-4} - cicloalquilo C_{3-7} , COalquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NR^{16}_4^+$), y los grupos heteroarilo de 6 miembros y heterociclilo de 6 miembros están opcionalmente sustituidos 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} , alquil $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4}-OR^{14}$, alquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , COalquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NR^{16}_4^+$);

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



- 30 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 adicional del aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de infección con, o enfermedad causada por la bacteria *Enterobacteriaceae*, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, teniendo el compuesto para su uso la fórmula general (IV):

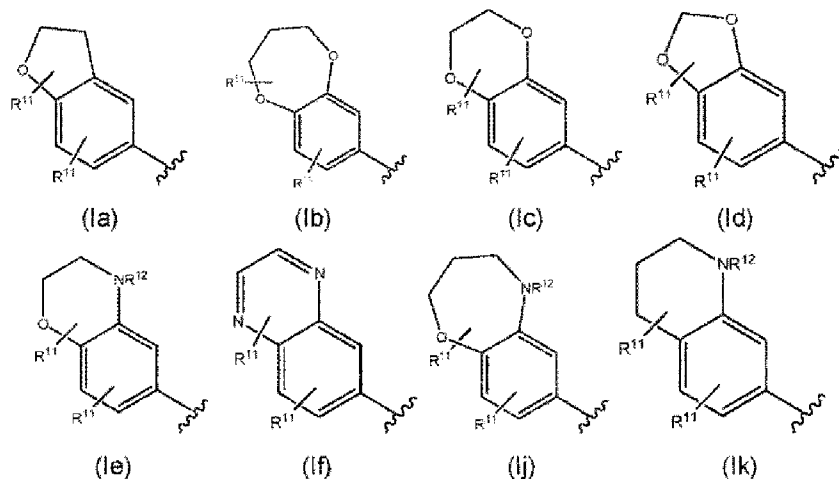


en donde

R² es NHR³;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo C₁₋₃;

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



en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, F, O (oxo), metilo y etilo; y R¹² se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄-CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄-OR¹⁴, alquil C₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇, COalquil C₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NR¹⁶₄⁺);

R¹³ se selecciona de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³;

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

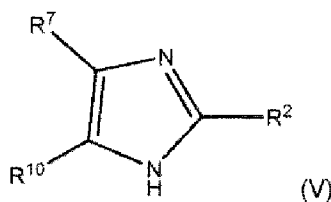
Los grupos R¹⁶ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₄ y fenilo, estando el fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³

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

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo y piridinona, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, O (oxo), S (sulfinilo), CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxilo, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄-CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄-OR¹⁴, alquil C₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇, COalquil C₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NR¹⁶₄⁺), y el piridilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, O (oxo), S (sulfinilo), alcoxi C₁₋₄, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxilo, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄-CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄-OR¹⁴, alquil C₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇, COalquil C₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NR¹⁶₄⁺).

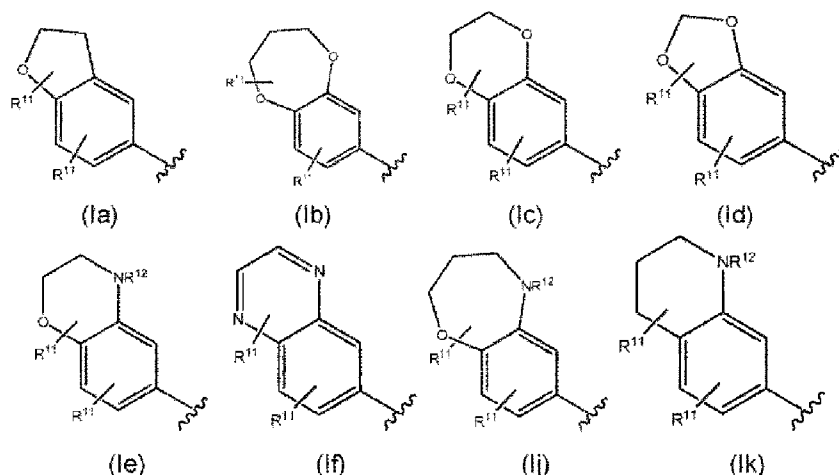
Preferiblemente, R² es NH₂ en las realizaciones anteriores del aspecto adicional de la presente invención para el compuesto para su uso en el tratamiento de infección con, o enfermedad causada por la bacteria *Enterobacteriaceae*, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Según una realización adicional del aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de infección con, o enfermedad causada por la bacteria *Enterobacteriaceae*, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, teniendo el compuesto para su uso la fórmula general (V):



en donde R^2 es NH_2 ;

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} , alquil $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4}-OR^{14}$, alquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , COalquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, 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, estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido 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 ;

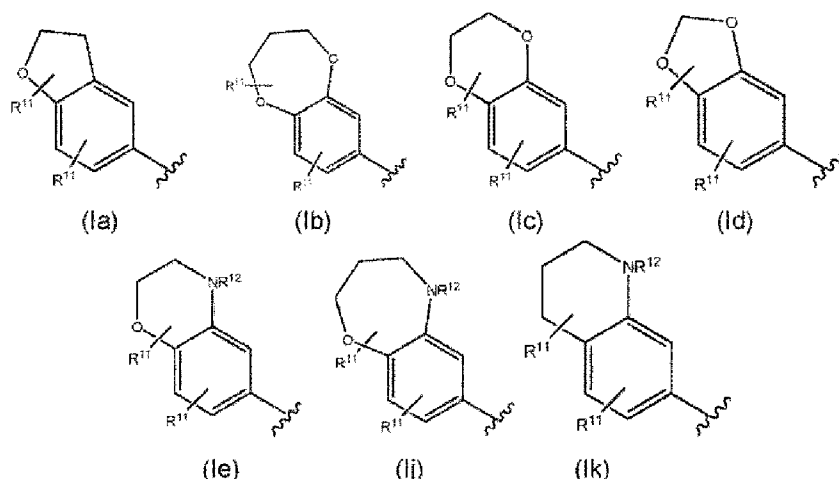
R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -hidroxilo, cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, y SO_2R^{13} , estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes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

- 15 Los grupos R^{16} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} y fenilo, estando el fenilo opcionalmente sustituido 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

20 R^{10} se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido 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} , alquil $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4}-OR^{14}$, alquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , COalquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NR^{16}_4^+$), y el piridilo está opcionalmente sustituido 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} , alquil $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4}-OR^{14}$, alquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , COalquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NR^{16}_4^+$).

30 Preferiblemente, para el compuesto para su uso en el tratamiento de infección con, o enfermedad causada por la bacteria *Enterobacteriaceae*, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{10} se selecciona del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en NH_2 , $NHMe$, alquil C_{1-2} , $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2 cicloalquilo C_3 , Ocicloalquilo C_3 , OCF_3 e hidroxilo, y piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, NH_2 , $NHMe$, alquil C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2 cicloalquilo C_3 , Ocicloalquilo C_3 , OCF_3 e hidroxilo; preferiblemente el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en NH_2 , $NHMe$ y alquil C_{1-2} , y el grupo piridilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, NH_2 , $NHMe$ y alquil C_{1-2} .

- 35 Preferiblemente, para el compuesto para su uso en el tratamiento de infección con, o enfermedad causada por la bacteria *Enterobacteriaceae*, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^7 es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en:



en donde cada R¹¹ es hidrógeno y R¹² se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄-CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄-OR¹⁴, alquil C₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇, COalquil C₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NR¹⁶₄⁺);

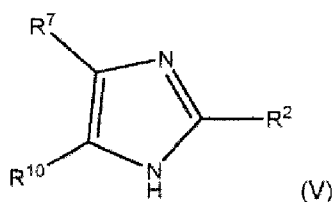
R¹³ se selecciona de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³;

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

Los grupos R¹⁶ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₄ y fenilo, estando el fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³.

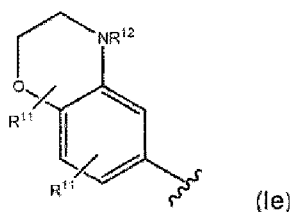
Preferiblemente, para el compuesto para su uso en el tratamiento de infección con, o enfermedad causada por la bacteria *Enterobacteriaceae*, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R¹⁰ es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Cl, F, NH₂, NHMe, alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, CONH₂, CONHMe, CONMe₂, OCH₂cicloalquilo C₃, Ocicloalquilo C₃, OCF₃ e hidroxilo. Más preferiblemente, el piridilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Cl, F, NH₂, NHMe y alquilo C₁₋₂.

Según una realización adicional del aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de infección con, o enfermedad causada por la bacteria *Enterobacteriaceae*, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, teniendo el compuesto para su uso la fórmula general (V):



en donde R² es NH₂;

R⁷ es



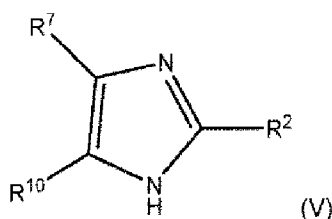
y cada R¹¹ es hidrógeno y R¹² se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alquil C₁₋₄-CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄-OR¹⁴ y alquil C₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵;

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

- 5 R¹³ se selecciona de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³; y

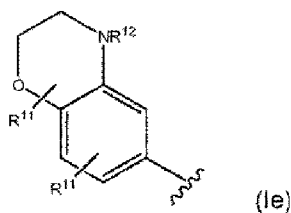
R¹⁰ es un grupo piridilo, en donde el grupo piridilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, NH₂ y metilo.

- 10 Según una realización adicional del aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de infección con, o enfermedad causada por la bacteria *Enterobacteriaceae*, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, teniendo el compuesto para su uso la fórmula general (V):



en donde R² es NH₂;

- 15 R⁷ es



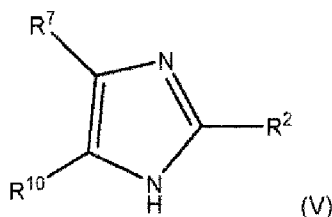
y cada R¹¹ es hidrógeno y R¹² se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alquil C₁₋₄-CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄-OR¹⁴ y alquil C₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵;

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

- 25 R¹³ se selecciona de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³; y

R¹⁰ es un grupo piridilo, en donde el grupo piridilo está opcionalmente sustituido con metilo.

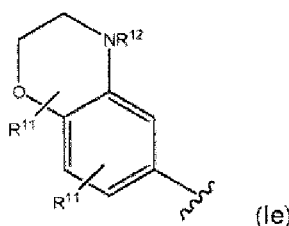
Según una realización adicional del aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de infección con, o enfermedad causada por la bacteria *Enterobacteriaceae*, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, teniendo el compuesto para su uso la fórmula general (V):



- 30

en donde R² es NH₂;

R⁷ es

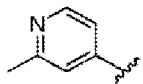


y cada R¹¹ es hidrógeno y R¹² se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alquil C₁₋₄-CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄-OR¹⁴ y alquil C₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵;

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

R¹³ se selecciona de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³; y

R¹⁰ es un grupo pirídilo sustituido con metilo, preferiblemente R¹⁰ es



Usos médicos, métodos de tratamiento y formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de fórmula general (III), (IV) y (V), o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse en el tratamiento de infecciones bacterianas y enfermedades causadas por *Enterobacteriaceae*. Por lo tanto, la invención contempla los compuestos como se describen en la presente memoria para su uso en medicina (por ejemplo, para su uso en el tratamiento o profilaxis), métodos de tratamiento o profilaxis médicos que implican la administración de los compuestos como se describen en la presente memoria, así como composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos como se describen en la presente memoria.

Los compuestos de fórmula general (III), (IV) y (V), o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden tener actividad bacteriostática o bactericida contra *Enterobacteriaceae*.

Los compuestos de fórmula general (III), (IV) y (V), o las sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden dirigirse a una o más bacterias de los siguientes géneros *Enterobacteriaceae*: *Arsenophonus*, *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*, *Pectobacterium*, *Phaseolibacter*, *Photorhabdus*, *Plesiomonas*, *Pluralibacter*, *Pragia*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudocitrobacter*, *Rahnella*, *Raoultella*, *Rosenbergiella*, *Rouxsiella*, *Saccharobacter*, *Salmonella*, *Samsonia*, *Serratia*, *Shigella*, *Shimwellia*, *Siccibacter*, *Sodalis*, *Tatumella*, *Thorsellia*, *Trabulsiella*, *Wigglesworthia*, *Xenorhabdus*, *Yersinia* y *Yokenella*.

Los compuestos de fórmula general (III), (IV) y (V), o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, son particularmente eficaces en el tratamiento de infecciones causadas por *Enterobacteriaceae*.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula general (III), (IV) y (V), o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para tratar infecciones causadas por *Enterobacteriaceae* que se presentan en forma de una biopelícula.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula general (III), (IV) y (V), o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden usarse en el tratamiento de otras condiciones tratables eliminando o reduciendo una infección de *Enterobacteriaceae*. En este caso, actuarán de una manera secundaria junto con, por ejemplo, un agente quimioterapéutico usado en el tratamiento del cáncer.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula general (III), (IV) y (V), o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse en el tratamiento del cuerpo humano. Pueden usarse en el tratamiento del cuerpo animal. En particular, los compuestos de fórmula general (III), (IV) y (V), o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para tratar animales comerciales tales como ganado. Alternativamente, los compuestos de fórmula general (III), (IV) y (V), o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para tratar animales de compañía tales como gatos, perros, etc.

La enfermedad o infección por *Enterobacteriaceae* puede implicar intoxicación con una o más toxinas bacterianas, incluyendo por ejemplo endotoxinas, exotoxinas y/o enzimas tóxicas. Por lo tanto, los compuestos de fórmula general (III), (IV) y (V), o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, encuentran aplicación en el tratamiento de la intoxicación por *Enterobacteriaceae*. En dichas realizaciones, se prefiere el tratamiento de intoxicación con endotoxinas, exotoxinas y/o enzimas tóxicas bacterianas, por ejemplo con endotoxinas, exotoxinas y/o enzimas tóxicas producidas por *Enterobacteriaceae*.

Preferiblemente, para los compuestos de fórmula general (III), (IV) y (V), o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, la dosificación 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 (III), (IV) y (V), o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra por vía oral, entonces la dosificación diaria del compuesto de la invención puede estar en el intervalo 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 (III), (IV) y (V), o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos variará naturalmente según la naturaleza y gravedad de las condiciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, según principios bien conocidos de medicina.

Se espera que los niveles de dosificación, la frecuencia de la dosis y las duraciones del tratamiento de los compuestos de fórmula general (III), (IV) y (V), o las sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos difieran dependiendo de la formulación y la indicación clínica, la edad y las condiciones médicas comórbidas del paciente. Se espera que la duración estándar del tratamiento con compuestos de fórmula general (III), (IV) y (V), o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos varíe entre uno y siete días para la mayoría de las indicaciones clínicas. Puede ser necesario prolongar la duración del tratamiento más allá de siete días en casos de infecciones recurrentes o infecciones asociadas con tejidos o materiales implantados a los que hay un pobre suministro de sangre incluyendo huesos/articulaciones, tracto respiratorio, endocardio y tejidos dentales.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula general (III), (IV) y (V), o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden tomar cualquier forma. Pueden ser sintéticos, purificados o aislados a partir de fuentes naturales usando técnicas descritas en la técnica.

Los compuestos de fórmula general (III), (IV) y (V) pueden obtenerse, almacenarse y/o administrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables ilustrativas se preparan a partir de ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, *p*-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluensulfónico, 2-hidroxi-etanosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, algénico, β -hidroxibutírico, galactárico y galacturónico.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de iones metálicos y sales de iones orgánicos. Las sales de iones metálicos incluyen, pero no se limitan a, sales de metales alcalinos (grupo Ia) apropiadas, sales de metales alcalinotérreos (grupo IIa) y otros iones metálicos fisiológicamente aceptables. Dichas sales pueden prepararse a partir de iones de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Las sales orgánicas pueden prepararse a partir de aminas terciarias y sales de amonio cuaternario, que incluyen en parte, trimetilamina, dietilamina, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaina. Todas las sales anteriores pueden prepararse por los expertos en la técnica por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen en, por ejemplo, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula general (III), (IV) y (V), o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, se formulan como una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir estabilizantes, antioxidantes, colorantes y diluyentes. Los vehículos y aditivos farmacéuticamente aceptables se eligen de manera que se minimicen los efectos secundarios del compuesto farmacéutico y el rendimiento del compuesto no se vea comprometido en tal medida que el tratamiento sea ineficaz.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse enteralmente y/o parenteralmente. La vía oral (intragástrica) es una vía de administración típica. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden estar en formas de dosificación sólidas, que incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras y gránulos, que pueden prepararse con revestimientos y cubiertas, tales como revestimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. La administración parenteral incluye las vías subcutánea, intramuscular, intradérmica, intravenosa y otras vías conocidas en la técnica. La administración entérica incluye disolución, comprimidos, cápsulas

de liberación sostenida, cápsulas recubiertas entéricamente y jarabes. Cuando se administra, la composición farmacéutica puede estar a o cerca de la temperatura corporal.

Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas 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 sabrosas. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico, agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico, agentes ligantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas, por ejemplo para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde los ingredientes activos se mezclan con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde los ingredientes activos están presentes como tal, o mezclados con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, 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 sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser fosfátidos que existen de forma natural, 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 heptadecaetilenoxicetanol 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 polioxietilensorbitán. 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 más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina. Los vehículos acuosos adecuados incluyen disolución de Ringer y cloruro sódico isotónico. Las suspensiones acuosas según la invención pueden incluir agentes de suspensión tales como derivados de celulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona y goma de tragacanto, y un agente humectante tal como lecitina. Los conservantes adecuados para suspensiones acuosas incluyen *p*-hidroxibenzoato de etilo y *n*-propilo.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo los ingredientes activos en un ácido graso omega-3, un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico.

Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los descritos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una 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 por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por 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. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula general (III), (IV) y (V), o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden administrar 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 según la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados tales como los mencionados anteriormente u otros agentes aceptables. Una preparación inyectable estéril puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo 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 disoluciones para nebulizadores, o por vía rectal, en forma de supositorios preparados mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ordinaria, pero líquido a temperatura rectal" y que por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles. La presente invención también engloba la administración bucal y sublingual, que incluye la administración en forma de pastillas para chupar, pastillas o una goma masticable que comprende los compuestos descritos en la presente memoria. Los compuestos pueden depositarse en una base aromatizada, normalmente sacarosa, y goma arábica o tragacanto.

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

Los sistemas de administración tópica también están englobados por la presente invención e incluyen pomadas, polvos, pulverizaciones, cremas, gelatinas, colirios, disoluciones o suspensiones.

Las composiciones de la presente invención pueden suplementarse opcionalmente con agentes adicionales tales como, por ejemplo, potenciadores de la viscosidad, conservantes, tensioactivos y potenciadores de la penetración. Los agentes que aumentan la viscosidad incluyen, por ejemplo, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. Dichos agentes se emplean normalmente a un nivel de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 % en peso de una composición farmacéutica.

Opcionalmente, se emplean conservantes 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 técnica. Normalmente, dichos conservantes se emplean a un nivel de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 1,0 % en peso de una composición farmacéutica.

La solubilidad de los componentes de las presentes composiciones puede potenciarse mediante un tensioactivo u otro codisolvente apropiado en la composición. Dichos codisolventes 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 técnica. Normalmente, tales codisolventes se emplean a un nivel de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 % en peso de una composición farmacéutica.

