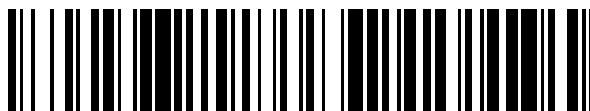


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 693**

51 Int. Cl.:

**C07D 235/08** (2006.01)

**C07D 235/18** (2006.01)

**C07D 405/04** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**A61K 31/4184** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

**A61P 31/08** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2008 E 08799882 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2154966**

54 Título: **Bencimidazoles y composiciones farmacéuticas de los mismos**

30 Prioridad:

**20.04.2007 US 912980 P**

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

**17.12.2013**

73 Titular/es:

**THE RESEARCH FOUNDATION FOR THE STATE  
UNIVERSITY OF NEW YORK (100.0%)**

**P.O. Box 9**

**Albany, NY 12201-0009, US**

72 Inventor/es:

**OJIMA, IWAO y  
LEE, SEUNG-YUB**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 434 693 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

Bencimidazoles y composiciones farmacéuticas de los mismos

### 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La tuberculosis (TB) fue una de las primeras enfermedades infecciosas identificadas. Se han dirigido más de cincuenta años de investigación para controlar y eliminar esta enfermedad. Sin embargo, la erradicación de TB sigue siendo todavía uno de los retos más importantes para científicos de investigación básica y clínica.

10 Una vez que se pensó que se encontraba bajo control, informes de casos de TB en los Estados Unidos aumentaron bruscamente en los primeros años de la década de los 90. A pesar de que esta tendencia se ha invertido y los números reseñados de nuevos casos han disminuido constantemente en los países industrializados, la TB sigue siendo un riesgo principal para la salud pública global. Estadísticas recientes de la OMS estiman que  
15 existen aproximadamente 8,4 millones de nuevos casos cada año con una tasa de mortalidad global del 23% o aproximadamente 2 millones de fallecimientos al año.

Productos quimioterapéuticos deficientes e inadecuados programas de control locales contribuyen a la incapacidad de gestionar la TB y conducen al brote de cepas resistentes a fármacos de las bacterias que causan  
20 *Mycobacterium tuberculosis (Mtb)*. Una encuesta realizada en 58 lugares internacionales entre 1996 y 1999 encontró tasas excepcionalmente elevadas de cepas resistentes a un solo fármaco y a múltiples fármacos en Estonia, Letonia y Rusia, y reveló que países como China e Irán estaban desarrollando un predominio elevado de resistencia a múltiples fármacos (MDR-TB – siglas en inglés). Véase Kruuner, A., Sillastu, H., Danilovitch, M.,  
25 Levina, K., Svenson, S.B., Kallenius, G. y Hoffner, S.E. (1998) *Drug resistant tuberculosis in Estonia, Int J Tuberc Lung Dis* 2, 130-3. De manera significativa, la MDR-TB es mucho más difícil de tratar que la TB sensible, requiriendo la administración de antibióticos más costosos y de segunda línea a lo largo de hasta dos años. La frecuencia de la resistencia a al menos uno de los fármacos contra la TB de primera línea (isoniazida (INH), rifampicina (RIF), pirazinamida o etambutol) oscilaba entre 1,7% en Uruguay y 36,9% en Estonia. La frecuencia de la resistencia es indicativa del problema global que implica no sólo la difusión de *Mtb*, sino también el tratamiento.

30 Finalmente, de importancia crítica es el papel de la TB como un patógeno oportunístico principal en pacientes con VIH/SIDA. Por consiguiente, existe una necesidad apremiante del desarrollo de nuevos fármacos contra TB que sean eficaces tanto contra cepas de *Mtb* sensibles como resistentes.

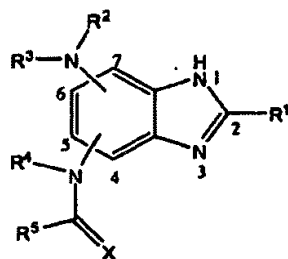
35 De igual manera, se necesitan nuevos fármacos para tratar a pacientes infestados por *Francisella tularensis*, la bacteria que provoca la tularemia. La tularemia es principalmente enzoótica, pero en seres humanos provoca lesiones y síntomas similares a la gripe. El hallazgo de nuevos métodos para tratar *F. tularensis* es de gran importancia, ya que es uno de los microorganismos más patógenos actualmente conocidos. Como tal, está actualmente listado como un agente de selección de categoría A por parte de Centros para el Control y la  
40 Prevención de Enfermedades debido a su potencial como un agente de terrorismo biológico.

El documento US 2005/0124678 describe compuestos de bencimidazol sustituidos, útiles como agentes anti-infecciosos que disminuyen la resistencia, virulencia o desarrollo de microbios. Se describen métodos para producir y utilizar los bencimidazoles sustituidos, así como preparados farmacéuticos de los mismos, p. ej. para  
45 reducir la resistencia a antibióticos e inhibir biopelículas.

El documento WO 2007/105023 y la correspondiente solicitud de patente europea EP-A-2008210, que está comprendida en el estado conocido de la técnica de acuerdo con el Artículo 54(3) del CPE en relación con las reivindicaciones 1-10 adjuntas al mismo, describe compuestos de bencimidazol que son activos como inhibidores  
50 de la glutamina sintetasa. Se indica que los compuestos son útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas, incluida *Mycobacterium tuberculosis*.

### SUMARIO DE LA INVENCION

55 Un aspecto de la invención se refiere a una molécula que tiene la fórmula I:



I

en donde:

R<sup>1</sup> representa NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>6</sup>CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>6</sup>CSNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, OH, OR<sup>6</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, CHO, COOR<sup>6</sup>, COR<sup>6</sup>, CH<sub>2</sub>OH, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>OH, CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>OR<sup>6</sup>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NH<sub>2</sub>, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, alquilo, cicloalquilo, arilo o halo;

R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup>, independientemente, representan H, alquilo, cicloalquilo o arilo;

R<sup>3</sup> representa alquilo, cicloalquilo o arilo;

R<sup>5</sup> representa H, R<sup>6</sup>, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup> o NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

X representa O, S, NH o NR<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, independientemente, representan alquilo, cicloalquilo, arilo o halo;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>; R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>; y R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, independientemente, se pueden combinar para representar un alquilo heterocíclico o un arilo heterocíclico;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se pueden combinar para representar un cicloalquilo;

grupos alquilo están ramificados o no ramificados, saturados o insaturados, y tienen 1-18 átomos de carbono en su cadena más larga;

grupos cicloalquilo son sistemas de anillos carbocíclicos o heterocíclicos, condensados o no condensados, no aromáticos que tienen un total de 5-16 miembros del anillo, incluidos anillos sustituyentes;

grupos arilo son carbocíclicos o heterocíclicos;

grupos arilo carbocíclicos son sistemas de anillos condensados o no condensados que tienen un total de 6-16 miembros del anillo, incluidos anillos sustituyentes;

grupos arilo heterocíclicos son sistemas de anillos condensados o no condensados que tienen un total de 5-16 miembros del anillo, incluidos anillos sustituyentes;

sustituyentes halo son flúor, cloro o bromo;

cada uno de alquilo, cicloalquilo y arilo, independientemente, puede estar no sustituido o estar sustituido con uno o más sustituyentes en cualquier posición;

sustituyentes alquilo son halo, hidroxilo, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, cicloalquilo o arilo;

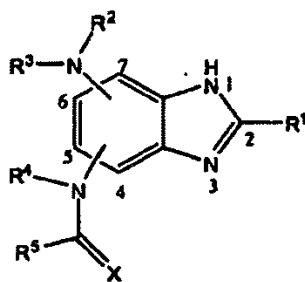
sustituyentes cicloalquilo son halo, hidroxilo, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, alquilo, cicloalquilo o arilo;

sustituyentes arilo son halo, hidroxilo, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, alquilo, cicloalquilo, arilo, nitro o carboxilo; y

alquilo heterocíclico y arilo heterocíclico tienen al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a una molécula que tiene la fórmula I,



I

en donde:

R<sup>1</sup> representa NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>6</sup>CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>6</sup>CSNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, OH, OR<sup>6</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, CHO, COOR<sup>6</sup>, COR<sup>6</sup>, CH<sub>2</sub>OH, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>OH, CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>OR<sup>6</sup>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NH<sub>2</sub>, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, alquilo, cicloalquilo, arilo o halo;

R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup>, independientemente, representan H, alquilo, cicloalquilo o arilo;

R<sup>5</sup> representa H, R<sup>6</sup>, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup> o NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, independientemente, representan alquilo, cicloalquilo o arilo;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>; R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>; y R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, independientemente, pueden combinarse para representar un alquilo heterocíclico o arilo heterocíclico;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se pueden combinar para representar un cicloalquilo;

y en donde:

X representa O; y

R<sup>3</sup> representa alquilo, cicloalquilo, arilo, CO(cicloalquilo) o CO(cicloarilo);

o

X representa S, NH o NR<sup>6</sup>; y

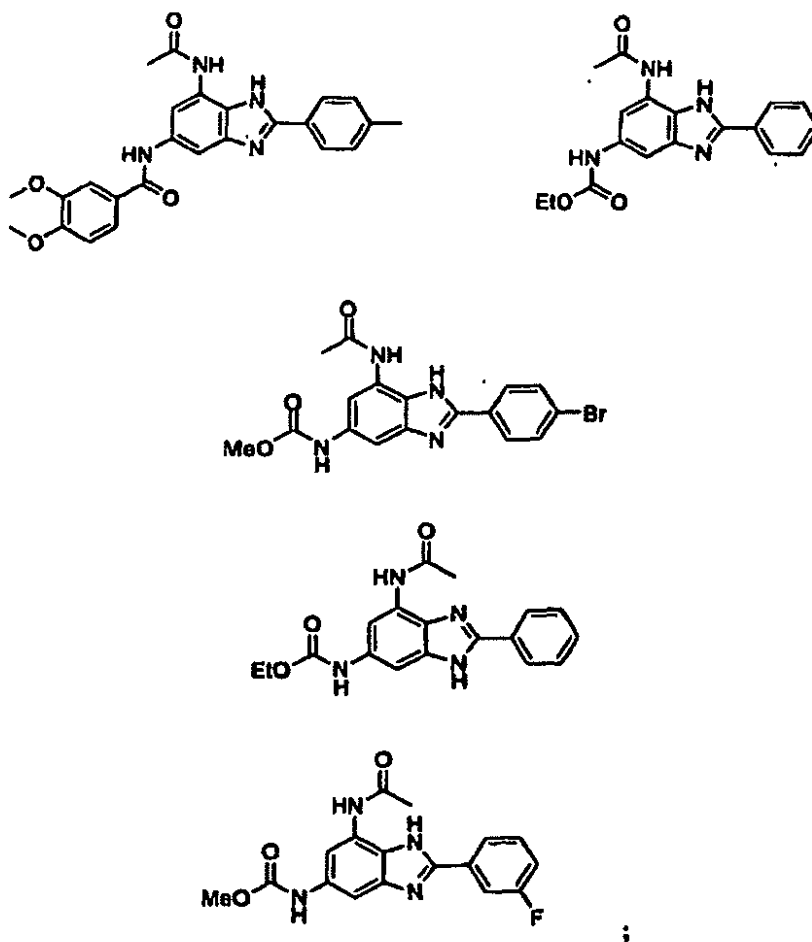
R<sup>3</sup> representa alquilo, cicloalquilo, arilo o COR<sup>6</sup>;

o

X representa O;

R<sup>3</sup> representa COCH<sub>3</sub>; y

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se muestra en los compuestos de fórmula I que figuran más adelante:



y en donde:

grupos alquilo están ramificados o no ramificados, saturados o insaturados, y tienen 1-18 átomos de carbono en su cadena más larga;

grupos cicloalquilo son sistemas de anillos carbocíclicos o heterocíclicos, condensados o no condensados, no aromáticos que tienen un total de 5-16 miembros del anillo, incluidos anillos sustituyentes;

grupos arilo son carbocíclicos o heterocíclicos;

grupos arilo carbocíclicos son sistemas de anillos condensados o no condensados que tienen un total de 6-16 miembros del anillo, incluidos anillos sustituyentes;

grupos arilo heterocíclicos son sistemas de anillos condensados o no condensados que tienen un total de 5-16 miembros del anillo, incluidos anillos sustituyentes;

5 sustituyentes halo son flúor, cloro o bromo;

cada uno de alquilo, cicloalquilo y arilo, independientemente, puede estar no sustituido o estar sustituido con uno o más sustituyentes en cualquier posición;

sustituyentes alquilo son halo, hidroxilo,  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^6$ ,  $NR^9R^{10}$ , cicloalquilo o arilo;

10 sustituyentes cicloalquilo son halo, hidroxilo,  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^6$ ,  $NR^9R^{10}$ , alquilo, cicloalquilo o arilo;

sustituyentes arilo son halo, hidroxilo,  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^6$ ,  $NR^9R^{10}$ , alquilo, cicloalquilo, arilo, nitro o carboxilo; y

alquilo heterocíclico y arilo heterocíclico tienen al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre; y

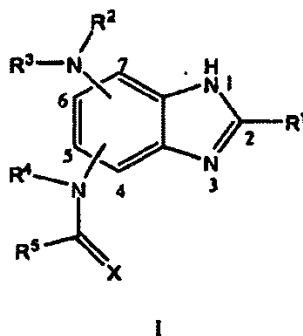
sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 La invención también se refiere a los compuestos de fórmula I arriba mencionados o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en el tratamiento de un paciente infectado con *Mycobacterium tuberculosis* o *Francisella tularensis*.

## 20 DESCRIPCIÓN DETALLADA

La invención se refiere a nuevos derivados de bencimidazol. Estos derivados de bencimidazol se pueden utilizar para tratar a un paciente infectado con *Mycobacterium tuberculosis* o *Francisella tularensis*.

25 Las moléculas en un aspecto de la invención tienen la fórmula I:



en donde :

30  $R^1$  representa  $NH_2$ ,  $NHR^6$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $NR^6CONR^9R^{10}$ ,  $NR^6CSNR^9R^{10}$ ,  $OH$ ,  $OR^6$ ,  $SH$ ,  $SR^6$ ,  $CHO$ ,  $COOR^6$ ,  $COR^6$ ,  $CH_2OH$ ,  $CR^7R^8OH$ ,  $CH_2OR^6$ ,  $CR^7R^8OR^6$ ,  $CH_2NH_2$ ,  $CR^7R^8NH_2$ ,  $CR^7R^8NR^9R^{10}$ , alquilo, cicloalquilo, arilo o halo.

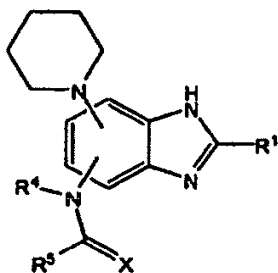
35  $R^2$  y  $R^4$ , independientemente, representan H, alquilo, cicloalquilo o arilo. Por ejemplo,  $R^2$  puede representar etilo y  $R^4$  puede representar H.

$R^3$  representa alquilo, cicloalquilo o arilo. Por ejemplo,  $R^3$  puede representar tetrahidrofurano o etilo.

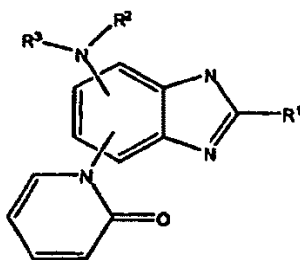
En una realización preferida, cuando  $R^2$  representa H,  $R^3$  no es metilo.

40  $R^5$  representa H,  $R^6$ ,  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^6$  o  $NR^9R^{10}$ .  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$ , independientemente, representan alquilo, cicloalquilo, arilo o halo. Preferiblemente,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$ , independientemente, representan alquilo, cicloalquilo o arilo. Más preferiblemente,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$ , independientemente, representan alquilo o arilo.

