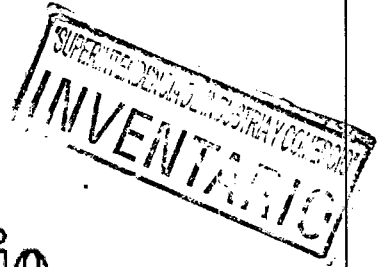




Organización y
Digitalización CSA Ltda



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-149375

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

Handwritten signature

1/2

TITULO: MACROCICLOS Y SUS USOS

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 30 de Diciembre de 2009

BA/99/

*File No. Excedido
04-01-2010*

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-149375-00000-0000

Fecha: 2009-12-30 17:46:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 545

PETITORIO - FORMULARIO

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000196

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: 1) ROGER AKI FUJIMOTO; 2) PHILIPP KRASTEL; 3) MATTHEW J. LAMARCHE

Dirección: 1) 176 Highland Ave., Winchester, MA 01890 2) Hauptstrasse 13, 79639 Grenzach-Wyhlen 3) 11 Keith Road, Reading, MA 01867.

Nacionalidad o Domicilio: 1) Y 3) ESTADOUNIDENSE 2) ALEMANA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/056838 Fecha Junio 03, 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/148754 Fecha Diciembre 11, 2008

6

Título (54) MACROCICLOS Y SUS USOS (ver folio 549)

Clasificación Internacional (51) C07D 513/22, A61K /429, A61K 31/4353, A61P 31/04

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 04, 2007

(31) Número de Solicitud

60/941.777

9

Comprobante de pago No. 09-

Fecha Diciembre 30 de 2009

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-066-177

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la Regla 4.17 del PCT.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

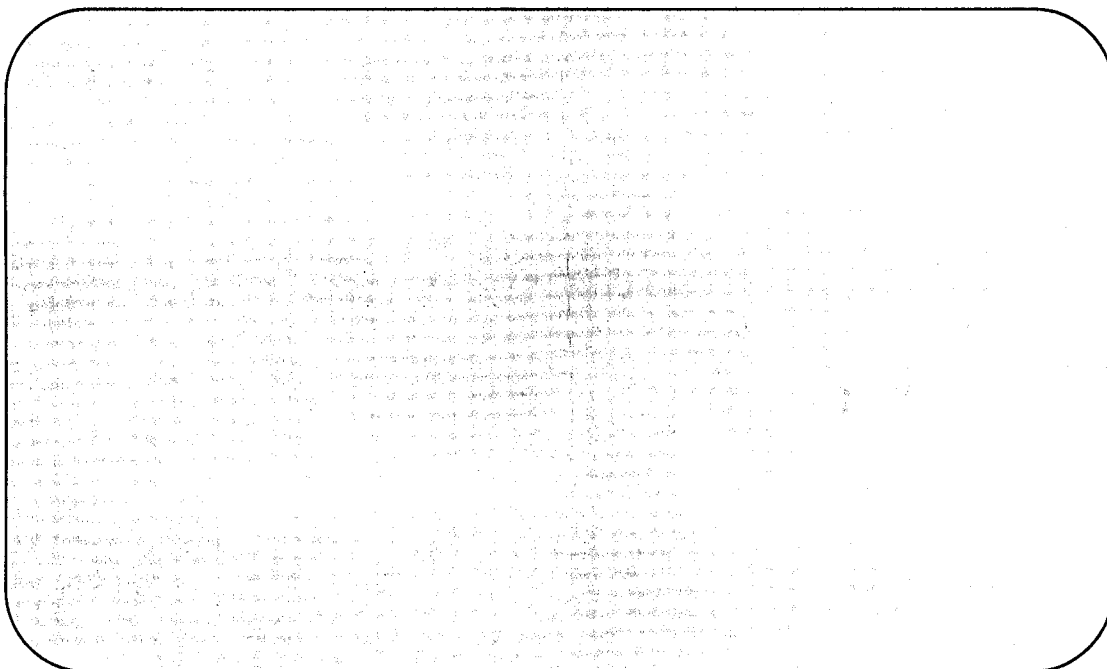
☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176600 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-149375- -00000-0000

Fecha 2009-12-30 17:46:26 Dep. 2020 DIR.NULVASCR
Tra 11 PATENTILYII Lve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 545

IMPORTE ORIGINAL DE CAJA : 07 70,675
FECHA : DICIEMBRE 30 DE 2009

***** DONACIONARIO *****

RECIPIENTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	VL. PAGO
ELABTE PATCOBY	DONACIONES	BANCO DE BOGOTA	062754707	170522000	30/12/2009	3,629,000.00

***** DONACIONARIO *****

PAZ	CONTRATOS	CONCEPTO	TOTAL DONACIONES
1	50005 01 01 SOLICITUD	1 TRAMITE DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
TOTAL 1			540,000.00

DON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

IMPORTE DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza; residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993 M

6

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993 M

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,
NOVARTIS AG
domiciliado en

domiciled in

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

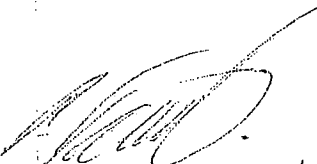
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonico


Pascal Traub

6

Attestation

1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

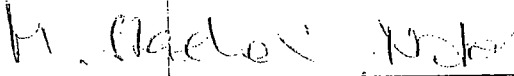
3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)


Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by

3. in his/her function as

4. and certified by the seal of the

Certified 24. Aug. 2006

5. in Basel (Bâle)

6. on

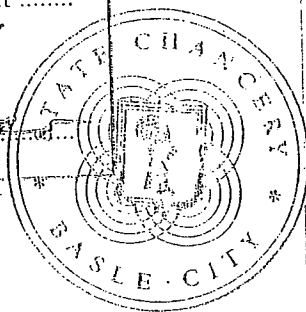
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no.

9. Seal/stamp:

10. Signature:

Heidi Fischer



Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to the international application PCT/EP2008/056838

Novartis AG, is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from:

Roger Aki FUJIMOTO, 176 Highland Ave., Winchester, MA 01890, USA, dated 03.06.08
Philipp KRASTEL, Hauptstrasse 13, 79639 Grenzach-Wyhlen, Germany, dated 27.05.08
Matthew J. LAMARCHE, 11 Keith Road, Reading, MA 01867, USA, dated 20.05.08

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 December 2008 (11.12.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/148754 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 513/22 (2006.01) **A61K 31/4353** (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01) **A61P 31/04** (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2008/056838

(22) International Filing Date: 3 June 2008 (03.06.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/941,777 4 June 2007 (04.06.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **FUJIMOTO, Roger, Aki** [US/US]; 176 Highland Ave., Winchester, MA 01890 (US). **KRASTEL, Philipp** [DE/DE]; Hauptstrasse 13, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE). **LAMARCHE, Matthew, J.** [US/US]; 11 Keith Road, Reading, MA 01867 (US).

(74) Agent: **VÖGELI-LANGE, Regina**; Novartis Pharma AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
5 March 2009

(54) Title: MACROCYCLES AND THEIR USES

(57) Abstract: The present application describes organic compounds that are useful for the treatment, prevention and/or amelioration of diseases.

WO 2008/148754 A3

12

MACROCYCLES AND THEIR USES

Background

Since the discovery of penicillin, pharmaceutical companies have produced a number of antibacterial agents to combat a wide variety of bacterial infections. In the past several years, there has been rapid emergence of bacterial resistance to several of these antibiotics. The multidrug resistance among these bacterial pathogens may also be due to mutation leading to more virulent clinical isolation. Perhaps the most disturbing occurrence has been the acquisition of resistance to vancomycin, an antibiotic generally regarded as the agent of last resort for serious Gram-positive infections.

This is true especially of some Gram-positive pathogen groups, such as staphylococci, pneumococci and enterococci (S. Ewig *et al.*; Antibiotika-Resistenz bei Erregern ambulant erworbener Atemwegsinfektionen (Antibiotic resistance in pathogens of outpatient-acquired respiratory tract infections); Chemother. J. 2002, 11, 12-26; F. Tenover; Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: an overview; Clin. Infect. Dis. 2001 Sep. 15, 33 Suppl. 3, 108-115) as well as Staphylococcus, Streptococcus, Mycobacterium, Enterococcus, Corynebacterium, Borrelia, Bacillus, Chlamydia, Mycoplasma, and the like.

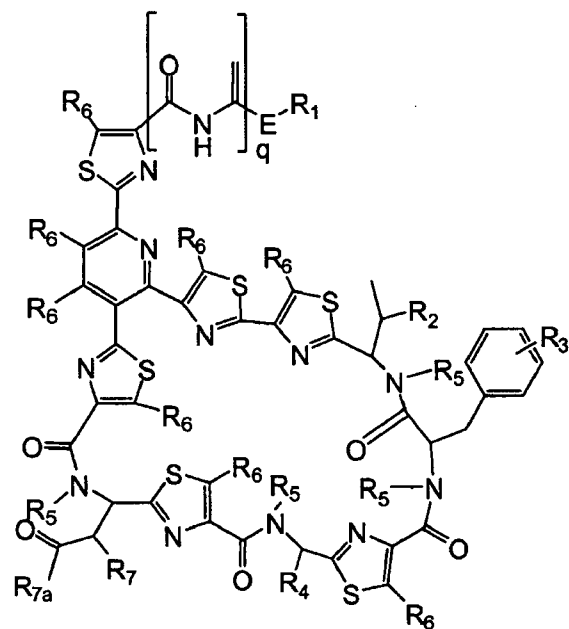
A problem of equally large dimension is the increasing incidence of the more virulent, methicillin-resistant Staphylococcus aureas (MRSA) among clinical isolates found worldwide. As with vancomycin resistant organisms, many MRSA strains are resistant to most of the known antibiotics, but MRSA strains have remained sensitive to vancomycin. However, in view of the increasing reports of vancomycin resistant clinical isolates and growing problem of bacterial resistance, there is an urgent need for new molecular entities effective against the emerging and currently problematic Gram-positive organisms.

This growing multidrug resistance has recently rekindled interest in the search for new structural classes of antibiotics that inhibit or kill these bacteria.

Summary of the Invention

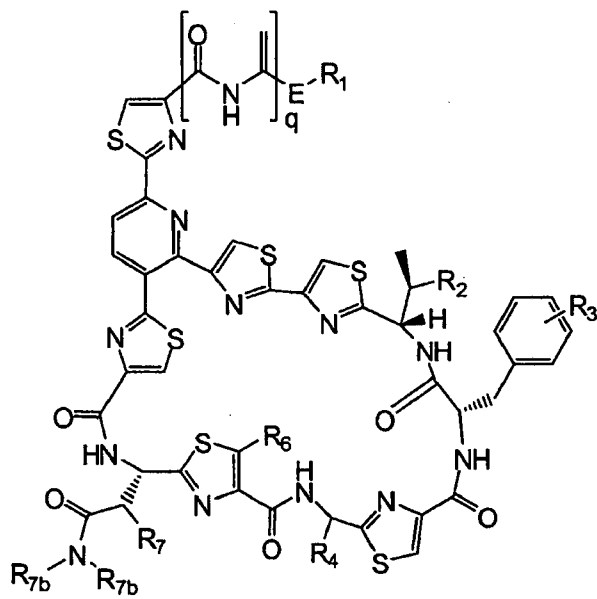
There remains a need for new treatments and therapies for bacterial infections. There is also a need for compounds useful in the treatment or prevention or amelioration of one or more symptoms of bacterial infections. Furthermore, there is a need for methods for modulating the activity of the elongation factor EF-Tu, using the compounds provided herein. In one aspect, the invention provides a compound of formula I:

13



I.

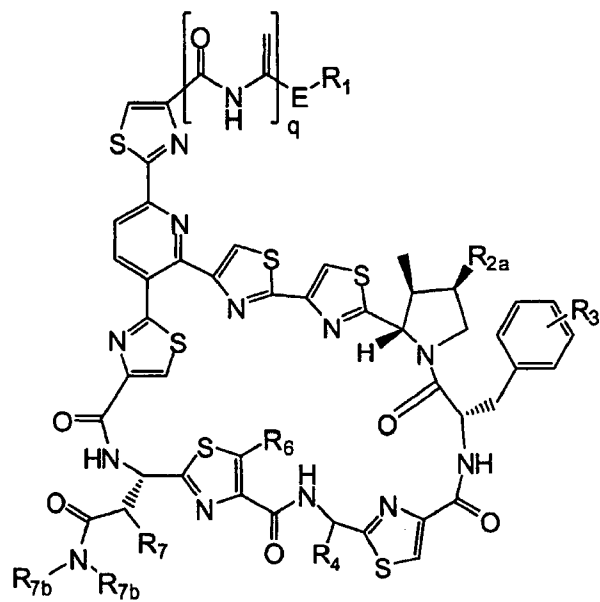
In another aspect, the invention provides a compound of formula II:



II.

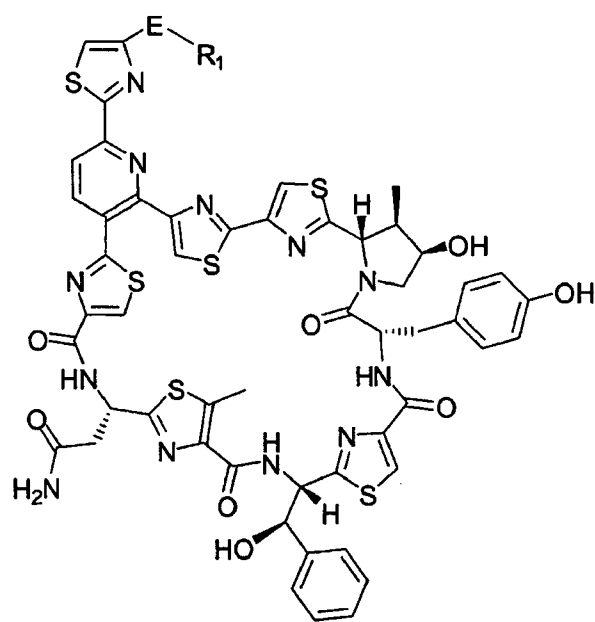
14

In yet another aspect, the invention provides a compound of formula III:



III.

In yet another aspect, the invention provides a compound of formula IV:



IV.

In another aspect, the invention provides a method of treating a bacterial infection wherein the treatment includes administering to a subject in need thereof a pharmaceutically acceptable amount of

15

a compound of formula I, II, III, or IV (or any subformula thereof), such that the bacterial infection is treated.

In another aspect, the invention provides a method of treating an EF-Tu associated-state wherein the treatment includes administering to a subject in need thereof a pharmaceutically acceptable amount of a compound of formula I, II, III, or IV (or any subformula thereof), such that the EF-Tu associated state is treated.

In still another aspect, the invention provides a method of treating, inhibiting or preventing the activity of EF-Tu in a subject in need thereof, which includes administering to the subject a pharmaceutically acceptable amount of a compound of formula I, II, III, or IV (or any subformula thereof). In one embodiment, a bacterial infection is treated in a subject in need thereof.

In another aspect, the invention provides a method of treating, inhibiting or preventing the activity of bacteria in a subject in need thereof, which includes administering to the subject a pharmaceutically acceptable amount of a compound of formula I, II, III, or IV (or any subformula thereof), wherein the compound interacts with any target in the life cycle of the bacteria. In one embodiment, the target is EF-Tu.

In another aspect, the invention provides a method of treating a bacterial infection in a subject, wherein the treatment includes administering to a subject in need thereof a pharmaceutically acceptable amount of a compound of the formula I, II, III, or IV (or any subformula thereof), and a pharmaceutically acceptable carrier, such that the bacterial infection is treated.

In still another aspect, the invention provides a method of treating a bacterial infection wherein the treatment includes administering to a subject in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of the formula I, II, III, or IV (or any subformula thereof), in combination with a pharmaceutically effective amount of an additional therapeutic agent, such that the bacterial infection is treated. In one embodiment, the compound of the formula I, II, III, or IV (or any subformula thereof) and the other pharmaceutical agent are administered as part of the same pharmaceutical composition. In another embodiment, the compound of the formula I, II, III, or IV (or any subformula thereof) and the other therapeutic agent are administered as separate pharmaceutical compositions, and the compound is administered prior to, at the same time as, or following administration of the other agent.

In another aspect, the invention provides a packaged bacterial infection treatment, comprised of formula I, II, III, or IV (or any subformula thereof), packaged with instructions for using an effective amount of the compound to treat a bacterial infection.

In another aspect, the invention provides a method of treating acne in subject in need thereof, wherein the treatment includes administering to the subject a pharmaceutically acceptable amount of a

16

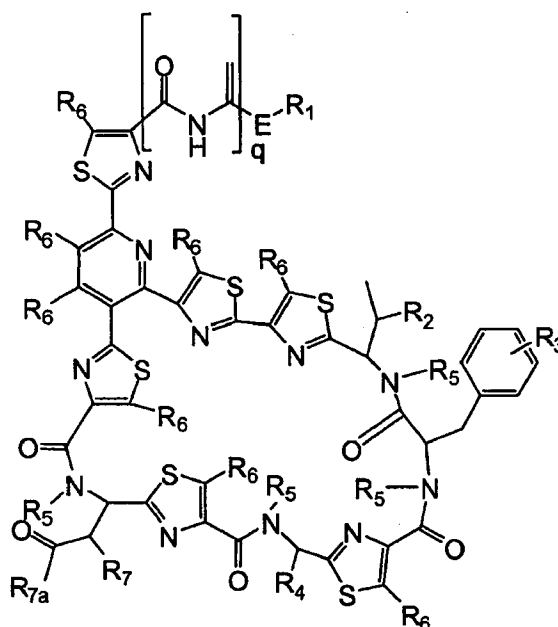
compound of formula I, II, III, or IV (or any subformula thereof).

In yet another aspect, the invention provides a pharmaceutical composition which includes a compound of formula I, II, III, or IV (or any subformula thereof), and at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

Detailed Description of the Invention

This invention is directed to compounds, *e.g.*, macrocyclic compounds, and intermediates thereto, as well as pharmaceutical compositions containing the compounds for use in treatment of bacterial infection. This invention is also directed to the compounds of the invention or compositions thereof as modulators of the elongation factor EF-Tu. The compounds are particularly useful in interfering with the life cycle of bacteria and in treating or preventing a bacterial infection or physiological conditions associated therewith. The present invention is also directed to methods of combination therapy for inhibiting EF-Tu activity in cells, or for treating or preventing a bacterial infection in patients using the compounds of the invention or pharmaceutical compositions, or kits thereof.

In one aspect, the invention provides compounds of the formula I:



I

and pharmaceutically acceptable salts, enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, atropisomers or racemates thereof, including pyridine N-oxides thereof;

wherein

q is 0, 1, 2, or 3;

E is absent or a divalent residue selected from C(O), C(O)C(O), C(O)O, N(R₉), C(O)N(R₉), N(R₉)C(O), N(R₉)C(O)C(O), N(R₉)C(O)O, N(R₉)C(O)N(R₉), C(NR₉)N(R₉), N(R₉)C(NR₉), N(R₉)C(NR₉)N(R₉), S(O)_m, S(O)_mN(R₉), N(R₉)S(O)_m and N(R₉)S(O)_mN(R₉);

R₁ is hydrogen or is selected from the group consisting of C₁₋₈alkyl, C₂₋₈alkenyl, C₂₋₈alkynyl, C₁₋₈alkoxy, cycloalkylC₀₋₆alkyl, heterocycloalkylC₀₋₆alkyl, arylC₀₋₆alkyl, heteroarylC₀₋₆alkyl each of which is substituted with 0 to 6 residues independently selected at each occurrence from the group consisting of hydroxy, oxo, C₁₋₈alkyl (which may be further substituted with 0-3 residues independently selected from hydroxyl, halogen, amino, C₁₋₄alkoxy, COOH, CONH₂, or COOC₁₋₄alkyl), C₁₋₈alkoxy (which may be further substituted with 0-3 residues independently selected from hydroxyl, halogen, amino, C₁₋₄alkoxy, COOH, CONH₂, or COOC₁₋₄alkyl), C₃₋₇cycloalkylC₀₋₆alkyl (which may be further substituted with 0-3 residues independently selected from hydroxyl, halogen, amino, C₁₋₄alkoxy, COOH, CONH₂, or COOC₁₋₄alkyl), COOH, NH₂, mono- and di-C₁₋₈alkylamino, tri-C₁₋₈alkylammonium, heterocycleC₀₋₆alkyl (which may be further substituted with 0-3 residues independently selected from hydroxyl, halogen, amino, C₁₋₄alkoxy, COOH, CONH₂, or COOC₁₋₄alkyl), heteroarylC₀₋₆alkyl (which may be further substituted with 0-3 residues independently selected from hydroxyl, halogen, amino, C₁₋₄alkoxy, COOH, CONH₂, or COOC₁₋₄alkyl) and -(CH₂-CH₂-O)_n-R₈;

R₂, R₃ and R₆ are each independently selected, at each occurrence from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, or oxo, or are independently selected from the group consisting of C₁₋₈alkyl, C₂₋₈alkenyl, C₂₋₈alkynyl, C₁₋₈alkoxy, amino, mono- and di-C₁₋₈alkylamino, C₃₋₇cycloalkylC₀₋₆alkyl, heterocycloalkylC₀₋₆alkyl, arylC₀₋₆alkyl, or heteroarylC₀₋₆alkyl, each of which is substituted with hydroxy, oxo, halo, C₁₋₈alkyl, haloC₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, haloC₁₋₈alkoxy, C₃₋₇cycloalkylC₀₋₆alkyl, COOH, NH₂, mono- and di-C₁₋₈alkylamino, tri-C₁₋₈alkylammonium, heterocycleC₀₋₆alkyl, heteroarylC₀₋₆alkyl and -(CH₂-CH₂-O)_n-R₈;

or R₂ and R₅, taken in combination, form a 4 to 7 membered heterocyclic ring which is saturated or partially unsaturated and is further substituted with 0-4 residues, each independently selected from R_{2a};

R₄ is hydrogen, oxo or NH or is selected from the group consisting of COOH, CONH₂, C₁₋₈alkyl, C₂₋₈alkenyl, C₂₋₈alkynyl, aryl(CR₁₀R₁₁)_q, heteroaryl(CR₁₀R₁₁)_q, C₃₋₇cycloalkyl(CR₁₀R₁₁)_q, each of which is substituted with 0-3 R_{4a} residues;

R_{2a} and R_{4a} are each independently selected at each occurrence from hydrogen or from the group consisting of C₁₋₈alkyl, C₂₋₈alkenyl, C₂₋₈alkynyl, C₁₋₈alkoxy, amino, mono- and di-C₁₋₈alkylamino, C₃₋₇cycloalkylC₀₋₆alkyl, C(O)(CH₂)_zR_{4b}, C(O)N(H)(CH₂)_zR_{4b}, or heterocycloalkylC₀₋₆alkyl.

alkyl, each of which is substituted with 0 to 4 substituents independently selected at each occurrence from hydroxy, oxo, halo, C₁₋₈alkyl, haloC₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, haloC₁₋₈alkoxy, C₃₋₇cycloalkylC₀₋₆alkyl, COOH, NH₂, mono- and di-C₁₋₈alkylamino, tri-C₁₋₈alkylammonium, heterocycleC₀₋₆alkyl, heteroarylC₀₋₆alkyl, or -(CH₂-CH₂-O)_n-R₈;

R_{4b} is selected from the group consisting of H, OH, NH₂, C₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, mono- and di-C₁₋₈alkylamino, heterocycle, cycloalkyl, and -E-R₁;

R₅ is independently selected at each occurrence from the group consisting of H, C₁₋₈alkyl, and -(CH₂-CH₂-O)_n-R₈;

R₇ is selected from the group consisting of H, OH, NH₂, C₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, mono- and di-C₁₋₈alkylamino, heterocycle, cycloalkyl, and -E-R₁;

R_{7a} is OR_{7b} or N(R_{7b})₂;

R_{7b} is independently selected, at each occurrence, from hydrogen or from the group consisting of C₁₋₈alkyl, C₂₋₈alkenyl, C₂₋₈alkynyl, C₁₋₈alkoxy, amino, mono- and di-C₁₋₈alkylamino, C₃₋₇cycloalkylC₀₋₆alkyl, heterocycloalkylC₀₋₆alkyl, arylC₀₋₆alkyl, or heteroarylC₀₋₆alkyl, each of which is substituted with hydroxy, oxo, halo, C₁₋₈alkyl, haloC₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, haloC₁₋₈alkoxy, C₃₋₇cycloalkylC₀₋₆alkyl, COOH, NH₂, mono- and di-C₁₋₈alkylamino, tri-C₁₋₈alkylammonium, heterocycleC₀₋₆alkyl, heteroarylC₀₋₆alkyl and -(CH₂-CH₂-O)_n-R₈;

n is an integer of between 1-60,000 or is a mean of a plurality of integers having a value of between 1-60,000;

R₈ is independently selected at each occurrence from the group consisting of H, C₁₋₈alkyl and CH₂CO₂H;

R₉ is hydrogen or is selected from the group consisting of C₁₋₈alkyl, C₂₋₈alkenyl, C₂₋₈alkynyl, C₁₋₈alkoxy, cycloalkylC₀₋₆alkyl, heterocycloalkylC₀₋₆alkyl, arylC₀₋₆alkyl, heteroarylC₀₋₆alkyl each of which is substituted with 0 to 6 residues independently selected at each occurrence from the group consisting of hydroxy, oxo, C₁₋₈alkyl (which may be further substituted with 0-3 residues independently selected from hydroxyl, halogen, amino, C₁₋₄alkoxy, COOH, CONH₂, or COOC₁₋₄alkyl), C₁₋₈alkoxy (which may be further substituted with 0-3 residues independently selected from hydroxyl, halogen, amino, C₁₋₄alkoxy, COOH, CONH₂, or COOC₁₋₄alkyl), C₃₋₇cycloalkylC₀₋₆alkyl (which may be further substituted with 0-3 residues independently selected from hydroxyl, halogen, amino, C₁₋₄alkoxy, COOH, CONH₂, or COOC₁₋₄alkyl), COOH, NH₂, mono- and di-C₁₋₈alkylamino, tri-C₁₋₈alkylammonium, heterocycleC₀₋₆alkyl (which may be further substituted with 0-3 residues independently selected from hydroxyl, halogen, amino, C₁₋₄alkoxy, COOH, CONH₂, or COOC₁₋₄alkyl), heteroarylC₀₋₆alkyl (which may be further substituted with 0-3 residues independently selected



from hydroxyl, halogen, amino, C_{1-4} alkoxy, $COOH$, $CONH_2$, or $COOC_{1-4}$ alkyl) and $-(CH_2-CH_2-O)_n-R_8$;

q is 0, 1, 2, or 3;

z is an integer of from 0 to 6;

R_{10} is absent, hydrogen, or C_{1-8} alkyl; and

R_{11} is hydrogen, hydroxy, OR_{4a} , $C(O)R_{4a}$, $C(O)OR_{4a}$, $C(O)N(R_{4a})_2$, $OC(O)N(R_{4a})_2$, oxo, amino, NHR_{4a} , $N(R_{4a})_2$, $=NR_{4a}$, $C(NR_{4a})N(R_{4a})_2$ or $N(R_{4a})C(NR_{4a})N(R_{4a})_2$.

In certain aspects, compounds of Formula I include those compounds in which each occurrence of R_5 is hydrogen. Certain other compounds of Formula I include those compounds in which R_6 is independently selected at each occurrence from the group consisting of H, halogen, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy, mono- and di- C_{1-8} alkylamino, heterocycle and $-O-(CH_2-CH_2-O)_n-R_8$. In yet other compounds, R_6 is hydrogen or methyl. Still other compounds of Formula I include those compounds in which R_7 and each occurrence of R_{7b} are hydrogen.

In other aspects, compounds of Formula I include those compounds in which q is 0, 1, or 2; and E is a divalent residue selected from $C(O)$, $C(O)C(O)$, $C(O)O$, $N(R_9)$, $C(O)N(R_9)$, $N(R_9)C(O)$, $N(R_9)C(O)C(O)$, $N(R_9)C(O)O$, $N(R_9)C(O)N(R_9)$, $S(O)_2$, $S(O)_2N(R_9)$, $N(R_9)S(O)_2$, and $N(R_9)S(O)_2N(R_9)$ or E is selected from the group consisting of $C(O)$, $C(O)C(O)$, $C(O)O$, $N(H)$, $C(O)N(H)$, $N(H)C(O)$, $N(H)C(O)C(O)$, $N(H)C(O)O$, $N(H)C(O)N(H)$, $S(O)_2$, $S(O)_2N(H)$, $N(H)S(O)_2$, and $N(H)S(O)_2N(H)$. In certain other compounds of Formula I, q is 0, 1 or 2 and E is a divalent residue selected from $C(O)$, $C(O)O$, $N(R_9)$, $C(O)N(R_9)$, $N(R_9)C(O)$, $N(R_9)C(O)O$, and $N(R_9)C(O)N(R_9)$.

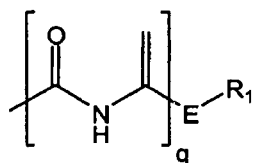
In still other aspects, compounds of Formula I include those compounds in which q is 0, 1, or 2; E is a divalent residue selected from $N(R_9)$, $C(O)N(R_9)$, $N(R_9)C(O)$, $N(R_9)C(O)O$, $N(R_9)C(O)N(R_9)$; and R_9 is selected from hydrogen and C_{1-8} alkyl groups substituted by 0, 1, or 2 $COOH$ groups. In certain compounds of Formula I, q is 0; E is a divalent residue selected from $N(R_9)$, $C(O)N(R_9)$, $N(R_9)C(O)$, $N(R_9)C(O)O$, $N(R_9)C(O)N(R_9)$; and R_9 is selected from hydrogen and C_{1-8} alkyl groups substituted by 0, 1, or 2 $COOH$ groups.

In certain aspects, compounds of Formula I include those compounds in which R_1 and R_9 are independently selected at each occurrence from the group consisting of H, C_{1-8} alkyl, C_{3-8} cycloalkyl,

20

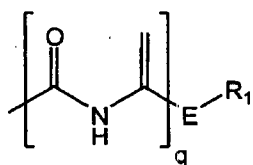
and R_{12} , wherein the C_{1-8} alkyl and C_{3-8} cycloalkyl groups are unsubstituted or substituted with 1 or 2 groups selected from halogen, hydroxyl, or $COOH$.

In certain other aspects, compounds of Formula I include those compounds in which the fragment:

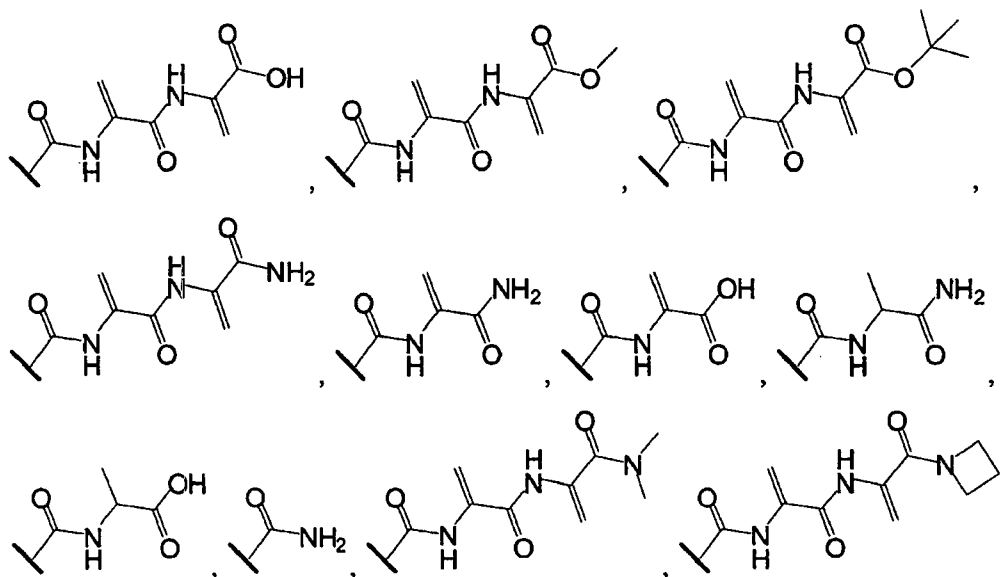


is selected from groups in which q is 0, E is $N(R_9)$, $N(R_9)C(O)$, or $N(R_9)C(O)O$; R_9 is hydrogen or $Z-CO_2H$; R_1 is $Z-CO_2H$; and Z is C_1-C_8 alkylene, C_3-C_8 cycloalkylene, C_3-C_8 heterocycloalkylene, phenylene, or 5-6 membered heteroarylene, each of which is optionally substituted with one or more groups independently selected from C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, hydroxy, amino, mono- and di- C_1-C_6 alkylamino, $C(O)OH$, or halogen.

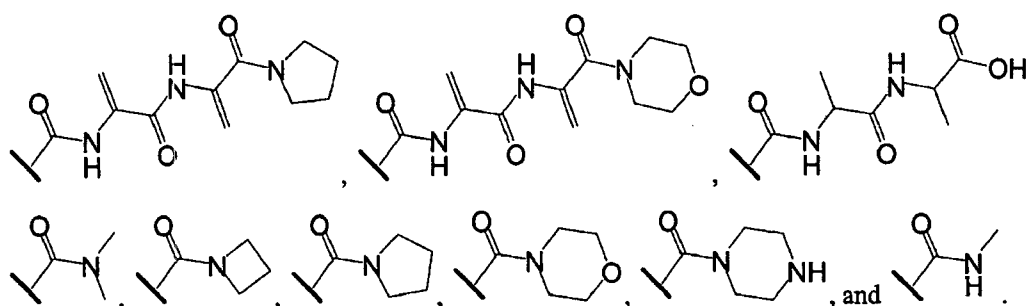
In still other aspects, compounds of Formula I include those compounds in which the fragment:



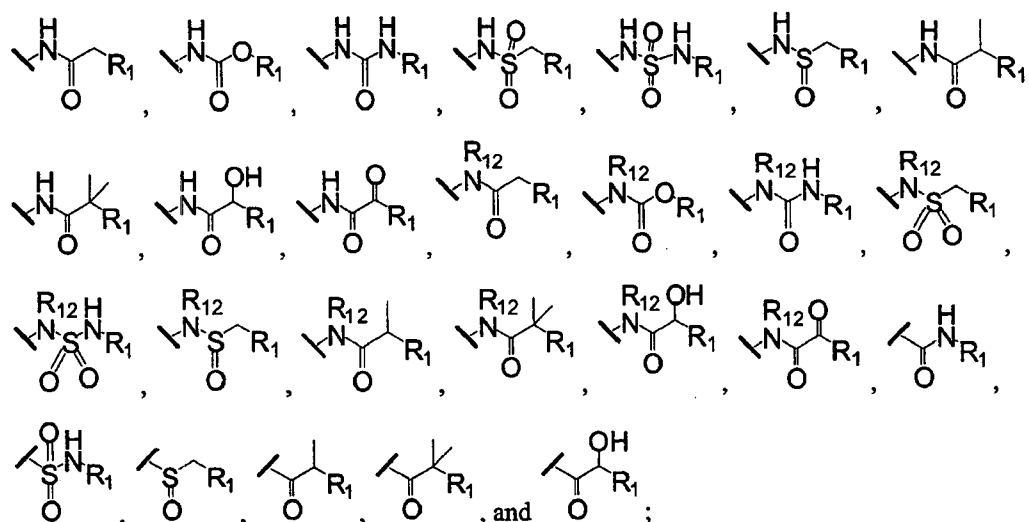
is selected from the group consisting of:



9/11

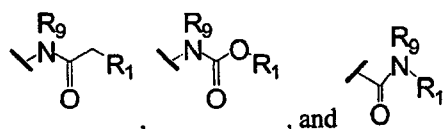


Certain other compounds of Formula I include those compounds in which q is 0; $E-R_1$ is selected from the group consisting of:



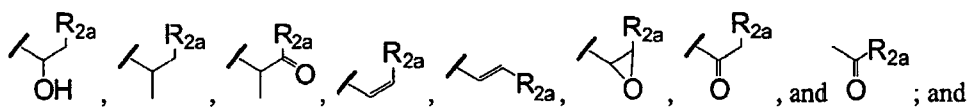
and R_1 is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxymethyl, aminomethyl and R_{12} ; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

In yet other aspects, compounds of Formula I include those compounds in which q is 0; $E-R_1$ is selected from the group consisting of



and R_1 and R_9 are independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxymethyl, aminomethyl and R_{12} ; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Yet other compound of Formula I include those compounds in which R_2 is oxo or hydroxy or R_2 is selected from the group consisting of:



R_{2a} is selected from hydrogen, amino, hydroxy, or R₁₃; and

p is 0, 1, 2, 3, or 4.

Still other compounds of Formula I include those compounds in which R₃ is selected from R_{3a}, OR_{3a}, N(R_{3a})₂ or R₁₃;

p is 0, 1, 2, 3, or 4; and

R_{3a} is independently selected, at each occurrence from hydrogen, hydroxymethyl, aminomethyl or R₁₂; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Yet other compounds of Formula I include those compounds in which R₄ is selected from hydrogen, CO₂R_{4a}, C(O)N(R_{4a})₂, N(R_{3a})₂, or C(R₁₀)(R₁₁)phenyl;

R₁₀ is absent or hydrogen;

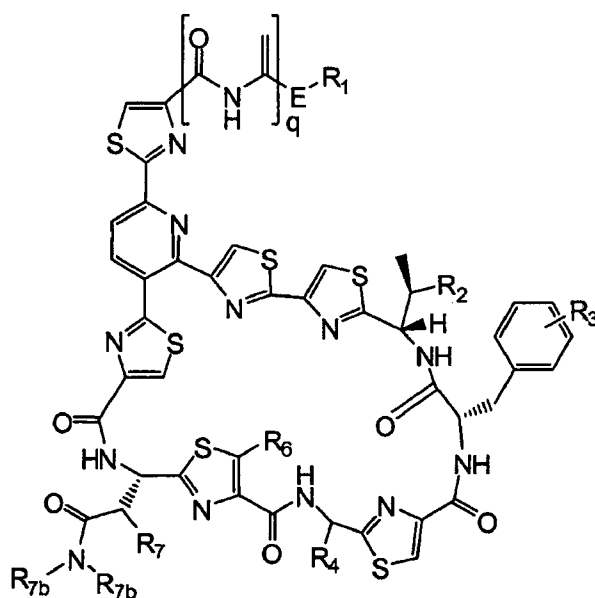
R₁₁ is hydrogen, oxo, R_{4a}, OR_{4a}, N(R_{4a})₂, or =NR_{4a};

R_{4a} is independently selected at each occurrence from hydrogen, hydroxymethyl, aminomethyl and R₁₂; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Still other compounds of Formula I include those compounds in which R₇ is selected from the group consisting of H, OH, NH₂, C₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, and mono- and di-C₁₋₈alkylamino and R_{7b} is independently selected at each occurrence from hydrogen and C₁₋₄alkyl.

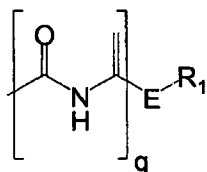
In other aspects, the invention provides compounds of Formula II:

23

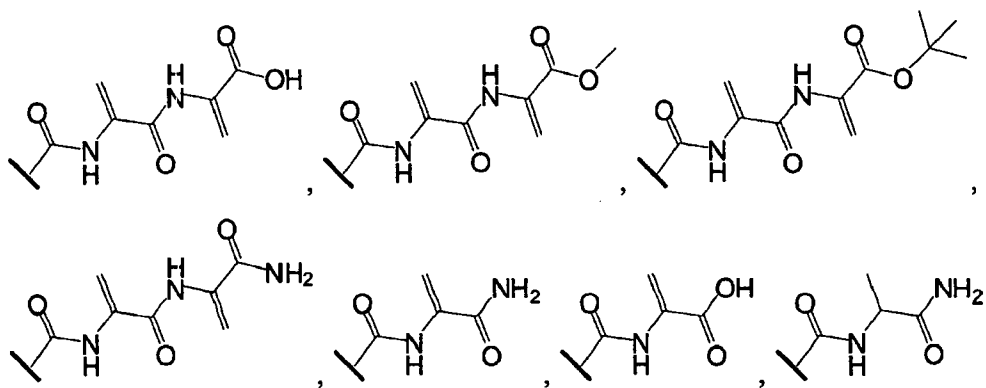


II

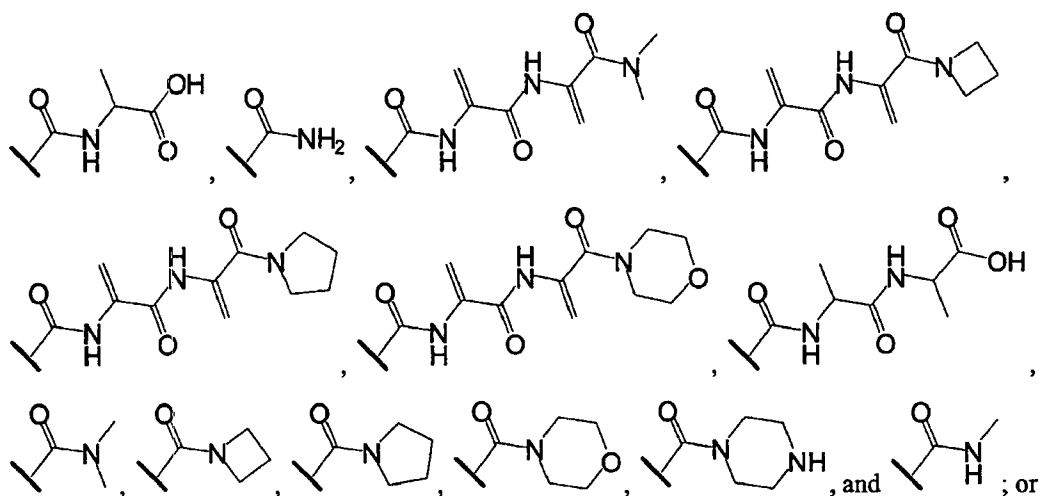
and pharmaceutically acceptable salts, enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, atropisomers or racemates thereof, including pyridine N-oxides thereof; wherein q is 1, or 2 and the fragment



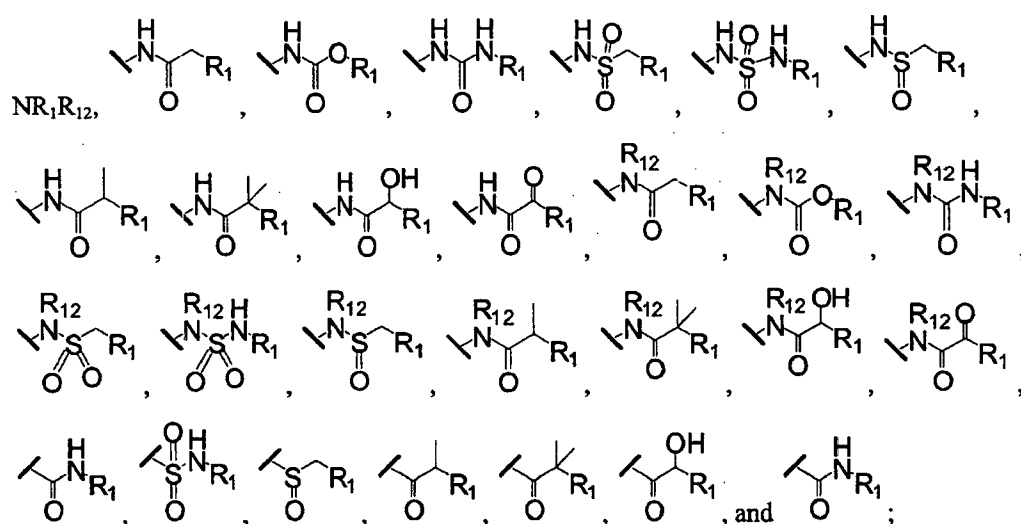
is selected from the group consisting of:



24

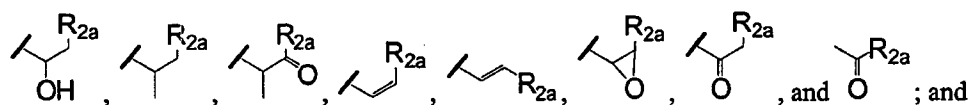


q is 0 and E-R₁ is selected from the group consisting of:



R₁ is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxymethyl, and aminomethyl and R₁₂:

R₂ is oxo or hydroxy or R₂ is selected from the group consisting of:



R_{2a} is selected from hydrogen, amino, hydroxy or R₁₃;

R₃ is selected from R₁₂, OR₁₂, N(R₁₂)₂ or R₁₃;

R₄ is selected from hydrogen, CO₂R_{4a}, C(O)N(R_{4a})₂, OR_{3a}, N(R_{3a})₂, or C(R₁₀)(R₁₁)phenyl;

R_{4a} is independently selected at each occurrence from hydrogen, hydroxymethyl, aminomethyl or R₁₂;

R₆ is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

R₇ is selected from the group consisting of H, OH, NH₂, C₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, and mono- and di-C₁₋₈alkylamino;

R_{7a} is OR_{7b} or $N(R_{7b})_2$;

R_{7b} is independently selected at each occurrence from the group consisting of H, C_{1-8} alkyl and $-(CH_2-CH_2-O-)_n-R_8$;

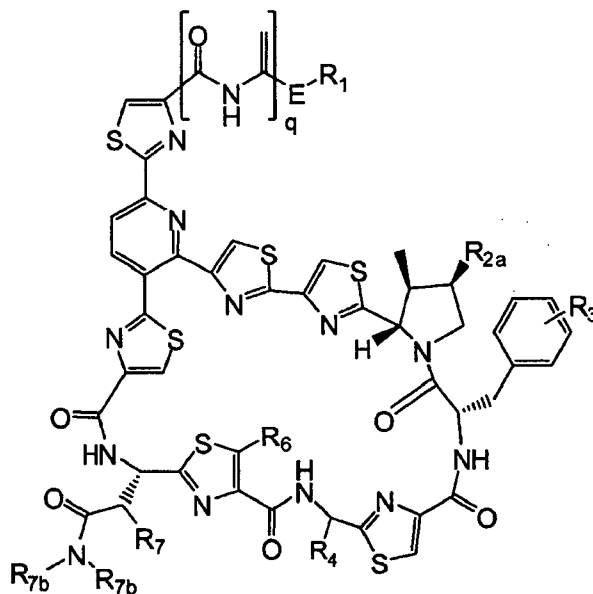
R_8 is independently selected at each occurrence from the group consisting of H, C_{1-8} alkyl and CH_2CO_2H ;

R_9 is selected from R_{12} ;

R_{10} is absent or hydrogen; and

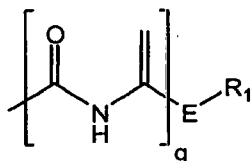
R_{11} is oxo, OR_{4a} , $N(R_{4a})_2$, or $=NR_{4a}$; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Certain other compounds of Formula I include those compounds represented by Formula III:



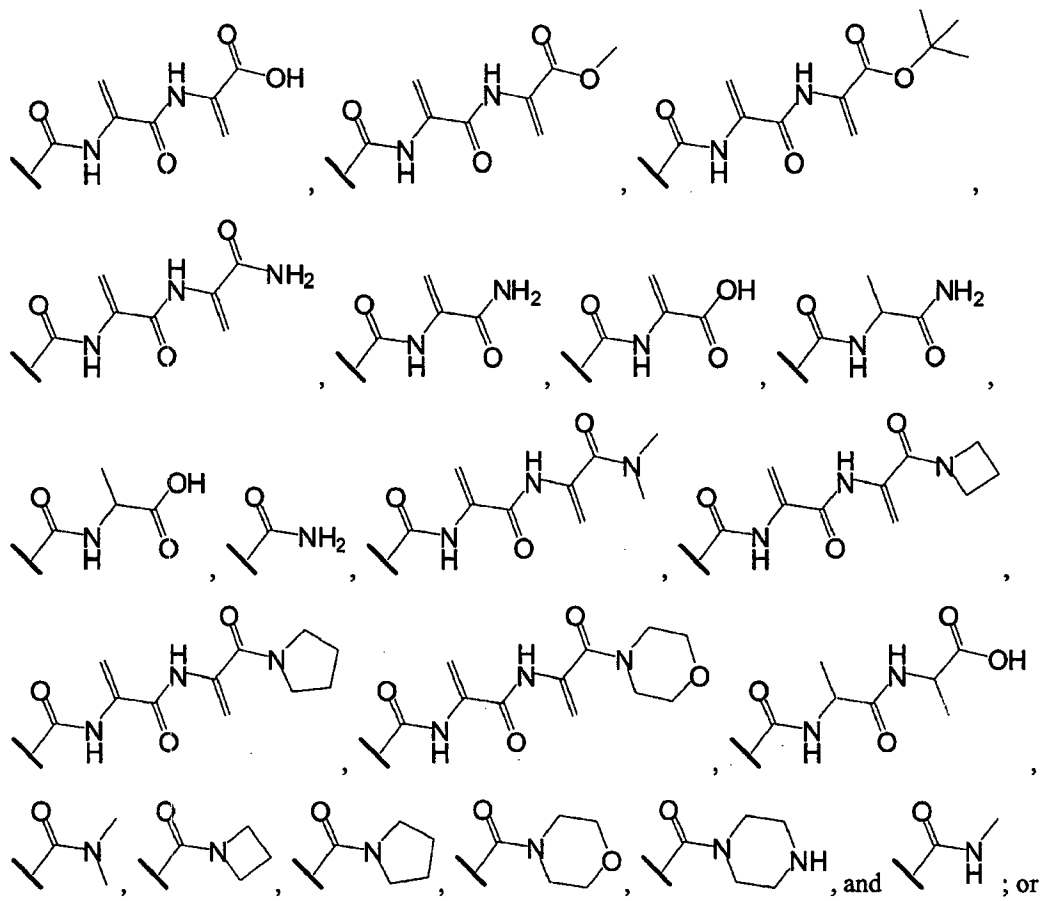
III

and pharmaceutically acceptable salts, enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, atropisomers or racemates thereof, including pyridine N-oxides thereof; wherein q is 1, or 2 and the fragment

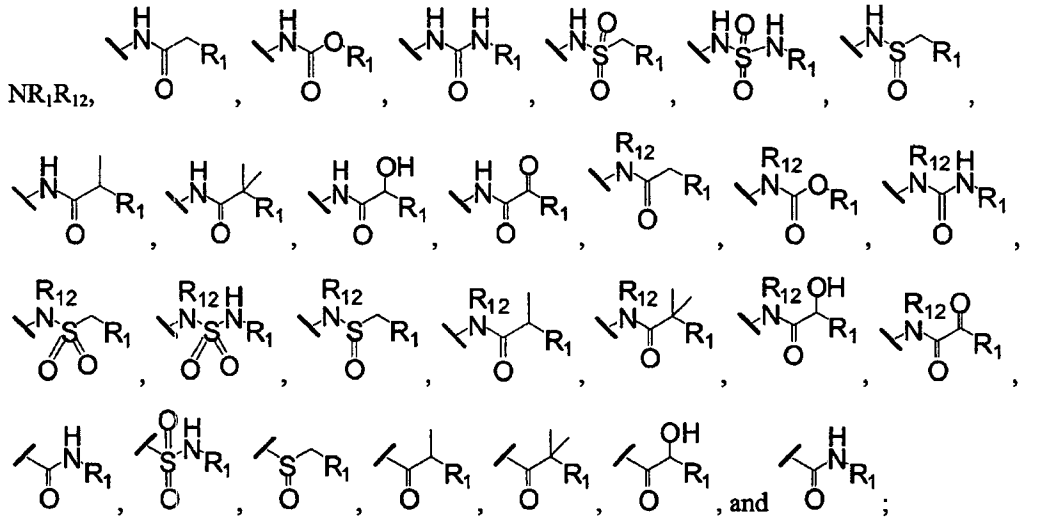


is selected from the group consisting of:

26



q is 0 and E-R₁ is selected from the group consisting of:



and R₁ is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxymethyl, and aminomethyl and R₁₂:

R_{2a} is hydrogen, hydroxy or amino, or is selected from the group consisting of C_{1-8} alkoxy, amino, mono- and di- C_{1-8} alkylamino, C_{3-7} cycloalkyl C_{0-6} alkoxy, each of which is substituted with hydroxy, oxo, halo, C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy, halo C_{1-8} alkoxy, C_{3-7} cycloalkyl C_{0-6} alkyl, $COOH$, NH_2 , mono- and di- C_{1-8} alkylamino, tri- C_{1-8} alkylammonium, heterocycle C_{0-6} alkyl, heteroaryl C_{0-6} alkyl, or $-(CH_2-CH_2-O-)_n-R_8$;

R_3 is selected from R_{12} , OR_{12} , $N(R_{12})_2$ or R_{13} ;

R_4 is selected from hydrogen, CO_2R_{4a} , $C(O)N(R_{4a})_2$, OR_{3a} , $N(R_{3a})_2$, or $C(R_{10})(R_{11})phenyl$;

R_{4a} is independently selected at each occurrence from hydrogen, hydroxymethyl, aminomethyl or R_{12} ;

R_6 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R_7 is selected from the group consisting of H, OH, NH_2 , C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy, and mono- and di- C_{1-8} alkylamino;

R_{7a} is selected from the group consisting of H and C_{1-8} alkyl; and

R_{7b} is independently selected at each occurrence from the group consisting of H, C_{1-8} alkyl and $-(CH_2-CH_2-O-)_n-R_8$, wherein R_8 is independently selected at each occurrence from the group consisting of H, C_{1-8} alkyl and CH_2CO_2H ;

R_9 is selected from R_{12} ;

R_{10} is absent or hydrogen;

R_{11} is oxo, OR_{4a} , $N(R_{4a})_2$, or $=NR_{4a}$;

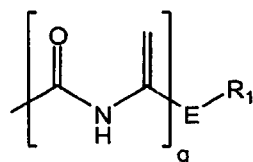
n is an integer of between 1-60,000 or is a mean of a plurality of integers having a value of between 1-60,000;

p is 0, 1, 2, 3, or 4;

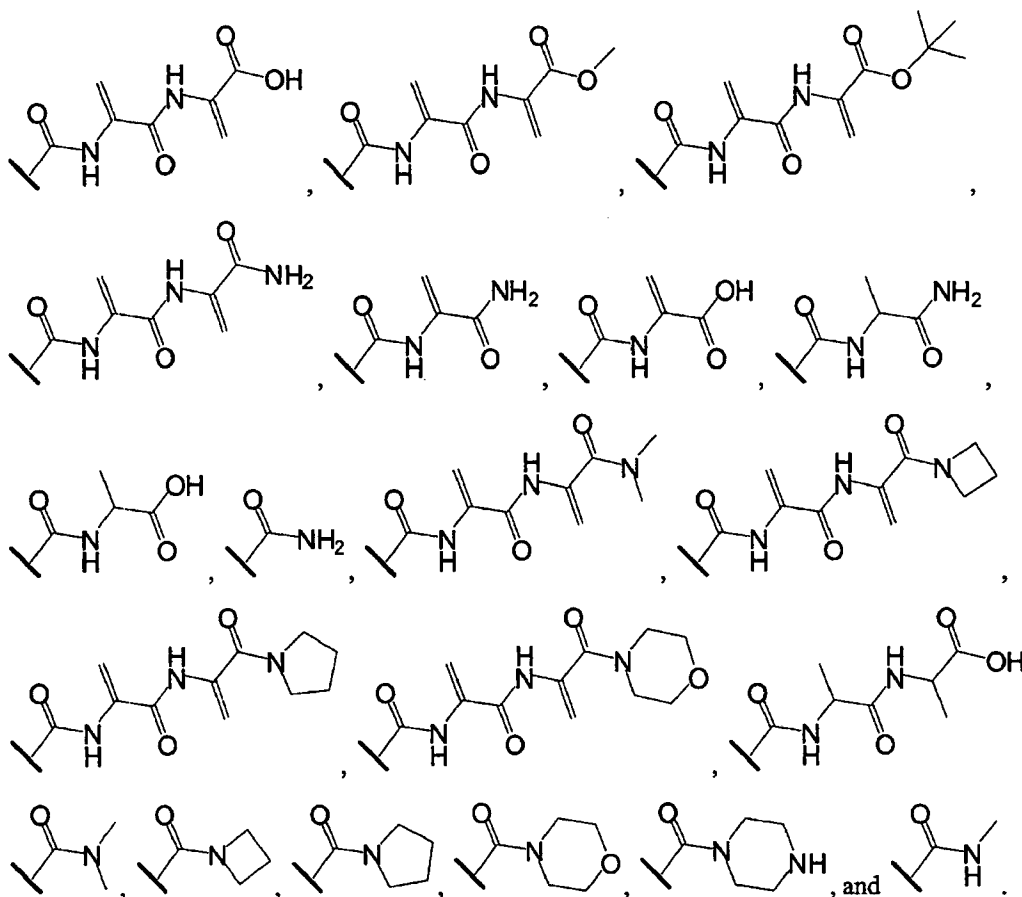
and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Certain compounds of Formula II or Formula III include those compounds in which R_7 and each occurrence of R_{7b} are hydrogen.

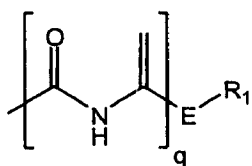
In still other aspects, compounds of Formula II or Formula III include those compounds in which the fragment:



is selected from the group consisting of:

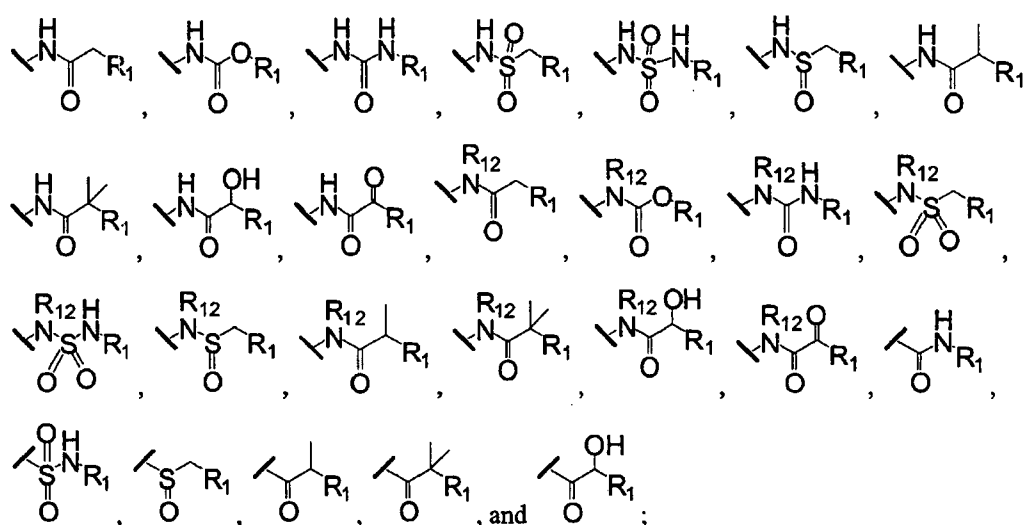


In certain other aspects, compounds of Formula II and III include those compounds in which the fragment:



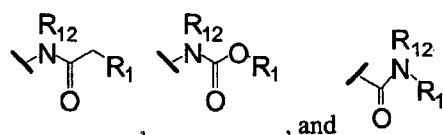
is selected from groups in which q is 0, E is $N(R_9)$, $N(R_9)C(O)$, or $N(R_9)C(O)O$; R_9 is hydrogen or $Z-CO_2H$; R_1 is $Z-CO_2H$; and Z is C_1 - C_8 alkylene, C_3 - C_8 cycloalkylene, C_3 - C_8 heterocycloalkylene, phenylene, or 5-6 membered heteroarylene, each of which is optionally substituted with one or more groups independently selected from C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, hydroxy, amino, mono- and di- C_1 - C_6 alkylamino, $C(O)OH$, or halogen.

Certain other compounds of Formula II and III include those compounds in which q is 0; E - R_1 is selected from the group consisting of:



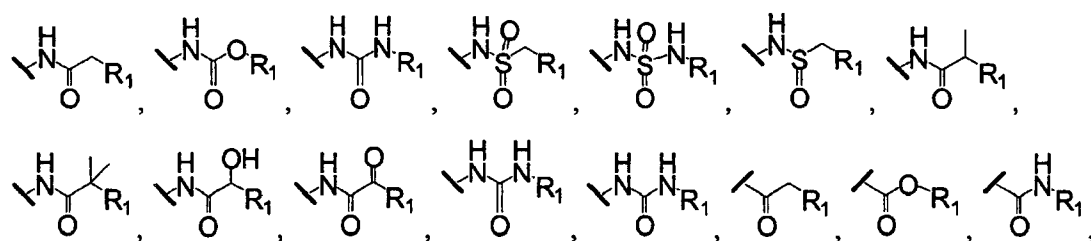
and R₁ is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxymethyl, aminomethyl and R₁₂; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

In yet other aspects, compounds of Formula II and III include those compounds in which q is 0; E-R₁ is selected from the group consisting of

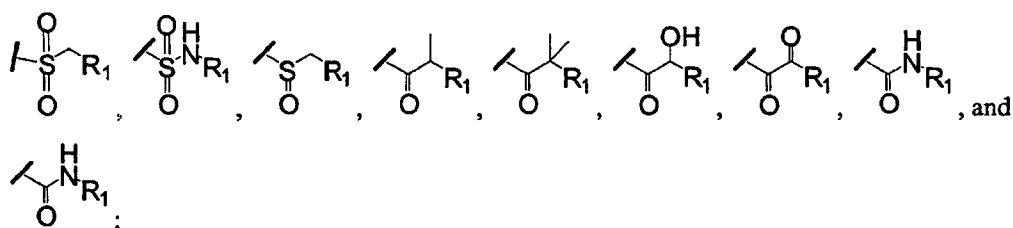


and R₁ is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxymethyl, aminomethyl and R₁₂; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Certain other compounds of Formula II or Formula III include those compounds in which q is 0; E-R₁ is selected from the group consisting of:

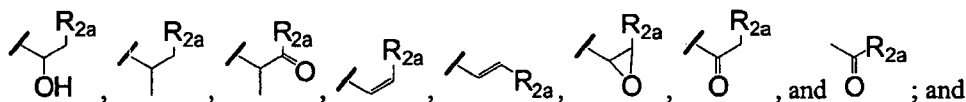


30



and R_1 is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxymethyl, aminomethyl and R_{12} ; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Yet other compound of Formula II or Formula III include those compounds in which R_2 is oxo or hydroxy or R_2 is selected from the group consisting of:



R_{2a} is selected from hydrogen, amino, hydroxy, or R_{13} ; and p is 0, 1, 2, 3, or 4.

Still other compounds of Formula II or Formula III include those compounds in which R_3 is selected from R_{3a} , OR_{3a} , $\text{N}(\text{R}_{3a})_2$ or R_{13} ;

p is 0, 1, 2, 3, or 4; and

R_{3a} is independently selected, at each occurrence from hydrogen, hydroxymethyl, aminomethyl or R_{12} ; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Yet other compounds of Formula II or Formula III include those compounds in which R_4 is selected from hydrogen, CO_2R_{4a} , $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{4a})_2$, $\text{N}(\text{R}_{4a})_2$, or $\text{C}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})\text{phenyl}$;

R_{10} is absent or hydrogen;

R_{11} is hydrogen, oxo, R_{4a} , OR_{4a} , $\text{N}(\text{R}_{4a})_2$, or $=\text{NR}_{4a}$;

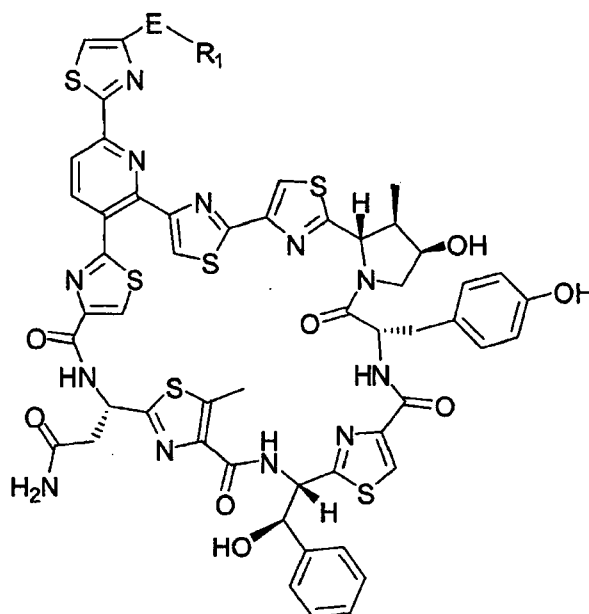
R_{4a} is independently selected at each occurrence from hydrogen, hydroxymethyl, aminomethyl and R_{12} ; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Still other compounds of Formula II or Formula III include those compounds in which R_7 is selected from the group consisting of H, OH, NH_2 , $\text{C}_{1-8}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-8}\text{alkoxy}$, and mono- and di- $\text{C}_{1-8}\text{alkylamino}$ and R_{7b} is independently selected at each occurrence from hydrogen and $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$. In

other compounds R_7 is selected from the group consisting of H, OH, NH_2 , $\text{C}_{1-8}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-8}\text{alkoxy}$, and mono- and di- $\text{C}_{1-8}\text{alkylamino}$; and R_{7a} and R_{7b} are hydrogen.

31

In certain aspects, the invention provides compounds represented by Formula IV:



IV

and pharmaceutically acceptable salts, enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, atropisomers or racemates thereof, including pyridine N-oxides thereof; wherein

E is selected from the group consisting of C(O), C(O)C(O), C(O)O, N(R₉), C(O)N(R₉), N(R₉)C(O), N(R₉)C(O)C(O), N(R₉)C(O)O, N(R₉)C(O)N(R₉), S(O)₂, S(O)₂N(R₉), N(R₉)S(O)₂, and N(R₉)S(O)₂N(R₉);

R₁ is hydrogen or is selected from the group consisting of C₁₋₈alkyl, C₂₋₈alkenyl, C₂₋₈alkynyl, C₁₋₈alkoxy, cycloalkylC₀₋₆alkyl, heterocycloalkylC₀₋₆alkyl, arylC₀₋₆alkyl, heteroarylC₀₋₆alkyl each of which is substituted with 0 to 6 residues independently selected at each occurrence from the group consisting of hydroxy, oxo, C₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, C₃₋₇cycloalkylC₀₋₆alkyl, COOH, NH₂, mono- and di-C₁₋₈alkylamino, tri-C₁₋₈alkylammonium, heterocycleC₀₋₆alkyl, heteroarylC₀₋₆alkyl and -(CH₂-CH₂-O-)_n-R₈;

R₈ is independently selected at each occurrence from the group consisting of H, C₁₋₈alkyl and CH₂CO₂H; and

R₉ is hydrogen or is selected from the group consisting of C₁₋₈alkyl, C₂₋₈alkenyl, C₂₋₈alkynyl, C₁₋₈alkoxy, cycloalkylC₀₋₆alkyl, heterocycloalkylC₀₋₆alkyl, arylC₀₋₆alkyl, heteroarylC₀₋₆alkyl each of which is substituted with 0 to 6 residues independently selected at each occurrence from the group consisting of hydroxy, oxo, C₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, C₃₋₇cycloalkylC₀₋₆alkyl, COOH, NH₂, mono- and di-

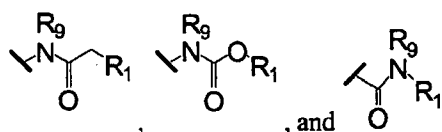
32

C₁₋₈alkylamino, tri-C₁₋₈alkylammonium, heterocycleC₀₋₆alkyl, heteroarylC₀₋₆alkyl and -(CH₂-CH₂-O)_n-R₈.

In certain aspects, compounds of Formula IV include those compounds in which R₁ and R₉ are independently selected at each occurrence from the group consisting of H, C₁₋₈alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, and R₁₂, wherein the C₁₋₈alkyl and C₃₋₈cycloalkyl groups are unsubstituted or substituted with 1 or 2 groups selected from halogen, hydroxyl, or COOH.

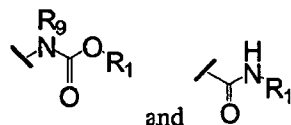
In yet other aspects, compounds of Formula IV include those compounds in which E is N(R₉), N(R₉)C(O), or N(R₉)C(O)O; R₉ is hydrogen or Z-CO₂H; R₁ is Z-CO₂H; and Z is C₁-C₈alkylene, C₃-C₈cycloalkylene, C₃-C₈heterocycloalkylene, phenylene, or 5-6 membered heteroarylene, each of which is optionally substituted with one or more groups independently selected from C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy, hydroxy, amino, mono- and di-C₁-C₆alkylamino, C(O)OH, or halogen.

In still other aspects, compounds of Formula IV include those compounds in which E-R₁ is selected from the group consisting of



and R₁ and R₉ are independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxymethyl, aminomethyl and R₁₂; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

In other aspects, compounds of Formula IV include those compounds in which E-R₁ is selected from the group consisting of

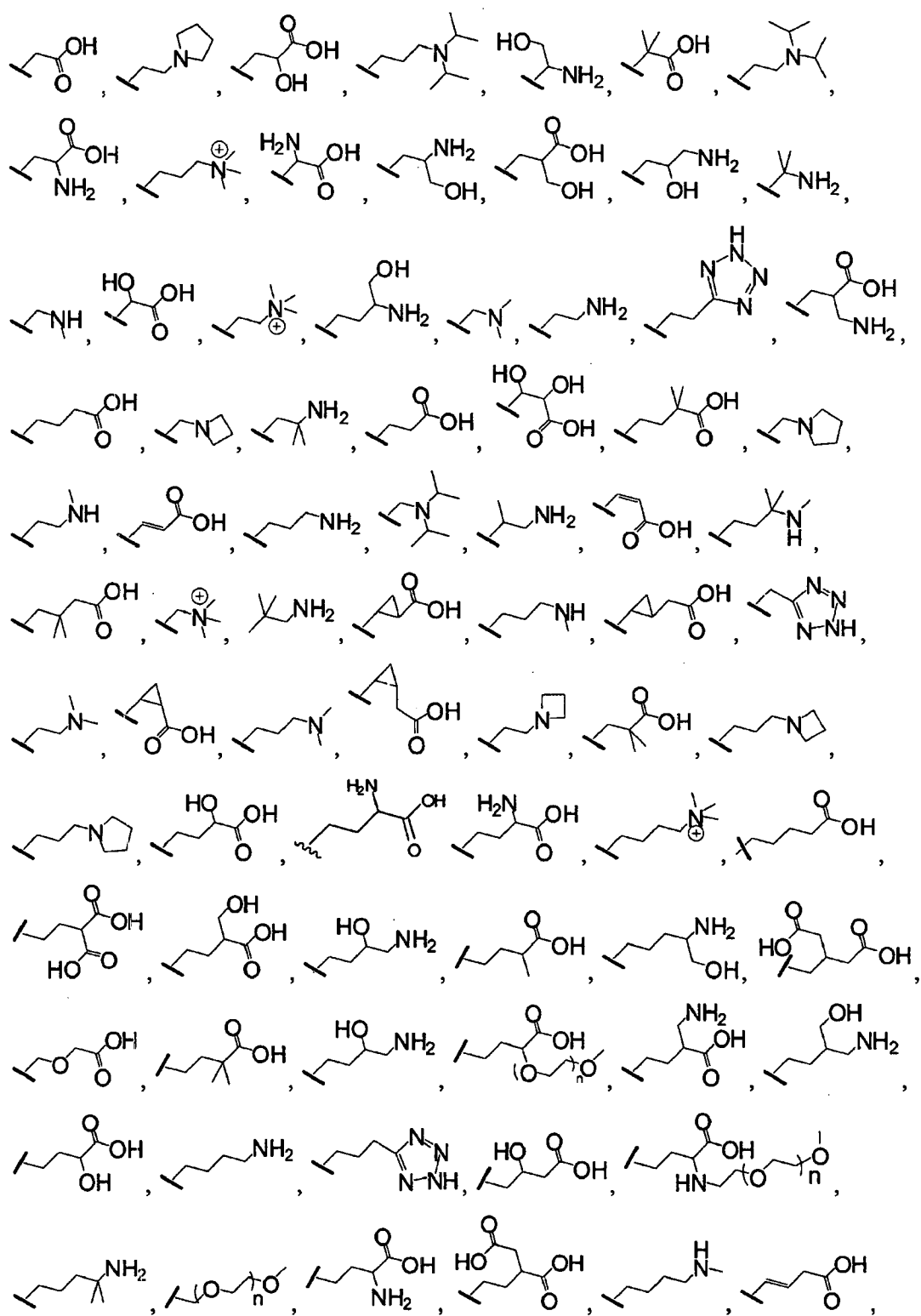


and R₁ and R₉ are independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxymethyl, aminomethyl and R₁₂; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

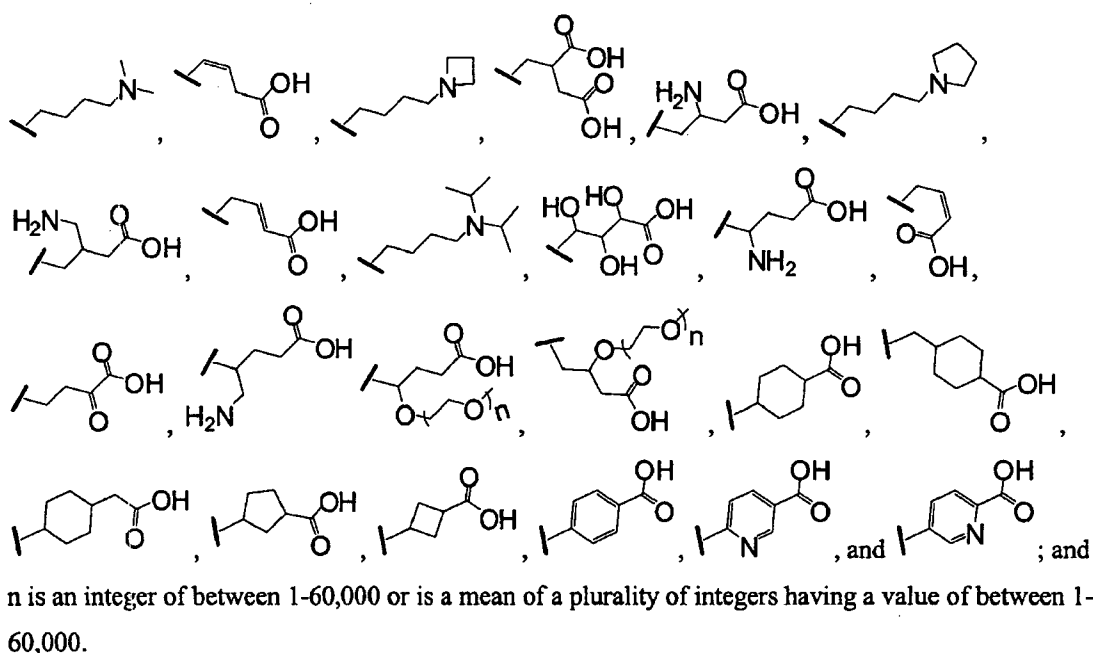
In certain compounds of Formula IV, R₁ and R₉ are selected from the group consisting of - (CH₂)_sCO₂H and -C₄₋₇cycloalkyl-CO₂H, wherein s is 2, 3, 4, 5 or 6.