Los excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables engloban todos los anteriores y similares. Las consideraciones anteriores que se refieren a formulaciones eficaces y procedimientos de administración son bien conocidas en la técnica y se describen en libros de texto convencionales. Véase, por ejemplo Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición (Lippincott, Williams y Wilkins), 2000; Lieberman et al., ed., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N. Y. (1980) y Kibbe et al., ed., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3ª edición), American Pharmaceutical Association, Washington (1999). Por lo tanto, en las realizaciones donde el compuesto de la invención se formula junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, puede usarse cualquier excipiente adecuado, que incluyen por ejemplo diluyentes inertes, agentes desintegrantes, agentes ligantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y conservantes. Los diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato sódico y cálcico, fosfato sódico y cálcico, y lactosa, mientras que el almidón de maíz y el ácido algínico son agentes desintegrantes adecuados. Los agentes ligantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que el agente lubricante, si está presente, será generalmente estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las composiciones farmacéuticas pueden tomar cualquier forma adecuada, e incluyen por ejemplo comprimidos, elixires, cápsulas, disoluciones, suspensiones, polvos, gránulos, lacas de uñas, barnices y carillas, parches cutáneos y aerosoles.

La composición farmacéutica puede tomar la forma de un kit de partes, kit que puede comprender la composición de la invención junto con instrucciones de uso y/o una pluralidad de diferentes componentes en forma de dosis unitaria.

Para la administración oral, el compuesto de la invención puede formularse en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, troscos, pastillas para chupar, masas fundidas, polvos, gránulos, disoluciones, suspensiones, dispersiones o emulsiones (disoluciones, suspensiones, dispersiones o emulsiones que pueden ser acuosas o no acuosas). Las formas de dosificación unitaria sólidas pueden ser una cápsula que puede ser del tipo de gelatina de cubierta dura o blanda ordinaria que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz. Los comprimidos para uso oral pueden incluir el compuesto de la invención, solo o junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes inertes, agentes desintegrantes, agentes ligantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y conservantes. Los diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato sódico y cálcico, fosfato sódico y cálcico, y lactosa, mientras que el almidón de maíz y el ácido algínico son agentes desintegrantes adecuados. Los agentes ligantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que el agente lubricante, si está presente, será generalmente estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal. Las cápsulas para uso oral incluyen cápsulas de gelatina dura en las que el compuesto de la invención

- se mezcla con un diluyente sólido, y cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite 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 administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen además del ingrediente activo vehículos como los que se conocen en la técnica que son apropiados. Para uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenoso, los compuestos de la invención se proporcionarán generalmente en disoluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados.
- Los compuestos de fórmula general (III), (IV) y (V), o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden presentarse como formulaciones de liposomas.
- En otra realización, los compuestos de fórmula general (III), (IV) y (V), o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, se comprimen con bases de comprimidos convencionales tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz en combinación con ligantes tales como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, agentes desintegrantes destinados a ayudar a la rotura y disolución del comprimido después de la administración tales como almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz y goma guar, lubricantes destinados a mejorar el flujo de granulaciones de comprimidos y a prevenir la adhesión del material de comprimido a las superficies de los troqueles y punzones para comprimidos, por ejemplo, talco, ácido esteárico o estearato de magnesio, calcio o cinc, tintes, agentes colorantes y agentes aromatizantes destinados a potenciar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerlos más aceptables para el paciente.
- Los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación líquidas orales incluyen diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, y los alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable.
- Los compuestos de fórmula general (III), (IV) y (V), o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden administrarse por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraperitoneal. En dichas 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). Los líquidos adecuados incluyen agua, disolución salina, dextrosa acuosa y disoluciones de compuestos relacionados, un alcohol (tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadécilico), glicoles (tales como propilenglicol o polietilenglicol), cetales de glicerol (tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanol), éteres (tales como poli(etilenglicol) 400), un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o glicérido, o un glicérido de ácido graso acetilado con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable (tal como un jabón o un detergente), agente de suspensión (tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa), o agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos. Los aceites adecuados que pueden usarse en las formulaciones parenterales de esta invención son los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, 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 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 los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetildialquilamonio, haluros de alquilpiridinio y acetatos de alquilaminas; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos y sulfosuccinatos de alquilo, olefina, éter y monoglicérido; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácidos grasos y copolímeros de polioxietileno-polipropileno; y detergentes anfóteros, por ejemplo, beta-aminopropionatos de alquilo y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.
- Las composiciones parenterales de esta invención contendrán normalmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25 % en peso del compuesto de la invención en disolución. También se pueden usar conservantes y tampones. Para minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, dichas composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en dichas formulaciones varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 % en peso. El tensioactivo puede ser un componente único que tiene el HLB anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el HLB deseado. Son ilustrativos de los tensioactivos usados en formulaciones parenterales la clase de ésteres de ácidos grasos de polietilensorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formada por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.
- Los compuestos de fórmula general (III), (IV) y (V), o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden administrarse por vía tópica, y cuando se hace así el vehículo puede comprender adecuadamente una base de disolución, pomada o 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 estabilizantes. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración del compuesto de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % en p/v (peso por unidad de volumen).

Quando se usan como adyuvantes, los compuestos de fórmula general (III), (IV) y (V), o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden formularse para su uso con uno o más fármaco(s) distinto(s). En particular, los compuestos de fórmula general (III), (IV) y (V), o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse en combinación con analgésicos, antiinflamatorios (por ejemplo, esteroides), agentes inmunomoduladores y antiespasmódicos.

Por lo tanto, el uso adyuvante puede reflejarse en una dosis unitaria específica diseñada para ser compatible (o sinergizar) con el (los) otro(s) fármaco(s), o en formulaciones en que el compuesto se mezcla con uno o más antiinflamatorios, citocinas o agentes inmunosupresores (o bien se asocia físicamente con el (los) otro(s) fármaco(s) dentro de una dosis unitaria única). Los usos adyuvantes también pueden reflejarse en la composición de los kits farmacéuticos de la invención, en los que el compuesto de la invención se envasa conjuntamente (por ejemplo, como parte de una serie de dosis unitarias) con los agentes antimicrobianos y/o antiinflamatorios. El uso adyuvante también puede reflejarse en información y/o instrucciones relacionadas con la coadministración del compuesto con agentes antimicrobianos y/o antiinflamatorios.

Los compuestos de fórmula general (III), (IV) y (V), o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, 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 (III), (IV) y (V), o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, y el otro principio activo (por ejemplo, el otro compuesto antibacteriano) se pueden administrar en diferentes formulaciones farmacéuticas simultáneamente o secuencialmente con el otro principio activo. Alternativamente, el compuesto de fórmula general (III), (IV) y (V), o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, y el otro principio activo (por ejemplo, el otro compuesto antibacteriano) puede formar parte de la misma formulación farmacéutica.

Ejemplos

La invención se describirá ahora con referencia a ejemplos específicos. Estos son meramente ejemplares y con fines ilustrativos solamente; no pretenden ser limitantes de ninguna manera al alcance del monopolio reivindicado o a la invención descrita. Estos ejemplos constituyen el mejor modo actualmente contemplado para la práctica de la invención.

Se han usado las siguientes abreviaturas:

Ac	acetil acetilo
Ac ₂ O	anhídrido acético
AcOH	ácido acético
Ac	acuosa
Ar	arilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
nBuLi	n-butil-litio
Calc	calculada
CDI	carbonildiimidazol
Conc	concentrado
d	día
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DIBALH	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
EDC	Hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ES+	ionización por electropulverización

	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	Ej.	Ejemplo
	h	hora(s)
5	HBTU	hexafluoro-fosfato de <i>O</i> -benzotriazol- <i>N,N,N,N</i> -tetrametiluronio
	HOBt	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
	HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
	Int	Intermedio
10	LCMS	Cromatografía líquida espectrometría de masas
	LDA	diisopropilamida de litio
	M	molar
	Me	metilo
	mCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
15	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
	Ms	metanosulfonato
	MS	Espectrometría de masas
20	NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro sódico
	NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
	NMP	<i>N</i> - metilpirrolidona
	tR	Tiempo de retención
	TA (o ta)	temperatura ambiente
25	sat	saturado
	SCX	Intercambio catiónico fuerte
	MP	material de partida
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano

30 Método experimental

Las reacciones se realizaron a temperatura ambiente a menos que se especifique lo contrario. Las reacciones de microondas se realizaron con un reactor de microondas CEM Discover usando viales de proceso equipados con tapas y septos de aluminio. La cromatografía ultrarrápida preparativa se realizó usando gel de sílice (malla de 100-200).

- 35 La HPLC preparativa se realizó usando uno de los siguientes métodos: Instrumento - Agilent-1260 infinity; Columna: Sunfire C8 (19 x 250) mm, 5 µ o Sunfire C18 (19 x 250) mm, 5 µ; Disolventes: disolvente A = acetato de amonio 5 mM en agua; disolvente B = acetonitrilo/disolvente A = TFA al 0,1 %; disolvente B = acetonitrilo; longitud de onda de detección 214 nm. Instrumento - Autopreparativo 2767 de Waters con detector 2998; Columna: X TERRA C18 (19 x 250) mm 10 µ o Sunfire C18 (19 x 250) mm, 10 µ; Disolventes: disolvente A = acetato de amonio 5 mM en agua; disolvente B = acetonitrilo/disolvente A = acetonitrilo; disolvente B = TFA al 0,1 % en agua; Longitud de onda de detección 214 nm. Las fracciones más puras se recogieron, se concentraron y se 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

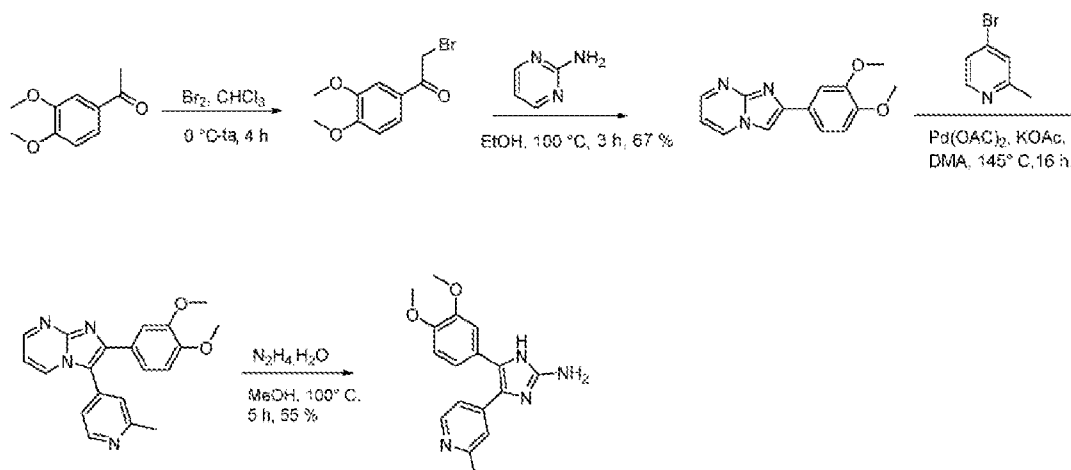
- realizó mediante UPLC Acquity de Waters, detector 3100 PDA de Waters, SQD; Columna: Acquity BEH C-18, 1,7 micrómetros, 2,1 x 100 mm; Gradiente [tiempo (min)/disolvente B en A (%): 0,00/10, 1,00/10, 2,00/15, 4,50/55, 6,00/90, 8,00/90, 9,00/10, 10,00/10; Disolventes: disolvente A = acetato de amonio 5 mM en agua; disolvente B = acetonitrilo; Volumen de inyección 1 µl; Longitud de onda de detección 214 nm; Temperatura de la columna 30 °C;
- 5 Caudal 0,3 ml/min o UPLC Acquity de Waters, Detector 3100 PDA de Waters, 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 = ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua; disolvente B = acetonitrilo; Volumen de inyección 1 µl; Longitud de onda de detección 214 nm; Temperatura de la columna 30 °C; Caudal 0,3 ml/min.
- 10 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) ¹H a 400 MHz se registraron en un espectrómetro Avance AV400 de Bruker. En los espectros de RMN los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm respecto al pico de disolvente residual. Las abreviaturas tienen los siguientes significados: a = señal ancha, s = singlete, d = doblete, t = triplete, dd = doblete de dobletes, ddd = doblete de dobletes dobles. Las abreviaturas pueden combinarse y otros patrones no están abreviados.
- 15 Los compuestos preparados se nombraron usando ChemBioDraw Ultra 13.0 de CambridgeSoft.

En ausencia de síntesis de intermedios, los compuestos están disponibles comercialmente.

Ejemplos y compuestos intermedios

Ruta sintética 1

5-(3,4-Dimetoxifenil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina (Ejemplo 1 - no según la invención reivindicada)



- 20 2-Bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)etan-1-ona
- A una disolución de 1-(3,4-dimetoxifenil)etan-1-ona (5,0 g, 27,7 mmol) en CHCl₃ (100 ml) se añadió una disolución de bromo (1,4 ml, 27,7 mmol) en CHCl₃ (25 ml) a 0 °C gota a gota durante un periodo de 1 h. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h y se dejó calentar a ta. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución saturada de bicarbonato (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)etan-1-ona como un sólido marrón. Rendimiento: 3,1 g (bruto). El producto bruto se usó sin purificación adicional.
- 25

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

- 30 A una disolución de 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)etan-1-ona (3,0 g, 11,6 mmol) en EtOH (30 ml) se añadió pirimidin-2-amina (1,1 g, 11,6 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se enfrió a ta. 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: 2,01 g (67 %); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 256,17 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,20 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,3 Hz, 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).
- 35

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

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) se purgó con gas de N₂ durante 10 min

y se añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (43 mg, 0,19 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se purgó con gas de N_2 durante 5 min y se agitó adicionalmente a 145 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La reacción se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La LCMS en bruto

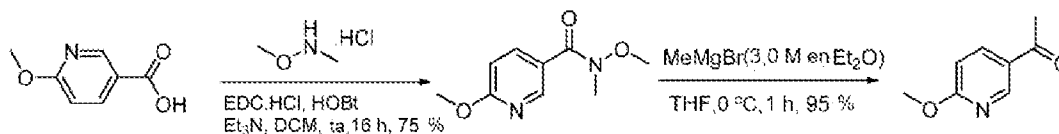
mostró la formación de dos regioisómeros con una masa deseada del 60 % y el 33 %, respectivamente. El material bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 620 mg (bruto). MS (ESI+) para CHNOS m/z 347,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$

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

A una disolución de 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (400 mg, 1,15 mmol) se añadió hidrato de hidrazina (0,3 ml, 5,8 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 5 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (25 ml) y se secó a presión reducida. El sólido se trituro adicionalmente con Et_2O (10 ml) y se secó presión 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$; pureza en LC 99,7 % (Tiempo de retención-4,42 min); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,93 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,93-7,45 (m, 5H), 5,37 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Intermedio 1

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



N,6-dimetoxi-N-metilnicotinamida

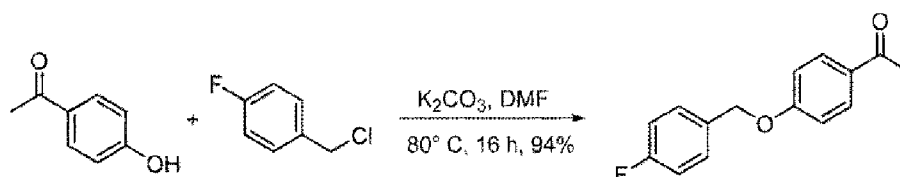
A una disolución de ácido 6-metoxinicotínico (5 g, 32,6 mmol) en DCM (50 ml) se añadieron EDCI.HCl (12,5 g, 65,3 mmol), HOBT (4,99 g, 32,6 mmol) y trietilamina (13,7 ml, 98,0 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y se añadió hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (3,8 g, 39,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a ta durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y la fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla de 100-200), eluyendo con EtOAc al 10 % en hexano para proporcionar N,6-dimetoxi-N-metilnicotinamida como un líquido amarillo. Rendimiento: 4,8 g (75 %); MS (ESI+) para CHNOS m/z 197,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,49 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,26 (s, 3H).

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

A una disolución de N,6-dimetoxi-N-metilnicotinamida (4,8 g, 24,4 mmol) en THF (50 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et_2O , 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 estaba completa. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL) y la fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(6-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona como un sólido amarillo. Rendimiento: 3,51 g (95 %); MS (ESI+) para CHNOS m/z 152,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,82 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), (dd, $J = 2,3, 8,7$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

Intermedio 2

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

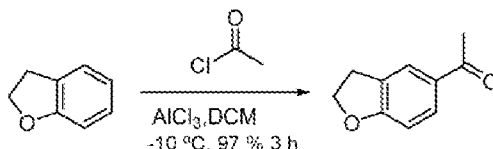


A una disolución de 1-(4-hidroxifenil)etan-1-ona (5 g, 36,6 mmol) en DMF (50 ml) se añadieron 1-(clorometil)-4-fluorobenceno (5,3 g, 36,6 mmol) y K_2CO_3 (15,17 g, 109,9 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron

a presión reducida. El residuo bruto 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 en forma de 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).

5 Intermedio 3

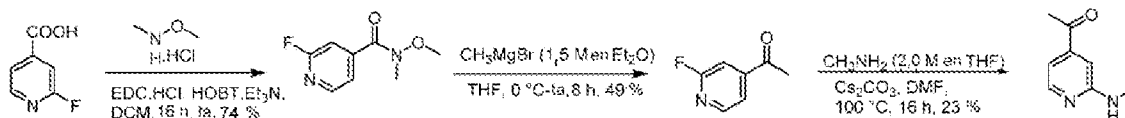
1-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)etan-1-ona



A una disolución de 2,3-dihidrobenzofurano (1 g, 8,3 mmol) en DCM (10 ml) se añadió cloruro de acetilo (1,3 g, 16,6 mmol) y AlCl₃ (3,3 g, 24,6 mmol) lentamente a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 3 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con HCl acuoso al 5 % (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de bicarbonato (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron (Na₂SO₄), 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, CDCl₃): δ 7,86 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 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 disolución de ácido 2-fluoroisonicotínico (5,0 g, 36,5 mmol) en DCM (100 ml) se añadieron hidrocloreto 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 Et₃N (20,4 ml, 146 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida 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, CDCl₃): 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).

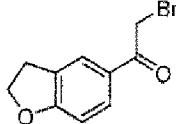
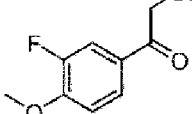
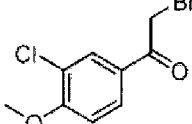
1-(2-Fluoropiridin-4-il)etan-1-ona

A una disolución de 2-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metilisonicotinamida (5,0 g, 27,0 mmol) en THF seco (120 ml) se añadió MeMgBr (sol 1,5 M en Et₂O, 27 ml, 40,5 mmol) lentamente a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 8 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), 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 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,39 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 2,63 (s, 3H).