45  $R^2$  y  $R^3$ ;  $R^4$  y  $R^3$ ; y  $R^9$  y  $R^{10}$ , independientemente, se pueden combinar para representar un anillo alquilo heterocíclico o arilo heterocíclico. Por ejemplo,  $R^2$  y  $R^3$  se pueden combinar para representar un anillo alquilo heterocíclico, que resulta en la siguiente estructura:



De manera similar,  $R^4$  y  $R^5$  se pueden combinar para representar un anillo alquilo heterocíclico, que resulta en la siguiente estructura:



5

$R^7$  y  $R^8$  se pueden combinar para representar un cicloalquilo.

10 Grupos alquilo están ramificados o no ramificados, saturados o insaturados, y tienen 1-18 átomos de carbono en su cadena más larga. Algunos ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal, saturados, adecuados incluyen grupos metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo y dodecilo y hexadecilo. Grupos alquilo de cadena lineal saturados preferidos incluyen metilo y etilo.

15 Algunos ejemplos de grupos alquilo ramificados, saturados, adecuados incluyen grupos isopropilo, iso-butilo, sec-butilo, *t*-butilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo (isopentilo), 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo (neopentilo), 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo y 2-metil,5-etildecilo. Grupos alquilo de cadena lineal saturados preferidos incluyen isopropilo y *t*-butilo.

20 Algunos ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen etenilo, etinilo, propenilo, propargilo, isopropenilo, crotilo, 1-hexenilo y 1-octenilo.

25 Grupos cicloalquilo son sistemas de anillos carbocíclicos o heterocíclicos, condensados o no condensados, no aromáticos que tienen un total de 5-16 miembros del anillo, incluidos anillos sustituyentes. Sistemas de anillos son monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos y pueden estar puenteados o no puenteados.

Algunos ejemplos de grupos alquilo carbocíclicos incluyen ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano. Ejemplos de grupos alquilo carbocíclicos condensados incluyen indenilo, isoindenilo. Grupos puenteados incluyen biciclo [2.2.1] heptano, biciclo [5.2.0] nonano y biciclo [5.2.0] nonano.

30 Algunos ejemplos de grupos alquilo heterocíclicos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofurano, morfolino y oxazolidinilo. Ejemplos de grupos alquilo heterocíclicos condensados incluyen benzomorfolino, benzopirrolidinilo, indolinilo y benzopiperidinilo.

35 Grupos arilo pueden ser carbocíclicos o heterocíclicos.

Grupos arilo carbocíclicos son sistemas de anillos condensados o no condensados que tienen un total de 6-16 miembros del anillo, incluidos anillos sustituyentes. Un grupo arilo carbocíclico no condensado preferido es fenilo.

40 Algunos ejemplos de grupos arilo carbocíclicos condensados incluyen naftilo, fenantrilo, antraceno, trifenilenilo, criseno y pirenilo.

Grupos arilo heterocíclicos son sistemas de anillos condensados o no condensados que tienen un total de 5-16

miembros del anillo, incluidos anillos sustituyentes.

Algunos ejemplos de grupos arilo heterocíclicos no condensados incluyen tiofenilo, furilo, pirroloilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Algunos ejemplos de grupos arilo heterocíclicos condensados incluyen purinilo, 1,4-diazanaftalenilo, indolilo, bencimidazolilo, 4,5-diazafenantrenilo, benzoxazolilo, isoindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y benzofuranilo.

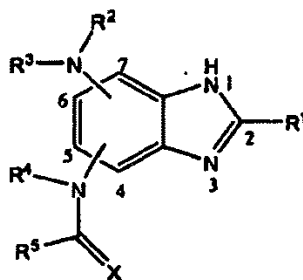
Sustituyentes halo son flúor, cloro o bromo.

Cada uno de alquilo, cicloalquilo y arilo, independientemente, puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más sustituyentes en cualquier posición. Sustituyentes alquilo son halo, hidroxilo, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, cicloalquilo o arilo. Sustituyentes cicloalquilo son halo, hidroxilo, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, alquilo, cicloalquilo o arilo. Sustituyentes arilo son halo, hidroxilo, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, alquilo, cicloalquilo, arilo, nitro o carboxilo.

Alquilo heterocíclico y arilo heterocíclico tienen al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre.

X representa O, S, NH o NR<sup>6</sup>. R<sup>6</sup> se describe arriba.

Las moléculas, en un aspecto adicional de la invención tienen la fórmula I:



I

en donde:

R<sup>1</sup> representa NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>6</sup>CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>6</sup>CSNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, OH, OR<sup>6</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, CHO, COOR<sup>6</sup>, COR<sup>6</sup>, CH<sub>2</sub>OH, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>OH, CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>OR<sup>6</sup>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NH<sub>2</sub>, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, alquilo, cicloalquilo, arilo o halo;

R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup>, independientemente, representan H, alquilo, cicloalquilo o arilo;

R<sup>5</sup> representa H, R<sup>6</sup>, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup> o NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, independientemente, representan alquilo, cicloalquilo o arilo;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>; R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>; y R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, independientemente, se pueden combinar para representar un alquilo heterocíclico o arilo heterocíclico;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se pueden combinar para representar un cicloalquilo;

y en donde:

X representa O; y

R<sup>3</sup> representa alquilo, cicloalquilo, arilo, CO(cicloalquilo) o CO(cicloarilo);

o

X representa S, NH o NR<sup>6</sup>; y

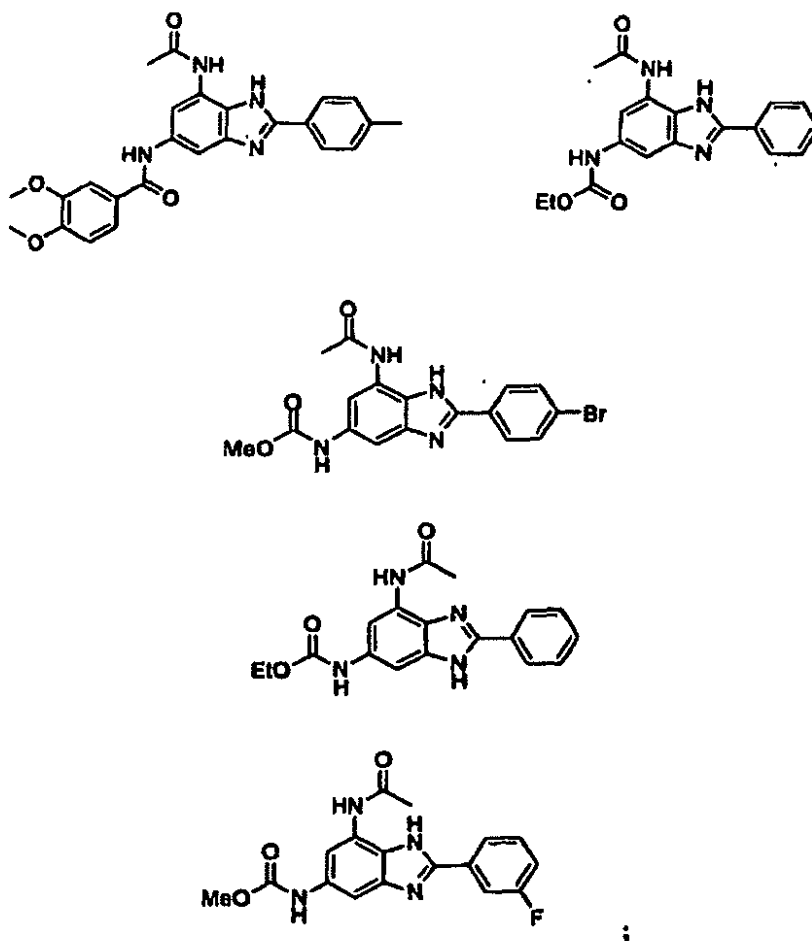
R<sup>3</sup> representa alquilo, cicloalquilo, arilo o COR<sup>6</sup>;

o

X representa O;

R<sup>3</sup> representa COCH<sub>3</sub>; y

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se muestra en los compuestos de fórmula I que figuran a continuación:



La naturaleza de los grupos alquilo, grupos cicloalquilo y grupos arilo, así como sus respectivos sustituyentes posibles, incluidos sustituyentes halo, son como se describe antes en esta memoria en relación con la fórmula I del primer aspecto de la invención.

5 En la presente invención se describen diversos parámetros (p. ej.  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X). Dentro de cada uno de los parámetros se lista más de un elemento (p. ej. restos químicos). Ha de entenderse que, a menos que se especifique de otro modo, la presente invención contempla realizaciones en las que cada uno de los elementos listados bajo un parámetro se pueden combinar con cada uno de los elementos listados bajo cualquiera de los otros parámetros. Por ejemplo, X se identifica anteriormente como que representa O, S, NH o  $NR^6$ .  $R^5$  se identifica anteriormente como H,  $R^6$ ,  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^6$  o  $NR^9R^{10}$ . Cada uno de los elementos de X (O, S, NH o  $NR^6$ ) se puede combinar con cada uno de los elementos de  $R^5$  (H,  $R^6$ ,  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^6$  o  $NR^9R^{10}$ ). Por ejemplo, en una realización, X puede ser O y  $R^5$  puede ser H. Alternativamente, X puede ser NH y  $R^5$  puede ser  $NR^9R^{10}$ , etc. De manera similar, un tercer parámetro es  $R^4$ , en que los elementos se definen como H, alquilo, cicloalquilo o arilo. Cada una de las realizaciones anteriores se puede combinar con cada uno de los elementos de  $R^4$ . Por ejemplo, en la realización en donde X es O y  $R^5$  es H,  $R^4$  puede ser H (o cualquier otro resto químico dentro del elemento de  $R^4$ ).

20 Los compuestos de esta invención se limitan a los que son químicamente factibles y estables. Por lo tanto, una combinación de sustituyentes o variables en los compuestos arriba descritos sólo es permisible si una combinación de este tipo resulta en un compuesto estable o químicamente viable. Un compuesto estable o compuesto químicamente viable es uno en el que la estructura química no está sustancialmente alterada cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o inferior, en ausencia de la humedad o de otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

25 **Sales farmacéuticamente aceptables**

La presente invención se refiere también a sales farmacéuticamente aceptables de los derivados de bencimidazol.



Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales de los derivados de bencimidazol según se forman, p. ej., a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, sales no tóxicas convencionales de este tipo incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano-disulfónico, oxálico, isetiónico, trifluoroacético y similares.

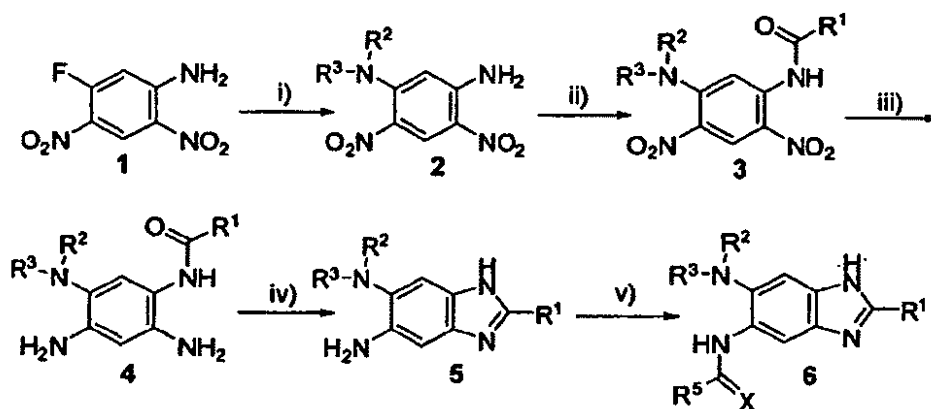
Las sales farmacéuticamente aceptables de los derivados de bencimidazol de esta invención se pueden sintetizar a partir de los compuestos de esta invención que contienen un resto de carácter básico por métodos químicos convencionales. Generalmente, las sales se preparan mediante cromatografía de intercambio de iones o haciendo reaccionar la base libre con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido inorgánico u orgánico formador de sales deseado o diversas combinaciones de disolventes.

### Síntesis de los derivados de bencimidazol

Los bencimidazoles de la presente invención se pueden sintetizar por métodos conocidos en la técnica. El siguiente esquema representa una estrategia para la síntesis de los compuestos de la invención.

El Esquema 1 muestra un ejemplo de una síntesis que proporciona compuestos individuales de la invención o un banco de compuestos de la invención. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden preparar utilizando la síntesis en fase de disolución asistida por polímeros (PASP). PASP es un método de síntesis paralelo para la creación de un banco de bencimidazoles trisustituídos (BAZ-1) utilizando 2,4-dinitro-5-fluoroanilina (1) como material de partida.

Esquema 1



i)  $R^2R^3NH$ , DIPEA; ii) cloruro de ácido, piridina; iii) Pd-C/ $HCOONH_4$ ; iv) HCl 6N/dioxano-MeOH; v)  $(RCO)_2O$ ,  $RSO_2Cl$ ,  $RCOCl$  o  $RCON$ , agente depurador de  $NH_2$

La primera etapa implica la sustitución nucleofílica del compuesto 1 con una amina secundaria en presencia de N,N-diisopropiletilamina. La reacción produce el compuesto 2 con elevados rendimientos y pureza y a temperatura ambiente.

Después tiene lugar la acilación del grupo amino libre del compuesto 2 con un cloruro de acilo o aroilo. Esta reacción se produce bajo condiciones de reflujo utilizando piridina como disolvente.

Subsiguientemente, la reducción de los grupos m-dinitro aromáticos del compuesto 3 utilizando  $HCOONH_4^+$  y Pd-C genera el compuesto de diamina 4. El anillo de bencimidazol se forma a través de deshidratación catalizada por ácidos.

El grupo amino aromático libre del compuesto 5 se modifica de diferentes maneras. Para introducir la diversidad en la posición  $-C(X)-R^5$ , en calidad de agentes modificadores se utilizan anhídrido, cloruro de acilo, cloruro de sulfonilo e isocianato. La modificación del resto amina aromática tiene lugar fluidamente en diclorometano seco, y todos los reactivos acilantes en exceso son depurados por resina de poliestireno amino-metilada, comercialmente disponible (de nova-biochem) para dar el producto deseado 6 en un rendimiento de 80-95%.

**Usos de los derivados de bencimidazol**

5 La invención se refiere también a compuestos de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso en el tratamiento de un paciente infectado con *Mycobacterium tuberculosis* o *Francisella tularensis*.

10 Los compuestos de la invención se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes antibacterianos. Otros agentes antibacterianos incluyen isoniazida, rifampina, pirazinamida, rifabutina, estreptomina y ciprofloxacina. La combinación de estos agentes antibacterianos y los compuestos de la invención proporcionará nuevos agentes para el tratamiento de la tuberculosis, incluida MDR-TB y XDR-TB, y tularemia.

15 Una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se utiliza en esta memoria, es cualquier cantidad eficaz para tratar a un paciente infectado por *Mtb* o *F. tularensis*. Modos de administración y dosis se pueden determinar por parte de los expertos en la técnica. Una cantidad eficaz del compuesto variará con el grupo de pacientes (edad, sexo, peso, etc.), la naturaleza y gravedad del estado a tratar, el compuesto particular administrado y su vía de administración. Cantidades adecuadas para la administración a seres humanos se determinan de forma rutinaria por parte de los doctores y médicos clínicos durante los ensayos clínicos.

20 La dosis mínima del compuesto es la dosis mínima a la que se observa una eficacia. Por ejemplo, la dosis mínima del compuesto puede ser de aproximadamente 0,1 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día o de aproximadamente 3 mg/kg/día.

25 La dosis máxima del compuesto es la dosis más elevada a la que se observa una eficacia en un paciente, y los efectos secundarios son tolerables. Por ejemplo, la dosis máxima del compuesto puede ser de aproximadamente 10 mg/kg/día, de aproximadamente 9 mg/kg/día o de aproximadamente 8 mg/kg/día.