R₁₂ in compounds of Formula I, Formula II, Formula III, Formula IV and subformulae thereof is a residue independently selected at each occurrence from the group consisting of

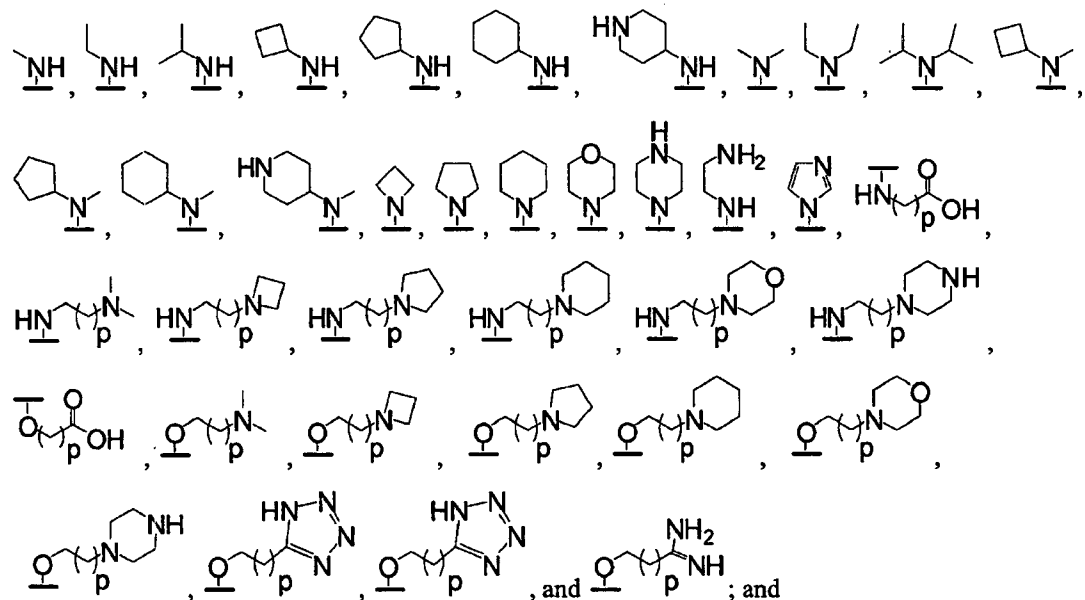
33



34



In certain compounds of Formula I, Formula II, Formula III, and subformulae thereof, R₁₃ is independently selected at each occurrence, from the group consisting of



p is 0, 1, 2, 3, or 4.

Preferred embodiments of Formula I, II, III, IV or any subformulae thereof (including pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers,

35

diastereomers, atropisomers or racemates thereof, including N-pyridine-oxides thereof) include the compounds of Examples 1-143 *infra*, and are also considered to be "compounds of the invention." The compounds of the invention are also referred to herein as "antibiotics" and "EF-Tu inhibitors."

In certain embodiments, the compound of the present invention is further characterized as a modulator of EF-Tu, including a prokaryotic EF-Tu, and especially including a bacterial EF-Tu. In a preferred embodiment, the compound of the invention is an EF-Tu inhibitor.

As used herein, the term "bacterial infection(s)" includes, but is not limited to, bacterial infections that occur in mammals, fish and birds as well as disorders related to bacterial infections that may be treated or prevented by administering antibiotics such as the compounds of the present invention. In addition to treating infections caused by multi-drug resistant strains of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* and *Enterococci*, the compounds of the present invention are useful in treating infections caused by other bacteria including, but not limited to, *Clostridium difficile*, *Propionibacterium acnes*, *Bacteroides fragilis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Chlamydia trachomatis*.

Such bacterial infections and disorders related to such infections include, but are not limited to, the following: acne, rosacea, skin infection, pneumonia, otitis media, sinusitis, bronchitis, tonsillitis, and mastoiditis related to infection by *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Peptostreptococcus* spp. or *Pseudomonas* spp.; pharyngitis, rheumatic fever, and glomerulonephritis related to infection by *Streptococcus pyogenes*, Groups C and G streptococci, *Clostridium diphtheriae*, or *Actinobacillus haemolyticum*; respiratory tract infections related to infection by *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, or *Chlamydia pneumoniae*; uncomplicated skin and soft tissue infections, abscesses and osteomyelitis, and puerperal fever related to infection by *Staphylococcus aureus*, coagulase-positive staphylococci (*i.e.*, *S. epidermidis*, *S. hemolyticus*, *etc.*), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, Streptococcal groups C-F (minute-colony streptococci), viridans streptococci, *Corynebacterium* spp., *Clostridium* spp., or *Bartonella henselae*; uncomplicated acute urinary tract infections related to infection by *S. saprophyticus* or *Enterococcus* spp.; urethritis and cervicitis; sexually transmitted diseases related to infection by *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, or *Neisseria gonorrhoeae*; toxin diseases related to infection by *S. aureus* (food poisoning and Toxic shock syndrome), or Groups A, S. and C streptococci; ulcers related to infection by *Helicobacter pylori*; systemic febrile syndromes related to infection by *Borrelia recurrentis*; Lyme disease related to infection by *Borrelia burgdorferi*; conjunctivitis, keratitis, and dacrocystitis related to infection by *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, or *Listeria* spp.; disseminated *Mycobacterium*

36

avium complex (MAC) disease related to infection by *Mycobacterium avium*, or *Mycobacterium intracellulare*; gastroenteritis related to infection by *Campylobacter jejuni*; intestinal protozoa related to infection by *Cryptosporidium* spp., odontogenic infection related to infection by viridans streptococci; persistent cough related to infection by *Bordetella pertussis*; gas gangrene related to infection by *Clostridium perfringens* or *Bacteroides* spp.; Skin infection by *S. aureus*, *Propionibacterium acne*; atherosclerosis related to infection by *Helicobacter pylori* or *Chlamydia pneumoniae*; or the like.

Further bacterial infections and disorders related to such infections that may be treated or prevented in animals include, but are not limited to, the following: bovine respiratory disease related to infection by *P. haemolytica*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis*, or *Bordetella* spp.; cow enteric disease related to infection by *E. coli* or protozoa (*i.e.*, coccidia, cryptosporidia, *etc.*), dairy cow mastitis related to infection by *S. aureus*, *S. uberis*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *Klebsiella* spp., *Corynebacterium*, or *Enterococcus* spp.; swine respiratory disease related to infection by *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida*, or *Mycoplasma* spp.; swine enteric disease related to infection by *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella* spp., or *Serpulina hyodysenteriae*; cow footrot related to infection by *Fusobacterium* spp.; cow metritis related to infection by *E. coli*; cow hairy warts related to infection by *Fusobacterium necrophorum* or *Bacteroides nodosus*; cow pink-eye related to infection by *Moraxella bovis*, cow premature abortion related to infection by protozoa (*i.e.*, neosporium); urinary tract infection in dogs and cats related to infection by *E. coli*; skin and soft tissue infections in dogs and cats related to infection by *S. epidermidis*, *S. intermedius*, coagulase neg. *Staphylococcus* or *P. multocida*; dental or mouth infections in dogs and goats related to infection by *Alcaligenes* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Enterobacter* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Porphyromonas* spp., *Campylobacter* spp., *Actinomyces* spp., *Erysipelothrix* spp., *Rhodococcus* spp., *Trypanosoma* spp., *Plasmodium* spp., *Babesia* spp., *Toxoplasma* spp., *Pneumocystis* spp., *Leishmania* spp., *Trichomonas* spp. or *Prevotella* spp. Other bacterial infections and disorders related to such infections that may be treated or prevented in accord with the method of the present invention are referred to in J. P. Sanford et al., "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy," 26th Edition, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

Further bacterial infections and disorders related to such infections that may be treated or prevented in animals include, but are not limited to, central nervous system infections, external ear infections, infections of the middle ear, such as acute otitis media, infections of the cranial sinuses, eye infections, infections of the oral cavity, such as infections of the teeth, gums and mucosa, upper respiratory tract infections, lower respiratory tract infections, genitourinary infections, gastrointestinal infections, gynecological infections, septicemia, bone and joint infections, skin and skin structure infections, bacterial endocarditis, burns, antibacterial prophylaxis of surgery, antibacterial prophylaxis

38

in immunosuppressed patients, such as patients receiving cancer chemotherapy, or organ transplant patients and chronic diseases caused by infectious organisms, *e.g.*, arteriosclerosis.

Bacterial protein synthesis requires EF-Tu chaperone proteins. EF-Tu is one of the most abundant proteins in bacteria, as well as one of the most highly conserved, and in a number of species the gene is duplicated with identical function. When bound to GTP, EF-Tu can form a complex with most aminoacylated tRNAs, loading the tRNA onto the ribosome. In one embodiment, the bacterial infection is associated with the activity of EF-Tu. Without being bound by theory, it is believed that the disruption of EF-Tu protein activity by the compounds of the invention will interfere with protein synthesis and thus bacterial function and/or proliferation. Because EF-Tu is highly conserved across Gram-positive and Gram-negative bacteria, the compounds of the present invention are useful for treating infections of both classes of bacteria.

As used herein, the term "EF-Tu-associated state" or "EF-Tu-associated disorder" include disorders and states (*e.g.*, a disease state) that are associated with the activity of EF-Tu. A non-limiting example of an EF-Tu associated disorder is a bacterial infection in a subject.

The present invention includes treatment of bacterial infections, as well as EF-Tu-associated disorders, as described above, but the invention is not intended to be limited to the manner by which the compound performs its intended function of treatment of a disease. The present invention includes treatment of diseases described herein in any manner that allows treatment to occur, *e.g.*, bacterial infection.

In certain embodiments, the invention provides a pharmaceutical composition of any of the compounds of the present invention. In a related embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition of any of the compounds of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient of any of these compounds. In certain embodiments, the invention includes the compounds as novel chemical entities.

In one embodiment, the invention includes a packaged bacterial infection treatment. The packaged treatment includes a compound of the invention packaged with instructions for using an effective amount of the compound of the invention for an intended use.

The compounds of the present invention are suitable as active agents in pharmaceutical compositions that are efficacious particularly for treating bacterial infections. The pharmaceutical composition in various embodiments has a pharmaceutically effective amount of the present active agent along with other pharmaceutically acceptable excipients, carriers, fillers, diluents and the like. The phrase, "pharmaceutically effective amount" as used herein indicates an amount necessary to administer to a host, or to a cell, issue, or organ of a host, to achieve a therapeutic result, especially an anti-bacterial infection effect, *e.g.*, inhibition of proliferation of a bacterium, or of any other bacterial infection.

38

In other embodiments, the present invention provides a method for inhibiting the activity of an EF-Tu protein. The method includes contacting a cell with any of the compounds of the present invention. In a related embodiment, the method further provides that the compound is present in an amount effective to selectively inhibit the activity of an EF-Tu protein.

In other embodiments, the present invention provides a use of any of the compounds of the invention for manufacture of a medicament to treat a bacterial infection in a subject.

In other embodiments, the invention provides a method of manufacture of a medicament, including formulating any of the compounds of the present invention for treatment of a subject.

Definitions

The term "treat," "treated," "treating" or "treatment" includes the diminishment or alleviation of at least one symptom associated or caused by the state, disorder or disease being treated. In certain embodiments, the treatment comprises the induction of a bacterial infection, followed by the activation of the compound of the invention, which would in turn diminish or alleviate at least one symptom associated or caused by the bacterial infection being treated. For example, treatment can be diminishment of one or several symptoms of a disorder or complete eradication of a disorder.

The term "subject" is intended to include organisms, *e.g.*, prokaryotes and eukaryotes, which are capable of suffering from or afflicted with a bacterial infection. Examples of subjects include mammals, *e.g.*, humans, dogs, cows, horses, pigs, sheep, goats, cats, mice, rabbits, rats, and transgenic non-human animals. In certain embodiments, the subject is a human, *e.g.*, a human suffering from, at risk of suffering from, or potentially capable of suffering from a bacterial infection, and for diseases or conditions described herein. In another embodiment, the subject is a cell.

The language "EF-Tu-modulating compound," "modulator of EF-Tu" or "EF-Tu inhibitor" refers to compounds that modulate, *e.g.*, inhibit, or otherwise alter, the activity of EF-Tu. Examples of EF-Tu-modulating compounds include compounds of formula I, formula II, subformulae thereof, as well as compounds of Examples 1-143 (including pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, atropisomers or racemates thereof).

Additionally, a method of the invention includes administering to a subject an effective amount of an EF-Tu-modulating compound of the invention, *e.g.*, EF-Tu-modulating compounds of formula I, formula II, subformulae thereof, as well as compounds of Examples 1-143 (including pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, atropisomers or racemates thereof).

The term "alkyl" includes saturated aliphatic groups, including straight-chain alkyl groups (*e.g.*, methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, *etc.*), branched-chain

31

alkyl groups (isopropyl, tert-butyl, isobutyl, *etc.*), cycloalkyl (alicyclic) groups (cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl), alkyl substituted cycloalkyl groups, and cycloalkyl substituted alkyl groups. The term "alkyl" also includes alkenyl groups and alkynyl groups. Furthermore, the expression "C_x-C_y-alkyl", wherein x is 1-5 and y is 2-10 indicates a particular alkyl group (straight- or branched-chain) of a particular range of carbons. For example, the expression C₁-C₄-alkyl includes, but is not limited to, methyl, ethyl, propyl, butyl, isopropyl, tert-butyl and isobutyl. Moreover, the term C₃₋₆-cycloalkyl includes, but is not limited to, cyclopropyl, cyclopentyl, and cyclohexyl. As discussed below, these alkyl groups, as well as cycloalkyl groups, may be further substituted.

The term alkyl further includes alkyl groups which can further include oxygen, nitrogen, sulfur or phosphorous atoms replacing one or more carbons of the hydrocarbon backbone. In an embodiment, a straight chain or branched chain alkyl has 10 or fewer carbon atoms in its backbone (*e.g.*, C₁-C₁₀ for straight chain, C₃-C₁₀ for branched chain), and more preferably 6 or fewer carbons. Likewise, preferred cycloalkyls have from 4-7 carbon atoms in their ring structure, and more preferably have 5 or 6 carbons in the ring structure.

Moreover, alkyl (*e.g.*, methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, *etc.*) include both "unsubstituted alkyl" and "substituted alkyl", the latter of which refers to alkyl moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more carbons of the hydrocarbon backbone, which allow the molecule to perform its intended function.

The term "substituted" is intended to describe moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more atoms, *e.g.* C, O or N, of a molecule. Such substituents can include, for example, oxo, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxy carbonyloxy, aryloxy carbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxy, phosphate, phosphonate, phosphinate, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylaryl amino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfanyl, sulfonate, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, morpholino, phenol, benzyl, phenyl, piperazine, cyclopentane, cyclohexane, pyridine, 5H-tetrazole, triazole, piperidine, or an aromatic or heteroaromatic moiety, and any combination thereof.

Further examples of substituents of the invention, which are not intended to be limiting, include moieties selected from straight or branched alkyl (preferably C₁-C₅), cycloalkyl (preferably C₃-C₈), alkoxy (preferably C₁-C₆), thioalkyl (preferably C₁-C₆), alkenyl (preferably C₂-C₆), alkynyl (preferably C₂-C₆), heterocyclic, carbocyclic, aryl (*e.g.*, phenyl), aryloxy (*e.g.*, phenoxy), aralkyl (*e.g.*, benzyl), aryloxyalkyl (*e.g.*, phenyloxyalkyl), arylacetamidoyl, alkylaryl, heteroaralkyl,

alkylcarbonyl and arylcarbonyl or other such acyl group, heteroarylcarbonyl, or heteroaryl group, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{NR}'\text{R}''$ (e.g., $-\text{NH}_2$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CN}$ (e.g., $-\text{CN}$), $-\text{NO}_2$, halogen (e.g., $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, or $-\text{I}$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{C}(\text{halogen})_3$ (e.g., $-\text{CF}_3$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CH}(\text{halogen})_2$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CH}_2(\text{halogen})$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CONR}'\text{R}''$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}(\text{CNH})\text{NR}'\text{R}''$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}'\text{R}''$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CHO}$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{H}$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{S}(\text{O})_{0-3}\text{R}'$ (e.g., $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OSO}_3\text{H}$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{H}$ (e.g., $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ and $-\text{OCH}_3$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{S}(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{H}$ (e.g., $-\text{SH}$ and $-\text{SCH}_3$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{OH}$ (e.g., $-\text{OH}$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{COR}'$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}(\text{substituted or unsubstituted phenyl})$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CO}_2\text{R}'$ (e.g., $-\text{CO}_2\text{H}$), or $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{OR}'$ group, or the side chain of any naturally occurring amino acid; wherein R' and R'' are each independently hydrogen, a $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_5$ alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_5$ alkynyl, or aryl group. Such substituents can include, for example, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonate, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, oxime, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, sulfonate, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, or an aromatic or heteroaromatic moiety, and any combination thereof. In certain embodiments, a carbonyl moiety ($\text{C}=\text{O}$) may be further derivatized with an oxime moiety, e.g., an aldehyde moiety may be derivatized as its oxime ($-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$) analog. It will be understood by those skilled in the art that the moieties substituted on the hydrocarbon chain can themselves be substituted, if appropriate. Cycloalkyls can be further substituted, e.g., with the substituents described above. An "aralkyl" moiety is an alkyl substituted with an aryl (e.g., phenylmethyl (i.e., benzyl)).

The term "alkenyl" includes unsaturated aliphatic groups analogous in length and possible substitution to the alkyls described above, but which contain at least one double bond.

For example, the term "alkenyl" includes straight-chain alkenyl groups (e.g., ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl, nonenyl, decenyl, etc.), branched-chain alkenyl groups, cycloalkenyl (alicyclic) groups (cyclopropenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl), alkyl or alkenyl substituted cycloalkenyl groups, and cycloalkyl or cycloalkenyl substituted alkenyl groups. The term alkenyl further includes alkenyl groups that include oxygen, nitrogen, sulfur or phosphorous atoms replacing one or more carbons of the hydrocarbon backbone. In certain embodiments, a straight chain or branched chain alkenyl group has 6 or fewer carbon atoms in its backbone (e.g., $\text{C}_2\text{-C}_6$ for straight chain, $\text{C}_3\text{-C}_6$ for branched chain). Likewise, cycloalkenyl groups may have from 3-8 carbon atoms in their ring structure, and more preferably have 5 or 6 carbons in the ring structure. The term $\text{C}_2\text{-C}_6$ includes alkenyl groups containing 2 to 6 carbon atoms.

21

Moreover, the term alkenyl includes both "unsubstituted alkenyls" and "substituted alkenyls", the latter of which refers to alkenyl moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more carbons of the hydrocarbon backbone. Such substituents can include, for example, alkyl groups, alkynyl groups, halogens, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

The term "alkynyl" includes unsaturated aliphatic groups analogous in length and possible substitution to the alkyls described above, but which contain at least one triple bond.

For example, the term "alkynyl" includes straight-chain alkynyl groups (*e.g.*, ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynyl, octynyl, nonynyl, decynyl, *etc.*), branched-chain alkynyl groups, and cycloalkyl or cycloalkenyl substituted alkynyl groups. The term alkynyl further includes alkynyl groups that include oxygen, nitrogen, sulfur or phosphorous atoms replacing one or more carbons of the hydrocarbon backbone. In certain embodiments, a straight chain or branched chain alkynyl group has 6 or fewer carbon atoms in its backbone (*e.g.*, C₂-C₆ for straight chain, C₃-C₆ for branched chain). The term C₂-C₆ includes alkynyl groups containing 2 to 6 carbon atoms.

Moreover, the term alkynyl includes both "unsubstituted alkynyls" and "substituted alkynyls", the latter of which refers to alkynyl moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more carbons of the hydrocarbon backbone. Such substituents can include, for example, alkyl groups, alkynyl groups, halogens, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

The term "amine" or "amino" should be understood as being broadly applied to both a molecule, or a moiety or functional group, as generally understood in the art, and may be primary, secondary, or tertiary. The term "amine" or "amino" includes compounds where a nitrogen atom is covalently bonded to at least one carbon, hydrogen or heteroatom. The terms include, for example,

but are not limited to, "alkylamino," "arylamino," "diarylamino," "alkylarylamino," "alkylaminoaryl," "arylaminoalkyl," "alkaminoalkyl," "amide," "amido," and "aminocarbonyl." The term "alkyl amino" comprises groups and compounds wherein the nitrogen is bound to at least one additional alkyl group. The term "dialkyl amino" includes groups wherein the nitrogen atom is bound to at least two additional alkyl groups. The term "arylamino" and "diarylamino" include groups wherein the nitrogen is bound to at least one or two aryl groups, respectively. The term "alkylarylamino," "alkylaminoaryl" or "arylaminoalkyl" refers to an amino group which is bound to at least one alkyl group and at least one aryl group. The term "alkaminoalkyl" refers to an alkyl, alkenyl, or alkynyl group bound to a nitrogen atom which is also bound to an alkyl group.

The term "amide," "amido" or "aminocarbonyl" includes compounds or moieties which contain a nitrogen atom which is bound to the carbon of a carbonyl or a thiocarbonyl group. The term includes "alkaminocarbonyl" or "alkylaminocarbonyl" groups which include alkyl, alkenyl, aryl or alkynyl groups bound to an amino group bound to a carbonyl group. It includes arylaminocarbonyl and arylcarbonylamino groups which include aryl or heteroaryl moieties bound to an amino group which is bound to the carbon of a carbonyl or thiocarbonyl group. The terms "alkylaminocarbonyl," "alkenylaminocarbonyl," "alkynylaminocarbonyl," "arylamino," "alkylcarbonylamino," "alkenylcarbonylamino," "alkynylcarbonylamino," and "arylcarbonylamino" are included in term "amide." Amides also include urea groups (aminocarbonylamino) and carbamates (oxycarbonylamino).

The term "aryl" includes groups, including 5- and 6-membered single-ring aromatic groups that may include from zero to four heteroatoms, for example, phenyl, pyrrole, furan, thiophene, thiazole, isothiazole, imidazole, triazole, tetrazole, pyrazole, oxazole, isoxazole, pyridine, pyrazine, pyridazine, and pyrimidine, and the like. Furthermore, the term "aryl" includes multicyclic aryl groups, *e.g.*, tricyclic, bicyclic, *e.g.*, naphthalene, benzoxazole, benzodioxazole, benzothiazole, benzoimidazole, benzothiophene, methylenedioxyphenyl, quinoline, isoquinoline, anthryl, phenanthryl, naphthridine, indole, benzofuran, purine, benzofuran, deazapurine, or indolizine. Those aryl groups having heteroatoms in the ring structure may also be referred to as "aryl heterocycles", "heterocycles," "heteroaryls" or "heteroaromatics." The aromatic ring can be substituted at one or more ring positions with such substituents as described above, as for example, alkyl, halogen, hydroxyl, alkoxy, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, alkylaminoacarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkenylaminocarbonyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, alkenylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, phosphate, phosphonate, phosphinate, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulphydryl,

NB

alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety. Aryl groups can also be fused or bridged with alicyclic or heterocyclic rings which are not aromatic so as to form a polycycle (e.g., tetralin).

The term heteroaryl, as used herein, represents a stable monocyclic or bicyclic ring of up to 7 atoms in each ring, wherein at least one ring is aromatic and contains from 1 to 4 heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S. Heteroaryl groups within the scope of this definition include but are not limited to: acridinyl, carbazolyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, pyrazolyl, indolyl, benzotriazolyl, furanyl, thienyl, benzothienyl, benzofuranyl, quinolinyl, isoquinolinyl, oxazolyl, isoxazolyl, indolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, tetrahydroquinoline. As with the definition of heterocycle below, "heteroaryl" is also understood to include the N-oxide derivative of any nitrogen-containing heteroaryl. In cases where the heteroaryl substituent is bicyclic and one ring is non-aromatic or contains no heteroatoms, it is understood that attachment is via the aromatic ring or via the heteroatom containing ring, respectively.

The term "heterocycle" or "heterocyclyl" as used herein is intended to mean a 5- to 10-membered aromatic or nonaromatic heterocycle containing from 1 to 4 heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S, and includes bicyclic groups. "Heterocyclyl" therefore includes the above mentioned heteroaryls, as well as dihydro and tetrahydro analogs thereof. Further examples of "heterocyclyl" include, but are not limited to the following: benzoimidazolyl, benzofuranyl, benzofurazanyl, benzopyrazolyl, benzotriazolyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, carbazolyl, carbolinyl, cinnolinyl, furanyl, imidazolyl, indolinyl, indolyl, indolaziny, indazolyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, isoquinolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, naphthpyridinyl, oxadiazolyl, oxazolyl, oxazoline, isoxazoline, oxetanyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridopyridinyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl, tetrahydropyranyl, tetrazolyl, tetrazolopyridyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, triazolyl, azetidyl, 1,4-dioxanyl, hexahydroazepinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyridin-2-onyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dihydrobenzoimidazolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothiophenyl, dihydrobenzoxazolyl, dihydrofuranyl, dihydroimidazolyl, dihydroindolyl, dihydroisooxazolyl, dihydroisothiazolyl, dihydrooxadiazolyl, dihydrooxazolyl, dihydropyrazinyl, dihydropyrazolyl, dihydropyridinyl, dihydropyrimidinyl, dihydropyrrolyl, dihydroquinolinyl, dihydrotetrazolyl, dihydrothiadiazolyl, dihydrothiazolyl, dihydrothienyl, dihydrotriazolyl, dihydroazetidyl, methylenedioxybenzoyl, tetrahydrofuranyl, and tetrahydrothienyl, and N-oxides thereof. Attachment of a heterocyclyl substituent can occur via a carbon atom or via a heteroatom.

The term "acyl" includes compounds and moieties which contain the acyl radical ($\text{CH}_3\text{CO}-$) or a carbonyl group. The term "substituted acyl" includes acyl groups where one or more of the

M

hydrogen atoms are replaced by for example, alkyl groups, alkynyl groups, halogens, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

The term "acylamino" includes moieties wherein an acyl moiety is bonded to an amino group. For example, the term includes alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido groups.

The term "alkoxy" includes substituted and unsubstituted alkyl, alkenyl, and alkynyl groups covalently linked to an oxygen atom. Examples of alkoxy groups include methoxy, ethoxy, isopropoxy, propoxy, butoxy, and pentoxy groups and may include cyclic groups such as cyclopentoxy. Examples of substituted alkoxy groups include halogenated alkoxy groups. The alkoxy groups can be substituted with groups such as alkenyl, alkynyl, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moieties. Examples of halogen substituted alkoxy groups include, but are not limited to, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, chloromethoxy, dichloromethoxy, trichloromethoxy, *etc.*

The term "carbonyl" or "carboxy" includes compounds and moieties which contain a carbon connected with a double bond to an oxygen atom, and tautomeric forms thereof. Examples of moieties that contain a carbonyl include aldehydes, ketones, carboxylic acids, amides, esters, anhydrides, *etc.* The term "carboxy moiety" or "carbonyl moiety" refers to groups such as "alkylcarbonyl" groups wherein an alkyl group is covalently bound to a carbonyl group, "alkenylcarbonyl" groups wherein an alkenyl group is covalently bound to a carbonyl group, "alkynylcarbonyl" groups wherein an alkynyl group is covalently bound to a carbonyl group,

“arylcarbonyl” groups wherein an aryl group is covalently attached to the carbonyl group. Furthermore, the term also refers to groups wherein one or more heteroatoms are covalently bonded to the carbonyl moiety. For example, the term includes moieties such as, for example, aminocarbonyl moieties, (wherein a nitrogen atom is bound to the carbon of the carbonyl group, *e.g.*, an amide), aminocarbonyloxy moieties, wherein an oxygen and a nitrogen atom are both bound to the carbon of the carbonyl group (*e.g.*, also referred to as a “carbamate”). Furthermore, aminocarbonylamino groups (*e.g.*, ureas) are also included as well as other combinations of carbonyl groups bound to heteroatoms (*e.g.*, nitrogen, oxygen, sulfur, *etc.* as well as carbon atoms). Furthermore, the heteroatom can be further substituted with one or more alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, acyl, *etc.* moieties.

The term “thiocarbonyl” or “thiocarboxy” includes compounds and moieties which contain a carbon connected with a double bond to a sulfur atom. The term “thiocarbonyl moiety” includes moieties that are analogous to carbonyl moieties. For example, “thiocarbonyl” moieties include aminothiocarbonyl, wherein an amino group is bound to the carbon atom of the thiocarbonyl group, furthermore other thiocarbonyl moieties include, oxythiocarbonyls (oxygen bound to the carbon atom), aminothiocarbonylamino groups, *etc.*

The term “ether” includes compounds or moieties that contain an oxygen bonded to two different carbon atoms or heteroatoms. For example, the term includes “alkoxyalkyl” which refers to an alkyl, alkenyl, or alkynyl group covalently bonded to an oxygen atom that is covalently bonded to another alkyl group.

The term “ester” includes compounds and moieties that contain a carbon or a heteroatom bound to an oxygen atom that is bonded to the carbon of a carbonyl group. The term “ester” includes alkoxycarboxy groups such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, pentoxycarbonyl, *etc.* The alkyl, alkenyl, or alkynyl groups are as defined above.

The term “thioether” includes compounds and moieties which contain a sulfur atom bonded to two different carbon or hetero atoms. Examples of thioethers include, but are not limited to, alkthioalkyls, alkthioalkenyls, and alkthioalkynyls. The term “alkthioalkyls” include compounds with an alkyl, alkenyl, or alkynyl group bonded to a sulfur atom that is bonded to an alkyl group. Similarly, the term “alkthioalkenyls” and “alkthioalkynyls” refer to compounds or moieties wherein an alkyl, alkenyl, or alkynyl group is bonded to a sulfur atom which is covalently bonded to an alkynyl group.

The term “hydroxy” or “hydroxyl” includes groups with an $-OH$ or $-O^{\cdot}$.

The term “halogen” includes fluorine, bromine, chlorine, iodine, *etc.* The term “perhalogenated” generally refers to a moiety wherein all hydrogens are replaced by halogen atoms.

The terms “polycyclyl” or “polycyclic radical” include moieties with two or more rings (*e.g.*,

yb

cycloalkyls, cycloalkenyls, cycloalkynyls, aryls and/or heterocyclyls) in which two or more carbons are common to two adjoining rings, *e.g.*, the rings are "fused rings". Rings that are joined through non-adjacent atoms are termed "bridged" rings. Each of the rings of the polycycle can be substituted with such substituents as described above, as for example, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxy carbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkylaminoacarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkenylaminocarbonyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, alkenylcarbonyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxy, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

The term "heteroatom" includes atoms of any element other than carbon or hydrogen. Preferred heteroatoms are nitrogen, oxygen, sulfur and phosphorus.

Additionally, the phrase "any combination thereof" implies that any number of the listed functional groups and molecules may be combined to create a larger molecular architecture. For example, the terms "phenyl," "carbonyl" (or " $=O$ "), " $-O-$," " $-OH$," and C_{1-6} (*i.e.*, $-CH_3$ and $-CH_2CH_2CH_2-$) can be combined to form a 3-methoxy-4-propoxybenzoic acid substituent. It is to be understood that when combining functional groups and molecules to create a larger molecular architecture, hydrogens can be removed or added, as required to satisfy the valence of each atom.

It is to be understood that all of the compounds of the invention described above will further include bonds between adjacent atoms and/or hydrogens as required to satisfy the valence of each atom. That is, bonds and/or hydrogen atoms are added to provide the following number of total bonds to each of the following types of atoms: carbon: four bonds; nitrogen: three bonds; oxygen: two bonds; and sulfur: two-six bonds.

It will be noted that the structures of some of the compounds of this invention include asymmetric carbon atoms. It is to be understood accordingly that the isomers arising from such asymmetry (*e.g.*, all enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, or racemates) are included within the scope of this invention. Such isomers can be obtained in substantially pure form by classical separation techniques and by stereochemically controlled synthesis. Furthermore, the structures and other compounds and moieties discussed in this application also include all tautomers thereof. Compounds described herein may be obtained through art recognized synthesis strategies.

It will also be noted that the substituents of some of the compounds of this invention include isomeric cyclic structures. It is to be understood accordingly that constitutional isomers of particular substituents are included within the scope of this invention, unless

indicated otherwise. For example, the term "tetrazole" includes tetrazole, 2H-tetrazole, 3H-tetrazole, 4H-tetrazole and 5H-tetrazole.

Use in bacterial infection

The compounds of the present invention have valuable pharmacological properties and are useful in the treatment of diseases. In certain embodiments, compounds of the invention are useful in the treatment of bacterial infections.

The term "use" includes any one or more of the following embodiments of the invention, respectively: the use in the treatment of bacterial infections; the use for the manufacture of pharmaceutical compositions for use in the treatment of these diseases, *e.g.*, in the manufacture of a medicament; methods of use of compounds of the invention in the treatment of these diseases; pharmaceutical preparations having compounds of the invention for the treatment of these diseases; and compounds of the invention for use in the treatment of these diseases; as appropriate and expedient, if not stated otherwise. In particular, diseases to be treated and are thus preferred for use of a compound of the present invention are selected from bacterial infections, as well as those diseases that depend on the activity of EF-Tu. The term "use" further includes embodiments of compositions herein which bind to an EF-Tu protein sufficiently to serve as tracers or labels, so that when coupled to a fluor or tag, or made radioactive, can be used as a research reagent or as a diagnostic or an imaging agent.

In certain embodiments, a compound of the present invention is used for treating EF-Tu-associated diseases, and use of the compound of the present invention as an inhibitor of any one or more EF-Tu proteins. It is envisioned that a use can be a treatment of inhibiting one or more isoforms of EF-Tu.

Assays

The inhibition of antibacterial activity by the compounds of the invention may be measured using a number of assays available in the art. An example of such an assay is the standard minimum inhibitory concentration (MIC) test conducted according to CSLI guidelines.

Pharmaceutical Compositions

The language "effective amount" of the compound is that amount necessary or sufficient to treat or prevent a bacterial infection, *e.g.* prevent the various morphological and somatic symptoms of a bacterial infection, and/or a disease or condition described herein. In an example, an effective amount of the compound of the invention is the amount sufficient to treat a bacterial infection in a

48

subject. The effective amount can vary depending on such factors as the size and weight of the subject, the type of illness, or the particular compound of the invention. For example, the choice of the compound of the invention can affect what constitutes an "effective amount." One of ordinary skill in the art would be able to study the factors contained herein and make the determination regarding the effective amount of the compounds of the invention without undue experimentation.

The regimen of administration can affect what constitutes an effective amount. The compound of the invention can be administered to the subject either prior to or after the onset of a bacterial infection. Further, several divided dosages, as well as staggered dosages, can be administered daily or sequentially, or the dose can be continuously infused, or can be a bolus injection. Further, the dosages of the compound(s) of the invention can be proportionally increased or decreased as indicated by the exigencies of the therapeutic or prophylactic situation.

Compounds of the invention may be used in the treatment of states, disorders or diseases as described herein, or for the manufacture of pharmaceutical compositions for use in the treatment of these diseases. Methods of use of compounds of the present invention in the treatment of these diseases, or pharmaceutical preparations having compounds of the present invention for the treatment of these diseases.

The language "pharmaceutical composition" includes preparations suitable for administration to mammals, *e.g.*, humans. When the compounds of the present invention are administered as pharmaceuticals to mammals, *e.g.*, humans, they can be given *per se* or as a pharmaceutical composition containing, for example, 0.1 to 99.5% (more preferably, 0.5 to 90%) of active ingredient in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

The phrase "pharmaceutically acceptable carrier" is art recognized and includes a pharmaceutically acceptable material, composition or vehicle, suitable for administering compounds of the present invention to mammals. The carriers include liquid or solid filler, diluent, excipient, solvent or encapsulating material, involved in carrying or transporting the subject agent from one organ, or portion of the body, to another organ, or portion of the body. Each carrier must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not injurious to the patient. Some examples of materials which can serve as pharmaceutically acceptable carriers include: sugars, such as lactose, glucose and sucrose; starches, such as corn starch and potato starch; cellulose, and its derivatives, such as sodium carboxymethyl cellulose, ethyl cellulose and cellulose acetate; powdered tragacanth; malt; gelatin; talc; excipients, such as cocoa butter and suppository waxes; oils, such as peanut oil, cottonseed oil, safflower oil, sesame oil, olive oil, corn oil and soybean oil; glycols, such as propylene glycol; polyols, such as glycerin, sorbitol, mannitol and polyethylene glycol; esters, such as ethyl oleate and ethyl laurate; agar; buffering agents, such as magnesium hydroxide and aluminum hydroxide; alginic acid; pyrogen-free water; isotonic saline;

Ringer's solution; ethyl alcohol; phosphate buffer solutions; and other non-toxic compatible substances employed in pharmaceutical formulations.

Wetting agents, emulsifiers and lubricants, such as sodium lauryl sulfate and magnesium stearate, as well as coloring agents, release agents, coating agents, sweetening, flavoring and perfuming agents, preservatives and antioxidants can also be present in the compositions.

Examples of pharmaceutically acceptable antioxidants include: water soluble antioxidants, such as ascorbic acid, cysteine hydrochloride, sodium bisulfate, sodium metabisulfite, sodium sulfite and the like; oil-soluble antioxidants, such as ascorbyl palmitate, butylated hydroxyanisole (BHA), butylated hydroxytoluene (BHT), lecithin, propyl gallate, α -tocopherol, and the like; and metal chelating agents, such as citric acid, ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA), sorbitol, tartaric acid, phosphoric acid, and the like.

Formulations of the present invention include those suitable for oral, nasal, topical, buccal, sublingual, rectal, vaginal and/or parenteral administration. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any methods well known in the art of pharmacy. The amount of active ingredient that can be combined with a carrier material to produce a single dosage form will generally be that amount of the compound that produces a therapeutic effect. Generally, out of one hundred per cent, this amount will range from about 1 per cent to about ninety-nine percent of active ingredient, preferably from about 5 per cent to about 70 per cent, most preferably from about 10 per cent to about 30 per cent.

Methods of preparing these formulations or compositions include the step of bringing into association a compound of the present invention with the carrier and, optionally, one or more accessory ingredients. In general, the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association a compound of the present invention with liquid carriers, or finely divided solid carriers, or both, and then, if necessary, shaping the product.

Formulations of the invention suitable for oral administration may be in the form of capsules, cachets, pills, tablets, lozenges (using a flavored basis, usually sucrose and acacia or tragacanth), powders, granules, or as a solution or a suspension in an aqueous or non-aqueous liquid, or as an oil-in-water or water-in-oil liquid emulsion, or as an elixir or syrup, or as pastilles (using an inert base, such as gelatin and glycerin, or sucrose and acacia) and/or as mouth washes and the like, each containing a predetermined amount of a compound of the present invention as an active ingredient. A compound of the present invention may also be administered as a bolus, electuary or paste.

In solid dosage forms of the invention for oral administration (capsules, tablets, pills, dragees, powders, granules and the like), the active ingredient is mixed with one or more pharmaceutically acceptable carriers, such as sodium citrate or dicalcium phosphate, and/or any of the following: fillers or extenders, such as starches, lactose, sucrose, glucose, mannitol, and/or silicic acid; binders, such as,

SD

for example, carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinyl pyrrolidone, sucrose and/or acacia; humectants, such as glycerol; disintegrating agents, such as agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain silicates, and sodium carbonate; solution retarding agents, such as paraffin; absorption accelerators, such as quaternary ammonium compounds; wetting agents, such as, for example, cetyl alcohol and glycerol monostearate; absorbents, such as kaolin and bentonite clay; lubricants, such as talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate, and mixtures thereof; and coloring agents. In the case of capsules, tablets and pills, the pharmaceutical compositions may also comprise buffering agents. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugars, as well as high molecular weight polyethylene glycols and the like.

A tablet may be made by compression or molding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared using binder (for example, gelatin or hydroxypropylmethyl cellulose), lubricant, inert diluent, preservative, disintegrant (for example, sodium starch glycolate or cross-linked sodium carboxymethyl cellulose), surface-active or dispersing agent. Molded tablets may be made by molding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent.

The tablets, and other solid dosage forms of the pharmaceutical compositions of the present invention, such as dragees, capsules, pills and granules, may optionally be scored or prepared with coatings and shells, such as enteric coatings and other coatings well known in the pharmaceutical-formulating art. They may also be formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredient therein using, for example, hydroxypropylmethyl cellulose in varying proportions to provide the desired release profile, other polymer matrices, liposomes and/or microspheres. They may be sterilized by, for example, filtration through a bacteria-retaining filter, or by incorporating sterilizing agents in the form of sterile solid compositions that can be dissolved in sterile water, or some other sterile injectable medium immediately before use. These compositions may also optionally contain opacifying agents and may be of a composition that they release the active ingredient(s) only, or preferentially, in a certain portion of the gastrointestinal tract, optionally, in a delayed manner. Examples of embedding compositions that can be used include polymeric substances and waxes. The active ingredient can also be in micro-encapsulated form, if appropriate, with one or more of the above-described excipients.

Liquid dosage forms for oral administration of the compounds of the invention include pharmaceutically acceptable emulsions, microemulsions, solutions, suspensions, syrups and elixirs. In addition to the active ingredient, the liquid dosage forms may contain inert diluent commonly used in the art, such as, for example, water or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers, such as ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene

51

glycol, 1,3-butylene glycol, oils (in particular, cottonseed, groundnut, corn, germ, olive, castor and sesame oils), glycerol, tetrahydrofuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan, and mixtures thereof.

Besides inert diluents, the oral compositions can also include adjuvants such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring, coloring, perfuming and preservative agents.

Suspensions, in addition to the active compounds, may contain suspending agents as, for example, ethoxylated isostearyl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters, microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-agar and tragacanth, and mixtures thereof.

Formulations of the pharmaceutical compositions of the invention for rectal or vaginal administration may be presented as a suppository, which may be prepared by mixing one or more compounds of the invention with one or more suitable nonirritating excipients or carriers comprising, for example, cocoa butter, polyethylene glycol, a suppository wax or a salicylate, and which is solid at room temperature, but liquid at body temperature and, therefore, will melt in the rectum or vaginal cavity and release the active compound.

Formulations of the present invention which are suitable for vaginal administration also include pessaries, tampons, creams, gels, pastes, foams or spray formulations containing such carriers as are known in the art to be appropriate.

Dosage forms for the topical or transdermal administration of a compound of this invention include powders, sprays, ointments, pastes, creams, lotions, gels, solutions, patches and inhalants. The active compound may be mixed under sterile conditions with a pharmaceutically acceptable carrier, and with any preservatives, buffers, or propellants that may be required.

The ointments, pastes, creams and gels may contain, in addition to an active compound of this invention, excipients, such as animal and vegetable fats, oils, waxes, paraffins, starch, tragacanth, cellulose derivatives, polyethylene glycols, silicones, bentonites, silicic acid, talc and zinc oxide, or mixtures thereof.

Powders and sprays can contain, in addition to a compound of this invention, excipients such as lactose, talc, silicic acid, aluminum hydroxide, calcium silicates and polyamide powder, or mixtures of these substances. Sprays can additionally contain customary propellants, such as chlorofluorohydrocarbons and volatile unsubstituted hydrocarbons, such as butane and propane.

Transdermal patches have the added advantage of providing controlled delivery of a compound of the present invention to the body. Such dosage forms can be made by dissolving or dispersing the compound in the proper medium. Absorption enhancers can also be used to increase the flux of the compound across the skin. The rate of such flux can be controlled by either providing a



rate controlling membrane or dispersing the active compound in a polymer matrix or gel.

Ophthalmic formulations, eye ointments, powders, solutions and the like, are also contemplated as being within the scope of this invention.

Pharmaceutical compositions of this invention suitable for parenteral administration comprise one or more compounds of the invention in combination with one or more pharmaceutically acceptable sterile isotonic aqueous or nonaqueous solutions, dispersions, suspensions or emulsions, or sterile powders which may be reconstituted into sterile injectable solutions or dispersions just prior to use, which may contain antioxidants, buffers, bacteriostats, solutes which render the formulation isotonic with the blood of the intended recipient or suspending or thickening agents.

Examples of suitable aqueous and nonaqueous carriers that may be employed in the pharmaceutical compositions of the invention include water, ethanol, polyols (such as glycerol, propylene glycol, polyethylene glycol, and the like), and suitable mixtures thereof, vegetable oils, such as olive oil, and injectable organic esters, such as ethyl oleate. Proper fluidity can be maintained, for example, by the use of coating materials, such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions, and by the use of surfactants.

These compositions may also contain adjuvants such as preservatives, wetting agents, emulsifying agents and dispersing agents. Prevention of the action of microorganisms may be ensured by the inclusion of various antibacterial and antifungal agents, for example, paraben, chlorobutanol, phenol sorbic acid, and the like. It may also be desirable to include isotonic agents, such as sugars, sodium chloride, and the like into the compositions. In addition, prolonged absorption of the injectable pharmaceutical form may be brought about by the inclusion of agents that delay absorption such as aluminum monostearate and gelatin.

In some cases, in order to prolong the effect of a drug, it is desirable to slow the absorption of the drug from subcutaneous or intramuscular injection. This may be accomplished by the use of a liquid suspension of crystalline or amorphous material having poor water solubility. The rate of absorption of the drug then depends upon its rate of dissolution which, in turn, may depend upon crystal size and crystalline form. Alternatively, delayed absorption of a parenterally-administered drug form is accomplished by dissolving or suspending the drug in an oil vehicle.

Injectable depot forms are made by forming microencapsule matrices of the subject compounds in biodegradable polymers such as polylactide-polyglycolide. Depending on the ratio of drug to polymer, and the nature of the particular polymer employed, the rate of drug release can be controlled. Examples of other biodegradable polymers include poly(orthoesters) and poly(anhydrides). Depot injectable formulations are also prepared by entrapping the drug in liposomes or microemulsions that are compatible with body tissue.

53

The preparations of the present invention may be given orally, parenterally, topically, or rectally. They are of course given by forms suitable for each administration route. For example, they are administered in tablets or capsule form, by injection, inhalation, eye lotion, ointment, suppository, *etc.*, administration by injection, infusion or inhalation; topical by lotion or ointment; and rectal by suppositories. Oral and/or IV administration is preferred.

The phrases "parenteral administration" and "administered parenterally" as used herein means modes of administration other than enteral and topical administration, usually by injection, and includes, without limitation, intravenous, intramuscular, intraarterial, intrathecal, intracapsular, intraorbital, intracardiac, intradermal, intraperitoneal, transtracheal, subcutaneous, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subarachnoid, intraspinal and intrasternal injection and infusion.

The phrases "systemic administration," "administered systemically," "peripheral administration" and "administered peripherally" as used herein mean the administration of a compound, drug or other material other than directly into the central nervous system, such that it enters the patient's system and, thus, is subject to metabolism and other like processes, for example, subcutaneous administration.

These compounds may be administered to humans and other animals for therapy by any suitable route of administration, including orally, nasally, as by, for example, a spray, rectally, intravaginally, parenterally, intracisternally and topically, as by powders, ointments or drops, including buccally and sublingually.

Regardless of the route of administration selected, the compounds of the present invention, which may be used in a suitable hydrated form, and/or the pharmaceutical compositions of the present invention, are formulated into pharmaceutically acceptable dosage forms by conventional methods known to those of skill in the art.

Actual dosage levels of the active ingredients in the pharmaceutical compositions of this invention may be varied so as to obtain an amount of the active ingredient which is effective to achieve the desired therapeutic response for a particular patient, composition, and mode of administration, without being toxic to the patient.

The selected dosage level will depend upon a variety of factors including the activity of the particular compound of the present invention employed, or the ester, salt or amide thereof, the route of administration, the time of administration, the rate of excretion of the particular compound being employed, the duration of the treatment, other drugs, compounds and/or materials used in combination with the particular compound employed, the age, sex, weight, condition, general health and prior medical history of the patient being treated, and like factors well known in the medical arts.

A physician or veterinarian having ordinary skill in the art can readily determine and prescribe the effective amount of the pharmaceutical composition required. For example, the

physician or veterinarian could start doses of the compounds of the invention employed in the pharmaceutical composition at levels lower than that required in order to achieve the desired therapeutic effect and gradually increase the dosage until the desired effect is achieved.

In general, a suitable daily dose of a compound of the invention will be that amount of the compound that is the lowest dose effective to produce a therapeutic effect. Such an effective dose will generally depend upon the factors described above. Generally, intravenous and subcutaneous doses of the compounds of this invention for a patient, when used for the indicated analgesic effects, will range from about 0.0001 to about 100 mg per kilogram of body weight per day, more preferably from about 0.01 to about 50 mg per kg per day, and still more preferably from about 1.0 to about 100 mg per kg per day. An effective amount is that amount treats a bacterial infection.

If desired, the effective daily dose of the active compound may be administered as two, three, four, five, six or more sub-doses administered separately at appropriate intervals throughout the day, optionally, in unit dosage forms.

While it is possible for a compound of the present invention to be administered alone, it is preferable to administer the compound as a pharmaceutical composition.

Synthetic Procedure

Compounds of the present invention are prepared from commonly available compounds using procedures known to those skilled in the art, including any one or more of the following conditions without limitation:

Within the scope of this text, only a readily removable group that is not a constituent of the particular desired end product of the compounds of the present invention is designated a "protecting group," unless the context indicates otherwise. The protection of functional groups by such protecting groups, the protecting groups themselves, and their cleavage reactions are described for example in standard reference works, such as *e.g.*, Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005. 41627 pp. (URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (Electronic Version, 48 Volumes)); J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of Organic Chemistry*), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, Peptides, Proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and*

5

Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. A characteristic of protecting groups is that they can be removed readily (*i.e.*, without the occurrence of undesired secondary reactions) for example by solvolysis, reduction, photolysis or alternatively under physiological conditions (*e.g.*, by enzymatic cleavage).

Salts of compounds of the present invention having at least one salt-forming group may be prepared in a manner known per se. For example, salts of compounds of the present invention having acid groups may be formed, for example, by treating the compounds with metal compounds, such as alkali metal salts of suitable organic carboxylic acids, *e.g.*, the sodium salt of 2-ethylhexanoic acid, with organic alkali metal or alkaline earth metal compounds, such as the corresponding hydroxides, carbonates or hydrogen carbonates, such as sodium or potassium hydroxide, carbonate or hydrogen carbonate, with corresponding calcium compounds or with ammonia or a suitable organic amine, stoichiometric amounts or only a small excess of the salt-forming agent preferably being used. Acid addition salts of compounds of the present invention are obtained in customary manner, *e.g.*, by treating the compounds with an acid or a suitable anion exchange reagent. Internal salts of compounds of the present invention containing acid and basic salt-forming groups, *e.g.*, a free carboxy group and a free amino group, may be formed, *e.g.*, by the neutralisation of salts, such as acid addition salts, to the isoelectric point, *e.g.*, with weak bases, or by treatment with ion exchangers.

Salts can be converted in customary manner into the free compounds; metal and ammonium salts can be converted, for example, by treatment with suitable acids, and acid addition salts, for example, by treatment with a suitable basic agent.

Mixtures of isomers obtainable according to the invention can be separated in a manner known per se into the individual isomers; diastereoisomers can be separated, for example, by partitioning between polyphasic solvent mixtures, recrystallisation and/or chromatographic separation, for example over silica gel or by, *e.g.*, medium pressure liquid chromatography over a reversed phase column, and racemates can be separated, for example, by the formation of salts with optically pure salt-forming reagents and separation of the mixture of diastereoisomers so obtainable, for example by means of fractional crystallisation, or by chromatography over optically active column materials.

Intermediates and final products can be worked up and/or purified according to standard methods, *e.g.*, using chromatographic methods, distribution methods, (re-) crystallization, and the like.

General process conditions

The following applies in general to all processes mentioned throughout this disclosure.

The process steps to synthesize the compounds of the invention can be carried out under reaction conditions that are known per se, including those mentioned specifically, in the absence or,

5b

customarily, in the presence of solvents or diluents, including, for example, solvents or diluents that are inert towards the reagents used and dissolve them, in the absence or presence of catalysts, condensation or neutralizing agents, for example ion exchangers, such as cation exchangers, *e.g.*, in the H^+ form, depending on the nature of the reaction and/or of the reactants at reduced, normal or elevated temperature, for example in a temperature range of from about $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ to about $190\text{ }^{\circ}\text{C}$, including, for example, from approximately $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ to approximately $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, for example at from -80 to $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, at room temperature, at from -20 to $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ or at reflux temperature, under atmospheric pressure or in a closed vessel, where appropriate under pressure, and/or in an inert atmosphere, for example under an argon or nitrogen atmosphere.

At all stages of the reactions, mixtures of isomers that are formed can be separated into the individual isomers, for example diastereoisomers or enantiomers, or into any desired mixtures of isomers, for example racemates or mixtures of diastereoisomers, for example analogously to the methods described in *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005.

The solvents from which those solvents that are suitable for any particular reaction may be selected include those mentioned specifically or, for example, water, esters, such as lower alkyl-lower alkanoates, for example ethyl acetate, ethers, such as aliphatic ethers, for example diethyl ether, or cyclic ethers, for example tetrahydrofuran or dioxane, liquid aromatic hydrocarbons, such as benzene or toluene, alcohols, such as methanol, ethanol or 1- or 2-propanol, nitriles, such as acetonitrile, halogenated hydrocarbons, such as methylene chloride or chloroform, acid amides, such as dimethylformamide or dimethyl acetamide, bases, such as heterocyclic nitrogen bases, for example pyridine or N-methylpyrrolidin-2-one, carboxylic acid anhydrides, such as lower alkanoic acid anhydrides, for example acetic anhydride, cyclic, linear or branched hydrocarbons, such as cyclohexane, hexane or isopentane, or mixtures of those solvents, for example aqueous solutions, unless otherwise indicated in the description of the processes. Such solvent mixtures may also be used in working up, for example by chromatography or partitioning.

The compounds, including their salts, may also be obtained in the form of hydrates, or their crystals may, for example, include the solvent used for crystallization. Different crystalline forms may be present.

The invention relates also to those forms of the process in which a compound obtainable as an intermediate at any stage of the process is used as starting material and the remaining process steps are carried out, or in which a starting material is formed under the reaction conditions or is used in the form of a derivative, for example in a protected form or in the form of a salt, or a compound obtainable by the process according to the invention is produced under the process conditions and processed further *in situ*.

ST

Prodrugs

This invention also encompasses pharmaceutical compositions containing, and methods of treating bacterial infections through administering, pharmaceutically acceptable prodrugs of compounds of the invention. For example, compounds of the invention having free amino, amido, hydroxy or carboxylic groups can be converted into prodrugs. Prodrugs include compounds wherein an amino acid residue, or a polypeptide chain of two or more (*e.g.*, two, three or four) amino acid residues is covalently joined through an amide or ester bond to a free amino, hydroxy or carboxylic acid group of compounds of the invention. The amino acid residues include but are not limited to the 20 naturally occurring amino acids commonly designated by three letter symbols and also includes 4-hydroxyproline, hydroxylysine, demosine, isodemosine, 3-methylhistidine, norvalin, beta-alanine, gamma-aminobutyric acid, citrulline homocysteine, homoserine, ornithine and methionine sulfone. Additional types of prodrugs are also encompassed. For instance, free carboxyl groups can be derivatized as amides or alkyl esters. Free hydroxy groups may be derivatized using groups including but not limited to hemisuccinates, phosphate esters, dimethylaminoacetates, and phosphoryloxymethyloxycarbonyls, as outlined in *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115. Carbamate prodrugs of hydroxy and amino groups are also included, as are carbonate prodrugs, sulfonate esters and sulfate esters of hydroxy groups. Derivatization of hydroxy groups as (acyloxy)methyl and (acyloxy)ethyl ethers wherein the acyl group may be an alkyl ester, optionally substituted with groups including but not limited to ether, amine and carboxylic acid functionalities, or where the acyl group is an amino acid ester as described above, are also encompassed. Prodrugs of this type are described in *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Free amines can also be derivatized as amides, sulfonamides or phosphoramides. All of these prodrug moieties may incorporate groups including but not limited to ether, amine and carboxylic acid functionalities.

Any reference to a compound of the present invention is therefore to be understood as referring also to the corresponding pro-drugs of the compound of the present invention, as appropriate and expedient.

Combinations

A compound of the present invention may also be used in combination with other agents, *e.g.*, an additional antibacterial compound that is or is not a compound of the invention, for treatment of a bacterial infection in a subject.

By the term "combination" is meant either a fixed combination in one dosage unit form, or a kit of parts for the combined administration where a compound of the present invention and a

58

combination partner may be administered independently at the same time or separately within time intervals that especially allow that the combination partners show a cooperative, *e.g.*, synergistic, effect, or any combination thereof.

A compound of the present invention may be used in combination with another antibacterial agent. The term "antibacterial agent" refers to any substance that is either bactericidal or bacteriostatic, *i.e.*, capable of killing or inhibiting the growth of bacterial cells. Antibacterial agents include antibiotics, biocides, antimicrobials, and bacteriostatic agents. The known types of antibiotics include, *e.g.*, cell wall synthesis inhibitors, cell membrane inhibitors, protein synthesis inhibitors and inhibitors that bind to or affect the synthesis of DNA or RNA. Numerous antibiotic agents suitable for use in the treatment of bacteria-related diseases and disorders, are known and disclosed, *e.g.* in The Physician's Desk Reference (PDR), Medical Economics Company (Montvale, N.J.), (53rd Ed.), 1999; Mayo Medical Center Formulary, Unabridged Version, Mayo Clinic (Rochester, Minn.), January 1998; Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, (11th Ed.), Merck & Co., Inc. (Rahway, N.J.), 1989; University of Wisconsin Antimicrobial Use Guide, <http://www.medsch.wisc.edu/clinsci/5amcg/amcg.html>; Introduction on the Use of the Antibiotics Guideline, of Specific Antibiotic Classes, Thomas Jefferson University, http://jeffline.tju.edu/CWIS/OAC/antibiotics_guide/intro.html; and references cited therein.

Examples of antibiotics for use in combination with the compounds of the invention include, but are not limited to, quinolone, macrolide, glycopeptide, oxazolidinone, β -lactams (including amoxicillin, ampicillin, bacampicillin, carbenicillin, cloxacillin, dicloxacillin, flucloxacillin, methicillin, mezlocillin, nafcillin, oxacillin, penicillin G, penicillin V, piperacillin, pivampicillin, pivmecillinam, ticarcillin, sulbactam, tazobactam, clavulanate), daptomycin, cephalosporins (cefaclor, cefadroxil, cefamandole, cefazolin, cefdinir, cefditoren, cefepime, cefixime, cefonicid, cefoperazone, cefotaxime, cefotetan, cefoxitin, cefpodoxime, cefprozil, ceftazidime, ceftibuten, ceftizoxime, ceftriaxone, cefuroxime, cephalixin, cephalothin, cephapirin, cephradine), aminoglycosides (including gentamycin, streptomycin, amikacin, kanamycin, viomycin, capreomycin), ethionamide, prothionamide, cycloserine, dapson, clofazimine, tetracyclines (tetracycline, doxycycline, chlortetracycline, oxytetracycline, minocycline, demeclocycline), oxazolidinones (linezolid, eperezolid), metronidazole, rifabutin, isoniazid, ethambutol, and combinations thereof.

Examples of anti-viral agents for use in combination with the compounds of the invention include, but are not limited to, zidovudine, lamivudine, didanosine, zalcitabine, stavudine, abacavir, nevirapine, delavirdine, emtricitabine, efavirenz, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, tenofovir, adefovir, atazanavir, fosamprenavir, hydroxyurea, AL-721, amplitgen, butylated hydroxytoluene; polymannoacetate, castanospermine; contracan; creme pharमतex, CS-87, penciclovir, famciclovir, acyclovir, cytofovir, ganciclovir, dextran sulfate, D-penicillamine trisodium

59

phosphonoformate, fusidic acid, HPA-23, eflornithine, nonoxynol, pentamidine isethionate, peptide T, phenytoin, isoniazid, ribavirin, rifabutin, ansamycin, trimetrexate, SK-818, suramin, UA001, enfuvirtide, gp41-derived peptides, antibodies to CD4, soluble CD4, CD4-containing molecules, CD4-IgG2, and combinations thereof.

Further examples of agents the compounds of the present invention can be used in combination with include, but are not limited to, free radical scavengers, ascorbic acid, Vitamin C, anti-cancer agents, chemotherapeutic agents, non-steroidal anti-inflammatory drugs, steroidal anti-inflammatory drugs, anti-fungal agents, detoxifying agents, analgesics, bronchodilators, drugs for the treatment of vascular ischemia anti-body monoclonal agent, minoxidil for topical application for hair growth, diuretics, immunosuppressants, lymphokynes, α -and- β -interferon and combinations thereof.

The compound of the invention and any additional agent may be formulated in separate dosage forms. Alternatively, to decrease the number of dosage forms administered to a patient, the compound of the invention and any additional agent may be formulated together in any combination. For example, the compound of the invention inhibitor may be formulated in one dosage form and the additional agent may be formulated together in another dosage form. Any separate dosage forms may be administered at the same time or different times.

Alternatively, a composition of this invention comprises an additional agent as described herein. Each component may be present in individual compositions, combination compositions, or in a single composition.

Exemplification of the Invention

The invention is further illustrated by the following examples, which should not be construed as further limiting. The practice of the present invention will employ, unless otherwise indicated, conventional techniques of cell biology, cell culture, molecular biology, transgenic biology, microbiology and immunology, which are within the skill of the art.

GENERAL SYNTHESIS METHODS

All starting materials, building blocks, reagents, acids, bases, dehydrating agents, solvents, and catalysts utilized to synthesis the compounds of the present invention are either commercially available or can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Further, the compounds of the present invention can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art as shown in the following examples.

60

EXAMPLES

Definitions

AcOH	acetic acid
aq	aqueous
boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
C	Celsius
cat.	catalyst
CDI	carbonyldiimidazole
conc.	concentrated
C ₂ CO ₃	cesium carbonate
deg.	degrees
DIPEA	diisopropylethylamine
DIPC	N,N'-diisopropylcarbodiimide
DMF	N,N-dimethylformamide
DCC	N,N-dicyclohexylcarbodiimide
DCE	dichloroethane
DCM	dichloromethane
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMSO	dimethylsulfoxide
EtOAc	ethyl acetate
EtOH	ethanol
eq	equivalents
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate
Hep	heptane
HCl	hydrochloric acid

b-1

K ₂ CO ₃	potassium carbonate
LiBH ₄	lithium borohydride
LC	liquid chromatography
LCMS	liquid chromatography mass spectrum
MeOH	methanol
MgSO ₄	magnesium sulfate
MHz	megahertz
NaBH ₄	sodium borohydride
Pd/C	palladium on carbon
PEG(750)	O-(2-aminoethyl)-O'-methyl polyethylene glycol 750; NH ₂ (CH ₂ CH ₂ O) _n CH ₃ ; CAS# [80506-64-5]; Fluka 07964; AVERAGE MW = 750
PS	polystyrene
Py	pyridine
RP	reverse phase
RT	room temperature
R _t	retention time
s	solid
sat.	saturated
TBTU	O-benzotriazol-1-yl-N, N, N', N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate
TLC	thin-layer chromatography
TEA	triethylamine
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
h	hours
min	minutes

62

m/z	mass to charge
MS	mass spectrum
HRMS	high resolution mass spectrum
NMR	nuclear magnetic resonance

ANALYTICAL METHODS

NMR: proton spectra are recorded on a Bruker 400 MHz ultrashield spectrometer. Chemical shifts are reported relative to methanol (δ 3.31), dimethyl sulfoxide (δ 2.50), or chloroform (δ 7.26).

LC/MS:

Method 1: compounds are analyzed on an Inertsil ODS-3 column (C18, 50 x 4.6 mm, 3 μ m) with a 2 min gradient elution (20-80% acetonitrile/H₂O/5 mM ammonium formate) and a flow rate of 4 ml/min.

Method 5: GENERAL LC-MS method with acid mobile phase (0.1% formic acid) and fast gradient. Electrospray mass spectra (+) and (-), DAD-UV chromatogram 200-400 nm, scan range 120-1500 Da. Gradient: 20-80% MeCN/H₂O in 2 min (2 mL/min), 2 μ L injection. Column: Inertsil ODS3 C-18, 3cm x 33mm x 3.0 μ m, 40 deg C.

63

Method 6: GENERAL LC-MS method with neutral mobile phase (5mM $\text{NH}_4^+\text{HCOO}^-$) and fast (20-80%) gradient. Electrospray mass spectra (+) and (-), DAD-UV chromatogram 200-400 nm, scan range 120-1500 Da. Gradient: 20-80% MeCN/ H_2O in 2 min (2 mL/min), 2 μL injection. Column: Inertsil ODS3 C-18, 3cm x 33mm x 3.0 μm , 40 deg C.

Method 7: LC-MS method for NON-POLAR (greasy) compounds with acid mobile phase (0.1% formic acid) and fast (40-90%) gradient. Electrospray mass spectra (+) and (-), DAD-UV chromatogram 200-400 nm, scan range 120-1500 Da. Gradient: 40-90% MeCN/ H_2O in 2 min (2 mL/min), 2 μL injection. Column: Inertsil C8-3, 3cm x 33mm x 3.0 μm , 40 deg C.

Method 8: LC-MS method for NON-POLAR (greasy) compounds with neutral mobile phase (5mM $\text{NH}_4^+\text{HCOO}^-$) and fast (40-90%) gradient. Electrospray mass spectra (+) and (-), DAD-UV chromatogram 200-400nm, scan range 120-1500 Da. Gradient: 40-90% MeCN/ H_2O in 2 min (2 mL/min), 2 μL injection. Column: Inertsil C8-3, 3.0cm x 33mm x 3.0 μm , 40 deg C.

Method 9: LC-MS method with broad range (5-95%) gradient with acid mobile phase (0.1% Formic Acid). Electrospray mass spectra (+) and (-), DAD-UV chromatogram 200-400 nm, scan range 120-1500 Da. Gradient: 5-95% MeCN/ H_2O in 2 min (2 mL/min), 2 μL injection. Column: Inertsil C8-3, 3.0cm x 33mm x 3.0 μm , 40 deg C.

Method 10: LC-MS method with broad range (5-95%) gradient with neutral mobile phase (5 mM $\text{NH}_4^+\text{HCOO}^-$). Electrospray mass spectra (+) and (-), DAD-UV chromatogram 200-400 nm, scan range 120-1500 Da. Gradient: 5-95% MeCN/ H_2O in 2 min (2 mL/min), 2 μL injection. Column: Inertsil C8-3, 3cm x 433mm x 3.0 μm , 40 deg C.

Method 11: LC-MS method for POLAR compounds with acid mobile phase (0.1% formic acid) and slow (0-100%) gradient. Electrospray mass spectra (+) and (-), DAD-UV chromatogram 200-400 nm, scan range 120-1500 Da. Gradient: 0-100% MeCN/ H_2O in 2 min (2 mL/min), 2 μL injection. Column: Inertsil ODS3 (C-18, 3cm x 33mm x 3.0 μm , 40 degree C.)

Method 12: LC-MS method for POLAR compounds with neutral mobile phase (5mM $\text{NH}_4^+\text{HCOO}^-$) and slow (0-100%) gradient. Electrospray mass spectra (+) and (-), DAD-UV chromatogram 200-400 nm, scan range 120-1500 Da. Gradient: 0-100% MeCN/ H_2O in 2 min (2 mL/min), 2 μL injection. Column: Inertsil ODS-3 (C-18, 3cm x 33mm x 3.0 μm , 40 deg C.

Method 13: Compounds are analyzed on an Inertsil ODS-3 column (C8, 30mm x 3.0 mm, 3.0 μ m) with a 2 min gradient elution (5-90% acetonitrile/H₂O/5 mM ammonium formate) and a flow rate of 2 ml/min.

Method 14: Compounds are analyzed on an Inertsil ODS-3 column (C8, 30mm x 3.0 mm, 3.0 μ m) with a 2 min gradient elution (5-90% acetonitrile/H₂O/0.1% formic acid) and a flow rate of 2 ml/min.

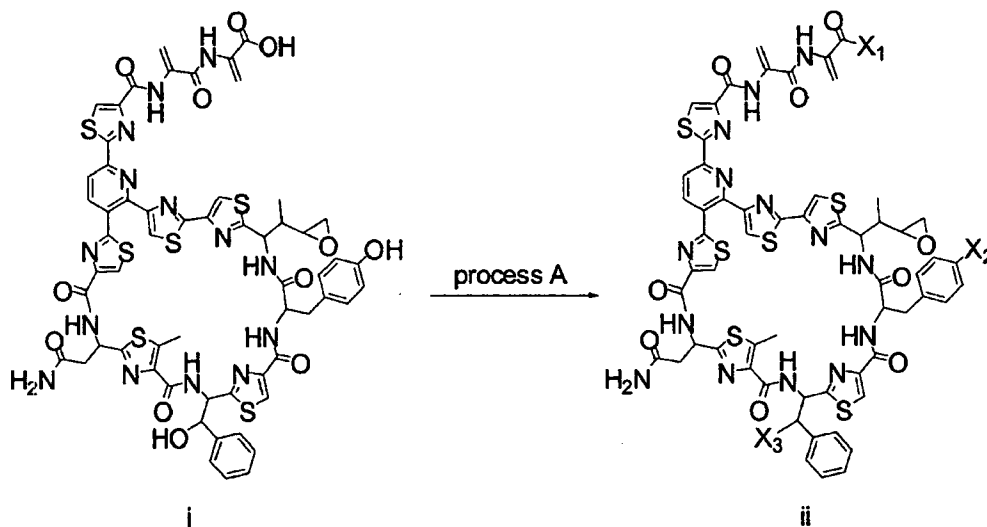
HPLC purification utilizes a C8 or C18 column (30 x 100mm, 5 μ m, brand: Sunfire or XTerra) and is performed with an appropriate gradient according to two methods (unless otherwise noted).

Method 1 consists of 0.1% TFA in 5%-95% ACN in H₂O. **Method 2** consists of 10 mM NH₄OH in 5%-95%ACN in H₂O.