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

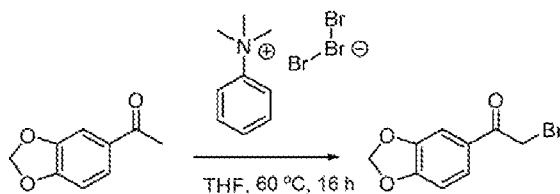
A una mezcla de 1-(2-fluoropiridin-4-il)etan-1-ona (6,0 g, 42,9 mmol) y Cs₂CO₃ (41,9 g, 128,6 mmol) en DMF seca (60 ml) se añadió metilamina (2,0 M en THF, 42,7 ml, 85,7 mmol) a ta. El recipiente de reacción se selló y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida 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 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,13 (d, *J* = 5,84 Hz, 1H), 6,85-6,87 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

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

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales ^1H RMN y LCMS
2-Bromo-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etan-1-ona	5		50 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 241,09 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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, $\text{DMSO}-d_6$): 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 $[\text{M}-\text{H}]^-$

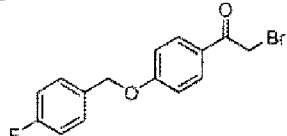
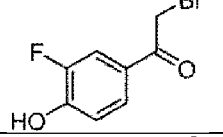
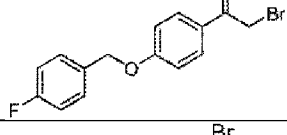
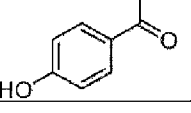
Intermedio 8

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



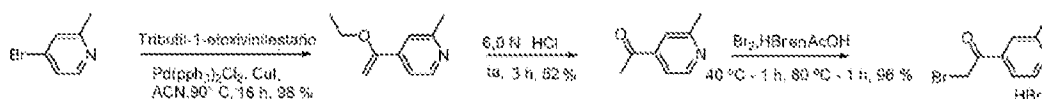
A una disolución de 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ona (1 g, 6,09 mmol) en THF (20 ml) se añadió tribromuro de trimetilfenilamonio (2,75 g, 7,01 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). Las fases orgánicas 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 (bruto); MS (ESI+) para CHNOS m/z 243,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Los siguientes intermedios se prepararon de una manera similar a 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-bromoetan-1-ona.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales ^1H RMN y LCMS
2-Bromo-1-(4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)etan-1-ona	9		76 %	MS (ESI-) para CHNOS m/z 321,02 $[\text{M}-\text{H}]^-$
2-Bromo-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)etan-1-ona	10		40 %	MS (ESI-) para CHNOS m/z 231,04 $[\text{M}-\text{H}]^-$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,05 (s a, 1H), 7,55-7,94 (m, 2H), 6,95-7,18 (m, 1H), 4,82 (s, 2H)
2-Bromo-1-(4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)etan-1-ona	11		94 %	MS (ESI-) para CHNOS m/z 320,92 $[\text{M}-\text{H}]^-$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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-hidroxipropil)etil-1-ona	12		50 %	MS (ESI-) para CHNOS m/z 212,94 $[\text{M}-\text{H}]^-$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,52 (s a, 1H), 7,65-8,01 (m, 2H), 6,65-7,01 (m, 2H), 4,78 (s, 2H)

Intermedio 13

2-Bromo-1-(2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona. bromuro de hidrógeno



4- (1-Etoxivinil)-2-metilpiridina

- 5 A una mezcla de 4-bromo-2-metilpiridina (2,5 g, 14,5 mmol) y tributil-1-etoxivinilestaño (10,5 g, 29,1 mmol) en tolueno (15 ml) se purgó con gas de N₂ a ta durante 10 min y Pd(PPh₃)₄ (1,7 g, 1,45 mmol) se añadió a la misma en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se purgó con gas de N₂ durante 5 min a ta y se agitó adicionalmente a 110 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta antes de eliminar el disolvente a presión reducida. El residuo se agitó con hexano (25 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El lecho de celite se lavó con hexano (50 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo bruto 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 (c, *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

- 15 Una suspensión de 4-(1-etoxivinil)-2-metilpiridina (2,6 g, 15,9 mmol) en HCl 6 N (10 ml) se agitó a ta durante 3 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml), se basificó a pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La fase 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

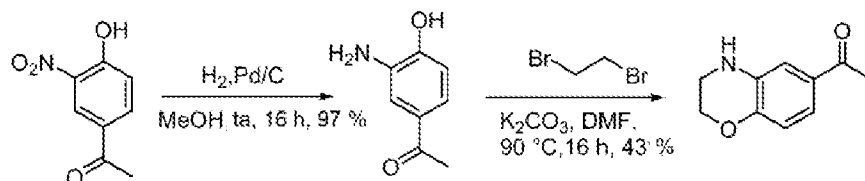
- 25 A una disolución de 1-(2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona (1,85 g, 13,6 mmol) en HBr (33 % en AcOH, 15 ml) se añadió una disolución de bromo (0,7 ml, 13,6 mmol) en HBr (33 % en AcOH, 3,5 ml) a 0 °C lentamente. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h y después se agitó adicionalmente a 80 °C durante 1 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se vertió en Et₂O (100 ml) y se agitó a ta durante 30 min. 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 (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).

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

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales ¹ H RMN y 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



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

- 35 A una disolución agitada de 1-(4-hidroxi-3-nitrofenil)etan-1-ona (10 g, 55 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió Pd al 10 %/C (1,0 g) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta en una atmósfera de H₂ (1 atm) durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. 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 ultrarrápida

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 de cómo 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 (s a, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 6,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,76 (s a, 2H), 2,40 (s, 3H).

5 1-(3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)etan-1-ona

A una disolución de 1-(3-amino-4-hidroxifenil)etan-1-ona (8,0 g, 52,6 mmol) en DMF (100 ml) se añadió K_2CO_3 (29 g, 210 mmol) y 1,2-dibromoetano (39,5 g, 210 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 90 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida 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: 4,03 g (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 (s a, 1H), 4,15-4,21 (m, 2H), 3,25-3,31 (m, 2H), 2,51 (s, 3H).

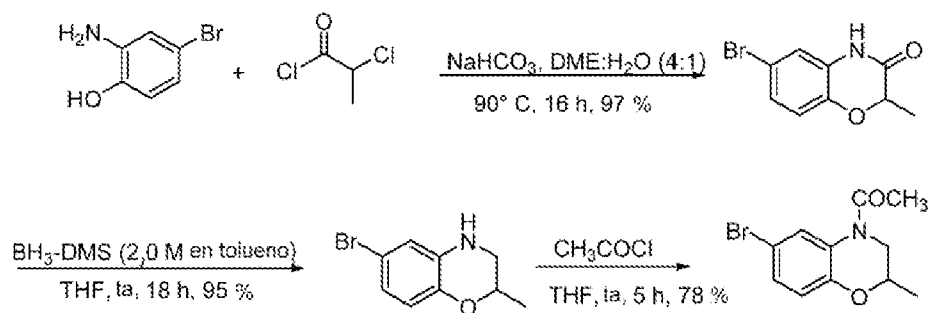
Los siguientes intermedios se prepararon de una manera similar a 2-bromo-1-(2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona. Bromuro de hidrógeno.

15

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN y 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 (s a, 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 2-bromo-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 (s a, 2H), 3,34 (s a, 2H)

Intermedio 19

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



20 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), $NaHCO_3$ (2,7 g, 32,1 mmol) en DME: H_2O (4:1, 20 ml) se añadió cloruro de 2-cloropropanoilo (1,3 ml, 12,8 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 6-bromo-2-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona como un sólido marrón. Rendimiento: 2,5 g (97 %). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,74 (s a, 1H), 6,88-7,12 (m, 3H), 4,68 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 6,7 Hz, 3H). MS (ESI-) para CHNOS m/z 239, 93 $[M-H]^+$.

25

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

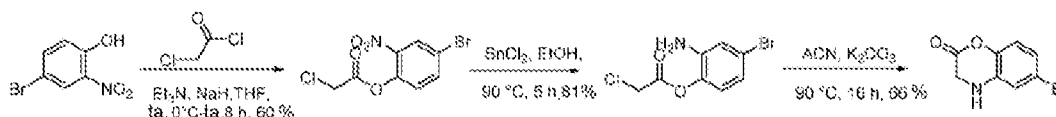
A una disolución de 6-bromo-2-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (1,0 g, 4,14 mmol) en THF seco (30 ml) se añadió $\text{BH}_3\text{-DMS}$ (2,0 M en tolueno, 6,3 ml, 12,5 mmol) a ta lentamente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se inactivó con metanol frío (10 ml) y la mezcla resultante se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con NaHCO_3 ac saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 20 mL). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 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, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6,50-6,77 (m, 3H), 6,06 (s a, 1H), 4,03-4,06 (m, 1H), 3,31 (s a, 1H), 2,86-2,93 (m, 1H), 1,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). MS (ESI+) para CHNOS m/z 227,88 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

A una disolución 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 añadió cloruro de acetilo (0,5 ml, 7,01 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O fría (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 25 mL). La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para dar 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, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,20 (s a, 1H), 7,10-7,23 (m, 1H), 6,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,29-4,40 (m, 1H), 4,10 (s a, 1H), 3,32 (s a, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,29 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H). MS (ESI+) para CHNOS m/z 269,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 20

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



2-Cloroacetato de 4-bromo-2-nitrofenilo

A una suspensión de NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,44 g, 36,7 mmol) en THF seco (30 ml) se añadió una disolución 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 añadió lentamente cloruro de 2-cloroacetilo (2,0 ml, 25,6 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a ta y se agitó adicionalmente durante 7 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O fría (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL). La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla de 100-200), eluyendo con EtOAc al 0-10 % en hexano para proporcionar 2-cloroacetato de 4-bromo-2-nitrofenilo como un sólido amarillo. Rendimiento: 3,2 g (60 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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).

2-Cloroacetato de 2-amino-4-bromofenilo

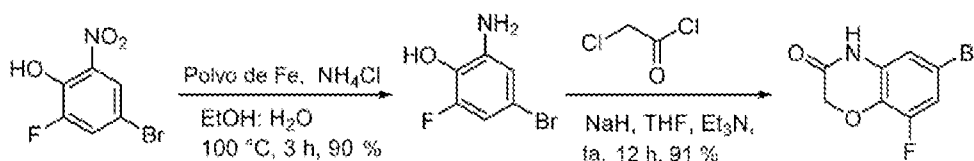
A una disolución de 2-cloroacetato de 4-bromo-2-nitrofenilo (3,0 g, 10,3 mmol) en EtOH (40 ml) se añadieron HCl conc. (2,5 ml) y SnCl_2 (9,8 g, 51,7 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 5 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se neutralizó a pH 7 usando disolución de Na_2CO_3 ac saturado y se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla de 100-200), eluyendo con EtOAc al 0-20 % en hexano para proporcionar 2-cloroacetato de 2-amino-4-bromofenilo como un sólido marrón. Rendimiento: 2,2 g (81 %). MS (ESI+) para CHNOS m/z 264,01 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

A una disolución de 2-cloroacetato de 2-amino-4-bromofenilo (1,2 g, 4,58 mmol) en CH_3CN (15 ml) se añadió K_2CO_3 (3,2 g, 22,9 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con H_2O (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 25 mL). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla de 100-200), 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, $\text{DMSO}-d_6$): 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 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

Intermedio 21

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



2-Amino-4-bromo-6-fluorofenol

- 5 A una disolución de 4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenol (8,0 g, 33,9 mmoles) en EtOH:H₂O (4:1, 100 ml) se añadieron polvo de Fe (9,1 g, 169,4 mmol) y AlCl₃ (22,5 g, 169,4 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 3 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. 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 (3 X 50 mL). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla de 100-200), eluyendo con EtOAc al 0-5 % en hexano para proporcionar 2-amino-4-bromo-6-fluorofenol como un sólido marrón. Rendimiento: 6,2 g (90 %). MS (ESI-) para CHNOS *m/z* 203,89 [M-H]⁺.

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

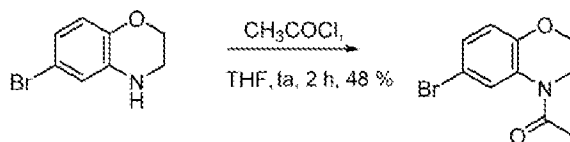
- 15 A una disolución de 2-amino-4-bromo-6-fluorofenol (5,0 g, 24,4 mmol) en THF seco (50 ml) se añadieron Et₃N (5,1 ml, 36,6 mmol) y cloruro de 2-cloroacetilo (2,1 ml, 26,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió en porciones NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 2,43 g, 6,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a ta durante 12 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O fría (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O (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 (s a, 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]⁺.

El siguiente intermedio se preparó de una manera similar a 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 ¹ H RMN y LCMS
6-Bromo-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina	22		26 %	MS (ESI-) para CHNOS <i>m/z</i> 230,10 [M-H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 6,49-6,63 (m, 2H), 6,38 (s a, 1H), 4,13 (t, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H), 3,30 (s a, 2H)

Intermedio 23

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



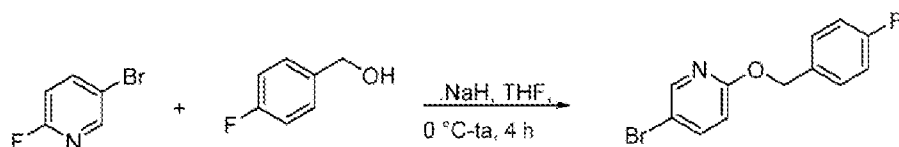
- 30 A una disolución de 6-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (600 mg, 2,8 mmol) en THF (10 ml) se añadió cloruro de acetilo (330 mg, 4,2 mmol) lentamente a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La fase 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-ona como un sólido amarillo. Rendimiento: 350 mg (48 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,21 (s a, 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).

Los siguientes intermedios se prepararon de una manera similar a 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 y 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 m/z 298,04 $[\text{M}+\text{H}]^+$
1-(6-Bromo-8-fluoro-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona	25		68 %	^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,01 (s a, 1H), 7,29-7,34 (m, 1H), 4,34 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$
1-(7-Bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etan-1-ona	27		69 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 254,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$

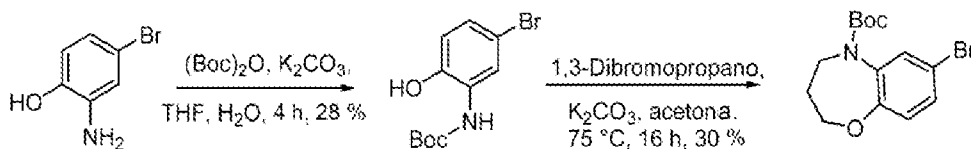
Intermedio 28

5-Bromo-2-((4-fluorobencil)oxi)piridina



- 5 A una disolución de (4-fluorofenil)metanol (1 g, 5,08 mmol) en THF (10 ml) se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 455 mg, 11,36 mmol) a 0 °C lentamente. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se añadió 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 estaba completa. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl ac saturado (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los extractos 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: 1,5 g (bruto). MS (ESI+) para CHNOS m/z 281,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 29

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

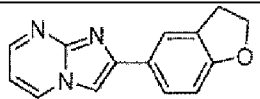
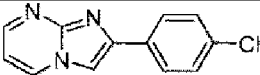
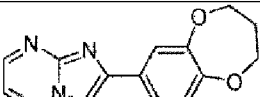
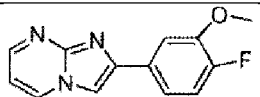
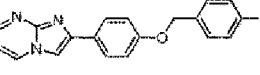
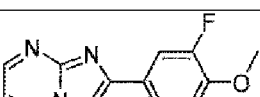
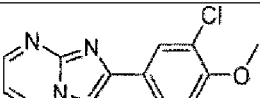
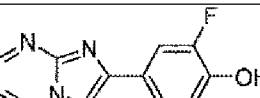
- 15 (5-Bromo-2-hidroxifenil)carbamato de *terc*-butilo

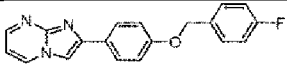
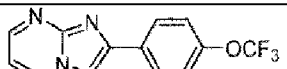
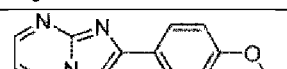

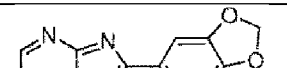
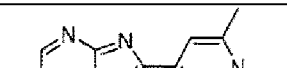
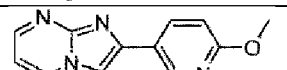

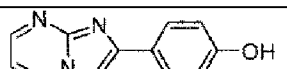
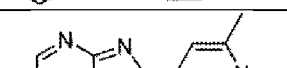
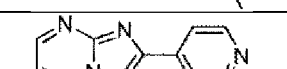
A una disolución agitada de 2-amino-4-bromofenol (5,0 g, 26,6 mmol) en THF:H₂O (1:1, 100 ml) se añadió K_2CO_3 (18,3 g, 133 mmol) seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (15,1 g, 69,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se diluyó con metanol (10 ml) y NaOH ac 1,0 M (20 mL) y H₂O (20 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min a ta y se eliminó MeOH a presión reducida. El residuo se neutralizó a pH 7 usando HCl 1,0 N y se extrajo con DCM (3 X 50 mL). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla de 100-200), eluyendo con EtOAc al 0-5 % en hexano para proporcionar (5-bromo-2-hidroxifenil)carbamato de *terc*-butilo como un sólido marrón. Rendimiento: 2,1 g (28 %). MS (ESI+) para CHNO m/z 187,92 $[\text{M}-100+\text{H}]^+$.

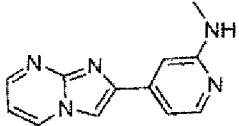
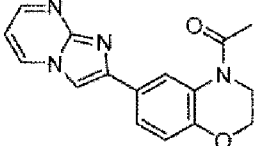
7-Bromo-3,4-dihidrobenczo[b][1,4]oxazepina-5(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

A una disolución agitada de (5-bromo-2-hidroxifenil)carbamato de *tert*-butilo (1,85 g, 6,42 mmol) en acetona (50 ml) se añadieron K₂CO₃ (7,0 g, 51,36 mmol) y 1,3-dibromopropano (3,9 g, 19,26 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El lecho de 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 (3 X 20 mL). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla de 100-200), eluyendo con EtOAc al 0-5 % en hexano para proporcionar 7-bromo-3,4-dihidrobenczo[b][1,4]oxazepin-5(2H)-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido blanco. Rendimiento: 620 mg (30 %). MS (ESI+) para CHNO *m/z* 328,17 [M+H]⁺.