30 Un derivado de bencimidazol de la presente invención se puede administrar por cualquier método conocido en la técnica. Algunos ejemplos de modos de administración adecuados incluyen la administración por vía oral y sistémica. La administración sistémica puede ser enteral o parenteral. Se pueden emplear formulaciones líquidas o sólidas (p. ej. comprimidos, cápsulas de gelatina).

35 La administración parenteral del derivado de bencimidazol incluye, por ejemplo, inyecciones intravenosas, intramusculares y subcutáneas. Por ejemplo, un compuesto químico se puede administrar a un paciente mediante liberación retardada tal como se conoce en la técnica. La administración de liberación retardada es un método de administración de fármacos para conseguir un determinado nivel del fármaco a lo largo de un período de tiempo particular.

40 Otras vías de administración incluyen la administración oral, tópica, intrabronquial o intranasal. Para la administración oral, se puede utilizar formulaciones líquidas o sólidas. Algunos ejemplos de formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen comprimidos, cápsulas de gelatina, píldoras, trociscos, elixires, suspensiones, jarabes y obleas. La administración intrabronquial puede incluir un spray inhalador. Para la administración intranasal, la administración de un compuesto químico se puede conseguir mediante un nebulizador o spray líquido.

45 El compuesto químico se puede formular en un soporte farmacéutico adecuado. En esta memoria descriptiva se considera que un soporte farmacéutico es sinónimo a un vehículo o un excipiente y se entiende por practicantes en la técnica. Ejemplos de soportes incluyen almidón, leche, azúcar, determinados tipos de arcilla, gelatina, ácido esteárico o sales del mismo, estearato de magnesio o de calcio, talco, grasas o aceites vegetales, gomas y glicoles.

50 El compuesto químico se puede formular en una composición que contenga uno o más de lo siguiente: un estabilizador, un tensioactivo, preferiblemente un tensioactivo no iónico y, opcionalmente, una sal y/o un agente tampón.

55 El estabilizador puede ser, por ejemplo, un aminoácido tal como, por ejemplo, glicina; o un oligosacárido tal como, por ejemplo, sacarosa, tetralosa, lactosa o un dextrano. Alternativamente, el estabilizador puede ser un azúcar-alcohol tal como, por ejemplo, manitol; o una combinación de los mismos. Preferiblemente, el estabilizador o combinación de estabilizadores constituye de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10% en peso para el

60

peso del compuesto químico.

El tensioactivo es preferiblemente un tensioactivo no iónico tal como un polisorbato. Algunos ejemplos de tensioactivos adecuados incluyen Tween 20, Tween 80; un polietilenglicol o un polioxietilen-polioxipropilen-glicol tal como Pluronic F-68 a una concentración de aproximadamente 0,001% (p/v) hasta aproximadamente 10% (p/v).

La sal o el agente tampón puede ser cualquier sal o agente tampón tal como, por ejemplo, cloruro de sodio, o fosfato de sodio/potasio, respectivamente. Preferiblemente, el agente tampón mantiene el pH de la formulación del compuesto químico en el intervalo de aproximadamente 5,5 hasta aproximadamente 7,5. La sal y/o el agente tampón es también útil para mantener la osmolalidad a un nivel adecuado para la administración a un paciente. Preferiblemente, la sal o agente tampón está presente a una concentración aproximadamente isotónica de alrededor de 150 mM hasta alrededor de 300 mM.

El compuesto químico se puede formular en una composición que puede contener adicionalmente uno o más aditivos convencionales. Algunos ejemplos de aditivos de este tipo incluyen un solubilizante tal como, por ejemplo, glicerol; un antioxidante tal como, por ejemplo, cloruro de benzalconio (una mezcla de compuestos de amonio cuaternario, conocidos como "quart"), alcohol bencílico, cloroetano o clorobutanol; un agente anestésico tal como, por ejemplo, un derivado de morfina; o un agente isotónico, etc. Como precaución adicional contra la oxidación u otro deterioro, la composición se puede almacenar bajo gas nitrógeno en viales sellados con tapones impermeables.

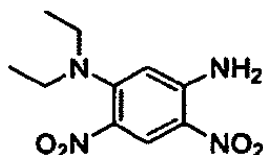
## **EJEMPLOS**

Se recogen a continuación ejemplos para fines de ilustración y para describir el mejor modo actual de la invención. El alcance de la invención no ha de quedar limitado de modo alguno por los ejemplos recogidos en esta memoria.

### **EJEMPLO 1**

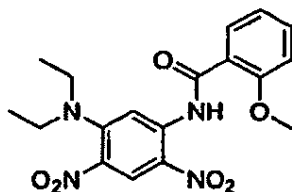
**Síntesis de 6-dietilamino-5-(4-metoxibenzoil)amino-2-(2-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol, un compuesto intermedio clave para la síntesis de un banco de compuestos (el procedimiento incluye tres etapas):**

(a) **Síntesis de 1-amino-3-dietilamino-4,6-dinitrobenceno:**



A una disolución de 2,4-dinitro-5-fluoroanilina (1,6 g, 8,0 mmol) en 20 mL de THF, se añadió lentamente una mezcla de DIPEA (1,1 g, 8,8 mmol) y dietilamina (644 mg, 8,8 mmol) en 5 mL de THF. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (100 mL) para dar el producto deseado en forma de un precipitado amarillo. El producto se recogió mediante filtración y se lavó con agua (200 mL). El filtrado se concentró hasta sequedad en vacío para dar el producto deseado (1,8 g, 90% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo brillante.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,96 (t, 6H,  $J = 7,2$  Hz), 3,24 (q, 4H,  $J = 7,2$  Hz), 6,08 (s, 1H), 8,75 (s, 1H);  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,1, 45,7, 102,7, 123,3, 128,2, 131,6, 147,8, 149,4; ESI MS  $m/z$  255,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

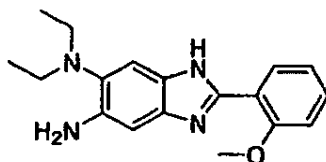
(b) **Síntesis de 5-(dietilamino)-2,4-dinitro-1-(2-metoxibenzoil)aminobenceno:**



A una disolución de 1-amino-3-dietilamino-4,6-dinitrobenceno (508 mg, 2,0 mmol) en 5 mL de piridina se añadió cloruro de 2-metoxibenzoilo (680 mg, 4,0 mmol). Después de someter a reflujo durante 5 h, se añadieron a la mezcla de reacción 50 mL de agua y el precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con 200 mL de agua. La recristalización en diclorometano y metanol proporcionó el producto deseado (622 mg, 80% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo:  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1,29 (t, 6H, J = 7,2 Hz), 3,39 (q, 4H, J = 7,2 Hz), 4,13 (s, 3H), 7,07 (d, 1H, J = 8,1), 7,11 (t, 1H, J = 9,8 Hz), 7,55 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 8,23 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,83 (s, 1H), 8,98 (s, 1H); ESI MS m/z 389,1 [M+H]<sup>+</sup>.

(c) **Síntesis de 5-amino-6-dietilamino-2-(2-metoxifenil)-1H-benzo[d]-imidazol:**

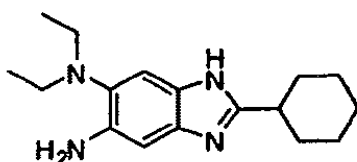


5 A la disolución de 5-(dietilamino)-2,4-dinitro-1-(2-metoxibenzoil)aminobenceno (388 mg, 1,0 mmol) en 10 mL de 1,4-dioxano y 10 mL de metanol se añadió formiato de amonio (1,5 g) y Pd al 10%/C (200 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se filtraron el Pd/C y el formiato de amonio en exceso. Al filtrado se añadió HCl conc. (10 mL). Después de calentar a 75°C durante 18 h, la mezcla de reacción se basificó hasta pH 8 con disolución saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se diluyó con 200 mL de acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. La mezcla de reacción se filtró y se concentró en vacío para proporcionar el producto bruto (280 mg, 90% de rendimiento). El producto bruto se purificó después mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando EtOAc como eluyente para proporcionar el producto deseado (188 mg, 61% de rendimiento) en forma de un sólido pardo: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,01 (t, 6H, J = 7,2 Hz), 3,01 (q, 4H, J = 7,2 Hz), 4,05 (s, 3H), 6,92 (s, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,11 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,36 (t, 1H, J = 6,9), 7,41 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 7,8 Hz); ESI MS m/z 311,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLOS 2-7**

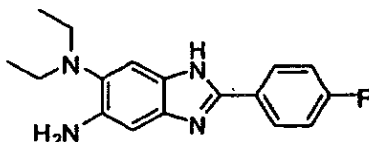
20 Los siguientes compuestos intermedios claves, se prepararon y caracterizaron de la misma manera que el Ejemplo 1.

**5-amino-6-dietilamino-2-(ciclohexil)-1H-benzo[d]-imidazol:**



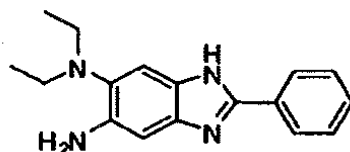
25 Sólido pardo; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,95 (t, 6H, J = 7,2 Hz), 1,2-2,2 (m, 10H), 2,82 (m, 1H), 2,92 (q, 4H, J = 7,2 Hz), 6,90 (s, 1H), 7,33 (s, 1H); ESI MS m/z 287,1 [M+H]<sup>+</sup>.

30 **5-amino-6-dietilamino-2-(4-fluorofenil)-1H-benzo[d]-imidazol:**

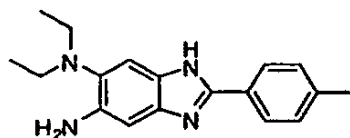


Sólido pardo; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,94 (t, 6H, J = 7,2 Hz), 2,91 (q, 4H, J = 7,2 Hz), 6,80 (s, 1H), 7,02 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 7,27 (s, 1H), 7,98 (ddd, 2H, J = 1,8, 5,4, 8,7 Hz); ESI MS m/z 299,1 [M+H]<sup>+</sup>.

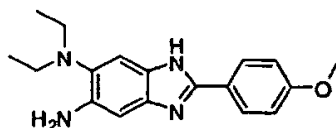
35 **5-amino-6-dietilamino-2-(fenil)-1H-benzo[d]-imidazol:**



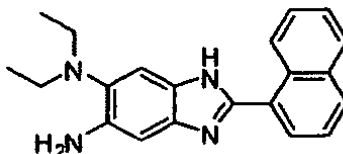
Sólido pardo; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,92 (t, 6H, J = 7,2 Hz), 2,92 (q, 4H, J = 7,2 Hz), 6,85 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 8,01 (dd, 2H, J = 1,8, 8,4 Hz); ESI MS m/z 281,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**5-amino-6-dietilamino-2-(4-metilfenil)-1H-benzo[d]-imidazol:**

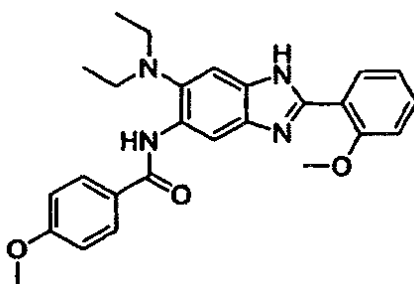
Sólido pardo;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,91 (t, 6H,  $J = 7,2$  Hz), 2,90 (q, 4H,  $J = 7,2$  Hz), 2,33 (s, 3H), 6,79 (s, 1H), 7,13 (d, 2H,  $J = 7,8$  Hz), 7,32 (s, 1H), 7,99 (d, 2H,  $J = 7,8$  Hz); ESI MS  $m/z$  295,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**5-amino-6-dietilamino-2-(4-metoxifenil)-1H-benzo[d]-imidazol:**

Sólido pardo;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,93 (t, 6H,  $J = 7,2$  Hz), 2,92 (q, 4H,  $J = 7,2$  Hz), 4,03 (s, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,75 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 7,10 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 7,16 (s, 1H); ESI MS  $m/z$  311,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

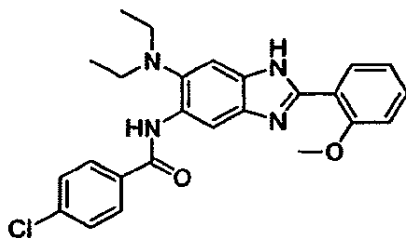
**5-amino-6-dietilamino-2-(1-naftil)-1H-benzo[d]-imidazol:**

Sólido pardo;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,91 (t, 6H,  $J = 7,2$  Hz), 2,92 (q, 4H,  $J = 7,2$  Hz), 6,65 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,35 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 7,44 (t, 2H,  $J = 4,2$  Hz), 7,67 (d, 1H,  $J = 6,3$ ), 7,83 (m, 2H), 8,64 (m, 1H); ESI MS  $m/z$  349,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**EJEMPLO 8****Síntesis de 6-dietilamino-5-(4-metoxibenzoil)amino-2-(2-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol:**

A una disolución de 5-amino-6-dietilamino-2-(2-metoxifenil)-1H-benzo[d]-imidazol (200 mg, 0,64 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió cloruro de 2-metoxibenzoilo (112 mg, 0,64 mmol) y se agitó a la temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró en vacío y luego se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando hexano/EtOAc (4/1) en calidad de eluyente para proporcionar el producto deseado (210 mg, 78%) en forma de un polvo blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,00 (t, 6H,  $J = 7,2$  Hz), 3,05 (q, 4H,  $J = 7,2$  Hz), 3,86 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 6,85 (d, 2H,  $J = 9$  Hz), 7,03 (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz), 7,13 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 7,39 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 7,66 (s, 1H), 7,91 (d, 2H,  $J = 9$  Hz), 8,88 (s, 1H);  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,9, 50,4, 55,3, 55,7, 111,4, 113,8, 117,9, 121,5, 127,8, 128,6, 129,6, 130,8, 132,8, 135,8, 149,9, 156,6, 162,1, 164,1; ESI MS  $m/z$  445,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

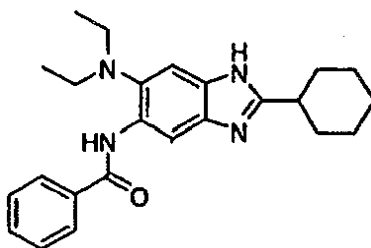
**EJEMPLO 9****Síntesis de 6-dietilamino-5-(4-clorobenzoil)amino-2-(2-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol:**



5-amino-6-dietilamino-2-(2-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol (187 mg, 0,6 mmol) se hizo reaccionar con cloruro de 4-clorobenzoilo (105 mg, 0,6 mmol) de la misma manera que la descrita anteriormente para dar el producto deseado (216 mg, 80% de rendimiento) en forma de un polvo amarillo pálido:  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,99 (t, 6H, J = 7,2 Hz), 3,05 (q, 4H, J = 7,2 Hz), 4,07 (s, 3H), 7,05 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,11 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,41 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,88 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,55 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 8,86 (s, 1H);  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13,1, 50,6, 55,9, 111,5, 117,7, 121,7, 128,3, 129,0, 129,8, 131,1, 132,5, 133,9, 136,0, 137,7, 150,2, 156,7, 163,4; ESI MS m/z 449,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 10 EJEMPLO 10

**Síntesis de 6-dietilamino-5-(benzoil)amino-2-(ciclohexil)-1H-benzo[d]-imidazol:**

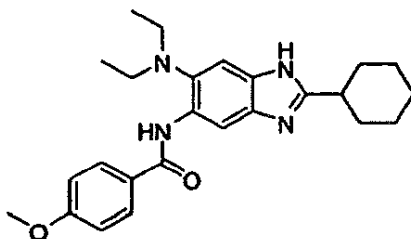


5-amino-6-dietilamino-2-(ciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol (27 mg, 0,1 mmol) se hizo reaccionar con cloruro de benzoilo (11 mg, 0,1 mmol) de la misma manera que la descrita anteriormente para dar el producto deseado (27 mg, 74% de rendimiento) en forma de un polvo blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,98 (t, 6H, J = 7,2 Hz), 1,16 (m, 3H), 1,57-1,70 (m, 5H), 1,98 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 3,03 (q, 4H, J = 7,2 Hz), 7,57 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 8,00 (dd, 2H, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,96 (s, 1H); ESI MS m/z 391,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