LC analysis utilizes a liquid chromatography-UV detection (LC-UV) using a Agilent 1100 liquid chromatograph. LC conditions were as follows:

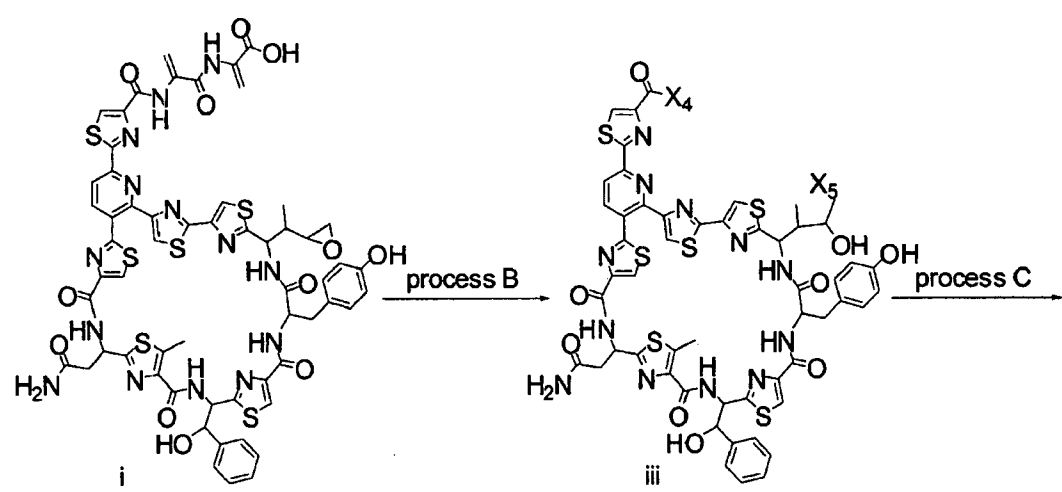
Column: Atlantis C18 (Waters, Inc.), 15 cm x 4.6mm x 5 μ m; column temperature: ambient; flow rate: 1.4 mL/min; injection volume: 3.0 μ L; gradient: A= 0.1% trifluoroacetic acid (TFA) in water, B = 0.05% trifluoroacetic Acid (TFA) in acetonitrile, 0 - 95% B in 19.0 min, 1.8 min hold.

General Scheme 1:

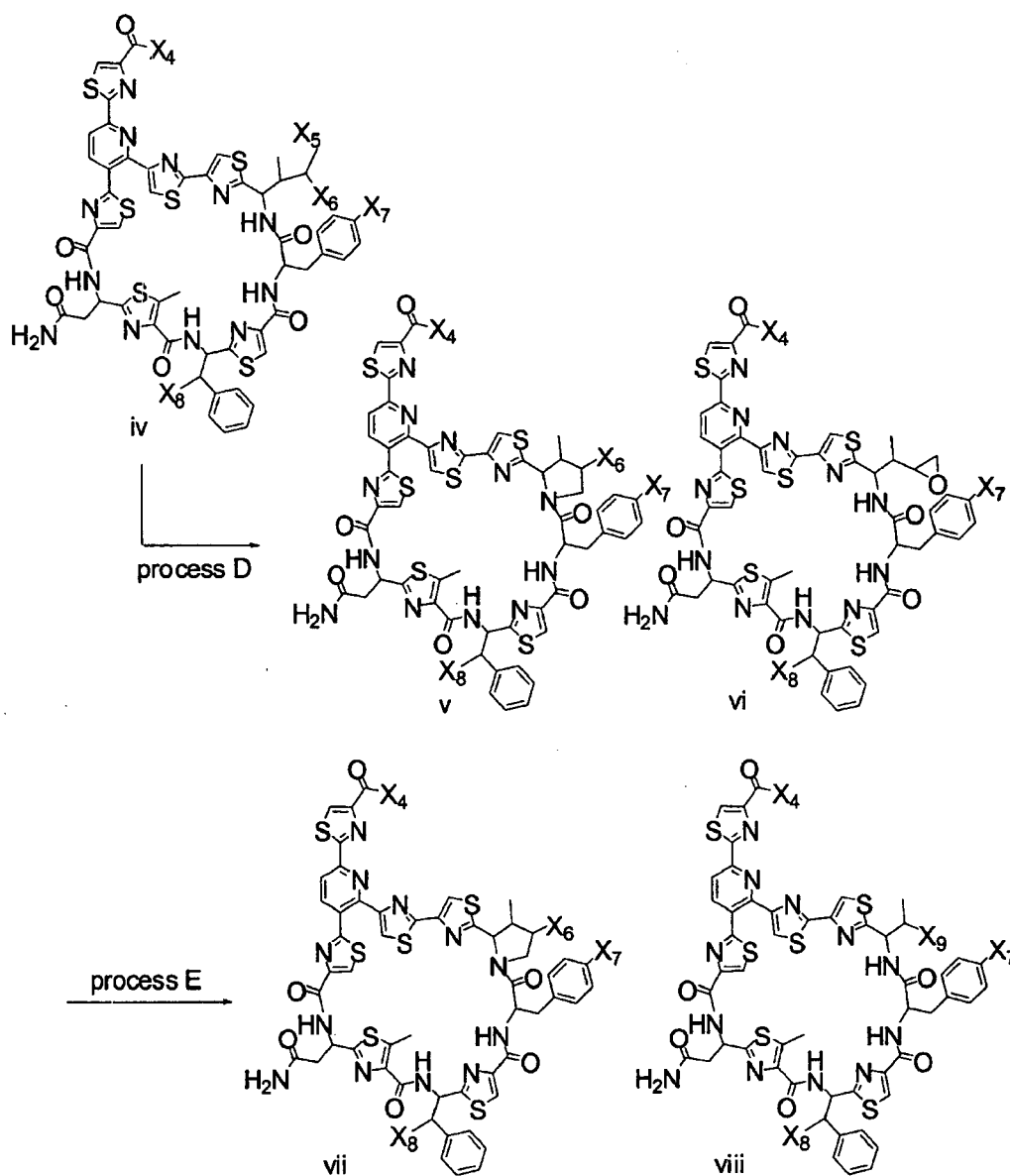


General Scheme 2:

65



66



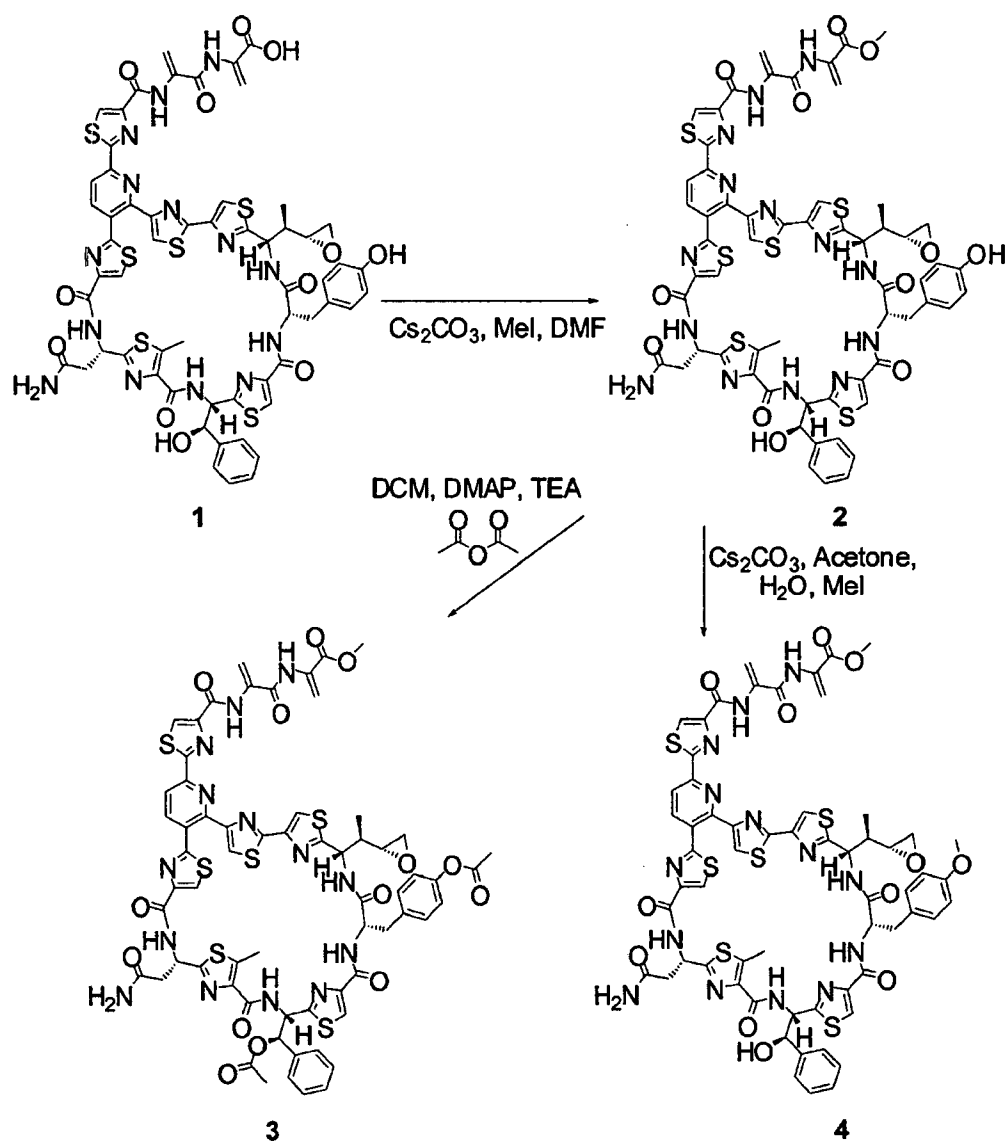
The compound of general formula (i) may be prepared via synthetic methods known to those skilled in the art, or alternatively isolated from a fermentation broth. The compound of general structural formula (ii) may be prepared by process A by the acid or base mediated alkylation of compound (i) in the presence of an electrophile.

The compound of general formula (iii) may be prepared in process B from (i) via an acid or base catalyzed reaction which removes the dehydroalanine sidechain or part thereof. This process may or may not concomitantly open the epoxide to provide iii. The compounds of general formulae iv may be prepared from

67

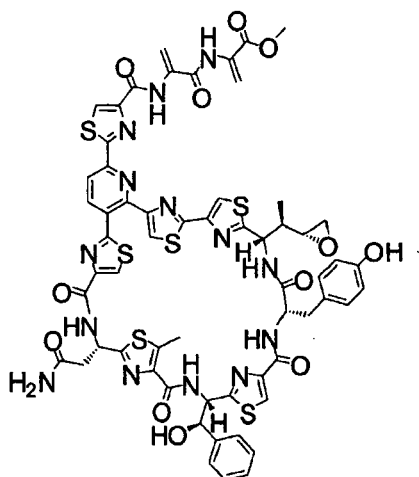
compound **iii** via acid or base catalyzed alkylation, oxidation, reduction, amidation, or protection according to process **C**. Compounds of general formulae **v** and **vi** may be prepared via acid or base mediated ring closure according to process **D**. Compounds **vii**, **viii** may be prepared from compounds **v**, **vi** in process **E** via an acid or base mediated alkylation, acylation, retroaldol trapping, amination, amidation, oxidation, reduction, protection, or deprotection. A suitable protecting group can be selected by those skilled in the art. Protecting groups are selected so that they are suitable for the depicted transformations and can be removed following the synthesis with little or no loss of yield. The introduction and selective removal of protecting groups are taught in Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons (1991). Alternatively, any of these steps (A-E) may be performed in a different order, or with some steps removed or slightly altered.

Scheme 1: Preparation of Esters (2-4):



Example 1, Preparation of Methylester (2):

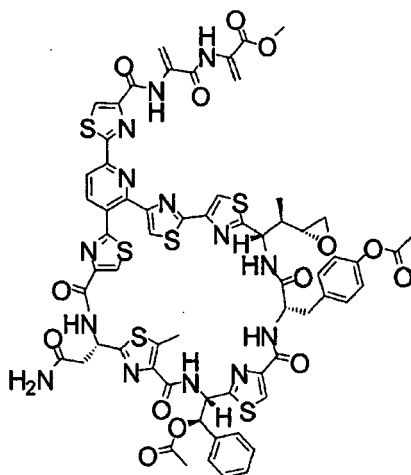
69



(2)

To a solution of acid (1, 45 mg, 0.747 mmol) in DMF (1 mL) is added Cs_2CO_3 (10 mg) and iodomethane (30 μL , 1.5 M solution in DMF). The solution is stirred at RT for 1 h, MeOH is added (3 mL) and the reaction is concentrated. The crude residue is purified by preparative TLC (5% MeOH/DCM) to furnish 5.5 mg of ester 2. LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 1353$, $R_t = 1.49$ min (method 1).

Example 2, Preparation of Methylester (3):

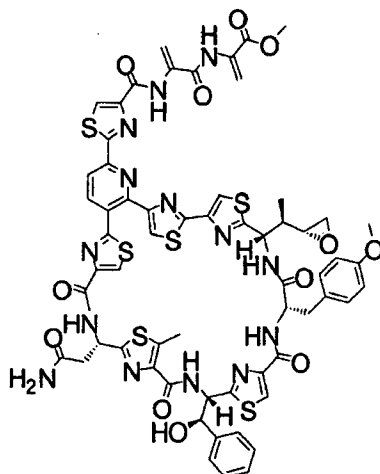


(3)

To a solution of methylester (2, 16 mg, 0.0111 mmol) in DCM (10 mL) is added triethylamine (10 μL), DMAP (cat.) and acetic anhydride (30 μL). The solution is stirred at RT for 2 h and concentrated. The crude

residue is purified by preparative TLC (5% MeOH/DCM) to afford 10 mg of product (3). LC/MS: $[M+2H]^+$ 1438, R_t = 1.64 min (method 1).

Example 3, Preparation of Methylester (4):

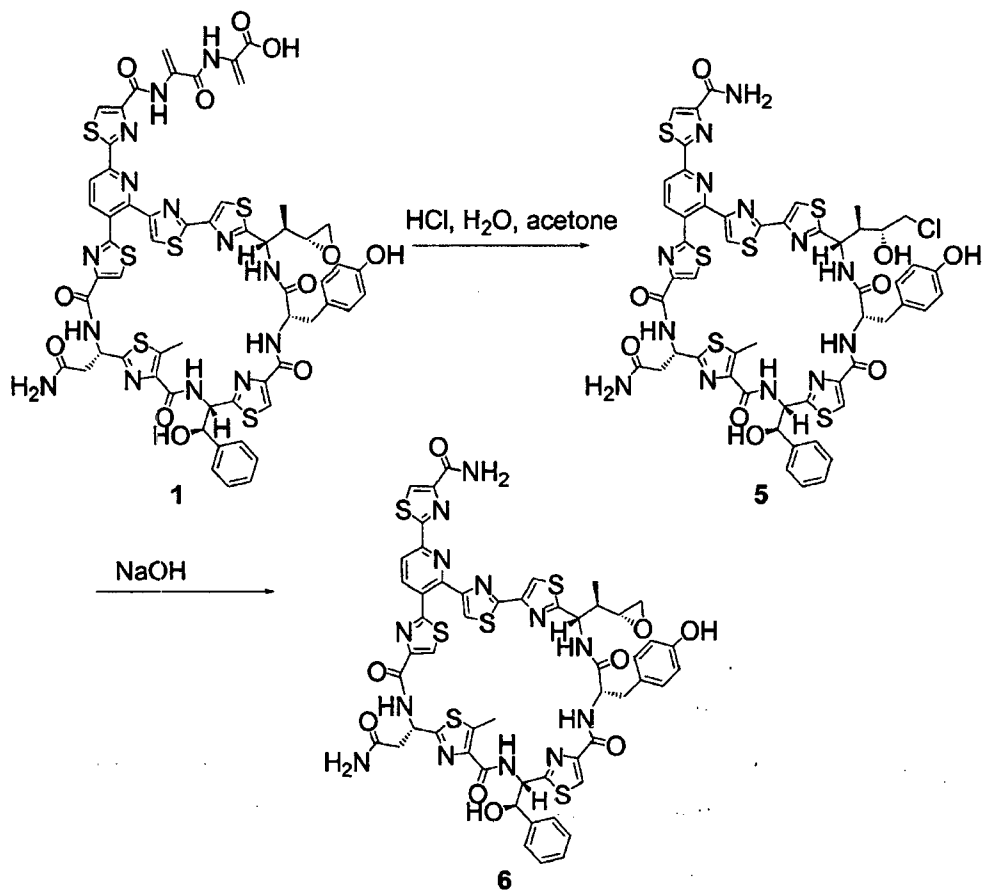


(4)

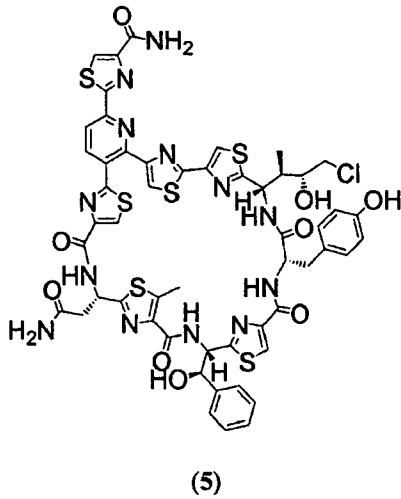
To a solution of acid (1, 200 mg, 0.149 mmol) in acetone (50 mL), and H₂O (10 mL) is added cesium carbonate (50 mg) and iodomethane (10 μ L). The reaction is stirred for 12 h at RT and iodomethane (10 μ L) is added, and the reaction is stirred for 12 h further. The reaction is concentrated and purified by flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM) then preparative thin layer chromatography (5% MeOH/DCM) which affords 5 mg of 4. LC/MS $[M+2H]^+$ 1368, R_t = 1.58 min, (method 1).

Scheme 2, Preparation of Amides (5, 6):

71

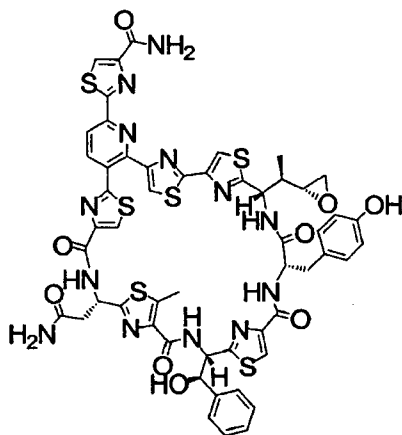


Example 4, Preparation of Chlorohydrin (5):



To a solution of acid (**1**, 145 mg, 0.1083 mmol) is added 50 μ L of concentrated aq HCl (12 M). The flask is sealed, heated to 50 $^{\circ}$ C, and stirred for 1 h. The reaction is concentrated and purified by preparative TLC (10% MeOH/EtOAc) which affords 5 mg of chlorohydrin **5**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1236, R_t = 1.17 min, (method 1).

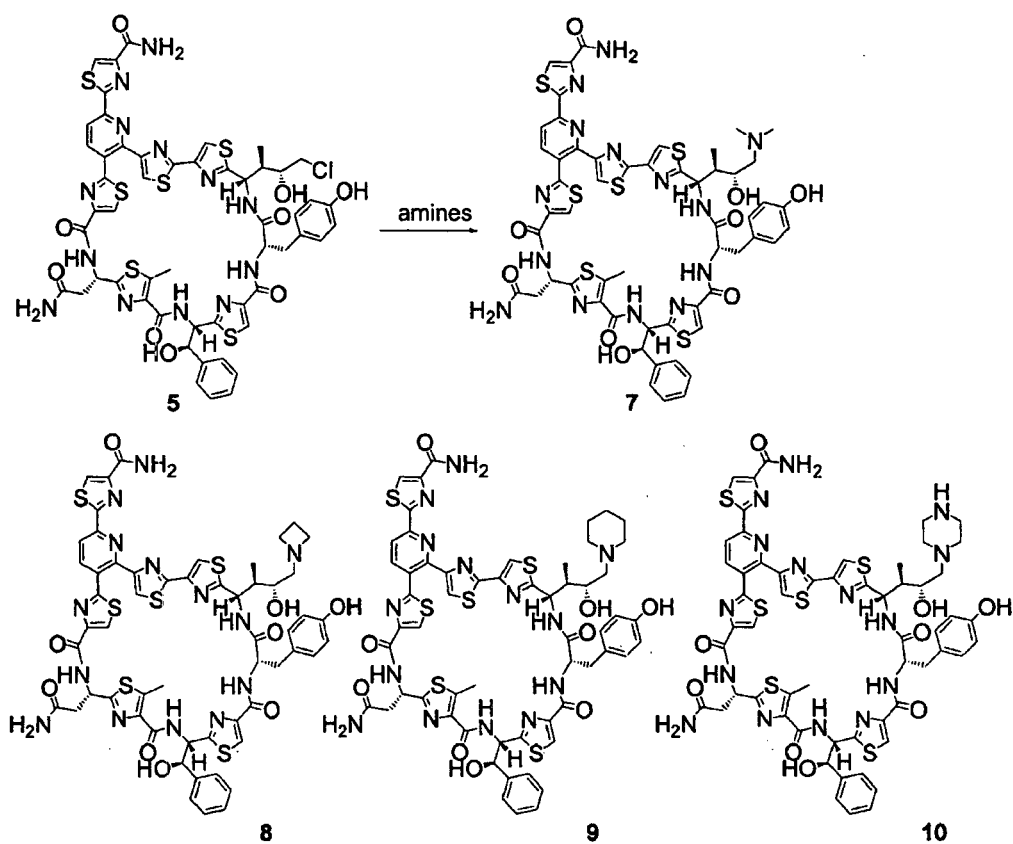
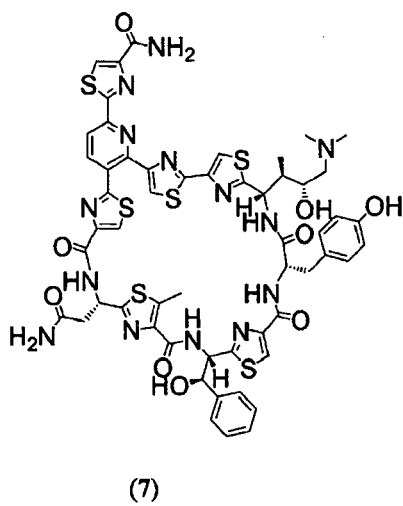
Example 5, Preparation of Epoxide (6):



(6)

To a solution of chlorohydrin (**5**, 100 mg, 0.0809 mmol) in MeOH (50 mL) is added sodium hydroxide (s, 50 mg) and H₂O (20 mL). The reaction is stirred at RT for 1 h and then concentrated. The crude residue is purified by preparative TLC (10% MeOH/DCM) which affords 10 mg of epoxide **6**. LC/MS: [M+2H]⁺ 1201, R_t = 1.10 min (method 1).

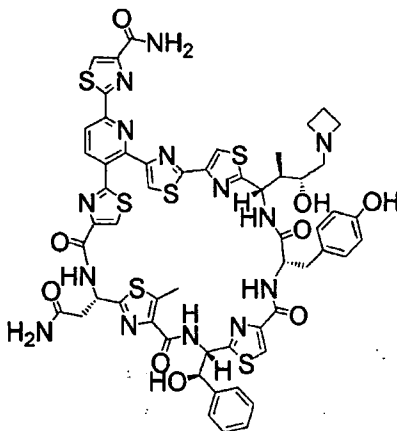
73

Scheme 3, Preparation of Amines (7-10):**Example 6, Preparation of Amine (7):**

71

To a suspension of chlorohydrin (**5**, 105 mg, 0.0848 mmol) in THF (10 mL) is added sodium perchlorate (8 mg, 0.0848 mmol) and dimethylamine (212 μ L, 2.0 M solution in THF, 0.424 mmol). The reaction is heated to 50 °C. After 2 h, 1 eq of perchlorate and 5 eq of amine are added. The reaction is stirred for 12 h and is concentrated onto SiO₂. The crude material is purified via flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM, then 0-10% MeOH/DCM + 0.1% NH₄OH) which affords 29 mg of amine **7**. LC/MS: [M+H]⁺ 1245, R_t = 0.69 min (method 1).

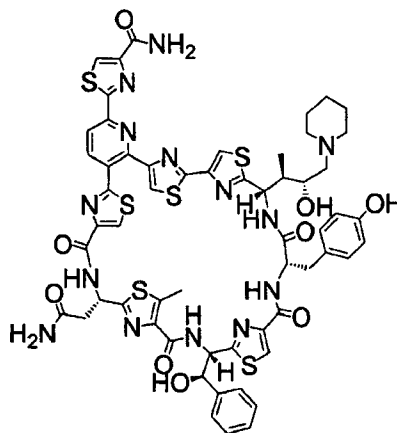
Example 7, Preparation of Amine (8):



(8)

Compound 8 is prepared as described in **example 6**. LC/MS: [M+H]⁺ 1257, R_t = 0.82 min (method 1).

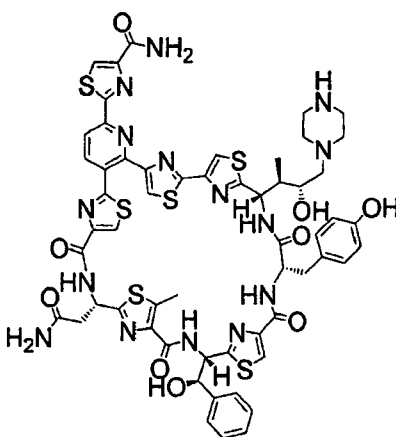
Example 8, Preparation of Amine (9):



(9)

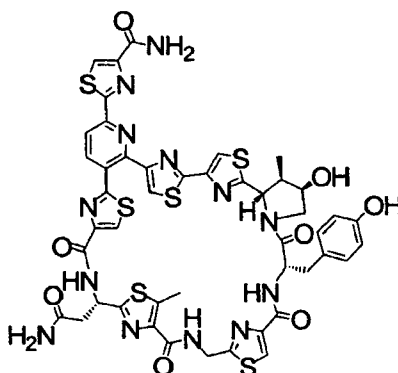
Compound 9 is prepared as described in **example 6**. LC/MS: [M+H]⁺ 1285, R_t = 0.87 min (method 1).

75

Example 9, Preparation of Amine (10):

(10)

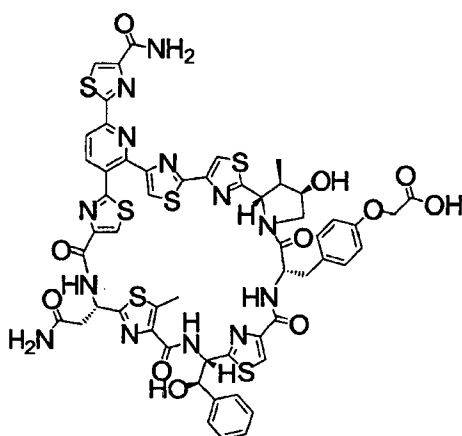
Compound 10 is prepared as described in **example 6**. LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1286, $R_t = 0.79$ min (method 1).

Example 10, Preparation of Pyrrolidine (11):

(11)

To a suspension of the chlorohydrin (100 mg, 0.0808 mmol) in acetone (5 mL) is added ammonium hydroxide (500 μL , sat. aq). The reaction is sealed and stirred for 12 h at 65 $^{\circ}\text{C}$. The reaction is concentrated and purified by HPLC (method 1) which affords 20 mg **compound 11**. LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1094, $R_t = 0.99$ min (method 1).

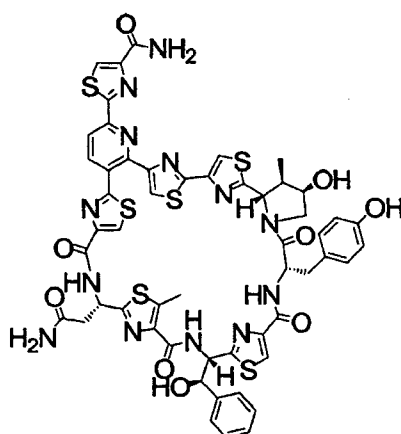
Example 11, Preparation of Carboxylic acid (12):



(12)

To a suspension of the chlorohydrin (**5**, 115 mg, 0.0929 mmol) in THF (50 mL) is added sodium hydride (50 mg, 60% dispersion, 1.25 mmol) then *t*-butylbromoacetate (50 μ L, 0.197 mmol). The reaction is stirred at RT for 8 h and concentrated onto SiO₂. Purification by flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM, then 0-10% MeOH/DCM + 1% AcOH) then HPLC (method 1) affords 10 mg **compound 12**. LC/MS: [M+H]⁺ 1258, R_t = 0.81 min (method 1).

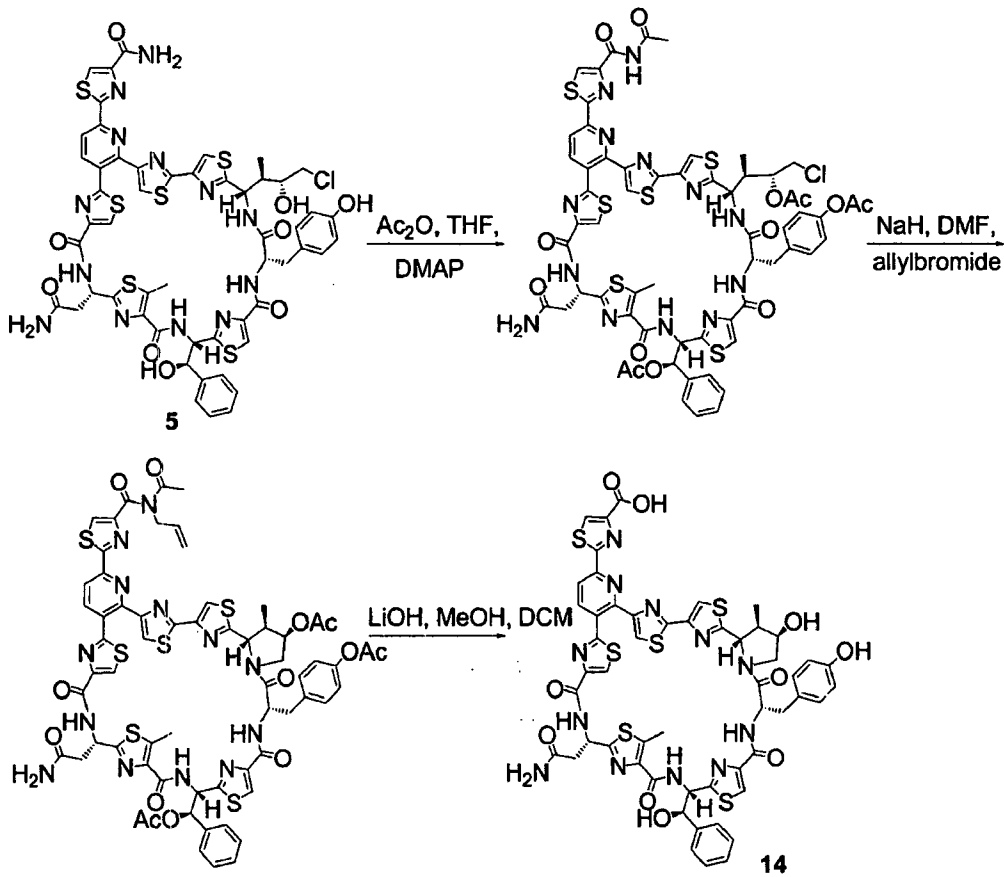
Example 12, Preparation of Pyrrolidine (**13**):



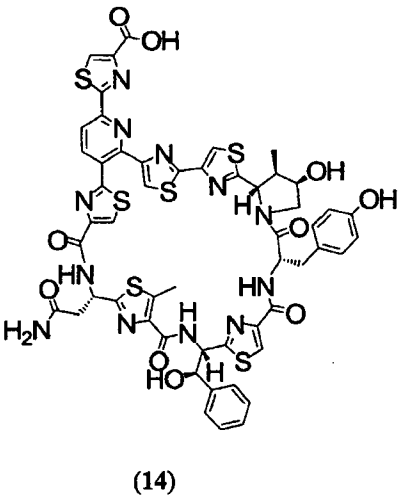
(13)

To a suspension of the chlorohydrin (**5**, 100 mg, 0.808 mmol) in THF (50 mL) is added DBU (30 μ L, 0.197 mmol). The reaction is stirred at RT for 3 h while dissolution occurs and then is concentrated onto SiO₂. Purification by flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM) affords 70 mg **compound 13**. LC/MS: [M+2H]⁺ 1201, R_t = 1.10 min (method 1).

Scheme 4, Preparation of Acid (14):



Example 13, Preparation of Acid (14):



Step 1:

To a solution of the chlorohydrin (**5**, 200 mg, 0.162 mmol) in THF (10 mL) is added DMAP (50 mg, 0.410 mmol) and acetic anhydride (200 μ L, 1.96 mmol). The solution is stirred at 60 °C for 72 h and concentrated onto SiO₂. Flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM) affords 70 mg of the imide triacetate. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1405, R_t = 1.56 min. (method 1).

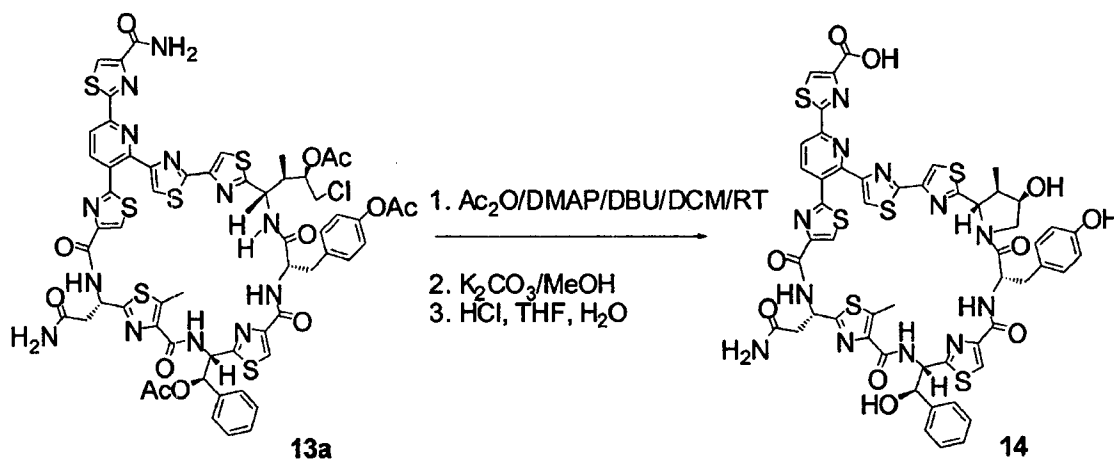
Step 2:

To a solution of the imide-triacetate (175 mg, 0.125 mmol) in DMF (2 mL) is added allylbromide (100 μ L). The reaction is cooled to -10 °C and sodium hydride is added (50 mg, 1.25 mmol). The reaction is warmed to 0 °C and the reaction stirs for 12 h at 0 °C. The reaction is diluted with H₂O and ethyl acetate. The aq. layer is extracted 3x with ethyl acetate and the combined organic extracts are washed with H₂O (5x). The organics are dried under MgSO₄, filtered, and concentrated which affords the crude allylimide. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1409, R_t = 1.66 min (method 1).

Step 3:

To a solution of the crude allylimide in MeOH/DCM (50 mL, 10:1) is added 50 μ L of saturated aq LiOH. The reaction stirs at RT for 12 h and is concentrated onto SiO₂. Flash chromatography (gradient elution: 0-10 % MeOH/DCM + 0.1 % AcOH) followed by reverse phase flash chromatography (gradient elution: 20-60 % MeCN/H₂O) affords 13 mg of **compound 14**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1201, R_t = 1.01 min. (method 1).

Scheme 4a:



Alternative synthesis (scheme 4a):

Steps 1, 2:

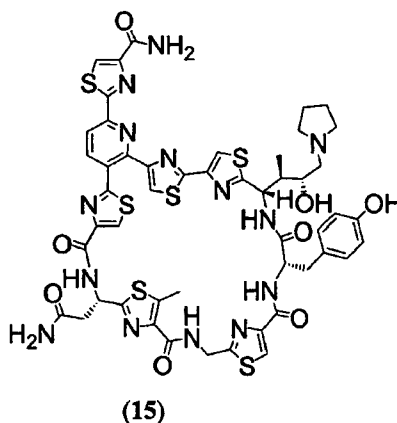
A

To a mixture of **compound 13a** (9.5 g), DMAP (0.35 g), Ac₂O (7.2 mL) in DCM (300 mL) is added DBU (8.6 mL) and stirred at RT. When the reaction is finished (~ 8 h, LC/MS), K₂CO₃ (10 g) and MeOH (300 mL) are added to the reaction mixture. When the reaction is finished (~ 16 h, LC/MS), the mixture is concentrated in vacuo to dryness (bath temp < 25 °C). Water (400 mL) is added and the resulting solid is filtered through a fritted glass funnel and washed with water. The filtercake is dried in vacuo for 12 h to provide 9.2 g of **compound 13**. LC/MS: [M+H]⁺ 1200, R_t = 1.22 min (method 13).

Step 3: Preparation of Acid (14):

To 18 g of **13** is added 94 mL of THF and 3 mL of conc. HCl in pressure bottle. The sealed bottle is heated to 100 °C and stirred for 3 days. After cooling to below 35 °C, additional 2 mL of conc. HCl is added. The sealed bottle is heated to 100 °C for another two days and cooled to room temperature. The mixture is transferred into 500 mL round-bottomed-flask and 40 g of silica gel is added. After concentration, the residue is divided into four portions. Flash chromatography (gradient elution: 0-20% MeOH/DCM with 1% acetic acid) affords 12 g of **14**. LC/MS: [M+H]⁺ 1201, R_t = 1.14 min (method 13).

Example 14, Preparation of Pyrrolidine (15):

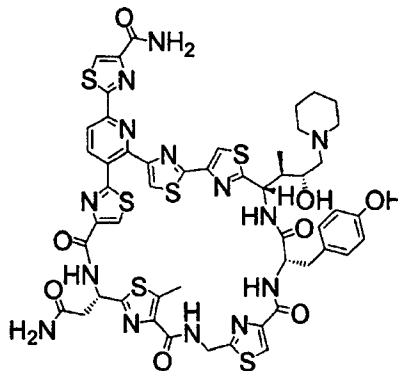


To a suspension of chlorohydrin (**5**, 100 mg, 0.081 mmol) in THF (15 mL) is added LiClO₄ (26 mg, 0.243 mmol) and pyrrolidine (34 uL, 0.405 mmol). The reaction is stirred at 50 °C for 12 h. The reaction is cooled to RT and concentrated onto silica gel for purification by flash chromatography (gradient elution: 0-10%



MeOH/DCM + 0.1% AcOH) then by HPLC (30-60% acetonitrile in H₂O + 0.1% TFA) furnishing 2.7 mg **compound 15** as the TFA salt. LC/MS: [M+H]⁺ 1165, R_t = 0.67 min (method 1).

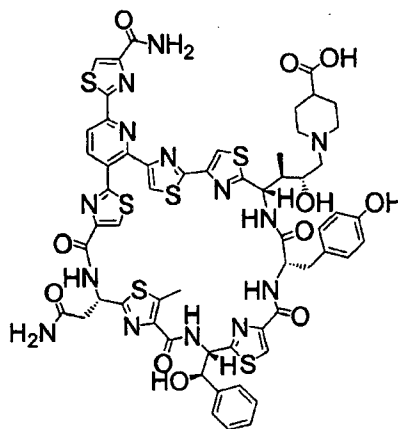
Example 15, Preparation of Piperidine (16):



(16)

Compound 16 is prepared as described in **example 14**. LC/MS: [M+H]⁺ 1179, R_t = 0.74 min (method 1).

Example 16, Preparation of Aminoacid (17):



(17)

Step 1:

To a suspension of chlorohydrin (**5**, 100 mg, 0.081 mmol) in THF (15 mL) are added LiClO₄ (26 mg, 0.243 mmol) and methyl isonipecotate (12.7 mg, 0.089 mmol). The reaction is stirred at 50 °C for 12 h. Additional methyl isonipecotate (11.6 mg, 0.081 mmol) is added to the reaction and stirring continues for 48 h. The

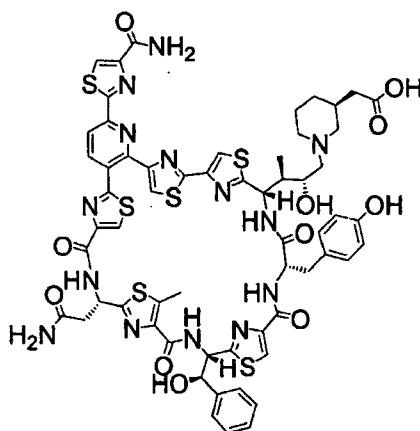
81

reaction is cooled to RT and concentrated onto silica gel for purification by flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM). LC/MS: $[M+H]^+$ 1343, R_t = 0.96 min (method 1).

Step 2:

The crude material is dissolved in MeOH (8 mL) and DCM (5 mL) and NaOH (s, 10 mg, 0.243 mmol) is added. The reaction is stirred at 30 °C for 12 h and is cooled to RT and concentrated onto silica gel for purification by flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM + 1% AcOH) followed by HPLC (30-70% acetonitrile in H₂O + 0.1% TFA) to afford 3.5 mg **compound 17**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1329, R_t = 0.78 min (method 1).

Example 17, Preparation of Amino-acid (18):

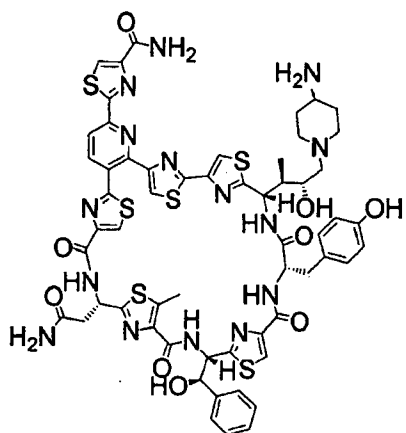


(18)

Compound 18 is prepared as described in **example 16**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1343, R_t = 0.79 min (method 1).

Example 18, Preparation of Amino-piperidine (19):

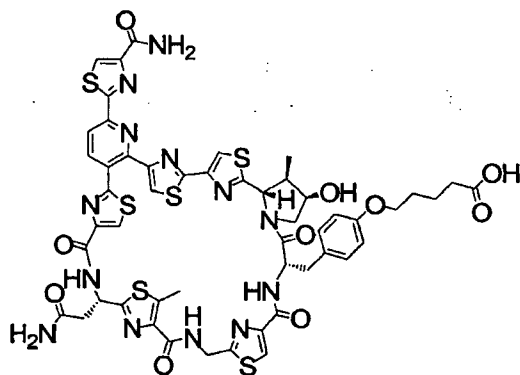
82



(19)

Compound 19 is prepared as described in example 14. LC/MS: $[M+H]^+$ 1300, R_t = 0.71 min (method 1).

Example 19, Preparation of Pyrrolidine acid (20):



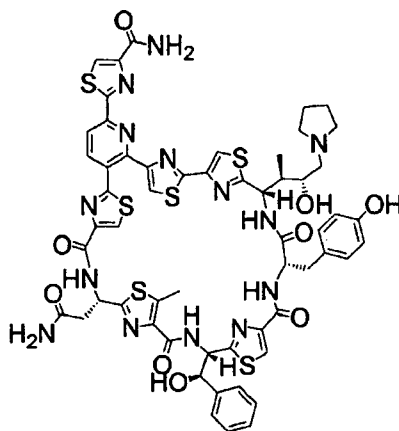
(20)

To a solution of chlorohydrin (5, 150 mg, 0.121 mmol) in DMF (10 mL) is added K_2CO_3 (25.1 mg, 0.182 mmol). The reaction is stirred at RT for 1 h, then methyl-5-bromovalerate (47.2 μ L, 0.242 mmol) is added and the reaction is heated to 35 °C for 2 h. Additional K_2CO_3 (0.242 mmol) and methyl-5-bromovalerate (47.2 μ L, 0.242 mmol) is added and the reaction is stirred for 16 h. The reaction is cooled to RT and H_2O (60 mL) is added. The resulting precipitate is filtered and dried in vacuo. The crude material is dissolved in MeOH (16 mL) and H_2O (4 mL). NaOH (s, 19.3 mg, 0.484 mmol) is added and the reaction is stirred at RT for 12 h. The reaction is concentrated onto silica gel for purification by flash chromatography (gradient elution: 0-10%

83

MeOH/DCM + 0.1% AcOH) followed by HPLC (35-70% acetonitrile in H₂O + 0.1% TFA) to afford 11 mg **compound 20**. LC/MS: [M+H]⁺ 1194, R_t = 0.97 min (method 1).

Example 20, Preparation of Pyrrolidine (21):



(21)

Step 1:

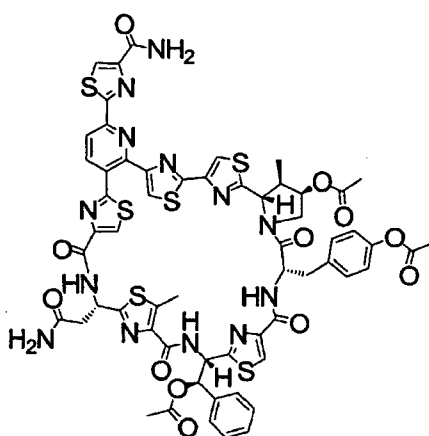
To a suspension of chlorohydrin (**5**, 500 mg, 0.404 mmol) in MeOH (50 mL) is added excess of saturated aq LiOH (1 mL) and reaction is stirred for 2 h at RT. The reaction is concentrated onto silica gel and purified by flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM) to furnish 450 mg of epoxide **6**. LC/MS: [M+H]⁺ 1200, R_t 1.12 min (method 1).

Step 2:

To a suspension of the epoxide (**6**, 150 mg, 0.125 mmol) in EtOH (20 mL) is added excess pyrrolidine (> 10 eq) and the reaction is heated to 70 °C for 16 h. The reaction is cooled to RT and concentrated onto silica gel. Purification by flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM) followed by reversed phase chromatography (C18 column, 30-70% acetonitrile in H₂O with 0.1% NH₄OH) furnishes 120 mg **compound 21**. LC/MS: [M+H]⁺ 1271, R_t = 0.77 min (method 1).

Example 21, Preparation of Triacetate (22):

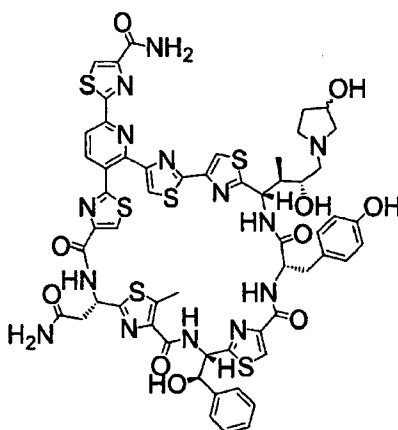
84



(22)

To a solution of chlorohydrin (**5**, 70 mg, 0.057 mmol) in THF (10 mL) is added acetic anhydride (100 μ L) and DMAP (20 mg). The reaction is stirred at RT for 2 h and is concentrated onto silica gel and purified by flash chromatography (gradient elution: 0-5% MeOH/DCM) to furnish 6.6 mg **compound 22**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1327, R_t = 1.36 min (method 1).

Example 22, Preparation of Pyrrolidine-alcohol (**23**):

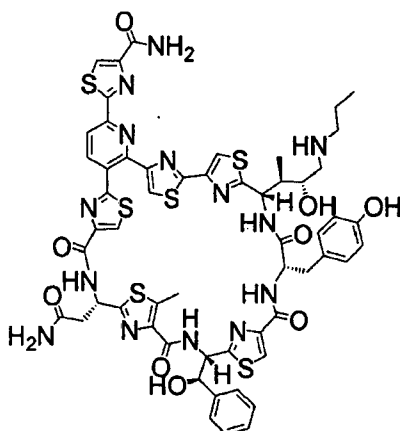


(23)

Compound 23 is prepared as described in **example 16**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1287, R_t = 0.69 min (method 1).

Example 23, Preparation of Propylamine (**24**):

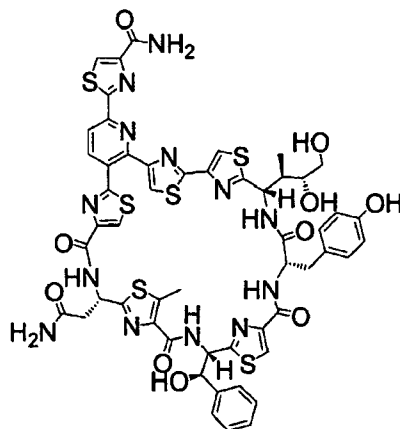
85



(24)

To a suspension of epoxide (6, 120 mg, 0.100 mmol) in EtOH (20 mL) is added an excess of propylamine. The reaction is heated to 70 °C in a sealed tube for 16 h. The reaction is cooled to RT and concentrated onto silica gel. Purification by flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM + 0.1% NH₄OH) followed by HPLC (30-60% acetonitrile in H₂O with 0.1% TFA) furnishes 5.4 mg **compound 24**. LC/MS: [M+H]⁺ 1259, R_t = 0.72 min (method 1).

Example 24, Preparation of Diol (25):

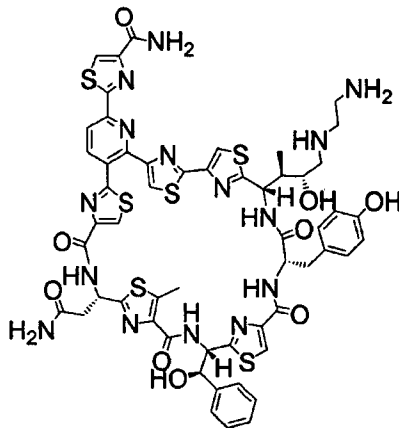


(25)

To a suspension of epoxide (6, 200 mg, 0.167 mmol) in MeOH (10 mL) and DCM (20 mL) is added TFA (5 mL). The reaction is sealed and stirred at RT for 16 h. The reaction is concentrated and purified by HPLC

(20-60% acetonitrile in H₂O with 0.1% TFA) to furnish 20 mg **compound 25**. LC/MS: [M+H]⁺ 1218, R_t = 0.89 min (method 1).

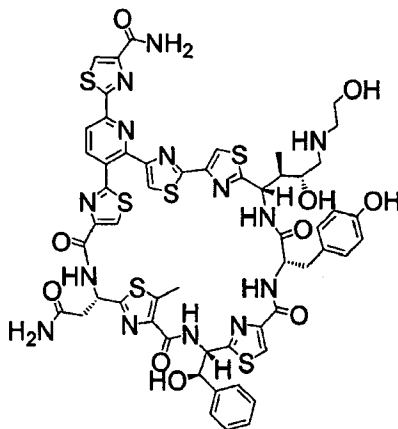
Example 25, Preparation of Diamine (26):



(26)

Compound 26 is prepared as described in **example 23**. LC/MS: [M+H]⁺ 1260, R_t = 0.67 min (method 1).

Example 26, Preparation of Amine (27):

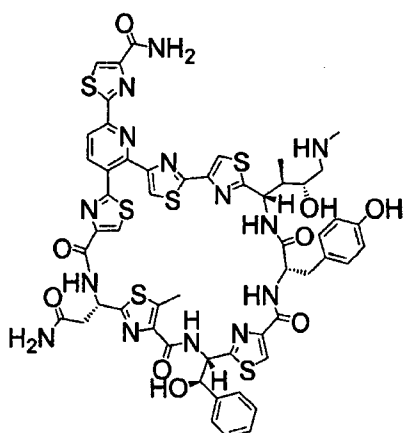


(27)

Compound 27 is prepared as described in **example 23**. LC/MS: [M+H]⁺ 1261, R_t = 0.69 min (method 1).

Example 27, Preparation of Amine (28):

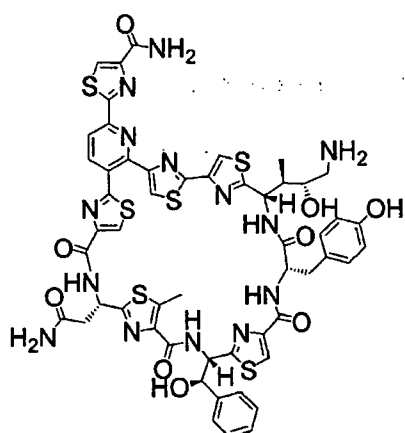
47



(28)

Compound 28 is prepared as described in example 23. LC/MS: [M] 1230, R_t = 0.53 min (method 1).

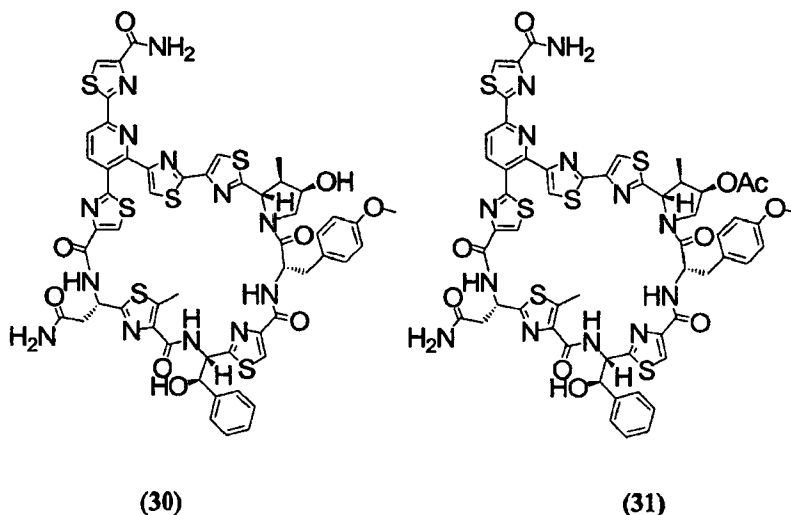
Example 28, Preparation of Amine (29):



(29)

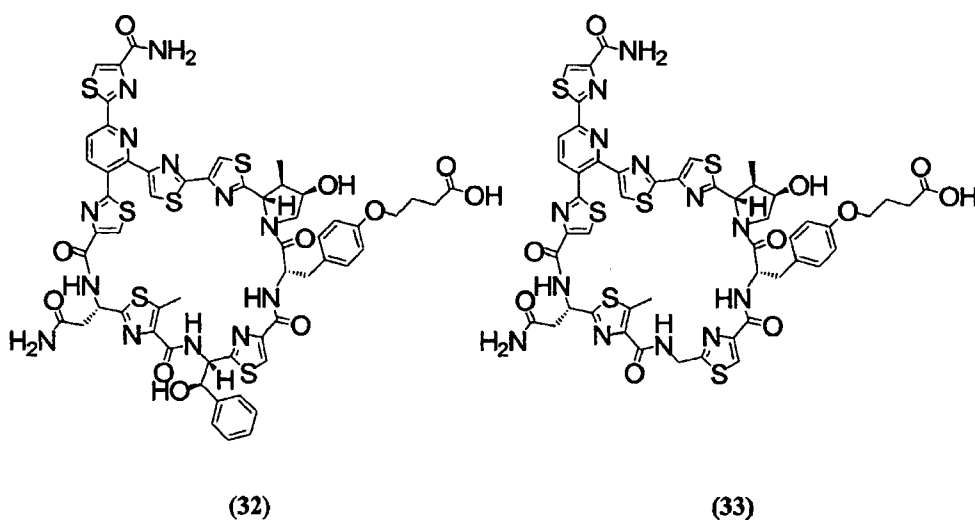
To a suspension of epoxide (6, 200 mg, 0.167 mmol) in EtOH (20 mL) is added ammonium hydroxide solution in H₂O (1:1, 1.2 mL). The reaction is heated to 60 °C in a sealed tube for 18 h. Additional ammonium hydroxide solution (2 mL) is added and the reaction is heated to 70 °C for 12 h. The reaction is cooled to RT and concentrated onto silica gel. Purification by flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM + 0.1% NH₄OH) followed by HPLC (25-60% acetonitrile in H₂O with 0.1% NH₄OH) furnishes 21 mg compound 29. LC/MS: [M+H]⁺ 1217, R_t = 0.66 min (method 1).

88

Example 29, Preparation of Methylethers (30, 31):

To a solution of pyrrolidine (**13**, 214 mg) in DMF (7 mL) is added cesium bicarbonate (103 mg, 0.316 mmol), and MeI (10 μ L, 0.16 mmol). The reaction slowly progresses to 50% completion (LC/MS), and is cooled to 0 °C and stored for 12 h. Upon warming to 40 °C no further reaction is observed. Water (20 mL) is added and the resulting white precipitate is filtered. The crude white solid is then resubjected to the above conditions (85% completion via LC/MS). Water (20 mL) is added to the reaction mixture, and the resulting precipitate is filtered. Excess iodomethane is removed from the crude mixture in vacuo. To a solution of the crude methylether in DMF (7 mL) is added acetic anhydride (200 μ L, >100 eq) and DMAP (cat). The reaction mixture stirs for 12 h. Pyridine (2 mL) is added to the reaction mixture, and the reaction is stirred 1 h. Water (20 mL) is added, and the resulting white precipitate is filtered. The product is purified via flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM) then HPLC (40-70% acetonitrile/water + 0.1% NH_4OH) to separately furnish **compounds 30** and **31**. **Compound 30**, LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1214, R_t = 1.2 min (method 1). **Compound 31**, LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1256, R_t = 1.3 min (method 1).

Example 31, Preparation of Acids (32, 33):



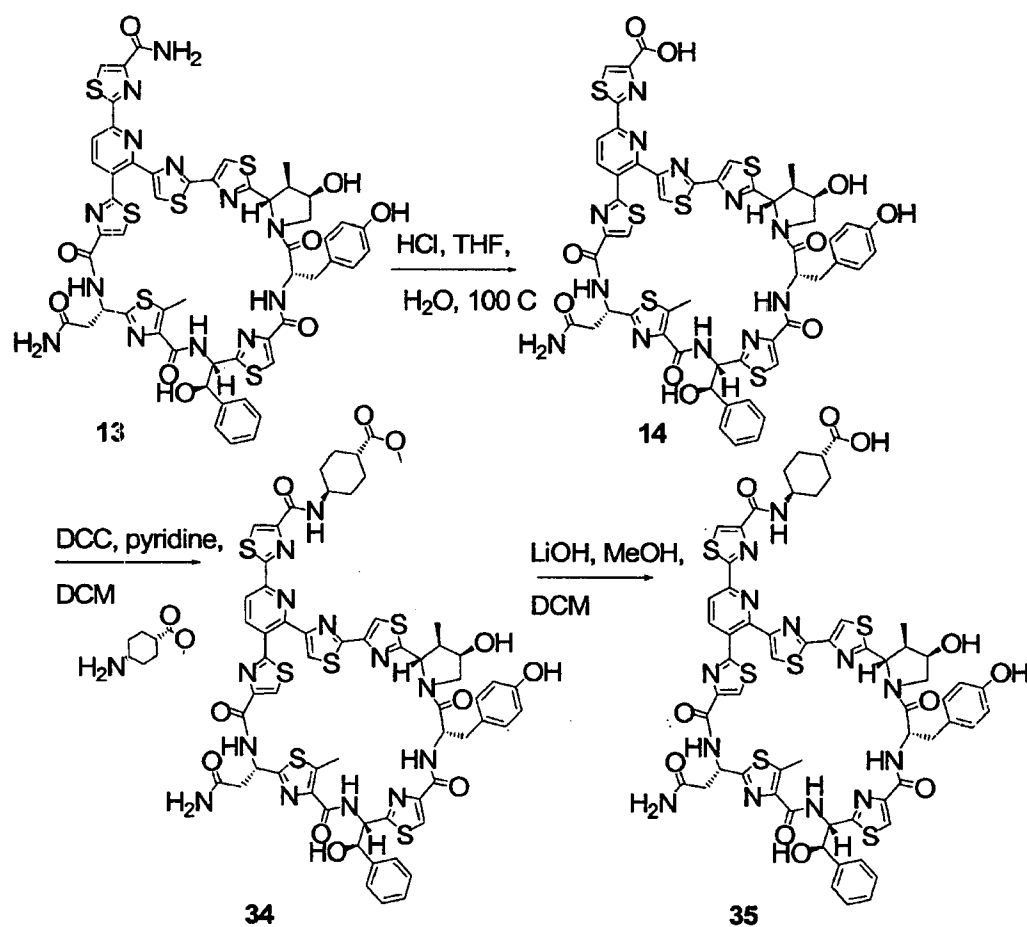
Step 1:

To a solution of pyrrolidine (**13**, 150 mg, 0.125 mmol) in DMF (2 mL) is added cesium carbonate (50 mg, >100 eq) and 4-bromobutyric acid methyl ester (10 μ L, >10 eq). The reaction is stirred at 35 °C for 48 h. Water (20 mL) is added and the precipitate is filtered.

Step 2:

To a solution of the ether precipitate from step 1 in a 1:1:1 solution of THF/MeOH/water (40 mL) is added aq LiOH (4 N, 0.5 mL, >100 eq). Ammonium chloride (2 mL, saturated aq) is added to quench the reaction, and the mixture is concentrated onto silica gel. The crude mixture is purified via flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM) to separately afford **compounds 32** and **33**. **Compound 32** is then further purified via HPLC (method 6) to furnish a white solid. LC/MS: $[M+H]^+$ 1286, R_t = 0.99 min (method 1). **Compound 33** is further purified via HPLC (method 1) to afford a white solid. LC/MS: $[M]$ 1179, R_t = 0.95 min (method 1).

Scheme 5, Preparation of Amides 34, 35



Step 1:

To a suspension of pyrrolidine 13 (100 mg, 0.0833 mmol) in THF (5 mL) in a glass reinforced sealed tube is added concentrated aq HCl (12 M, 100 μ L). The suspension is sonicated for 5 min and sealed. The mixture is heated to 100 °C and stirs for 12 h. The mixture is mounted onto SiO₂ and purified by flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM) which affords 70 mg of acid 14.

Step 2:

To a solution of acid 14 (70 mg, 0.0583) in DCM (10 mL) is added *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (92 mg, 0.1746 mmol, immobilized on polystyrene, 1.9 mmol/g), *trans*-4-amino-cyclohexylcarboxylic acid methyl ester hydrochloride (14 mg, 0.0873 mmol), and pyridine (30 μ L). Alternatively, TBTU, HATU and other amino-acid coupling conditions may be used in the coupling reaction. The reaction is stirred for 12 h and is

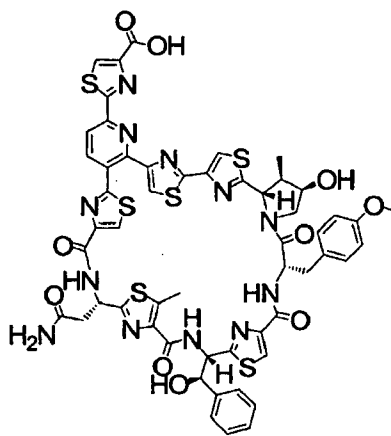
91

mounted onto SiO₂. Flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM) affords 25 mg of the amide **34**. LC/MS: [M+H]⁺ 1340, R_t = 1.43 min (method 1).

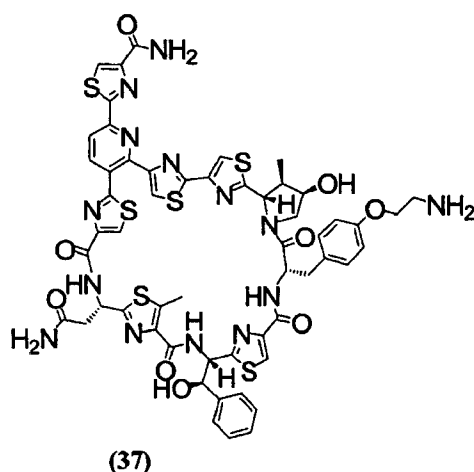
Step 3:

To a solution of amide **34** (25 mg, 0.0089 mmol) in DCM (10 mL) and MeOH (5 mL) is added LiOH (50 uL, saturated aq solution). The reaction stirs at RT for 6 h and is mounted onto SiO₂ and filtered through a SiO₂ plug (10% MeOH/DCM + 0.1% AcOH) which results in the recovery of 18 mg of crude acid. The crude acid is then purified via preparatory TLC (10% MeOH/DCM) which affords 8 mg of acid **35**. LC/MS: [M+H]⁺ = 1326, R_t = 1.17 min (method 1).

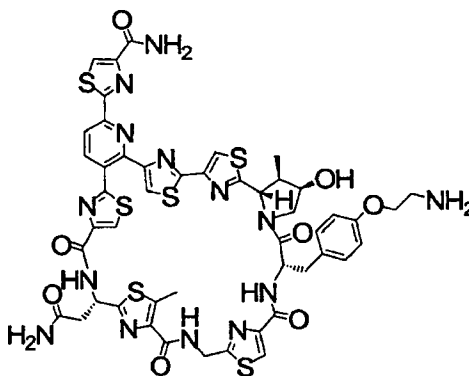
Example 33, Preparation of Acid (36):



92



(37)



(38)

Step 1:

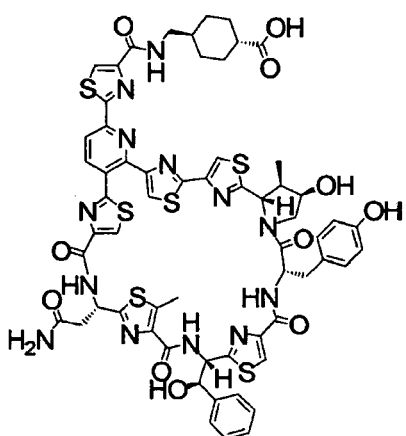
To a solution of the pyrrolidine (13, 300 mg, 0.20 mmol) in DMF (10 mL) at 0 °C is added 2-(boc-amino) ethyl bromide (224 mg, 1.0 mmol) then Cs₂CO₃ (800 mg, 2.5 mmol). The reaction is allowed to warm to RT. Excess Cs₂CO₃ (800 mg, 2.5 mmol) and 2-(boc-amino) ethyl bromide (224 mg, 1.0 mmol) are added. Water (100 mL) is added and the products are collected via filtration.

Step 2:

To a solution of the crude boc protected amine (contaminated with the benzaldehyde elimination byproduct) in DCM (30 mL) is added TFA (5 mL). Upon completion of the deprotection, the mixture is concentrated onto silica gel and purified via flash chromatography (gradient elution 0-10 % MeOH/DCM, then 2% NH₄OH, in 15% MeOH/DCM.). Final purification is performed via HPLC yielding 37, LC/MS: [M+H]⁺ 1243, R_t = 0.8 min (method 1), and 38, LC/MS [M+H]⁺ 1137, R_t = 0.7 min (method 1).

Example 35, Preparation of Acid (39):

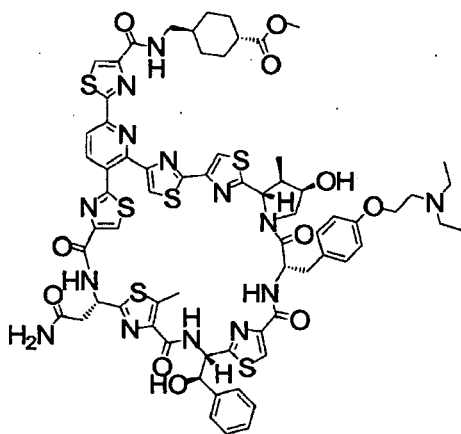
93



(39)

Compound 39 is prepared as described in scheme 5. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1341, R_t = 1.1 min (method 1).

Example 36, Preparation of Amino-ester (40):

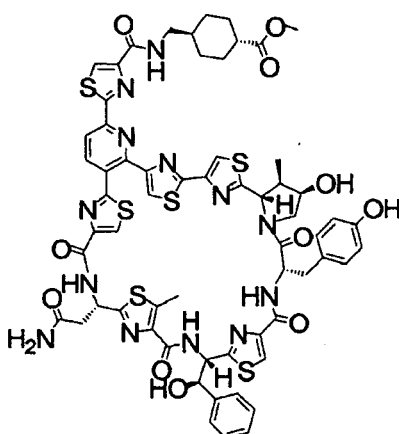


(40)

Compound 40 is prepared as described in scheme 5 and example 34. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1454, R_t = 1.1 min (method 1).

Example 37, Preparation of Ester (41):

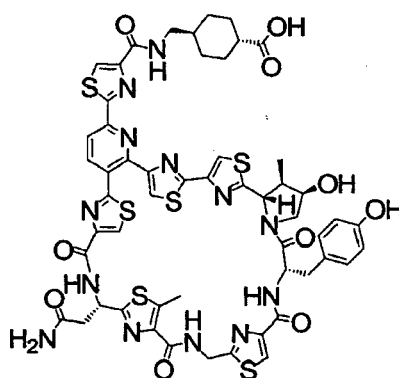
94



(41)

Compound 41 is prepared as described in scheme 5. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1355, R_t = 1.3 min (method 1).

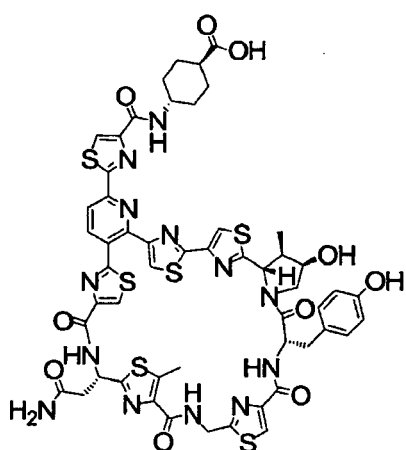
Example 38, Preparation of Acid (42):



(42)

Compound 42 is prepared as described in scheme 5. LC/MS: $[M+H]^+$ 1234, R_t = 1.05 min (method 1).

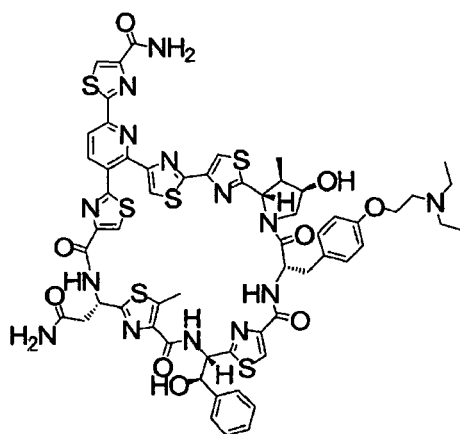
Example 39, Preparation of Acid (43):

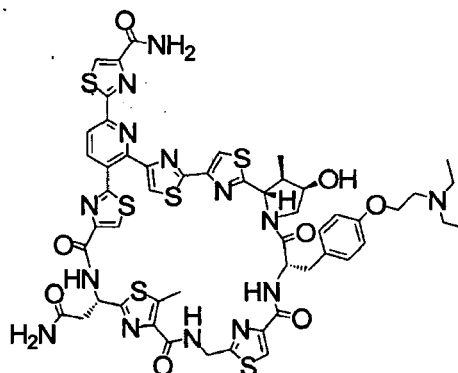
(43)

Compound 43 is prepared as described in scheme 5. LC/MS: $[M+H]^+$ 1220, R_t = 0.98 min (method 1).

Example 40, Preparation of amines (44, 45):



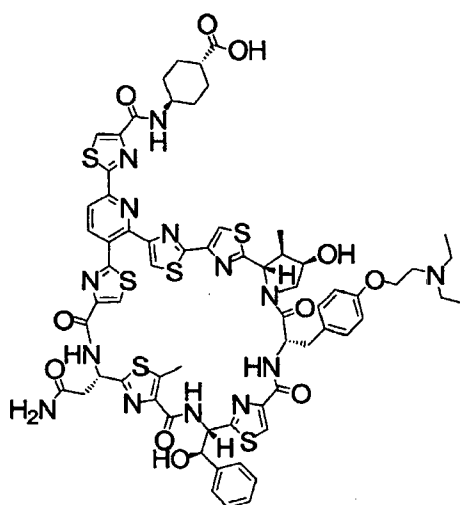
(44)



(45)

Compounds 44, 45 are prepared as described in example 34. Compound 44: LC/MS $[M+H]^+$ 1299, R_t = 0.9 min (method 1) Compound 45: LC/MS $[M+H]^+$ 1193, R_t = 0.8 min (method 1).

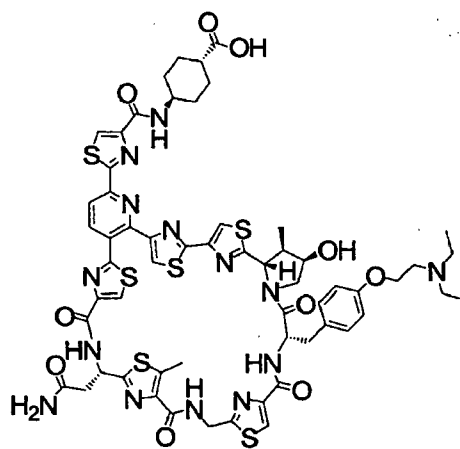
Example 41, Preparation of Amino-acid (46):



(46)

Compound 46 is prepared as described in **scheme 5** and in **example 34**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1425, $R_t = 0.94$ min (method 1).