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

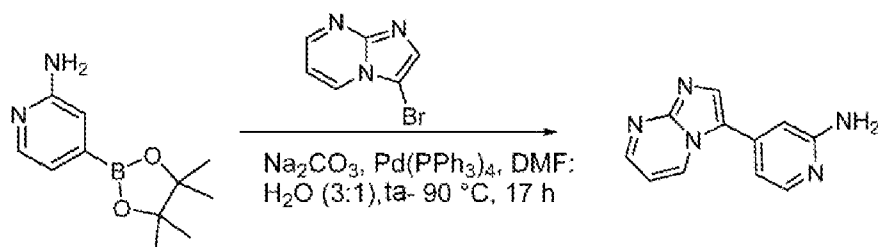
Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN y LCMS
2-(2,3-Dihidrobenczofuran-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	30		72 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 238,08 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,24 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,55-7,60 (m, 1H), 6,90-7,01 (m, 1H), 4,64 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 3,27 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H)
2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	31		29 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 230,11 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 99,7 % (Tiempo de ret. - 4,27 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,97 (dd, <i>J</i> = 1,9, 6,7 Hz, 1H), 8,56 (dd, <i>J</i> = 1,9, 4,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,08 (dd, <i>J</i> = 4,0, 6,7 Hz, 1H)
2-(3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	32		46 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 268,16 [M+H] ⁺
2-(4-Fluoro-3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	33		57 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 244,11 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,11 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 7,55-7,65 (m, 1H), 7,25-7,41 (m, 2H), 3,96 (s, 3H).
2-(4-((4-Fluorobencil)oxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	34		33 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 320,22 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,21 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,91 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 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 <i>m/z</i> 244,15 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,94 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 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 <i>m/z</i> 260,05 [M+H] ⁺
2-Fluoro-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol	37		54 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 230,05 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,33 (s a, 1H), 9,09 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 8,72

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales ¹ H RMN y LCMS
				(s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,50-7,90 (m, 2H), 7,20 (s a, 1H), 6,92-7,20 (m, 1H)
2-(4-((4-Fluorobencil)oxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	38		52 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 320,07 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,98 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 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 <i>m/z</i> 280,15 [M+H] ⁺
2-(4-Metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	40		96 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 226,12 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,28 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 8,97 (s a, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,58-7,63 (m, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H)
2-(3-Metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	41		51 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 226,06 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 98,3 % (Tiempo de ret. - 4,3 min) ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), 9,20 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,88 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,56-7,62 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,07 (d, <i>J</i> = 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 <i>m/z</i> 240,06 [M+H] ⁺
2-(2-Metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	43		58 %	(MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 211,17 [M+H] ⁺
2-(6-Metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	44		4 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 227,06 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,97 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,53 (s a, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 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 <i>m/z</i> 254,12 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,91 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 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 <i>m/z</i> 212,00 [M+H] ⁺
2-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	47		30 %	MS (ESI+) para CHNO <i>m/z</i> 225,12 [M+H] ⁺
2-(Piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	48		43 %	MS (ESI+) para CHNO <i>m/z</i> 197,13 [M+H] ⁺

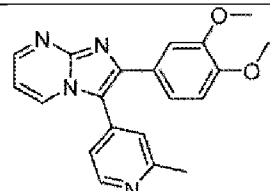
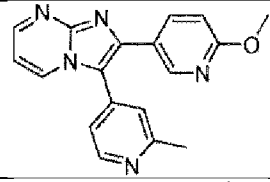
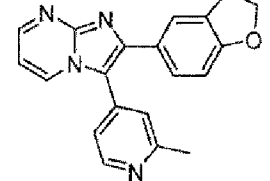
Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN y LCMS
4-(Imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-N-metilpiridin-2-amina	49		36 %	MS (ESI+) para CHNO m/z 226,08 [M+H] ⁺
1-(6-(Imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona	50		bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 295,11 [M+H] ⁺

Intermedio 51

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

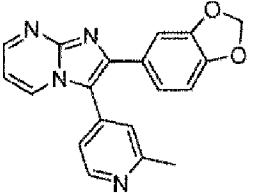
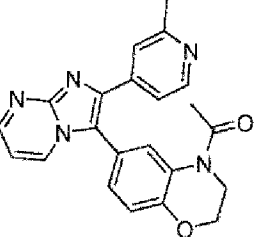
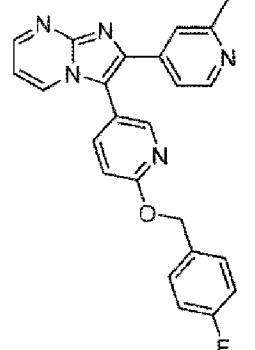
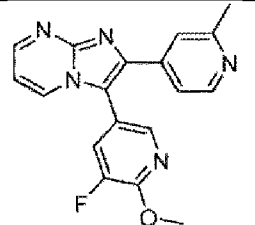
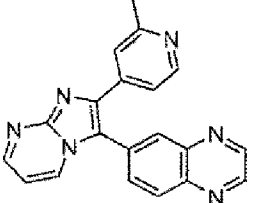
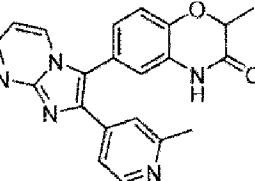
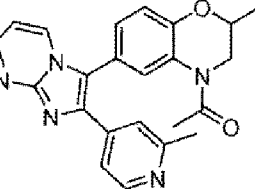


- 5 Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (1,0 g, 4,54 mmol), 3-bromoimidazo[1,2-a]pirimidina (899 mg, 4,54 mmol) y Na_2CO_3 (963 mg, 9,09 mmol) en DMF: H_2O (3:1, 20 ml) se desgasificó con N_2 durante 15 min a ta. Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (525 mg, 0,45 mmol) a esta mezcla desgasificada a ta. La mezcla de reacción se purgó de nuevo con N_2 durante 5 min. El recipiente de reacción se selló y se agitó a 90 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se concentró a presión reducida. El residuo bruto
- 10 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 ultrarrápida 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), 6,05-6,15 (s, 2H).
- 15 Los siguientes intermedios se prepararon de una manera similar a 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina.

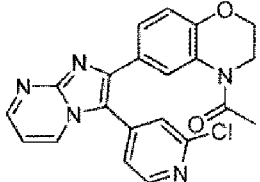
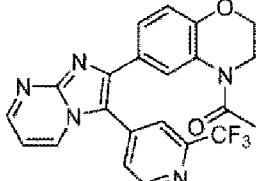
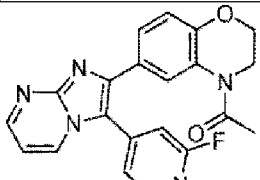
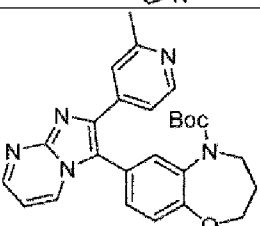
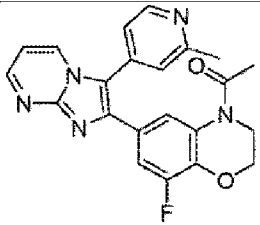
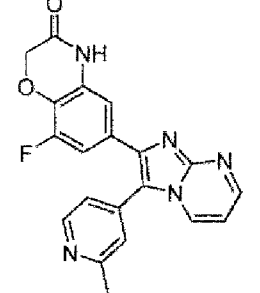
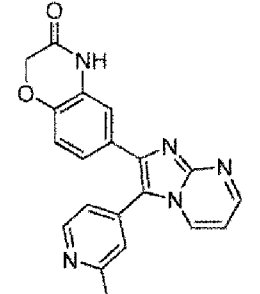
Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN y LCMS
2-(3,4-Dimetoxifenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	52		45 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 347,17 [M+H] ⁺
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	53		34 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 318,08 [M+H]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

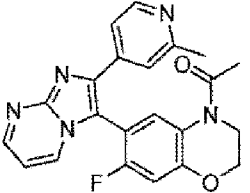
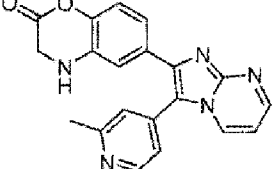
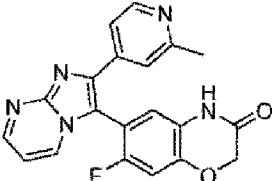
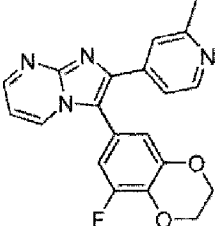
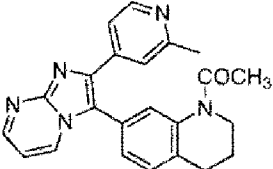
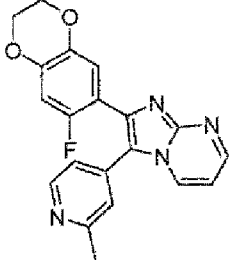
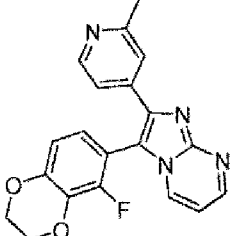
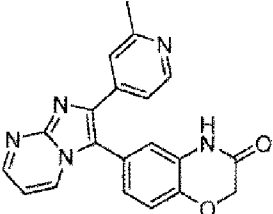
Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN y LCMS
2-(4-Clorofenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	55		92 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 321,03 [M+H] ⁺
2-(3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	56		51 %	MS (ESI+) para CHNOS 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] ⁺

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales ¹ H RMN y LCMS
2-Fluoro-4-(3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol	64		42 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 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		Bruto	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		Bruto	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		Bruto	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		Bruto	(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] ⁺

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN y LCMS
2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	73		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 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]oxazin-4-il)etan-1-ona	74		46 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 386,47 [M+H] ⁺
3-(6-((4-Fluorobencil)oxi)piridin-3-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	75		Bruto	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		Bruto	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		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 339,09 [M+H] ⁺
Intermedio de 2-metil-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona para	78		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 372,08 [M+H] ⁺
1-(2-Metil-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	79		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 400,2 [M+H] ⁺

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN y LCMS
4-(3-(2-Metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol	80		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 303,01 [M+H] ⁺
1-(6-(2-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona	81		Bruto	MS (ESI+) para CHNO m/z 400,34 [M+H] ⁺
2-Metil-5-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol	82		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 341,96 [M+H] ⁺
2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	83		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 314,96 [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-ilo	84		Bruto	MS (ESI+) para CHNO 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		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 401,19 [M+H] ⁺
3-(2-Metil-2,3,3a,7a-tetrahidrobenzofuran-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	86		Bruto	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]oxazin-4-il)etan-1-ona	87		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 387,22 [M+H] ⁺

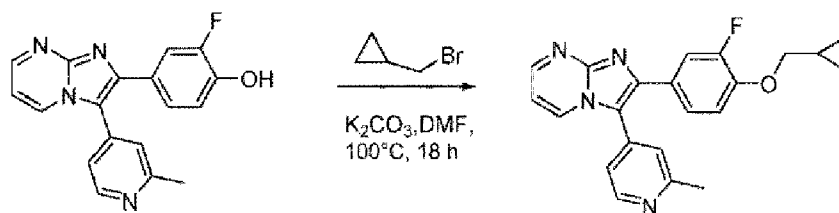
Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales ¹ H RMN y LCMS
1-(6-(3-(2-Cloropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona	88		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 406,16 [M+H] ⁺
1-(6-(3-(2-(Trifluorometil)piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona	89		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 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]oxazin-4-il)etan-1-ona	90		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 390,12 [M+H] ⁺
7-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-5(2H)-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	91		Bruto	MS (ESI+) para CHNO <i>m/z</i> 458,18 [M+H] ⁺
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		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 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		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 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		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 358,12 [M+H] ⁺

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN y LCMS
1-(7-Fluoro-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	95		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 404,13 [M+H] ⁺
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		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 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		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 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		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 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		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 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		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 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		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 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 en bruto mostró 24 % del producto deseado. El producto bruto se enriqueció hasta 88 % mediante	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 358,04 [M+H] ⁺

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN y LCMS
			Combiflash usando una columna de sílice de 40 g, eluyendo con 0-12 % de MeOH en DCM seguido por trituración con éter dietílico	

Intermedio 103

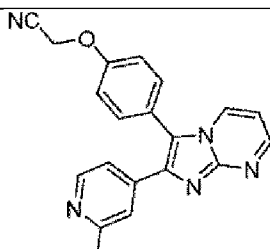
2-(4-(Ciclopropilmetoxi)-3-fluorofenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina



- 5 A una disolución 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) se añadieron K_2CO_3 (453 mg, 3,28 mmol) y (bromometil)ciclopropano (295 mg, 2,19 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos 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 (bruto). La LCMS en bruto mostró dos picos con la masa deseada del 25 % y del 67 %, respectivamente. MS (ESI+) para CHNOS m/z 375,05 $[M+H]^+$.
- 10

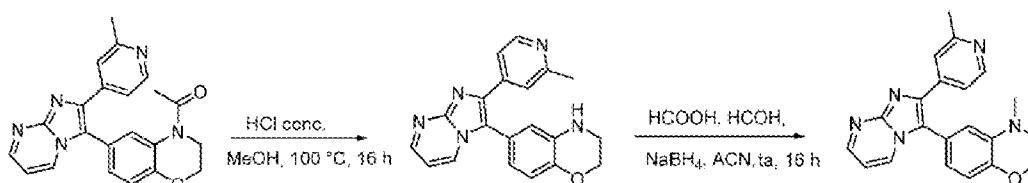
Los siguientes intermedios se prepararon de una manera similar a 2-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-fluorofenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina.

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-a]pirimidina	105		45 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 429,23 $[M+H]^+$
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 $[M+H]^+$

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN y LCMS
2-(4-(2-(2-Metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)fenoxi)acetonitrilo	107		Bruto	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



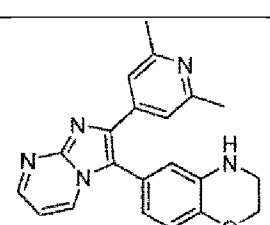
5 6-(2-(2-Metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina

A una disolución de 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 (3,5 g, 6,47 mmol) en EtOH (30 ml) se añadió HCl conc. (5 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se neutralizó con disolución de NaHCO₃ ac saturado y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (3 X 50 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se enriqueció hasta un 82 % mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (malla de 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: 1,7 g (mezcla de regioisómeros). La LCMS mostró dos picos con la masa deseada de 31 % y 52 % respectivamente. (ESI+) para CHNOS m/z 344,12 [M+H]⁺.

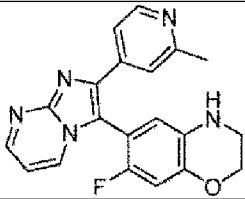
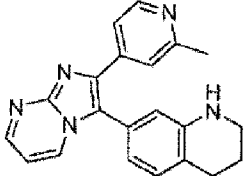
15 4-Metil-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina

A una disolución 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 CH₃CN (10 ml) se añadieron formaldehído (136 mg, 4,36 mmol), ácido fórmico (201 mg, 4,36 mmol) y ácido acético (0,1 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min y se añadió NaBH₄ (166 mg, 4,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a ta durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (3 X 20 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-metil-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: 130 mg (bruto); MS (ESI+) para CHNOS m/z 358,15 [M+H]⁺.

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

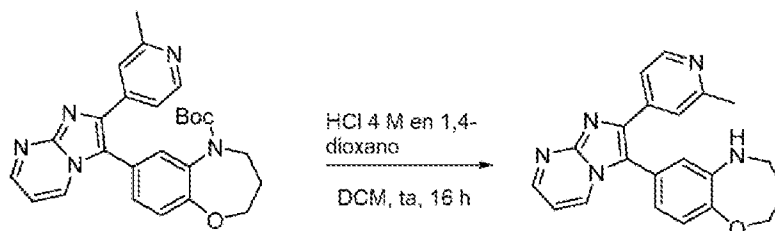
Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN y LCMS
6-(2-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina	109		Bruto	MS (ESI+) para CHNO m/z 358,13

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN y LCMS
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		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 358,02 [M+H]
6-(2-(Piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina	111		Bruto	MS (ESI+) para CHNO 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		Bruto	MS (ESI+) para CHNO 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		Bruto	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-benzo[b][1,4]oxazina	114		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 364,01 [M+H] ⁺
6-(3-(2-(Trifluorometil)piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina	115		Bruto	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		Bruto	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		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 362,13 [M+H] ⁺

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales 1H RMN y LCMS
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		Bruto	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-tetrahidroquinolina	119		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 342,18 [M+H] ⁺

Intermedio 120

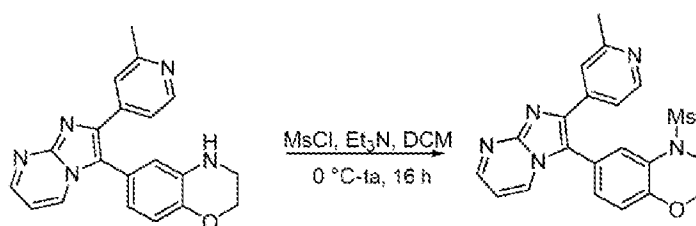
7-(2-(2-Metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina



- 5 A una disolución de 7-bromo-3,4-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-5(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (5, 350 mg, 0,765 mmol) en DCM (10 ml) se añadió HCl 4,0 M en dioxano (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se trituro con Et₂O (5,0 mL) y se secó a presión reducida para proporcionar 7-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina como un sólido marrón. Rendimiento: 410 mg (bruto). MS (ESI+) para CHNO m/z 358,12 [M+H]⁺.

10 Intermedio 121

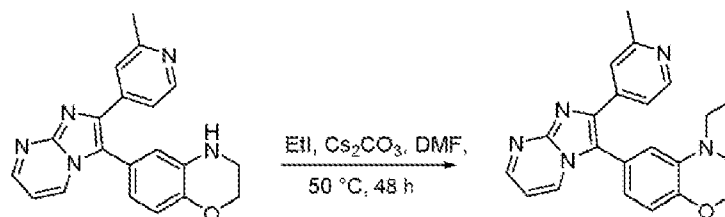
6-(2-(2-Metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-4-(metilsulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina



- 15 A una 6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (200 mg, 0,58 mmol) en DCM (5 ml) se añadió 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 añadió cloruro de mesilo (100 mg, 0,87 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó adicionalmente durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con disolución de NaHCO₃ ac saturado (10 ml) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (3 X 20 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituro con Et₂O (5,0 ml) y se secó a presión reducida para proporcionar 6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-4-(metilsulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina como un sólido ceroso marrón. Los datos brutos mostraron producto y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20

Intermedio 122

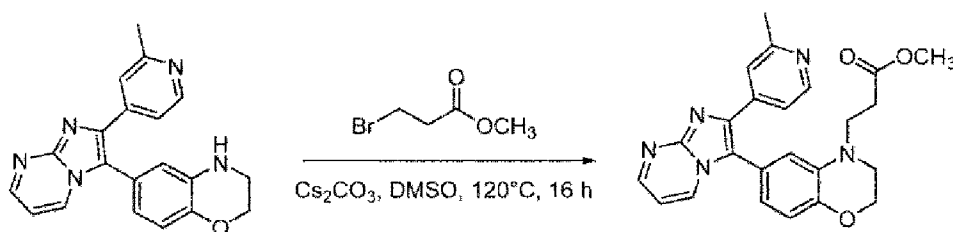
4-Etil-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina



A una disolución 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 añadieron Cs_2CO_3 (284 mg, 8,7 mmol) y yoduro de etilo (953 mg, 6,1 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 48 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se enriqueció hasta una pureza del 74 % mediante combiflash, usando una columna de sílice de 12 g, eluyendo con MeOH al 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La LCMS mostró dos picos con la masa deseada de 36 % y 38 % respectivamente.

Intermedio 123

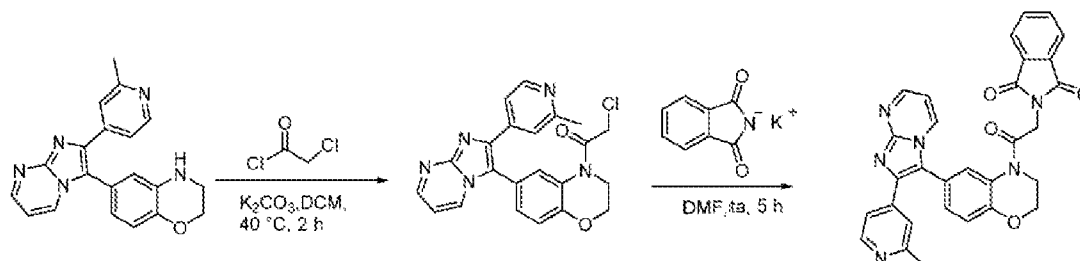
3-(6-(2-(2-Metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)propanoato de metilo



A una disolución de 6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (500 mg, 1,45 mmol) en DMSO (5,0 ml) se añadieron KI (50 mg, cat.), Cs_2CO_3 (1,49 g, 4,3 mmol) y 3-bromopropanoato de metilo (243 mg, 1,45 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (20 ml) y se extrajo con MeOH al 5 % en DCM (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida combiflash usando una columna de sílice de 12 g, eluyendo con MeOH al 10 % 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 se enriqueció hasta el 33 % por trituración con Et_2O . Rendimiento: 398 mg (bruto); MS (ESI+) para CHNOS m/z 430,38 $[\text{M}+\text{H}]^+$; La LCMS en bruto mostró dos picos con la masa deseada de 25 % y 8 % respectivamente.

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)isoindolin-1,3-diona



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

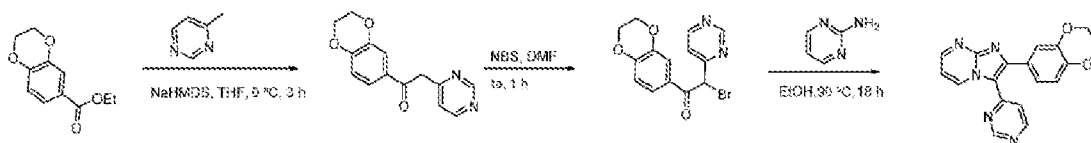
A una disolución de 6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (400 mg, 1,1 mmol) en DCM (20 ml) se añadió Et₃N (0,5 ml, 3,4 mmol), seguido de cloruro de cloroacetilo (197 mg, 1,7 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida 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-il)etan-1-ona como un sólido amarillo. Rendimiento: 320 mg (65 %, mezcla de regioisómeros); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 419,97 [M+H]⁺. La LCMS mostró dos picos con la masa deseada de 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)isoindolin-1,3-diona

A una disolución 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 añadió ftalimida potásica (198 mg, 1,07 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró 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)isoindolin-1,3-diona como un sólido ceroso. Rendimiento: 180 mg (bruto, mezcla de regioisómeros); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 531,03 [M+H]⁺.