## EJEMPLO 11

**Síntesis de 6-dietilamino-5-(4-metoxibenzoil)amino-2-(ciclohexil)-1H-benzo[d]-imidazol:**



5-amino-6-dietilamino-2-(ciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol (28 mg, 0,1 mmol) se hizo reaccionar con cloruro de 4-metoxibenzoilo (17 mg, 0,1 mmol) de la misma manera que la descrita anteriormente para dar el producto deseado (33 mg, 79% de rendimiento) en forma de un polvo blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,97 (t, 6H, J = 7,2 Hz), 1,16 (m, 3H), 1,57-1,70 (m, 5H), 1,98 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 3,01 (q, 4H, J = 7,2 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,57 (s, 1H), 7,96 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 8,94 (s, 1H); ESI MS m/z 421,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

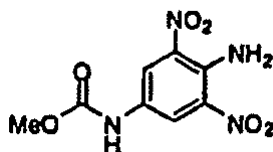
30

## EJEMPLO 12

**Síntesis de 7-acetilamino-5-(metoxicarbonil)amino-2-(4-bromofenil)-1H-benzo[d]-imidazol (el procedimiento incluye tres etapas):**

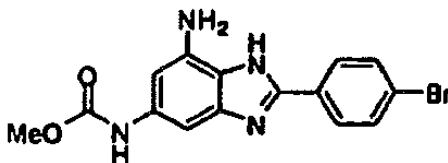
35

(a) **Síntesis de 4-amino-3,5-dinitro-1-(metoxicarbonil)aminobenceno:**



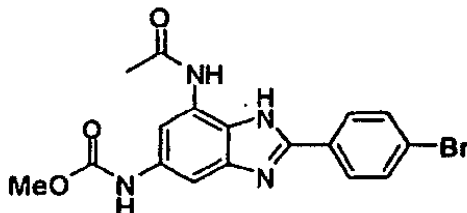
Una suspensión de 4-amino-3,5-dinitrobenzamida (543 mg, 2,4 mmol) en HCl 4 M (20 mL) se sometió a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió, y el sólido precipitado se filtró para dar ácido 4-amino-3,5-dinitrobenzoico en forma de un sólido amarillo:  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,80 (s, 2H). El ácido 4-amino-3,5-dinitrobenzoico, así obtenido, se disolvió en  $\text{SOCl}_2$  (4 mL) y se sometió a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para separar  $\text{SOCl}_2$  en exceso. El producto bruto se disolvió inmediatamente en acetona (2,4 mL) en un baño de hielo. A esta disolución se añadió gota a gota  $\text{NaN}_3$  (0,29 g, 3,84 mmol) en hielo-agua (0,88 mL). La mezcla se agitó durante 20 min a  $0^\circ\text{C}$  hasta que se separó por precipitación un sólido. Después de la dilución con hielo-agua (12 mL), la mezcla de reacción se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL x 2), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio (por debajo de la temperatura ambiente), y el residuo se disolvió en tolueno (15 mL). Después de someter a reflujo durante 2 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió MeOH (10 mL). Después de agitar durante una noche a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró en vacío y se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 1/1) para proporcionar 4-amino-3,5-dinitro-1-(metoxicarbonil)aminobenceno en forma de un sólido rojo brillante (292 mg, 45% de rendimiento):  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,73 (s, 3H), 6,60 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,64 (s, 2H); ESI MS m/z 256,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(b) Síntesis de 7-amino-5-(metoxicarbonil)amino-2-(4-bromofenil)-1H-benzo[d]imidazol:**



A una suspensión de 4-amino-3,5-dinitro-1-(metoxicarbonil)aminobenceno (311 mg, 1,2 mmol) en etanol (24 mL), se añadió formiato de amonio (1,8 g) y Pd al 10%/C (120 mg) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. El Pd/C y el formiato de amonio en exceso se separaron por filtración. El filtrado se trató con el aducto bisulfito de sodio de 4-bromobenzaldehído (715 mg, 0,84 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ . Después de agitar la disolución durante 12-16 h a la temperatura ambiente bajo nitrógeno, se separó una traza de material insoluble mediante filtración, y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio hasta haber separado aproximadamente el 60-70% del disolvente. Al residuo se añadió un volumen igual de acetato de etilo, y la mezcla se transfirió a un embudo separador. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en vacío para proporcionar el producto deseado (610 mg, 48% de rendimiento) en forma de un polvo pardo:  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,73 (s, 3H), 6,53 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,64 (dd, 2H, J = 6,6, 1,8 Hz), 7,88 (dd, 2H, J = 6,6, 1,8 Hz); ESI MS m/z 361,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(c) Síntesis de 7-acetilamino-5-(metoxicarbonil)amino-2-(4-bromofenil)-1H-benzo[d]imidazol:**



A una disolución de 7-amino-5-(metoxicarbonil)amino-2-(4-bromofenil)-1H-benzo[d]-imidazol (60 mg, 0,17 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió anhídrido acético (18 mg, 0,17 mmol) y la disolución se agitó a la temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró en vacío y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando hexano/EtOAc (4/1) en calidad de eluyente para proporcionar el producto deseado (55 mg, 80%) en forma de un polvo amarillo pálido:  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2,24 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 7,65 (m, 3H), 7,67 (s ancho, 1H), 7,90 (m, 2H); ESI MS m/z 403,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**EJEMPLO 13**

**Proceso para la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM):** Los valores de la CIM se determinaron utilizando el método de dilución en microplacas previamente reseñado [R.A. Slayden y C.E. Barry, III. "The role of KasA and KasB in the biosynthesis of meromycolic acids and isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis", *Tuberculosis* (Edinb) 82: 149-60 (2002)].

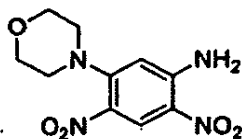
Se cultivaron *bacterias* en medio líquido hasta una densidad óptica de  $\sim 0,4$  a 600 nm. Los cultivos bacterianos se prepararon luego para el ensayo mediante dilución 1:100 en un medio líquido. Un total de 50  $\mu\text{L}$  de cada uno de los cultivos se añadió a cada uno de los pocillos de una placa óptica de 96 pocillos. Se prepararon análogos a 60  $\mu\text{M}$  de DMSO al 100%. Las disoluciones madre de los compuestos se diluyeron en la relación 1:2 en medio líquido y luego se distribuyeron en la placa en forma de diluciones en serie dobles, para conseguir un intervalo de concentraciones de 200-0,2 mg/mL en un volumen final total de 100  $\mu\text{L}$ . Las placas se incubaron a 37°C y se evaluaron en cuanto a la presencia de desarrollo o no desarrollo bacteriano mediante densidad óptica utilizando un método de lector de placas invertido. La CIM<sub>99</sub> se determinó como la concentración más baja de compuesto que inhibía el desarrollo bacteriano. Los valores de CIM reseñados representan mediciones realizadas independientemente por triplicado.

Una lista de compuestos activos se incluye en la sección de Apéndice

## EJEMPLOS PREPARATIVOS 14-16

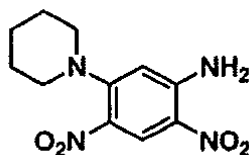
Los siguientes compuestos intermedios clave se prepararon y caracterizaron de la misma manera que el Ejemplo 1(a).

### 1-amino-2,4-dinitro-5-morfolinobenceno:



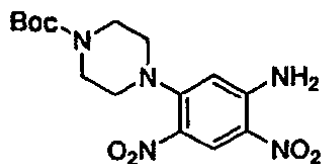
Rendimiento 92%; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,92 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 3,86 (t, 4 H,  $J = 6,2$  Hz), 3,12 (t, 4 H,  $J = 6,2$  Hz); ESI MS m/z 269,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### 1-amino-2,4-dinitro-5-piperidinobenceno:



Rendimiento 94%; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,84 (s, 1 H), 6,43 (s ancho, 2 H), 3,09 (t, 4 H,  $J = 5$  Hz), 1,71 (m, 4 H); ESI MS m/z 267,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### 1-amino-2,4-dinitro-5-(4-terc.-butoxicarbonilpiperazino)benceno:



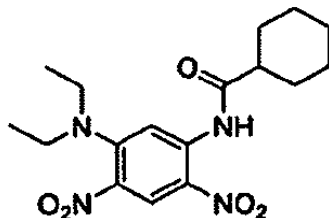
Rendimiento 94%; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,91 (s, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 3,61 (t, 4 H,  $J = 5$  Hz), 3,09 (t, 4 H,  $J = 4,8$  Hz), 1,47 (s, 9 H); ESI MS m/z 368,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## EJEMPLOS PREPARATIVOS 17-29

Los siguientes compuestos intermedios clave se prepararon y caracterizaron de la misma manera que el Ejemplo

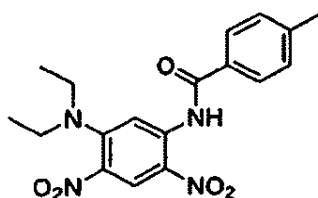


1(b).

**1-ciclohexanocarbonilamino-5-dietilamino-2,4-dinitrobenzeno:**

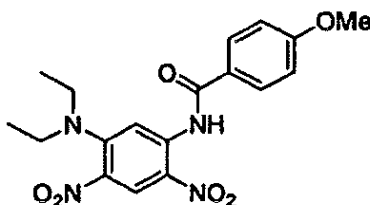
5

Rendimiento 88%;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,76 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 3,36 (q, 4 H,  $J = 10,8$  Hz), 2,38 – 1,30 (m, 11 H), 1,26 (t, 6 H,  $J = 7,2$  Hz); ESI MS  $m/z$  365,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

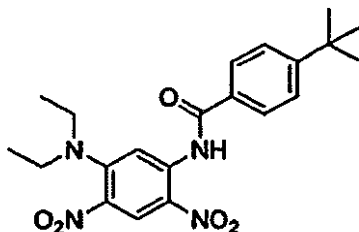
10 **1-(4-metilbenzoil)amino-5-dietilamino-2,4-dinitrobenzeno:**

Rendimiento 67%;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,8 (d, 2 H,  $J = 5,8$  Hz), 7,87 (d, 2 H,  $J = 4$  Hz), 7,33 (d, 2 H,  $J = 4$  Hz), 3,4 (q, 4 H,  $J = 10,6$  Hz), 2,43 (s, 3 H), 1,29 (t, 6 H,  $J = 7,2$  Hz); ESI MS  $m/z$  373,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15

**1-(4-metoxibenzoil)amino-5-dietilamino-2,4-dinitrobenzeno:**

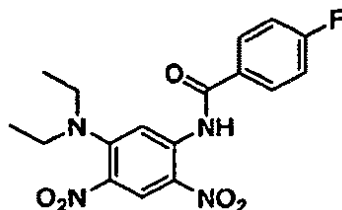
20 Rendimiento 85%;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,79 (s, 1 H), 8,82 (d, 2 H,  $J = 2,1$  Hz), 7,96 (d, 2 H,  $J = 4,5$  Hz), 7,03 (d, 2 H,  $J = 4,3$  Hz), 3,39 (s, 3 H), 3,41 (q, 4 H,  $J = 10,6$  Hz), 1,30 (t, 6 H,  $J = 6,9$  Hz); ESI MS  $m/z$  389,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**1-(4-terc.-butilbenzoil)amino-5-dietilamino-2,4-dinitrobenzeno:**

25

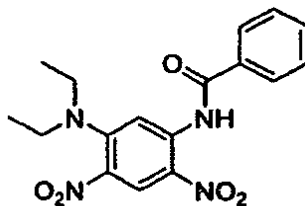
Rendimiento 78%;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,84 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 7,94 (d, 2 H,  $J = 4,3$  Hz), 7,56 (d, 2 H,  $J = 4,2$  Hz), 3,41 (q, 4 H,  $J = 10,6$  Hz), 1,37 (s, 9 H), 1,30 (t, 6 H,  $J = 7,2$  Hz); ESI MS  $m/z$  415,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**1-(4-fluorobenzoil)amino-5-dietilamino-2,4-dinitrobenzeno:**



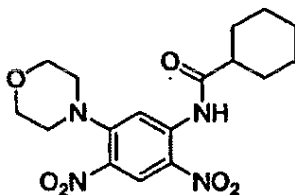
Rendimiento 79%;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,84 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,8 (s, 1 H), 8,02 (d, 2 H,  $J = 7,2$  Hz), 7,22 (d, 2H,  $J = 5,2$  Hz), 3,41 (q, 4 H,  $J = 10,6$  Hz), 1,30 (t, 6 H,  $J = 7,2$  Hz); ESI MS  $m/z$  377,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 **1-benzoilamino-5-diethylamino-2,4-dinitrobenzene:**



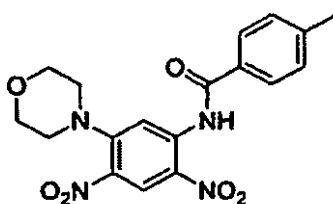
Rendimiento 80%;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,87 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,0 (d, 2 H,  $J = 4,8$  Hz), 7,63-7,55 (m, 3 H), 3,41 (q, 4 H,  $J = 10,6$  Hz), 1,31 (t, 6 H,  $J = 7,2$  Hz); ESI MS  $m/z$  359,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 **1-ciclohexanocarbonilamino-5-morfolino-2,4-dinitrobenzene:**



Rendimiento 90%;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,92 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 3,83 (t, 4 H,  $J = 4,8$  Hz), 3,28 (t, 4 H,  $J = 4,6$  Hz), 2,38 (m, 1 H), 2,03-1,26 (m, 11 H); ESI MS  $m/z$  379,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

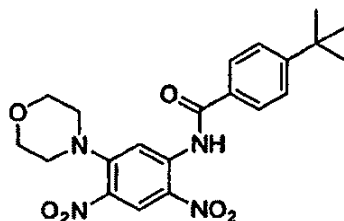
15 **1-(4-metilbenzoil-5-morfolino-2,4-dinitrobenzene:**



Rendimiento 87%;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,80 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 7,88 (d, 2 H,  $J = 4,2$  Hz), 7,36 (d, 2 H,  $J = 4$  Hz), 3,88 (t, 4 H,  $J = 4,6$  Hz), 3,34 (t, 4 H,  $J = 4,6$  Hz), 2,46 (s, 3 H); ESI MS  $m/z$  387,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

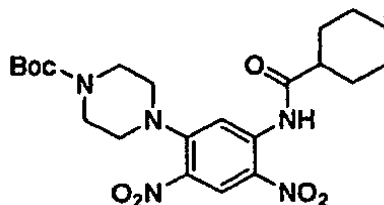
20

**1-(4-terc.-butilbenzoil)amino-5-morfolino-2,4-dinitrobenzene:**

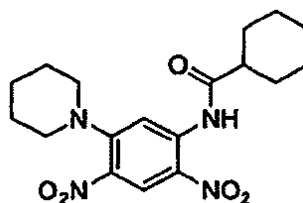


Rendimiento 75%;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,81 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 7,92 (d, 2 H,  $J = 4,2$  Hz), 7,57 (d, 2 H,  $J = 4,2$  Hz), 3,88 (t, 4 H,  $J = 4,6$  Hz), 3,34 (t, 4 H,  $J = 4,6$  Hz), 1,37 (s, 9 H); ESI MS  $m/z$  429,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

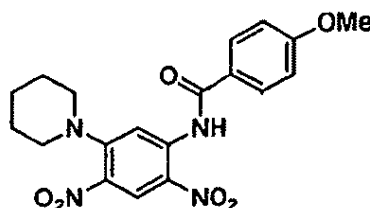
25

**1-ciclohexanocarboxilamino-2,4-dinitro-5-(4-*tert.*-butoxicarbonilpiperazin-1-il)benzeno:**

- 5 Rendimiento 70%;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,92 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 3,62 (t, 4 H,  $J = 5,2$  Hz), 3,28 (t, 4 H,  $J = 5,2$  Hz), 2,38 (m, 1 H), 2,03-1,26 (m, 11 H); ESI MS  $m/z$  478,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**1-ciclohexanocarboxilamino-2,4-dinitro-5-(piperidin-1-il)benzeno:**

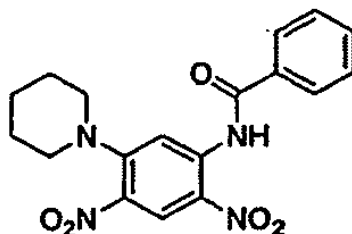
- 10 Rendimiento 80%;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,95 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 3,27 (t, 4 H,  $J = 4,9$  Hz), 2,38 (m, 1 H), 2,03-1,26 (m, 16 H); ESI MS  $m/z$  377,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**1-(4-metoxibenzoil)amino-2,4-dinitro-5-(piperidin-1-il)benzeno:**

- 15 Rendimiento 85%;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,69 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 7,95 (d, 2 H,  $J = 4,5$  Hz), 7,03 (d, 2 H,  $J = 4,3$  Hz), 3,90 (s, 3 H), 3,32 (t, 4 H,  $J = 4,95$  Hz), 1,75 (m, 6 H); ESI MS  $m/z$  401,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**1-benzoilamino-2,4-dinitro-5-(piperidin-1-il)benzeno:**

20

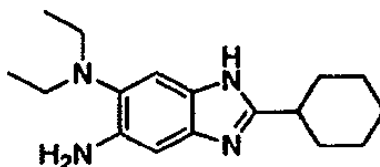


Rendimiento 83%;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,87 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 7,98 (d, 2 H,  $J = 4,8$  Hz), 7,66-7,55 (m, 3 H), 3,33 (t, 4 H,  $J = 4,9$  Hz), 1,76 (m, 6 H); ESI MS  $m/z$  371,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 **EJEMPLOS 30-34**

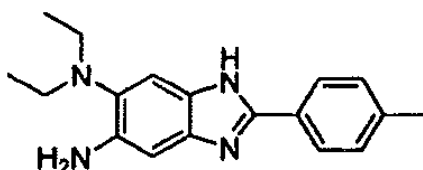
Los siguientes compuestos intermedios clave se prepararon y caracterizaron de la misma manera que el Ejemplo 1(c).