Example 42, Preparation of Amino-acid (47):

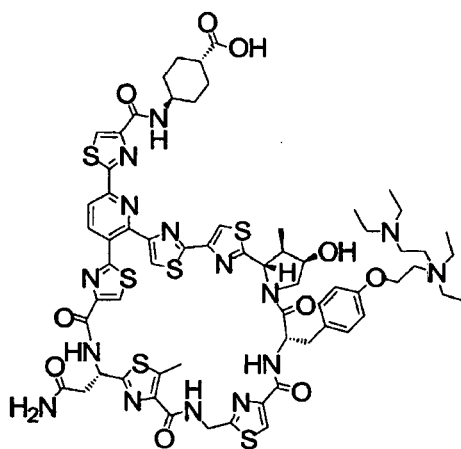


(47)

Compound 47 is prepared as described in **scheme 5** and in **example 34**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1319, $R_t = 0.92$ min (method 1).

Example 43, Preparation of Amino-acid (48):

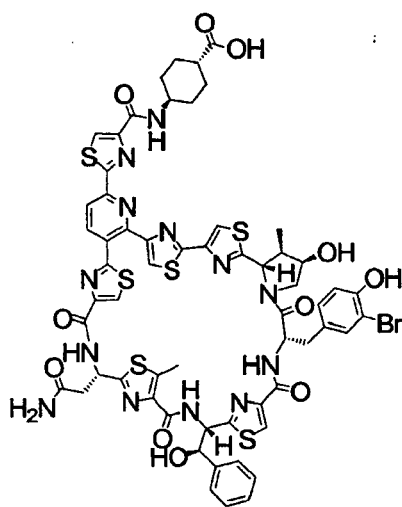
97



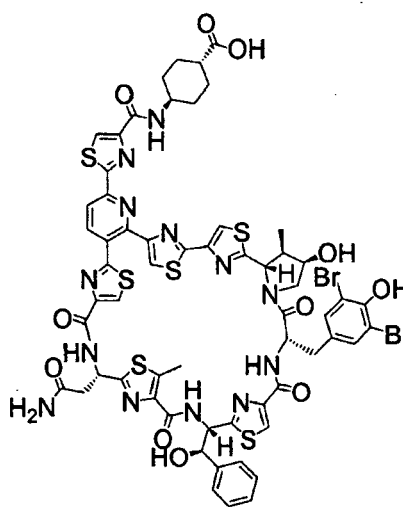
(48)

Compound 48 is prepared as described in **scheme 5** and in **example 34**. LC/MS: [M] 1418, $R_t = 0.96$ min (method 1).

Example 44, Preparation of Bromoacids (49, 50):



(49)



(50)

Step 1:

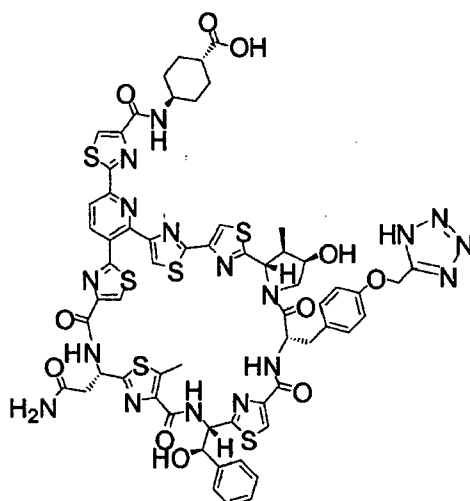
To a sonicated, -78 °C THF suspension of ester (100 mg **compound 34** in 10 mL THF) is added 100 μ L of bromine solution (prepared by adding 20 μ L bromine to 1 mL DCM). The reaction is monitored by LC/MS and is quenched at -78 °C by adding 1 g of SiO_2 . The solvents are removed in vacuo and the crude material is

eluted with 10 % MeOH in DCM. The crude material (a mixture of mono and di-brominated products) is carried on with no further purification.

Step 2:

To a solution of the crude bromination products (20 mL, 1:1 DCM/MeOH) is added LiOH (1 mL sat'd aq solution). The reaction stirs at RT for 6 h and is concentrated onto SiO₂ and is eluted with 10 % MeOH in DCM + 1% AcOH. The products are purified via HPLC (gradient elution: 55%-65% MeCN/H₂O + 0.1% TFA). **Compound 49:** LC/MS: [M+3H]⁺ 1406, R_t = 1.17 min (method 1). **Compound 50:** LC/MS: [M+5H]⁺ 1486, R_t = 1.22 min (method 1).

Example 45, Preparation of Tetrazole (51):

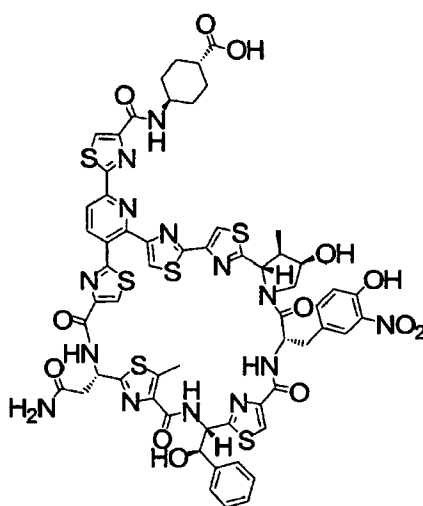


(51)

Compound 51 is prepared as described in **scheme 5** and in **example 34**. LC/MS: [M+3H]⁺ 1410, R_t = 0.86 min (method 1).

Example 46, Preparation of Nitroacid (52):

99



(52)

Step 1:

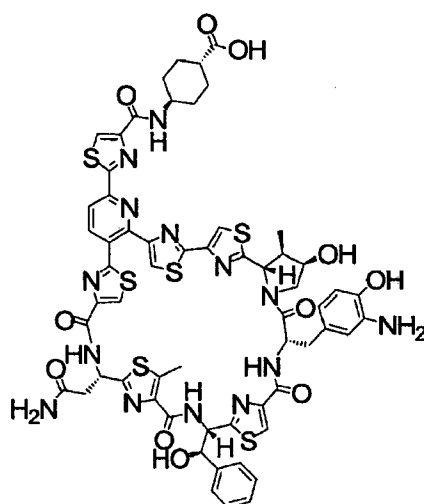
To a solution of the ester (34, 200 mg) in AcOH (5 mL) is added 300 μ L of 60% nitric acid. The reaction stirs for 20 min, 1 mL of sat'd aq bicarbonate solution is added, and 1 g of SiO₂. The solvents are removed in vacuo and the crude product is eluted through a short silica plug with 10% MeOH in DCM. The solvents are removed in vacuo and the crude nitro-ester is taken on with no further purification.

Step 2:

100 mg of the crude nitro ester is dissolved in MeOH/DCM (5mL, 1:1) and LiOH sat'd aq solution is added (150 μ L). After 5 h, 1 g SiO₂ is added and the solvents are removed in vacuo. The crude mixture is eluted through a short silica plug with 10% MeOH in DCM + 1% AcOH. The solvents are removed in vacuo and the crude nitro-acid is purified via HPLC (gradient elution: 55%-80% MeCN/H₂O + 0.1% TFA). LC/MS: [M+2H]⁺ 1372, R_t = 1.16 min (method 1).

Example 47, Preparation of Aniline-acid (53):

100



(53)

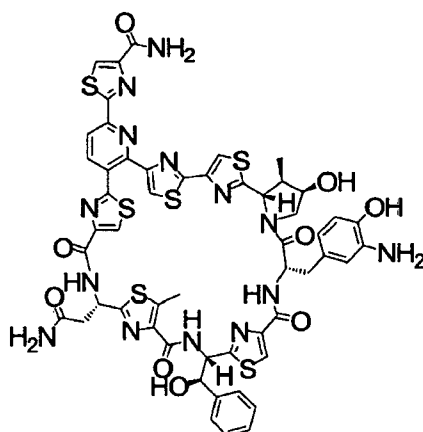
Step 1:

To a solution (10 mL DCM /MeOH, 1:1) of the nitro-ester (as prepared in **example 46**) is added 100 mg of Pd/C (10%). The suspension is evacuated of dissolved gases and backfilled with hydrogen via balloon (3x). The reaction is stirred at RT for 48 h and monitored by LC/MS. The mixture is then filtered through a pad of Celite (10% MeOH/DCM) and the resulting white solid is taken on to the next step with no further purification.

Step 2:

The crude ester is dissolved in 10 mL MeOH/DCM (2:1) and LiOH is added (150 μ L sat'd aq solution). After 5 h of stirring at RT, the reaction is concentrated onto SiO₂ and eluted through a short silica plug with 10% MeOH/DCM + 1% AcOH. The crude material is then purified by HPLC (gradient elution: 20-60% MeCN/H₂O + 0.1% TFA). LC/MS: [M+3H]⁺ 1343 (method 1), R_t = 11.86 min (LC).

Example 48, Preparation of Aniline (54):

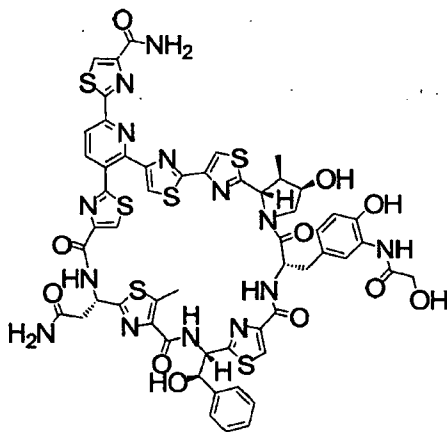


(54)

Compound 54 is prepared from pyrrolidine 13 according to the procedures described in example 47.

LC/MS: $[M+H]^+$ 1215, $R_t = 1.07$ min (method 1).

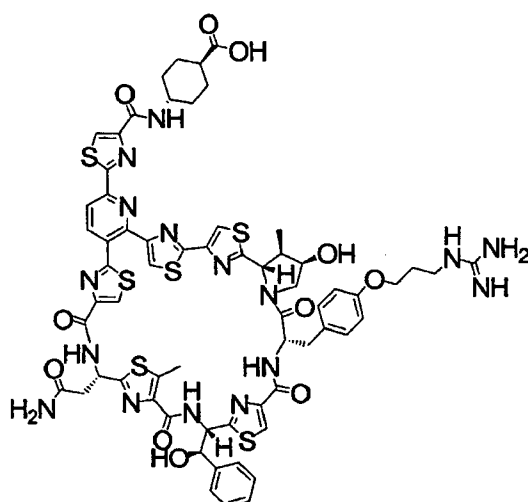
Example 49, Preparation of Alcohol (55):



(55)

Compound 55 is prepared from **compound 54** by dissolving the aniline in pyridine (200 mg in 10 mL) and adding 100 mg of TBTU and 25 mg of glycolic acid. The reaction stirs for 3 h at RT and is concentrated onto SiO₂. The crude alcohol is purified by flash chromatography (gradient elution 0-10% MeOH in DCM) and then HPLC (gradient elution: 35-55% MeCN in H₂O + 0.1% TFA). LC/MS: [M+H]⁺ 1273, R_t = 1.02 min (method 1).

102

Example 50, Preparation of Guanidine-acid (56):

(56)

Step 1:

To a solution of **compound 34** (1.0 g, 0.75 mmol) in DCM/DMF (5:1, 120 mL) is added acetic anhydride (0.5 mL, 10 eq) and DMAP (cat.). The DCM is removed under vacuum, and the product is precipitated upon addition of water (400 mL) to give the intermediate triacetate as an orange solid (780 mg). The triacetate is dissolved in DCM (2 mL). MeOH is added (20 mL), followed by HCl (conc. 100 μ L). The reaction is concentrated onto silica gel, and purified via flash chromatography (gradient elution 0-5 % MeOH/DCM) to provide a mixture of diacetate and starting material (1:1, 400 mg). $[M+H]^+$ 1424, R_f = 1.44 (method 1).

Step 2:

To a solution of the diacetate (600 mg, 0.42 mmol) in DMF is added 3-(boc-amino)propyl bromide (1.0 g, 4.22 mmol) and cesium carbonate (1.4 g, 4.22 mmol). The reaction is stirred for 12 h. The mixture is concentrated onto silica gel and purified via flash chromatography (gradient elution 0-10 % MeOH/DCM). To a solution of this crude mixture in DCM (20 mL) is added acetic anhydride (0.5 mL, >100 eq) and DMAP (cat). The solution is concentrated and placed under vacuum providing the boc-amino-diacetate.

Step 3:

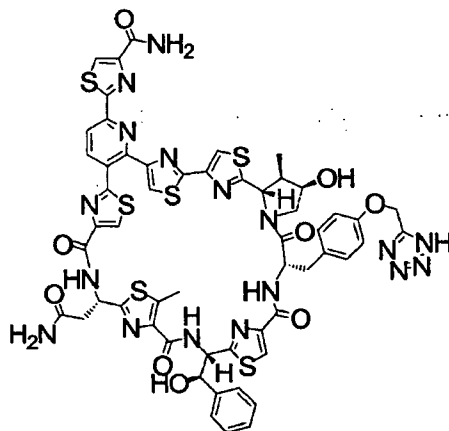
103

To a solution of the intermediate boc-amino-diacetate in DCM (10 mL) is added TFA (1 mL). After 1 hr the solution is concentrated onto silica gel and purified via flash chromatography (gradient elution 0-10 % MeOH/DCM) to provide amino-diacetate (200 mg).

Step 4:

To a solution of amino-diacetate (200 mg, 0.14 mmol) in DCM (10 mL) is added DIEA (0.5 mL) and 1-amidinopyrazol monohydrochloride (120 mg, 1.1 mmol). After the reaction is complete, DCM (10 mL), MeOH (10 mL), water (3 mL) and LiOH (4 mL) are added. The solution is concentrated onto silica gel and purified via flash chromatography (gradient elution 0-10 % MeOH/DCM), HPLC, then preparative TLC (10% MeOH/DCM). LC/MS: $[M+H]^+$ 1425, R_f = 0.82 (method 1).

Example 51, Preparation of Tetrazole (57):

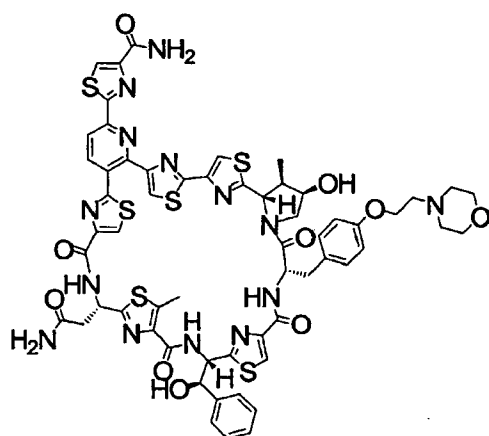


(57)

Compound 57 is prepared according to the procedures described in **example 34**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1282, R_f = 0.84 (method 1).

Example 52, Preparation of Morpholine (58):

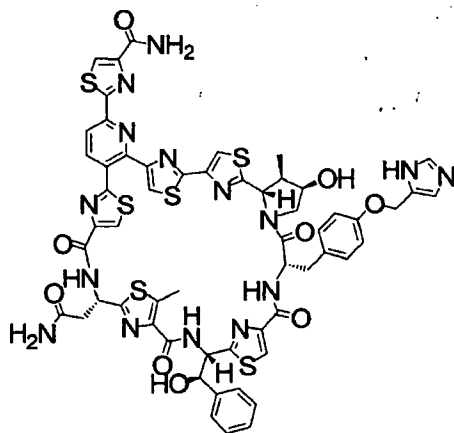
109



(58)

Compound 58 is prepared according to the procedures described in **example 34**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1313, R_f = 1.00 (method 1).

Example 53, Preparation of Imidazole (59):

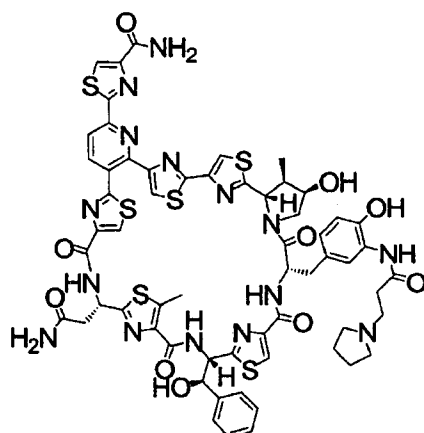


(59)

Compound 59 is prepared according to the procedures described in **example 34**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1280, R_f = 0.92 (method 1).

Example 54, Preparation of Pyrrolidine (60):

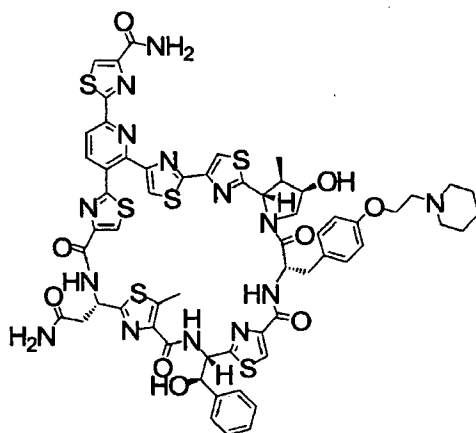
105



(60)

Compound 60 is prepared according to the procedures described in **example 49**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1341, R_f = 0.91 (method 1).

Example 55, Preparation of Piperidine (61):

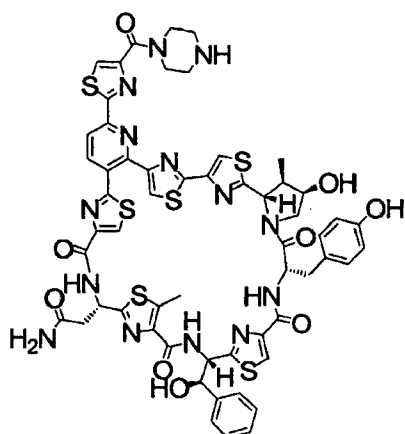


(61)

Compound 61 is prepared according to the procedures described in **example 34**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1311, R_f = 0.90 (method 1).

Example 56, Preparation of Amine (62):

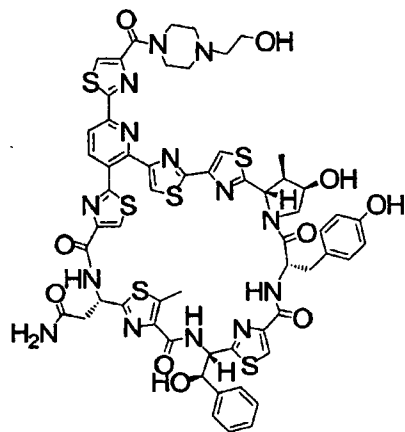
108



(62)

To a solution of **compound 14** (300 mg, 0.25 mmol) in pyridine (10 mL) is added piperazine hydrochloride (108 mg, 1.25 mmol) and TBTU (160 mg, 0.50 mmol). The solution is stirred for 12 h, then concentrated onto silica gel and purified via flash chromatography (gradient elution 0-20 % MeOH/DCM with 1% NH₄OH). Final purification via HPLC provides **compound 62**. LC/MS: [M+2H]⁺ 1270, R_t = 0.85 min (method 1).

Example 57, Preparation of Amine (63):

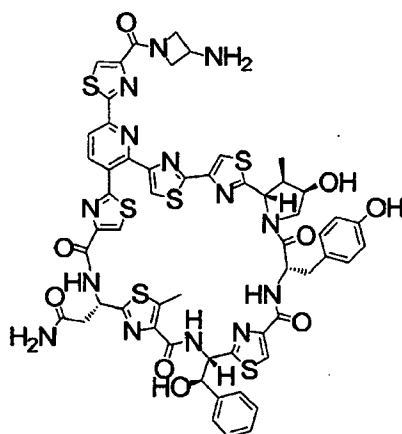


(63)

Compound 63 is prepared as described in **example 56**. LC/MS: [M+2H]⁺ 1314, R_t = 0.92 min (method 1).

Example 58, Preparation of Amine (64):

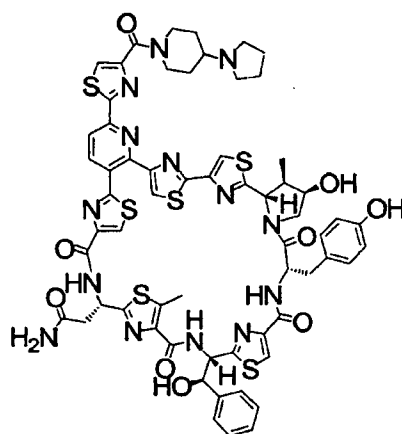
104



(64)

Compound 64 is prepared as described in example 56. LC/MS: $[\text{M}+2\text{H}]^+$ 1256, $R_t = 1.1$ min (method 1).

Example 59, Preparation of Amine (65):

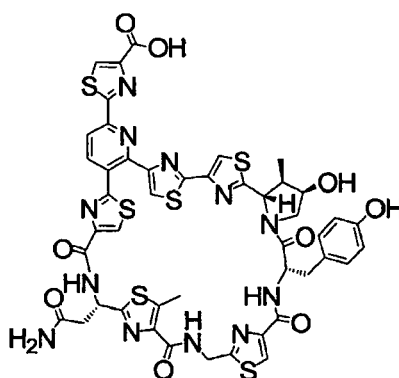


(65)

Compound 65 is prepared as described in example 56. LC/MS: $[\text{M}+2\text{H}]^+$ 1338, $R_t = 1.0$ min (method 1).

Example 60, Preparation of Acid (66):

108

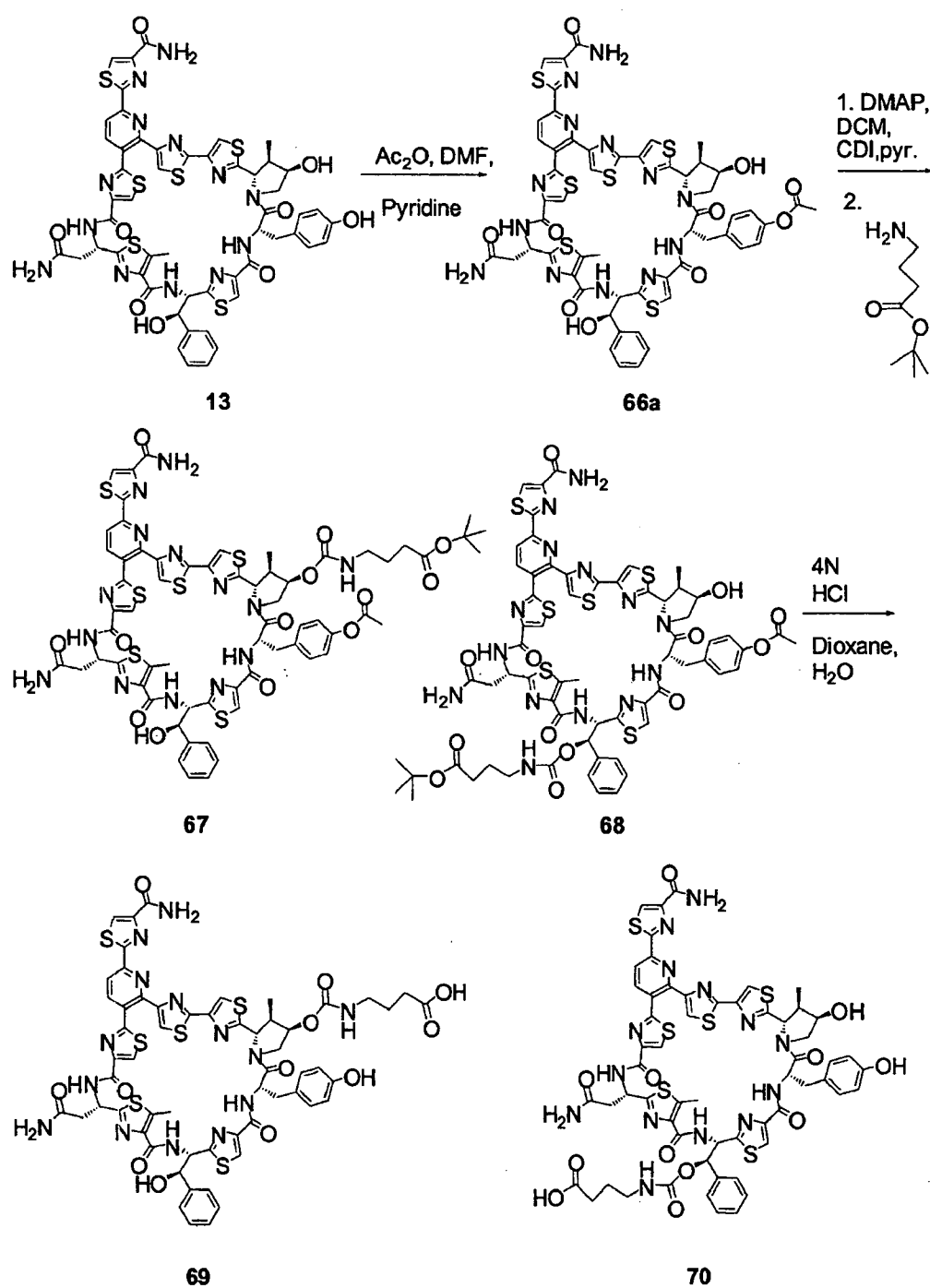


(66)

To a solution of pyrrolidine 13 (100mg in 80 mL DCM, 20 mL MeOH, 5 mL H₂O) is added 2 mL of saturated aq LiOH. The reaction is stirred at RT for 4 h. NaOH is added (50 mg, s), and the reaction stirs 12 h. The reaction is heated to 40 °C for 3 h and is concentrated onto SiO₂ and purified by flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM + 0.1% AcOH) then HPLC (gradient elution: 30-60% MeCN in H₂O + 0.1% TFA). LC/MS: [M+H]⁺ 1095, R_t = 0.94 min (method 1).

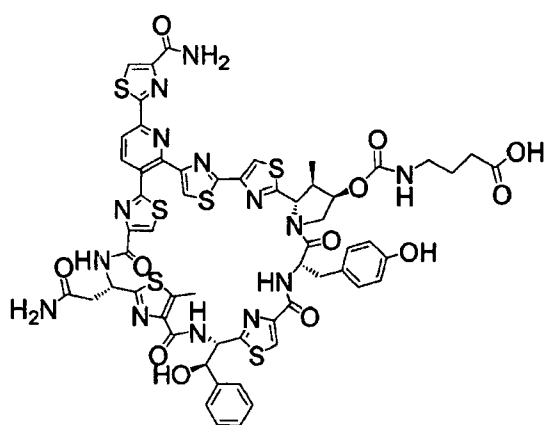
Scheme 6:

109

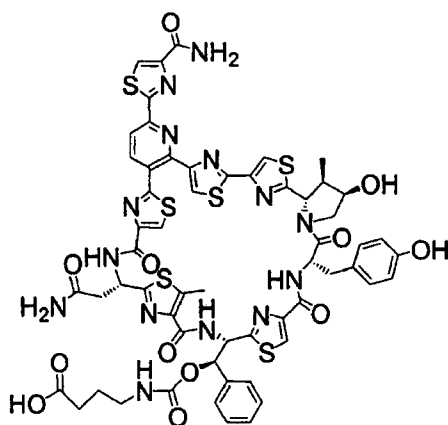


Example 61, Preparation of Acids (69, 70):

110



(69)



(70)

Step 1:

To a solution of **compound 13** (400 mg, 0.333 mmol) in pyridine (0.54 mL) and DMF (40 mL), is added acetic anhydride (34.6 μ L, 0.366 mmol). The reaction mixture is stirred at 0 °C for 3 h, and the reaction is quenched by MeOH. The reaction mixture is concentrated and the residue is purified by flash chromatography, (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM) to provide the desired monoacetate **66a**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1243, R_t = 0.61 (method 14).

Step 2:

To a solution of **compound 66a** (100 mg, 0.08 mmol) in DMF (0.7 mL), is added DMAP (19.7 mg, 0.161 mmol) and CDI (39 mg, 0.24 mmol). The reaction mixture is stirred at RT for 3 h. Pyridine is then added (0.08 mL) followed by the amine (47.5 mg, 0.24 mmol). The reaction is stirred at RT for 12 h. The reaction mixture is concentrated, the residue is purified by flash chromatography, eluting with MeOH/DCM (0-10%) to provide **compound 67** and **compound 68**. **67**: LC/MS: $[M+NH_4]^+$ 1445, R_t = 1.43 min. **68**: LC/MS: $[M+NH_4]^+$ 1445, R_t = 1.41 min (method 14).

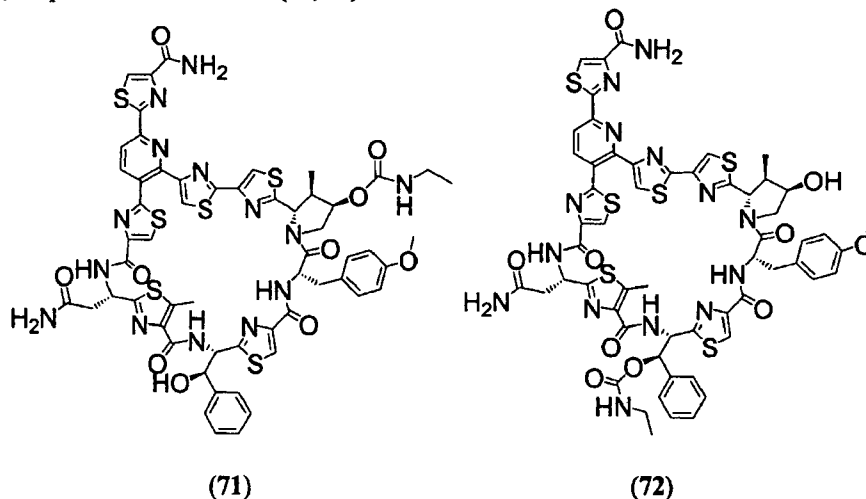
Step 3:

To a solution of **compound 67** (100 mg, 0.070 mmol) in DMF (3 mL), is added concentrated HCl (4 mL) and 4N HCl/dioxane (4 mL). The reaction is stirred at RT for 12 h. The reaction mixture is concentrated, and the residue is purified by HPLC (neutral conditions) to provide **compound 69**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1330, R_t = 1.21 min. **Compound 68** (80 mg, 0.056 mmol) is dissolved in DMF (2 mL) and concentrated HCl (1.5 mL), 4N

M

HCl/Dioxane (3 mL) and 3 drops of H₂O. The reaction is stirred at RT for 12 h. The reaction mixture is concentrated, and the residue is purified by HPLC (neutral condition) to provide **compound 70**. LC/MS: [M + 2H]⁺ 1330, R_t = 1.19 min (method 14).

Example 62, Preparation of Urethanes (71, 72):



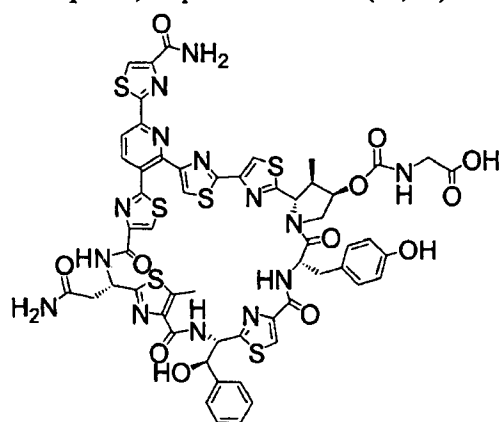
Step 1:

To a solution of the amide (**13**, 716 mg, 0.596 mmol) in methanol (6.4 mL) and dichloromethane (57 mL) are added *N,N*-diisopropylethylamine (1.04 mL, 5.96 mmol) and trimethylsilyldiazomethane (2 M in ether, 3.00 mL, 5.96 mmol) dropwise. The resulting mixture is stirred at RT for 12 h and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue is treated with dichloromethane (100 mL) and filtered to provide a white solid of the methyl ether (720 mg). LC/MS: [M+H]⁺ 1214, R_t = 1.28 min (method 13).

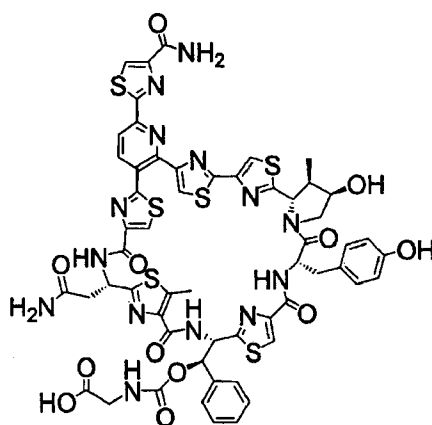
Step 2:

To a solution of the methyl ether (106 mg, 0.0873 mmol) in *N,N*-dimethyl formamide (1 mL), *N,N*-diisopropylethylamine (76 μ L, 0.437 mmol) and ethyl isocyanate (10 μ L, 0.131 mmol) is added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (13 μ L, 0.0873 mmol) dropwise at 0 °C. After 30 min at 0 °C, methanol (0.5 mL) is added and then concentrated under reduced pressure. The residue is purified via prep-TLC (10% MeOH/DCM) and HPLC to provide **compound 71** and **compound 72**. **Compound 71**: LC/MS: [M+H]⁺ 1285, R_t = 1.32 min (method 13). **Compound 72**: LC/MS: [M+H]⁺ 1285, R_t = 1.31 min (method 13).

112

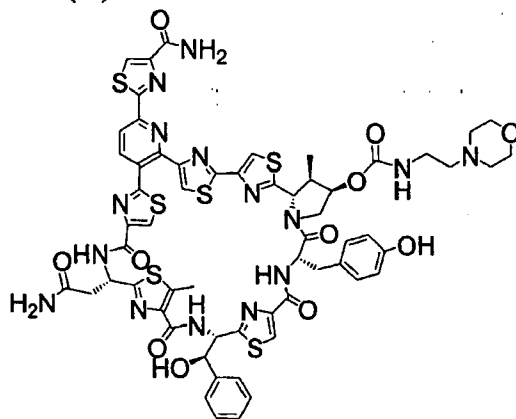
Example 63, Preparation of Acids (73, 74):

(73)



(74)

Compounds 73 and 74 are prepared as described in **example 61**. **Compound 73**: LC/MS: $[M+2H]^+$ 1302, R_t = 1.19 min (method 14). **Compound 74**: LC/MS: $[M+2H]^+$ 1302, R_t = 1.17 min (method 14).

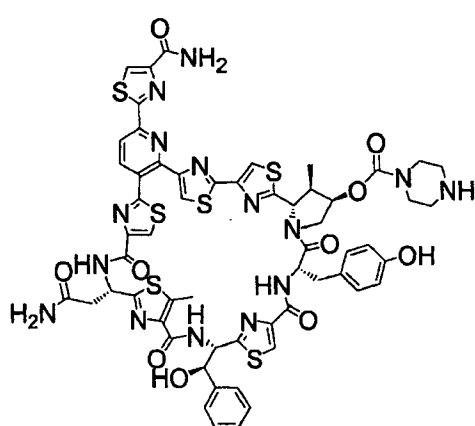
Example 64, Preparation of Amine (75):

(75)

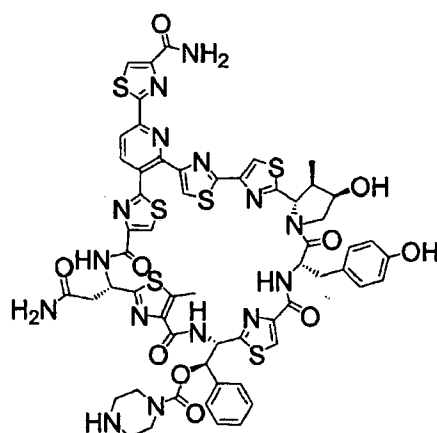
Compound 75 is prepared as described in **example 61**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1356, R_t = 1.22 min (method 13).

Example 65, Preparation of Amines (76, 77):

A13



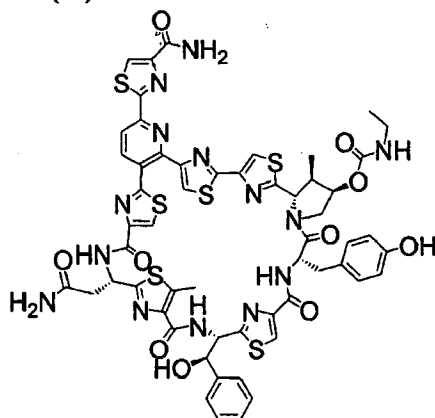
(76)



(77)

Compounds 76, 77 are prepared as described in example 61. **Compound 76:** LC/MS: $[M+2H]^+$ 1313, R_t = 1.10 min (method 13). **Compound 77:** LC/MS: $[M+H]^+$ 1312, R_t = 1.04 min (method 13).

Example 66, Preparation of Urethane (78):

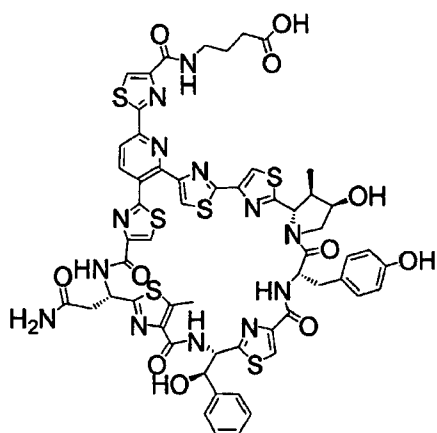


(78)

Compound 78 is prepared as described in example 61. **Compound 78:** LC/MS: $[M+H]^+$ 1271, R_t = 1.11 min (method 13).

Example 67, Preparation of Acid (79):

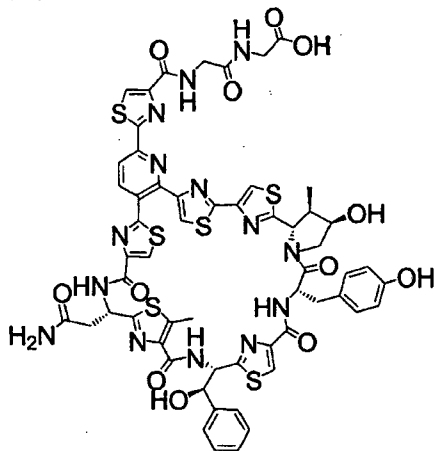
114



(79)

Compound 79 is prepared according to scheme 5. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1287, $R_t = 1.20$ min (method 14).

Example 68, Preparation of Acid (80):

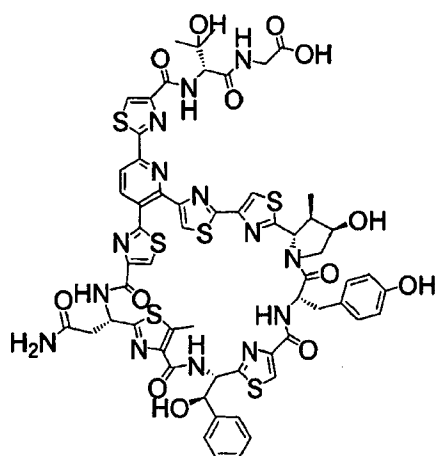


(80)

Compound 80 is prepared according to scheme 5. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1316, $R_t = 1.15$ min (method 14).

Example 69, Preparation of Acid (81):

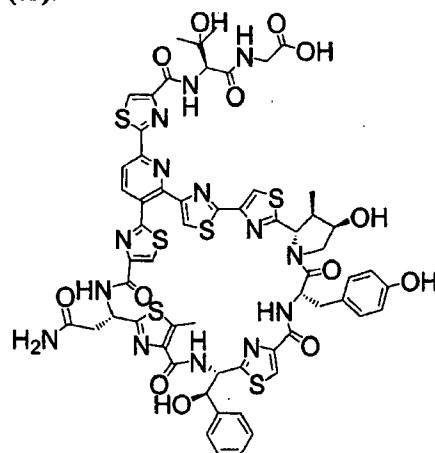
MS



(81)

Compound 81 is prepared according to scheme 5. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1374, R_t = 1.17 min (method 14).

Example 70, Preparation of Acid (82):

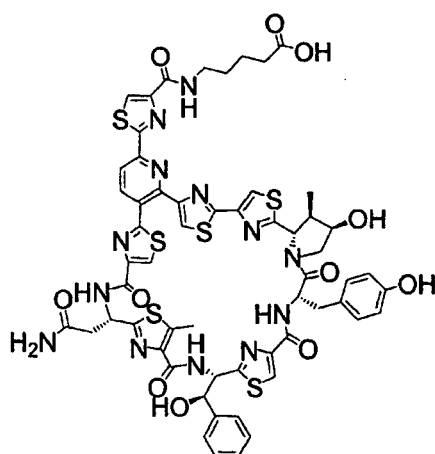


(82)

Compound 82 is prepared according to scheme 5. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1374, R_t = 1.17 min (method 14).

Example 71, Preparation of Acid (83):

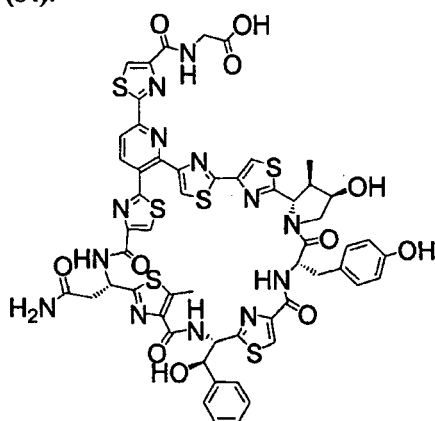
116



(83)

Compound 83 is prepared according to scheme 5. LC/MS: $[M+H]^+$ 1300, R_t = 1.24 min (method 14).

Example 72, Preparation of Acid (84):

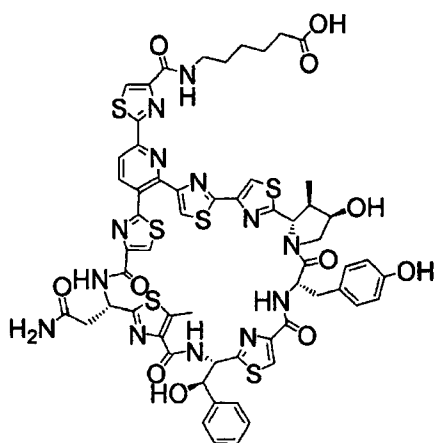


(84)

Compound 84 is prepared according to scheme 5. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1259, R_t = 1.20 min (method 14).

Example 73, Preparation of Acid (85):

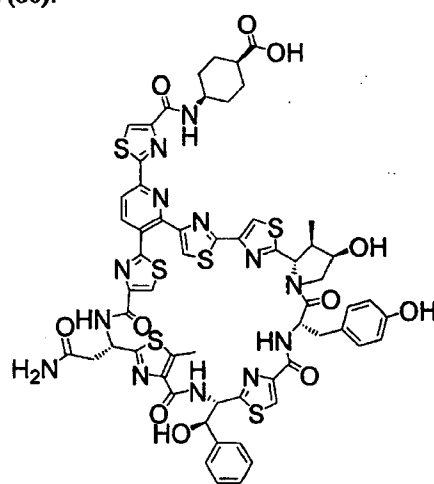
112



(85)

Compound 85 is prepared according to scheme 5. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1315, $R_t = 1.27$ min (method 14).

Example 74, Preparation of Acid (86):

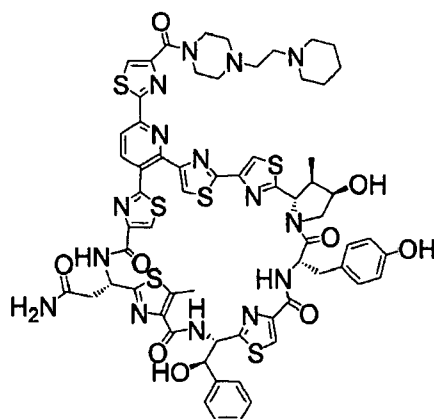


(86)

Compound 86 is prepared according to scheme 5. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1327, $R_t = 1.27$ min (method 14).

Example 75, Preparation of Amine (87):

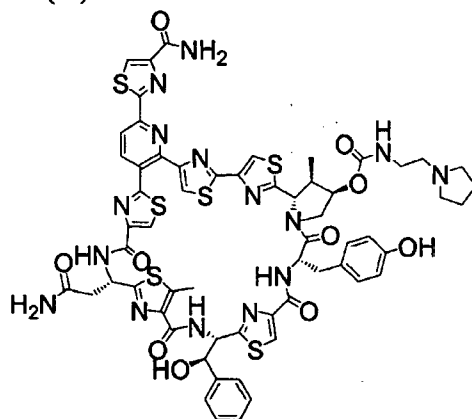
118



(87)

Compound 87 is prepared according to example 56. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1381, R_t = 1.09 min (method 13).

Example 76, Preparation of Amine (88):

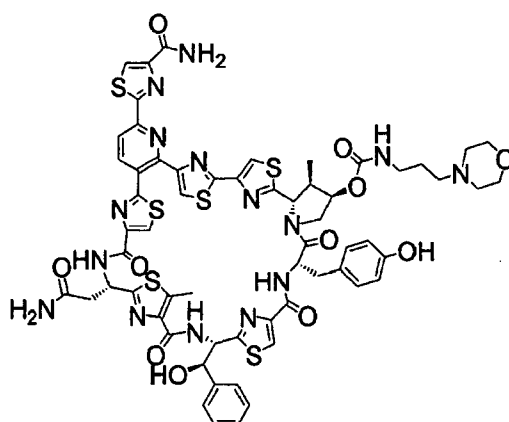


(88)

Compound 88 is prepared according to example 61. LC/MS: $[M+H]^+$ 1340, R_t = 0.99 min (method 14).

Example 77, Preparation of Amine (89):

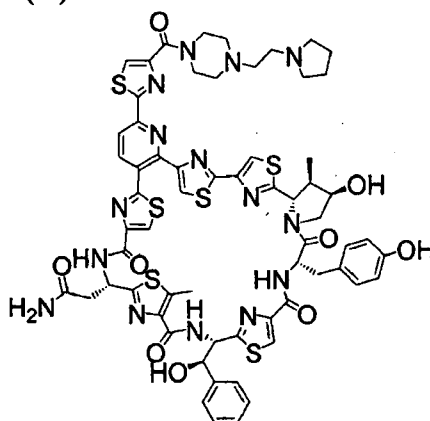
MA



(89)

Compound 89 is prepared according to example 61. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1371, R_t = 1.00 min (method 14).

Example 78, Preparation of Amine (90):

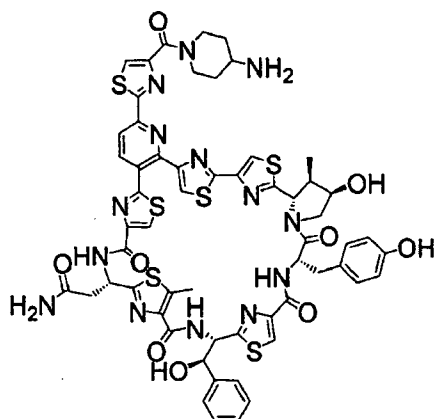


(90)

Compound 90 is prepared according to example 56. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1368, R_t = 1.07 min (method 13).

Example 79, Preparation of Amine (91):

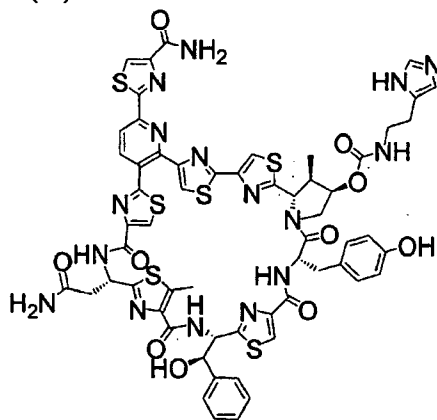
120



(91)

Compound 91 is prepared according to example 56. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1385, $R_t = 0.99$ min (method 13).

Example 80, Preparation of Amine (92):

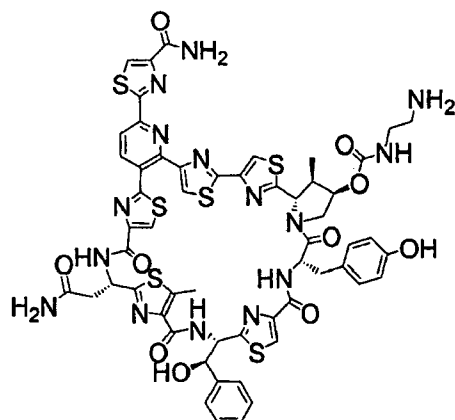


(92)

Compound 92 is prepared according to example 61. LC/MS: $[M+H]^+$ 1337, $R_t = 1.00$ min (method 14).

Example 81, Preparation of Amine (93):

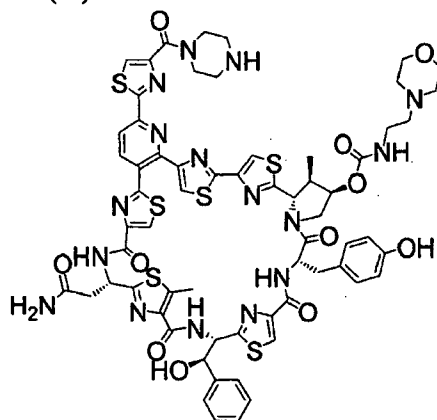
121



(93)

Compound 93 is prepared according to example 61. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1287, $R_t = 0.96$ min (method 14).

Example 82, Preparation of Diamine (94):

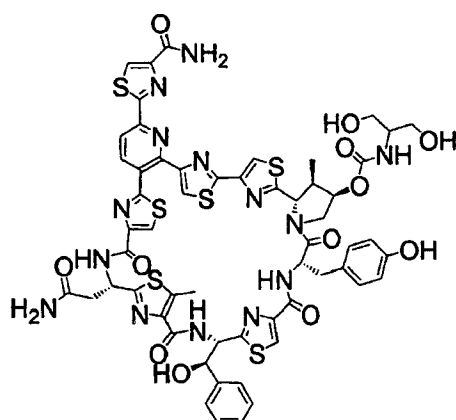


(94)

Compound 94 is prepared according to the procedures described in examples 56 and 61. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1427, $R_t = 0.80$ min (method 14).

Example 83, Preparation of Diol (95):

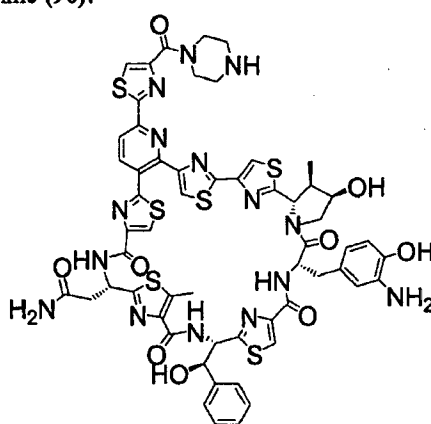
122



(95)

Compound 95 is prepared according to the procedures described in **example 61**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1317, R_t = 1.15 min (method 14).

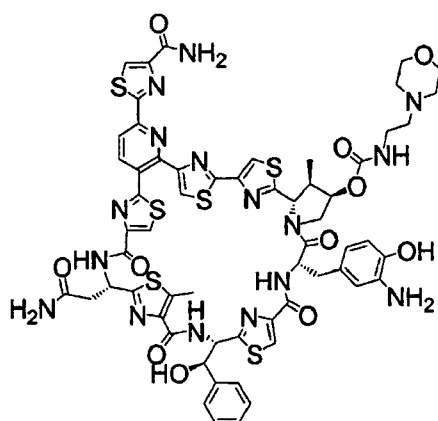
Example 84, Preparation of Diamine (96):



(96)

Compound 96 is prepared according to the procedures described in **examples 56** and **47**. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1286, $R_t = 0.85$ min (method 14).

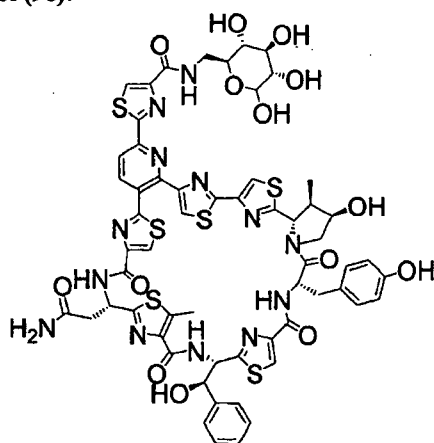
Example 85, Preparation of Diamine (97):

103
123

(97)

Compound 97 is prepared according to the procedures described in examples 61 and 47. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1373, $R_t = 0.93$ min (method 14).

Example 86, Preparation of Polyol (98):

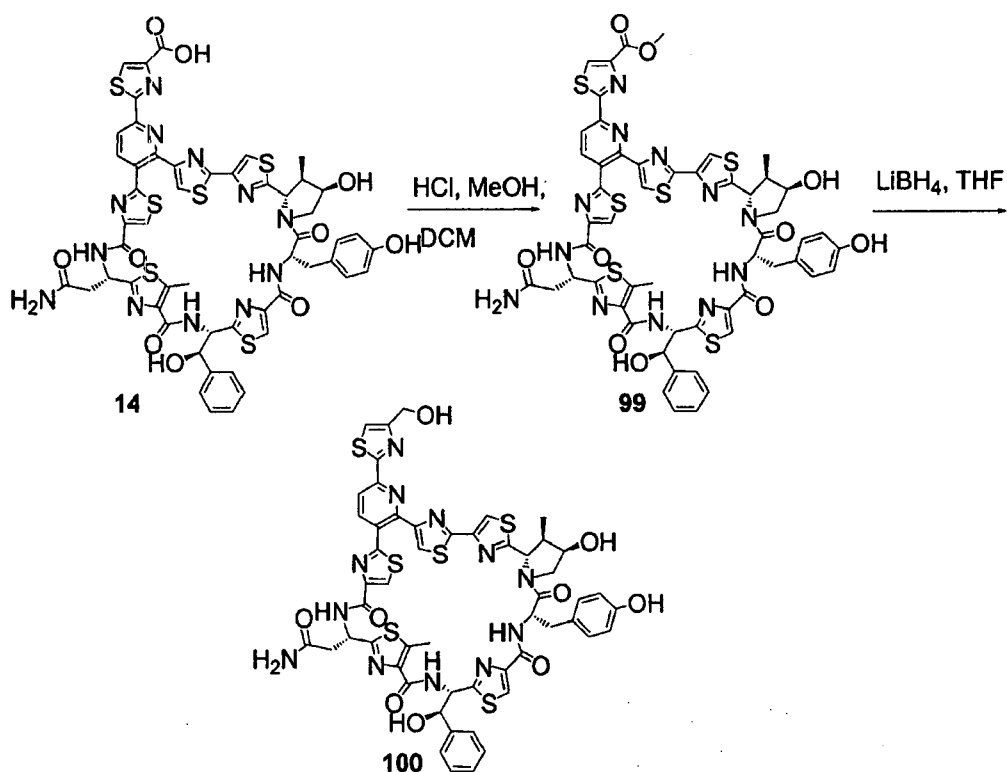
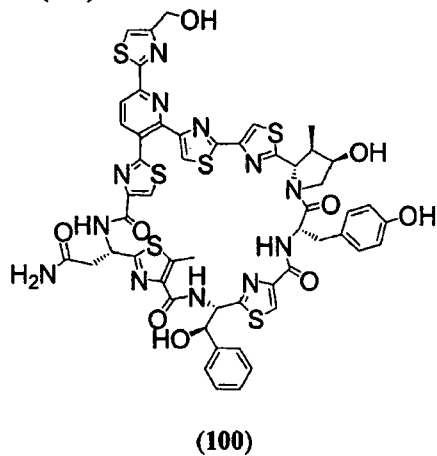


(98)

Compound 98 is prepared according to the procedures described in example 56. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1364, $R_t = 1.07$ min (method 13).

Scheme 7:

124

**Example 87, Preparation of Alcohol (100):****Step 1:**

To a solution of acid 14 (650 mg, 0.5410 mmol) in DCM (50 mL) and MeOH (50 mL) is added 12N HCl (aq) (3.0mL). The mixture stirs at ambient temperature 12 h. The mixture is mounted onto SiO₂ and purified by

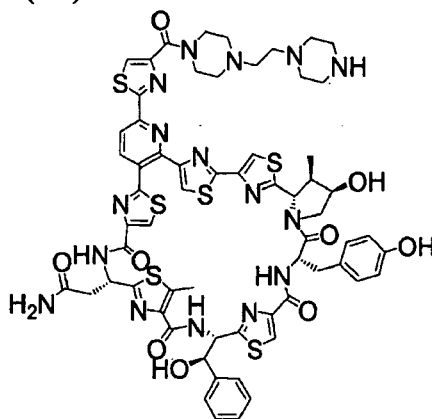
flash chromatography (gradient elution: 0-100% Acetone/DCM) which affords 410 mg of methyl ester 99.

LC/MS: $[M+2H]^+$ 1216, $R_t = 1.34$ min (method 13).

Step 2:

To a solution of methyl ester **99** (410 mg, 0.3373 mmol) in anhydrous THF (50 mL) at 0 °C is added LiBH₄ (73 mg, 3.373 mmol). The reaction stirs at RT for 12 h and is mounted onto SiO₂ and purified (10% MeOH/DCM) which affords 550 mg of alcohol **100**. LC/MS: [M+2H]⁺ 1188, R_t = 1.22 min (method 13).

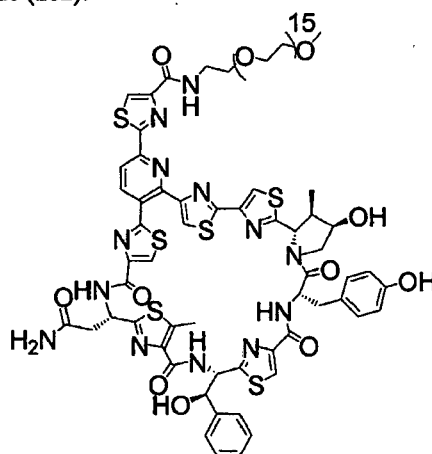
Example 88, Preparation of Amine (101):



(101)

Compound 101 is prepared according to the procedures described in **example 56**. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1383, $R_t = 1.03$ min (method 13).

Example 89, Preparation of Amide (102):

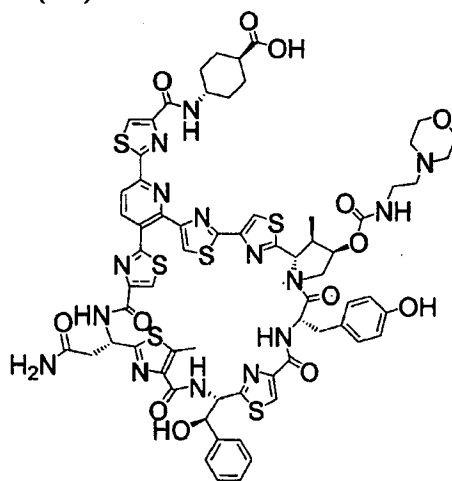


126

(102)

Compound 102 is prepared according to the procedures described in **example 56**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.08 (m, 4 H) 1.59 (m, 1 H) 1.89 (m, 1 H) 2.19 (m, 1 H) 2.33 (m, 1 H) 2.56 (m, 2 H) 2.70 (m, 5 H) 2.95 (m, 2 H) 3.23 (m, 4 H) 3.51 (m, 93 H) 3.78 (m, 1 H) 3.88 (m, 1 H) 4.17 (m, 1 H) 4.69 (m, 1 H) 5.02 (m, 1 H) 5.16 (m, 1 H) 5.31 (m, 1 H) 5.45 (m, 1 H) 6.35 (m, 1 H) 6.60 (m, 2 H) 6.69 (m, 1 H) 6.92 (m, 2 H) 7.03 (m, 2 H) 7.23 (m, 4 H) 7.36 (m, 1 H) 7.62 (m, 1 H) 8.22 (m, 1 H) 8.27 (m, 1 H) 8.43 (m, 2 H) 8.50 (m, 2 H) 8.62 (m, 2 H) 8.81 (m, 1 H) 9.16 (m, 1 H).

Example 90, Preparation of Amine (103):

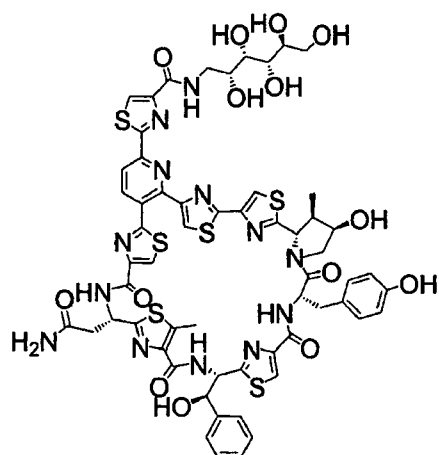


(103)

Compound 103 is prepared according to the procedures described in **example 61** and **scheme 5**. LC/MS: $[\text{M}+3\text{H}]^+1484$, $R_t = 0.96$ min (method 14).

Example 91, Preparation of Polyol (104):

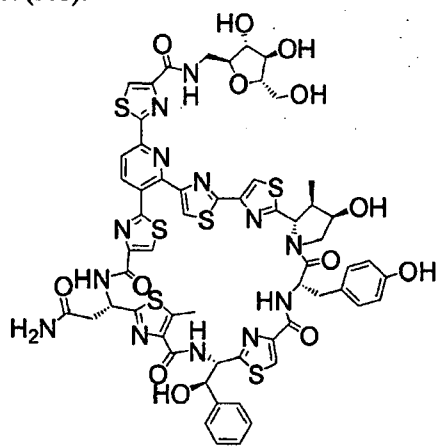
128



(104)

Compound 104 is prepared according to the procedures described in **example 56**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1365, $R_t = 1.10$ min (method 13).

Example 92, Preparation of Polyol (105):

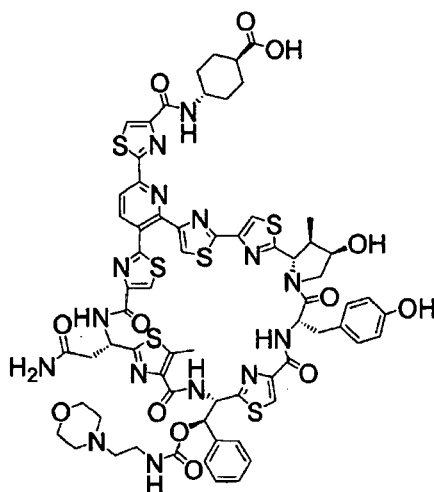


(105)

Compound 105 is prepared according to the procedures described in **example 56**. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1348, $R_t = 1.10$ min (method 14).

Example 93, Preparation of Aminoacid (106):

128

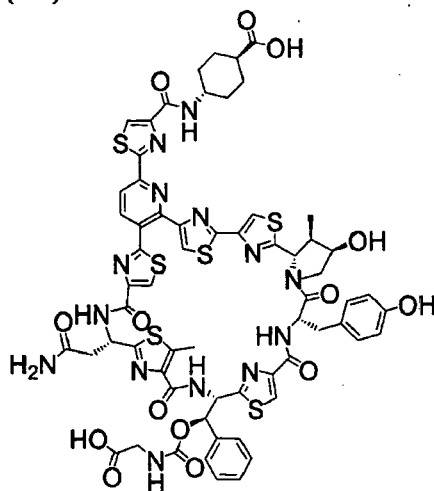


(106)

Compound 106 is prepared according to the procedures described in **example 61** and **scheme 5**. LC/MS:

$[M+3H]^+$ 1484, R_t = 1.04 min (method 14).

Example 94, Preparation of Acid (107):



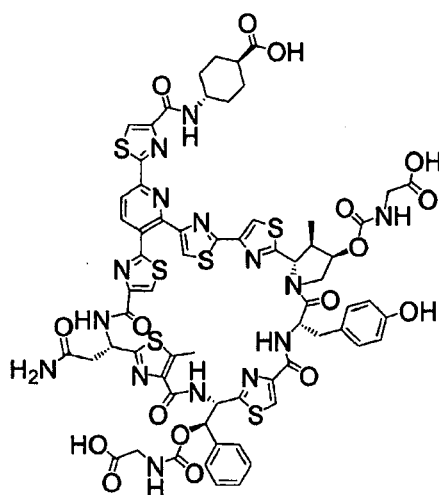
(107)

Compound 107 is prepared according to the procedures described in **example 61** and **scheme 5**. LC/MS:

$[M+2H]^+$ 1428, R_t = 1.24 min (method 14).

Example 95, Preparation of Acid (108):

129

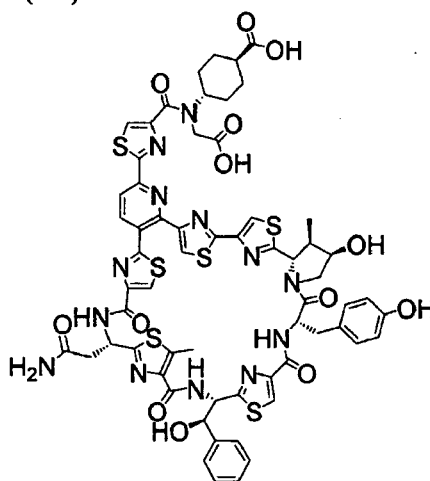


(108)

Compound 108 is prepared according to the procedures described in **example 61** and **scheme 5**. LC/MS:

$[M+H]^+$ 1528, R_t = 1.22 min (method 14).

Example 96, Preparation of Diacid (109):



(109)

Step 1:

To a solution of trans-4-aminocyclohexane carboxylic acid hydrochloride (5.0 g, 34.92 mmol) in aqueous 2.0N NaOH (35 mL) is added benzyl chloroformate (5.0 mL, 34.92 mmol). The mixture stirs for 1.5h. Then the suspension is acidified with 12N HCl (aq) to pH = 1. H₂O is added (100 mL) and the precipitate is filtered

off. The filter cake is dried to afford 8.2 g of 4-benzyloxycarbonylamino-cyclohexanecarboxylic acid.

LC/MS: $[M+H]^+ = 278$, $R_t = 0.85$ min (method 6)

Step 2:

To a solution of 4-benzyloxycarbonylamino-cyclohexanecarboxylic acid (8.0 g, 28.78 mmol) in DCM (35 mL) and DMF (35 mL) is added t-butanol (10 mL, 105.4 mmol) and DMAP (1.4 g, 11.50 mmol). DIPC (10 mL) is added portionwise over 1 h. The resulting mixture stirs 18 h. The mixture is mounted onto SiO_2 and purified by flash chromatography (gradient elution: 0-60% EtOAc/Hep) which affords 5.2 g of 4-benzyloxycarbonylamino-cyclohexanecarboxylic acid tert-butyl ester. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.14 (m, 2 H) 1.30 (m, 2 H) 1.38 (m, 9 H) 1.82 (m, 4 H) 2.07 (m, 1 H) 3.20 (m, 1 H) 3.47 (m, 3 H) 4.99 (m, 2 H) 7.27 (m, 5 H).

Step 3:

To a solution of 4-benzyloxycarbonylamino-cyclohexanecarboxylic acid tert-butyl ester (3.0 g, 9.009 mmol) in THF (80 mL) is added TEA (0.24 mL, 1.724 mmol) and 10% Pd/C (wet) (420 mg). The mixture stirs under a blanket of hydrogen gas at atmospheric pressure for 12 h. The mixture is then filtered through celite. The celite is washed with MeOH (50 mL). The filtrate is concentrated to afford 1.8 g of 4-amino-cyclohexanecarboxylic acid tert-butyl ester. LC/MS: $[M+H]^+ 200$, $R_t = 0.39$ min (method 6).

Step 4:

To a solution of 4-amino-cyclohexanecarboxylic acid tert-butyl ester (500 mg, 2.500 mmol) in MeOH (3 mL) is added TEA (140 μ L, 1.000 mmol), $MgSO_4$ (452 mg, 3.750 mmol), and benzaldehyde (278 μ L, 2.750 mmol). The mixture stirs 1 h. The mixture is then cooled to 0 $^\circ$ C and $NaBH_4$ (568 mg, 15.00 mmol) is added portionwise over 10 min. The mixture stirs 1 h at ambient temperature. Then H_2O (20 mL) is added and the mixture is extracted with EtOAc (2 x 50 mL), dried and concentrated to afford 730 mg of 4-benzylamino-cyclohexanecarboxylic acid tert-butyl ester. LC/MS: $[M+H]^+ 290$, $R_t = 0.80$ min (method 6).

Step 5:

To a solution of 4-benzylamino-cyclohexanecarboxylic acid tert-butyl ester (630 mg, 2.180 mmol) in DMF (20 mL) is added t-butyl bromoacetate (1 mL, 6.856 mmol) and Cs_2CO_3 (1.0 g, 3.069 mmol). The mixture

131

stirs for 2 h. Then H₂O (50mL) is added the mixture is extracted with EtOAc (2 x 100mL), dried with sodium sulfate and concentrated. The resulting solid is purified by flash chromatography (gradient elution: 0-20% EtOAc/Hep) which affords 300 mg of 4-(benzyl-tert-butoxycarbonylmethyl-amino)-cyclohexanecarboxylic acid tert-butyl ester. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.24 (m, 5 H), 1.38 (m, 18 H), 1.86 (m, 4 H), 2.09 (m, 1 H), 3.14 (m, 2 H), 3.71 (m, 2 H), 7.29 (m, 5 H).

Step 6:

To a solution of 4-(benzyl-tert-butoxycarbonylmethyl-amino)-cyclohexanecarboxylic acid tert-butyl ester (300mg, 0.7433 mmol) in EtOH (10 mL) is added 10% Pd/C (wet) (40 mg). The mixture stirs under a blanket of hydrogen gas at atmospheric pressure for 12h. The mixture is then filtered through celite. The celite is washed with MeOH (50 mL). The filtrate is concentrated to afford 243 mg of 4-(tert-butoxycarbonylmethyl-amino)-cyclohexanecarboxylic acid tert-butyl ester. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.98 (m, 2 H), 1.25 (m, 2 H), 1.36 (m, 9 H), 1.41 (m, 9 H), 1.81 (m, 4 H), 2.05 (m, 1 H), 2.28 (m, 1 H), 3.20 (m, 2 H).

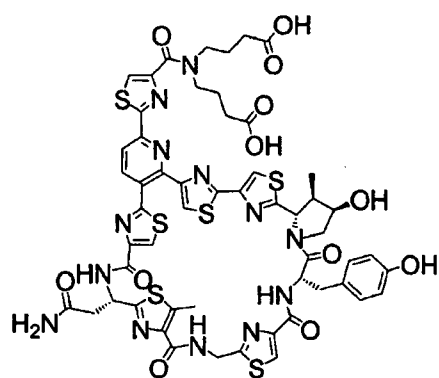
Step 7:

To a solution of acid **14** (100 mg, 0.083 mmol) in DMF (10 mL) is added 4-(tert-butoxycarbonylmethyl-amino)-cyclohexanecarboxylic acid tert-butyl ester (40 mg, 0.125 mmol), DIPEA (45 uL, 0.250 mmol), and HATU (63 mg, 0.166 mmol). The mixture stirs 12 h. The mixture is mounted onto SiO₂ and purified by flash chromatography (gradient elution: 0-7% MeOH/DCM) which affords 75 mg of the diester. LC/MS: [M+H]⁺ 1498, R_t = 1.64 min (method 13).

Step 8:

To a solution of the diester (75 mg, 0.0501 mmol) in DCM (2 mL) is added TFA (2mL). The mixture stirs 1 h. Then DCM is removed under reduced pressure and the resulting oil is purified via HPLC (method 1) to afford 25.6 mg of **compound 109**. LC/MS: [M+2H]⁺ 1385, R_t = 1.08 min (method 13).

Example 97, Preparation of Diacid (110):

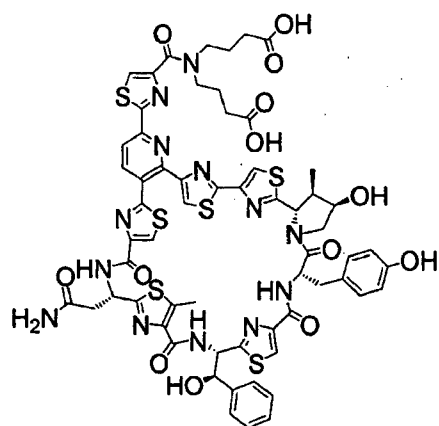


(110)

Compound 110 is prepared according to the procedures described in **example 96**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1267,

$R_t = 1.00$ min (method 13).