Intermedio 125

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



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

A una disolución 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 ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min y se añadió lentamente a ta una disolución de 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxilato de etilo (1 g, 4,8 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl ac. saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se enriqueció hasta una pureza del 80 % por trituración con pentano (25 ml), se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar 1-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(pirimidin-4-il)etan-1-ona como un sólido amarillo. Rendimiento: 1 g (81 %). MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 257,18 [M+H]⁺.

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

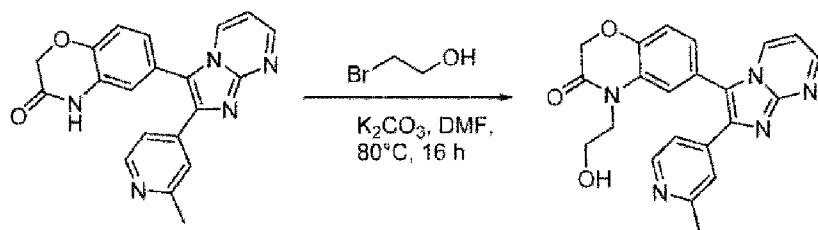
A una disolución de 1-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(pirimidin-4-il)etan-1-ona (1 g, 3,9 mmol) en DMF (5 ml) se añadió NBS (0,83 g, 4,7 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-bromo-1-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(pirimidin-4-il)etan-1-ona como un sólido ceroso marrón. Rendimiento: 1,2 g en bruto (84 % por LCMS). MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 335,05 [M+H]⁺. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

A una disolución de 2-bromo-1-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(pirimidin-4-il)etan-1-ona (1,2 g, 3,59 mmol) en EtOH (30 ml) se añadió pirimidin-2-amina (341 mg, 35,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 48 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se diluyó con H₂O (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-3-(pirimidin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina como un aceite ceroso marrón. Rendimiento: 600 mg (bruto, 37 % por LCMS); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 332,21 [M+H]⁺. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 126

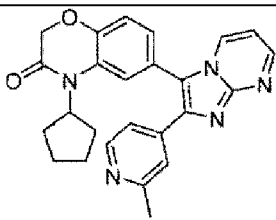
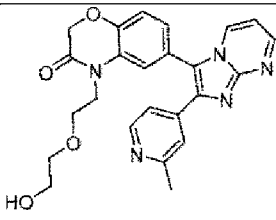
4-(2-Hidroxietil)-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona



5 A una disolución 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 añadieron K_2CO_3 (1,16 g, 8,40 mmol) y 2-bromoetan-1-ol (421 mg, 3,36 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (3 X 50 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 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 (en bruto, 74 % por LCMS). El producto bruto se enriqueció hasta el 74 % por Combiflash usando una columna de sílice de 12 g, eluyendo con MeOH al 0-5 % en DCM. MS (ESI+) para CHNOS m/z 402,17 $[M+H]^+$.

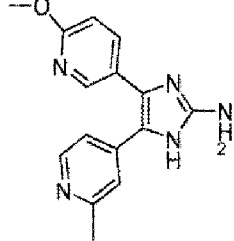
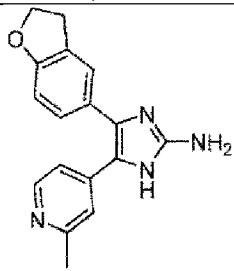
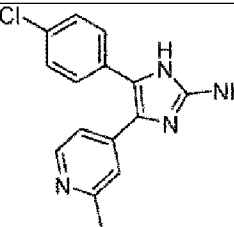
Los siguientes intermedios se prepararon de una manera similar a 4-(2-hidroxietil)-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona.

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>tert</i> -butilo	127		33 % La LCMS en bruto muestra una conversión de ~46 % en el producto deseado. El producto bruto se enriqueció hasta 83 % mediante Combiflash usando una columna de sílice de 12 g, eluyendo con MeOH al 0-10 % 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 brutos mostraron 32 % de producto deseado. Se enriqueció hasta el 46 % mediante combiflash usando una columna de 12 g, eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM	MS (ESI+) para CHNOS m/z 412,21 $[M+H]^+$
4-Isopropil-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 en bruto mostró dos picos con la masa deseada al 11 % y 20 % respectivamente. Enriquecer hasta el 65 % de mezcla de dos picos con la misma masa mediante combiflash usando una columna de sílice de 12 g, eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM	MS (ESI+) para CHNOS m/z 400,19 $[M+H]^+$

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales ¹ H RMN y LCMS
4-Ciclopentil-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona Para J23-453	130		59 % La LCMS en bruto mostró dos picos con la masa deseada de 21 % y 20 % respectivamente. Enriquecer hasta 90 % de mezcla de dos picos con la misma masa mediante combiflash usando columna de sílice de 12 g, eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM	MS (ESI+) para CHNOS m/z 426,22 [M+H] ⁺
4-(2-(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 en bruto muestra una conversión de ~43 % al producto deseado. El producto bruto se enriqueció hasta el 80 % mediante Combiflash usando una columna de sílice de 12 g, eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM	MS (ESI+) para CHNOS m/z 446,11 [M+H] ⁺

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

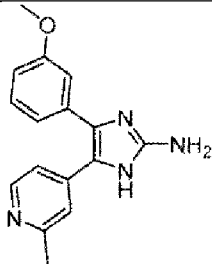
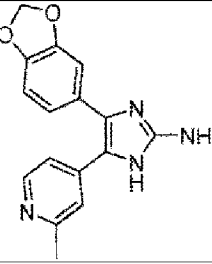
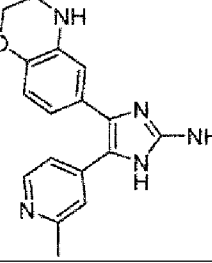
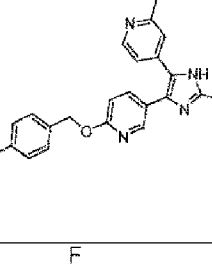
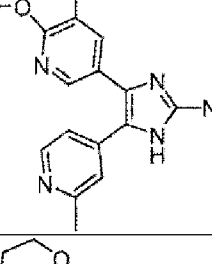
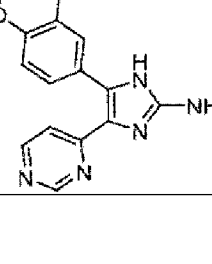
Los ejemplos 2, 4, 6, 7, 10 a 17, 19 a 21, 25, 28, 29 y 35 no son según la invención reivindicada.

Nombre	Ej.	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales ¹ H RMN y LCMS
4-(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 por LC 97,6 % (Tiempo de ret. - 3,67 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,09 (s a, 1H), 8,18-8,23 (m, 2H), 7,68 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 7,21 (s a, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 6,83 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,51 (s a, 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 por LC 96,1 % (Tiempo de ret. - 3,96 min); ¹ H RMN (400 MHz DMSO- <i>d</i> ₆ + d-TFA): δ 8,64 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 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 por LC 97,3 % (Tiempo de ret. - 4,49 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + d-TFA): δ 8,55 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,20-7,50 (m, 5H), 2,57 (s, 3H)

Nombre	Ej.	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales ¹ H RMN y LCMS
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 <i>m/z</i> 323,03 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 95,4 % (Tiempo de ret. - 4,05 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ + <i>d</i> -TFA): δ 8,63 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (s a, 1H), 7,04-7,20 (m, 3H), 4,16-4,21 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,14 (s a, 2H)
5-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	6		30 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 299,03 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 98,3 % (Tiempo de ret. - 3,75 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,09 (s a, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,05-7,30 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 5,50 (s a, 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 <i>m/z</i> 376,02 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 97,9 % (Tiempo de ret. - 4,86 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ + D ₂ O): δ 7,74 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,58 (d, <i>J</i> = 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 <i>m/z</i> 294,04 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 93,1 % (Tiempo de ret. - 3,58 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,76 (s, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,00-7,40 (m, 2H), 6,55-6,90 (m, 2H), 6,10-6,55 (m, 1H), 5,60 (s a, 2H), 5,20 (s a, 2H), 4,53 (s a, 2H), 3,16 (s a, 2H)
4-(2-Amino-4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1H-imidazol-5-il)-N-metilpiridin-2-amina	9		6 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 308,04 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 92,2 % (Tiempo de ret. - 3,82 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,87 (s a, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 6,42-6,52 (m, 2H), 6,20 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 5,26 (s a, 2H), 4,53 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 3,15 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 2,68 (d, <i>J</i> = 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 <i>m/z</i> 322,02 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 97,9 % (Tiempo de ret. - 4,63 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,22 (s a, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,34-7,42 (m, 2H), 7,24 (s a, 1H), 7,07-7,16 (m, 1H), 5,56 (s a, 2H), 2,97 (s a, 6H), 2,36 (s, 3H)

Nombre	Ej.	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales ¹ H RMN y LCMS
5-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	11		21 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 299,00 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 97,4 % (Tiempo de ret. - 4,02 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,31 (s a, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,11-7,29 (m, 4H), 7,08 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 5,62 (s a, 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 <i>m/z</i> 315,00 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 98,4 % (Tiempo de ret. - 4,34 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,07 (s a, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,05-7,40 (m, 4H), 5,48 (s a, 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 <i>m/z</i> 339,03 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 96,7 % (Tiempo de ret. - 4,87 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,04 (s a, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,02-7,40 (m, 5H), 5,46 (s a, 2H), 3,90 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 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 <i>m/z</i> 325,02 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 97,2 % (Tiempo de ret. - 4,54 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,00 (s a, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,91-7,51 (m, 5H), 5,36-5,60 (m, 2H), 3,96 (s a, 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 <i>m/z</i> 285,02 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 98,3 % (Tiempo de ret. - 3,50 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ + d-TFA): δ 8,64 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 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 <i>m/z</i> 393,03 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 90 % (Tiempo de ret. - 5,27 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,01 (s a, 1H), 8,16-8,29 (m, 1H), 7,49-7,58 (m, 2H), 7,01-7,36 (m, 7H), 5,51 (s a, 1H), 5,38 (s a, 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 <i>m/z</i> 313,03 [M+H] ⁺ ; pureza por LC 92,7 % (tiempo de ret. - 4,53 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,99 (s a, 1H), 9,19-8,30 (m, 1H), 7,01-7,39 (m, 5H), 5,35-5,50 (m, 2H), 4,11 (c, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,35 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H)

Nombre	Ej.	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales ¹ H RMN y LCMS
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 <i>m/z</i> 310,97 [M+H] ⁺ ; pureza por LC 96,0 % (tiempo de ret. - 4,65 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ + d-TFA): δ 7,76 (s a, 1H), 6,78-7,08 (m, 4H), 6,71 (s a, 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 <i>m/z</i> 375,03 [M+H] ⁺ ; pureza por LC 96,9 % (tiempo de ret. - 5,14 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,93 (s a, 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-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-amina	20		37 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 334,94 [M+H] ⁺ ; pureza por LC 99,3 % (Tiempo de Ret. - 4,09 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,09 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,0-7,65 (m, 6H), 5,50 (s a, 2H), 2,36 (s, 3H)
5-(4-Metoxifenil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	21		26 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 281,16 [M+H] ⁺ ; pureza por LC 97,4 % (tiempo de ret. - 3,95 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ a 369,2 K): δ 11,09 (s a, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 5,06 (s a, 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 <i>m/z</i> 295,03 [M+H] ⁺ ; pureza por LC 98,4 % (tiempo de ret. - 3,90 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,37 (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,390 (dd, <i>J</i> = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 6,80-6,90 (m, 3H), 5,69 (s a, 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 <i>m/z</i> 309,16 [M+H] ⁺ ; pureza por LC 99,7 % (tiempo de ret. - 3,57 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,92 (s a, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,01-7,91 (m, 2H), 6,82-6,99 (m, 3H), 5,34 (s a, 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 <i>m/z</i> 310,03 [M+H] ⁺ ; pureza por LC 91,8 % (tiempo de ret. - 3,53 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,79 (s a, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 6,74-6,94 (m, 3H), 5,38-6,62 (m, 2H), 5,70 (s a, 2H), 5,26 (s a, 2H), 4,24 (s, 4H)

Nombre	Ej.	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales ¹ H RMN y LCMS
4-(3-Metoxifenil)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	25		18 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 281,16 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 96,4 % (Tiempo de ret. - 4,03 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,07 (s a, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 7,20-7,31 (m, 2H), 7,12 (s a, 1H), 6,98 (s a, 2H), 6,84 (d, <i>J</i> = 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 <i>m/z</i> 295,03 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 95,3 % (Tiempo de ret. - 3,94 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,16 (s a, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 6,86-6,95 (m, 3H), 6,08 (s, 2H), 5,51 (s a, 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 <i>m/z</i> 308,05 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 93,8 % (Tiempo de ret. - 3,85 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,81 (s a, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,12 (s a, 1H), 6,63 (s a, 2H), 6,50 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 5,81 (s a, 1H), 5,28 (s a, 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 <i>m/z</i> 376,02 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 91,8 % (Tiempo de ret. - 4,94 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,17 (s a, 1H), 8,19-8,29 (m, 2H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,46-7,59 (m, 2H), 7,16-7,29 (m, 3H), 7,05 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,58 (s a, 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 <i>m/z</i> 300,0 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 98,2 % (Tiempo de ret. - 3,97 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,33 (s a, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 5,64 (s a, 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 <i>m/z</i> 295,97 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 92,6 % (Tiempo de ret. - 3,96 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,21 (s a, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,34 (s a, 1H), 7,02-7,15 (m, 2H), 6,88 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 5,76 (s a, 2H), 4,28 (s, 4H)

Nombre	Ej.	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales ¹ H RMN y LCMS
5-(2-Metilpiridin-4-il)-4-(quinoxalin-6-il)-1H-imidazol-2-amina	31		5 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 300,00 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 98,9 % (Tiempo de ret. - 4,72 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,49 (s a, 1H), 8,90 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 2H), 8,30 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 5,72 (s a, 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 %	Se purificó usando gel de sílice con malla de 100 a 200 en MeOH al 5 %/DCM. MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 309,16 [M+H] ⁺ ; pureza por LC 99,7 % (tiempo de ret. - 3,57 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10,92 (s a, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,01-7,91 (m, 2H), 6,82-6,99 (m, 3H), 5,34 (s a, 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 por HPLC prep. MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 336,04 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 98,7 % (Tiempo de ret. - 3,88 min); ¹ H RMN(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,28 (s a, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 6,93-7,02 (m, 3H), 5,59 (s a, 2H), 4,69 (c, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,43 (d, <i>J</i> = 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-amina	34		45 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 322,10 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 97,1 % (Tiempo de ret. - 4,04 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,06 (s a, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 6,60-6,64 (m, 2H), 6,50 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 5,84 (s a, 1H), 5,41 (s a, 2H), 4,09-4,14 (m, 1H), 3,33 (s a, 1H), 2,89-2,96 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,28 (d, <i>J</i> = 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 <i>m/z</i> 306,06 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 98,5 % (Tiempo de ret. - 3,96 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,04 (s a, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,22 (s a, 1H), 6,99-7,13 (m, 3H), 5,44 (s a, 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 <i>m/z</i> 322,10 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 99,4 % (Tiempo de ret. - 3,75 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + <i>α</i> -TFA): 7,53 (s, 2H), 6,70-6,82 (m, 2H), 6,65 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,20 (s a, 2H), 3,34 (s a, 2H), 2,56 (s, 6H)

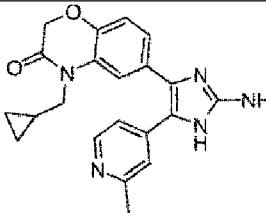
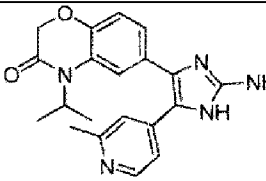
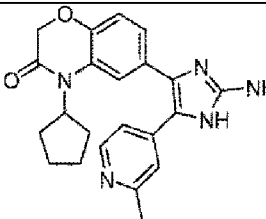
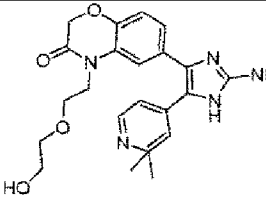
Nombre	Ej.	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales ^1H RMN y LCMS
4-(2-Metilbenzo[d]oxazol-5-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	37		9 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 306,06 $[\text{M}+1]^+$; Pureza por LC 90,0 % (Tiempo de ret. - 4,70 min); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,46 (s a, 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 (s a, 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 $[\text{M}+H]^+$; Pureza por LC 99,6 % (Tiempo de ret. - 3,48 min); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + d\text{-TFA}$): 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 $[\text{M}+H]^+$; Pureza por LC 99,7 % (Tiempo de ret. - 4,62 min); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$): 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 (s a, 2H), 3,28 (s a, 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 $[\text{M}+H]^+$; Pureza por LC 92,5 % (Tiempo de ret. - 4,79 min); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + d\text{-TFA}$): 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 (s a, 2H), 3,39 (s a, 2H), 2,87 (s, 3H)
4-(2-Metil-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 $[\text{M}+H]^+$; Pureza por LC 93,6 % (Tiempo de ret. - 4,09 min); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,91 (s a, 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 (s a, 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-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazol-5-il)piridin-2-amina	42		12 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 309,2 $[\text{M}+H]^+$; Pureza por LC 98,1 % (Tiempo de ret. - 3,27 min); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,68 (s a, 1H), 7,66 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 6,41-6,69 (m, 5H), 5,77 (s a, 1H), 5,64 (s a, 2H), 5,20 (s a, 2H), 4,12 (s a, 2H), 3,28 (s a, 2H)

Nombre	Ej.	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales ¹ H RMN y LCMS
4-(3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	43		36 %	CHNOS <i>m/z</i> 308,17 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 99,3 % (Tiempo de ret. - 3,79 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,13 (s a, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 6,63 (s a, 2H), 6,50 (dd, <i>J</i> = 1,6, 8,1 Hz, 1H), 5,83 (s a, 1H), 5,47 (s a, 2H), 4,13 (s a, 2H), 3,32 (s a, 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 <i>m/z</i> 322,09 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 97,3 % (Tiempo de ret. - 4,05 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O): δ 8,17 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 6,56-6,70 (m, 3H), 4,22 (s a, 2H), 3,21 (s a, 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 <i>m/z</i> 328,10 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 98,3 % (Tiempo de ret. - 4,41 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,14 (s a, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (s a, 1H), 6,60-6,70 (m, 2H), 6,51 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,90 (s a, 1H), 5,52 (s a, 2H), 4,15 (s a, 2H), 3,29 (s a, 2H)
4-(3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	46		25 %	MS (ESI ⁺) para CHNOS <i>m/z</i> 362,12 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 99,1 % (Tiempo de ret. - 4,71 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + d-TFA): δ 8,65 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 6,81-6,89 (m, 2H), 6,76 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 4,22 (s a, 2H), 3,34 (s a, 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 <i>m/z</i> 312,06 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 99,4 % (Tiempo de ret. - 4,14 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + d-TFA): δ 8,16 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,80-6,89 (m, 2H), 6,78 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,23 (s a, 2H), 3,38 (s a, 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 <i>m/z</i> 322,17 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 99,7 % (Tiempo de ret. - 3,84 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + d-TFA): δ 8,68 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 4,17 (s a, 2H), 3,36 (s a, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,16 (s a, 2H)