30 **5-amino-2-ciclohexil-6-dietilaminobenzo[d]imidazol:**



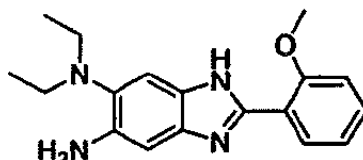
Rendimiento 55%;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,31 (s, 1 H), 6,9 (s, 1 H), 2,92 (m, 4 H,  $J = 10,8$  Hz), 2,04 (m, 2 H), 1,68 (m, 5 H), 1,26 (m, 4 H), 0,95 (t, 6 H,  $J = 6,9$  Hz); ESI MS  $m/z$  287,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 **5-amino-6-diethylamino-2-(4-metilfenil)-1H-benzo[d]imidazol:**



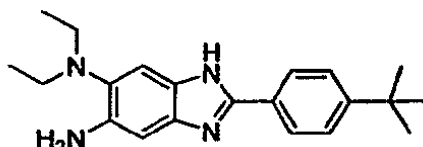
Rendimiento 46%;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (d,  $J = 4,2$  Hz, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 7,12 (d, 2 H,  $J = 4$  Hz), 6,77 (s, 1 H), 2,84 (q, 4 H,  $J = 10,6$  Hz), 2,3 (s, 3 H), 0,90 (t, 6 H,  $J = 7$  Hz); ESI MS  $m/z$  295,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 **5-amino-6-diethylamino-2-(2-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol:**



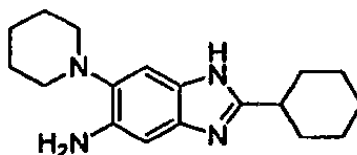
Rendimiento 52%;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,48 (dd, 1 H), 7,37-7,29 (m, 2 H), 7,48 (t, 1 H,  $J = 8$  Hz), 6,97 (d, 1 H,  $J = 4,2$  Hz), 6,88 (s, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 2,96 (q, 4 H,  $J = 10,6$  Hz), 0,97 (t, 6 H,  $J = 7$  Hz); ESI MS  $m/z$  311,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 **5-amino-6-diethylamino-2-(4-terc.-butilfenil)-1H-benzo[d]imidazol:**



Rendimiento 50%;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,01 (d, 2 H,  $J = 2,5$  Hz), 7,35 (d, 2 H,  $J = 2,5$  Hz), 7,29 (s, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 2,86 (q, 4 H,  $J = 10,6$  Hz), 1,27 (s, 9 H), 0,91 (t, 6 H,  $J = 7$  Hz); ESI MS  $m/z$  337,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 **5-amino-2-ciclohexil-6-(piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol:**

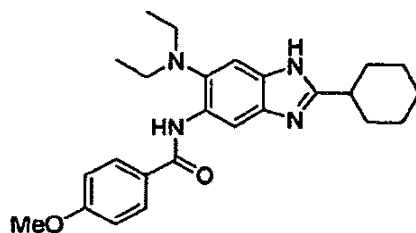


Rendimiento 66%;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,23 (s, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 2,81 (t, 4 H,  $J = 4,9$  Hz), 2,04 (m, 1 H), 1,78-1,23 (m, 16 H); ESI MS  $m/z$  299,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 **EJEMPLOS 35-48**

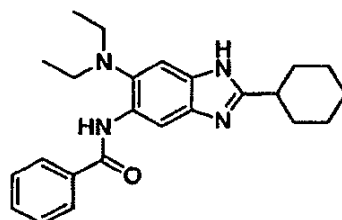
Los siguientes compuestos intermedios clave se prepararon y caracterizaron de la misma manera que los Ejemplos 9-11.

30 **2-ciclohexil-6-diethylamino-5-(4-metoxibenzoil)amino-1H-[d]bencimidazol:**



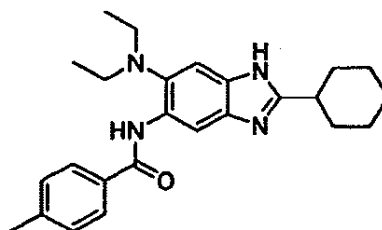
5 Rendimiento 78%;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,31 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 7,95 (d, 2 H,  $J = 4,35$  Hz), 7,57 (s, 1 H), 7,05 (d, 2 H,  $J = 4,35$  Hz), 3,9 (s, 3 H), 3,0 (m, 4 H), 2,1 (s, 1 H), 1,98 (m, 2 H), 1,58 (m, 5 H), 1,26 (m, 3 H), 0,97 (t, 6 H,  $J = 7,2$  Hz); ESI MS  $m/z$  421,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**5-benzoylamino-2-ciclohexil-6-dietilamino-1H-[d]imidazol:**



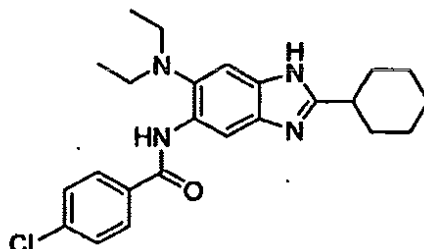
10 Rendimiento 74%;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,3 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 7,98 (m, 2 H), 7,57 (m, 4 H), 3,03 (m, 4 H,  $J = 10,65$  Hz), 1,98 (m, 2 H), 1,65 (m, 5 H), 1,16 (m, 4 H), 0,97 (m, 6 H,  $J = 7,2$  Hz); ESI MS  $m/z$  391,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**2-ciclohexil-6-dietilamino-5-(4-metilbenzoyl)amino-1H-benzo[d]imidazol:**



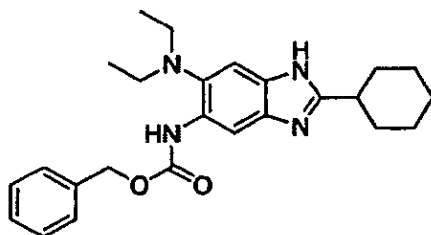
15 Rendimiento 65%;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,31 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 7,87 (d, 2 H,  $J = 4,5$  Hz), 7,59 (s, 1 H), 7,34 (d, 2 H,  $J = 4,2$  Hz), 3,02 (m, 4 H,  $J = 10,8$  Hz), 2,45 (s, 3 H), 2,01 (m, 2 H), 1,69 (m, 5 H), 1,2 (m, 4 H), 0,97 (m, 6 H,  $J = 7$  Hz) ESI MS  $m/z$  405,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 **5-(4-clorobenzoyl)amino-2-ciclohexil-6-dietilamino-1H-benzo[d]imidazol:**



25 Rendimiento 64%;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,26 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 7,88 (d, 2 H,  $J = 3,45$  Hz), 7,60 (s, 1 H), 7,50 (d, 2 H;  $J = 4,2$  Hz), 3,02 (m, 4 H,  $J = 10,65$  Hz), 2,11 (m, 2 H), 1,84-1,25 (m, 9 H), 0,97 (t, 6 H,  $J = 7,2$  Hz); ESI MS  $m/z$  425  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

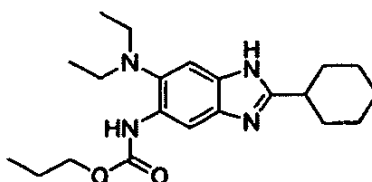
**5-benciloxycarbonilamino-2-ciclohexil-6-dietilamino-1H-benzo[d]imidazol:**



Rendimiento 61%;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,61 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,45-7,35 (m, 5 H), 5,22 (s, 2 H), 2,91 (m, 4 H,  $J = 10,65$  Hz), 2,11 (m, 2 H), 1,84-1,62 (m, 5 H), 1,38 (m, 4 H), 0,90 (t, 6 H,  $J = 7,2$  Hz); ESI MS  $m/z$  421,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5

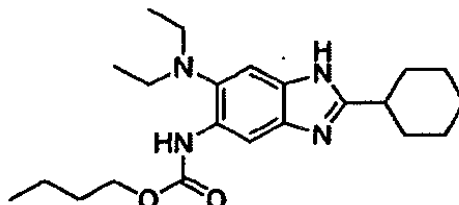
**2-ciclohexil-6-dietilamino-5-propoxycarbonilamino-1H-benzo[d]imidazol:**



Rendimiento 63%;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,51 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 4,14 (t, 2 H,  $J = 6,75$  Hz), 2,92 (m, 4 H,  $J = 10,8$  Hz), 2,10 (m, 2 H), 1,87-1,60 (m, 7 H), 1,40-1,25 (m, 4 H), 0,98 (t, 3 H,  $J = 6,15$  Hz), 0,93 (t, 6 H,  $J = 7,05$  Hz) ESI MS  $m/z$  373,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

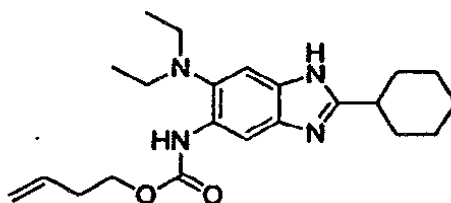
**5-butoxycarbonilamino-2-ciclohexil-6-dietilamino-1H-benzo[d]imidazol:**



Rendimiento 51%;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,50 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 4,18 (t,  $J = 6,75$  Hz, 2 H), 2,92 (m,  $J = 10,5$  Hz, 4 H), 2,10 (m, 2 H), 1,87-1,60 (m, 7 H), 1,40-1,39 (m, 6 H), 0,96 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 0,92 (t,  $J = 7,2$  Hz, 6 H); ESI MS  $m/z$  387,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15

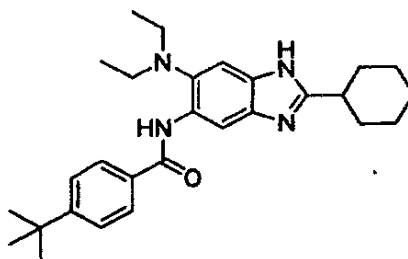
**5-(4-terc.-butilbezoilamino)-2-ciclohexil-6-dietilamino-1H-benzo[d]imidazol:**



Rendimiento 51%;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,51 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 5,84 (m, 1 H), 5,11 (m, 2 H), 4,23 (t, 2 H,  $J = 6,9$  Hz), 2,92 (m, 4 H,  $J = 10,5$  Hz), 2,47 (t, 2 H,  $J = 4,65$  Hz), 2,10 (m, 2 H), 1,82-1,60 (m, 5 H), 1,40-1,32 (m, 4 H), 0,91 (t, 6 H,  $J = 7,05$  Hz); ESI MS  $m/z$  385,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

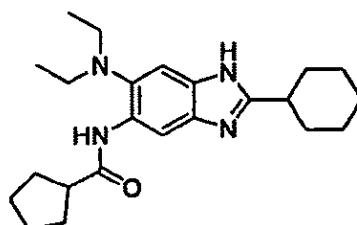
**5-(4-terc.-butilbezoilamino)-2-ciclohexil-6-dietilamino-1H-benzo[d]imidazol:**



Rendimiento 48%;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,41 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 7,93 (d, 2 H,  $J = 4,2$  Hz), 7,57 (d, 3 H,  $J = 4,2$  Hz), 3,02 (q, 4 H,  $J = 10,6$  Hz), 2,68 (m, 1 H), 1,92 (m, 2 H), 1,67-1,53 (m, 5 H), 1,38 (s, 9 H), 1,24 (s, 2 H), 1,26 (m, 3 H), 0,97 (t, 6 H,  $J = 7$  Hz); ESI MS  $m/z$  2447,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5

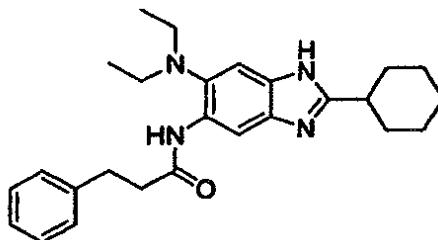
**2-ciclohexil-5-ciclopentanocarbonilamino-6-dietilamino-1H-benzo[d]imidazol:**



Rendimiento 74%;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,41 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 2,93 (q, 4 H,  $J = 10,6$  Hz), 2,81 (m, 2 H), 2,07-1,67 (m, 15 H), 1,31 (m, 3 H), 0,92 (t, 6 H,  $J = 7$  Hz); ESI MS  $m/z$  383,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

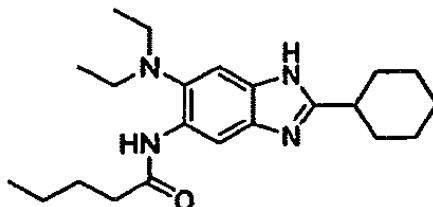
**2-ciclohexil-6-dietilamino-5-(3-fenilpropanoil)amino-1H-benzo[d]imidazol:**



Rendimiento 55%;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,33 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,27-7,18 (m, 5 H), 3,11 (t, 2 H,  $J = 7,6$  Hz), 2,86 (q, 3 H,  $J = 10,6$  Hz), 2,76 (t, 2 H,  $J = 7,6$  Hz), 2,08 (m, 2 H), 1,8-1,6 (m, 4 H), 1,35-1,23 (m, 5 H), 0,83 (t, 6 H,  $J = 7$  Hz); ESI MS  $m/z$  419,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15

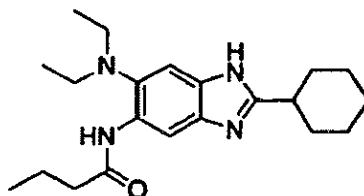
**2-ciclohexil-6-dietilamino-5-pentanoilamino-1H-benzo[d]imidazol:**



Rendimiento 60%;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,45 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 2,94 (q, 4 H,  $J = 10,9$  Hz), 2,84 (m, 1 H), 2,49 (t, 2 H,  $J = 7,6$  Hz), 2,10 (m, 2 H), 1,84-1,65 (m, 7 H), 1,48-1,25 (m, 5 H), 0,96 (t, 3 H,  $J = 7,4$  Hz), 0,92 (t, 6 H,  $J = 7,2$  Hz); ESI MS  $m/z$  371,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

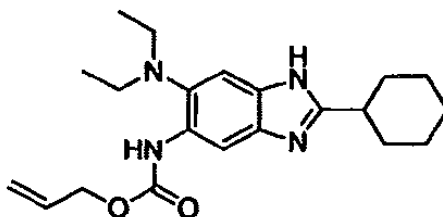
**5-butanoilamino-2-ciclohexil-6-dietilamino-1H-benzo[d]imidazol:**



Rendimiento 75%;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,45 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 2,94 (q, 4 H,  $J = 10,8$  Hz), 2,84 (m, 1 H), 2,45 (t, 2 H,  $J = 7,6$  Hz), 2,10 (m, 2 H), 1,84-1,65 (m, 7 H), 1,48-1,25 (m, 5 H), 1,06 (t, 3 H,  $J = 7,4$  Hz), 0,92 (t, 6 H,  $J = 7,2$  Hz); ESI MS  $m/z$  357,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5

**2-ciclohexil-6-dietilamino-5-(prop-2-enoxycarbonyl)amino-1H-benzimidazol:**



Rendimiento 51%;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,51 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 5,84 (m, 1 H), 5,11 (m, 2 H), 4,23 (t, 2 H,  $J = 6,9$  Hz), 2,92 (q, 4 H,  $J = 10,5$  Hz), 2,47 (t, 2 H,  $J = 4,65$  Hz), 2,10 (m, 2 H), 1,82-1,6 (m, 5 H), 1,40-1,32 (m, 4 H), 0,91 (t, 6 H,  $J = 7,05$  Hz); ESI MS  $m/z$  371,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

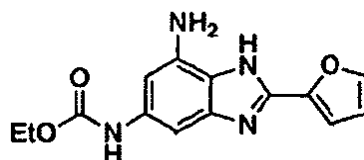
10

**EJEMPLOS PREPARATIVOS 49-54**

Los siguientes compuestos intermedios 49 a 54 se prepararon y caracterizaron de la misma manera que 7-amino-5-(metoxicarbonil)amino-2-(4-bromofenil)-1H-benzimidazol en el Ejemplo 12(b).