Example 98, Preparation of Diacid (111):

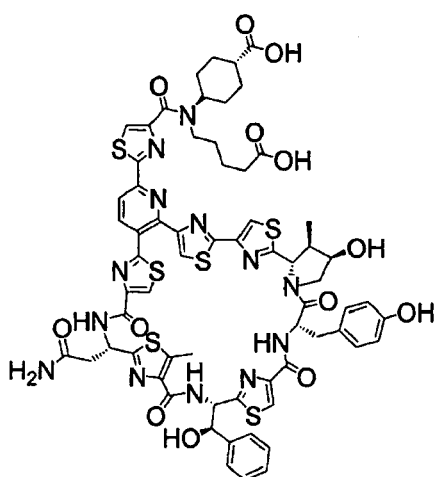


(111)

Compound 111 is prepared according to the procedures described in **example 96**. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1374,

$R_t = 1.21$ min (method 14).

Example 99, Preparation of Diacid (112):

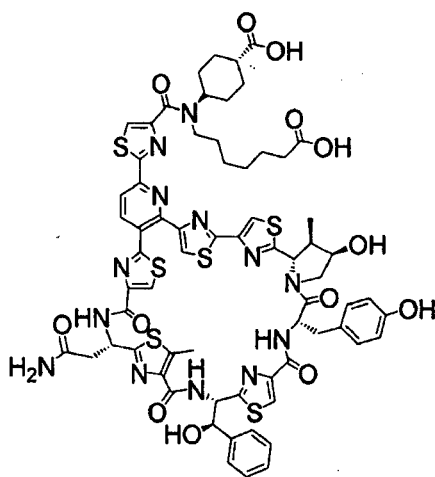


(112)

Compound 112 is prepared according to the procedures described in **example 96**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1427,

$R_t = 1.10$ min (method 13).

Example 100, Preparation of Diacid (113):

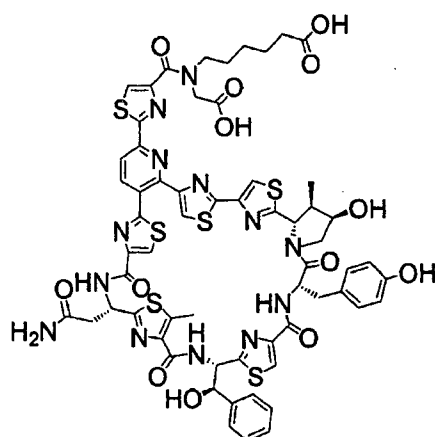


(113)

Compound 113 is prepared according to the procedures described in **example 96**. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1456,

$R_t = 1.18$ min (method 13).

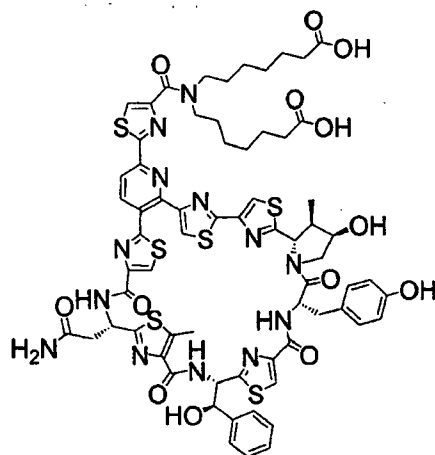
Example 101, Preparation of Diacid (114):



(114)

Compound 114 is prepared according to the procedures described in **example 96**. LC/MS: $[M+H_3O]^+$ 1390, $R_t = 1.14$ min (method 13).

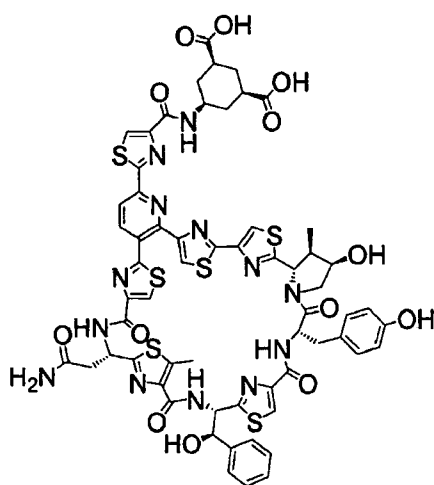
Example 102, Preparation of Diacid (115):



(115)

Compound 115 is prepared according to the procedures described in **example 96**. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1458, $R_t = 1.30$ min (method 13).

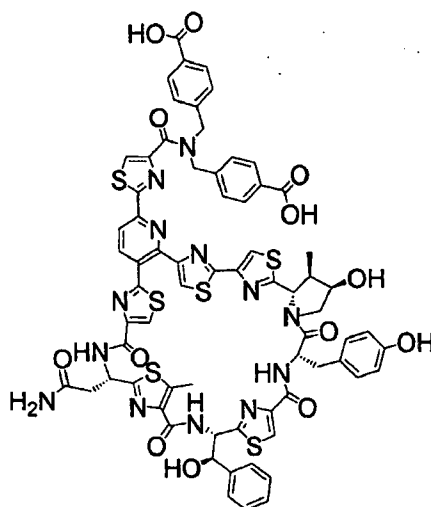
Example 103, Preparation of Diacid (116):



(116)

Compound 116 is prepared according to the procedures described in example 96. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1371, R_t = 1.13 min (method 13).

Example 104, Preparation of Diacid (117):

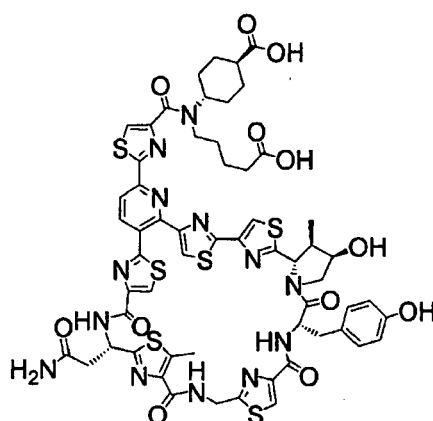


(117)

Compound 117 is prepared according to the procedures described in example 96. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1469, R_t = 1.07 min (method 13).

Example 105, Preparation of Diacid (118):

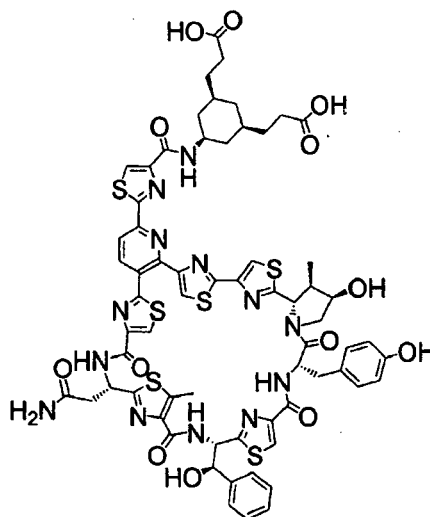
B6



(118)

Compound 118 is prepared according to the procedures described in **example 96**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1321, R_t = 1.06 min (method 13).

Example 106, Preparation of Diacid (119):

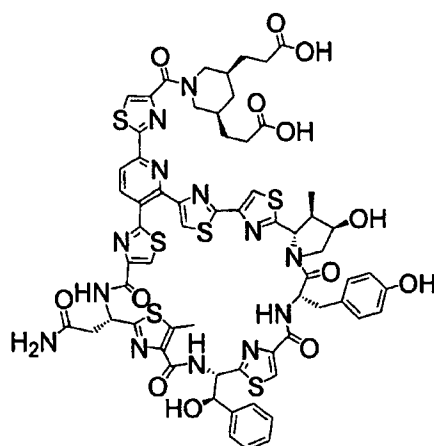


(119)

Compound 119 is prepared according to the procedures described in **example 96**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1427, R_t = 1.21 min (method 13).

Example 107, Preparation of Diacid (120):

137

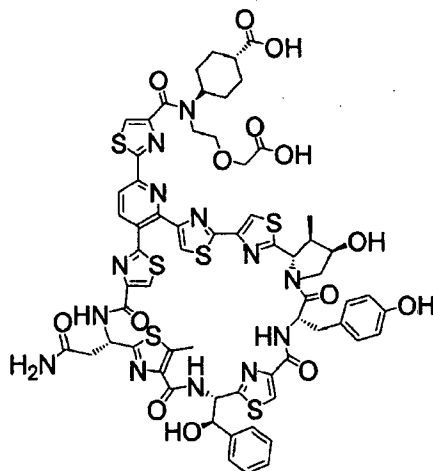


(120)

Compound 120 is prepared according to the procedures described in **example 96**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1413,

$R_t = 1.12$ min (method 13).

Example 108, Preparation of Diacid (121):



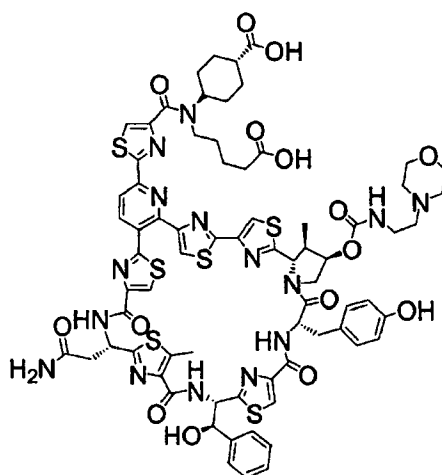
(121)

Compound 121 is prepared according to the procedures described in **example 96**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1429,

$R_t = 1.09$ min (method 13).

Example 109, Preparation of Diacid (122):

130



(122)

Step 1:

To a solution of trans-4-amino-cyclohexylcarboxylic acid methyl ester hydrochloride (4.5 g, 23.24 mmol) in MeOH (30 mL) is added TEA (1.3 mL, 9.339 mmol), MgSO₄ (4.2 g, 34.88 mmol), and benzaldehyde (2.5 mL, 24.74 mmol). The mixture stirs 1 h. The mixture is then cooled to 0 °C and NaBH₄ (5.0 g, 132.2 mmol) is added portionwise over 0.5 h. The mixture stirs 1 h at ambient temperature. Then H₂O (200 mL) is added and the mixture is extracted with EtOAc (2 x 500 mL), dried and concentrated. The resulting solid is purified by flash chromatography (gradient elution: 0-100% EtOAc/Hep) which affords 2.7 g of 4-benzylamino-cyclohexanecarboxylic acid methyl ester. LC/MS: [M+H]⁺ 248, R_t = 0.82 min (method 11).

Step 2:

To a solution of amine 4-benzylamino-cyclohexanecarboxylic acid methyl ester (1.4 g, 5.645 mmol) in DMSO (3 mL) is added K₂CO₃ (1.5 g, 11.29 mmol) and methyl 5-bromovalerate (1.6 mL, 11.29 mmol). The mixture stirs 24 h, then H₂O (20 mL) is added and the mixture is extracted with EtOAc (2 x 100 mL). The organic solution is washed with aqueous sat. sodium chloride solution (100 mL), dried and concentrated. The resulting solid is purified by flash chromatography (gradient elution: 0-5% MeOH/DCM) which affords 960 mg of 4-[benzyl-(4-methoxycarbonyl-butyl)-amino]-cyclohexanecarboxylic acid methyl ester. LC/MS: [M+H]⁺ 362, R_t = 0.78 min (method 9).

139

Step 3:

To a solution of amine 4-[benzyl-(4-methoxycarbonyl-butyl)-amino]-cyclohexanecarboxylic acid methyl ester (950 mg, 2.628 mmol) in MeOH (40 mL) is added 10% Pd/C (wet) (135 mg). The mixture stirs under a blanket of hydrogen gas at atmospheric pressure for 12h. The mixture is then filtered through celite. The celite is washed with MeOH (50 mL). The filtrate is concentrated to afford 760 mg of amine 4-(4-methoxycarbonyl-butylamino)-cyclohexanecarboxylic acid methyl ester. LC/MS: $[M+H]^+$ 272, R_t = 0.60 min (method 9).

Step 4:

To a solution of acid 14 (1.29 g, 1.073 mmol) in DMF (25 mL) is added amine 4-(4-methoxycarbonyl-butylamino)-cyclohexanecarboxylic acid methyl ester (437 mg, 1.609 mmol), DIPEA (0.573 mL, 3.219 mmol), and HATU (815 mg, 2.146 mmol). The mixture stirs 12 h. The mixture is mounted onto SiO₂ and purified by flash chromatography (gradient elution: 0-7.5% MeOH/DCM) which affords 700 mg of the diester. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1455, R_t = 1.45 min (method 13).

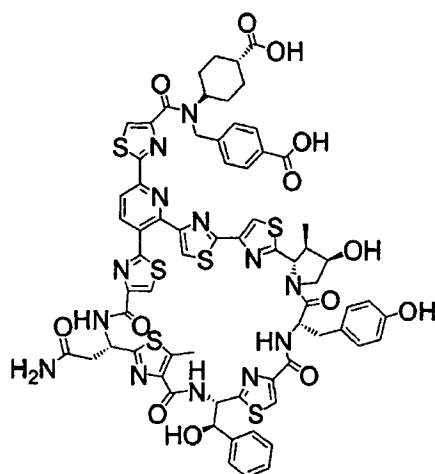
Step 5:

To a solution of the diester (400 mg, 0.2750 mmol) in anhydrous DMF (10 mL) is added DIPEA (0.24 mL, 1.348 mmol), DMAP (34 mg, 0.2782 mmol), and CDI (102 mg, 0.6289 mmol). The mixture stirs for 3h, then 3,4-(2-aminoethyl)morpholine (400 mg, 3.072 mmol) is added and the resulting mixture is stirred 12 h. The reaction mixture is concentrated under reduced pressure to remove DMF and the residue is treated with water (100 mL) and stirred 10 min. The suspension is filtered and the filtercake is purified via preparatory TLC (10% MeOH/DCM) which affords 25 mg of the urethane. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1612, R_t = 1.12 min (method 14).

Step 6:

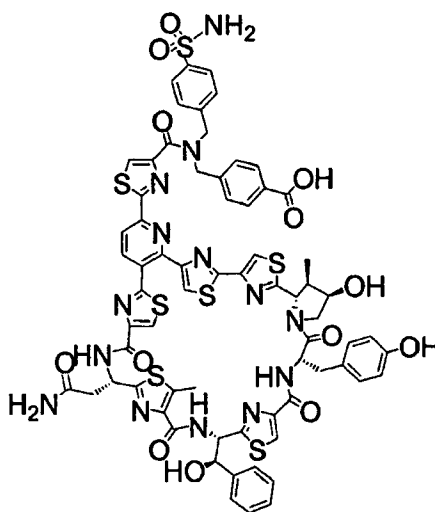
To a solution of the urethane-diester (25 mg, 0.0155 mmol) in DCM (1 mL) and MeOH (1 mL) is added 4.0N LiOH (aq) (0.4 mL, 0.100 mmol). The reaction stirs at RT for 1 h and the resulting diacid is purified via HPLC (method 1) and treated with 12N HCl (aq) (0.5 mL) to afford **compound 122**. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1584, R_t = 1.14 min (method 13).

140

Example 110, Preparation of Diacid (123):

(123)

Compound 123 is prepared according to the procedures described in **example 96**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1461, $R_t = 1.17$ min (method 13).

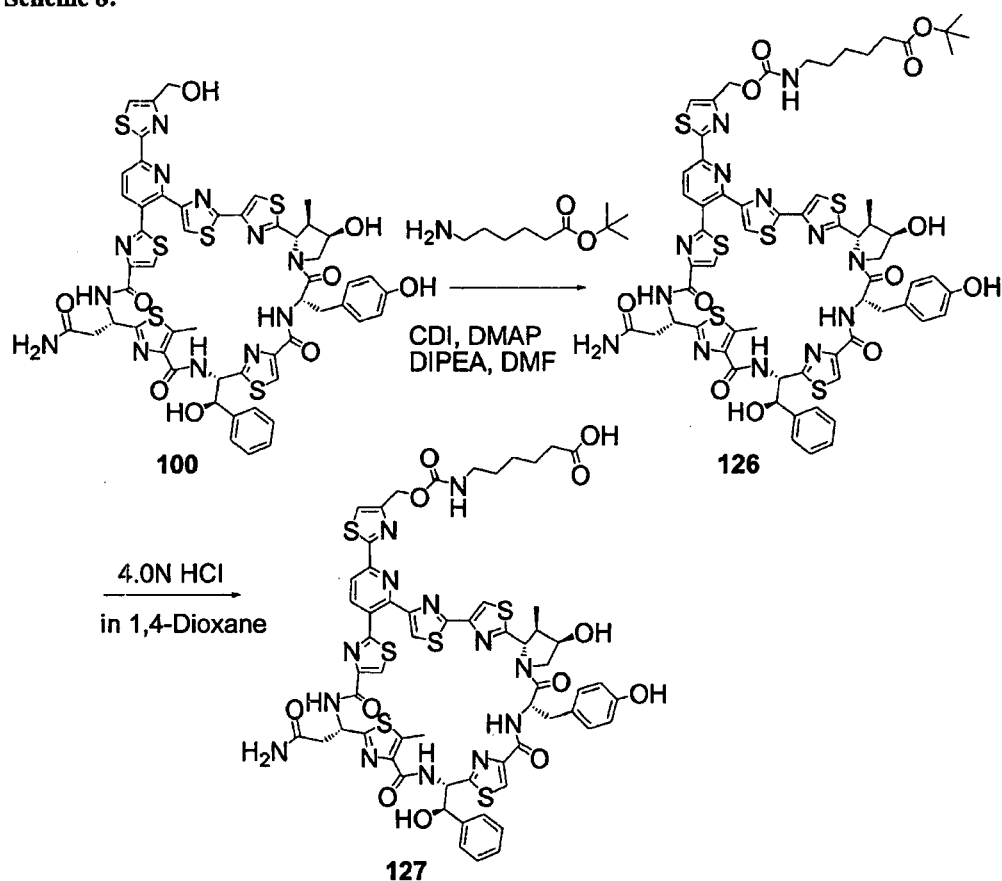
Example 111, Preparation of Acid (124):

(124)

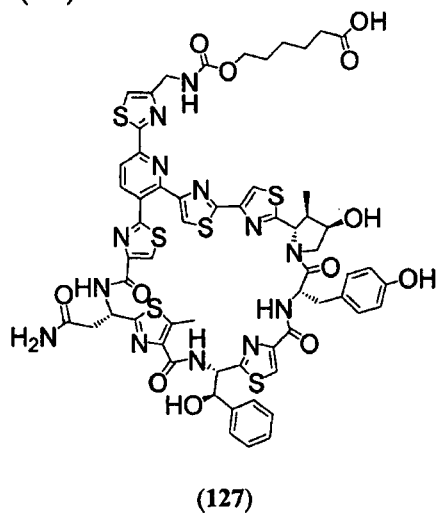
Compound 124 is prepared according to the procedures described in **example 96**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1503, $R_t = 1.24$ min (method 13).

M1

Scheme 8:



Example 112, Preparation of Acid (127):



Step 1:

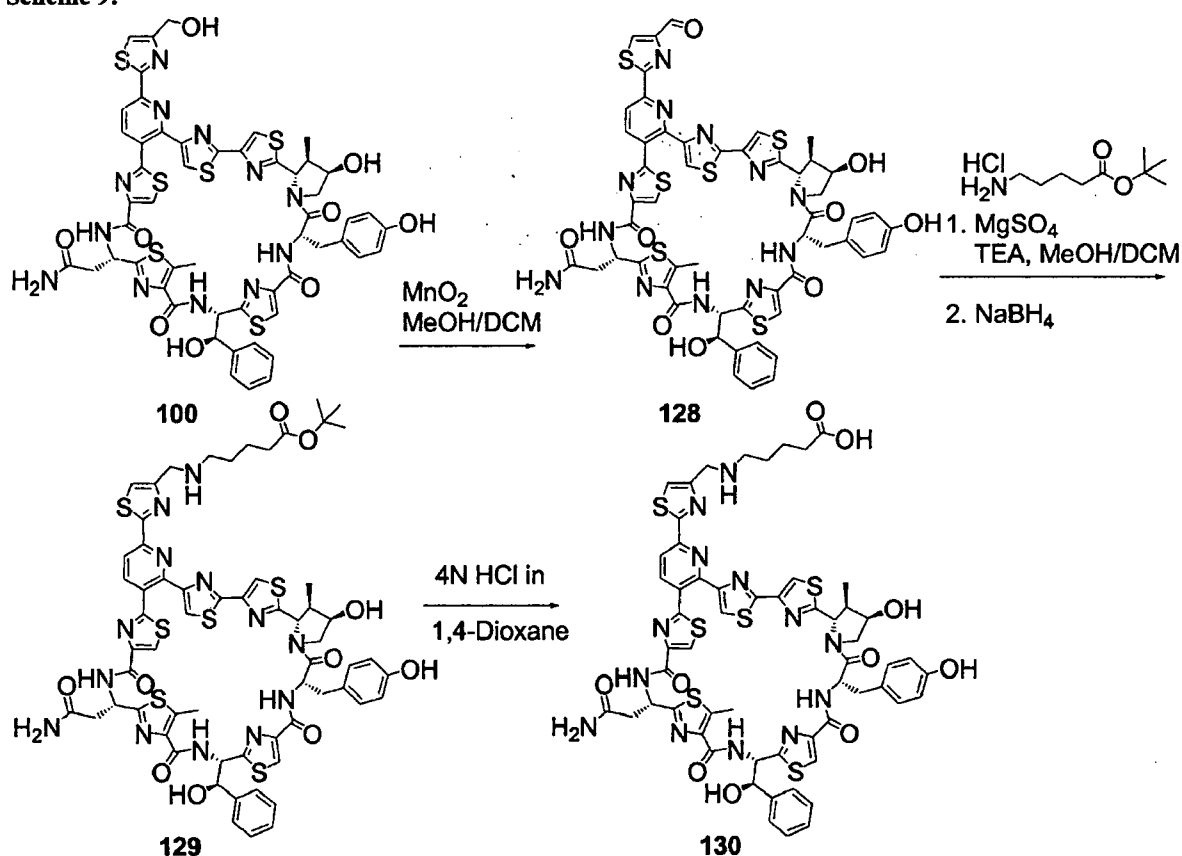
142

To a solution of alcohol **100** (260 mg, 0.219 mmol) in DMF (5 mL) is added DIPEA (390 μ L, 2.19 mmol), CDI (64 mg, 0.394 mmol) and DMAP (26 mg, 0.219 mmol). The mixture stirs at RT for 2.5h. Then 6-amino-hexanoic acid tert-butyl ester (410 mg, 0.219 mmol, *Syn. Commun.* **2004**, *34*, 2415) is added and the resulting mixture stirs at RT for 18 h. The mixture is then purified via preparatory TLC (10% EtOH/DCM) to yield the ester **126**. LC/MS: $[M+H_3O]^+$ 1418, R_t = 1.52 min (method 13).

Step 2:

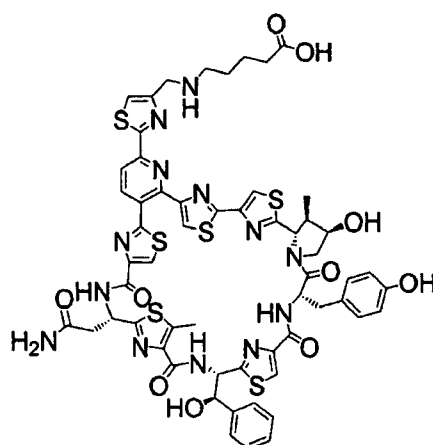
To the t-butyl ester (**126**) is added 4N HCl in 1,4-dioxane (5 mL) and acetic acid (1 mL). The mixture stirs at RT for 1 h and the resulting acid is purified via HPLC (method 1) to afford **compound 127**. LC/MS: $[M+H_2O]^+$ 1361, R_t = 1.27 min (method 13).

Scheme 9:



Example 113, Preparation of Acid (**130**):

743



(130)

Step 1:

To a solution alcohol **100** (190 mg, 0.160 mmol) in MeOH (11 mL) and DCM (11 mL) is added MnO₂ (696 mg, 8.0 mmol) which has been dried in high vacuum oven at 100 °C for 12 h. The mixture stirs 24 h. The mixture is then adsorbed onto silica gel and purified by flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH in DCM) which affords the aldehyde **128**. LC/MS: [M+H]⁺ 1185, R_t = 1.33 min (method 13).

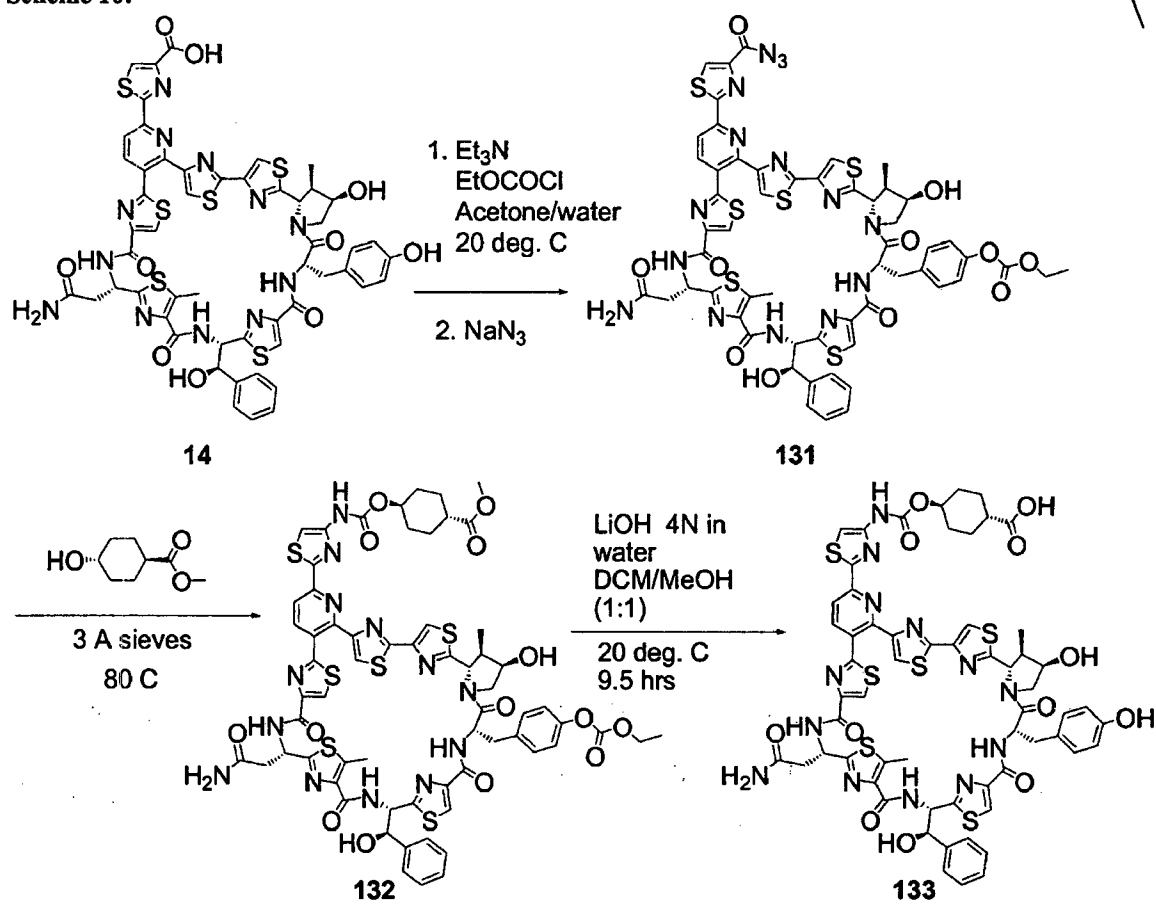
Step 2:

To a solution of aldehyde **128** (72 mg, 0.061 mmol) in MeOH (1.5 mL) and DCM (1.5 mL) is added TEA (8 µL, 0.061 mmol), MgSO₄ (12 mg, 0.092 mmol), and 5-amino-pentanoic acid tert-butyl ester HCl (12 mL, 0.067 mmol, *Syn. Commun.* **2004**, *34*, 2415), is added. The mixture stirs 20 h. The mixture is then cooled to 0 °C and NaBH₄ (14 mg, 0.366 mmol) is added. The mixture stirs 18 h at ambient temperature. Then additional NaBH₄ (14 mg, 0.366 mmol) is added. The mixture stirs 1 h at ambient temperature. The mixture is then adsorbed onto silica gel and purified by flash chromatography (gradient elution: 0-50% MeOH/DCM +0.1% TEA) which affords the amine **129**. LC/MS: [M+2H]⁺ 1343, R_t = 1.24 min (method 13).

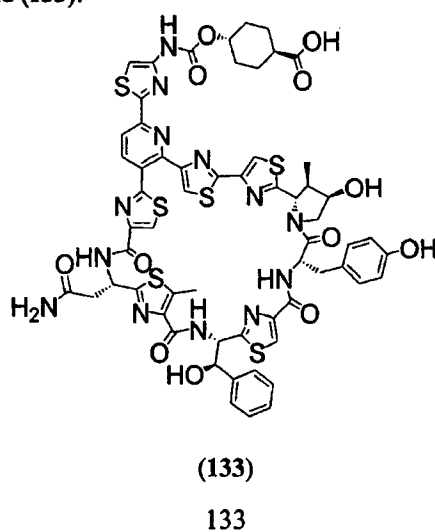
Step 3:

To the amine **129** is added 4 N HCl in 1,4-dioxane (4 mL). The mixture stirs at RT for 0.5 h and the resulting acid is purified via HPLC (method 1) to afford the amino-acid **130**. LC/MS: [M+H]⁺ 1286, R_t = 1.06 min (method 13).

Scheme 10:



Example 114, Preparation of Acid (133):



MS

To a suspension of the acid (**14**, 392 mg, 0.326 mmol) in 11:1 acetone:water (80.5 mL) is added triethylamine (0.45 mL, 3.26 mmol) and ethyl chloroformate (0.37 mL, 3.91 mmol). The reaction is stirred at room temperature until a solution forms (100 min.). Sodium azide (0.318 g, 4.89 mmol) is added and the reaction is stirred at room temperature until complete. Solvents are evaporated at 20 °C. Water is added to the residue to precipitate the azide. The azide is suspended three times in water then once in dichloromethane and isolated by filtration. The azide **131** is dried to a fine white powder. LC/MS: $[M+H]^+$ 1298, R_t = 1.47 min. (method 13).

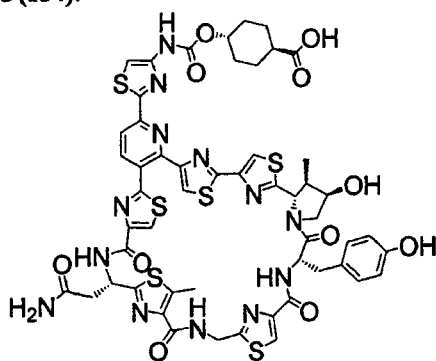
Step 2:

The azide **131** (240.8 mg, 0.1854 mmol) is combined with 4-hydroxy-cyclohexanecarboxylic acid methyl ester (88mg, 0.556 mmol) and oven dried 3 angstrom molecular sieves (240.8 mg) in 1,4-dioxane (6 mL) and stirred at 80 °C for 7 h. Solvent is evaporated and the residue is flashed on silica (gradient elution: 3-100% MeOH/DCM). The product is a pale yellow solid, **132**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1429, R_t = 1.53 min (method 13).

Step 3:

The ester **132** (100 mg, 0.700 mmol) is dissolved in 1:1 dichloromethane:methanol (6 mL). 4N aqueous lithium hydroxide solution (0.3 mL, 1.2mmol) is gradually added at room temperature with stirring over 7.25 hours. At 9.5 hours 0.5mL of glacial acetic acid is added. Solvent is evaporated and the residue is purified by HPLC (20 to 100% acetonitrile in water + 0.1% TFA) to afford **compound 133**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1342, R_t = 1.26 min (method 13).

Example 115, Preparation of Acid (**134**):



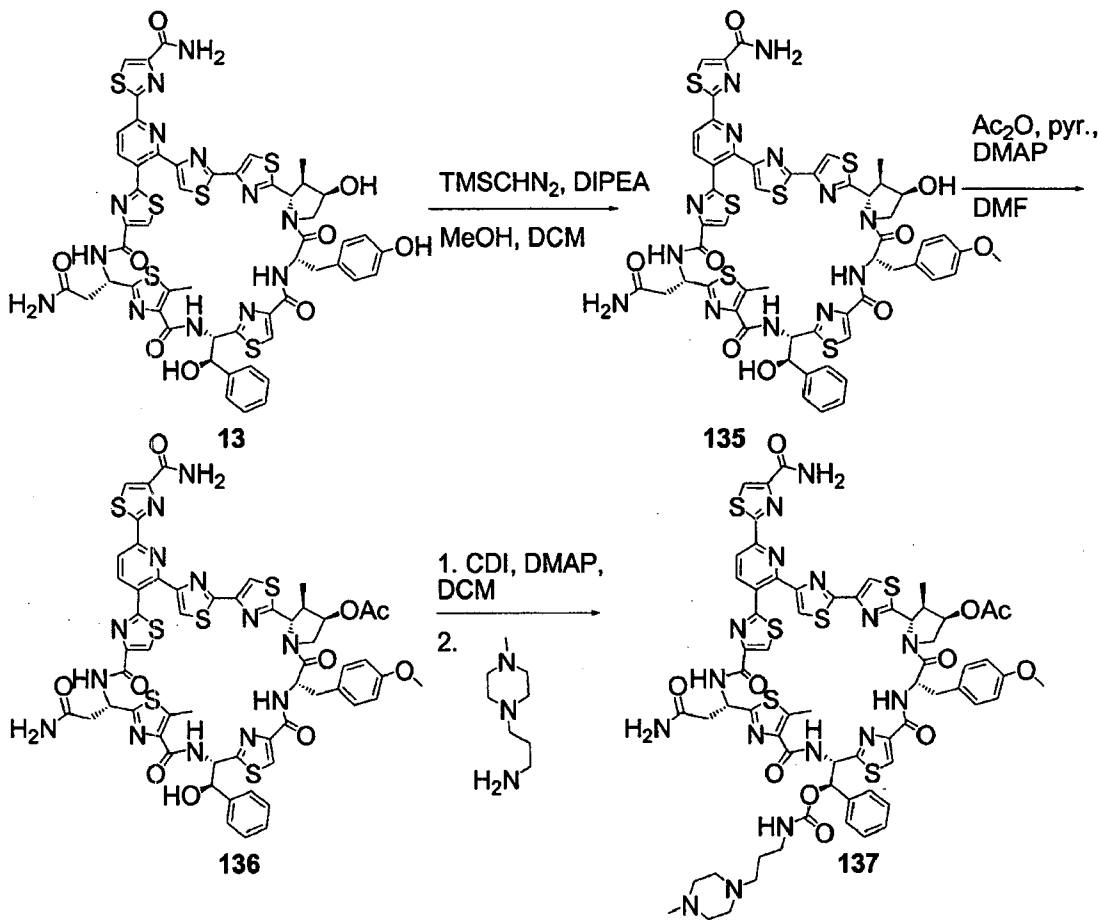
(134)

134

146

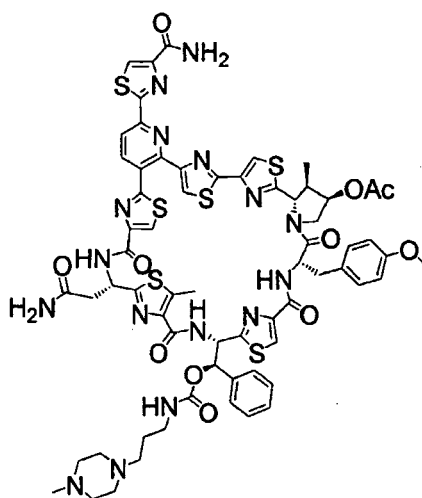
Compound 134 is prepared according to the procedures in **example 114**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1236, $R_t = 1.17$ min (method 13).

Scheme 11:



Example 116, Preparation of Amine (137):

147



(137)

Step 1:

To a mixture of pyrrolidine **13** (800 mg, 0.666 mmol) and DIPEA (1.16 ml, 6.66 mmol) in DCM (64 mL) and MeOH (6 ml) is added TMSCHN₂ dropwise at RT under nitrogen. The reaction is stirred at RT for 2 h, kept at 0 °C for 48 h. The reaction is concentrated in vacuo, the residue is then poured onto H₂O (s), filtered to collect the solid, washed with cold water, and dried in vacuo. The dried solid is treated with DCM and filtered to give the methyl ether **135** as a white solid. LC/MS: [M+H]⁺ 1214, Rt = 1.24 min (method 14).

Step 2:

To a solution of ether **135** (600 mg, 0.494 mmol) and pyridine (0.4 ml, 4.94 mmol) in DMF (10 mL) is added Ac₂O (0.049 mL, 0.52 mmol) at 0 °C followed by DMAP (cat.). The reaction is stirred at RT at 0 °C for 7 h, and more Ac₂O (0.049 mL, 0.52 mmol) is added. The reaction is stirred at RT overnight. The mixture is poured onto ice and filtered, washed with cold water and dried in vacuum. The crude mixture is purified by flash chromatography (0-10% MeOH/DCM), and affords acetate **136** as a white solid. LC/MS: [M+H]⁺ 1256, Rt = 1.31 min (method 14).

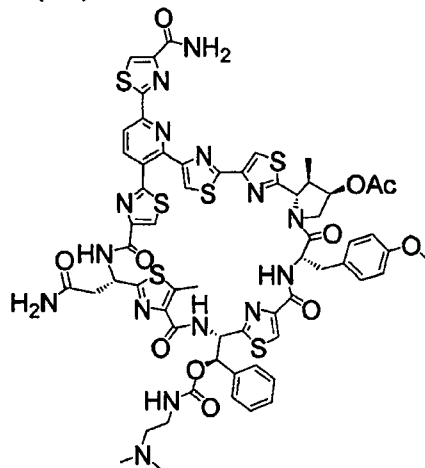
Step 3:

To a suspension of acetate **136** (50 mg, 0.04 mmol) and CDI (19.3 mg, 0.12 mmol) in anhydrous DCM (2 mL) is added DMAP (5 mg, 0.04 mmol) at RT. The reaction is stirred for 3 h and 1-(3-aminopropyl)-4-

148

methylpiperazine (0.02ml, 0.12 mmol) is added neat and stirred at RT for 3 h. The crude mixture is purified by HPLC (method 1) to afford 137. LC/MS: $[M+H]^+$ 1439, R_t = 0.41 min (method 14).

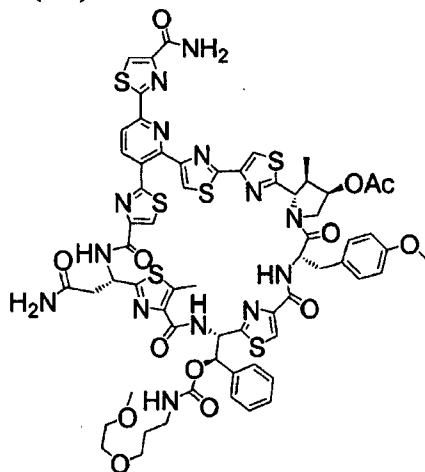
Example 117, Preparation of Amine (138):



(138)

Compound 138 is prepared according to the procedures described in **example 116**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1370, R_t = 0.46 min (method 13).

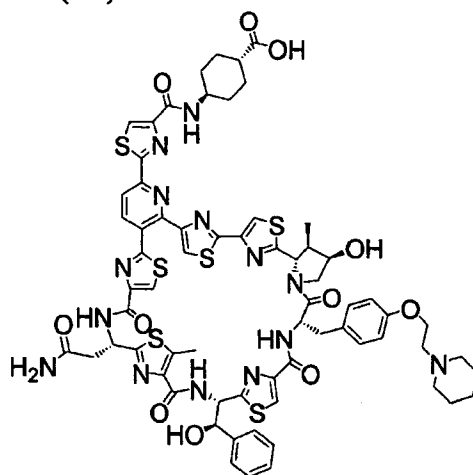
Example 118, Preparation of Amine (139):



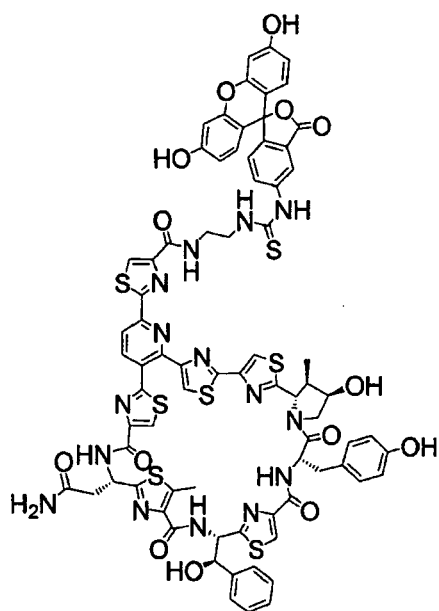
(139)

Compound 139 is prepared according to the procedures described in **example 116**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1415, R_t = 0.81 min (method 13).

149

Example 119, Preparation of Amine (140):

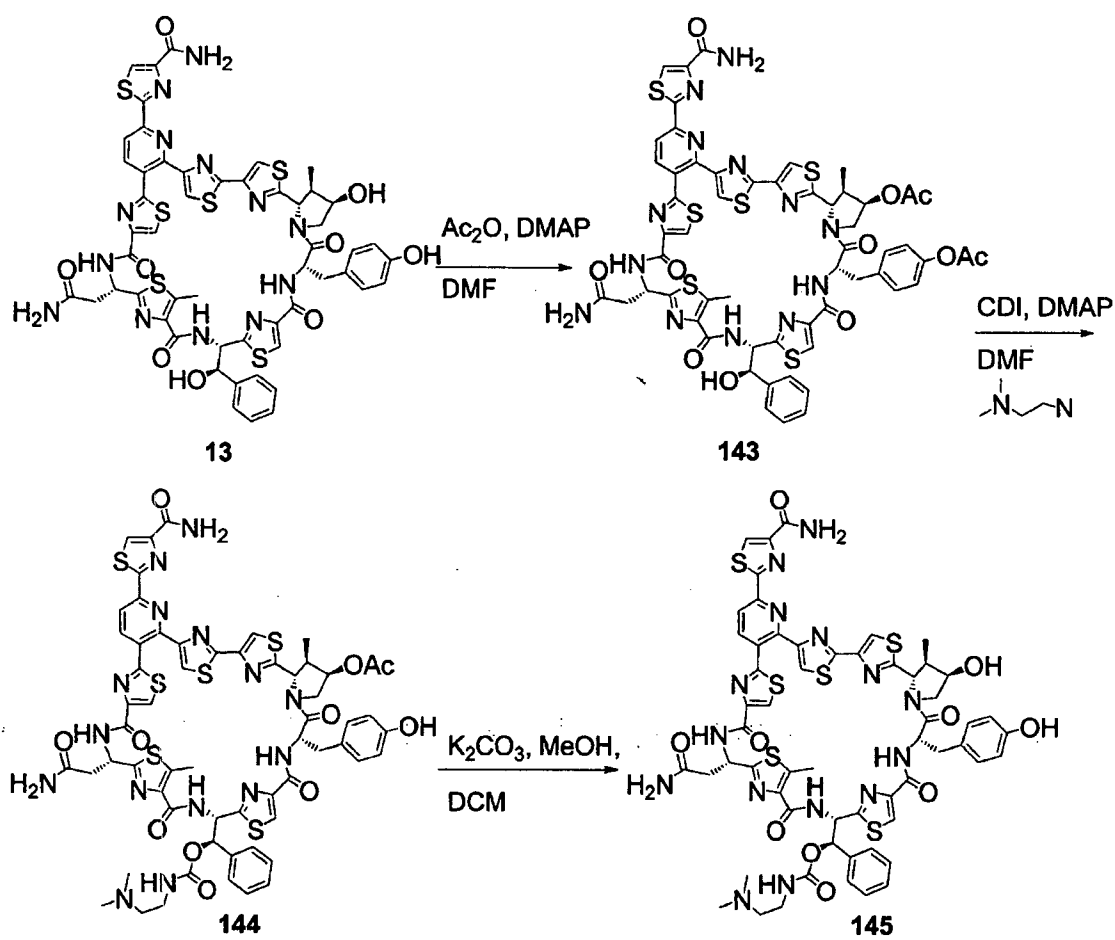
ISO



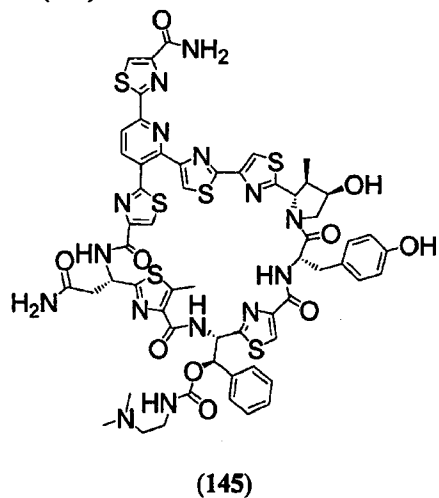
(142)

Compound 142 is prepared according to the procedures described in **scheme 5**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1632, $R_t =$ 1.22 min (method 13).

Scheme 12:



Example 122, Preparation of Amine (145):



S2

Step 1:

To a solution of amide **13** (400 mg, 0.333 mmol) and pyridine (0.527 g, 6.66 mmol) in DMF (40 mL) is added acetic anhydride (71.392 mg, 0.699 mmol) at 0 °C under N₂, followed by DMAP (cat.). The solution is stirred at 0 °C overnight. Solvent is removed under vacuum. The residue is purified by flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM) which affords the diacetate. LC/MS [M+2H]⁺ 1285, R_t = 1.38 min (method 13).

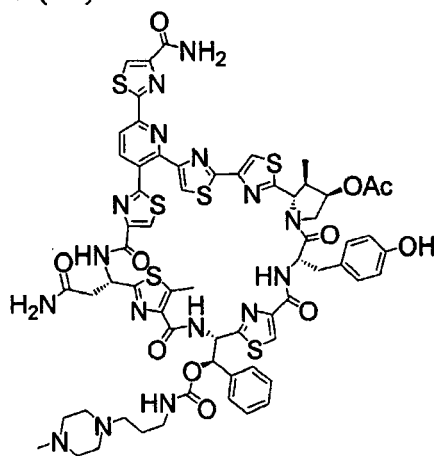
Step 2:

To a suspension of the diacetate (128 mg, 0.1 mmol) and CDI (48.5 mg, 0.299 mmol) in anhydrous DCM is added DMAP (12.2 mg, 0.1 mmol) at RT and stirred for 3 h. When the starting material is consumed, *N,N*-dimethylethyldiamine is added, and the resulting reaction is stirred overnight. Solvent is removed under vacuum. The residue is purified via HPLC (method 2) to furnish **144**. LC/MS: [M+2H]⁺ 1357, R_t = 1.14 min (method 13).

Step 3:

A suspension of **compound 144** (40 mg, 0.0295 mmol) and potassium carbonate (12 mg, 0.0868 mmol) in DCM/MeOH (1 mL/1 mL) is stirred at RT for 2h. The reaction mixture is filtered to remove solid. The solvent is removed under vacuum. The residue is purified via HPLC (method 1) which affords **compound 145**. LC/MS: [M+2H]⁺ 1315, R_t = 1.10 min (method 13).

Example 123, Preparation of Amine (146):

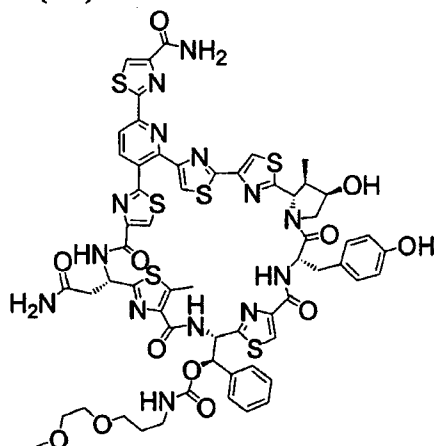


S3

(146)

Compound 146 is prepared according to the procedures described in example 122. LC/MS: $[M+4H]^+$ 1428, $R_t = 0.40$ min (method 13).

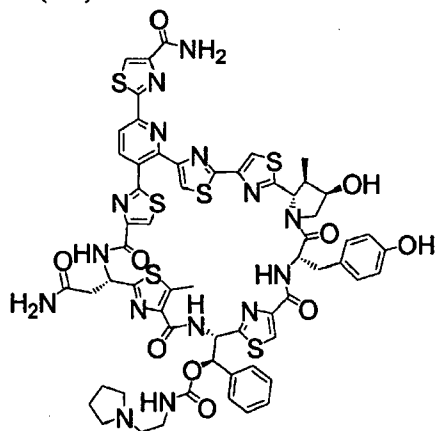
Example 124, Preparation of Amide (147):



(147)

Compound 147 is prepared according to the procedures described in example 122. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1360, $R_t = 1.24$ min (method 13).

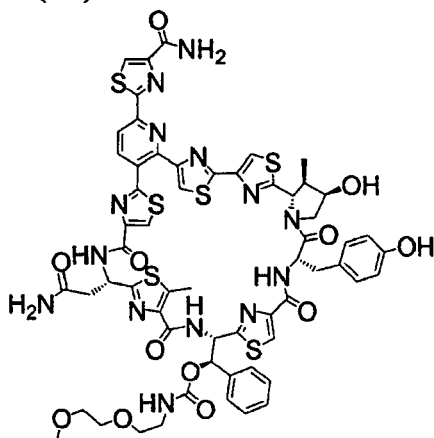
Example 125, Preparation of Amine (148):



(148)

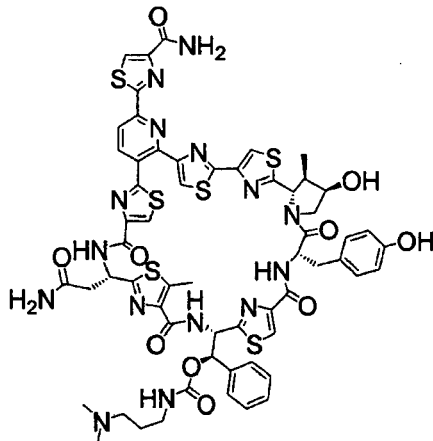
Compound 148 is prepared according to the procedures described in example 122. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1342, $R_t = 1.10$ min (method 13).

154

Example 126, Preparation of Amine (149):

(149)

Compound 149 is prepared according to the procedures described in **example 122**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1346, $R_t = 1.24$ min (method 13).

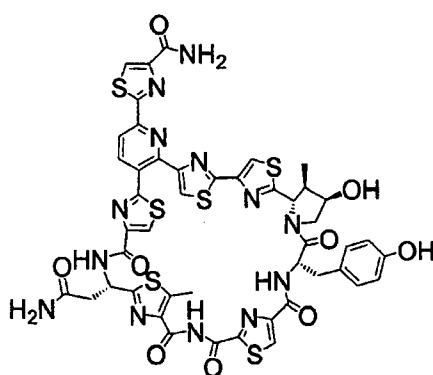
Example 127, Preparation of Amine (150):

(150)

Compound 150 is prepared according to the procedures described in **example 122**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1329, $R_t = 1.05$ min (method 13).

Example 128, Preparation of Imide (151):

155



(151)

Step 1:

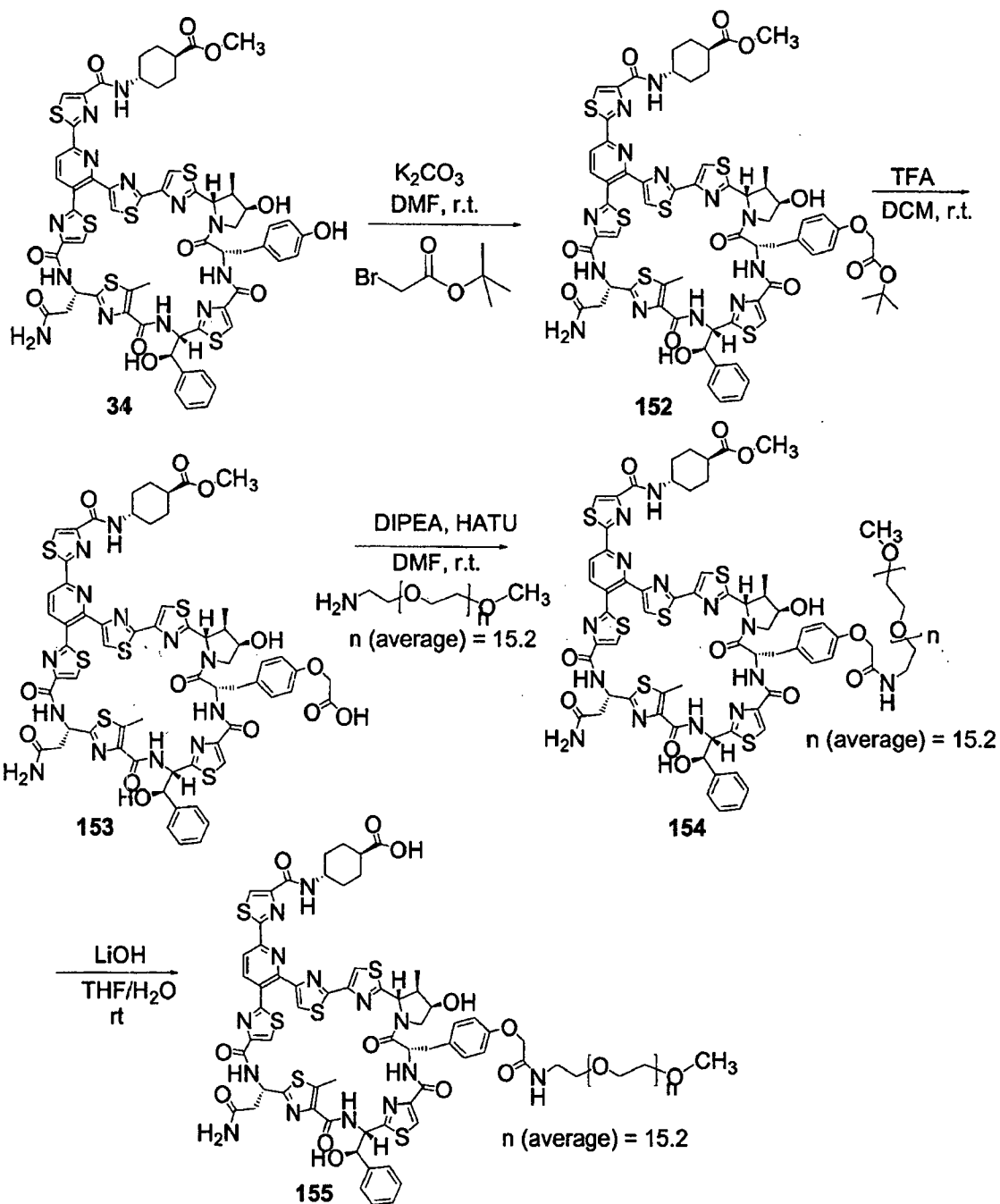
A suspension of **144** (500 mg, 0.369 mmol) and potassium carbonate (153 mg, 1.107 mmol) in DCM/MeOH (24 mL/24 mL) is stirred at 35 °C for 3 h. The solvent is removed under vacuum. Anhydrous DMSO (1-2 mL) is added to the residue, and the resulting mixture is heated at 45 °C for 2 h. Water (15 mL) is added, and the reaction is stirred at RT. The precipitate is filtered, and washed with water. The solid is dried under vacuum to furnish the intermediate styrene. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1183, R_t = 1.27 min (method 13).

Step 2:

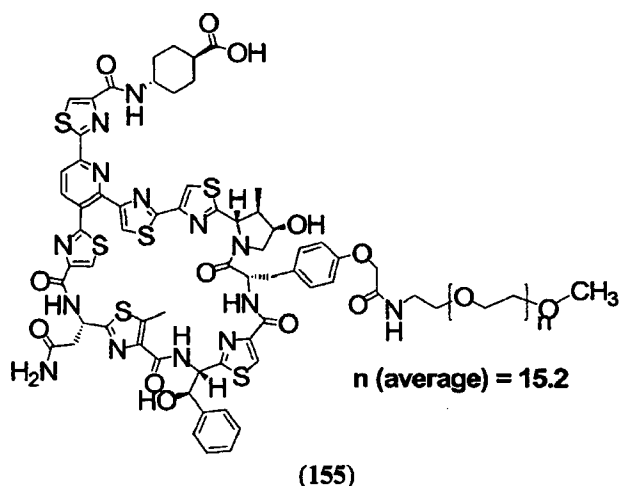
To a mixture of the intermediate styrene (80 mg, 0.0677 mmol) in t-BuOH (2 mL) is added 0.1N HCl (1 mL), osmium tetroxide (2.5% wt in t-BuOH, 85 μ L, 0.00678 mmol), and a solution of sodium periodate (27 mg, 0.126 mmol) in H₂O (2 mL). The resulting reaction mixture is stirred 12 h at RT. Water (6 mL) is added, and the precipitate is filtered and collected. The solid is redissolved in DMF/MeCN, purified with HPLC (method 1) and further purified by flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM) which provides **compound 151**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1109, R_t = 1.17 min (method 13).

Scheme 13:

186

**Example 129, Preparation of Acid (155):**

157



Step 1:

To a solution of amide **34** (960 mg, 0.72 mmol) in DMF (5 mL) is added *tert*-butylbromoacetate (221 μ L, 1.51 mmol) and K_2CO_3 (248 mg, 1.79 mmol). The reaction stirs at RT for overnight. When LC-MS indicates that reaction is finished, 50 mL water is added to the mixture to precipitate product. The mixture is then filtered and washed with water twice to remove K_2CO_3 and DMF. **Compound 152** is obtained and dried for 12 h in vacuum oven (1.04 g). LC/MS: $[M+2H]^+$ 1455, R_t = 1.56 min (method 10).

Step 2:

To a solution of *tert*-butyl ester **152** (1.04 g, 0.72 mmol) in DCM (20 mL) is added TFA (2.7 mL, 36 mmol). The reaction stirs at RT for 5 h and is mounted onto SiO_2 and purified by flash chromatography (10% MeOH/DCM) which results in the recovery of 472 mg of acid **153**. The impure fractions are combined and purified by RP-HPLC (20 – 90% ACN/0.015 M ammonium hydroxide in water) which results in the recovery of another 232 mg of acid **153**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1399, R_t = 1.29 min (method 10).

Step 3:

To a solution of acid **153** (135 mg, 0.097 mmol) in DMF (20 mL) is added DIPEA (51 μ L, 0.291 mmol), methoxypolyethylene glycol amine 750 (146 mg, 0.194 mmol, $n(\text{average}) = 15.2$) and HATU (92 mg, 0.24 mmol). The reaction stirs at RT for 1 h and is quenched by adding water. The aqueous phase is extracted with 5% MeOH/DCM three times, combined organic phases is dried over sodium sulfate, filtered, concentrated in vacuo and purified by flash chromatography (10% MeOH/DCM) which results in the recovery of 230.5 mg of

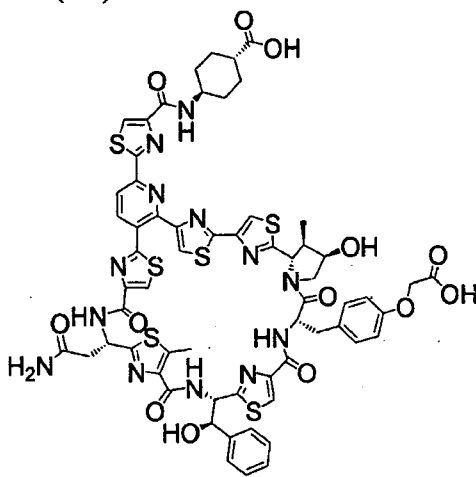
158

ester **154**. LC/MS: $[M+2H+H_2O]^+ 1068$ (n = 15), $R_t = 1.34$ min (method 10).

Step 4:

To a solution of ester **154** (230.5 mg, 0.108 mmol) in THF (2 mL) is added LiOH (2.7 mL, 0.1 M). The reaction stirs at RT for 5 h and is quenched by adding 1 N HCl (0.26 mL). The mixture is concentrated in *vacuo* and purified by HPLC (10 – 60% ACN/0.015 M ammonium hydroxide in water) affords **155**. LC/MS: $[M+2H+H_2O]^+ 1061$ (when n = 15), $R_t = 1.17$ min. (method 10).

Example 130, Preparation of Diacid (156):

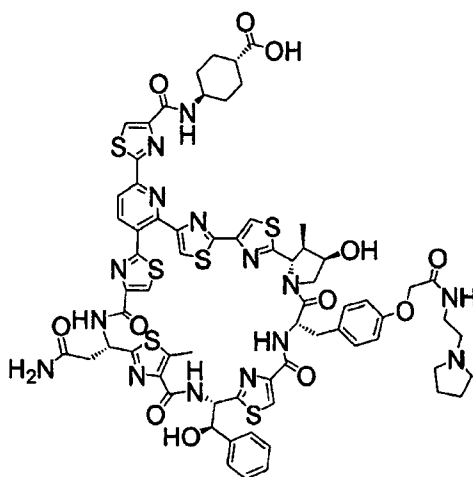


(156)

Compound **156** is prepared as described in scheme 13 and in example 129. LC/MS: $[M+3H]^+ 1386$, $R_t 1.06$ min (method 10).

Example 131, Preparation of Amino-acid (157):

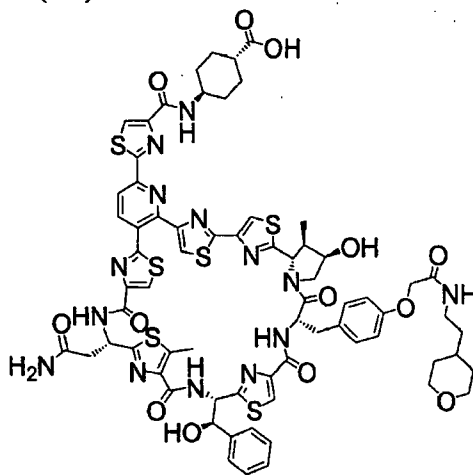
159



(157)

Compound 157 is prepared as described in scheme 13 and in example 129. LC/MS: $[M/2+2H]^+$ 742, R_t 1.06 min (method 10).

Example 132, Preparation of Acid (158):

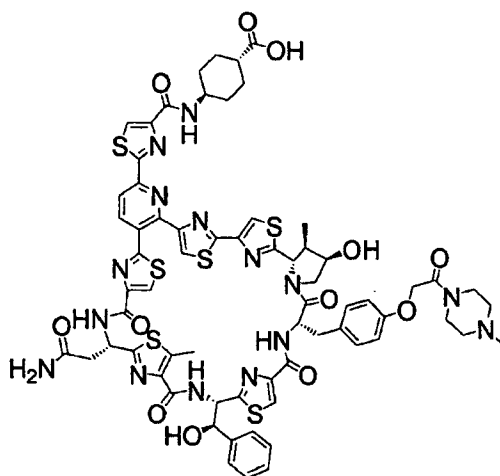


(158)

Compound 158 is prepared as described in scheme 13 and in example 129. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1496, R_t 1.25 min (method 10).

Example 133, Preparation of Amino-acid (159):

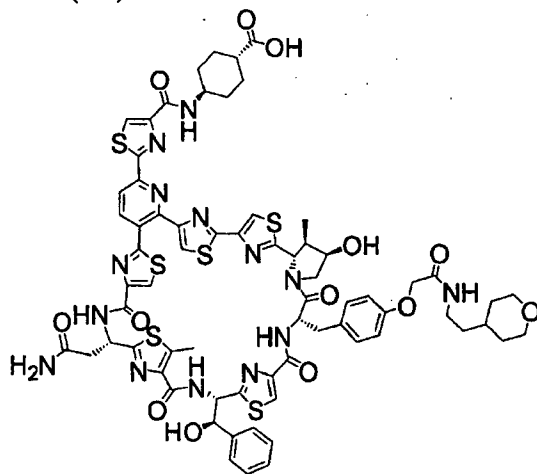
160



(159)

Compound 159 is prepared as described in scheme 13 and in example 129. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1467, R_t 1.09 min (method 10).

Example 134, Preparation of Acid (160):

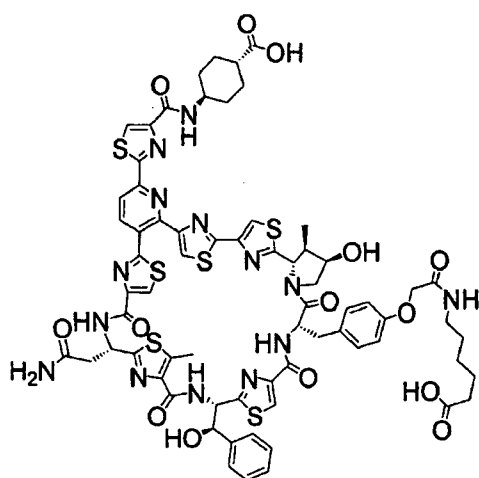


(160)

Compound 160 is prepared as described in scheme 13 and in example 129. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1496, R_t 1.10 min (method 10).

Example 135, Preparation of Diacid (161):

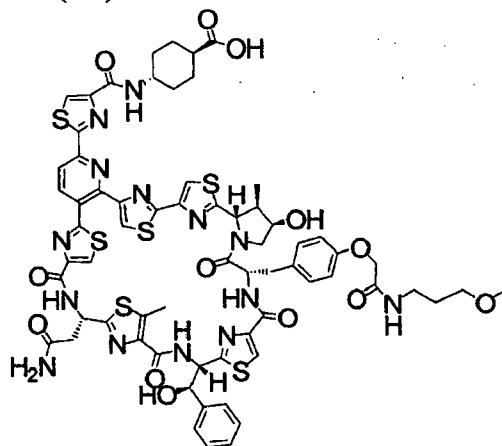
[61]



(161)

Compound 161 is prepared as described in **scheme 13** and in **example 129**. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1499, R_t 1.12 min (method 10).

Example 136, Preparation of Acid (162):

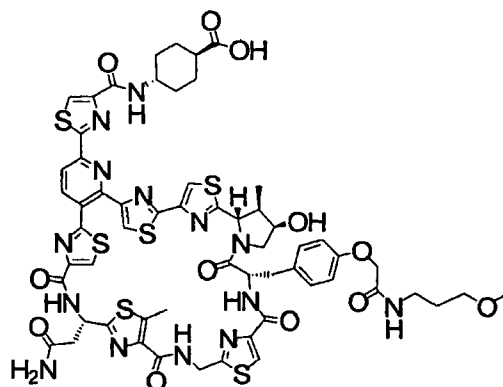


(162)

Compound 162 is prepared as described in **scheme 13** and in **example 129**. LC/MS: $[M/2+2H]^+$ 729, R_t 1.21 min (method 10).

Example 137, Preparation of Acid (163):

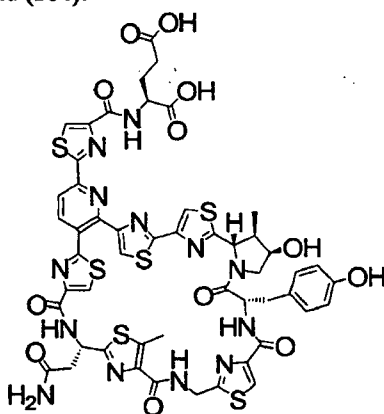
162



(163)

Compound 163 is prepared as described in **scheme 13** and in **example 129**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1350, R_t 1.13 min (method 10).

Example 138, Preparation of Diacid (**164**):

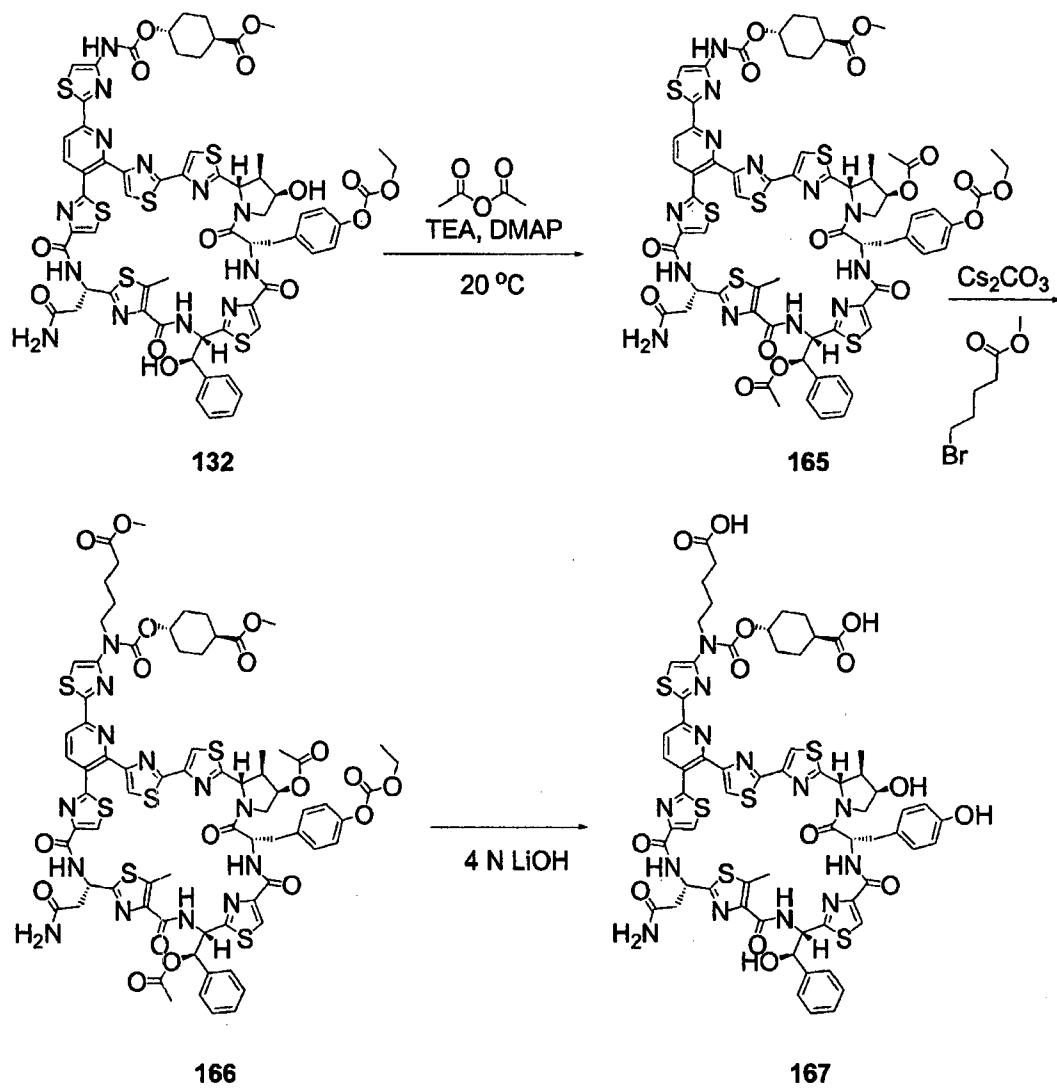


(164)

Compound 164 is prepared as described in **scheme 5**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1224, R_t = 1.04 min (method 10).

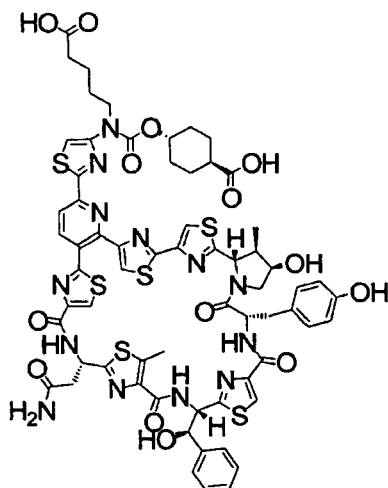
Scheme 14:

163



Example 139, Preparation of Diacid (167):

168



(167)

Step 1:

To a solution of **compound 132** (scheme 10, 680 mg) in dichloromethane (57 mL) are added triethylamine (0.6 mL), acetic anhydride (0.44 mL) and 4-di(methylamino)pyridine (57 mg) at 20 °C. The reaction is stirred at room temperature for 1 hour. The solvents are evaporated and the residue is flashed on silica (gradient elution 0-10% i-PrOH/DCM) to afford 600 mg of the diacetate **165**. LC/MS: $[M+H_3O]^+$ 1531, R_t = 1.65 min (method 13).

Step 2:

To a solution of the diacetate (**165**) (600 mg in 18 mL *N,N*-dimethylformamide) are added oven dried 4 angstrom molecular sieves (1.15 g), methyl-5-bromovalerate (1.13 mL) and cesium carbonate (1.29 g). The reaction is stirred at room temperature until complete. Acetic acid (5 mL) and silica (6 g) are added and the mixture is evaporated to dryness. Flash chromatography (gradient elution: 0-10% i-PrOH/DCM) provides 522 mg yellow solid **166**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1627, R_t = 1.74 min (method 14).