Nombre	Ej.	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales ¹ H RMN y LCMS
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 <i>m/z</i> 326,15 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 98,2 % (Tiempo de ret. - 3,92 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + <i>d</i> -TFA): δ 8,65 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 6,52-6,58 (m, 2H), 4,22 (s a, 2H), 3,35 (s a, 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 <i>m/z</i> 340,14 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 98,6 % (Tiempo de ret. - 3,83 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O): δ 8,21 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 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 <i>m/z</i> 322,24 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 99,8 % (Tiempo de ret - 3,50 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + <i>d</i> -TFA): δ 8,65 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 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 <i>m/z</i> 326,21 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 92,9 % (Tiempo de ret. - 3,54 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O): δ 8,12 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,15 (s a, 1H), 6,97 (s a, 1H), 6,50-6,70 (m, 2H), 4,15 (s a, 2H), 3,35 (s a, 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 <i>m/z</i> 322,14 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 98,6 % (Tiempo de ret. - 3,57 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + <i>d</i> -TFA): δ 8,62 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 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 <i>m/z</i> 340,14 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 99,3 % (Tiempo de ret. - 3,55 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O): δ 8,43 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 2,54 (s, 3H)
5-(2-Metilpiridin-4-il)-4-(4-(metilsulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazol-2-amina	55		18 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 386,17 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 96,3 % (Tiempo de ret. - 3,71 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O): δ 8,17 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,03-7,16 (m, 2H), 6,96 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,78 (s a, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,34 (s, 3H)

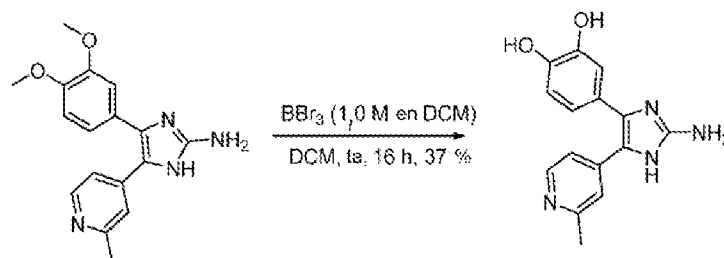
Nombre	Ej.	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales ¹ H RMN y LCMS
4-(8-Fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	56		13 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 327,12 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 97,6 % (Tiempo de ret. - 3,68 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O): δ 8,21 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 6,70-6,79 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,26 (s a, 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 <i>m/z</i> 336,24 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 91,8 % (Tiempo de ret. - 4,01 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10,92 (s a, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,29 (s a, 1H), 7,15 (s a, 1H), 6,62-6,78 (m, 2H), 6,56 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 5,32 (s a, 2H), 4,18 (s a, 2H), 3,30 (s a, 2H), 3,23 (c, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 0,99 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H)
5-(2-Metilpiridin-4-il)-4-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-7-il)-1H-imidazol-2-amina	58		22 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 306,28 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 98,2 % (Tiempo de ret. - 4,55 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + d-TFA): δ 8,66 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 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-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	59		21 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 327,19 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 99,8 % (Tiempo de ret. - 3,68 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + d-TFA): δ 8,63 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 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 <i>m/z</i> 327,20 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 95,1 % (Tiempo de ret. - 4,03 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,19 (s a, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 6,73-6,88 (m, 2H), 5,57 (s a, 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]oxazin-4-il)propanoato de metilo	61		3 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 394,30 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 99,4 % (Tiempo de ret. - 4,72 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O): δ 8,13 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 6,60-6,74 (m, 2H), 6,53 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 4,12 (s a, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,40 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 3,26 (s a, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H)

Nombre	Ej.	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales ¹ H RMN y LCMS
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 <i>m/z</i> 365,21 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 98,4 % (Tiempo de ret. - 2,95 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + <i>d</i> -TFA): δ 8,67 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 8,16 (s a, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,88 (s a, 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 <i>m/z</i> 350,16 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC del 97 % (Tiempo de ret. - 1,32 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,09 (s a, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,05-7,18 (m, 3H), 6,89 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,52 (s a, 2H), 4,29 (s a, 2H), 3,86 (s a, 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+) para CHNOS <i>m/z</i> 366,26 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 96,1 % (Tiempo de ret. - 4,59 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,12 (s a, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 6,64-6,74 (m, 2H), 6,56 (dd, <i>J</i> = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 5,50 (s a, 2H), 4,15 (s a, 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 <i>m/z</i> 348,25 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 98,5 % (Tiempo de ret. - 4,16 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10,95 (s a, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,17 (s a, 2H), 6,62-6,78 (m, 2H), 5,39 (s a, 2H), 4,21 (s a, 2H), 3,25 (s a, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,12 (s a, 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 por combiflash (columna de 4 g), eluyendo con MeOH al 0-15 % en DCM seguido de trituración con Et ₂ O MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 366,21 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 98,6 % (Tiempo de 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 (s a, 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)carbamato de <i>tert</i> -butilo	Int 132		23 %	Purificado por combiflash (columna de 4 g), eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM seguido de trituración con Et ₂ O MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 465,13 [M+H] ⁺

Nombre	Ej.	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales ¹ H RMN y LCMS
6-(2-Amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-4-(ciclopropilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	67		23 %	Enriquecido hasta el 92 % por combiflash (columna de 12 mg), eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM seguido por trituración con Et ₂ O MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 376,21 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 96,9 % (Tiempo de ret. - 4,31 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + <i>d</i> -TFA): δ 8,64 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,11-7,20 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,79 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,13 (s a, 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 el 70 % mediante combiflash (columna de 12 g), eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM seguido por trituración con Et ₂ O MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 364,20 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 98,9 % (Tiempo de ret. - 3,89 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,08 (s a, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,24 (s a, 2H), 7,05-7,18 (m, 2H), 7,01 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 5,50 (s a, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,46-4,53 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (d, <i>J</i> = 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 por combiflash (columna de 4 g), eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM seguido por trituración con Et ₂ O MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 390,27 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 93,6 % (Tiempo de ret. - 4,47 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,12 (s a, 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 (s a, 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 (s a, 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 el 90 % mediante combiflash (columna de 12 mg), eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM seguido por trituración con Et ₂ O MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 410,25 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 97,5 % (Tiempo de ret. - 4,72 min); ¹ H 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, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,57 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,32-3,85 (m, 4H), 2,63 (s, 3H)

Ruta sintética 2

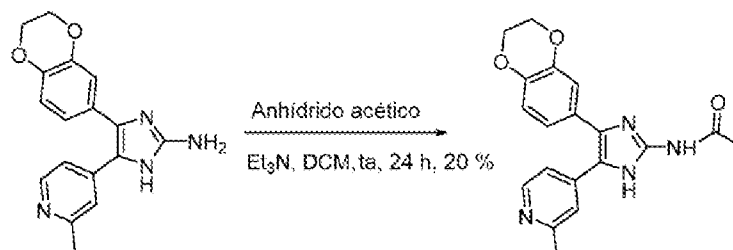
4-(2-Amino-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)bencen-1,2-diol (Ejemplo 71 - no según la invención reivindicada)



A una disolución de 4-(3,4-dimetoxifenil)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina (300 mg, 0,96 mmol) en DCM (20 ml) se añadió boro BBr_3 (1 M en DCM, 3 ml, 0,29 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó adicionalmente durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La reacción se inactivó con MeOH y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se enriqueció por trituración con Et_2O (20 ml). El residuo enriquecido se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para proporcionar 4-(2-amino-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)bencen-1,2-diol como un sólido gris. Rendimiento: 100 mg (37 %); MS (ESI+) para CHNOS m/z 282,99 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Pureza por LC 95,6 %; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + d\text{-TFA}$): 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).

Ruta sintética 3

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

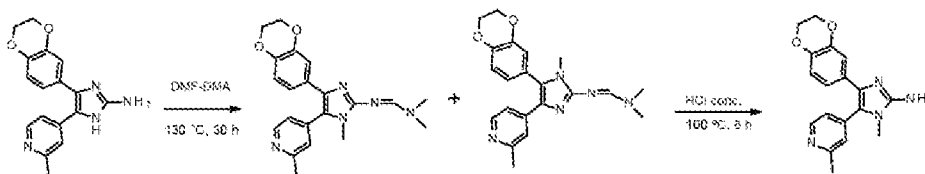


A una disolución de 4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina (300 mg, 0,97 mmol) en DCM (20 ml) se añadieron trietilamina (197 mg, 1,95 mmol) y anhídrido acético (149 mg, 1,46 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL).

La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla de 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 por LC 96,2 %; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,71 (s a, 1H), 11,13 (s a, 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

Una disolución de 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 TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar una mezcla de *N'*-(4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-

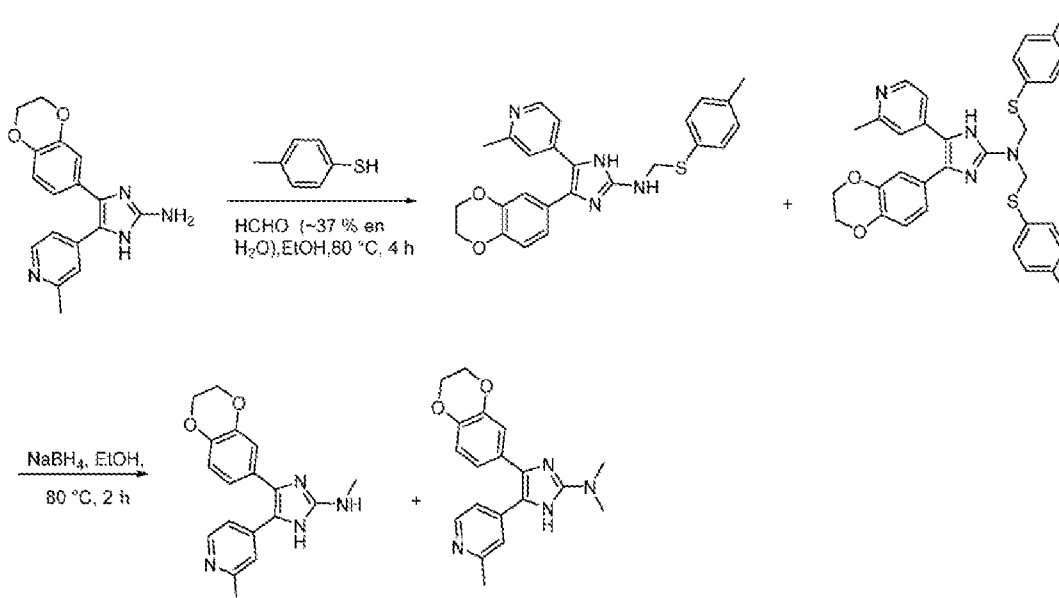
il)-1-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)-N,N-dimetilformimidamida y N'-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)-N,N-dimetilformimidamida como un sólido marrón. Rendimiento: 840 mg (bruto). MS (ESI+) para CHNOS m/z 253,17 $[M+H]^+$. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

Se añadió una mezcla en bruto 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-dimetilformimidamida (68 mg, 0,18 mmol) a una disolución concentrada de hidrócloruro (2 ml) y se agitó a 100 °C durante 8 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar una mezcla de dos regioisómeros. Ambos regioisómeros se aislaron mediante HPLC preparativa para proporcionar 4-(2,3-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 por LC del 97 %; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,10 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 1,6, 8,2 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,28-4,31 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

15 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)



20 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 disolución 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), 4-metilbencenotiol (484 mg, 3,89 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió formaldehído (37 % en H₂O, 0,6 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 20 mL). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dar una mezcla ~1:1 de dos compuestos como un sólido ceroso marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 1,3 g (mezcla bruta).

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 en bruto).

30 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 en bruto).

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 en bruto de 4-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-*N*-((*p*-toliltio)metil)-1H-imidazol-2-amina y 4-(2,3-dihidrobenczo[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 añadió NaBH₄ (770 mg, 20,3 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua helada (30 ml), se agitó durante 15 min y se extrajo con EtOAc (3 X 30 mL). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por HPLC prep.

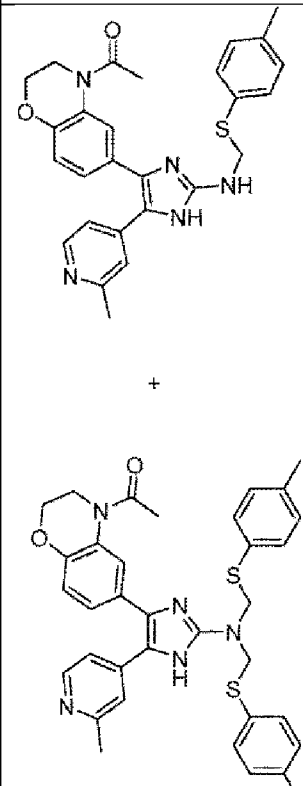
4-(2,3-Dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-*N*-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina

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

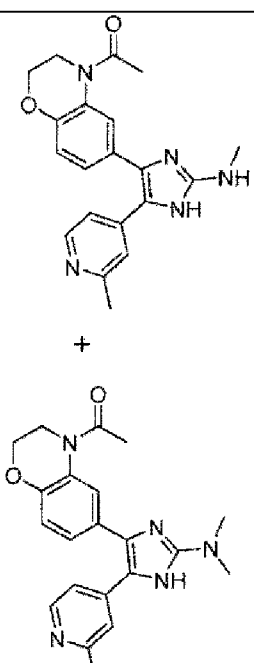
4-(2,3-Dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-*N,N*-dimetil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina

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

Los siguientes intermedios se prepararon de una manera similar a 4-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-*N*-((*p*-toliltio)metil)-1H-imidazol-2-amina y 4-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-*N,N*-bis((*p*-toliltio)metil)-1H-imidazol-2-amina.

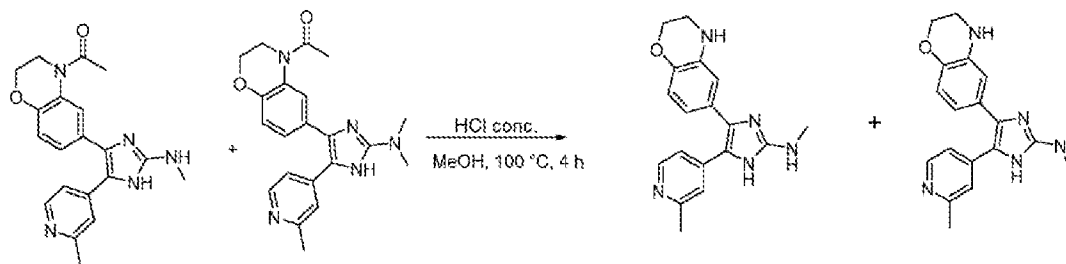
Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales ¹ H RMN y LCMS
1-(6-(5-(2-Metilpiridin-4-il)-2-(((<i>p</i> -toliltio)metil)amino)-1H-imidazol-4-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona y 1-(6-(2-(bis((<i>p</i> -toliltio)metil)amino)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona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

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a 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 ¹ H RMN & 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		Mezcla ~1:1 en bruto	MS (ESI-) para CHNOS <i>m/z</i> 362,17 [M-H] ⁺ ; MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 378,20 [M+H] ⁺

5 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 disolución 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 añadió HCl conc. (5,0 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se neutralizó con disolución de NaHCO₃ ac saturado y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida.
- 15 El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (malla de 100-200), eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM seguido por trituración con Et₂O y se secó 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.

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

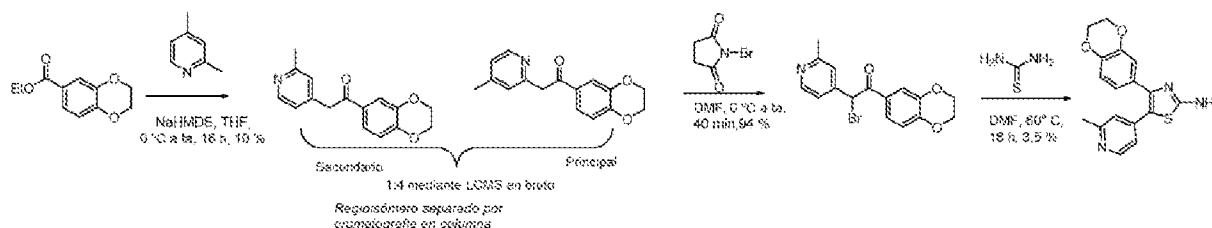
- 20 Sólido amarillo. Rendimiento: 40 mg (15 %). MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 322,06 [M+H]⁺; Pureza por LC 92,8 % (Tiempo de ret. - 3,81 min); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,44 (s a, 1H), 8,20 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,59-6,72 (m, 2H), 6,51 (d, *J* = 8,1 Hz,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

Sólido amarillo. Rendimiento: 30 mg (17 %). MS (ESI+) para CHNOS m/z 336,06 [M+H]⁺; Pureza por LC 96,2 % (Tiempo de ret. - 4,14 min); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,19 (s a, 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 (s a, 1H), 4,14 (s a, 2H), 3,26 (s a, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,37 (s, 3H).

Ruta sintética 7

4-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)tiazol-2-amina (Ejemplo 80 - no según la invención reivindicada)



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

A una disolución de 2,4-dimetilpiridina (1,7 g, 15,85 mmol) en THF (10 ml) se añadió NaHMDS (1 M en THF, 36 ml, 36,2 mmol) a ta lentamente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y se le añadió lentamente 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxilato de etilo (3 g, 14,41 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a ta durante 2 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl ac (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La LCMS en bruto mostró la formación de dos regioisómeros como secundario y principal en una relación 1:4. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (malla de 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 por 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 se estableció adicionalmente 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

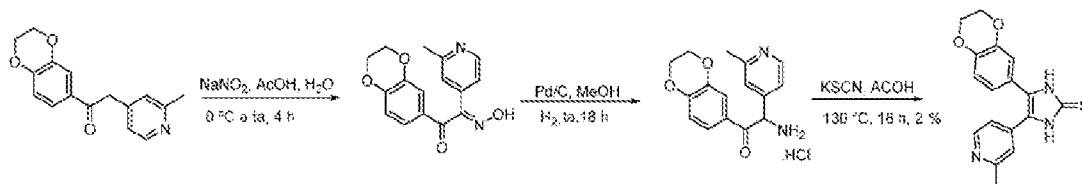
A una disolución de 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona (400 mg, 51,5 mmol) en DMF (20 ml) se añadió NBS (278 mg, 1,56 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 40 min. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se trituró con éter dietílico 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 [M+H]⁺

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

A una disolución 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 añadió tiourea (131 mg, 1,72 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla de 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: 16 mg (3,5 %); CHNOS m/z 325,93 [M+H]⁺; Pureza por LC 89,8 %; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,24 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,88 (s a, 2H), 6,76-6,84 (m, 2H), 4,22-4,24 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). La estructura exacta se confirmó mediante el experimento nOe.

Ruta sintética 8

4-(2,3-Dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-tiona (ejemplo 81 - no según la invención reivindicada)



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

A una disolución de 1-(2,3-dihidrobenczo[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 añadió una disolución de NaNO₂ (1,6 g, 22,2 mmol) en H₂O (15 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla de 100-200), eluyendo con hexano a EtOAc al 40 % en hexano para proporcionar (E)-1-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(hidroxiimino)-2-(2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona como un sólido amarillo. Rendimiento: 560 mg (60 % por LCMS). MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 299,05 [M+H]⁺. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

15 2-Amino-1-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona.HCl

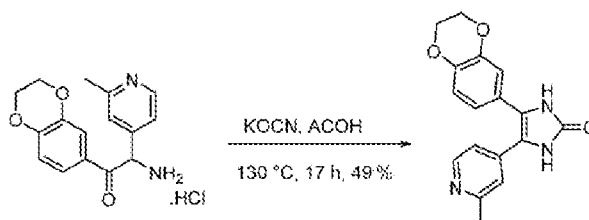
A una disolución de (E)-1-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(hidroxiimino)-2-(2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona (225 mg, 0,76 mmol) en IPA (100 ml) se añadieron HCl 6 N en IPA (3 ml) Pd/C (200 mg) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta a presión del globo de H₂ durante 18 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El lecho de celite se lavó adicionalmente con IPA (25 ml) y se concentró a presión reducida para dar 2-amino-1-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona.HCl como un sólido amarillo. Rendimiento: 300 mg (bruto). MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 285,0 [M+H]⁺.