15

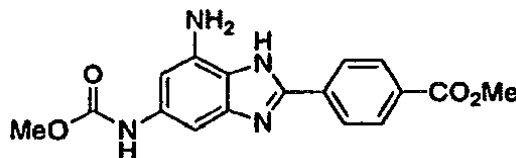
**7-amino-5-etoxicarbonilamino-2-(furan-2-il)-1H-benzimidazol:**



Rendimiento 55%;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,29 (t, 3H,  $J = 9$  Hz), 4,16 (dd, 2H,  $J = 14,1, 7,2$  Hz), 6,51 (s, 1H), 6,61 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,67 (m, 1H); ESI MS  $m/z$  287,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

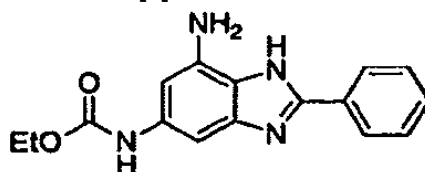
**7-amino-5-metoxicarbonilamino-2-(4-metoxicarbonilfenil)-1H-benzimidazol:**



Rendimiento 57%;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,73 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,52 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 8,12 (s, 4H); ESI MS  $m/z$  341,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25

**7-amino-5-etoxicarbonilamino-2-fenil-1H-benzimidazol:**



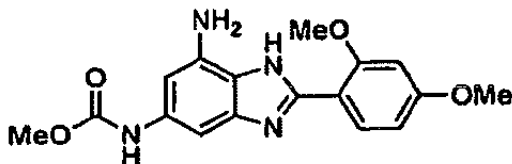
Rendimiento 54%;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,30 (t, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 4,16 (dd, 2H,  $J = 14,4, 7,2$  Hz), 6,51 (s,

30



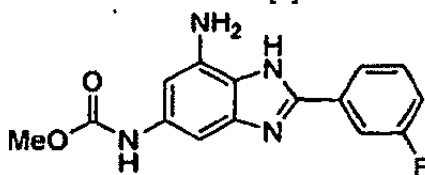
1H), 7,18 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 8,01 (m, 2H); ESI MS m/z 297,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**7-amino-2-(2,4-dimetoxifenil)-5-metoxicarbonilamino-1H-benzo[d]imidazol:**



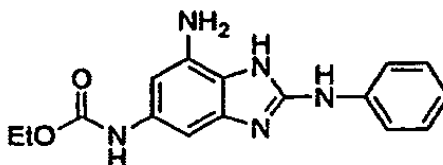
- 5 Rendimiento 53%; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,72 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,51 (s, 1H), 6,66 (m, 2H), 7,17 (s ancho, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 9,3 Hz); ESI MS m/z 343,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**7-amino-2-(3-fluorofenil)-5-metoxicarbonilamino-1H-benzo[d]imidazol:**



- 10 Rendimiento 50%; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,72 (s, 3H), 6,51 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,78 (m, 2H); ESI MS m/z 301,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**7-amino-5-etoxicarbonilamino-2-(fenilamino)-1H-benzo[d]imidazol:**

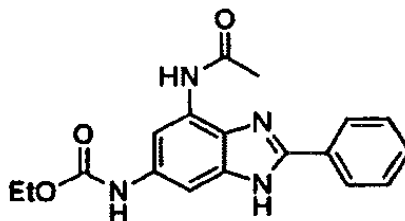


- 15 Rendimiento 52%; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,30 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 4,14 (dd, 2H, J = 14,1, 7,2 Hz), 6,48 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,27 (t, 2H), 7,43 (m, 2H); ESI MS m/z 311,9 [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLOS 55-56**

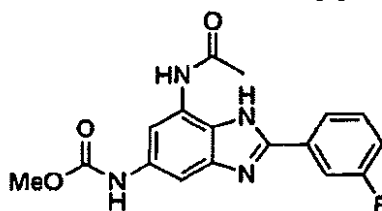
- 20 Los siguientes compuestos intermedios clave 55 y 56 se prepararon y caracterizaron de la misma manera que 7-acetilamino-5-(metoxicarbonil)amino-2-(4-bromofenil)-1H-benzo[d]imidazol en el Ejemplo 12(c).

**7-acetilamino-5-etoxicarbonilamino-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol:**



- 25 Rendimiento 85%; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,30 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,32 (s, 3H), 4,24 (dd, 2H, J = 14,4, 7,2 Hz), 7,58 (m, 3H), 7,77 (s ancho, 1H), 7,85 (s ancho, 1H), 8,10 (m, 2H); ESI MS m/z 339,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**7-acetilamino-2-(3-fluorofenil)-5-metoxicarbonilamino-1H-benzo[d]imidazol:**

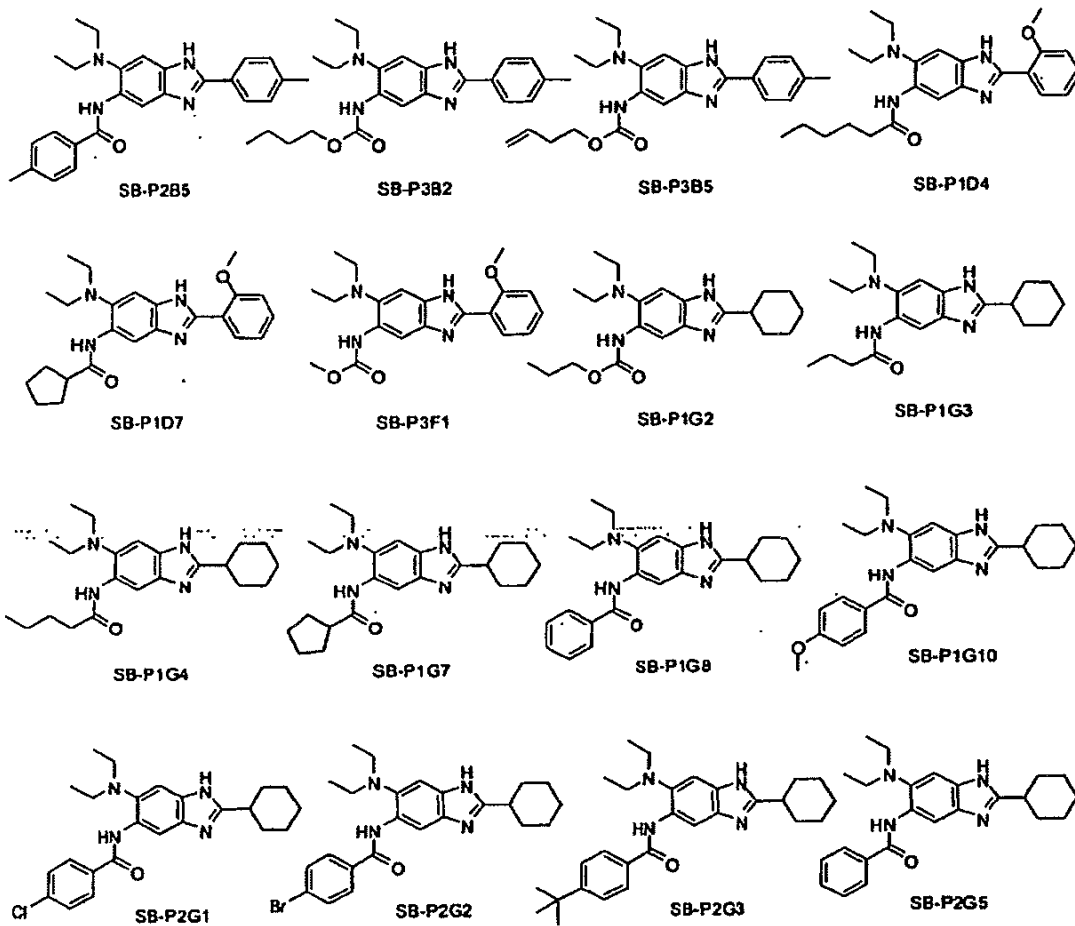


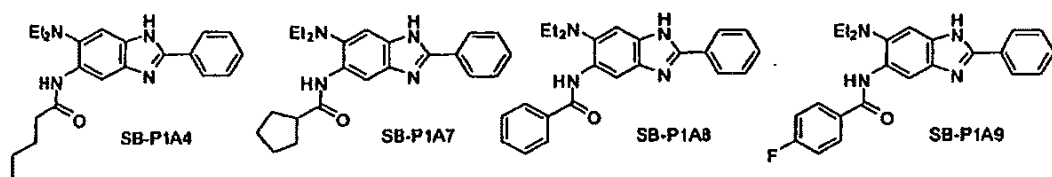
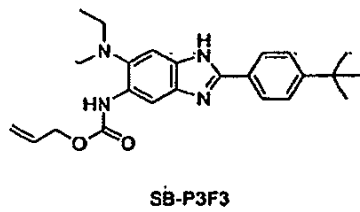
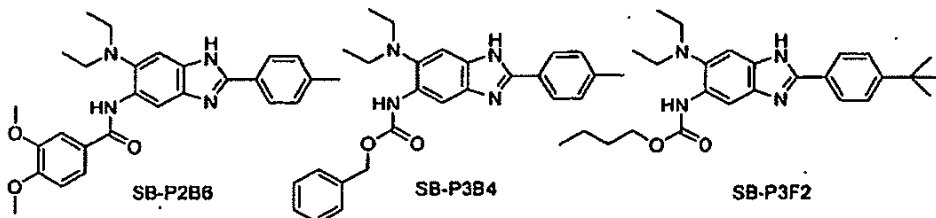
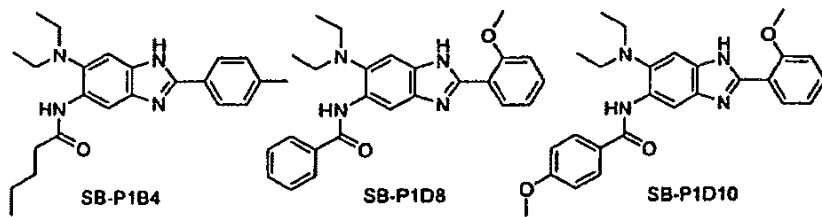
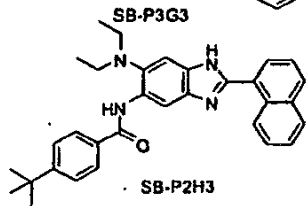
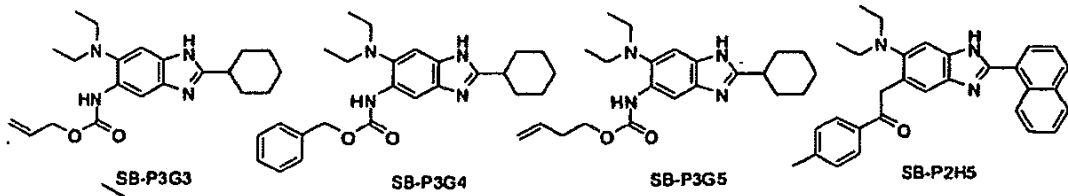
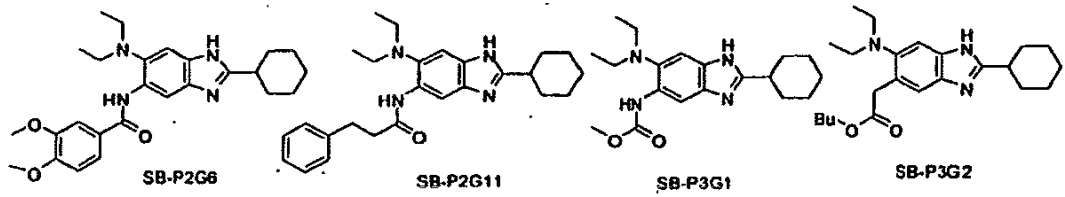
- Rendimiento 83%; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2,25 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 6,51 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,52 (m,