Step 3:

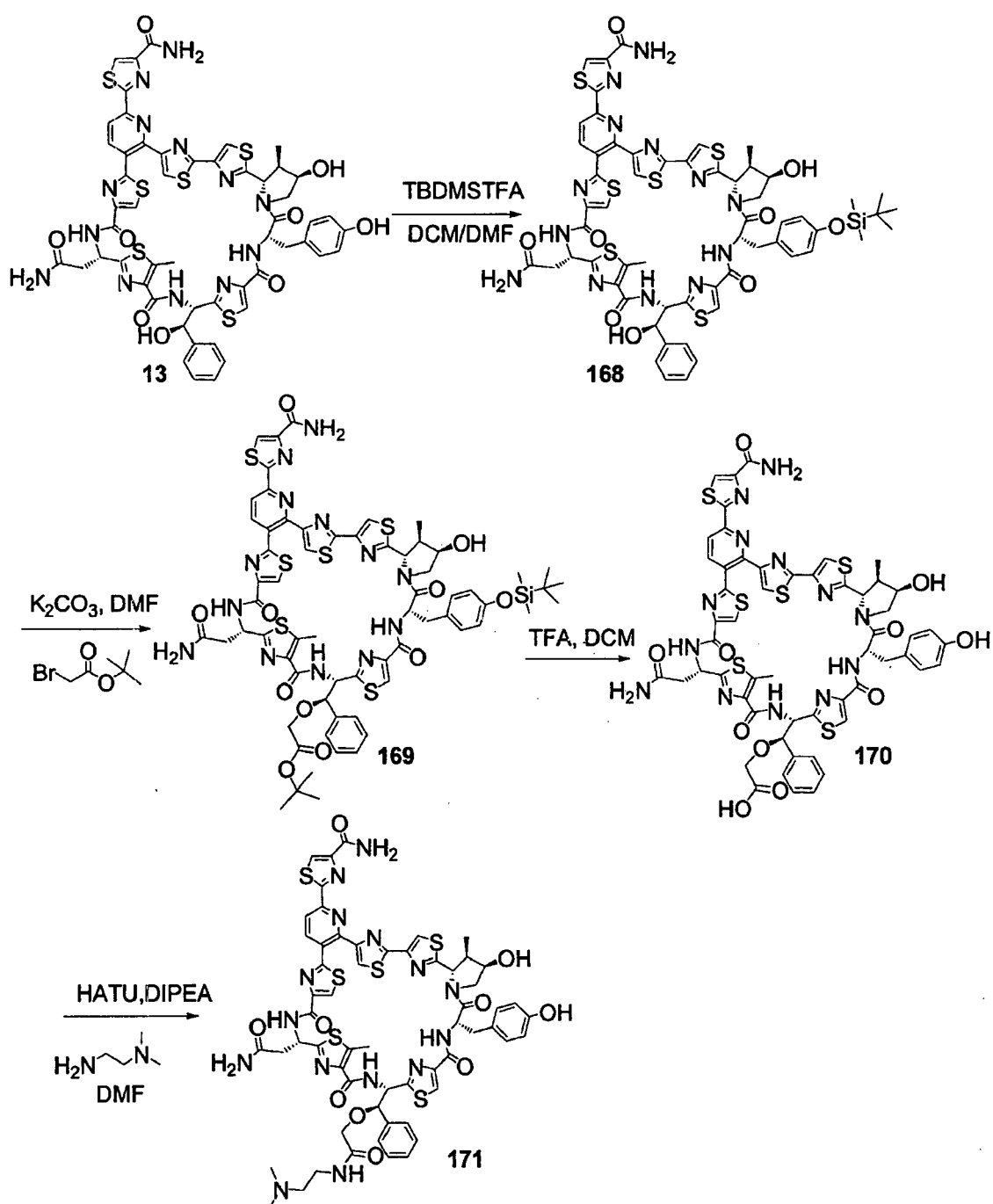
Compound 166 (505 mg) is dissolved in 1:1 dichloromethane:methanol (30 mL) and chilled to 0 °C. Saturated lithium hydroxide solution (5 mL) is added slowly. The reaction is stirred at 0 °C until complete,

165

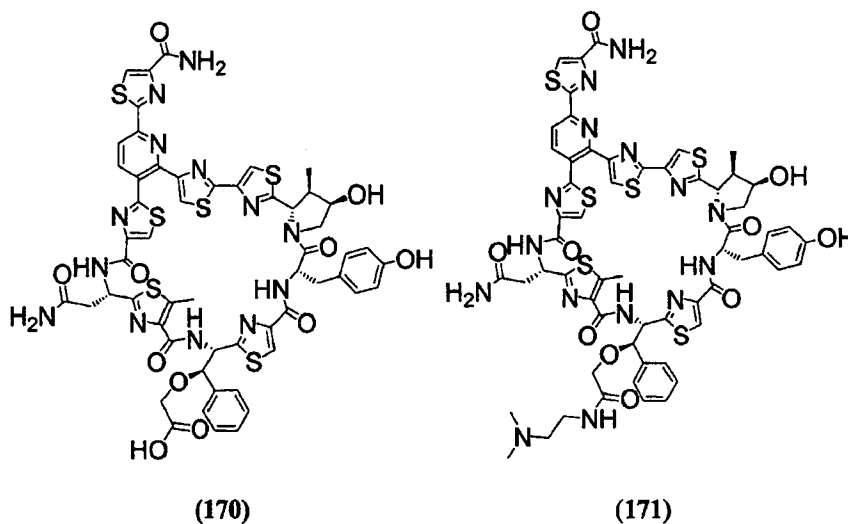
then quenched with 10 mL acetic acid. The solvent is evaporated and the residue purified by HPLC to produce **compound 167**, 240 mg. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1443, R_t = 1.39 min (method 9).

Scheme 15:

168



Example 140, Preparation of Amine (170, 171):



Step 1:

A mixture of **13** (2 g, 1.667 mmol), TBDMSTFA (*N*-*tert*-butyldimethylsilyl-*N*-methyltrifluoroacetamide, 2.642 g, 10.948 mmol) and DMF/DCM (10 mL/20 mL) is stirred at RT for 4 h. The solvent is removed under reduced pressure at 40 °C. The residue is purified by flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM) which affords 1 g of **168**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1315, $R_t=1.56$ min (method 13).

Step 2:

To a suspension of **168** (560 mg, 0.426 mmol) and potassium carbonate (924 mg, 6.686 mmol) in anhydrous DMF (10 ml) is added *t*-butyl bromoacetate (1.305 g, 6.690 mmol). The resulting reaction is stirred at RT under N_2 overnight. The solid is filtered, and the solvent is removed under reduced vacuum. The residue is purified by flash chromatography (gradient elution: 1-6% MeOH/DCM) which affords 250 mg of **169**. LC/MS: $[M+4H]^+$ 1431, $R_t=1.75$ min (method 13).

Step 3:

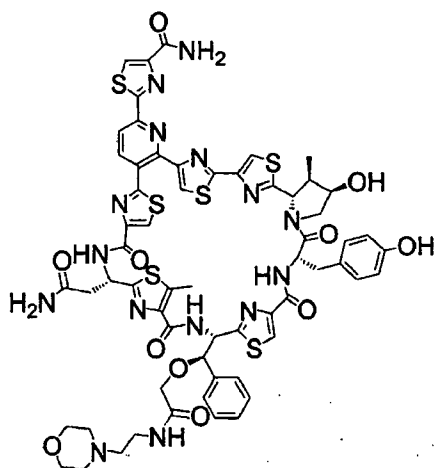
A solution of **169** (500 mg, 0.350 mmol), TFA (3.5 mL) and thioanisole (2 mL) in DCM (12 mL) is stirred at RT overnight. Additional TFA is added until the starting material disappears. The solvent is removed under reduced vacuum, and the residue is purified by flash chromatography (gradient elution: 5-20% MeOH/DCM) which affords 240 mg of **170**. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1260, $R_t=1.14$ min (method 13).

Step 4:

168

A solution of **170** (50 mg, 0.0397 mmol), *N,N*-dimethylethyldiamine (3.50 mg, 0.0397 mmol), HATU (20 mg, 0.0526 mmol), DIPEA (51.213 mg, 0.397 mmol) in DMF (1 mL) is stirred at RT overnight. The solvent is removed under reduced pressure. The residue is purified by flash chromatography (gradient elution: 10-20% MeOH/DCM) which affords 15 mg of **171**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1329, R_t 1.06 min (method 13).

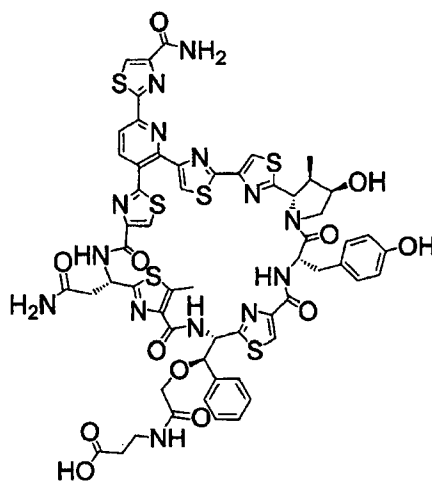
Example 141, Preparation of Amine (172):



(172)

Compound 172 is prepared according to the procedures described in **example 140**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1371, R_t = 1.17 min (method 13).

Example 142, Preparation of Acid (173):



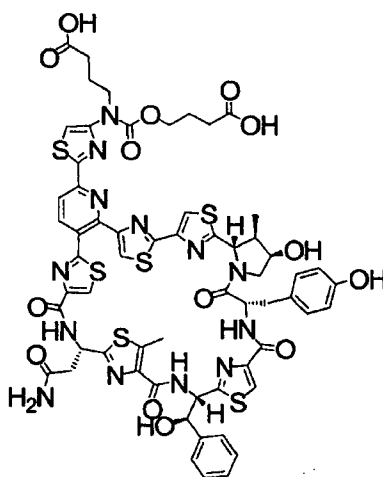
157

169

(173)

Compound 173 is prepared according to the procedures described in **example 140**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1330, $R_t = 1.13$ min (method 13).

Example 143, Preparation of Diacid (174):



(174)

Compound 174 is prepared according to the procedures described in **example 139**.

LC/MS: $[M+H]^+$ 1388, $R_t = 1.27$ min (method 14).

BIOLOGICAL ACTIVITY

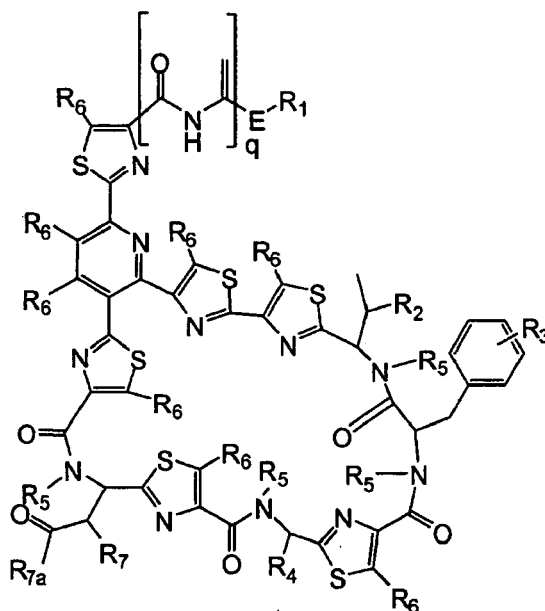
Using standard MIC test described above with the bacteria *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, or *Streptomyces pyogenes*, compounds 1-17, 20-24, 26, 29-37, 39, 40, 42-66, 69-98, 100-115, 117-124, 127, 130, 133, 134, 137-142, 145-151, 155-164, 167, 170-174 demonstrate a minimum inhibitory concentration of < 32 mg/mL.

Equivalents

Those skilled in the art will recognize, or be able to ascertain using no more than routine experimentation, many equivalents to the specific embodiments and methods described herein. Such equivalents are intended to be encompassed by the scope of the following claims.

CLAIMS

1. A compound of the formula I:

**I**

and pharmaceutically acceptable salts, enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, atropisomers or racemates thereof, including pyridine N-oxides thereof;

wherein

q is 0, 1, 2, or 3;

E is absent or a divalent residue selected from C(O), C(O)C(O), C(O)O, N(R₉), C(O)N(R₉), N(R₉)C(O), N(R₉)C(O)C(O), N(R₉)C(O)O, N(R₉)C(O)N(R₉), C(NR₉)N(R₉), N(R₉)C(NR₉), N(R₉)C(NR₉)N(R₉), S(O)_m, S(O)_mN(R₉), N(R₉)S(O)_m and N(R₉)S(O)_mN(R₉);

R₁ is hydrogen or is selected from the group consisting of C₁₋₈alkyl, C₂₋₈alkenyl, C₂₋₈alkynyl, C₁₋₈alkoxy, cycloalkylC₀₋₆alkyl, heterocycloalkylC₀₋₆alkyl, arylC₀₋₆alkyl, heteroarylC₀₋₆alkyl each of which is substituted with 0 to 6 residues independently selected at each occurrence from the group consisting of hydroxy, oxo, C₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, C₃₋₇cycloalkylC₀₋₆alkyl, COOH, NH₂, mono- and di-C₁₋₈alkylamino, tri-C₁₋₈alkylammonium, heterocycleC₀₋₆alkyl, heteroarylC₀₋₆alkyl and -(CH₂-CH₂-O)_n-R₈;

R₂, R₃ and R₆ are each independently selected, at each occurrence from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, or oxo, or are independently selected from the group consisting of C₁₋₈alkyl, C₂₋₈alkenyl, C₂₋₈alkynyl, C₁₋₈alkoxy, amino, mono- and di-C₁₋₈alkylamino, C₃₋₇cycloalkylC₀₋₆alkyl, heterocycloalkylC₀₋₆alkyl, arylC₀₋₆alkyl, or heteroarylC₀₋₆alkyl, each of which is substituted with hydroxy, oxo,

halo, C₁₋₈alkyl, haloC₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, haloC₁₋₈alkoxy, C₃₋₇cycloalkylC₀₋₆alkyl, COOH, NH₂, mono- and di-C₁₋₈alkylamino, tri-C₁₋₈alkylammonium, heterocycleC₀₋₆alkyl, heteroarylC₀₋₆alkyl and -(CH₂-CH₂-O)_n-R₈;

or R₂ and R₅, taken in combination, form a 4 to 7 membered heterocyclic ring which is saturated or partially unsaturated and is further substituted with 0-4 residues, each independently selected from R_{2a};

R₄ is hydrogen, oxo or NH or is selected from the group consisting of COOH, CONH₂, C₁₋₈alkyl, C₂₋₈alkenyl, C₂₋₈alkynyl, aryl(CR₁₀R₁₁)_q, heteroaryl(CR₁₀R₁₁)_q, C₃₋₇cycloalkyl(CR₁₀R₁₁)_q, each of which is substituted with 0-3 R_{4a} residues;

R_{2a} and R_{4a} are each independently selected at each occurrence from hydrogen or from the group consisting of C₁₋₈alkyl, C₂₋₈alkenyl, C₂₋₈alkynyl, C₁₋₈alkoxy, amino, mono- and di-C₁₋₈alkylamino, C₃₋₇cycloalkylC₀₋₆alkyl, C(O)(CH₂)₂R_{4b}, C(O)N(H)(CH₂)₂R_{4b}, or heterocycloalkylC₀₋₆alkyl, each of which is substituted with 0 to 4 substituents independently selected at each occurrence from hydroxy, oxo, halo, C₁₋₈alkyl, haloC₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, haloC₁₋₈alkoxy, C₃₋₇cycloalkylC₀₋₆alkyl, COOH, NH₂, mono- and di-C₁₋₈alkylamino, tri-C₁₋₈alkylammonium, heterocycleC₀₋₆alkyl, heteroarylC₀₋₆alkyl, or -(CH₂-CH₂-O)_n-R₈;

R_{4b} is selected from the group consisting of H, OH, NH₂, C₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, mono- and di-C₁₋₈alkylamino, heterocycle, cycloalkyl, and -E-R₁;

R₅ is independently selected at each occurrence from the group consisting of H, C₁₋₈alkyl, and -(CH₂-CH₂-O)_n-R₈;

R₇ is selected from the group consisting of H, OH, NH₂, C₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, mono- and di-C₁₋₈alkylamino, heterocycle, cycloalkyl, and -E-R₁;

R_{7a} is OR_{7b} or N(R_{7b})₂;

R_{7b} is independently selected, at each occurrence, from hydrogen or from the group consisting of C₁₋₈alkyl, C₂₋₈alkenyl, C₂₋₈alkynyl, C₁₋₈alkoxy, amino, mono- and di-C₁₋₈alkylamino, C₃₋₇cycloalkylC₀₋₆alkyl, heterocycloalkylC₀₋₆alkyl, arylC₀₋₆alkyl, or heteroarylC₀₋₆alkyl, each of which is substituted with hydroxy, oxo, halo, C₁₋₈alkyl, haloC₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, haloC₁₋₈alkoxy, C₃₋₇cycloalkylC₀₋₆alkyl, COOH, NH₂, mono- and di-C₁₋₈alkylamino, tri-C₁₋₈alkylammonium, heterocycleC₀₋₆alkyl, heteroarylC₀₋₆alkyl and -(CH₂-CH₂-O)_n-R₈;

n is an integer of between 1-60,000 or is a mean of a plurality of integers having a value of between 1-60,000;

R₈ is independently selected at each occurrence from the group consisting of H, C₁₋₈alkyl and CH₂CO₂H;

R₉ is hydrogen or is selected from the group consisting of C₁₋₈alkyl, C₂₋₈alkenyl, C₂₋₈alkynyl, C₁₋₈alkoxy, cycloalkylC₀₋₆alkyl, heterocycloalkylC₀₋₆alkyl, arylC₀₋₆alkyl, heteroarylC₀₋₆alkyl each of which is substituted with 0 to 6 residues independently selected at each occurrence from the group consisting of

172

hydroxy, oxo, C₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, C₃₋₇cycloalkylC₀₋₆alkyl, COOH, NH₂, mono- and di-C₁₋₈alkylamino, tri-C₁₋₈alkylammonium, heterocycleC₀₋₆alkyl, heteroarylC₀₋₆alkyl and -(CH₂-CH₂-O)_n-R₈;

q is 0, 1, 2, or 3;

z is an integer of from 0 to 6;

R₁₀ is absent, hydrogen, or C₁₋₈alkyl; and

R₁₁ is hydrogen, hydroxy, OR_{4a}, C(O)R_{4a}, C(O)OR_{4a}, C(O)N(R_{4a})₂, OC(O)N(R_{4a})₂, oxo, amino, NHR_{4a}, N(R_{4a})₂, =NR_{4a}, C(NR_{4a})N(R_{4a})₂ or N(R_{4a})C(NR_{4a})N(R_{4a})₂.

2. The compound of claim 1, wherein each occurrence of R₅ is hydrogen.

3. The compound of claim 1, wherein each occurrence of R₆ is independently selected at each occurrence from the group consisting of H, halogen, C₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, mono- and di-C₁₋₈alkylamino, heterocycle and -O-(CH₂-CH₂-O)_n-R₈.

4. The compound of claim 1, wherein each occurrence of R₆ is hydrogen or methyl.

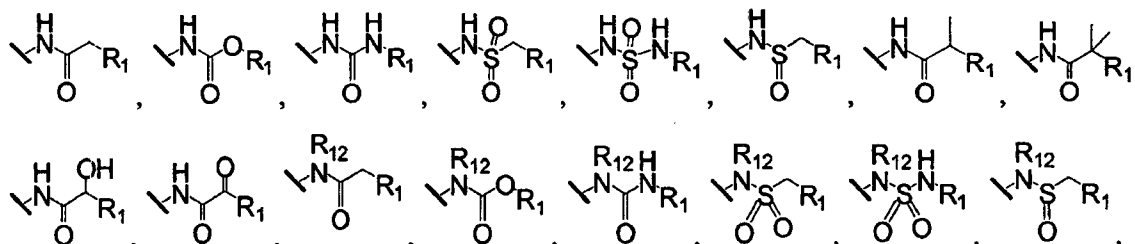
5. The compound of claim 1, wherein R₇ and each occurrence of R_{7b} are hydrogen.

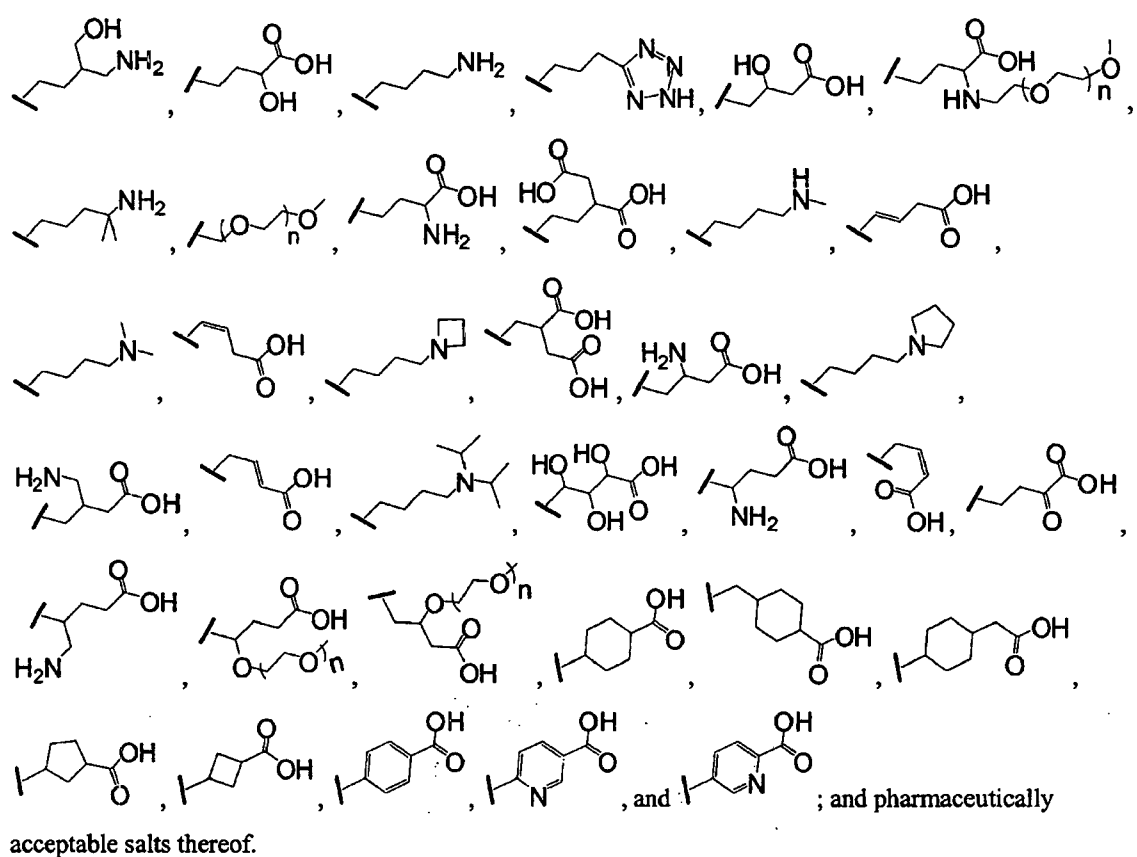
6. The compound of claim 1, wherein q is 0, 1, or 2; and

E is a divalent residue selected from C(O), C(O)O, N(R₉), C(O)N(R₉), N(R₉)C(O), N(R₉)C(O)O, and N(R₉)C(O)N(R₉).

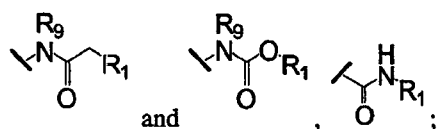
C(O), C(O)C(O), C(O)O, N(R₉), C(O)N(R₉), N(R₉)C(O), N(R₉)C(O)C(O), N(R₉)C(O)O, N(R₉)C(O)N(R₉), C(NR₉)N(R₉), N(R₉)C(NR₉), N(R₉)C(NR₉)N(R₉), S(O)_m, S(O)_mN(R₉), N(R₉)S(O)_m and N(R₉)S(O)_mN(R₉);

7. The compound of claim 1, wherein q is 0; E-R₁ is selected from the group consisting of:



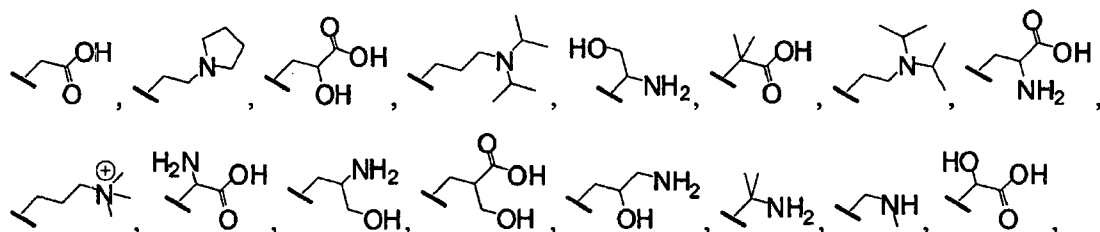


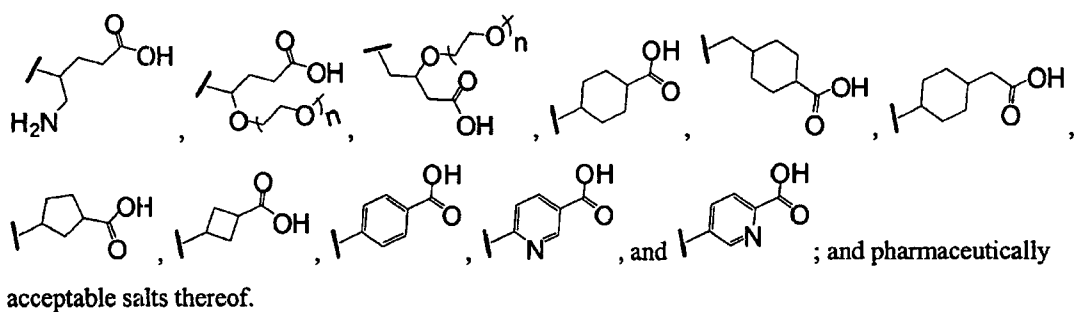
8. The compound of claim 1, wherein q is 0; E-R₁ is selected from the group consisting of



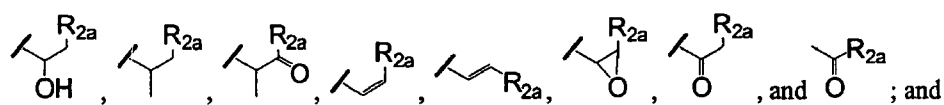
R₁ and R₉ are independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxymethyl, aminomethyl and R₁₂;

R₁₂ is independently selected at each occurrence from the group consisting of:

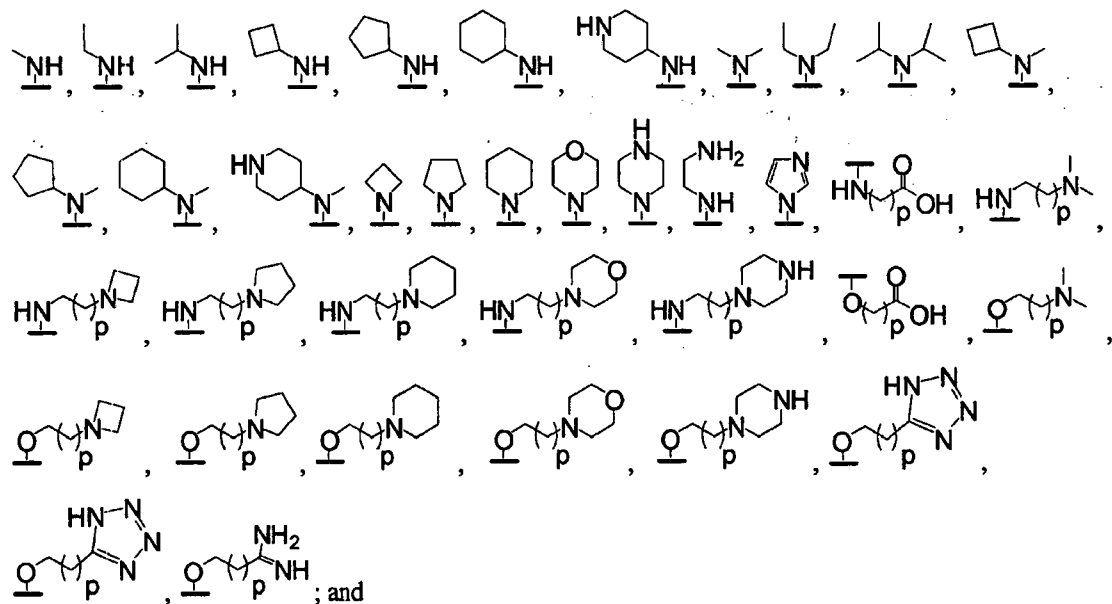




9. The compound of claim 1, wherein R₂ is oxo or hydroxy or R₂ is selected from the group consisting of:

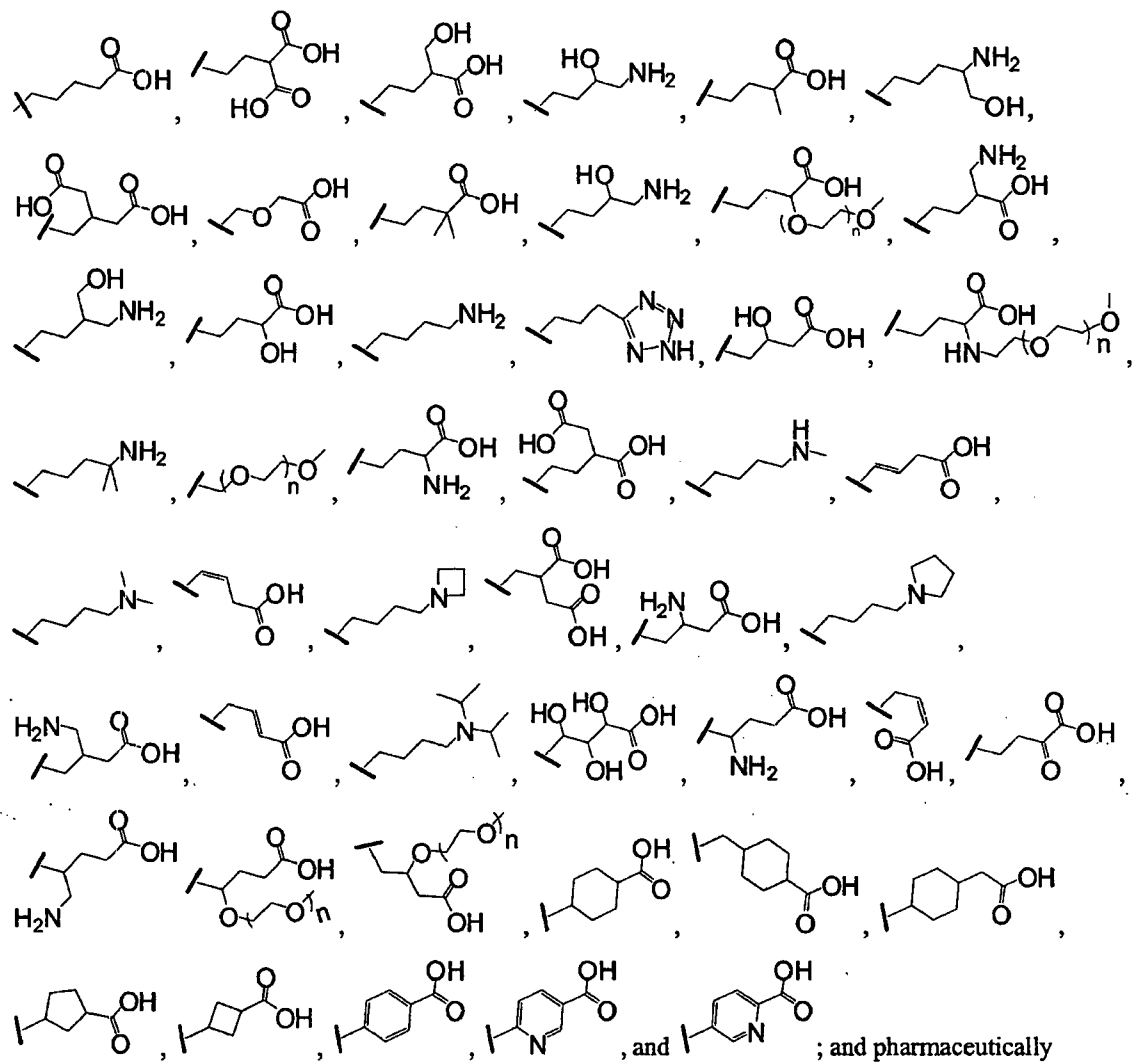


R₂ is selected from hydrogen, amino, hydroxy, halogen, or is selected from the group consisting of



p is 0, 1, 2, 3, or 4.

10. The compound of claim 1, wherein R_3 is selected from R_{3a} , OR_{3a} or $N(R_{3a})_2$; or R_3 is selected from the group consisting of



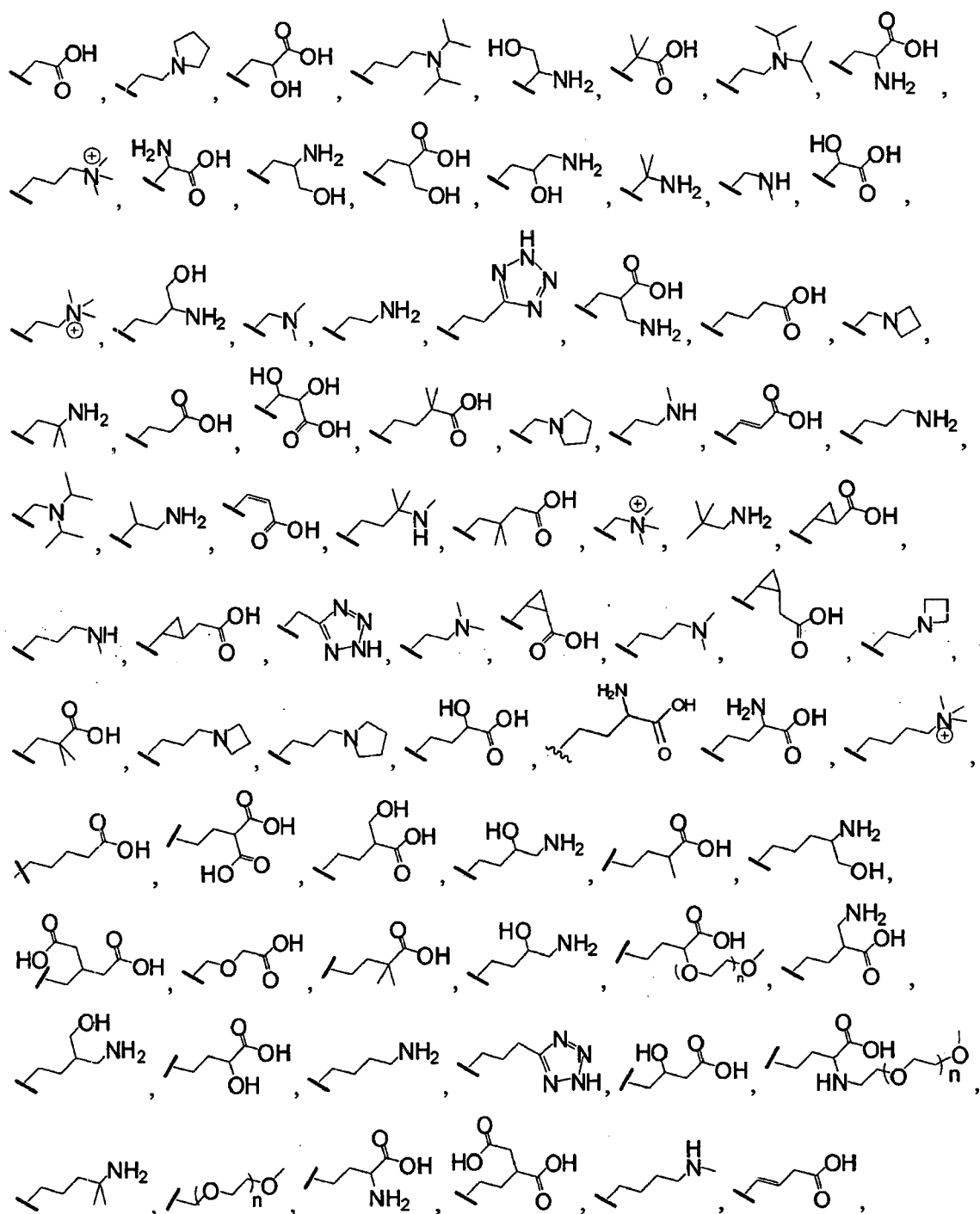
acceptable salts thereof.

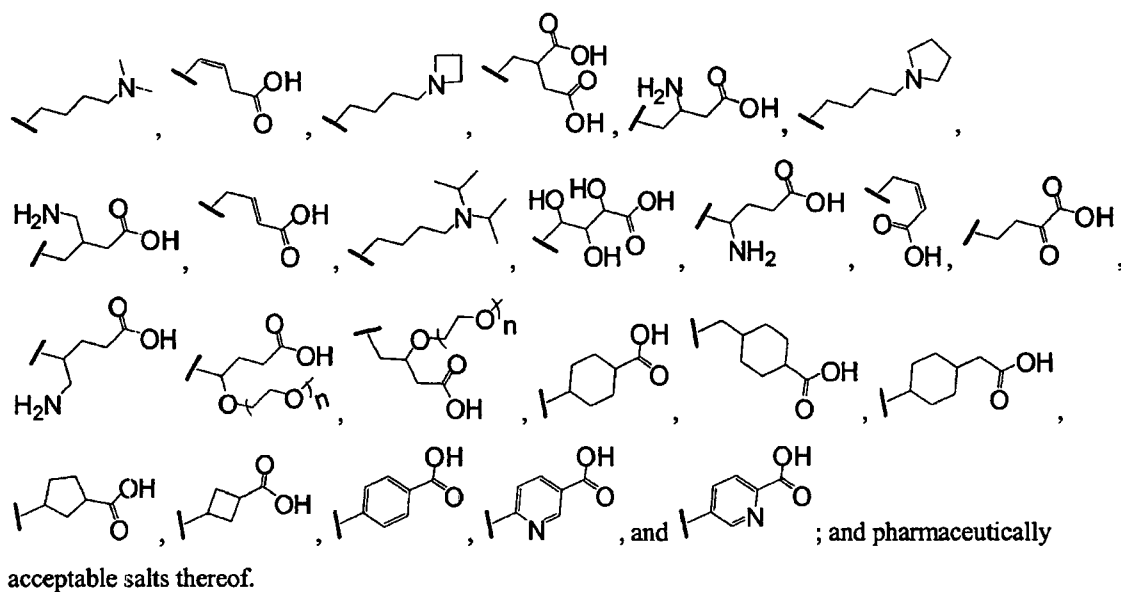
11. The compound of claim 1, wherein R_4 is selected from hydrogen, CO_2R_{4a} , $\text{C(O)N(R}_{4a})_2$, $\text{N(R}_{4a})_2$, or $\text{C(R}_{10})(\text{R}_{11})\text{phenyl}$;

R_{10} is absent or hydrogen;

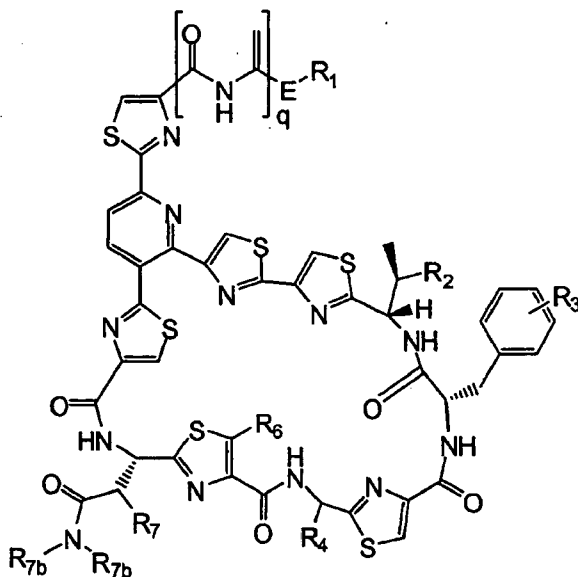
R_{11} is oxo, OR_{4a} , C(O)R_{4a} , C(O)OR_{4a} , $\text{C(O)N(R}_{4a})_2$, $\text{OC(O)N(R}_{4a})_2$, $\text{N(R}_{4a})_2$, or $=\text{NR}_{4a}$;

R_{4a} is independently selected at each occurrence from hydrogen, hydroxymethyl, and aminomethyl or from the group consisting of:



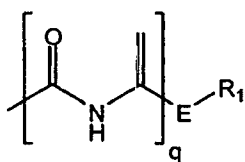


12. A compound of Formula II:

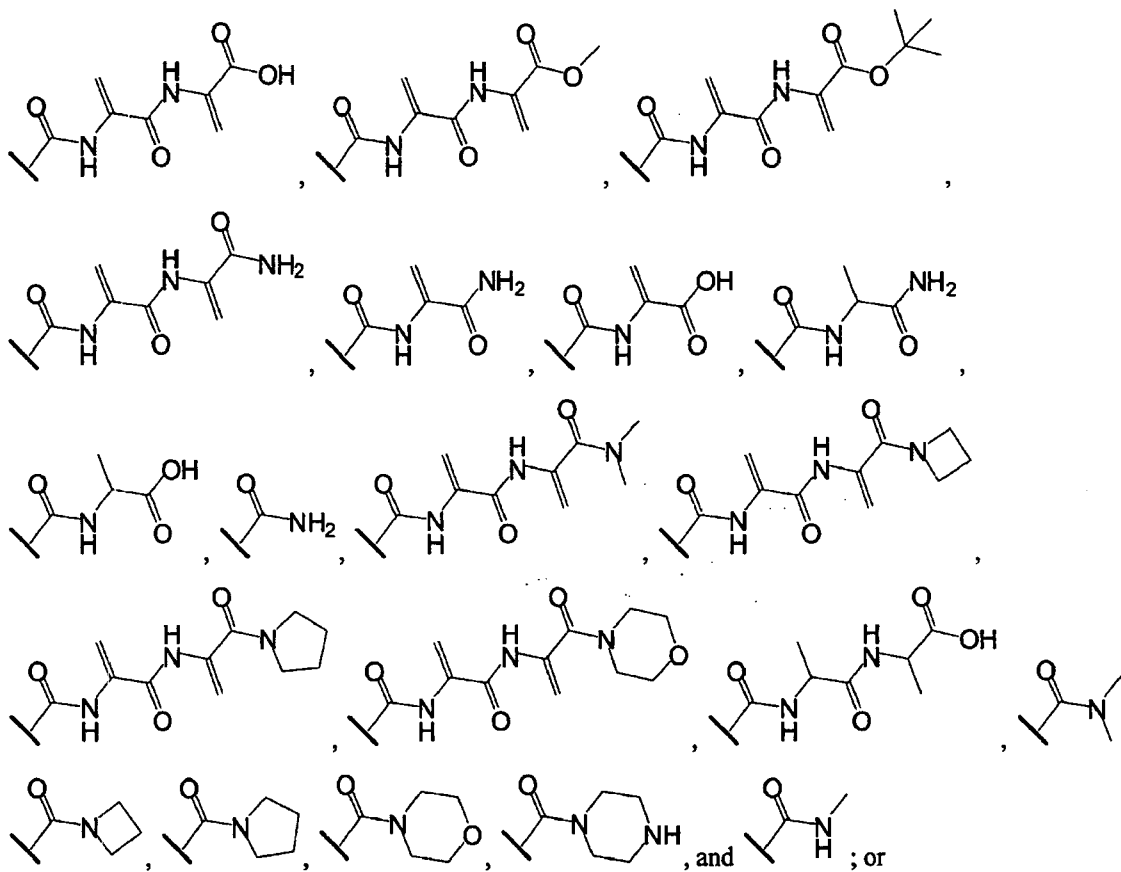


II

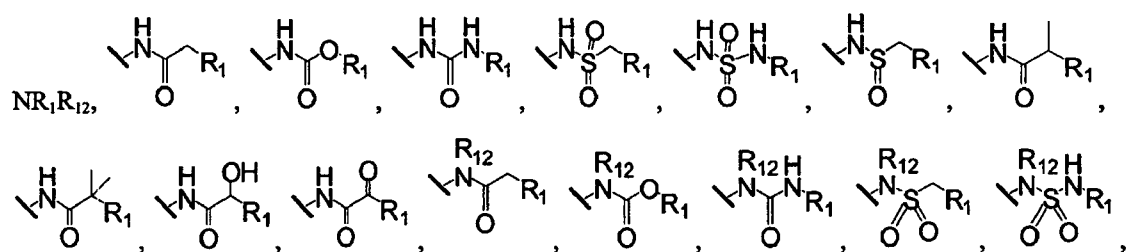
and pharmaceutically acceptable salts, enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, atropisomers or racemates thereof, including pyridine N-oxides thereof; wherein q is 1, or 2 and the fragment

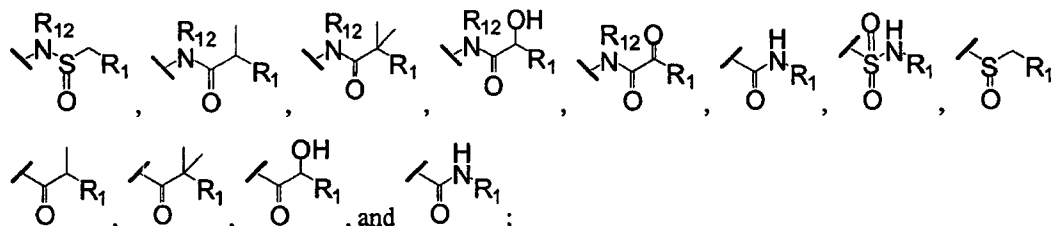


is selected from the group consisting of:



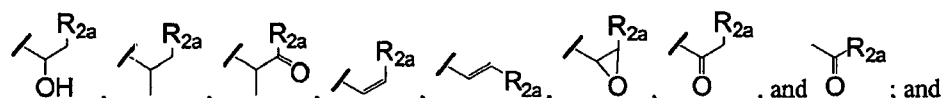
q is 0 and E-R₁ is selected from the group consisting of:





R₁ is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxymethyl, and aminomethyl and R₁₂:

R₂ is oxo or hydroxy or R₂ is selected from the group consisting of:



R_{2a} is selected from hydrogen, amino, hydroxy or R_{13} ;

R_3 is selected from R_{12} , OR_{12} , $N(R_{12})_2$ or R_{13} ;

R_4 is selected from hydrogen, CO_2R_{4a} , $C(O)N(R_{4a})_2$, OR_{3a} , $N(R_{3a})_2$, or $C(R_{10})(R_{11})$ phenyl;

R_{4a} is independently selected at each occurrence from hydrogen, hydroxymethyl, aminomethyl or R₁₂;

R₆ is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

R₇ is selected from the group consisting of H, OH, NH₂, C₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, and mono- and di-C₁₋₈alkylamino;

$$R_{7a} \text{ is } OR_{7b} \text{ or } N(R_{7b})_2;$$

R_{7b} is independently selected at each occurrence from the group consisting of H, C₁₋₈alkyl and -(CH₂-CH₂-O-)_n-R₈;

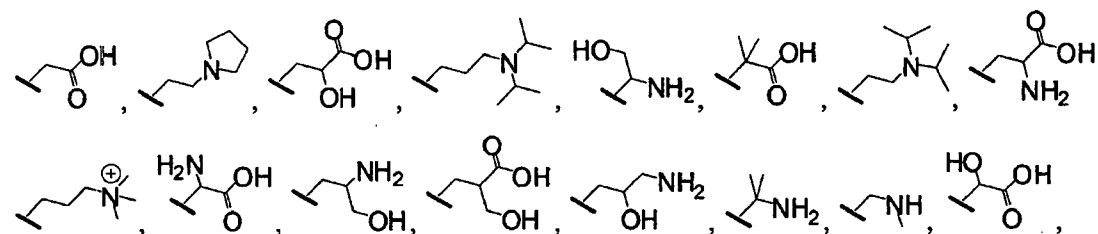
R₃ is independently selected at each occurrence from the group consisting of H, C₁₋₈alkyl and CH₂CO₂H;

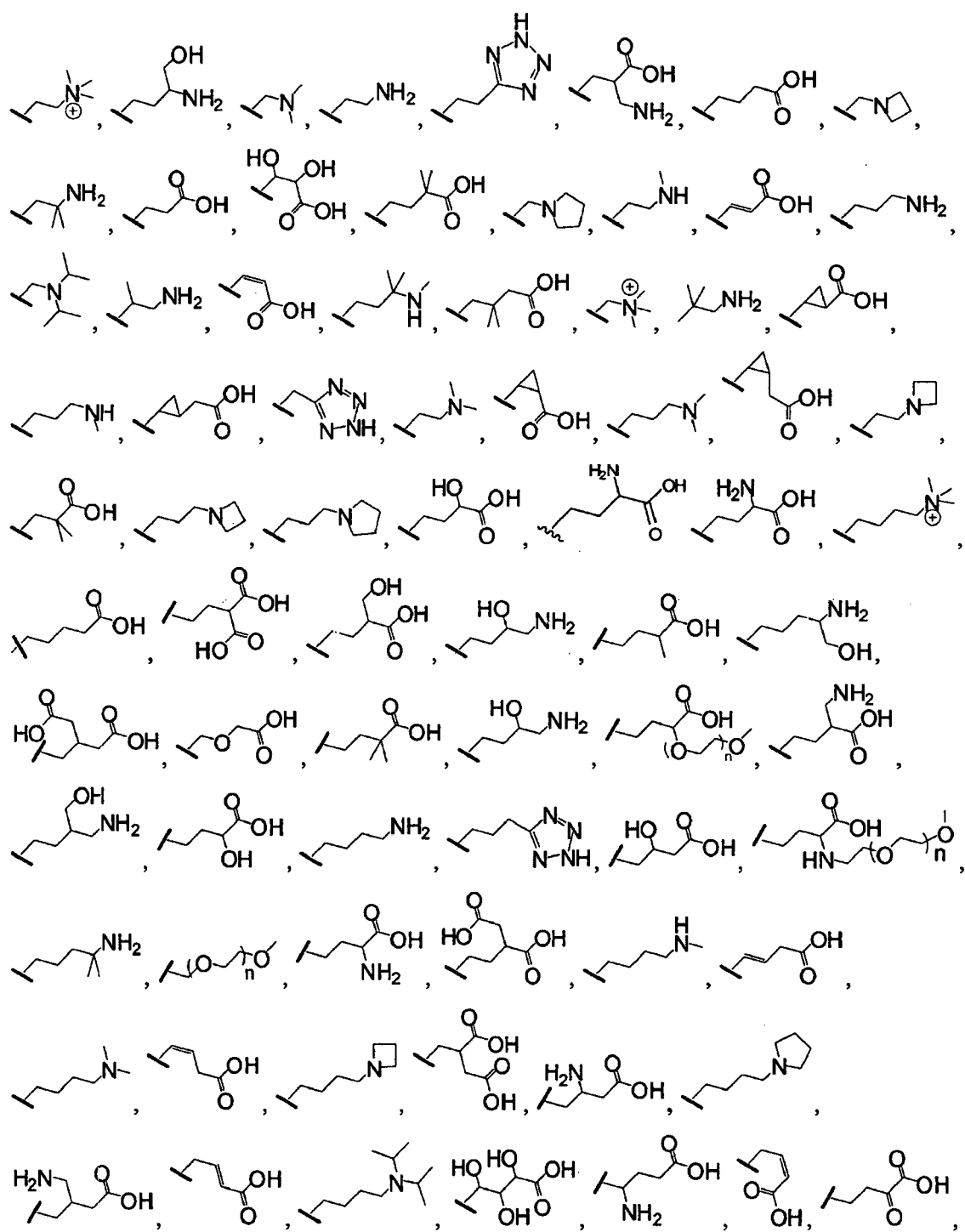
R_9 is selected from R_{12} ;

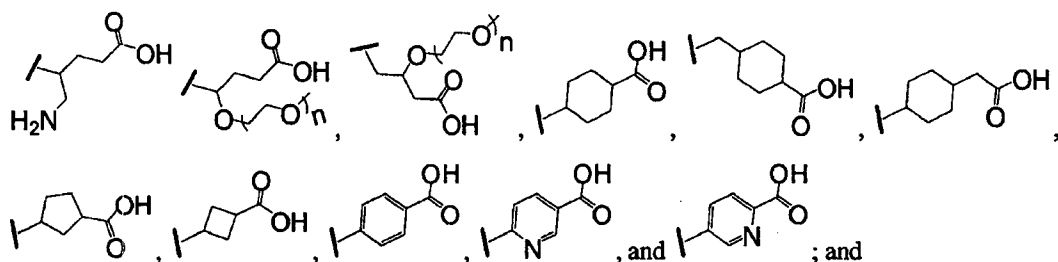
R₁₀ is absent or hydrogen;

$$R_{11} \text{ is oxo, } OR_{4a}, N(R_{4a})_2, \text{ or } =NR_{4a};$$

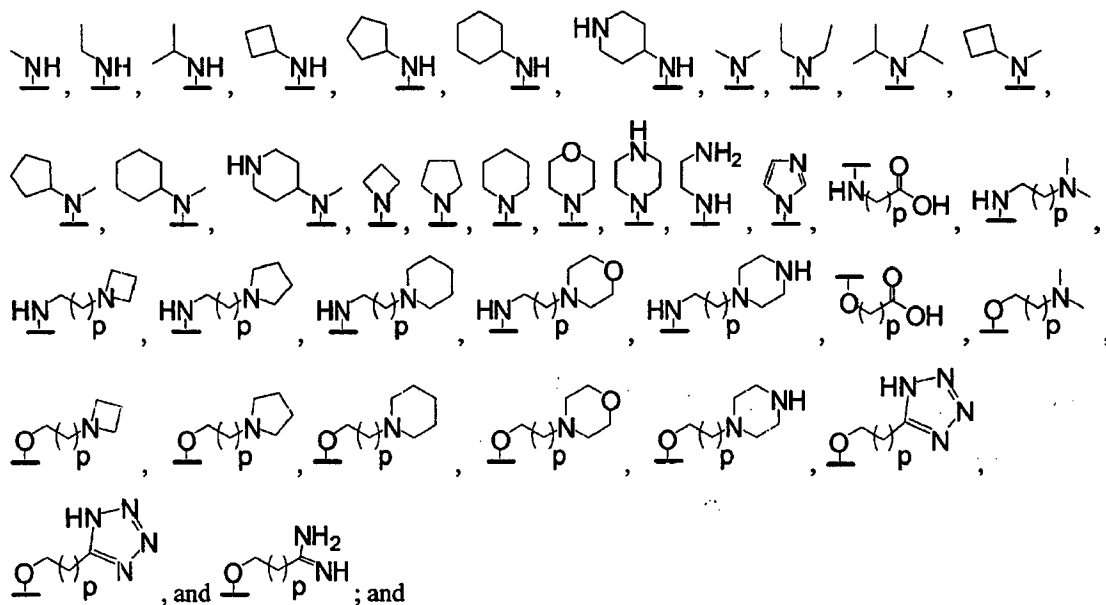
R_{12} is independently selected at each occurrence from the group consisting of







R_{13} is independently selected from the group consisting of



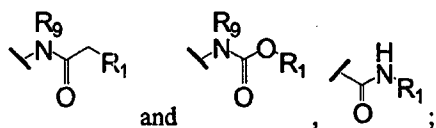
n is an integer of between 1-60,000 or is a mean of a plurality of integers having a value of between 1-60,000;

p is 0, 1, 2, 3, or 4;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

13. The compound of claim 12, wherein R₇ and each occurrence of R_n are hydrogen.

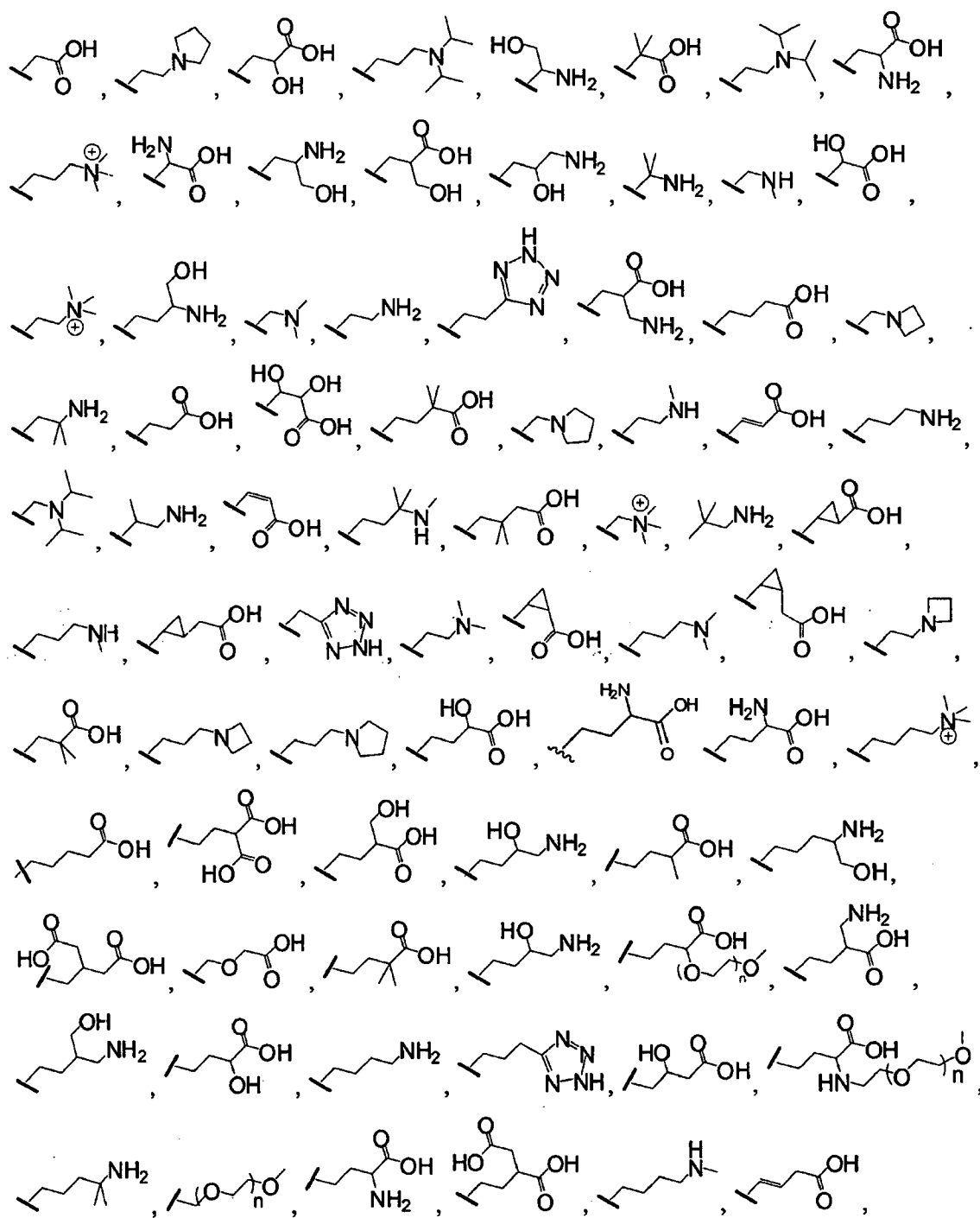
14. The compound of claim 12, wherein q is 0; E-R₁ is selected from the group consisting of



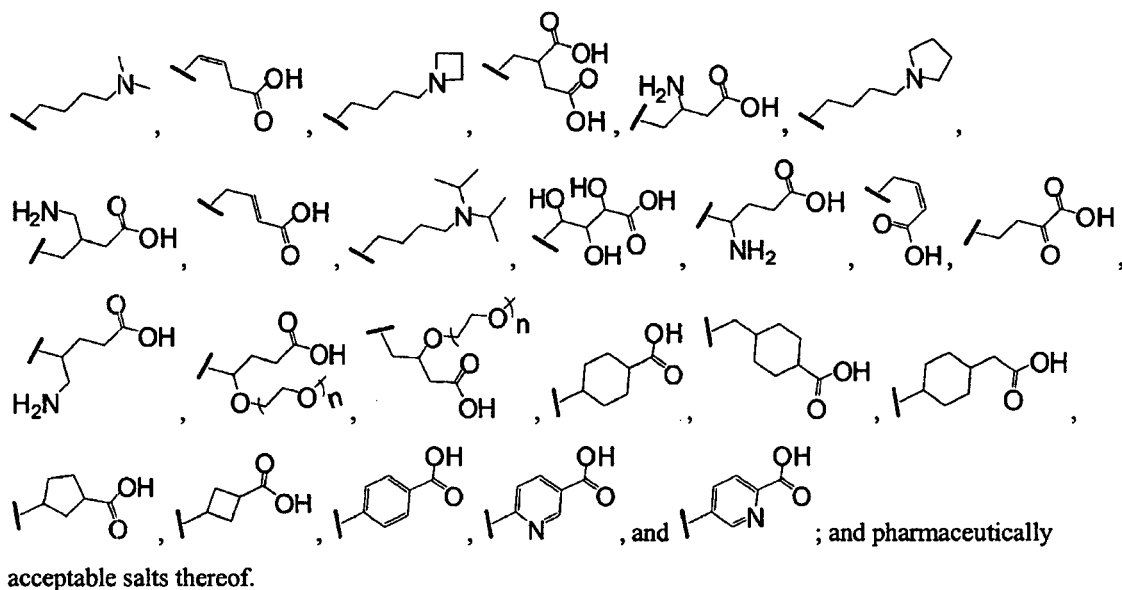
R₁ and R₉ are independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxymethyl, aminomethyl and R₁₂;

R_{12} is independently selected at each occurrence from the group consisting of:

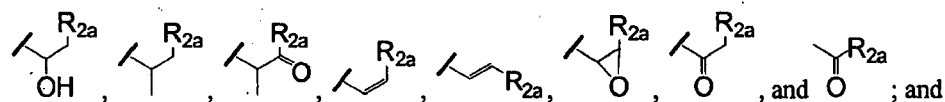
185



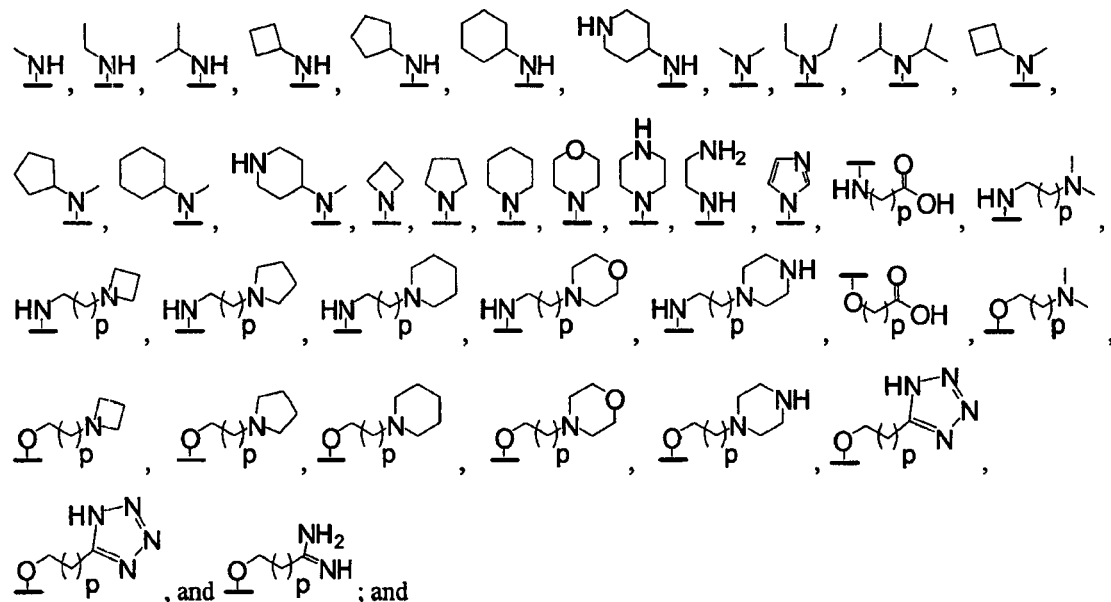
186



15. The compound of claim 12, wherein R_2 is oxo or hydroxy or R_2 is selected from the group consisting of:

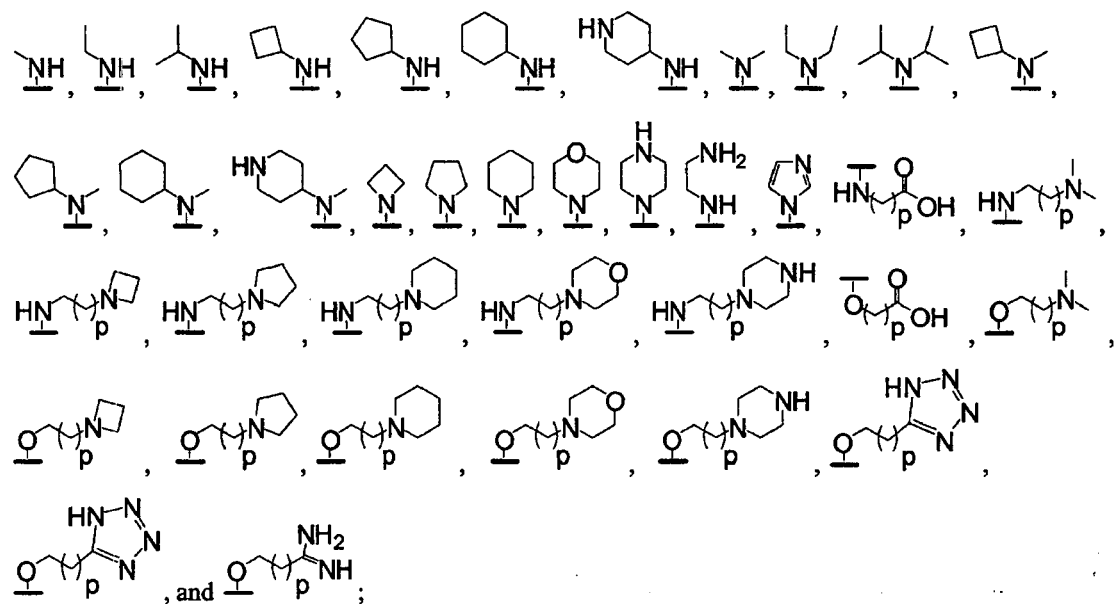


R_{2a} is selected from hydrogen, amino, hydroxy, halogen, or is selected from the group consisting of



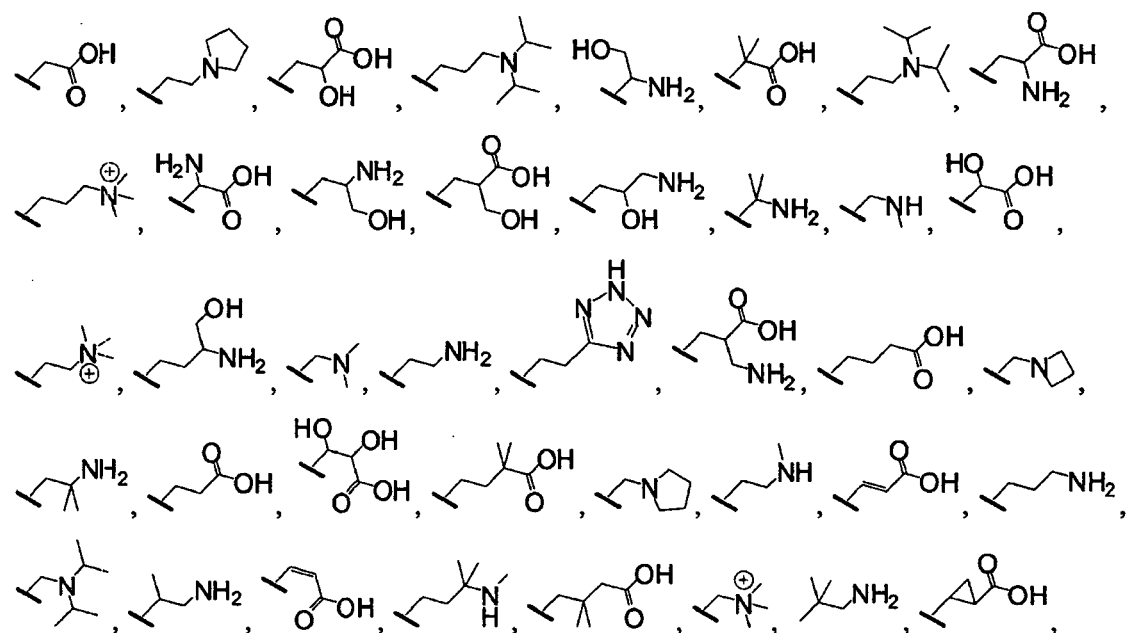
p is 0, 1, 2, 3, or 4.