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

A una disolución de 2-amino-1-(2,3-dihidrobenczo[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 ta. La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 18 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(2,3-dihidrobenczo[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 (s a, 2H), 8,33 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 6,80-6,92 (m, 3 H), 4,27 (s a, 4 H), 2,39 (s, 3H); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 325,93 [M+H]⁺.

Ruta sintética 9

4-(2,3-Dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona (ejemplo 82 - no según la invención reivindicada)

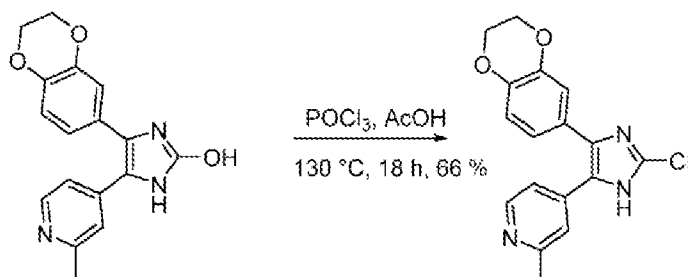


A una disolución de 2-amino-1-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona.HCl (600 mg, 37 % por LCMS, 2,11 mmol) en ácido acético glacial (5 ml) se añadió cianato de potasio (514 mg, 6,33 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 17 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla de 100-200), eluyendo con MeOH al 0-5 % en DCM para proporcionar 4-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona como un sólido amarillo. Rendimiento: 120 mg (49 %). MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 309,96 [M+1]⁺; Pureza por LC 98,9 %; ¹H RMN (400 MHz,

DMSO- d_6): δ 10,56 (s a, 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

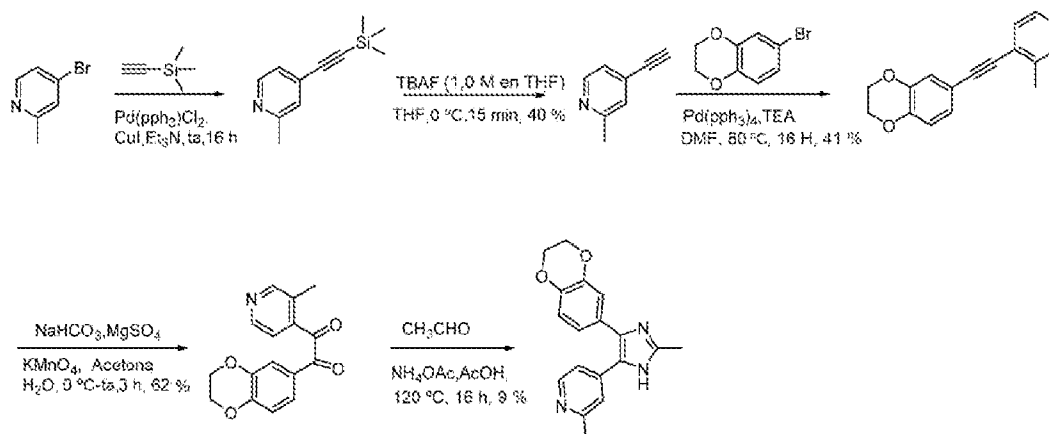
5 4-(2-Cloro-4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-metilpiridina (ejemplo 83 - no según la invención reivindicada)



Una disolución 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 POCl_3 (5,0 ml) se agitó a 130 °C durante 18 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se basificó a pH 8 usando disolución ac saturada de NaHCO_3 (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 20 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla de 100-200), eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM para dar 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Pureza por LC 99,2 % (Tiempo de ret. - 4,77 min); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 a 353,2 K): δ 12,98 (s a, 1H), 8,30 (s a, 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).

Ruta sintética 11

4-(4-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metil-1H-imidazol-5-il)-2-metilpiridina (ejemplo 84 - no según la invención reivindicada)



20 2-Metil-4-((trimetilsilil)etnil)piridina

A una disolución 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 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{Cl}_2$ bajo atmósfera de N_2 a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. 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 enfriada con hielo (2 x 200 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-metil-4-((trimetilsilil)etnil)piridina como un líquido negro. Rendimiento: 6,01 g (bruto); MS (ESI+) para CHNOS m/z 190,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

4-Etilil-2-metilpiridina

30 A una disolución de 2-metil-4-((trimetilsilil)etnil)piridina bruta (6,0 g, 31,7 mmol) en THF (50 ml) se añadió TBAF (1 M en THF, 35 ml, 34,4 mmol) a 0 °C lentamente. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. La TLC mostró

que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se inactivó con disolución de salmuera (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla de 100-200), eluyendo con EtOAc al 10 % en hexano. El disolvente se eliminó a 35 °C a presión reducida para proporcionar 4-etinil-2-metilpiridina como un semisólido amarillo. Rendimiento: 1,51 g (40 %); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 117,98 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 2,46 (s, 3H).

4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etinil)-3-metilpiridina

A una disolución de 4-etinil-2-metilpiridina (1 g, 8,5 mmol) en DMF se añadieron 6-bromo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (1,82 g, 8,5 mmol) y trietilamina (7,2 ml, 51,2 mmol) a ta. La mezcla de reacción se purgó con gas de N₂ durante 10 min y se le añadió Pd(PPh₃)₄. La mezcla de reacción se purgó de nuevo con gas de N₂ durante 5 minutos. El recipiente de reacción se selló y se agitó a 80 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla de 100-200), eluyendo con EtOAc al 22 % en hexano para proporcionar 4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etinil)-3-metilpiridina como un sólido amarillo. Rendimiento: 880 mg (41 %); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 252,09 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,45 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,23-7,53 (m, 2H), 7,05-7,10 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,28 (s a, 4H), 2,47 (s, 3H).

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

A una disolución de 4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etinil)-3-metilpiridina (870 mg, 3,5 mmol) en una mezcla de acetona y agua (1:1, 20 ml) se añadieron NaHCO₃ (174 mg, 2,07 mmol) y MgSO₄·7H₂O (1,34 g, 5,19 mmol) a ta. 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 3 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de bisulfito sódico (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(3-metilpiridin-4-il)etano-1,2-diona como un sólido amarillo. Rendimiento: 610 mg (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* = 8,8 Hz, 1H), 4,38 (s a, 2H), 4,27 (s a, 2H), 2,57 (s, 3H).

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

A una disolución de 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(3-metilpiridin-4-il)etano-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 ta. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se diluyó con agua enfriada con hielo (25 ml), se neutralizó a pH 5-6 con disolución acuosa de amoníaco y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(4-(2,3-dihidrobenzo[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 [M+H]⁺; Pureza por LC 99,8 %; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ + *d*-TFA): δ 8,77 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (dd *J* = 1,5, 6,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,8 Hz, 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 una manera similar a 4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etinil)-3-metilpiridina.

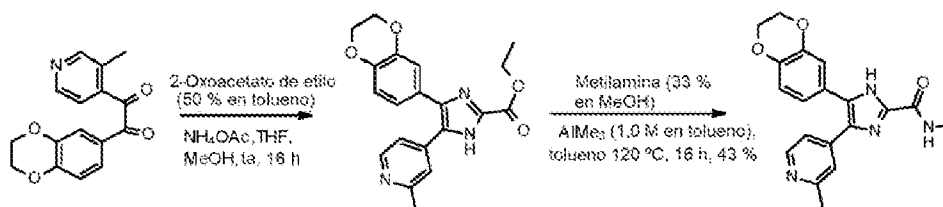
Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos espectrales ¹ H RMN y LCMS
1-(6-((2-Metilpiridin-4-il)etinil)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona	135		59 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 293,11 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,46 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz 1H), 7,95 (s, 1H), 7,39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

El siguiente intermedio se preparó de una manera similar a 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 ¹ H 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		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 325,12 [M+H] ⁺

Ruta sintética 12

5-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-N-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxamida (ejemplo 85 - no según la invención reivindicada)



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

A una disolución 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 ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con disolución de NaHCO_3 acuoso saturado (25 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. La LCMS en bruto mostró una conversión de ~12 % al compuesto deseado. El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo como un sólido blanquecino. MS (ESI+) para CHNOS m/z 366,04 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Pureza por LC 99,7 %; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6 + d\text{-TFA}$): 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 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,27 (s a, 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

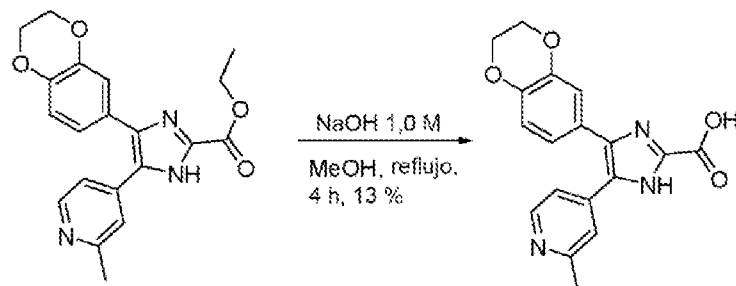
A una disolución de 4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (180 mg, 60 % por LCMS, 0,49 mmol) en tolueno (3 ml) se añadieron metilamina (33 % en MeOH, 0,1 ml, 0,98 mmol) y trimetilaluminio (2 M en tolueno, 0,74 ml, 1,47 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla de 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Pureza por LC 99,7 %; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6 + d\text{-TFA}$): 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 (s a, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

Los siguientes intermedios se prepararon de una manera similar al 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 <i>tert</i> -butilo	137		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 423,38 $[\text{M}+\text{H}]^+$
((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 <i>tert</i> -butilo	138		Bruto	MS (ESI-) para CHNOS m/z 462,34 $[\text{M}-\text{H}]^+$

Ruta sintética 13

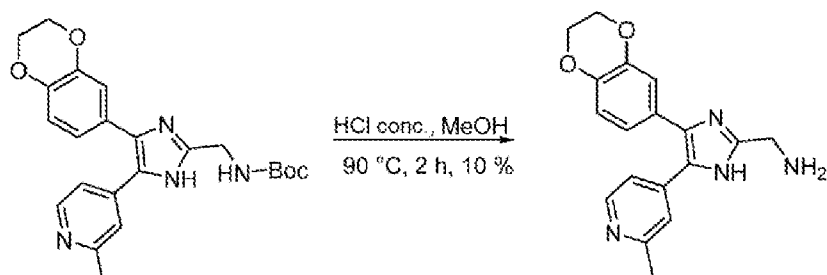
4-(2,3-Dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato (ejemplo 86 - no según la invención reivindicada)



- 5 A una disolución de 4-(2,3-dihidrobenczo[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 añadió NaOH 1 M (1,3 ml, 1,31 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se enriqueció por trituración con Et₂O (5 ml). El producto se purificó adicionalmente por purificación por HPLC preparativa para proporcionar 4-(2,3-dihidrobenczo[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 por 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).
- 10

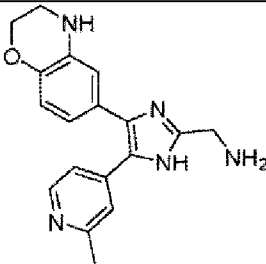
Ruta sintética 14

- 15 (4-(2,3-Dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)metanamina (ejemplo 87 - no según la invención reivindicada)



- 20 A una disolución de ((4-(2,3-dihidrobenczo[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 ta. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 2 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con disolución de NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 20 mL). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por combiflash, usando una columna de sílice de 12 g, eluyendo con MeOH al 0-12 % en DCM seguido por trituración del sólido obtenido con Et₂O (5 ml) y secando a presión reducida para proporcionar 4-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)metanamina como un sólido amarillo.
- 25 Rendimiento: 30 mg (10 %); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 323,21 [M+H]⁺; Pureza por LC 95,2 % (Tiempo de ret. - 3,83 min); 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 (s a, 4H), 4,16 (s, 2H), 2,63 (s, 3H).

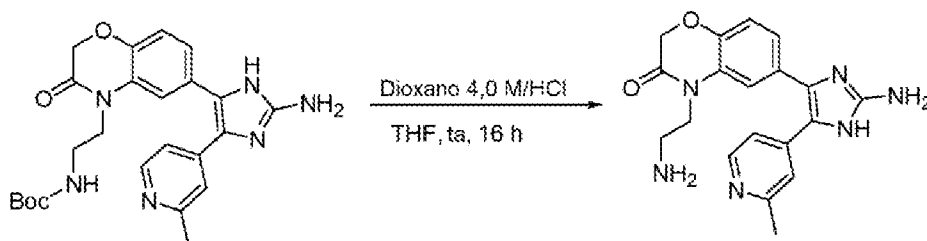
El siguiente compuesto se preparó de una manera similar a (4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)metanamina. El ejemplo 88 no es según la invención reivindicada.

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)metanamin(metil)io)pirimidina	88		32 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 322,20 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 97,0 % (Tiempo de ret. - 4,81 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O): δ 8,41 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,61 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,16 (s a, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,29 (s a, 2H), 2,59 (s, 3H)

Ruta sintética 15

- 5 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)

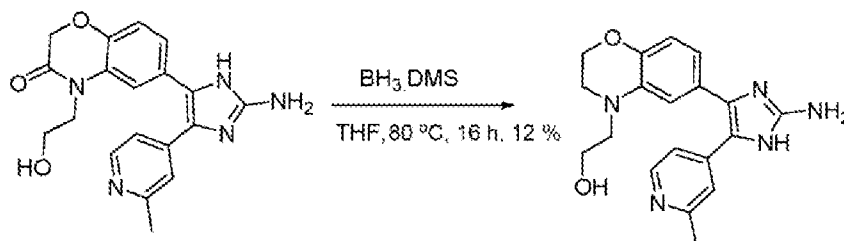
1



- 10 A una disolución 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 *tert*-butilo (200 mg, 0,43 mmol) en THF (5,0 ml) se añadió disolución de HCl (1,0 ml, 4,0 M en dioxano) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró a 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 por LC 98,1 % (Tiempo de ret. - 4,47 min); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ + *d*-TFA): δ 8,64 (d, *J* = 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 (s a, 2H), 3,02 (s a, 2H), 2,63 (s, 3H).

15 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 disolución de 6-(2-amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-4-(2-hidroxietil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (247 mg, 0,676 mmol) en THF seco (5,0 ml) se añadió BH₃.DMS (0,3 ml, 3,38 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La reacción se dejó enfriar a ta y se inactivó lentamente con MeOH (1,0 ml). La mezcla resultante se evaporó a presión reducida, se trituró con Et₂O, se secó y se purificó adicionalmente por 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. 28 mg (12 %). MS (ESI+) para CHNOS m/z 352,22 [M+H]⁺; Pureza por LC 97,7 % (Tiempo de ret. - 3,67 min); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ + *d*-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).

Los siguientes compuestos se prepararon de una 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 ¹ H 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 por HPLC preparativa MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 351,21 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 99,3 % (Tiempo de ret. - 4,65 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ + <i>d</i> -TFA): δ 8,62 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 6,72 (dd, <i>J</i> = 1,4, 8,1 Hz, 1H), 4,28 (s a, 2H), 3,43-3,51 (m, 2H), 3,39 (s a, 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 por HPLC preparativa MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 362,25 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 94,1 % (Tiempo de ret. - 5,56 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,15 (s a, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,15-7,69 (m, 2H), 6,58-6,88 (m, 3H), 5,47 (s a, 2H), 4,22 (s a, 2H), 3,40 (s a, 2H), 3,06 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 0,94 (s a, 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 por HPLC preparativa MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 350,23 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 95,5 % (Tiempo de ret. - 5,52 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ + <i>d</i> -TFA): δ 8,53 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,78 (d, <i>J</i> = 8,13 Hz, 1H), 6,62 (dd, <i>J</i> = 1,4, 8,1 Hz, 1H), 4,19 (s a, 2H), 3,90-4,01 (m, 1H), 3,22 (s a, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,05 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 6H)
4-(4-(Ciclopentil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	94		10 %	Purificado por HPLC preparativa MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 376,27 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 95,8 % (Tiempo de ret. - 5,71 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ + <i>d</i> -TFA): δ 8,55 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,78 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,61-6,66 (m, 1H), 4,21 (s a, 2H), 3,99-4,05 (m, 1H), 3,24 (s a, 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 por HPLC preparativa MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 396,32 [M+H] ⁺ ; Pureza por LC 96,4 % (Tiempo de ret. - 4,81 min); ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ + D ₂ O): δ 8,27 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 7,49 (s a, 1H), 7,32 (s a, 1H), 6,61-6,79 (m, 2H), 6,56 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 4,14 (s a, 2H), 3,31-3,52 (m, 10H), 2,46 (s, 3H)

Ejemplo A: Susceptibilidad antibacteriana

Las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) frente a bacterias planctónicas se determinan mediante el procedimiento de microdilución en caldo según las directrices del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Aproved Standard-tenth Edition. Documento CLSI M07-A10, 2015). El método de dilución en caldo implica una dilución en serie doble de los compuestos en placas de microtitulación de 96 pocillos, dando un intervalo de concentración final de 0,39-200 μ M y una concentración final máxima de DMSO al 2 %. Las cepas bacterianas probadas incluyen *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), *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* H15460588 (KP8), *K. pneumoniae* H154300688 (KP9), *K. pneumoniae* H151440671 (KP10). Las cepas se cultivan en caldo de Müller-Hinton ajustado a cationes o en agar Luria Bertoni a 37 °C en una atmósfera ambiental. La MIC se determina como la concentración más baja de compuesto que inhibe el crecimiento después de un periodo de incubación de 20-24 horas. Los resultados se exponen en la tabla 1. En la tabla 1 se asigna a una MIC (μ M) menor o igual a 1 la letra A; a una MIC de 1 a 10 se le asigna la letra B; a una MIC de 10 a 100 se le asigna la letra C; y a un MIC de más de 100 se le asigna la letra D.

Tabla 1: Valores de MIC frente a cepas bacterianas Gram negativas y Gram positivas incluyendo cepas de bacterias *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			

Compuesto	AB	PA	EC	SA	KP1	KP2	KP3	KP4	KP5	KP6	KP7	KP8	KP9	KP10	UPEC	Ecl	St	Sm
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			

Compuesto	AB	PA	EC	SA	KP1	KP2	KP3	KP4	KP5	KP6	KP7	KP8	KP9	KP10	UPEC	Ecl	St	Sm
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: ciprofloxacina, CST: colistina, DOX: doxiciclina, IPM: imipenem, TZP: piperacilina/tazobactam, TOB: tobramicina

Por tanto, los compuestos probados muestran muy buena potencia (A o B) contra todas las cepas de *Enterobacteriaceae* probadas, incluyendo aquellos que son resistentes a múltiples fármacos.

Ejemplo B: viabilidad celular humana

- 5 Se evalúan los compuestos para determinar los efectos citotóxicos no específicos potenciales contra la línea celular de hepatocarcinoma humano ATCC HB-8065 (HepG2). Las células HepG2 se siembran a 20.000 células/pocillo en placas de microtitulación de 96 pocillos en medio esencial mínimo (MEM) suplementado con una concentración final de FBS al 10 %. Después de 24 h, se preparan diluciones de compuesto en MEM suplementado con una concentración final de FBS al 1 %, y se añaden a las células. Los compuestos se prueban en diluciones en serie dobles en un intervalo de concentración final de 0,2-100 μ M en una concentración final de DMSO de 1 % en vol/vol. La tioridazina se usa como control positivo. Las células se incuban con compuesto a 37 °C y CO₂ al 5 % durante 24 h más, después de lo cual se añade 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 ciento (CI50). Los resultados se proporcionan en la
- 10 tabla 2. En la tabla 2, a una CI50 (μ M) menor que 25 se le asigna la letra C; a una CI50 de 25 a 100 se le asigna la letra B; y a una CI50 de más de 100 se le asigna la letra A.
- 15

Tabla 2: Valores de CI50 frente a la línea celular HepG2

Compuesto	CI50
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

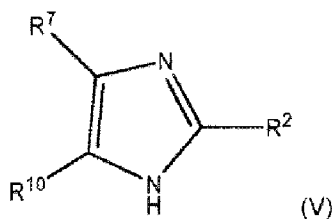
Compuesto	CI50
45	A
46	A
47	A
48	A
49	A
50	A
51	A
52	A
53	A
54	A
55	A
56	A
57	A
58	A
59	A
60	A
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A
71	A
74	A
75	A
80	A
81	A
83	A
84	A
85	A
86	A
87	A
88	A
89	A
90	A
91	A
92	B
93	B
94	B

CST: colistina

Por lo tanto, la mayoría de los compuestos probados no muestran toxicidad (A) contra líneas celulares hepáticas humanas como se demuestra contra células HepG2.