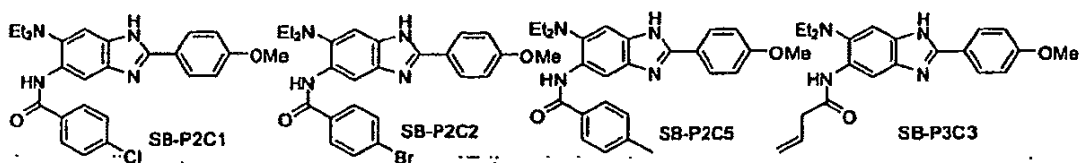
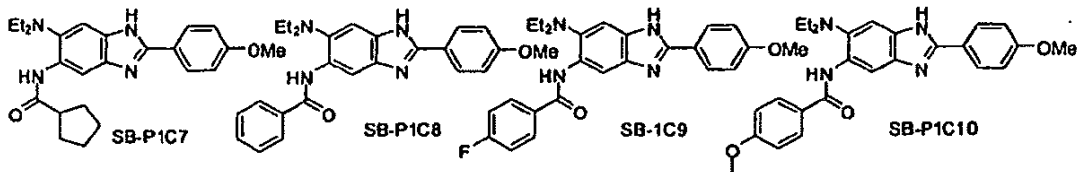
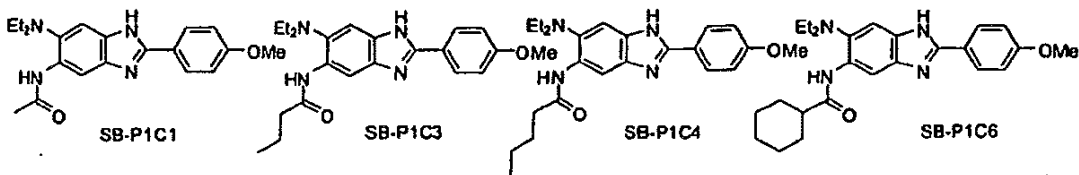
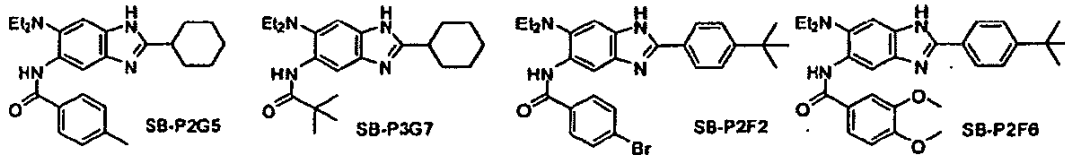
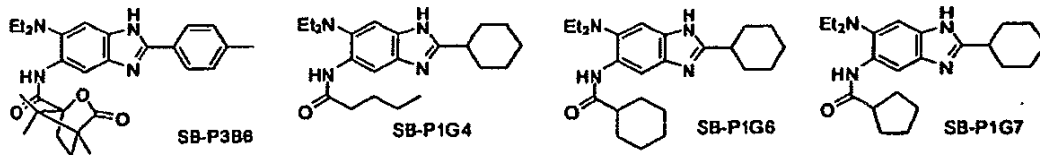
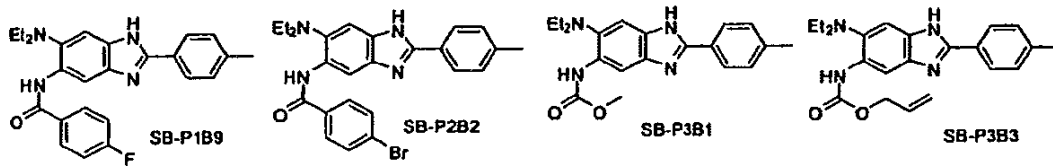
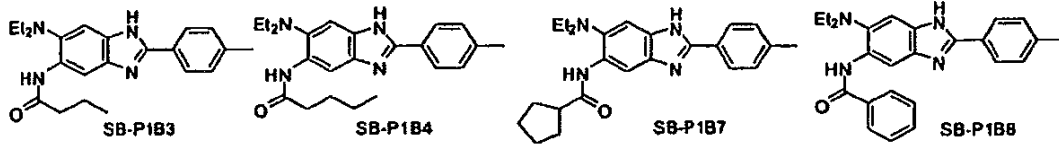
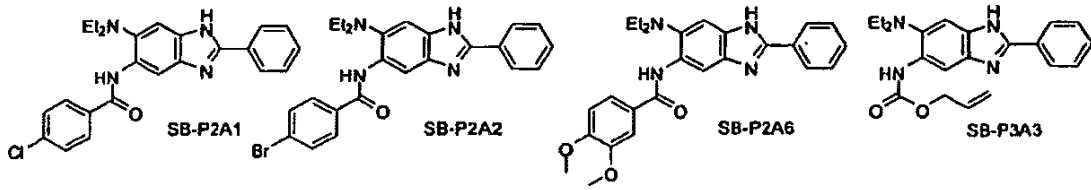
1H), 7,78 (m, 5H); ESI MS m/z 343,1 [M+H]<sup>+</sup>.

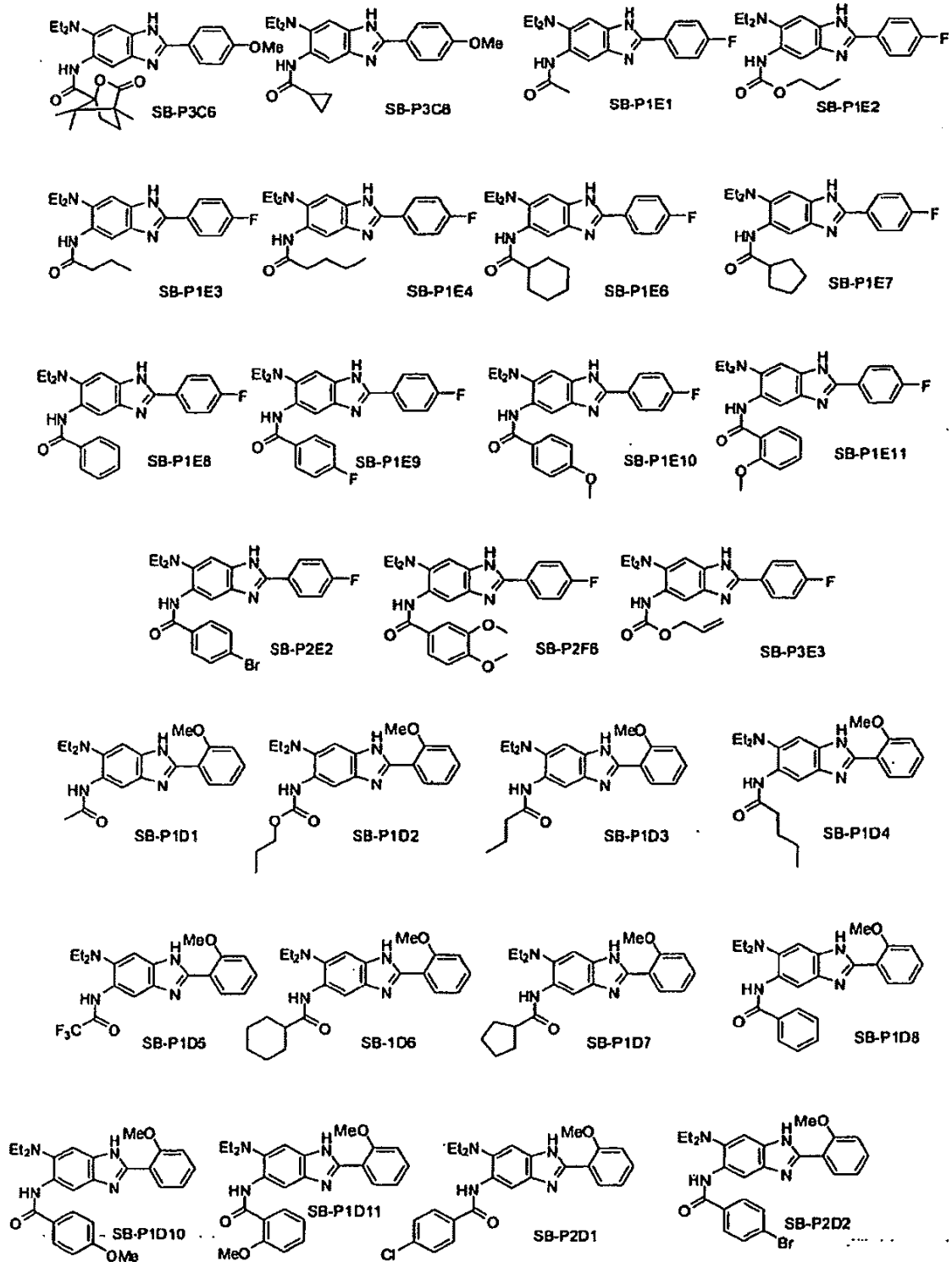
APÉNDICE

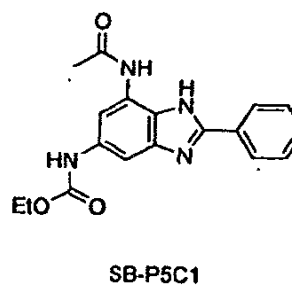
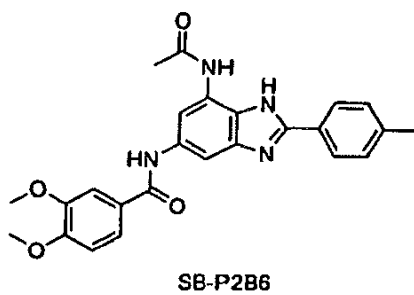
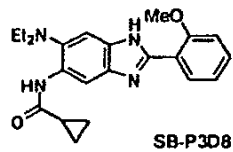
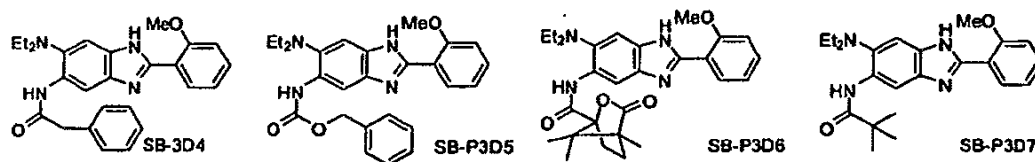
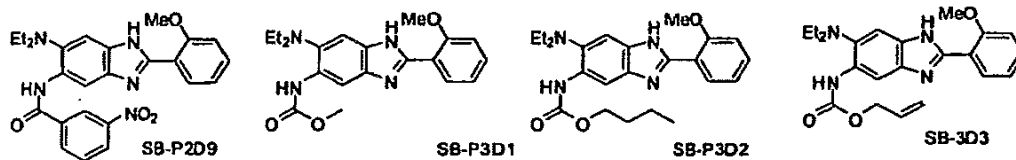
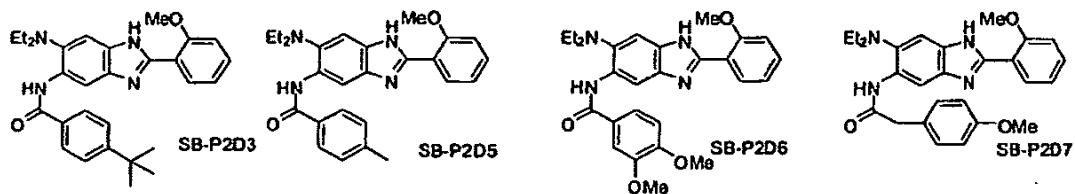
5 Derivados de bencimidazol activos





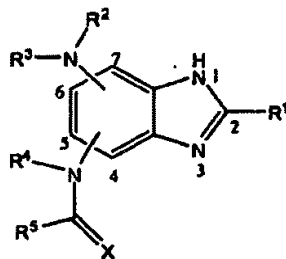






## REIVINDICACIONES

1.- Una molécula que tiene la fórmula I



I

5 en donde:

R<sup>1</sup> representa NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>6</sup>CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>6</sup>CSNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, OH, OR<sup>6</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, CHO, COOR<sup>6</sup>, COR<sup>6</sup>, CH<sub>2</sub>OH, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>OH, CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>OR<sup>6</sup>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NH<sub>2</sub>, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, alquilo, cicloalquilo, arilo o halo;

R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup>, independientemente, representan H, alquilo, cicloalquilo o arilo;

R<sup>3</sup> representa alquilo, cicloalquilo o arilo;

10 R<sup>5</sup> representa H, R<sup>6</sup>, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup> o NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

X representa O, S, NH o NR<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, independientemente, representan alquilo, cicloalquilo, arilo o halo;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>; R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>; y R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, independientemente, se pueden combinar para representar un alquilo heterocíclico o un arilo heterocíclico;

15 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se pueden combinar para representar un cicloalquilo;

grupos alquilo están ramificados o no ramificados, saturados o insaturados, y tienen 1-18 átomos de carbono en su cadena más larga;

grupos cicloalquilo son sistemas de anillos carbocíclicos o heterocíclicos, condensados o no condensados, no aromáticos que tienen un total de 5-16 miembros del anillo, incluidos anillos sustituyentes;

20 grupos arilo son carbocíclicos o heterocíclicos;

grupos arilo carbocíclicos son sistemas de anillos condensados o no condensados que tienen un total de 6-16 miembros del anillo, incluidos anillos sustituyentes;

grupos arilo heterocíclicos son sistemas de anillos condensados o no condensados que tienen un total de 5-16 miembros del anillo, incluidos anillos sustituyentes;

25 sustituyentes halo son flúor, cloro o bromo;

cada uno de alquilo, cicloalquilo y arilo, independientemente, puede estar no sustituido o estar sustituido con uno o más sustituyentes en cualquier posición;

sustituyentes alquilo son halo, hidroxilo, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, cicloalquilo o arilo;

sustituyentes cicloalquilo son halo, hidroxilo, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, alquilo, cicloalquilo o arilo;

30 sustituyentes arilo son halo, hidroxilo, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, alquilo, cicloalquilo, arilo, nitro o carboxilo; y alquilo heterocíclico y arilo heterocíclico tienen al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 2.- Una molécula de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R<sup>1</sup> representa cicloalquilo o arilo;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, independientemente, representan alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

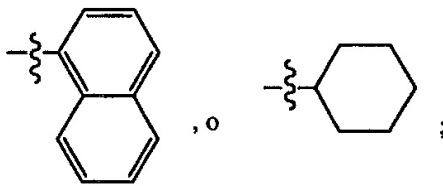
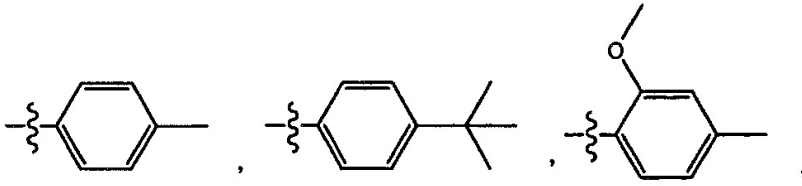
3.- Una molécula de acuerdo con la reivindicación 2, en donde:

40 R<sup>4</sup> es H; y

X es O.

4.- Una molécula de acuerdo con la reivindicación 2, en donde:

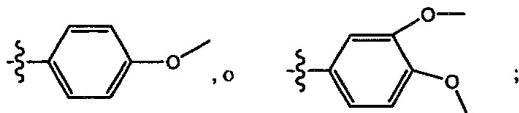
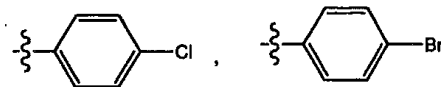
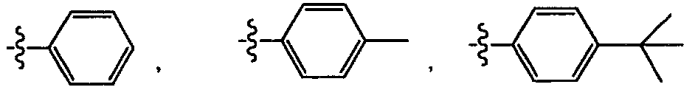
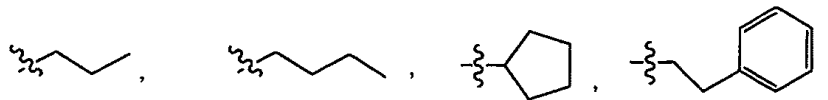
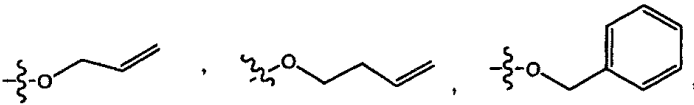
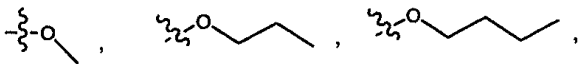
R<sup>1</sup> representa



R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan etilo;

R<sup>4</sup> representa H;

5 R<sup>5</sup> representa

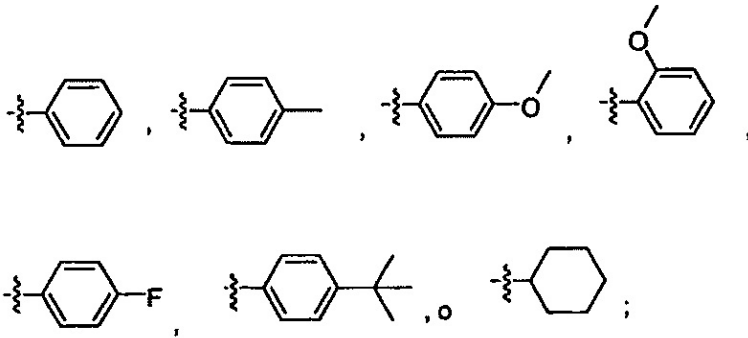


y  
X representa O.

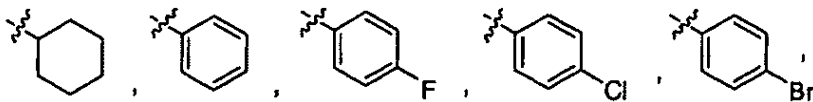
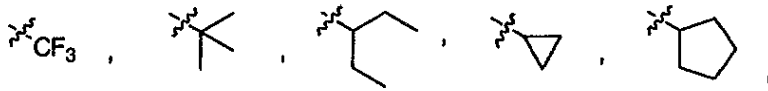
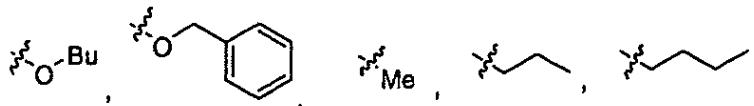
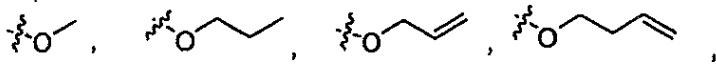
10

5.- Una molécula de acuerdo con la reivindicación 2, en donde:  
R<sup>1</sup> representa

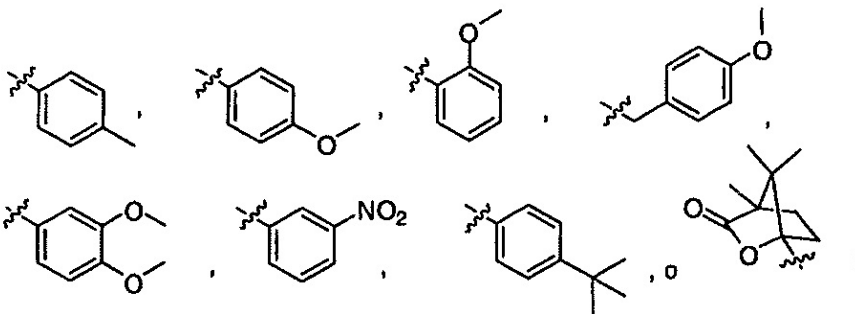




R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan etilo;  
 R<sup>4</sup> representa H;  
 R<sup>5</sup> representa

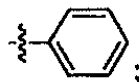


5

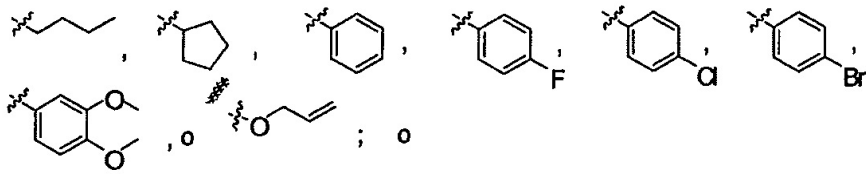


y  
 X representa O.

10 6.- Una molécula de acuerdo con la reivindicación 5, en donde:  
 (i) R<sup>1</sup> representa



y  
 R<sup>5</sup> representa

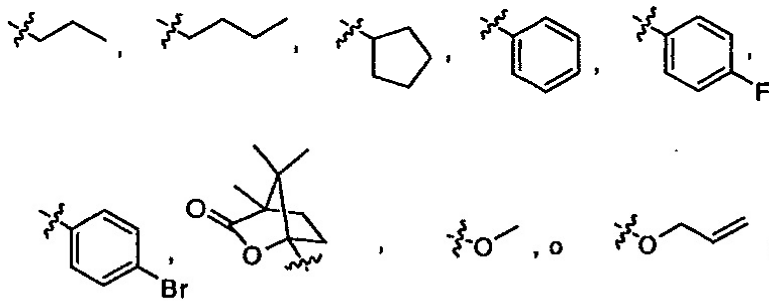


(ii) R<sup>1</sup> representa



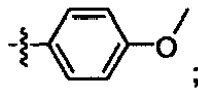
5

<sup>y</sup>  
R<sup>5</sup> representa

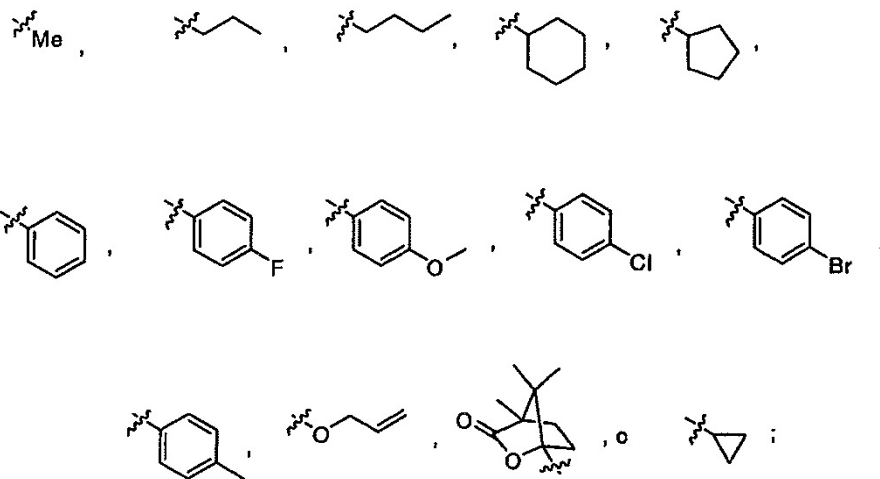


10

<sup>o</sup>  
(iii) R<sup>1</sup> representa

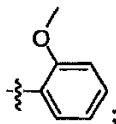


<sup>y</sup>  
R<sup>5</sup> representa



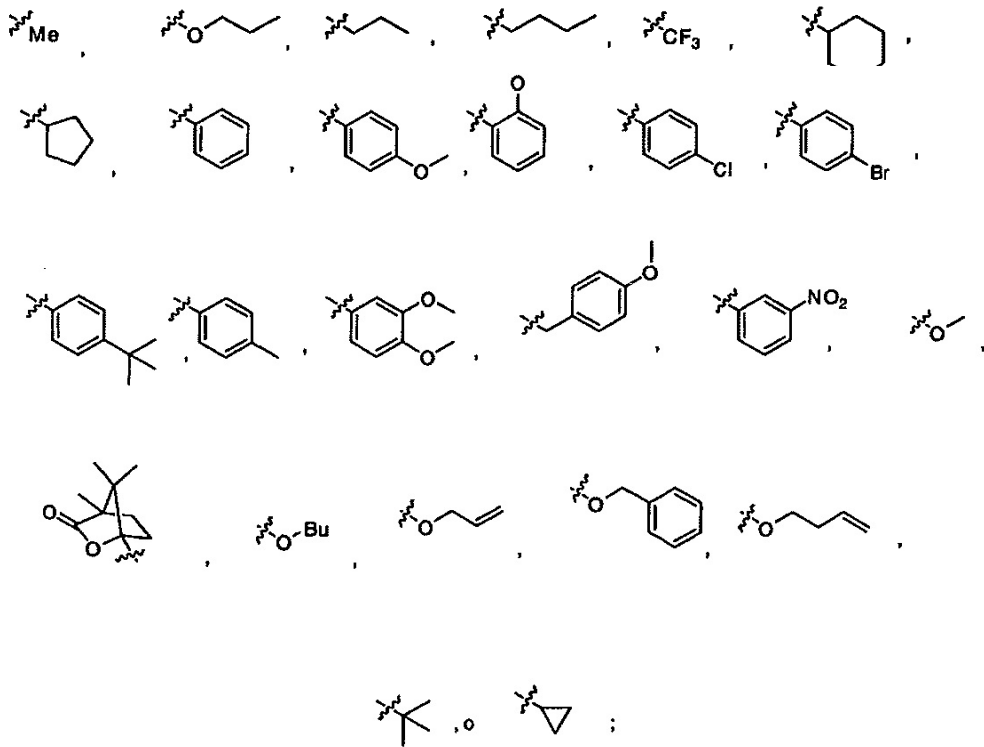
15

<sup>o</sup>  
(iv) R<sup>1</sup> representa

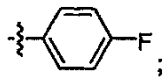


<sup>y</sup>

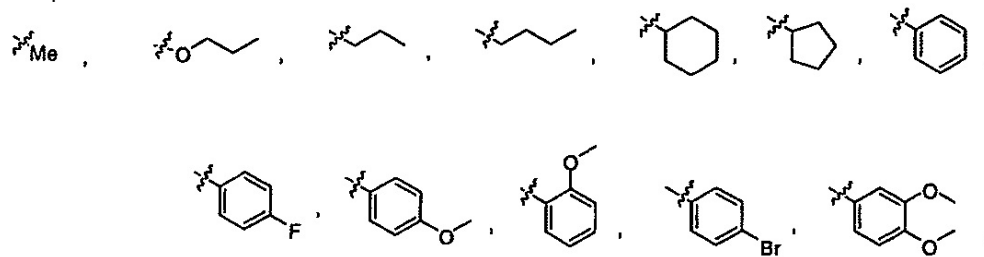
R<sup>5</sup> representa



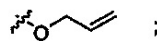
5 <sup>o</sup>  
(v) R<sup>1</sup> representa



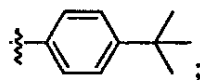
<sup>y</sup>  
R<sup>5</sup> representa



<sup>o</sup>

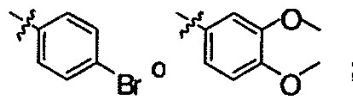


10 <sup>o</sup>  
(vi) R<sup>1</sup> representa

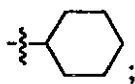


<sup>y</sup>  
R<sup>5</sup> representa

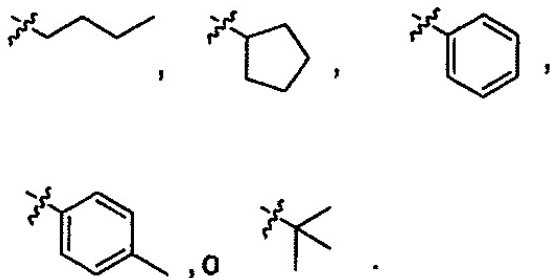
15



o  
(vii) R<sup>1</sup> representa



5 y  
R<sup>5</sup> representa



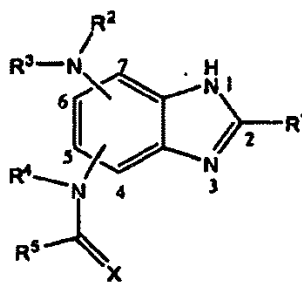
10 7.- Una molécula de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:  
cuando R<sup>2</sup> representa H, R<sup>3</sup> no es metilo.

8.- Un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo según se define en la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de un paciente infectado con *Mycobacterium tuberculosis* I.

15 9.- Un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo según se define en la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de un paciente infectado con *Francisella tularensis*.

10.- Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 o para uso de acuerdo  
20 con una cualquiera de las reivindicaciones 8 ó 9, en donde  
R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, independientemente, representan alquilo, cicloalquilo o arilo.

11.- Una molécula que tiene la fórmula I,



I

25 en donde:

R<sup>1</sup> representa NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>6</sup>CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>6</sup>CSNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, OH, OR<sup>6</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, CHO, COOR<sup>6</sup>, COR<sup>6</sup>, CH<sub>2</sub>OH, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>OH, CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>OR<sup>6</sup>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NH<sub>2</sub>, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, alquilo, cicloalquilo, arilo o halo;

R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup>, independientemente, representan H, alquilo, cicloalquilo o arilo;

R<sup>5</sup> representa H, R<sup>6</sup>, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup> o NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

30 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, independientemente, representan alquilo, cicloalquilo o arilo;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>; R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>; y R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, independientemente, pueden combinarse para representar un alquilo heterocíclico o arilo heterocíclico;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se pueden combinar para representar un cicloalquilo;

y en donde:

X representa O; y

R<sup>3</sup> representa alquilo, cicloalquilo, arilo, CO(cicloalquilo) o CO(cicloarilo);

5 o

X representa S, NH o NR<sup>6</sup>; y

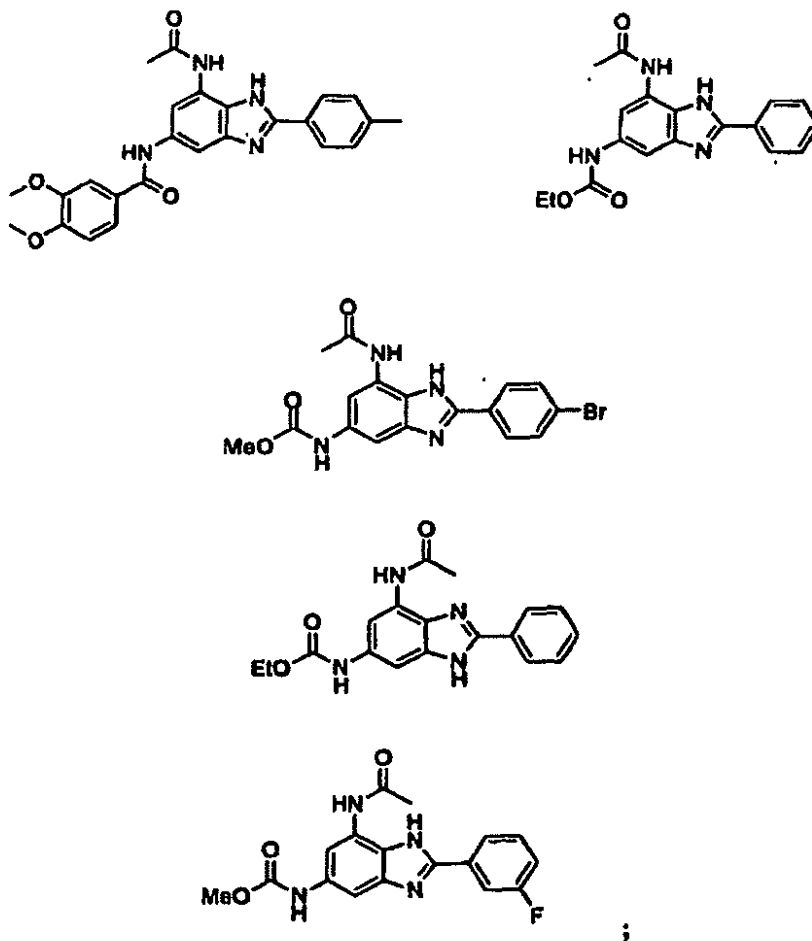
R<sup>3</sup> representa alquilo, cicloalquilo, arilo o COR<sup>6</sup>;

o

X representa O;

10 R<sup>3</sup> representa COCH<sub>3</sub>; y

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se muestra en los compuestos de fórmula I que figuran a continuación:



y en donde:

15 grupos alquilo están ramificados o no ramificados, saturados o insaturados, y tienen 1-18 átomos de carbono en su cadena más larga;

grupos cicloalquilo son sistemas de anillos carbocíclicos o heterocíclicos, condensados o no condensados, no aromáticos que tienen un total de 5-16 miembros del anillo, incluidos anillos sustituyentes;

grupos arilo son carbocíclicos o heterocíclicos;

20 grupos arilo carbocíclicos son sistemas de anillos condensados o no condensados que tienen un total de 6-16 miembros del anillo, incluidos anillos sustituyentes;

grupos arilo heterocíclicos son sistemas de anillos condensados o no condensados que tienen un total de 5-16 miembros del anillo, incluidos anillos sustituyentes;

sustituyentes halo son flúor, cloro o bromo;

25 cada uno de alquilo, cicloalquilo y arilo, independientemente, puede estar no sustituido o estar sustituido con uno o más sustituyentes en cualquier posición;

sustituyentes alquilo son halo, hidroxilo, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, cicloalquilo o arilo;

sustituyentes cicloalquilo son halo, hidroxilo, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, alquilo, cicloalquilo o arilo;

sustituyentes arilo son halo, hidroxilo, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, alquilo, cicloalquilo, arilo, nitro o carboxilo; y alquilo heterocíclico y arilo heterocíclico tienen al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5
- 12.- Un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según se define en la reivindicación 11, para uso en el tratamiento de un paciente infectado con *Mycobacterium tuberculosis*.
- 10
- 13.- Un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según se define en la reivindicación 11, para uso en el tratamiento de un paciente infectado con *Francisella tularensis*.