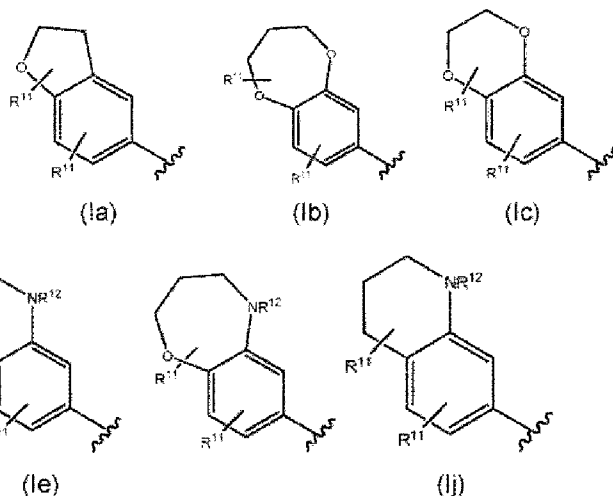
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula general (V):



en donde R^2 es NH_2 ;

5 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 entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4}-OR^{14}$, alquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , COalquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$ un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NR^{16+});

R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido 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} , alquil C_{1-4} -hidroxilo, cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, y SO_2R^{13} , estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido 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^{10} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} y fenilo, estando el fenilo opcionalmente sustituido 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^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 , alquil $C_{1-2}-NR^5R^6$;

25 o R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo amina cíclico monocíclico de 4 a 7 miembros, grupo que está opcionalmente sustituido 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 entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

30 R^{10} se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido 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} , alquil $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4}-OR^{14}$, alquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , COalquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NR^{16+}), y el piridilo está opcionalmente sustituido 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 ,

OR⁸, hidroxilo, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄-CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄-OR¹⁴, alquil C₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇, COalquil C₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NR¹⁶₄⁺); y

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo de 3 a 5 miembros y CH₂R⁹;

- 5 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³.

- 10 2. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en NH₂, NHMe, alquilo C₁₋₂, CONH₂, CONHMe, CONMe₂, OCH₂cicloalquilo C₃, Ocicloalquilo C₃, OCF₃ e hidroxilo, y piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, NH₂, NHMe, alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, CONH₂, CONHMe, CONMe₂, OCH₂cicloalquilo C₃, Ocicloalquilo C₃, OCF₃ e hidroxilo; preferiblemente el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en NH₂, NHMe y alquilo C₁₋₂, y el grupo piridilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, NH₂, NHMe y alquilo C₁₋₂.

- 20 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹⁰ es un grupo piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, NH₂, NHMe, alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, CONH₂, CONHMe, CONMe₂, OCH₂cicloalquilo C₃, Ocicloalquilo C₃, OCF₃ e hidroxilo; preferiblemente el grupo piridilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, NH₂, NHMe y alquilo C₁₋₂.

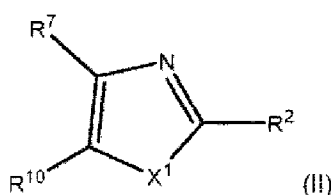
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquier reivindicación precedente, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 25 5. Un compuesto o composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente, para uso en terapia o profilaxis de una infección con, o enfermedad causada por, *Enterobacteriaceae*.

6. Un compuesto o composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en un método de tratamiento de una infección con, o una enfermedad causada por, *Enterobacteriaceae*.

- 30 7. Un compuesto o composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una infección con, o una enfermedad causada por, *Enterobacteriaceae*.

8. Un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de infección con, o enfermedad causada por la bacteria *Enterobacteriaceae*, que tiene la fórmula general (II):



en donde

- 35 X¹ se selecciona de NR¹;

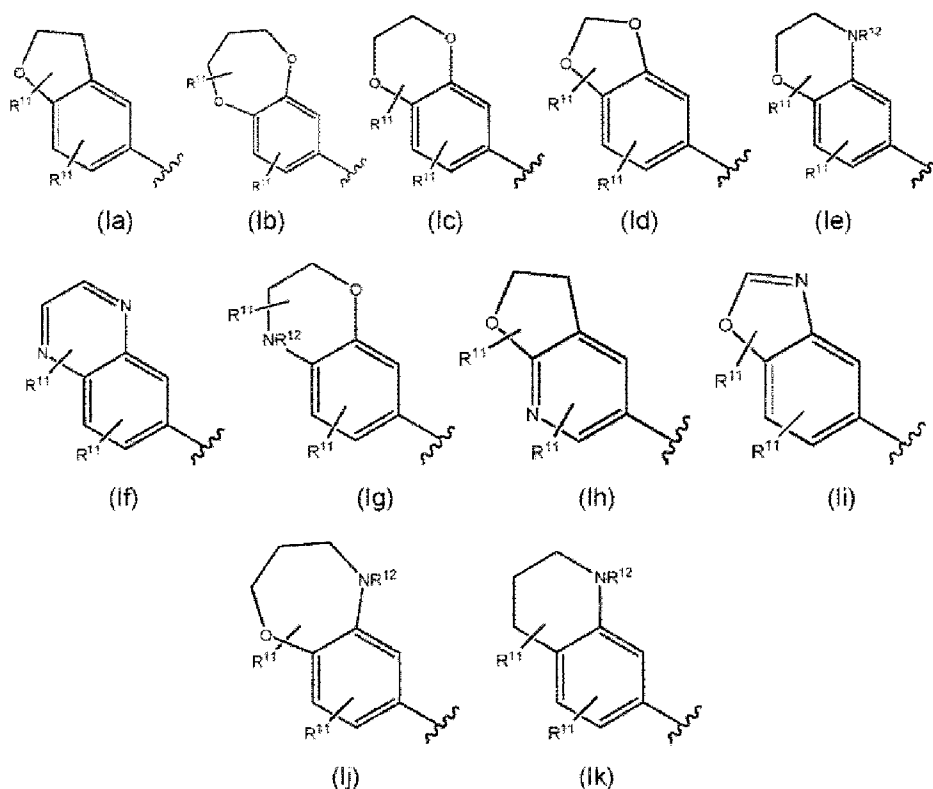
R¹ se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁₋₂;

R² es NR³R⁴;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₃, COR⁵, CONR⁵R⁶, CO₂R⁵, alquil C₁₋₂-NR⁵R⁶;

- 40 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

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



en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, O (oxo) y alquilo C₁₋₄; y R¹² se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄-CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄-OR¹⁴, alquil C₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇, COalquil C₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NR¹⁶₄⁺);

R¹³ se selecciona de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³;

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

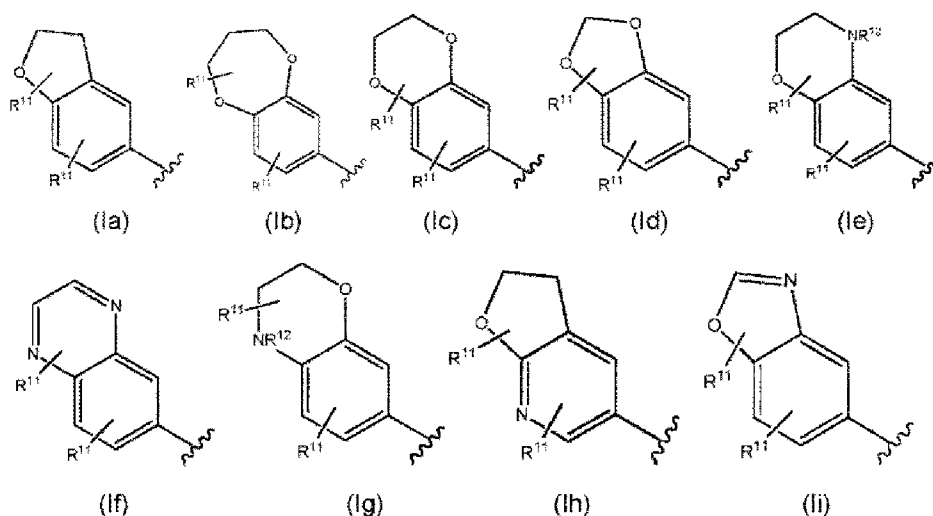
los grupos R¹⁶ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₄ y fenilo, estando el fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo de 3 a 5 miembros y CH₂R⁹;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³;

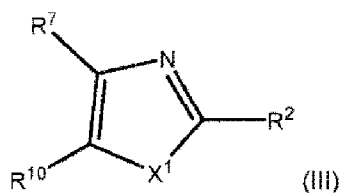
R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, O (oxo), S (sulfinilo), CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxilo, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄-CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄-OR¹⁴, alquil C₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇, COalquil C₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NR¹⁶₄⁺), y los anillos heteroarilo de 5 o 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, O (oxo), S (sulfinilo), alcoxi C₁₋₄, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxilo, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄-CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄-OR¹⁴, alquil C₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇, COalquil C₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NR¹⁶₄⁺);

o R¹⁰ es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en uno cualquiera de (la) a (li):



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

- 5 9. Un compuesto para su uso según la reivindicación 8, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el uso está en el tratamiento de infección con, o enfermedad causada por la bacteria *Enterobacteriaceae*, y el compuesto a usar tiene la fórmula general (III):



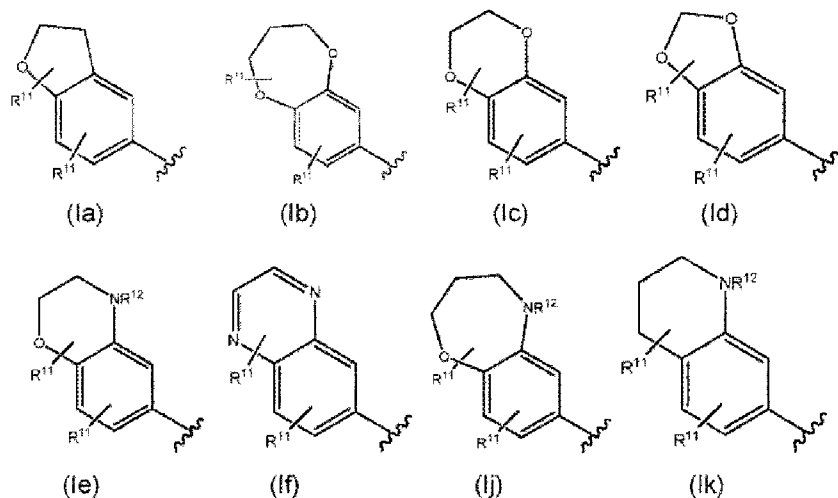
en donde

- 10 X^1 es NH;

R^2 es NHR^3 ;

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

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



- 15 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} , alquil $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4}-OR^{14}$, alquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , COalquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NR^{16+});

R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido 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 ;

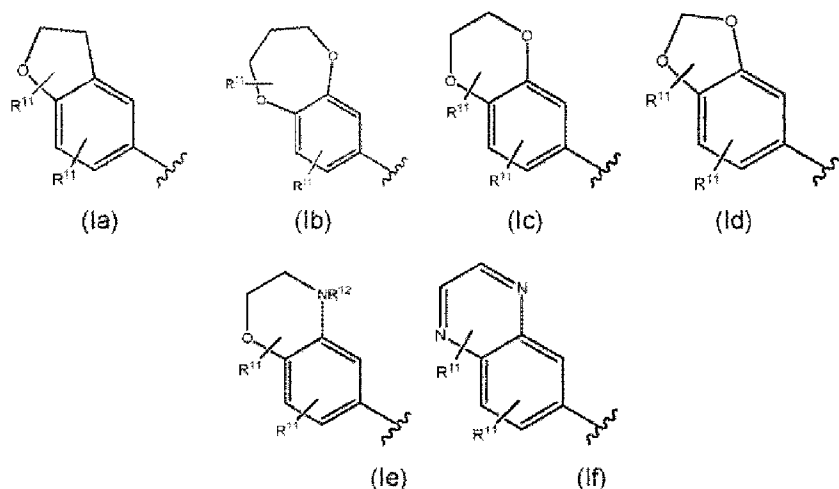
R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -hidroxilo, cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, y SO_2R^{13} , estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes 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, estando el fenilo opcionalmente sustituido 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 opcionalmente sustituido 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 que contiene nitrógeno de 6 miembros, y heterociclilo monocíclico que contiene nitrógeno de 6 miembros, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido 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} , alquil C_{1-4} - CO_2R^{14} , alquil C_{1-4} - OR^{14} , alquil C_{1-4} - $NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , $COalquil$ C_{1-4} - $NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NR^{16}_4^+$), y los grupos heteroarilo de 6 miembros y heterociclilo de 6 miembros están opcionalmente sustituidos 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} , alquil C_{1-4} - CO_2R^{14} , alquil C_{1-4} - OR^{14} , alquil C_{1-4} - $NR^{14}R^{15}$, alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , $COalquil$ C_{1-4} - $NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario ($NR^{16}_4^+$);

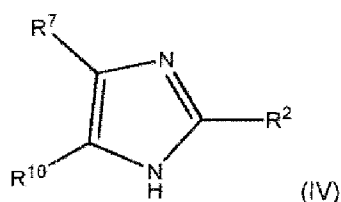
o R^{10} es un sistema bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en:



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

R^{12} se selecciona entre hidrógeno, y alquilo C_{1-4} .

10. Un compuesto para su uso según la reivindicación 8 o 9, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el uso está en el tratamiento de infección con, o enfermedad causada por la bacteria *Enterobacteriaceae*, y el compuesto a utilizar tiene la fórmula general (IV):

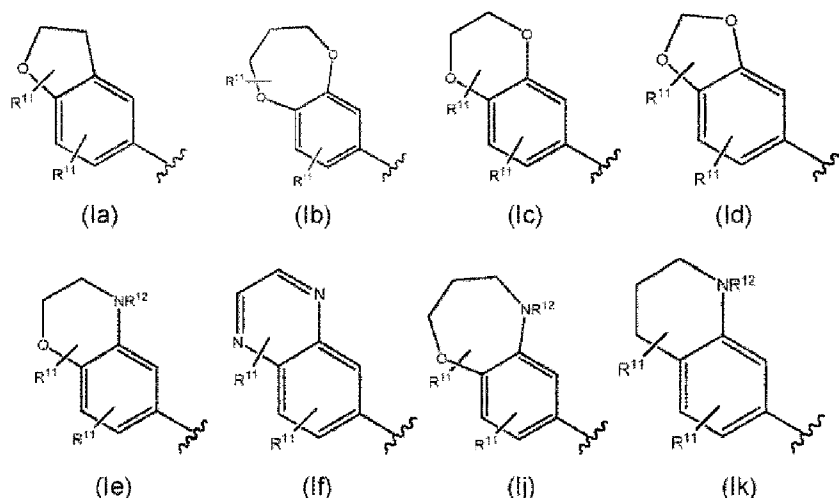


en donde

R^2 es NHR^3 ;

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

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



en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, F, O (oxo), metilo y etilo; y R¹² se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄-CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄-OR¹⁴, alquil C₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇, COalquil C₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NR¹⁶₄⁺);

R¹³ se selecciona de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³;

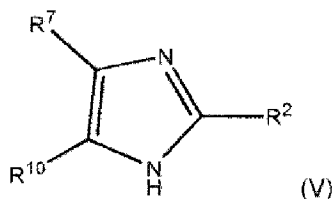
R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, y SO₂R¹³, estando el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo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

los grupos R¹⁶ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₄ y fenilo, estando el fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinilo), NR³R⁴, OR³ y SR³;

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

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo y piridinona, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, O (oxo), S (sulfinilo), CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxilo, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄-CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄-OR¹⁴, alquil C₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇, COalquil C₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NR¹⁶₄⁺), y el piridilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, O (oxo), S (sulfinilo), alcoxi C₁₋₄, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxilo, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄-CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄-OR¹⁴, alquil C₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇, COalquil C₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NR¹⁶₄⁺).

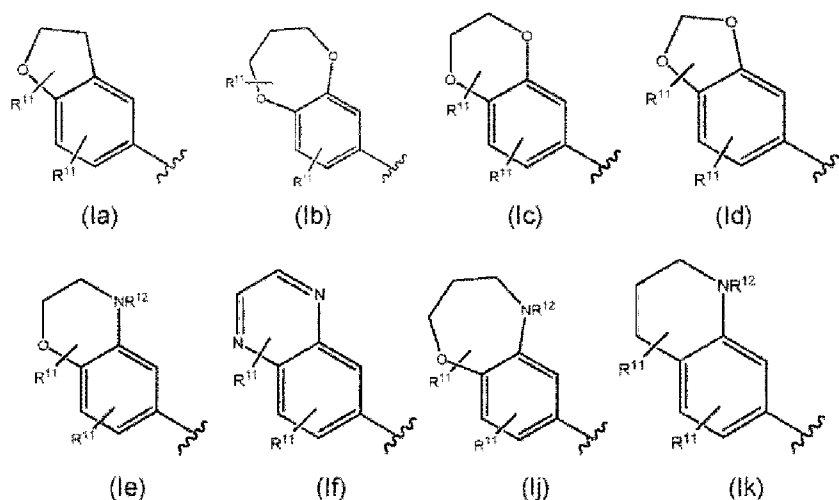
11. Un compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el uso está en el tratamiento de infección con, o enfermedad causada por la bacteria *Enterobacteriaceae*, y el compuesto a usar tiene la fórmula general (V):



en donde

R² es NH₂;

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



en donde 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} , alquil $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4}-OR^{14}$, alquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , $COalquil C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NR^{16+});

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

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

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

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , O (oxo), S (sulfínilo), $CONR^3R^4$, 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} , alquil $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4}-OR^{14}$, alquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , $COalquil C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NR^{16+}), y el piridilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , O (oxo), S (sulfínilo), 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} , alquil $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4}-OR^{14}$, alquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , $COalquil C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, un aminoácido y un catión de amonio cuaternario (NR^{16+}).

12. Un compuesto para su uso según la reivindicación 11, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el uso está en el tratamiento de la infección con, o enfermedad causada por la bacteria *Enterobacteriaceae*, en donde R^{10} se selecciona del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en NH_2 , $NHMe$, alquil C_{1-2} , $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2 cicloalquilo C_3 , $Ocicloalquilo C_3$, OCF_3 e hidroxilo, y piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl , F , NH_2 , $NHMe$, alquil C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2 cicloalquilo C_3 , $Ocicloalquilo C_3$, OCF_3 e hidroxilo; preferiblemente el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en NH_2 , $NHMe$ y alquil C_{1-2} , y el grupo piridilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl , F , NH_2 , $NHMe$ y alquil C_{1-2} .

13. Un compuesto para su uso según la reivindicación 11 o 12, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el uso está en el tratamiento de la infección con, o enfermedad causada por la bacteria *Enterobacteriaceae*, en donde R^{10} es un grupo piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl , F , NH_2 , $NHMe$, alquil C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2 cicloalquilo C_3 , $Ocicloalquilo C_3$, OCF_3 e hidroxilo; preferiblemente el grupo piridilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl , F , NH_2 , $NHMe$ y alquil C_{1-2} .