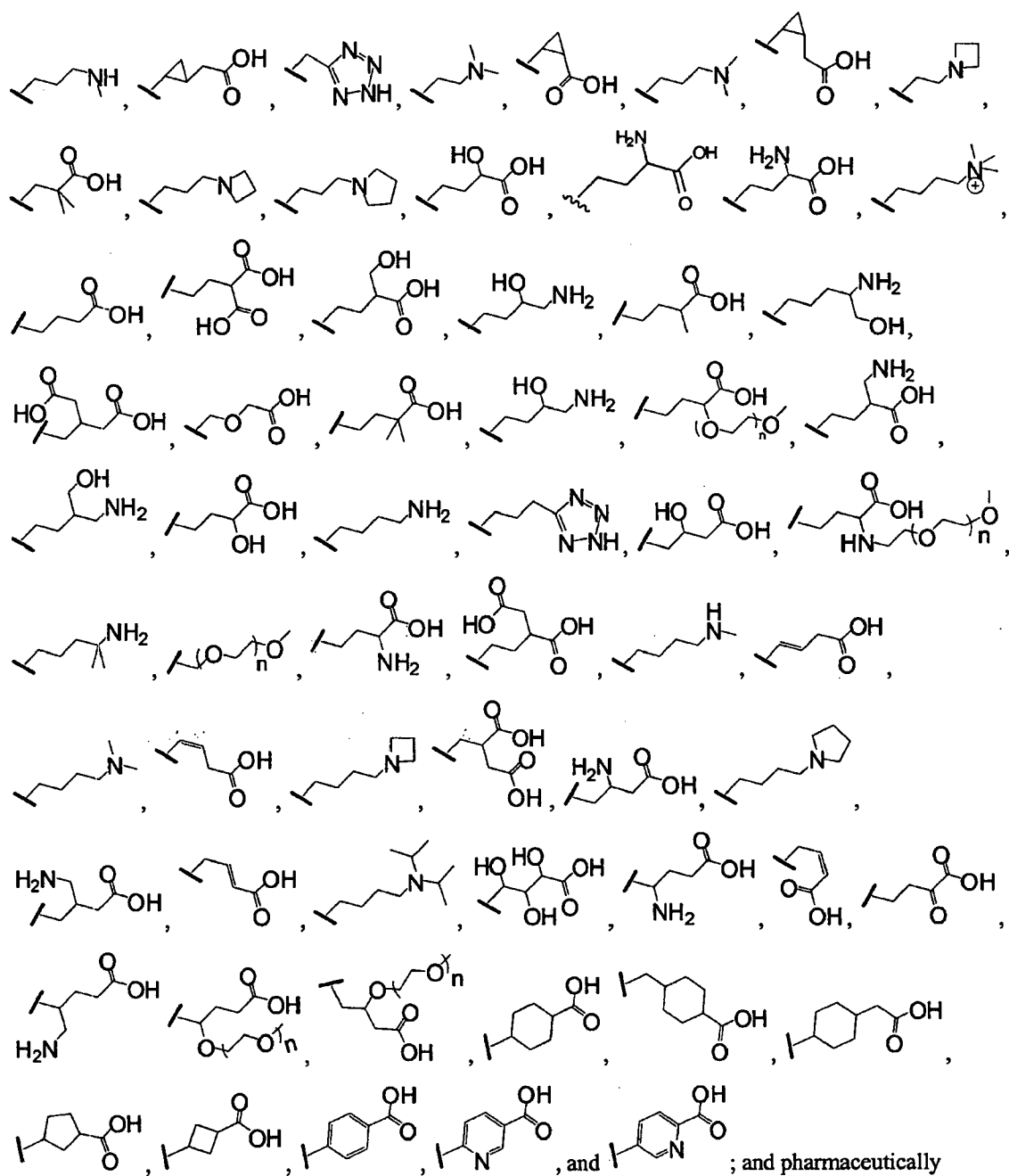
16. The compound of claim 12, wherein R_3 is selected from R_{3a} , OR_{3a} or $N(R_{3a})_2$; or R_3 is selected from the group consisting of



p is 0, 1, 2, 3, or 4; and

R_{3a} is independently selected, at each occurrence from hydrogen, hydroxymethyl, and aminomethyl or from the group consisting of:

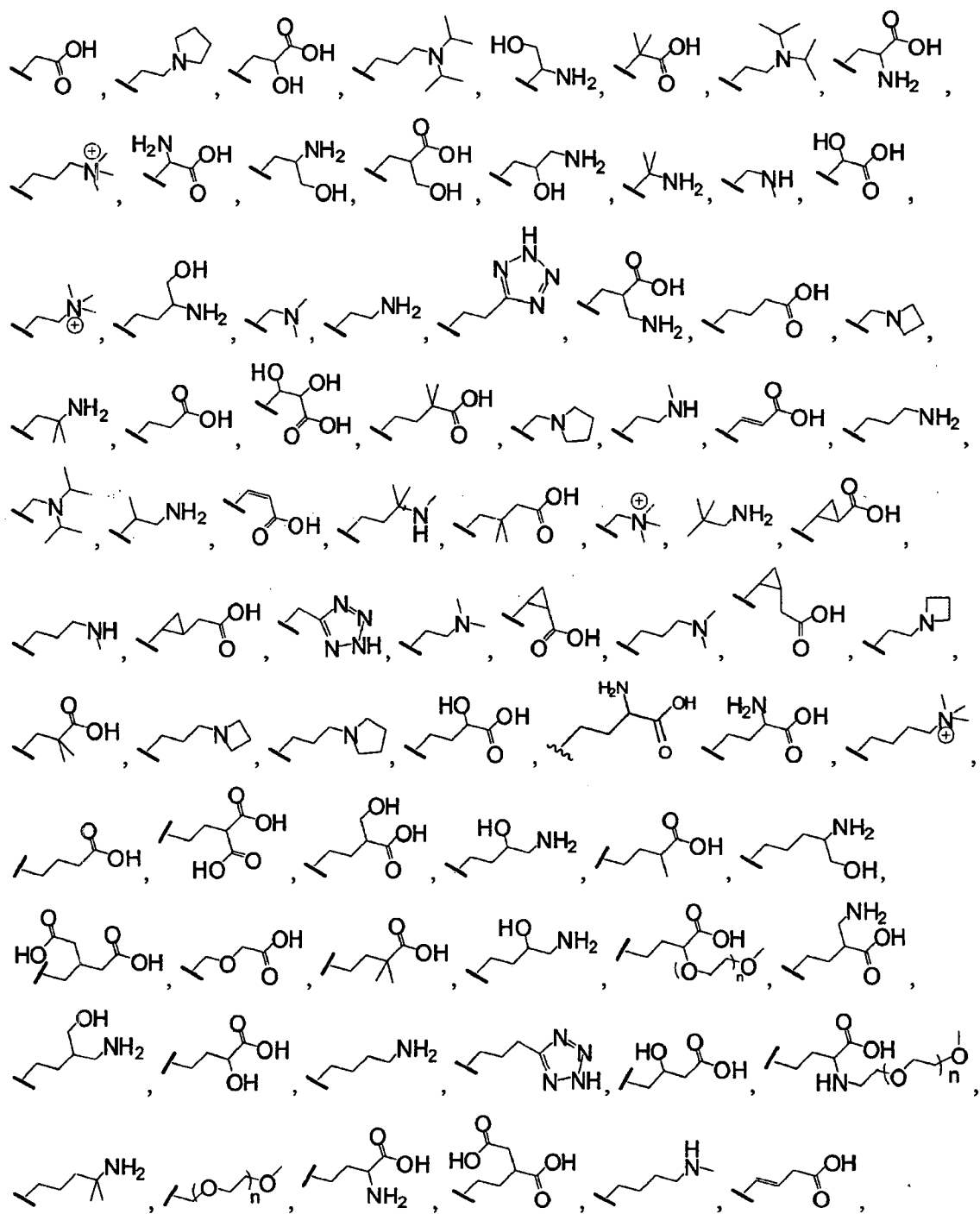




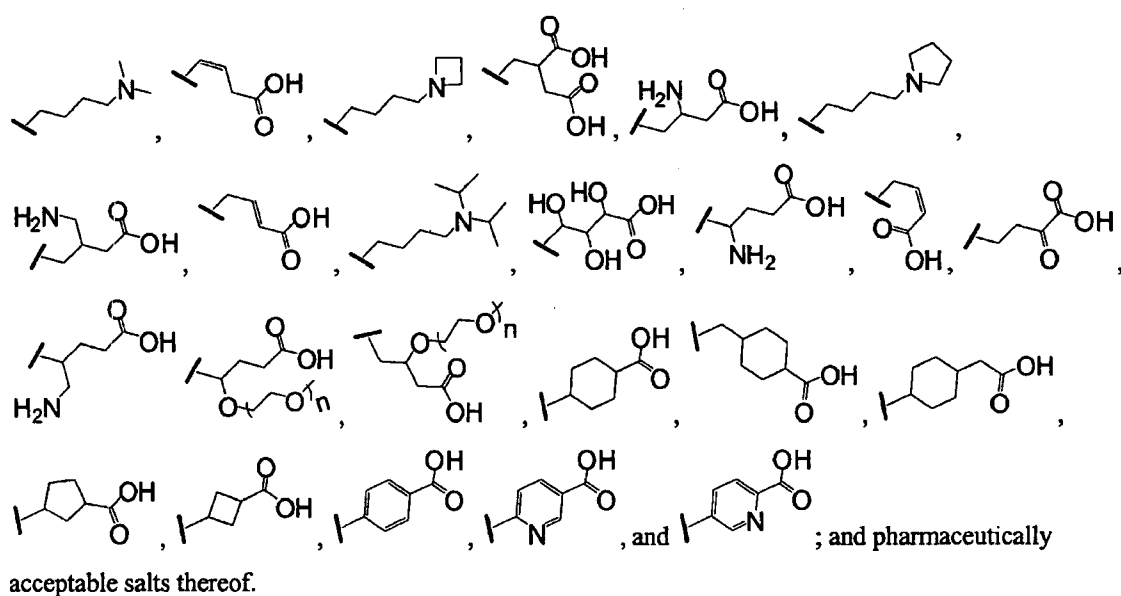
17. The compound of claim 12, wherein R_4 is selected from hydrogen, CO_2R_{4a} , $\text{C(O)N(R}_{4a})_2$, $\text{N(R}_{4a})_2$, or $\text{C(R}_{10})(\text{R}_{11})\text{phenyl}$;
 R_{10} is absent or hydrogen;

R_{11} is oxo, OR_{4a} , $C(O)R_{4a}$, $C(O)OR_{4a}$, $C(O)N(R_{4a})_2$, $OC(O)N(R_{4a})_2$, $N(R_{4a})_2$, or $=NR_{4a}$;

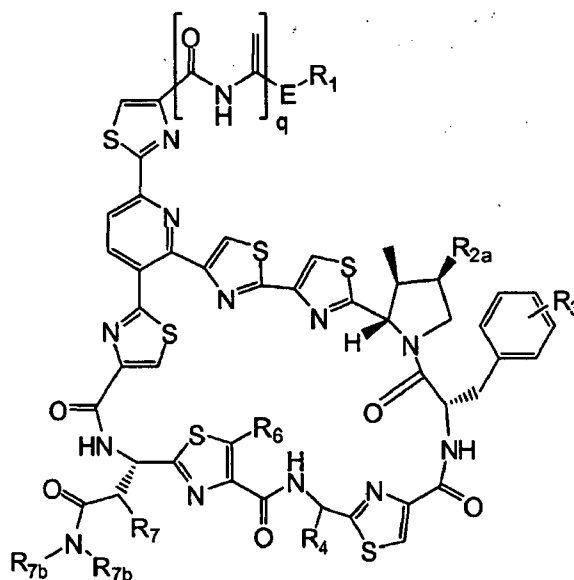
R_{4a} is independently selected at each occurrence from hydrogen, hydroxymethyl, and aminomethyl or from the group consisting of:



190

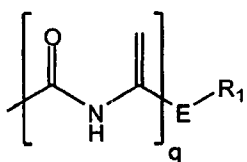


18. A compound of Formula III:

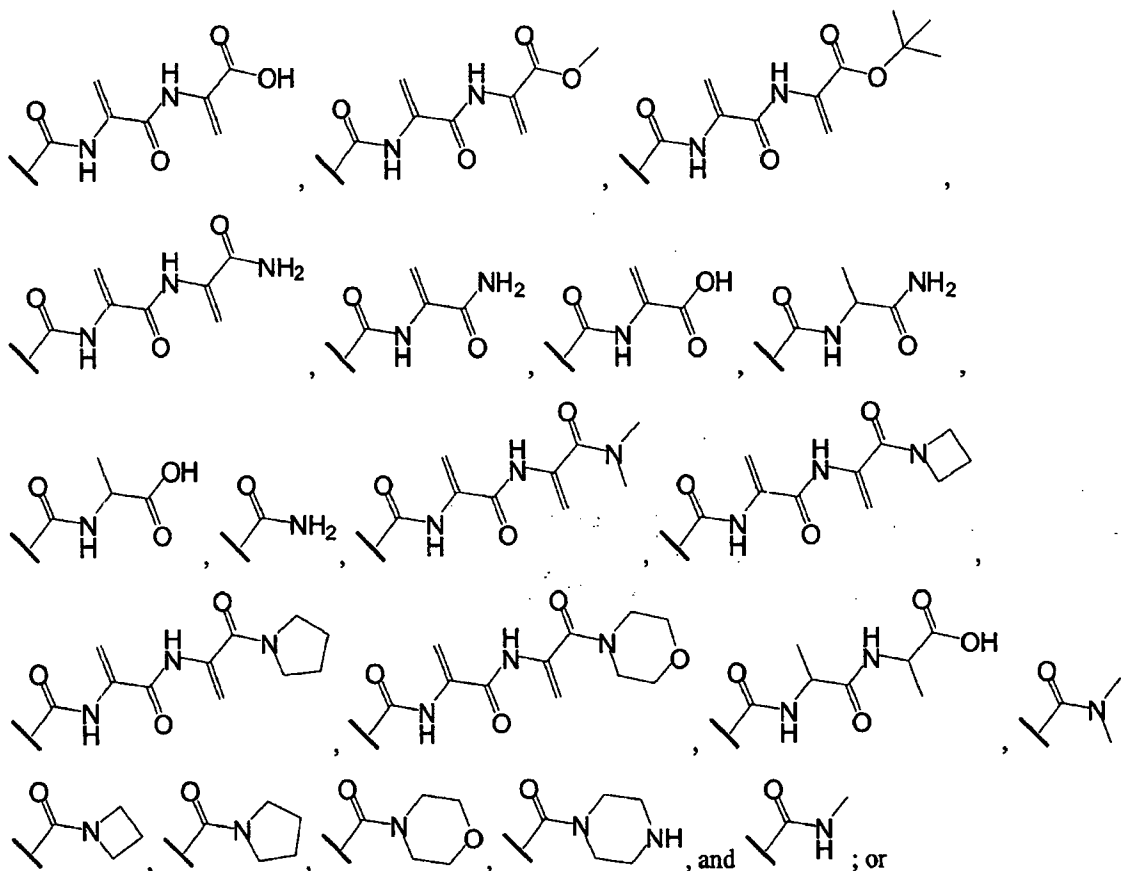


III

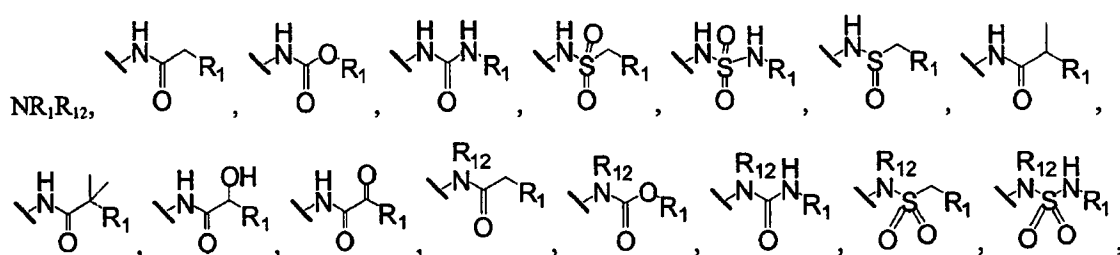
and pharmaceutically acceptable salts, enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, atropisomers or racemates thereof, including pyridine N-oxides thereof; wherein q is 1, or 2 and the fragment



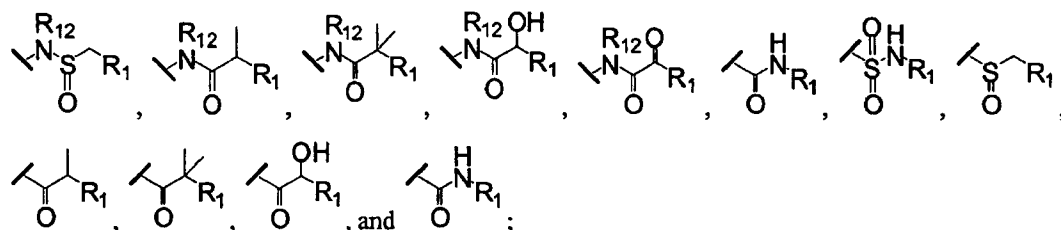
is selected from the group consisting of:



q is 0 and $E-R_1$ is selected from the group consisting of:



192



and R_1 is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxymethyl, and aminomethyl and R_{12} :

R_{2a} is hydrogen, hydroxy or amino, or is selected from the group consisting of C_{1-8} alkoxy, amino, mono- and di- C_{1-8} alkylamino, C_{3-7} cycloalkyl C_{0-6} alkoxy, each of which is substituted with hydroxy, oxo, halo, C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy, halo C_{1-8} alkoxy, C_{3-7} cycloalkyl C_{0-6} alkyl, $COOH$, NH_2 , mono- and di- C_{1-8} alkylamino, tri- C_{1-8} alkylammonium, heterocycle C_{0-6} alkyl, heteroaryl C_{0-6} alkyl, or $-(CH_2-CH_2-O)_n-R_8$;

R_3 is selected from R_{12} , OR_{12} , $N(R_{12})_2$ or R_{13} ;

R_4 is selected from hydrogen, CO_2R_{4a} , $C(O)N(R_{4a})_2$, OR_{3a} , $N(R_{3a})_2$, or $C(R_{10})(R_{11})phenyl$;

R_{4a} is independently selected at each occurrence from hydrogen, hydroxymethyl, aminomethyl or R_{12} ;

R_6 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R_7 is selected from the group consisting of H, OH, NH_2 , C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy, and mono- and di- C_{1-8} alkylamino;

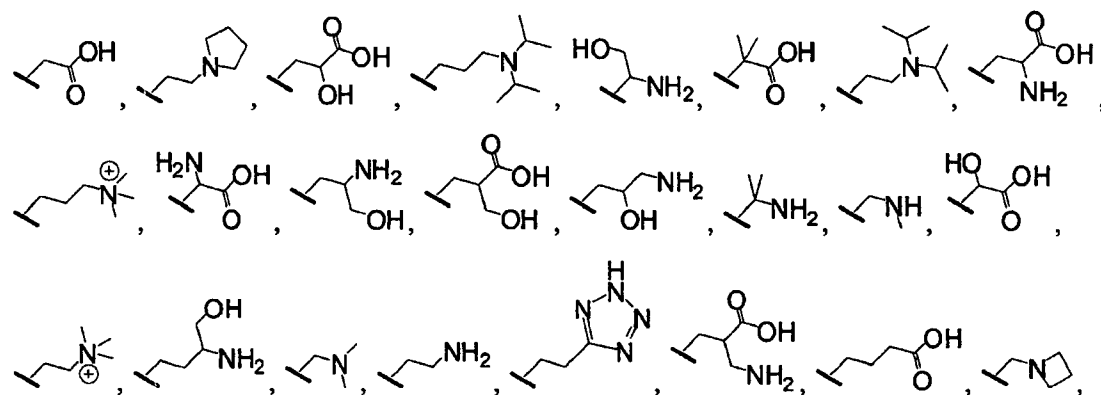
R_{7b} is independently selected at each occurrence from the group consisting of H, C_{1-8} alkyl and $-(CH_2-CH_2-O)_n-R_8$;

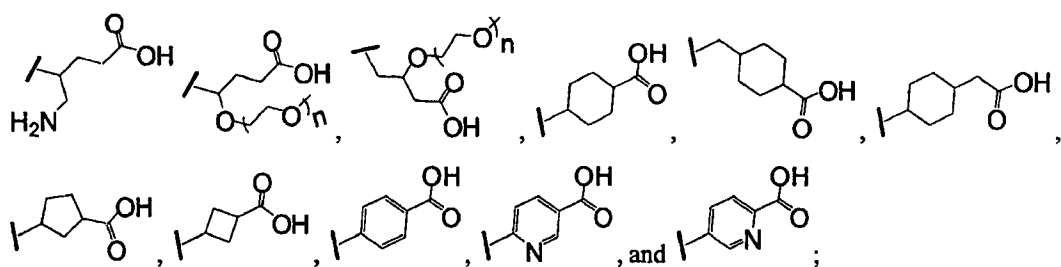
R_8 is independently selected at each occurrence from the group consisting of H, C_{1-8} alkyl and CH_2CO_2H ;

R_{10} is absent or hydrogen;

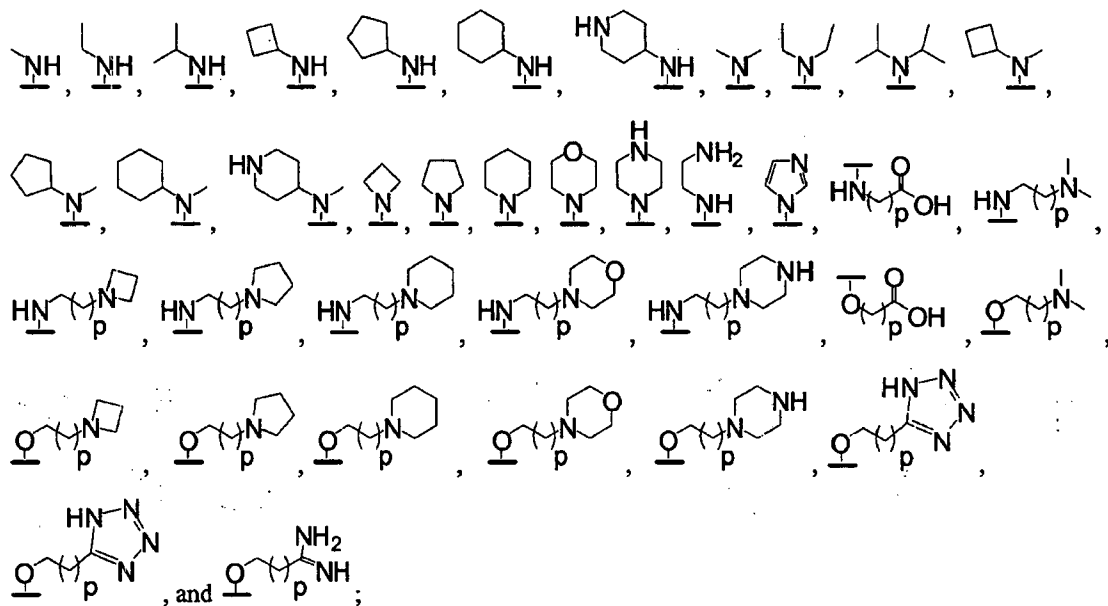
R_{11} is oxo, OR_{4a} , $N(R_{4a})_2$, or $=NR_{4a}$;

R_{12} is independently selected at each occurrence from the group consisting of





R₁₃ is independently selected from the group consisting of

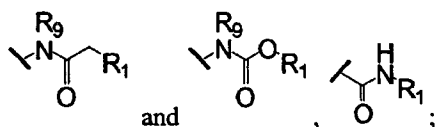


n is an integer of between 1-60,000 or is a mean of a plurality of integers having a value of between 1-60,000;
and

p is 0, 1, 2, 3, or 4; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

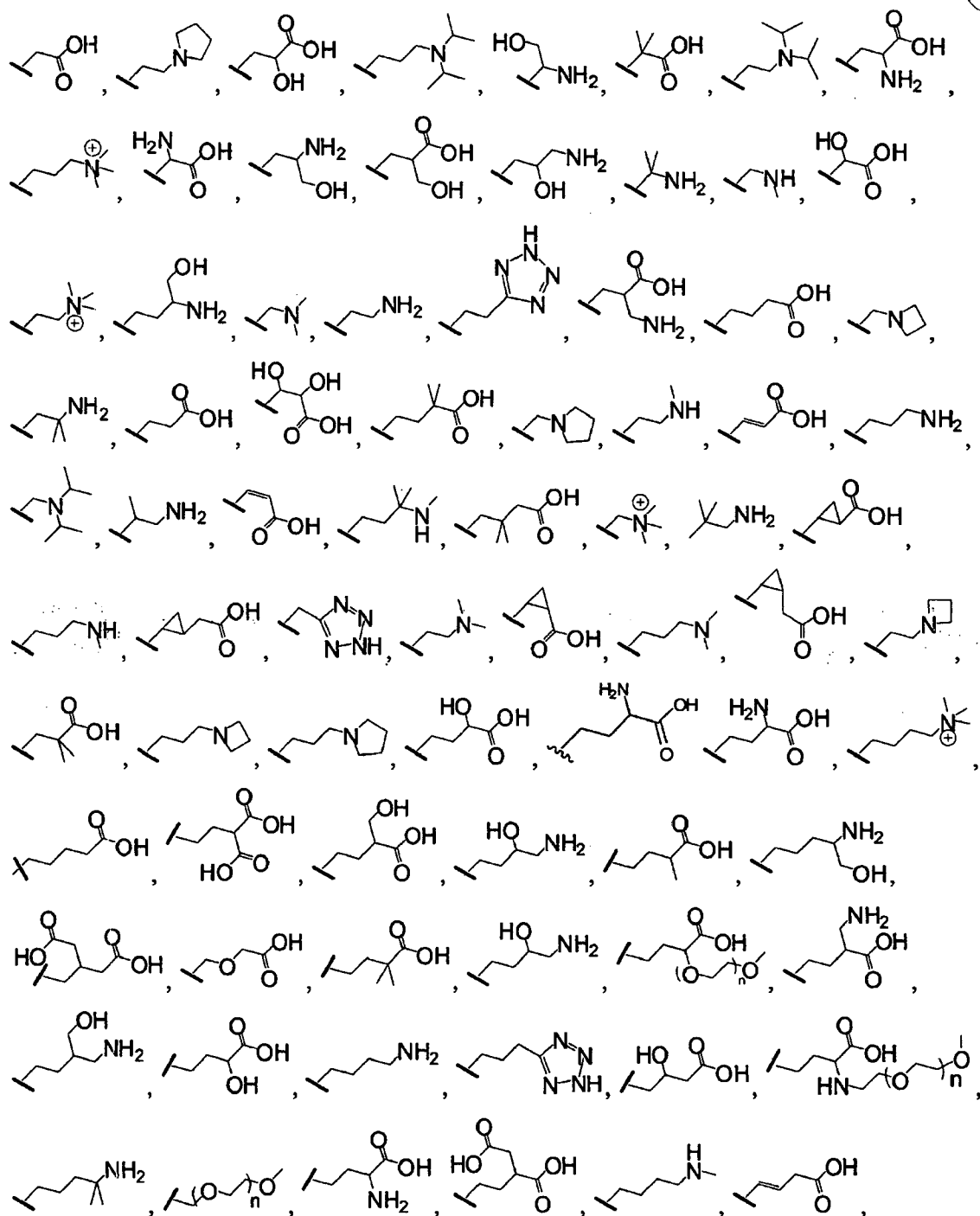
19. The compound of claim 18, wherein R₇ and each occurrence of R_{7b} are hydrogen.

20. The compound of claim 18, wherein q is 0; E-R₁ is selected from the group consisting of

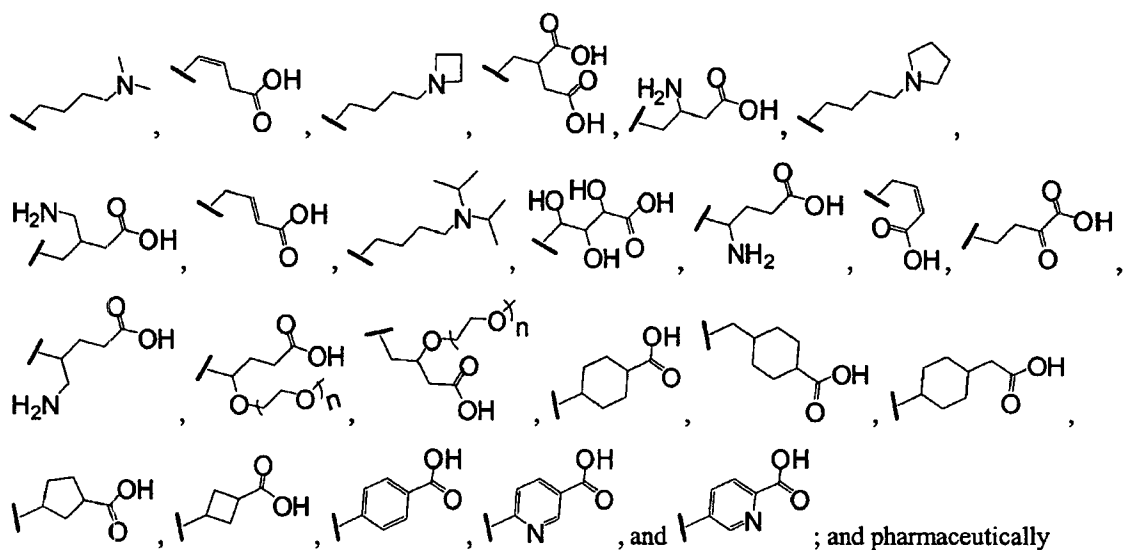


R₁ and R₉ are independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxymethyl, aminomethyl
and R₁₂;

R₁₂ is independently selected at each occurrence from the group consisting of:

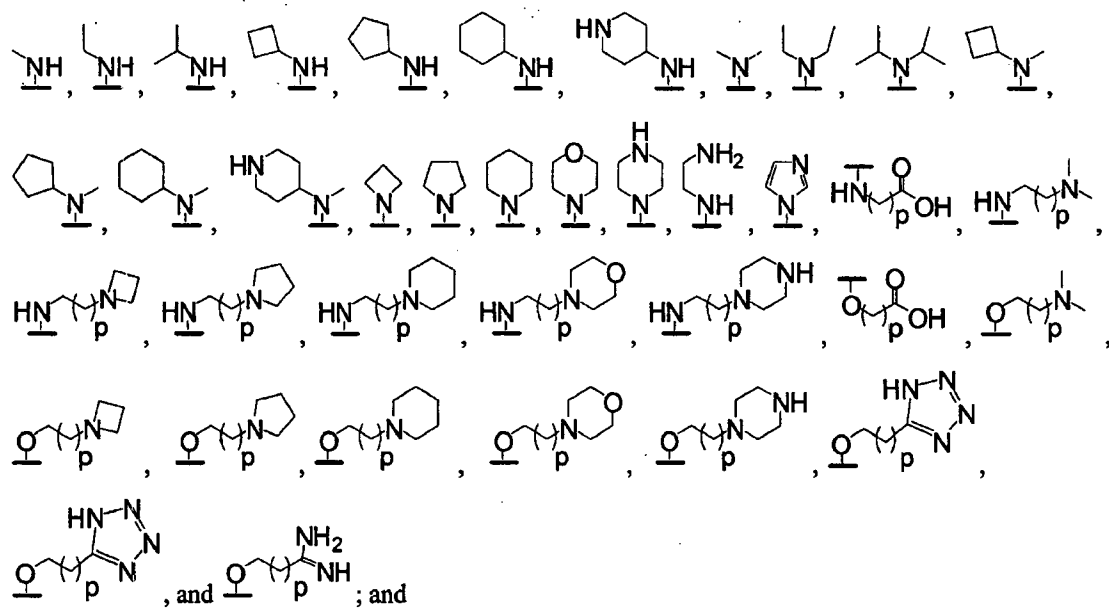


196



acceptable salts thereof.

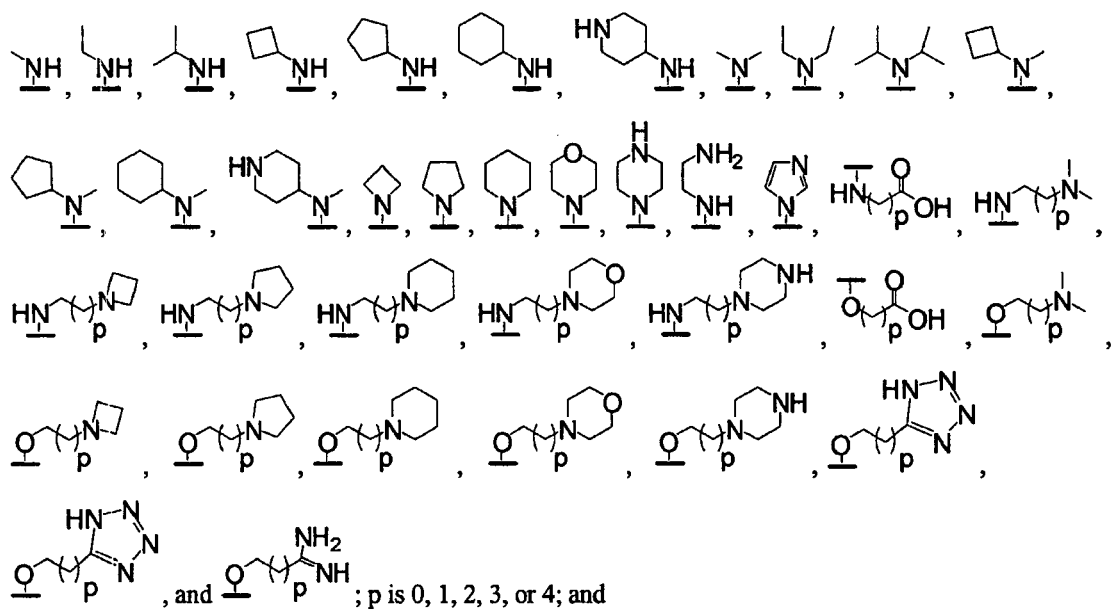
21. The compound of claim 18, wherein R_{2a} is selected from hydrogen, amino, hydroxy, halogen, or is selected from the group consisting of



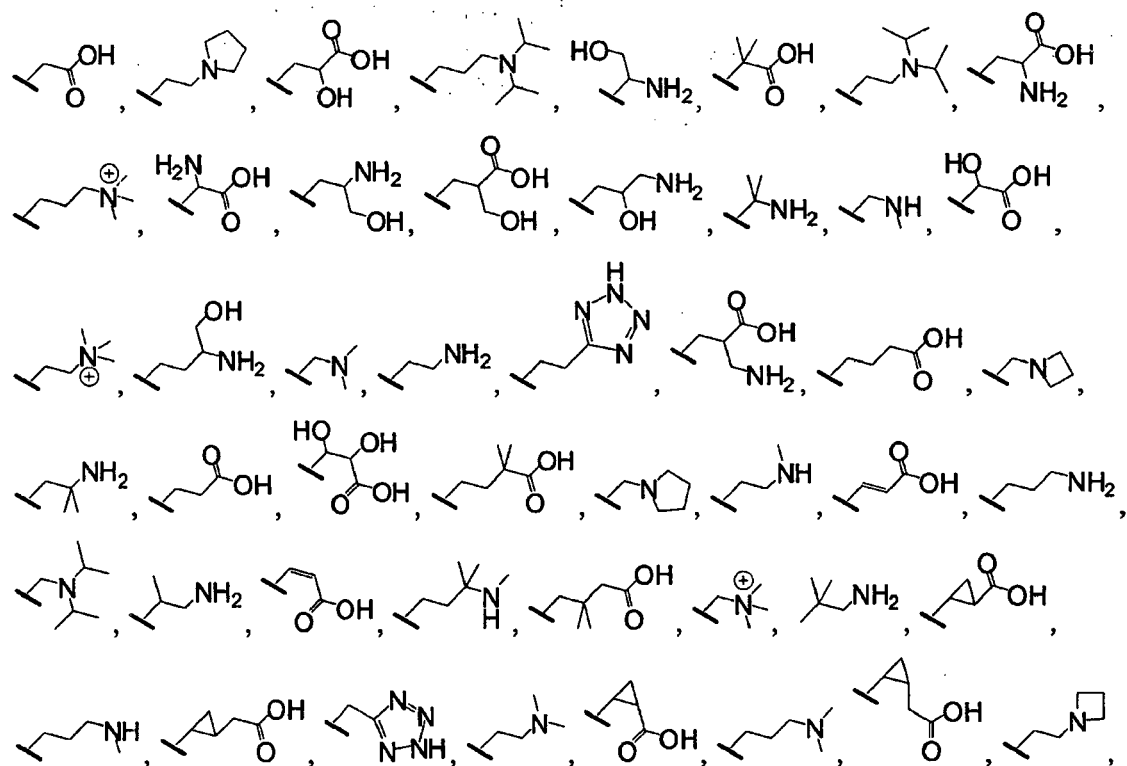
p is 0, 1, 2, 3, or 4.

22. The compound of claim 18, wherein R_3 is selected from R_{3a} , OR_{3a} or $N(R_{3a})_2$; or R_3 is selected from the group consisting of

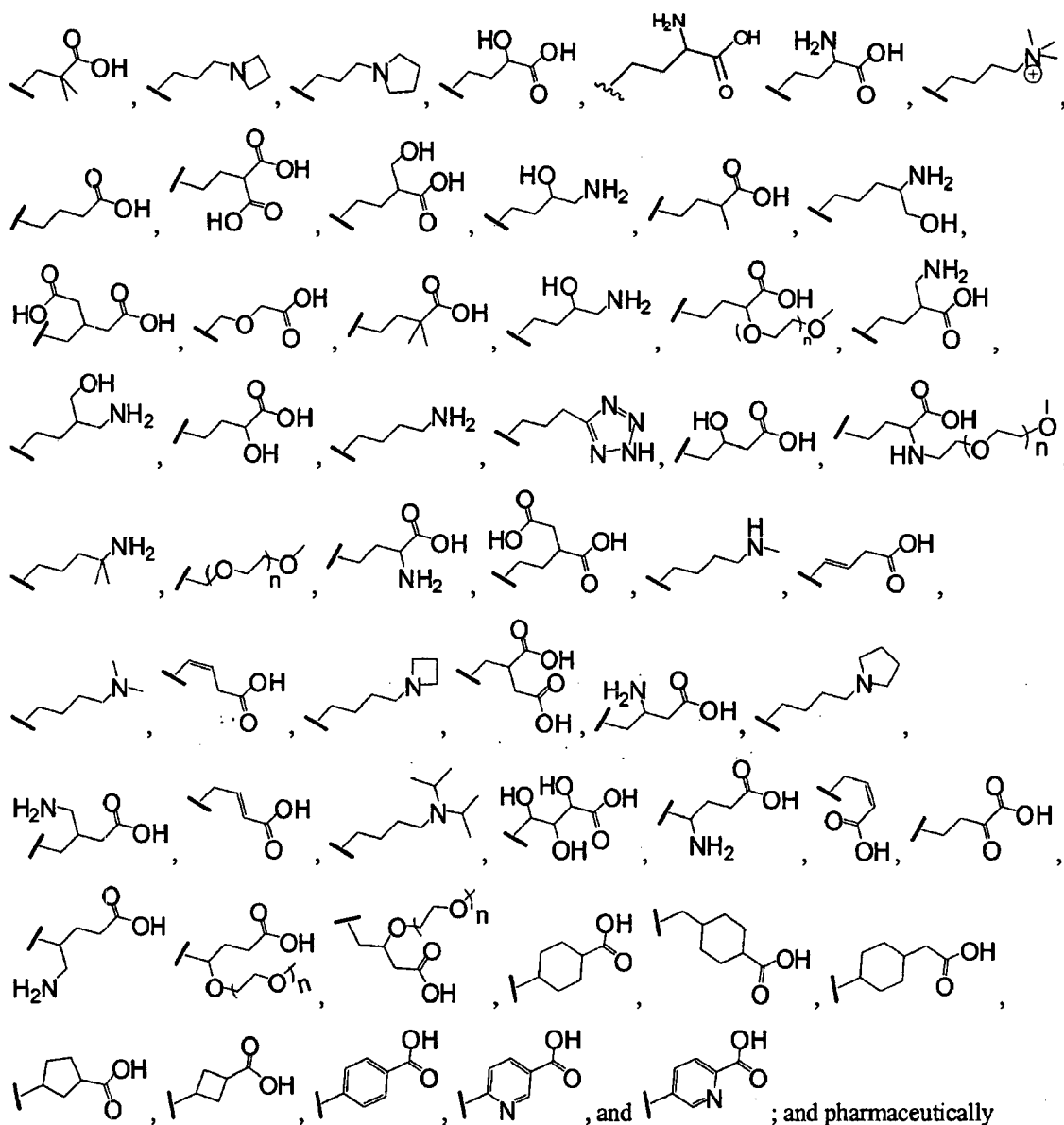
197



R_{3a} is independently selected, at each occurrence from hydrogen, hydroxymethyl, and aminomethyl or from the group consisting of:



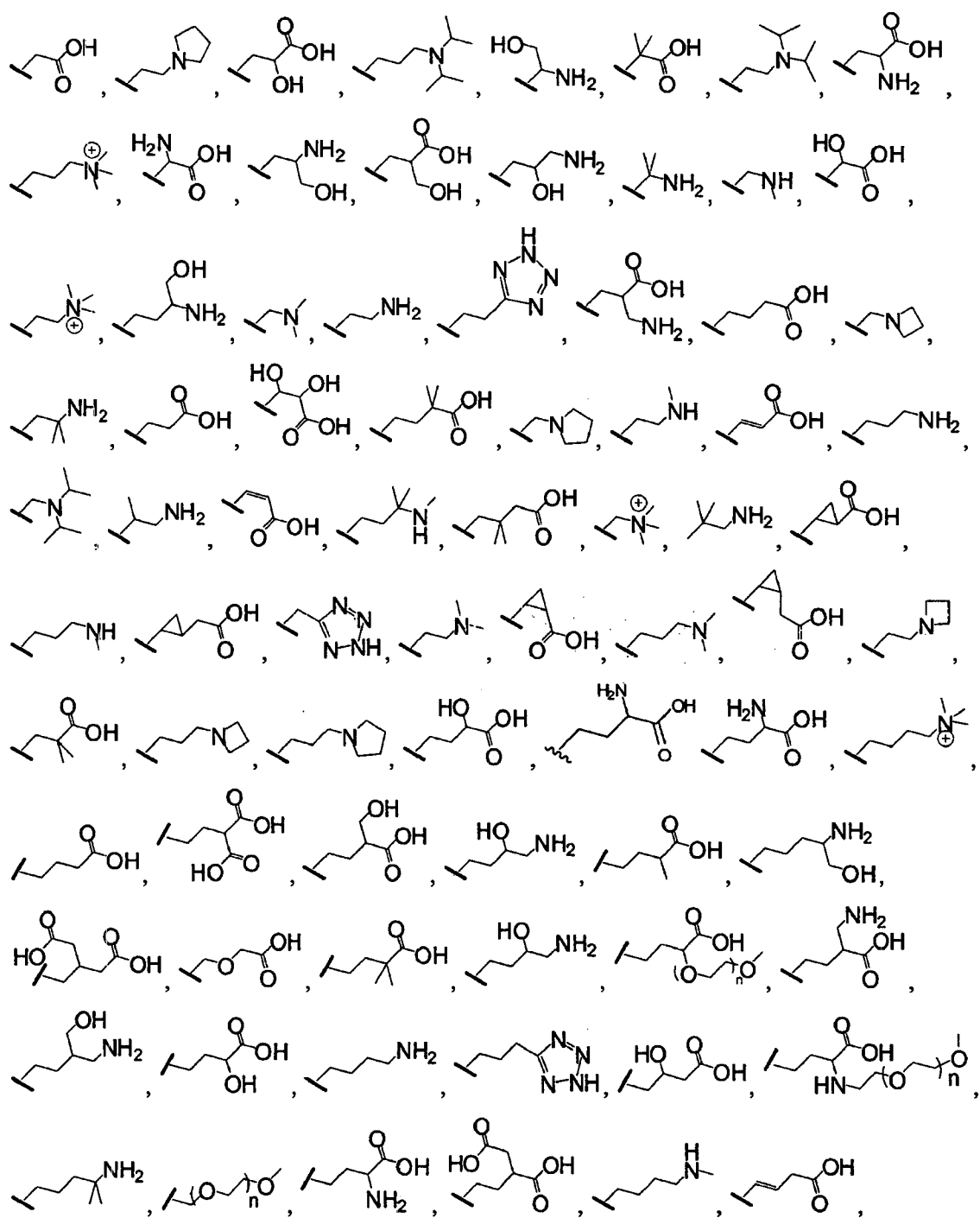
198



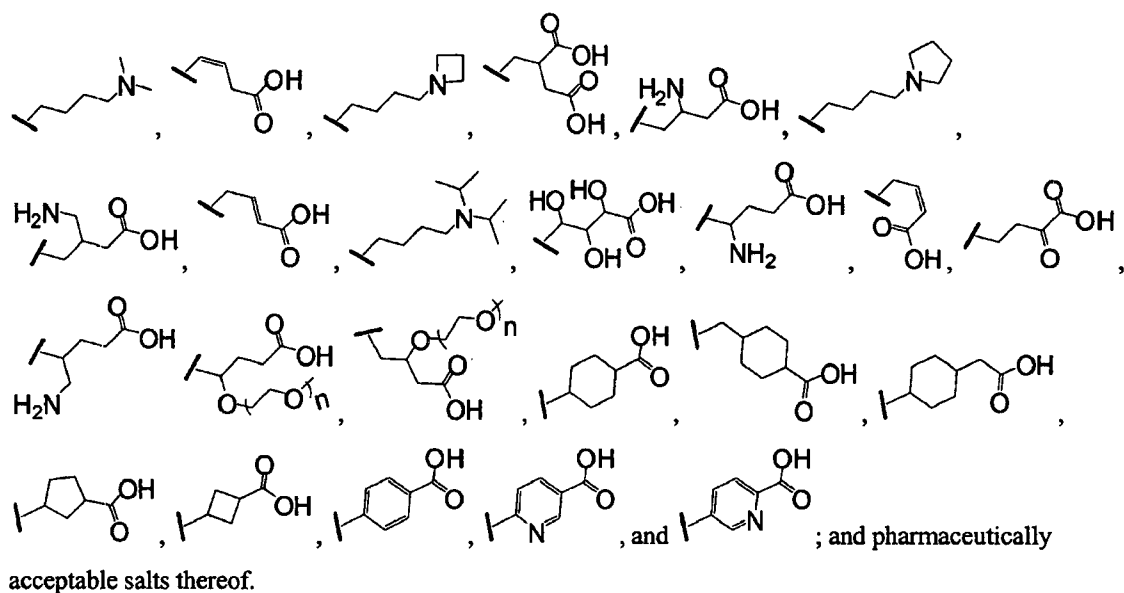
acceptable salts thereof.

23. The compound of claim 18, wherein R_4 is selected from hydrogen, CO_2R_{4a} , $\text{C(O)N(R}_{4a})_2$, $\text{N(R}_{4a})_2$, or $\text{C(R}_{10})(\text{R}_{11})\text{phenyl}$;
 R_{10} is absent or hydrogen;
 R_{11} is oxo, OR_{4a} , C(O)R_{4a} , C(O)OR_{4a} , $\text{C(O)N(R}_{4a})_2$, $\text{OC(O)N(R}_{4a})_2$, $\text{N(R}_{4a})_2$, or $=\text{NR}_{4a}$;
 R_{4a} is independently selected at each occurrence from hydrogen, hydroxymethyl, and aminomethyl or from the group consisting of:

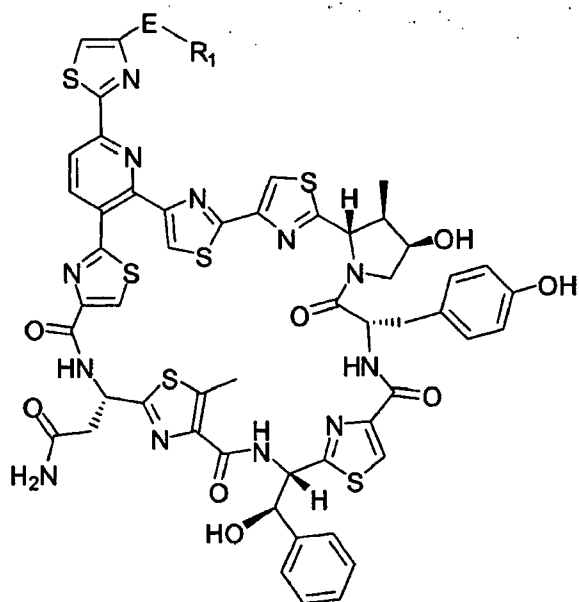
199



200



24. A compound of Formula IV



IV

and pharmaceutically acceptable salts, enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, atropisomers or racemates thereof, including pyridine N-oxides thereof; wherein

E is selected from the group consisting of C(O), C(O)C(O), C(O)O, N(R₉), C(O)N(R₉), N(R₉)C(O), N(R₉)C(O)C(O), N(R₉)C(O)O, N(R₉)C(O)N(R₉), S(O)₂, S(O)₂N(R₉), N(R₉)S(O)₂, and N(R₉)S(O)₂N(R₉);

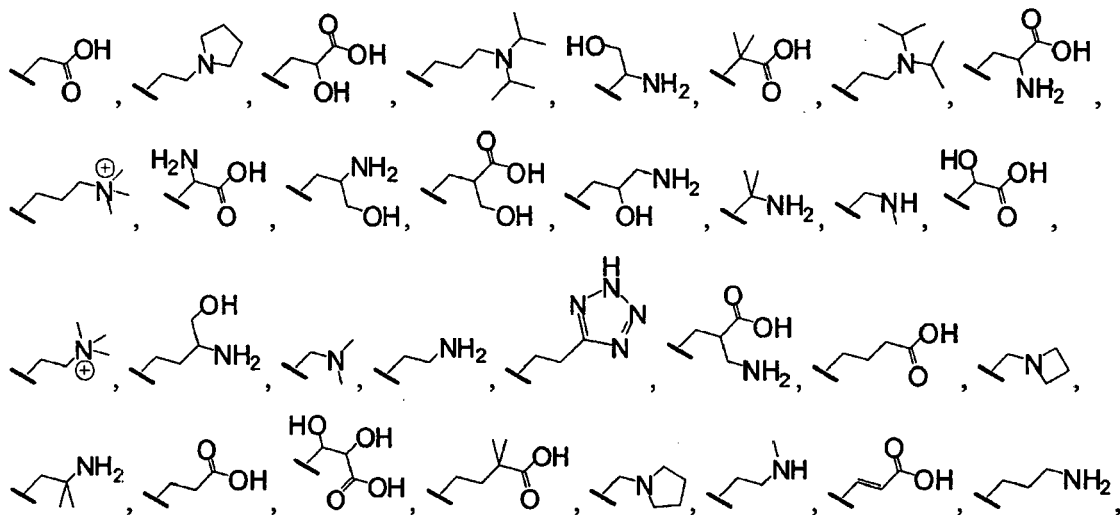
R₁ is hydrogen or is selected from the group consisting of C₁₋₈alkyl, C₂₋₈alkenyl, C₂₋₈alkynyl, C₁₋₈alkoxy, cycloalkylC₀₋₆alkyl, heterocycloalkylC₀₋₆alkyl, arylC₀₋₆alkyl, heteroarylC₀₋₆alkyl each of which is substituted with 0 to 6 residues independently selected at each occurrence from the group consisting of hydroxy, oxo, C₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, C₃₋₇cycloalkylC₀₋₆alkyl, COOH, NH₂, mono- and di-C₁₋₈alkylamino, tri-C₁₋₈alkylammonium, heterocycleC₀₋₆alkyl, heteroarylC₀₋₆alkyl and -(CH₂-CH₂-O)_n-R₈;

R₈ is independently selected at each occurrence from the group consisting of H, C₁₋₃alkyl and CH₂CO₂H; and

R₉ is hydrogen or is selected from the group consisting of C₁₋₈alkyl, C₂₋₈alkenyl, C₂₋₈alkynyl, C₁₋₈alkoxy, cycloalkylC₀₋₆alkyl, heterocycloalkylC₀₋₆alkyl, arylC₀₋₆alkyl, heteroarylC₀₋₆alkyl each of which is substituted with 0 to 6 residues independently selected at each occurrence from the group consisting of hydroxy, oxo, C₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, C₃₋₇cycloalkylC₀₋₆alkyl, COOH, NH₂, mono- and di-C₁₋₈alkylamino, tri-C₁₋₈alkylammonium, heterocycleC₀₋₆alkyl, heteroarylC₀₋₆alkyl and -(CH₂-CH₂-O)_n-R₈.

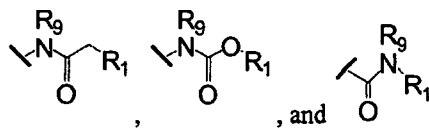
25. The compound of claim 24, wherein R₁ and R₉ are independently selected at each occurrence from the group consisting of H, C₁₋₈alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, and R₁₂, wherein the C₁₋₈alkyl and C₃₋₈cycloalkyl groups are unsubstituted or substituted with 1 or 2 groups selected from halogen, hydroxyl, or COOH;

R_{12} is independently selected at each occurrence from the group consisting of



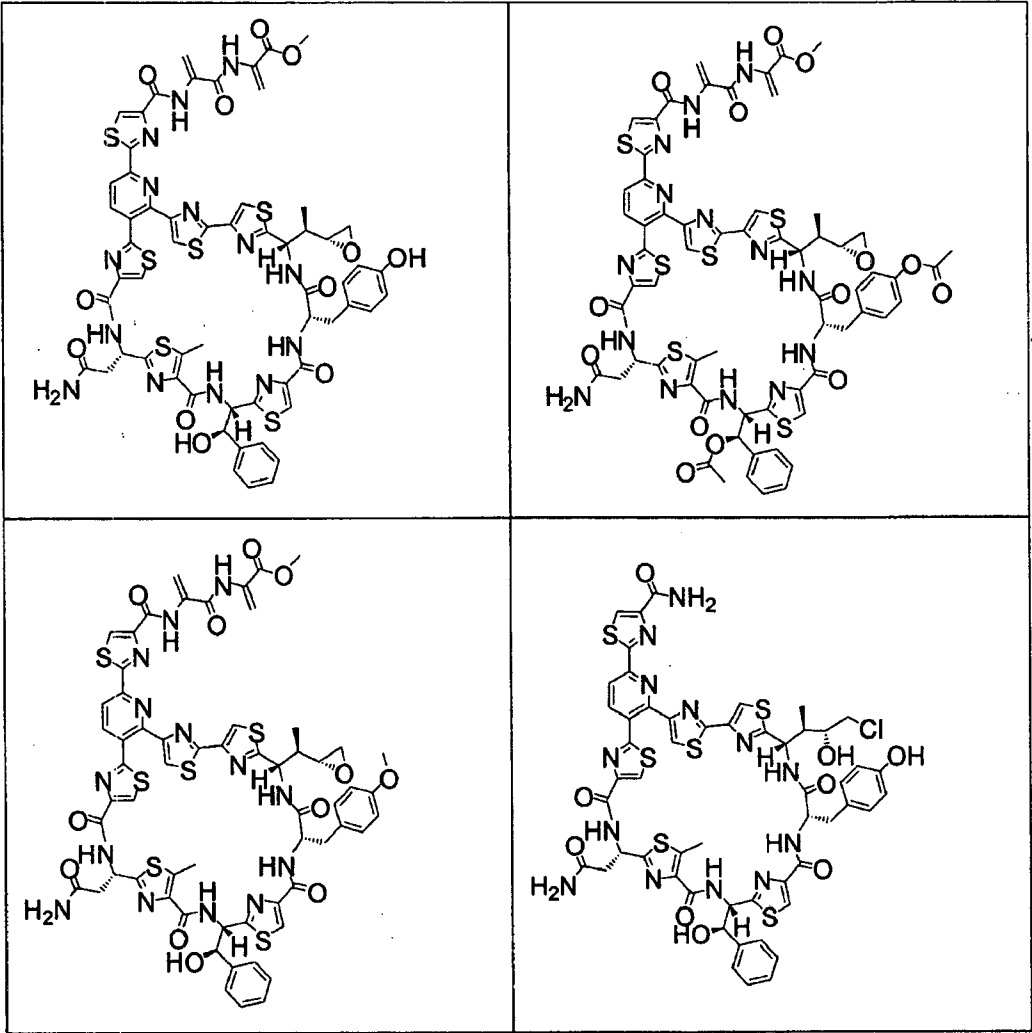
203

26. The compound of claim 25, wherein E-R₁ is selected from the group consisting of

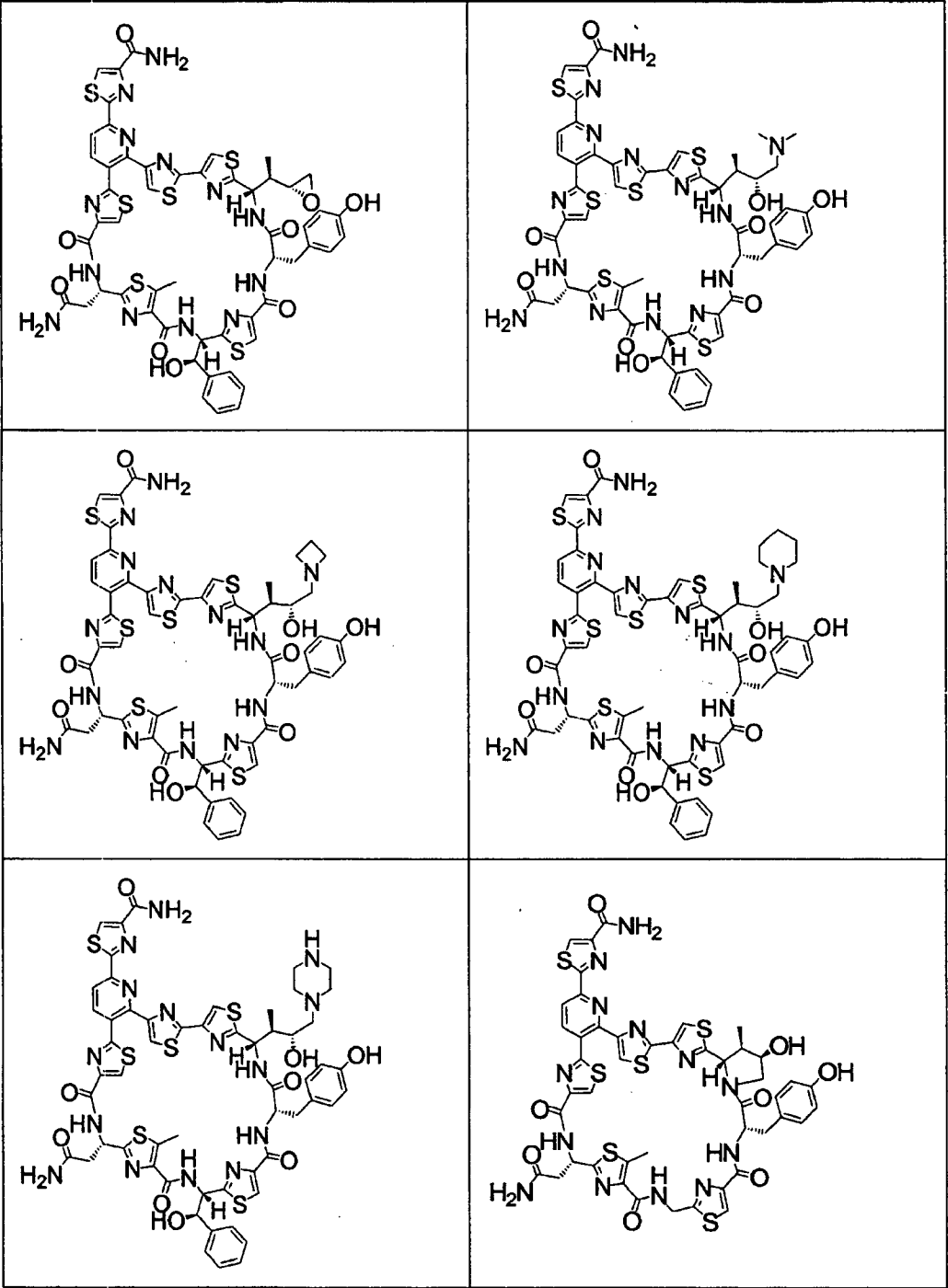


and R₁ and R₉ are independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxymethyl, aminomethyl and R₁₂; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

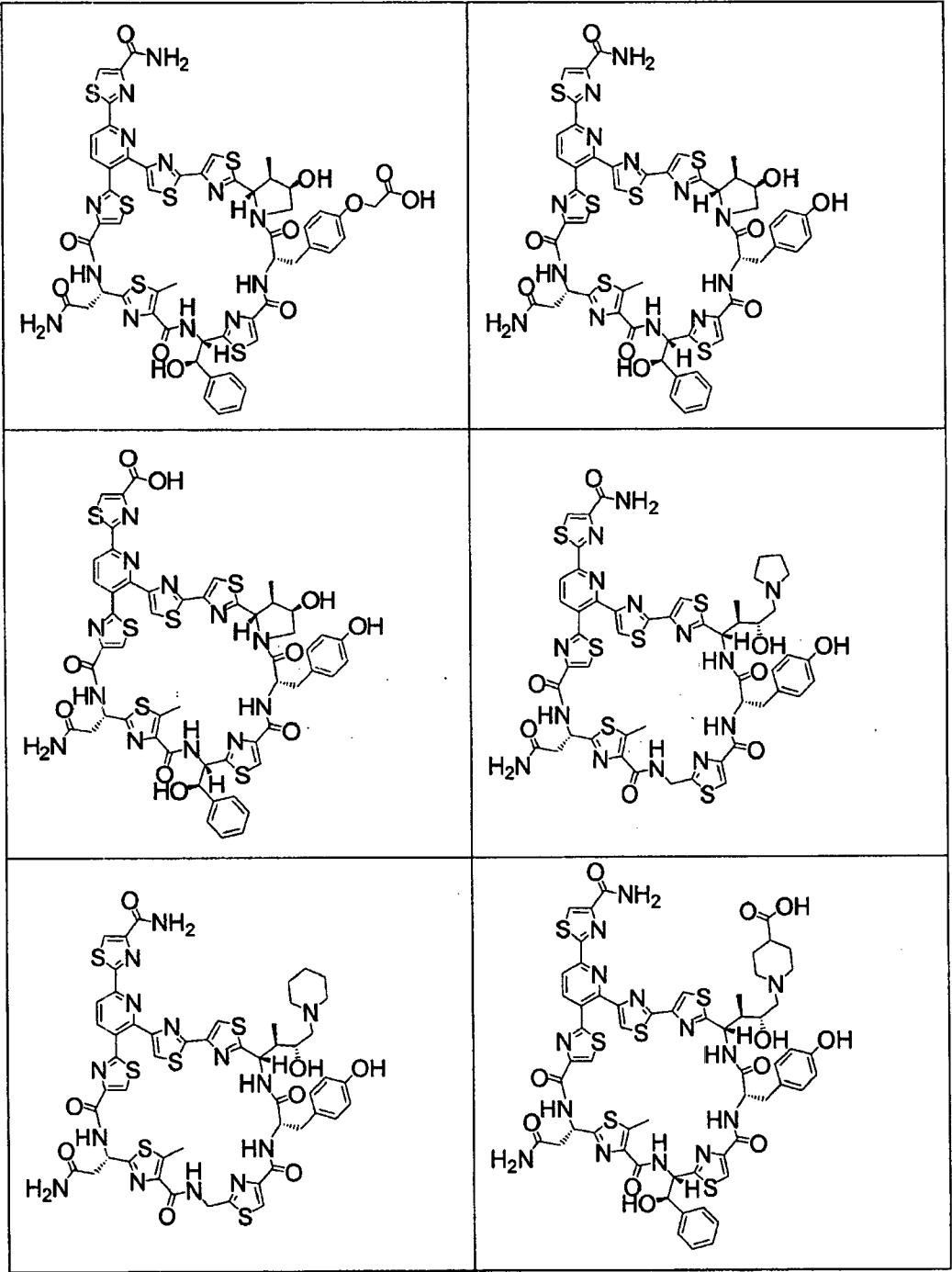
27. A compound selected from the group consisting of:



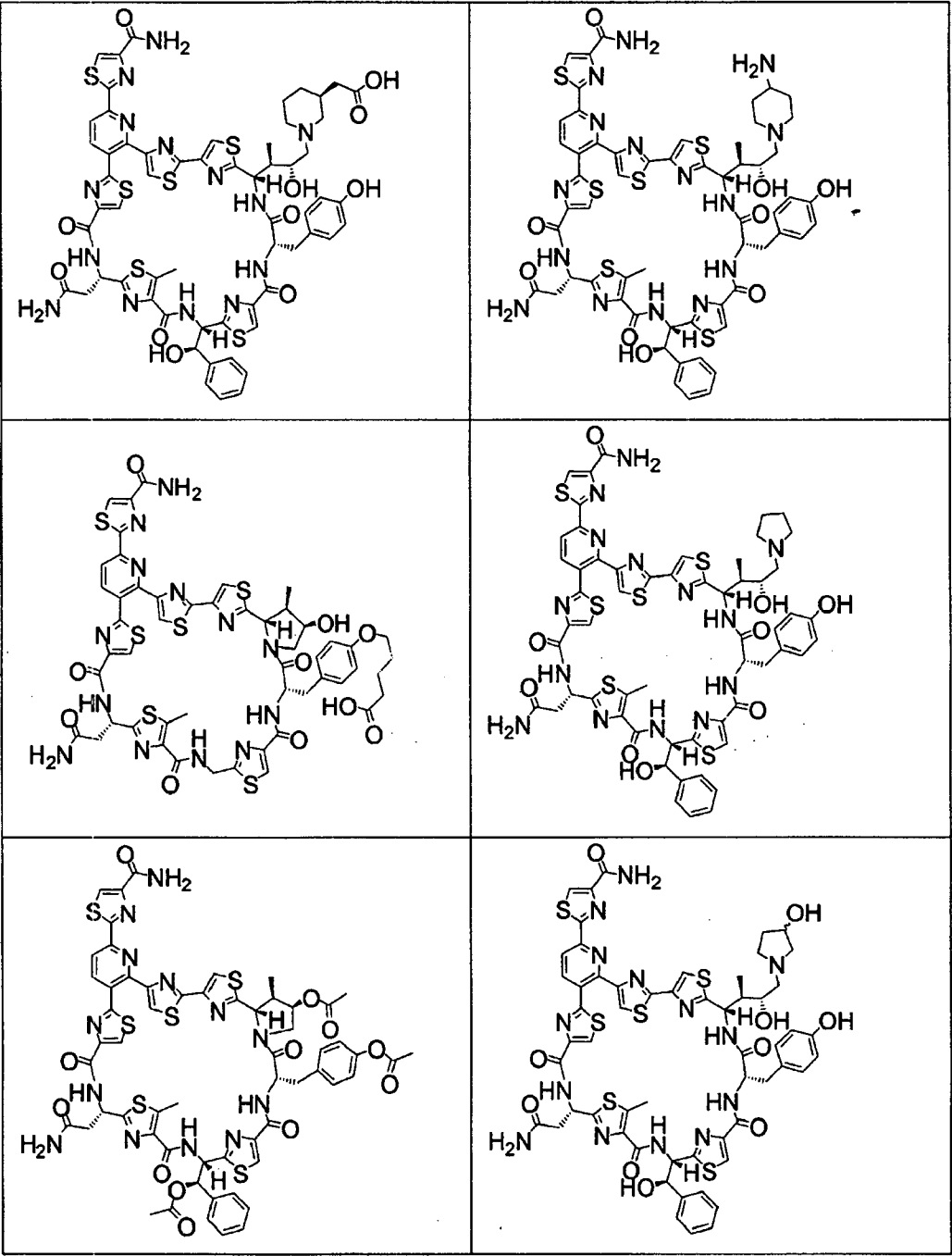
204



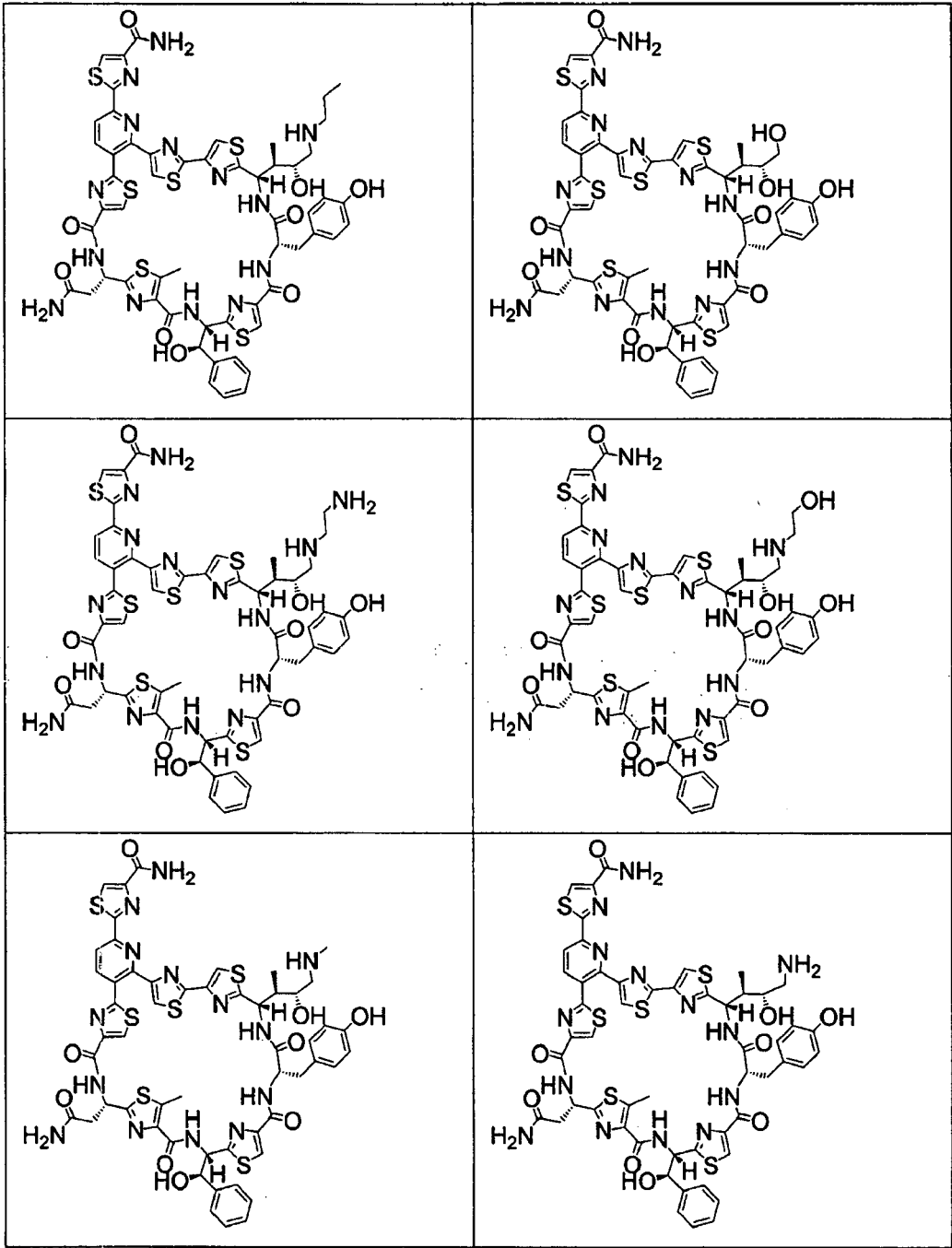
205



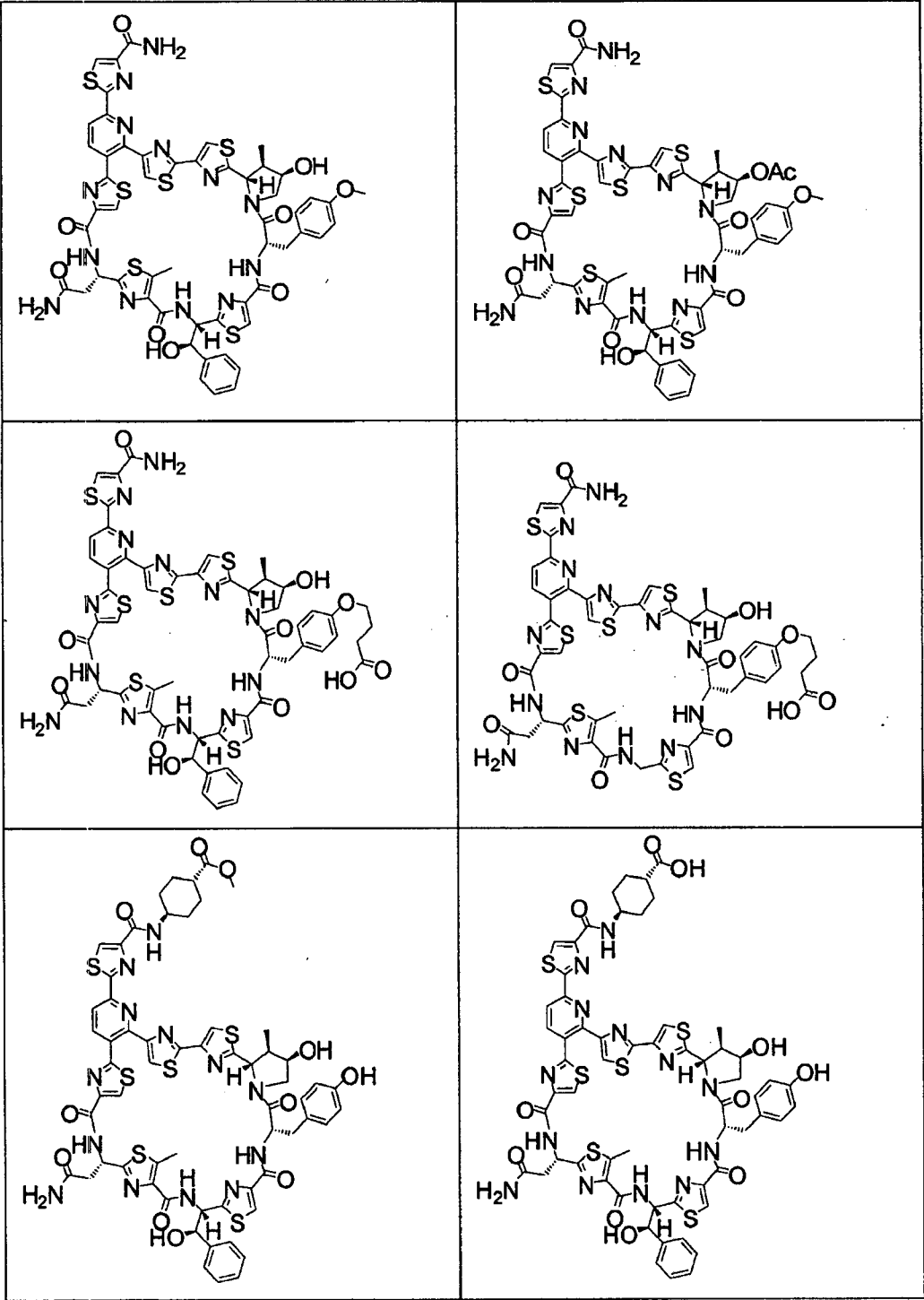
706

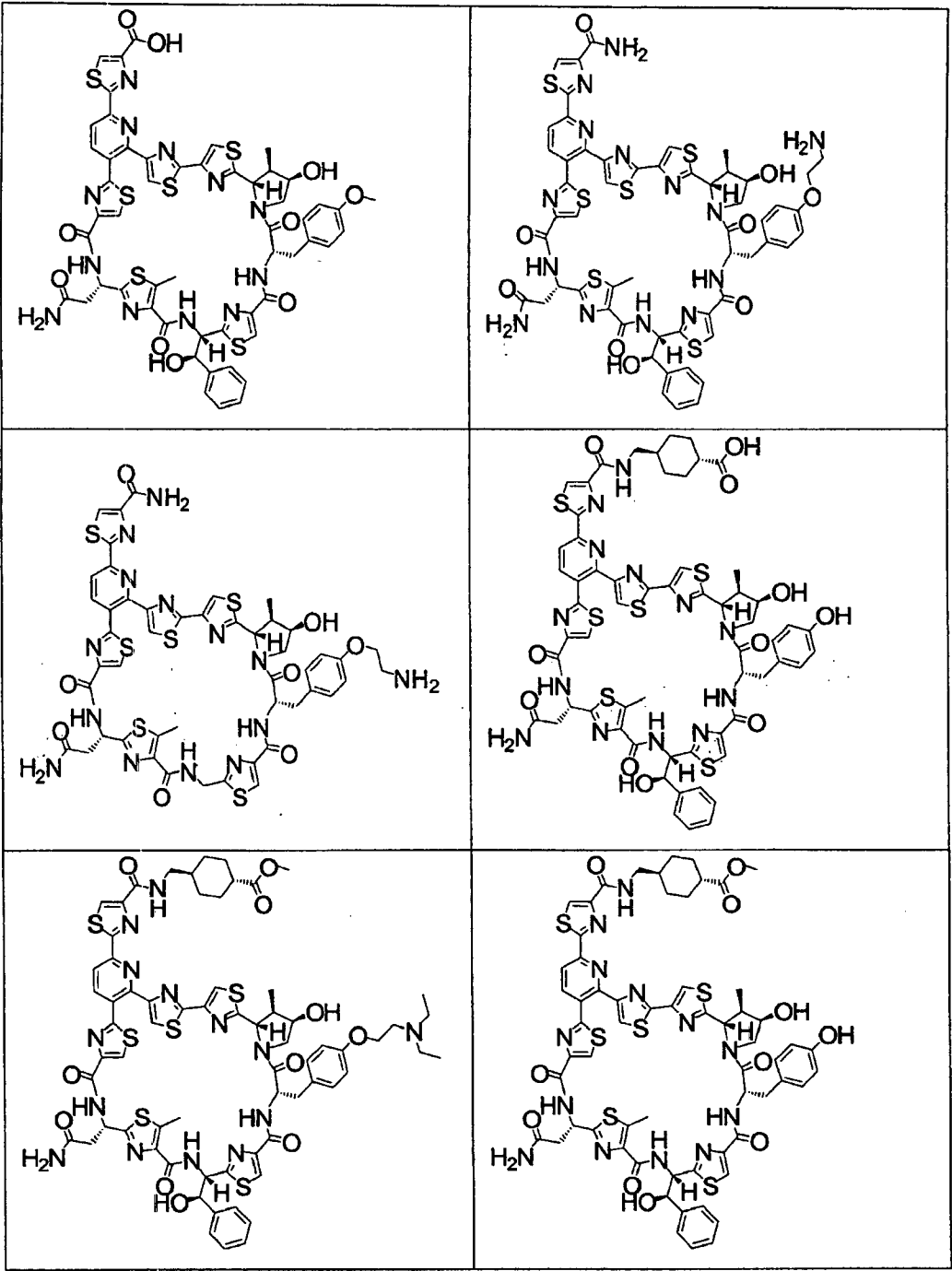


207

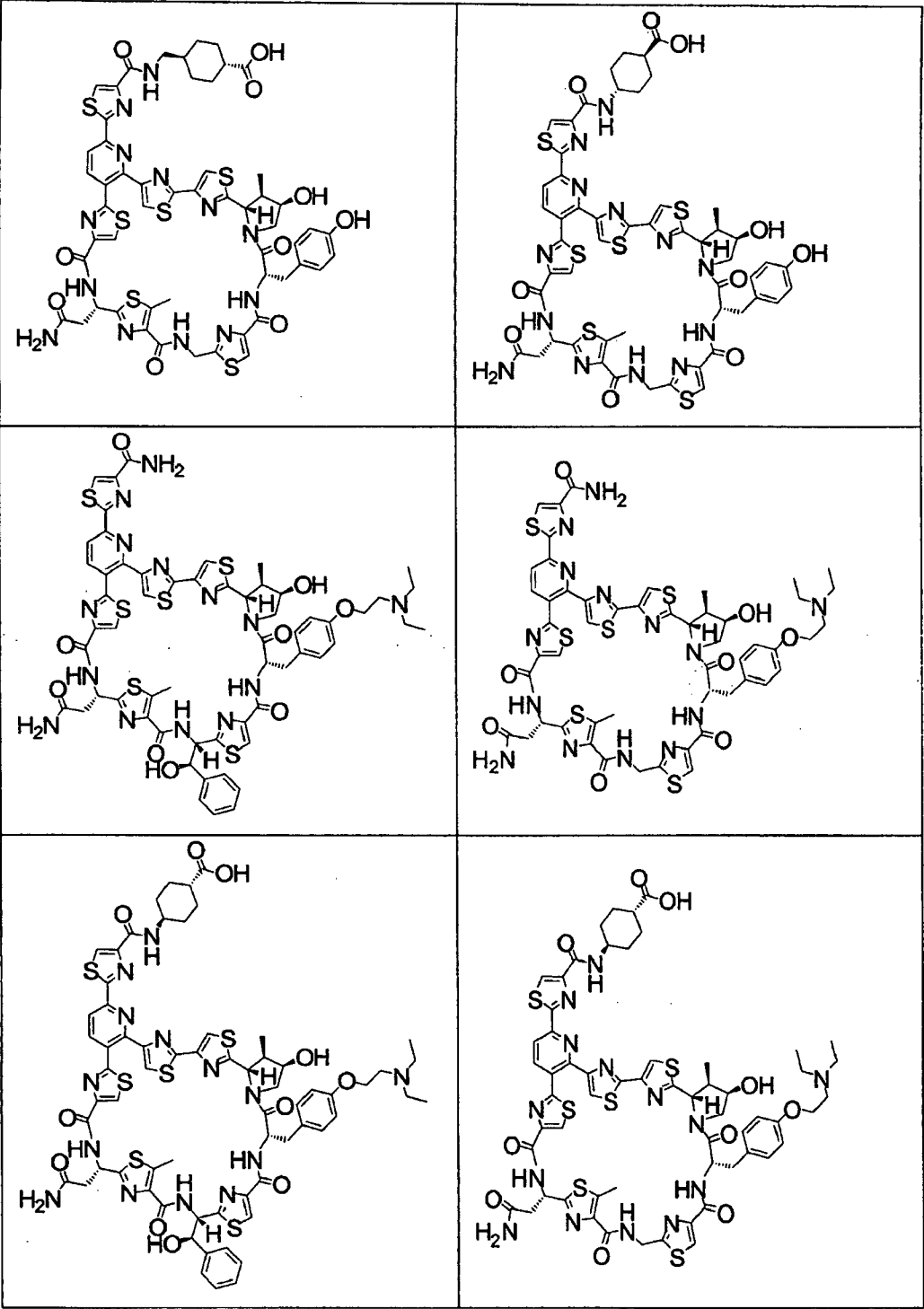


208

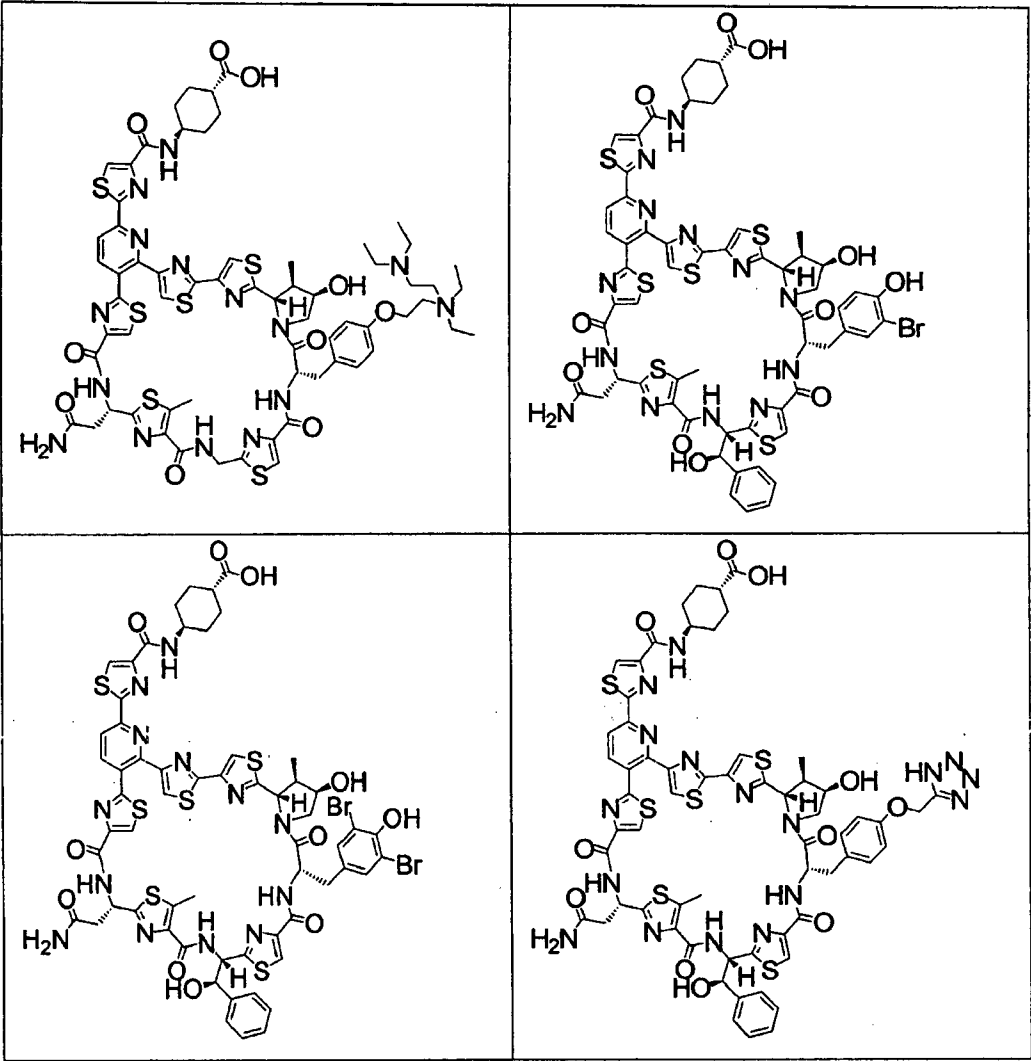




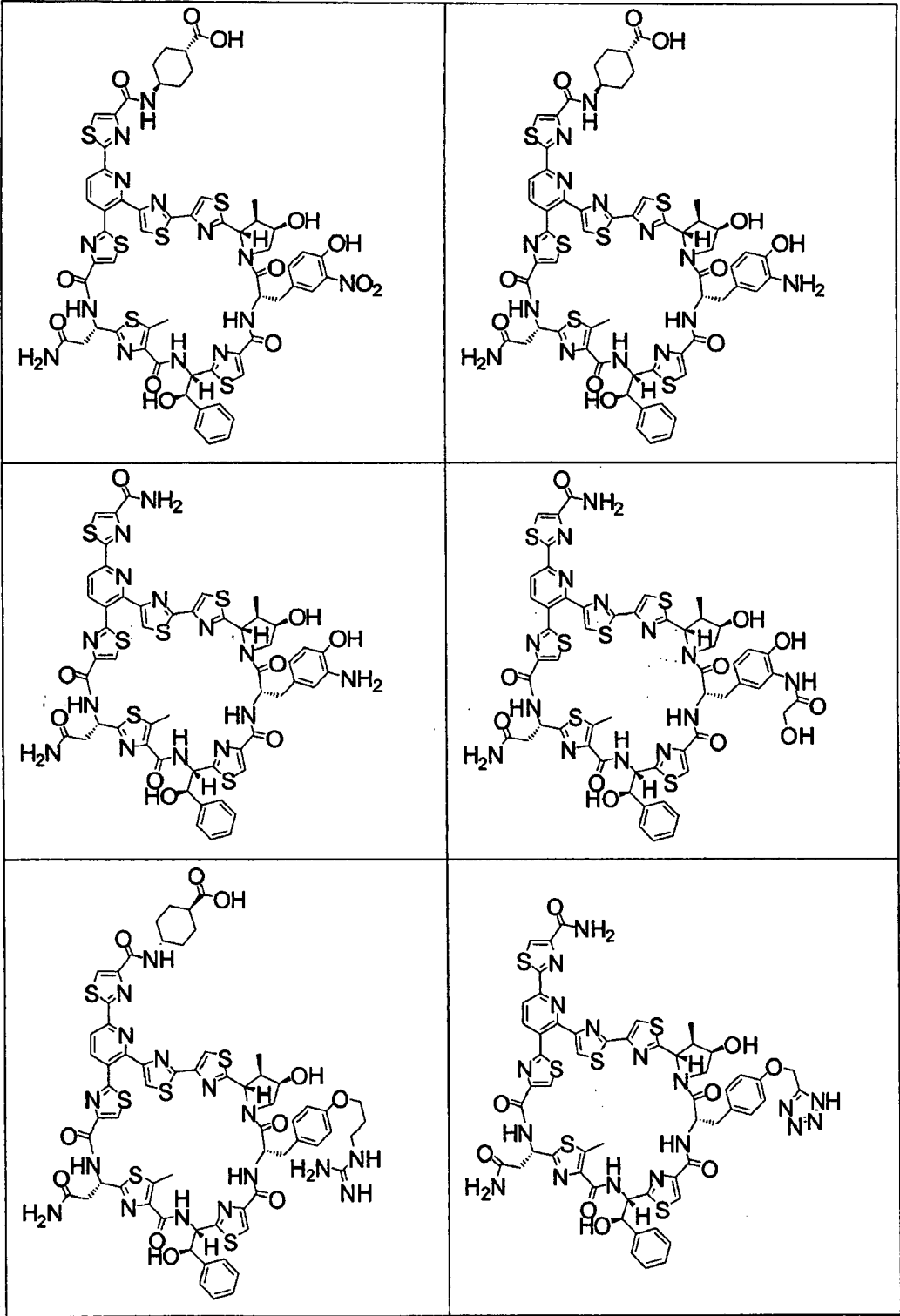
20



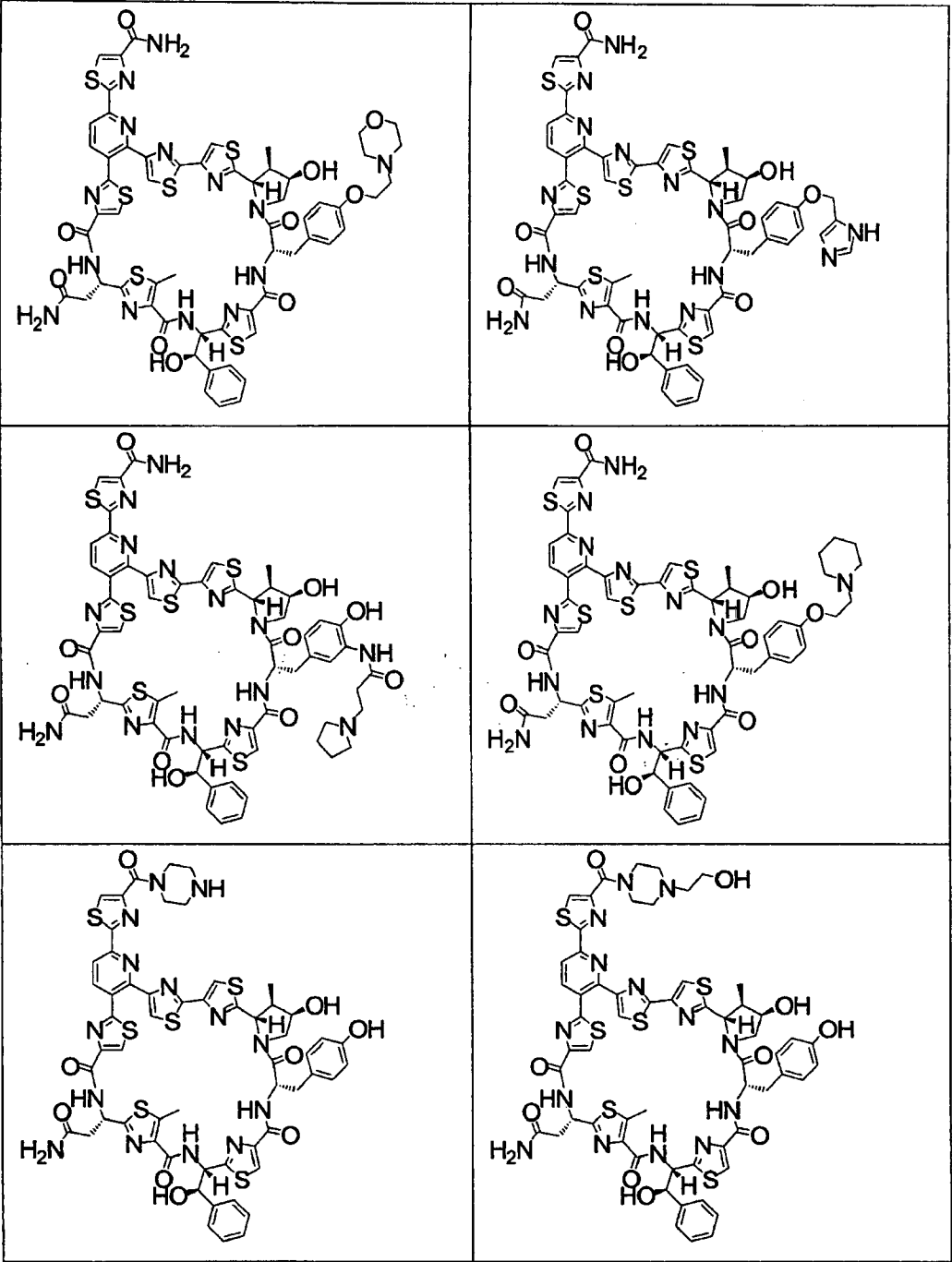
211



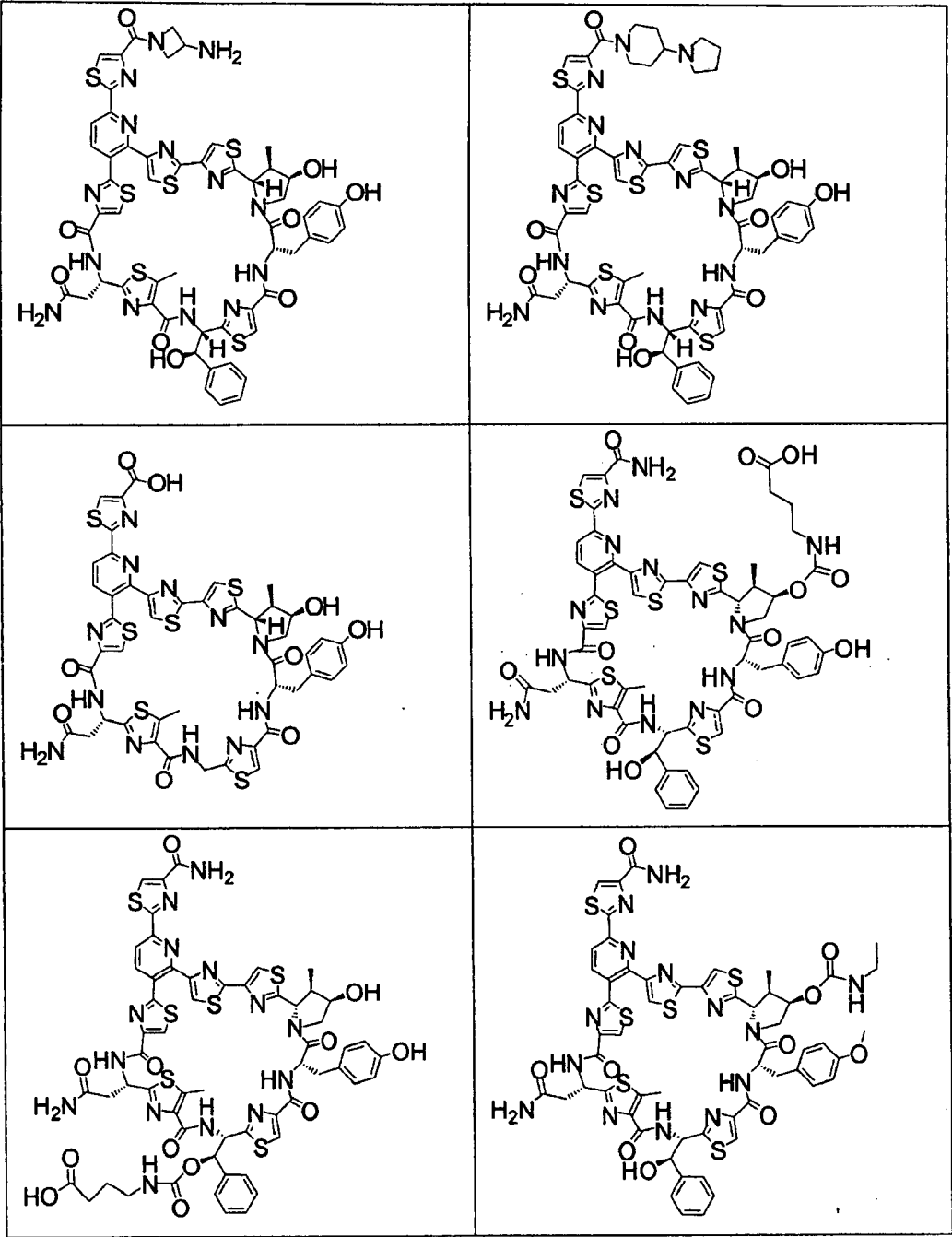
212



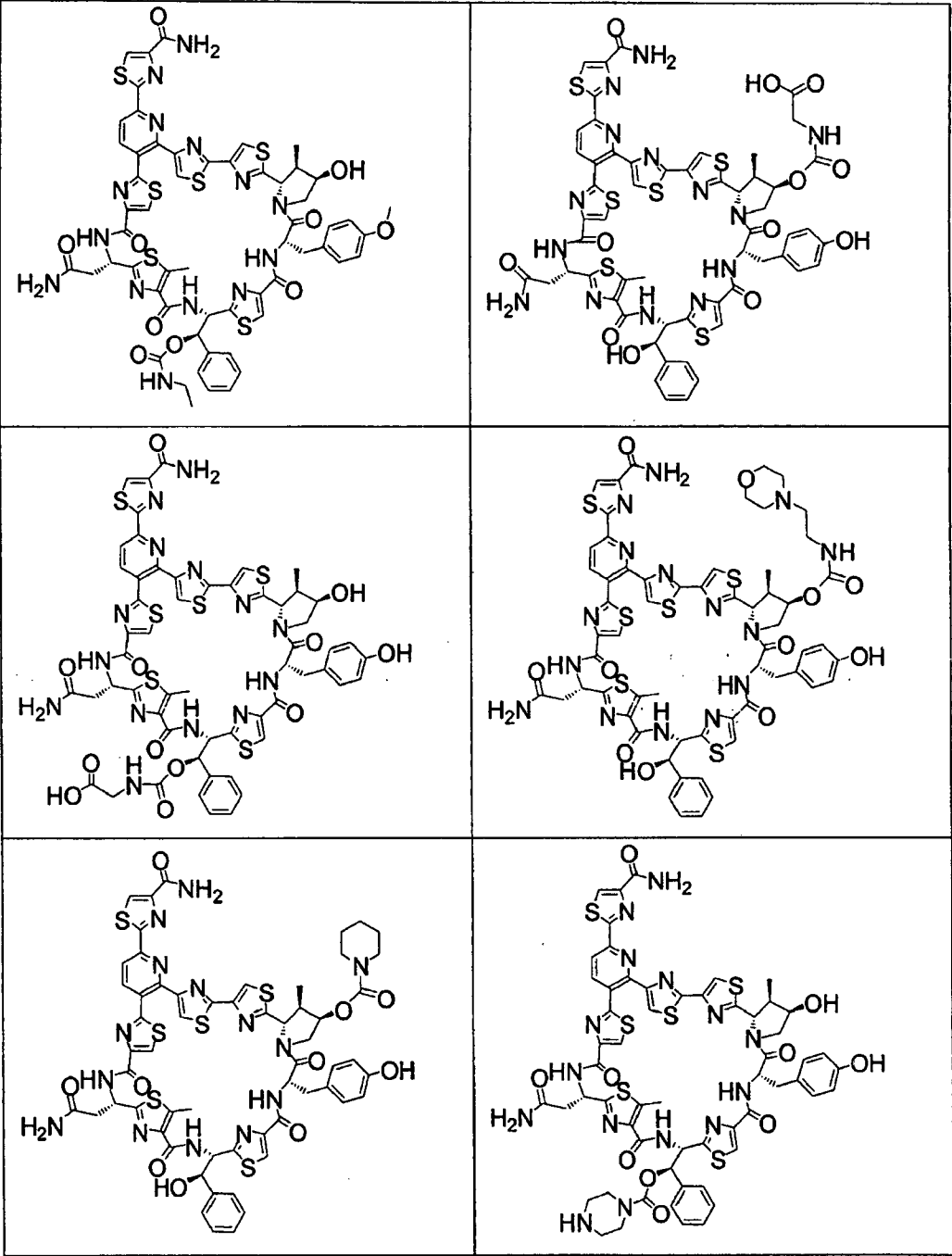
213



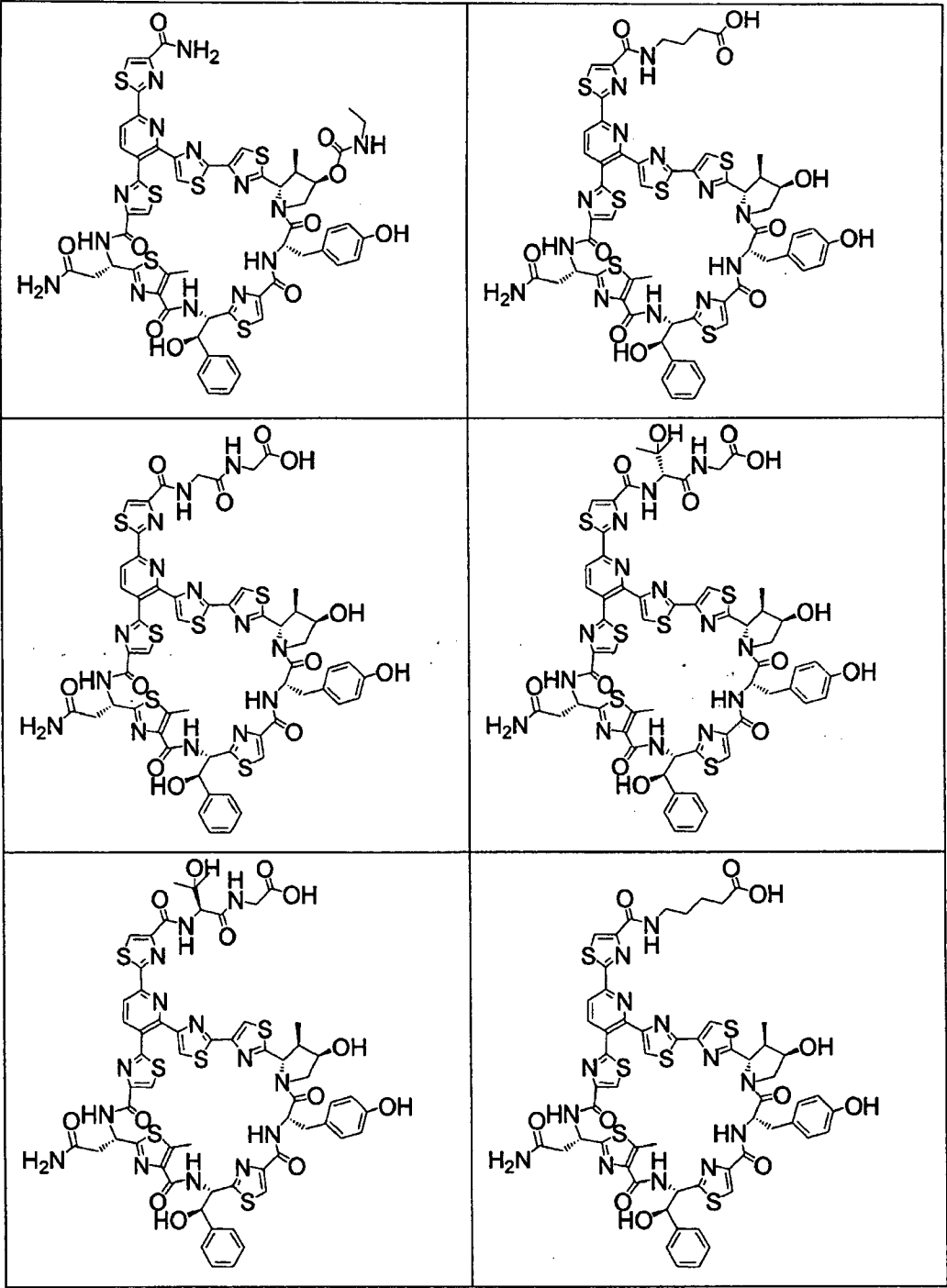
214



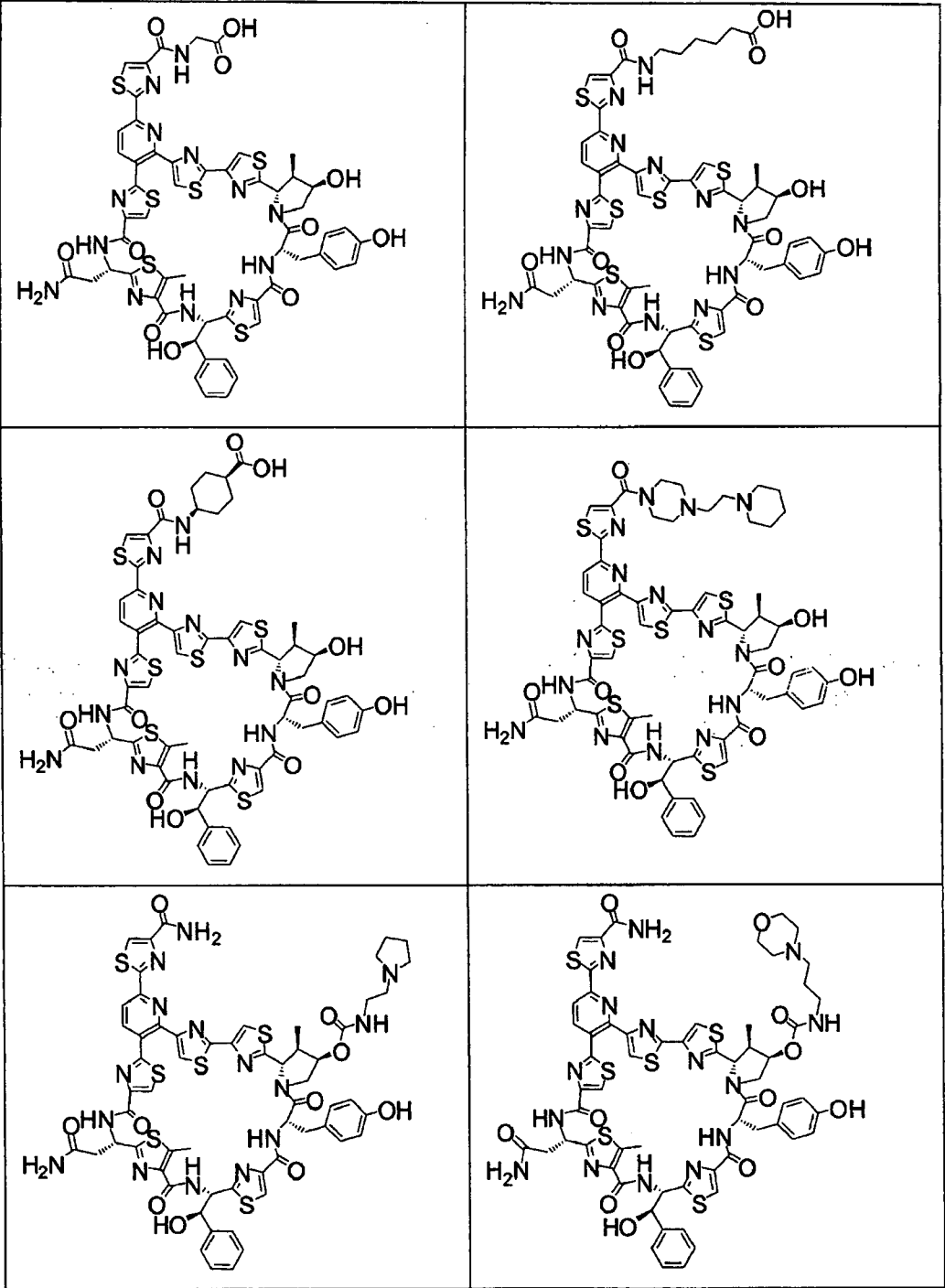
2/5



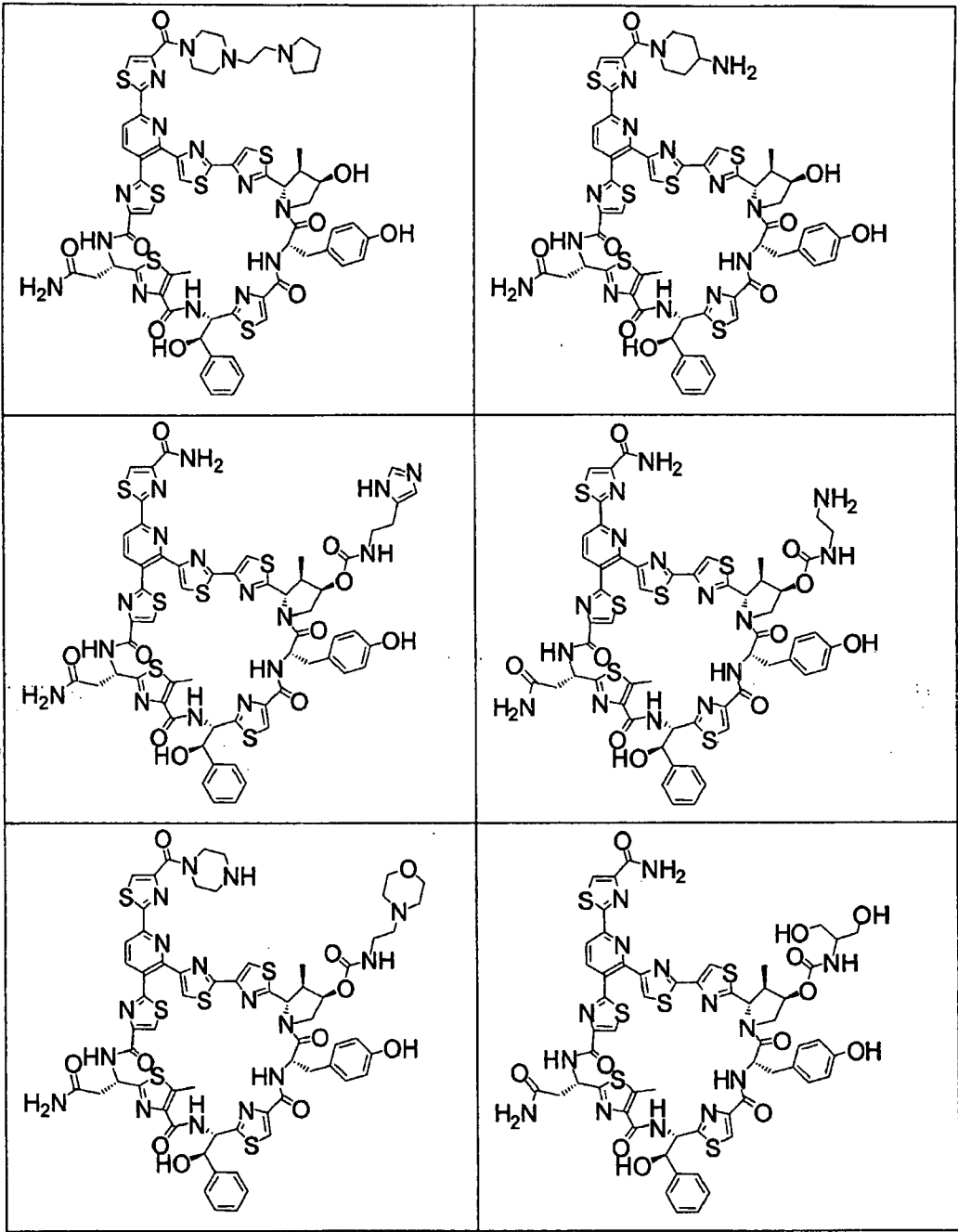
216



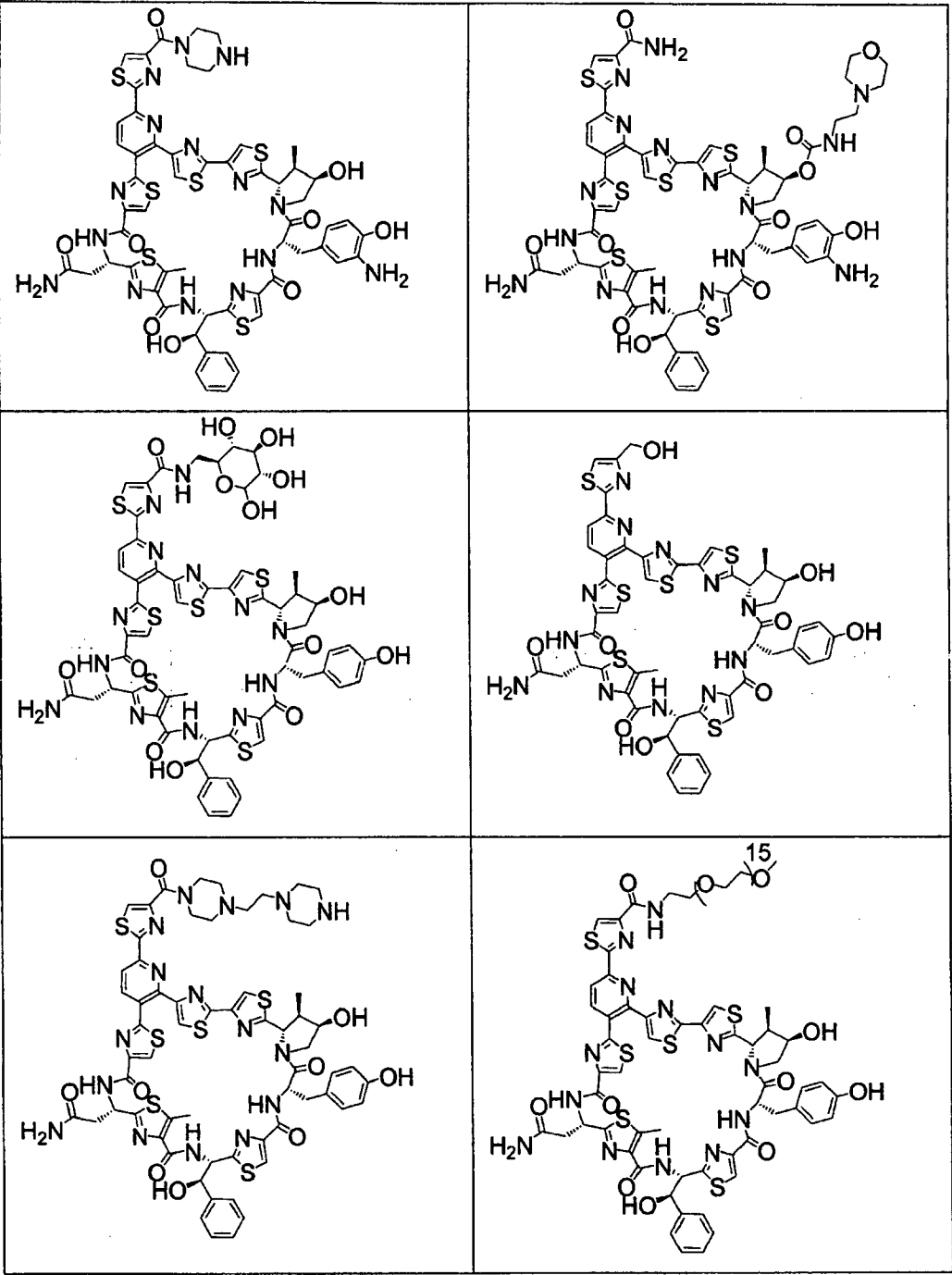
27



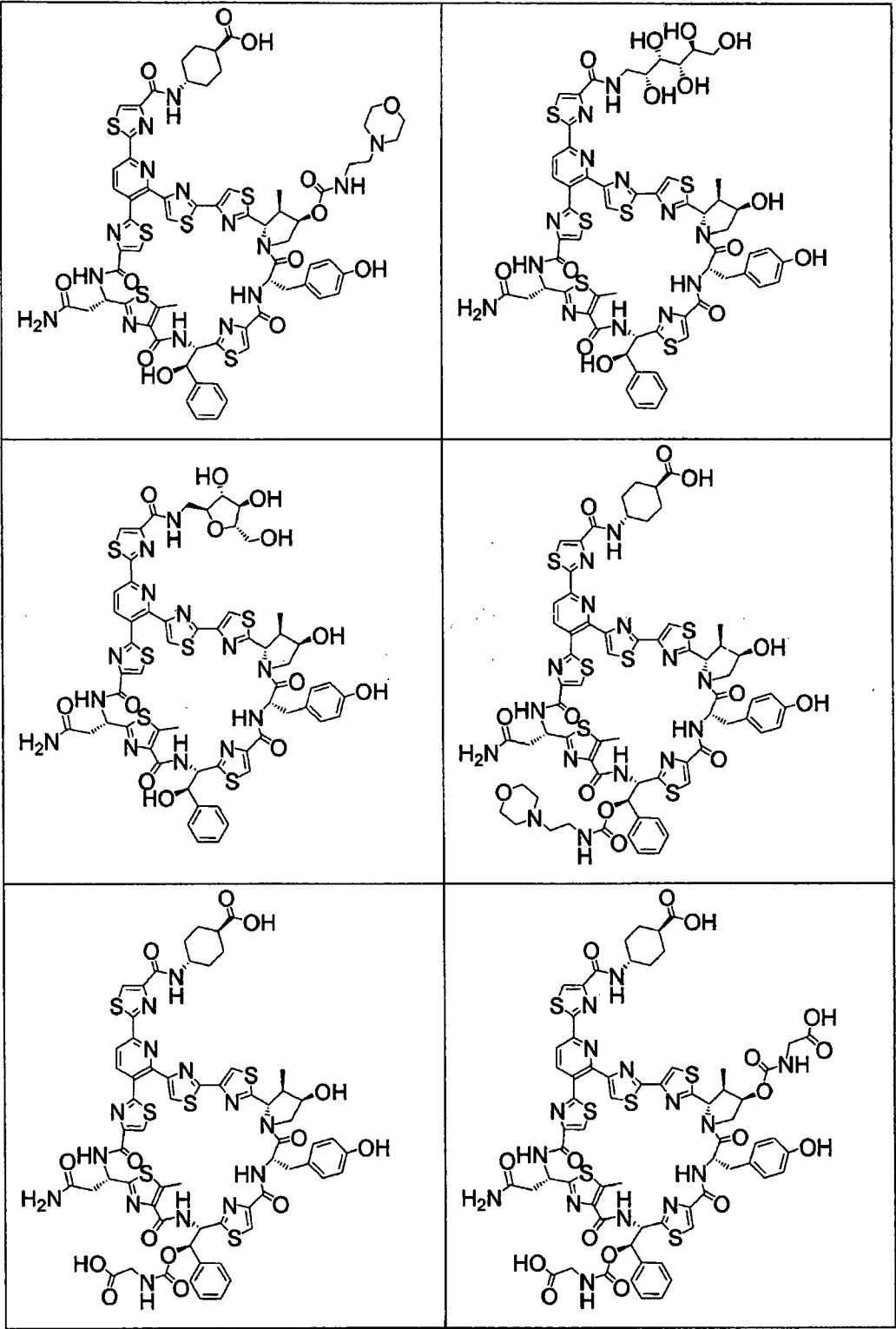
218



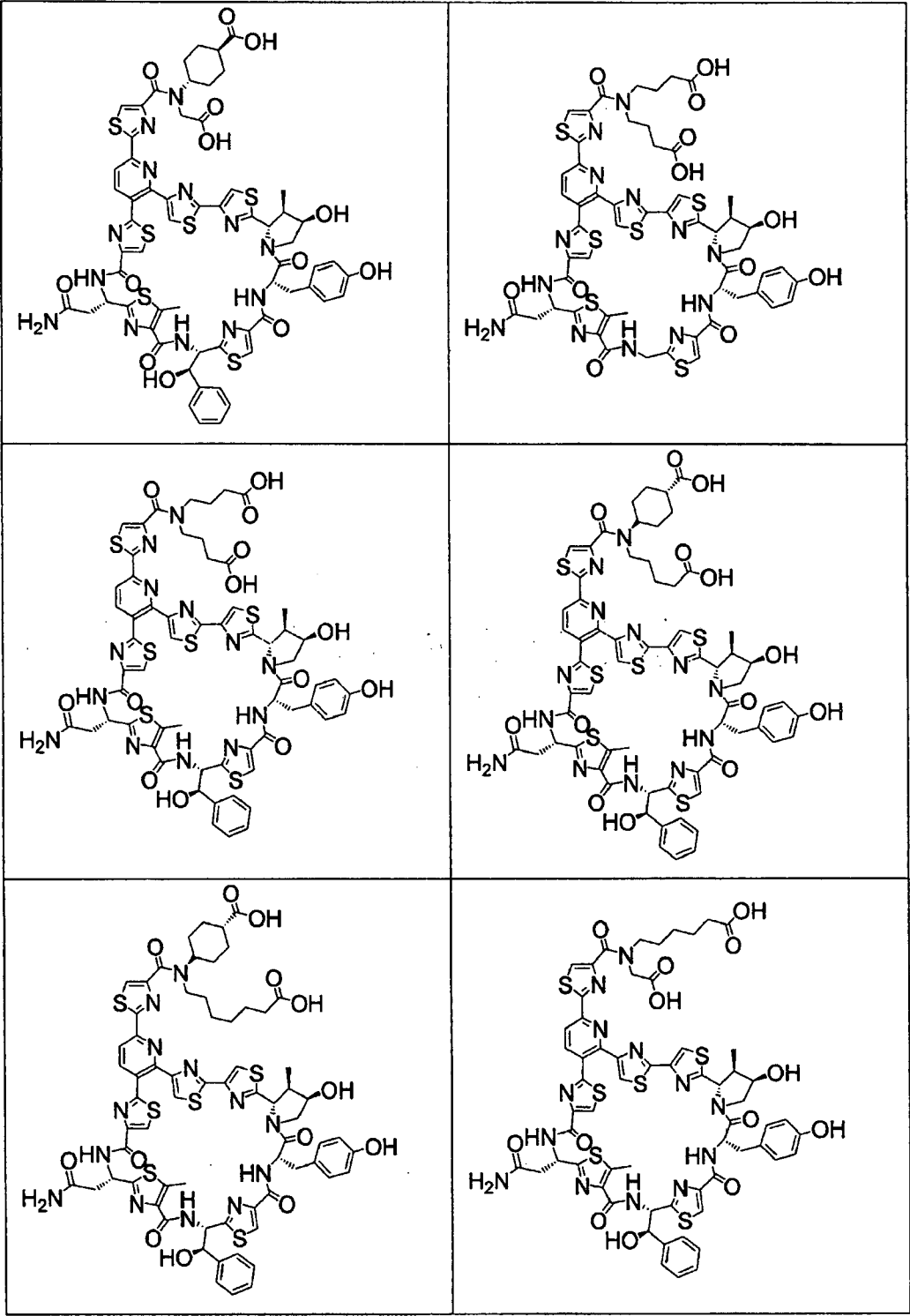
29



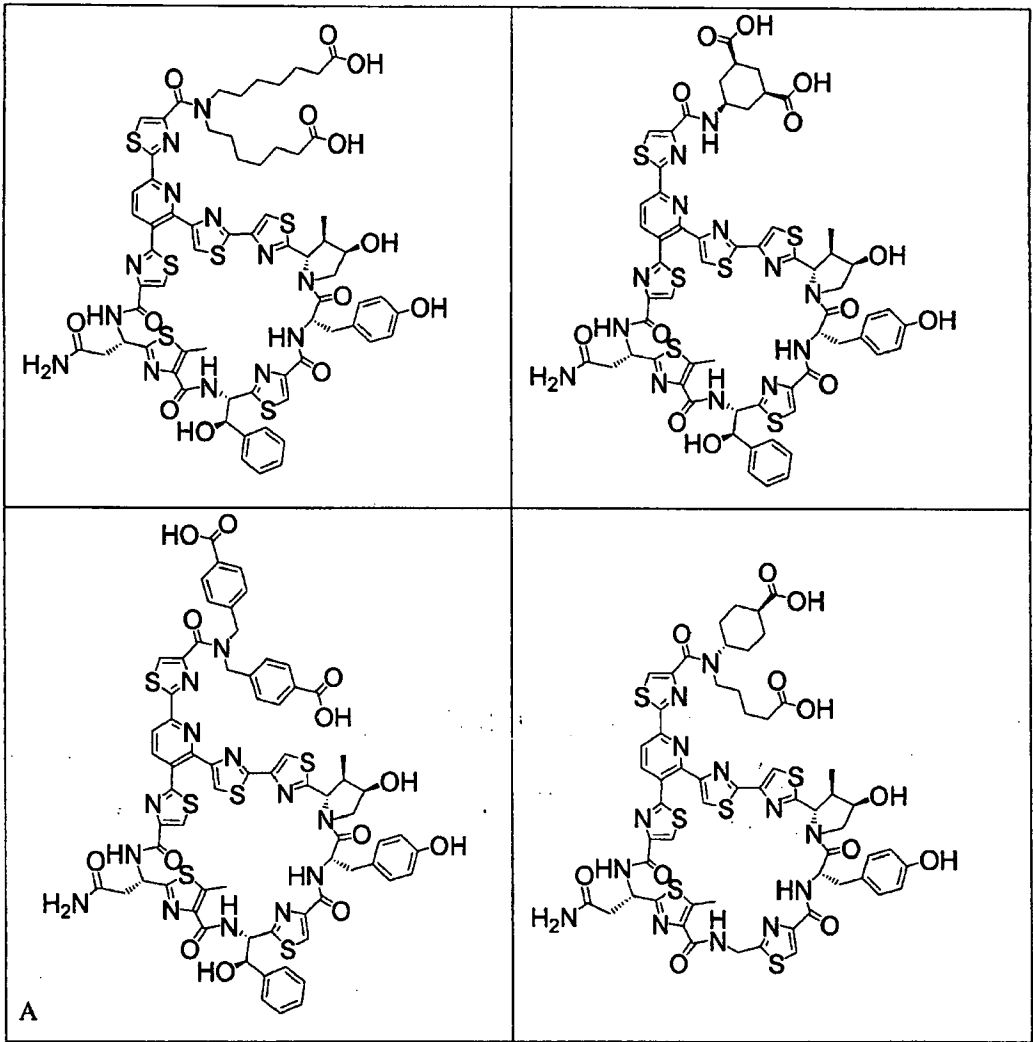
20



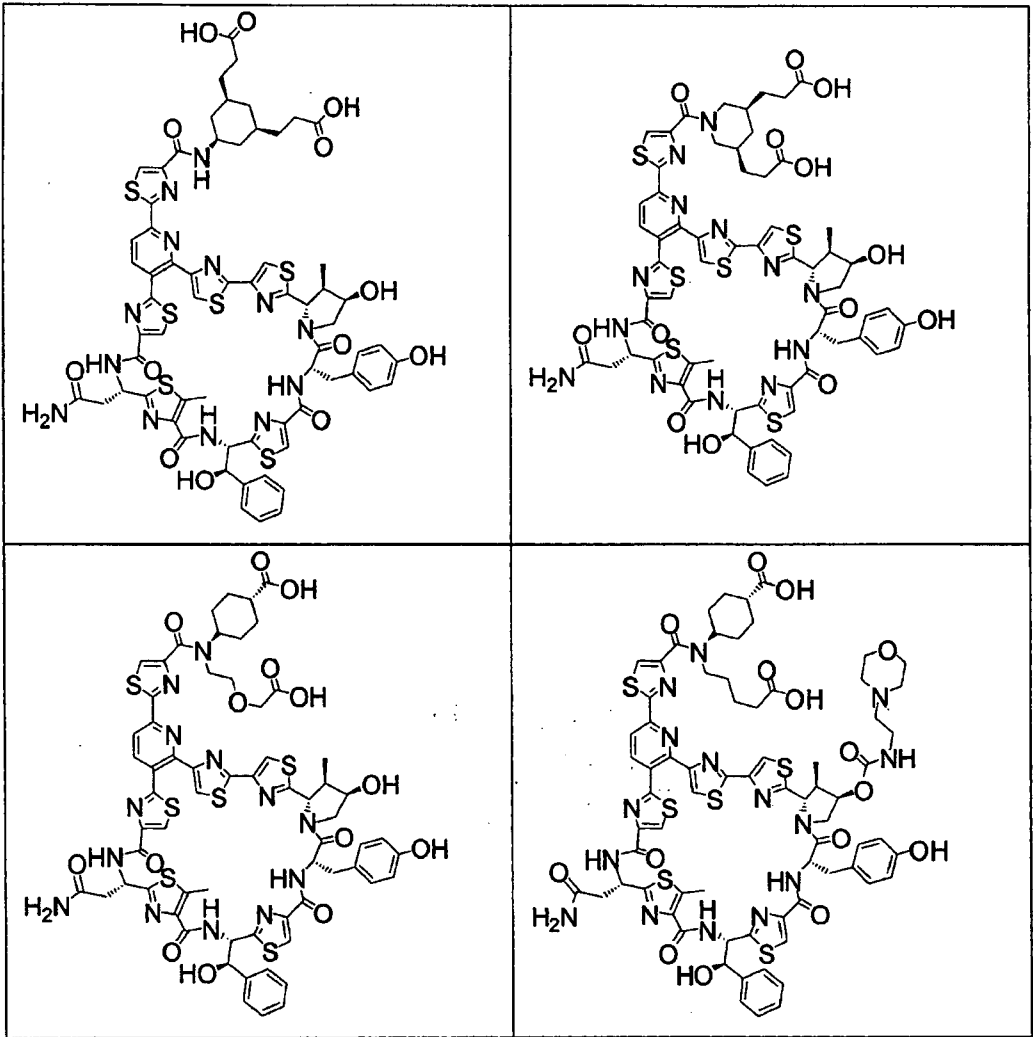
21



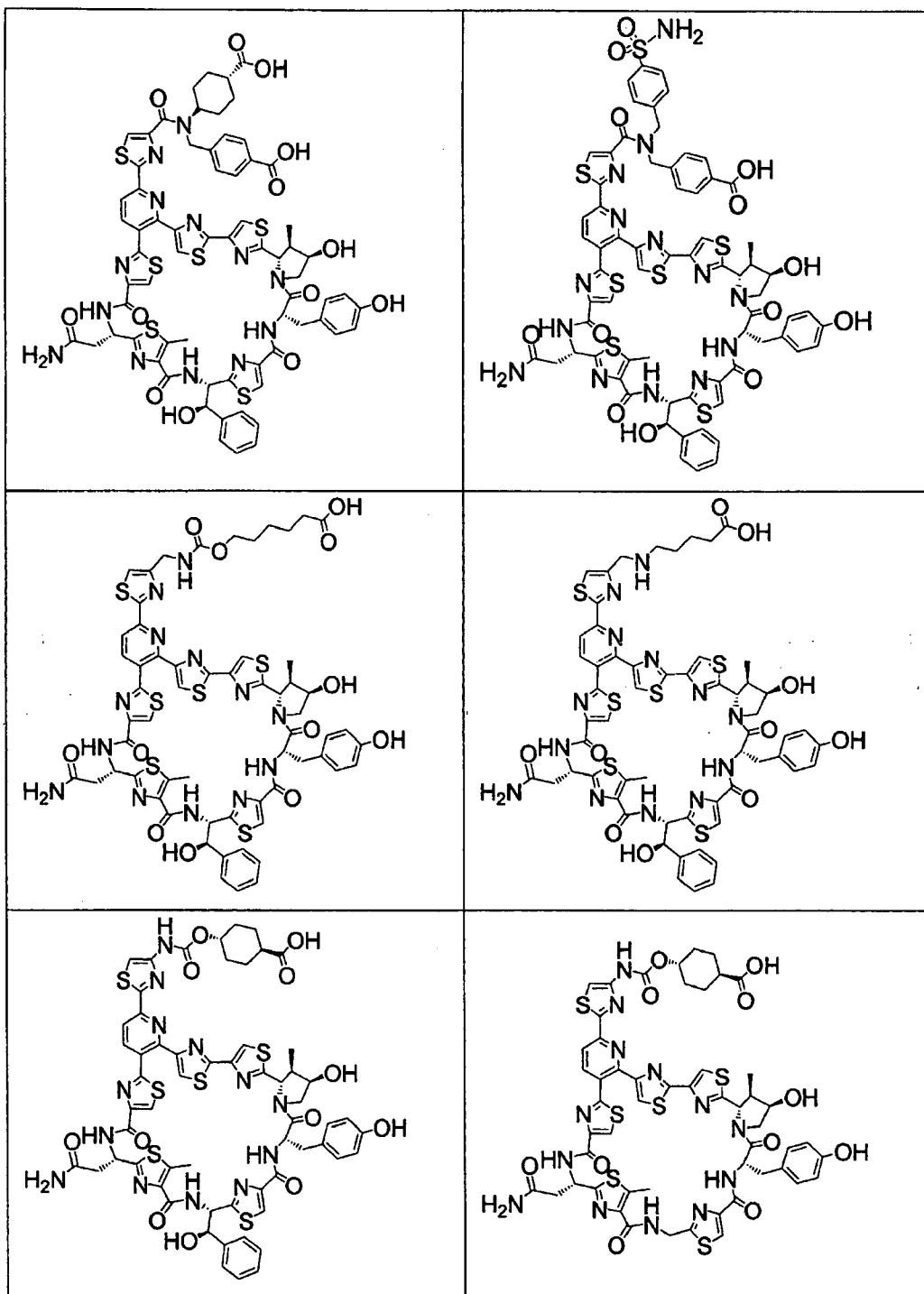
22



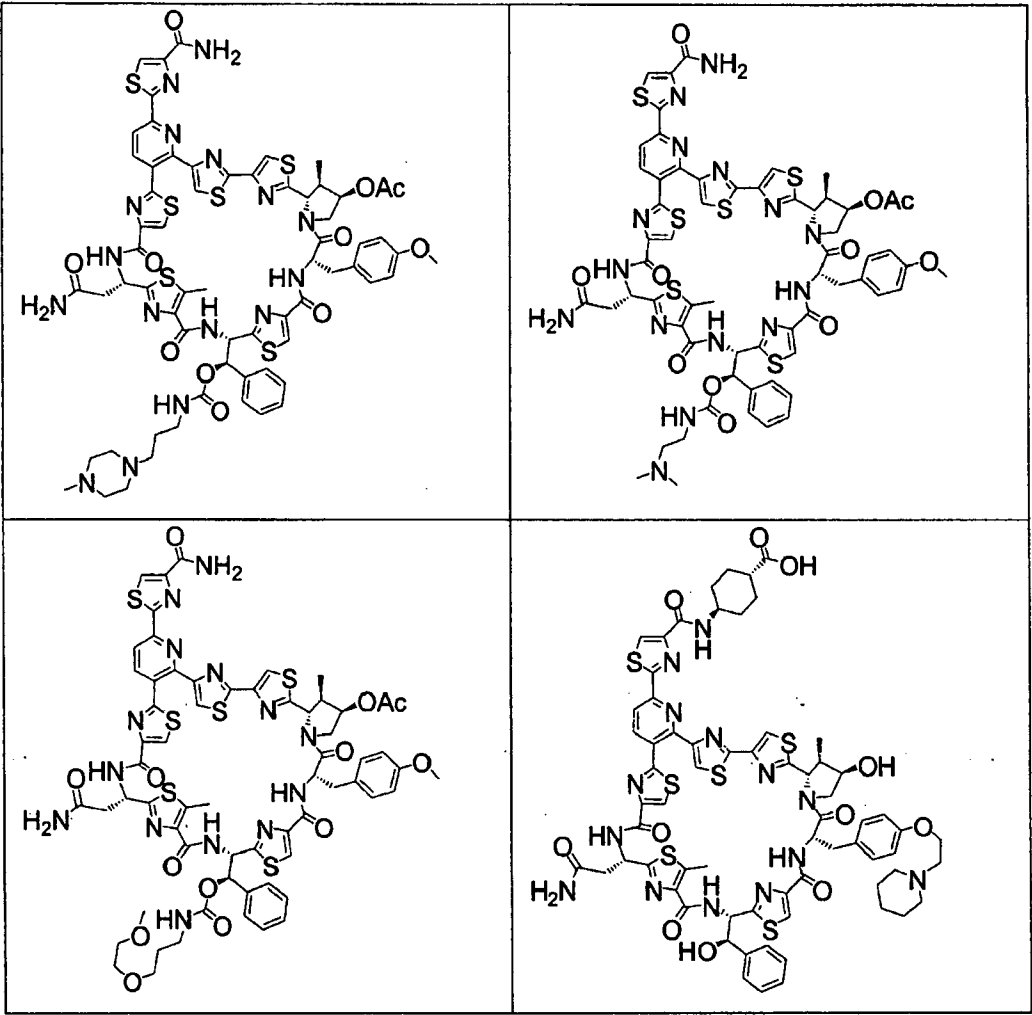
22



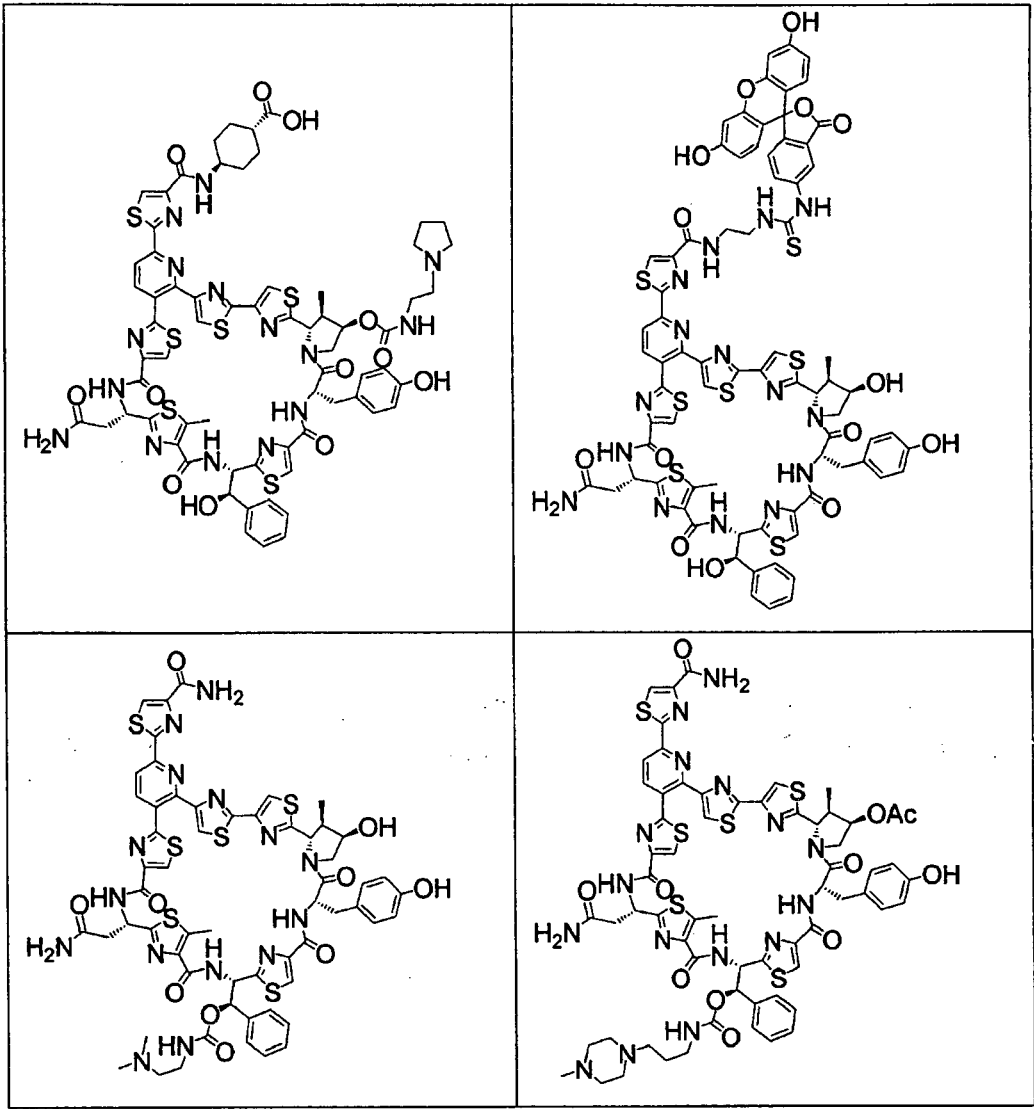
224



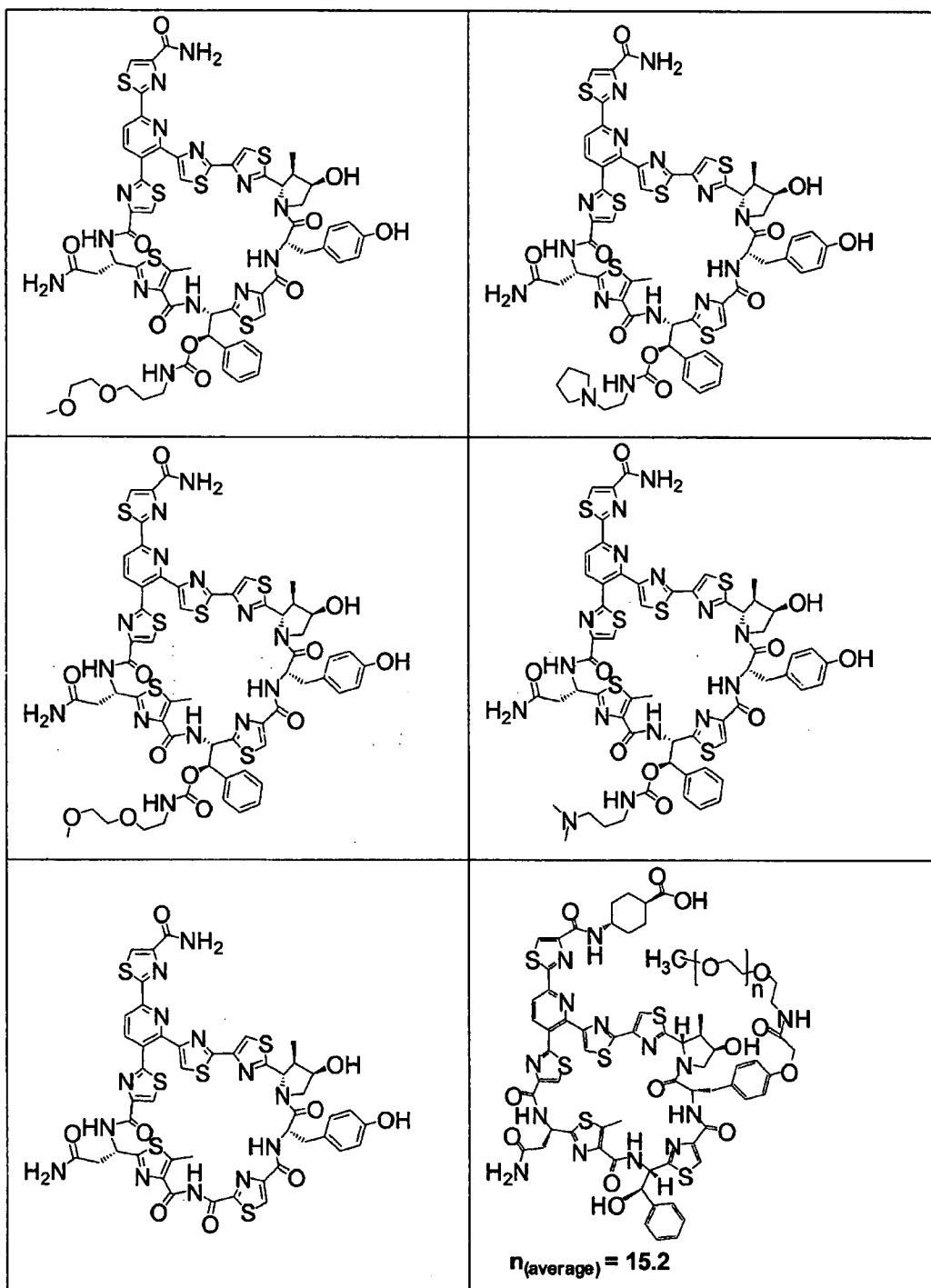
20

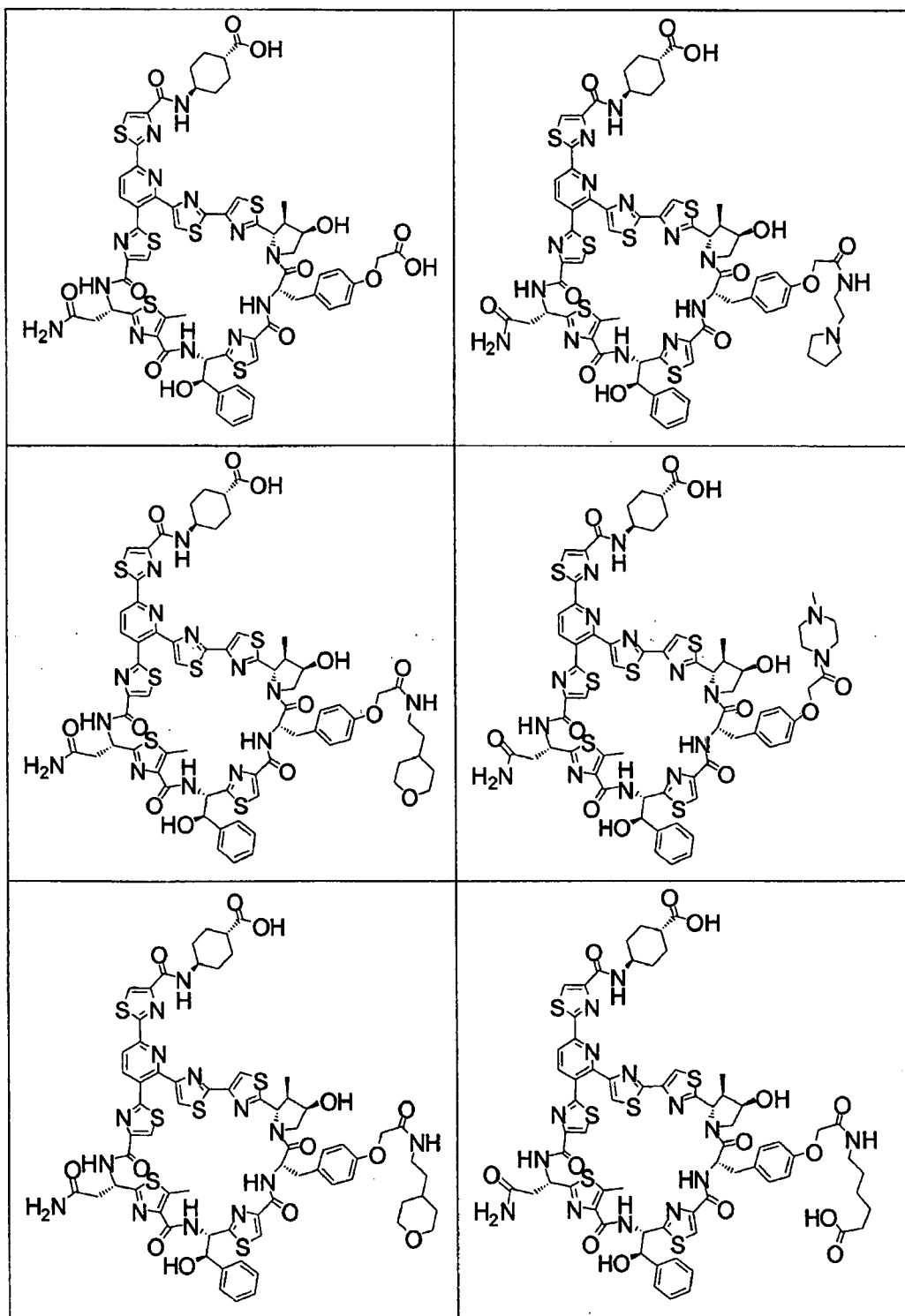


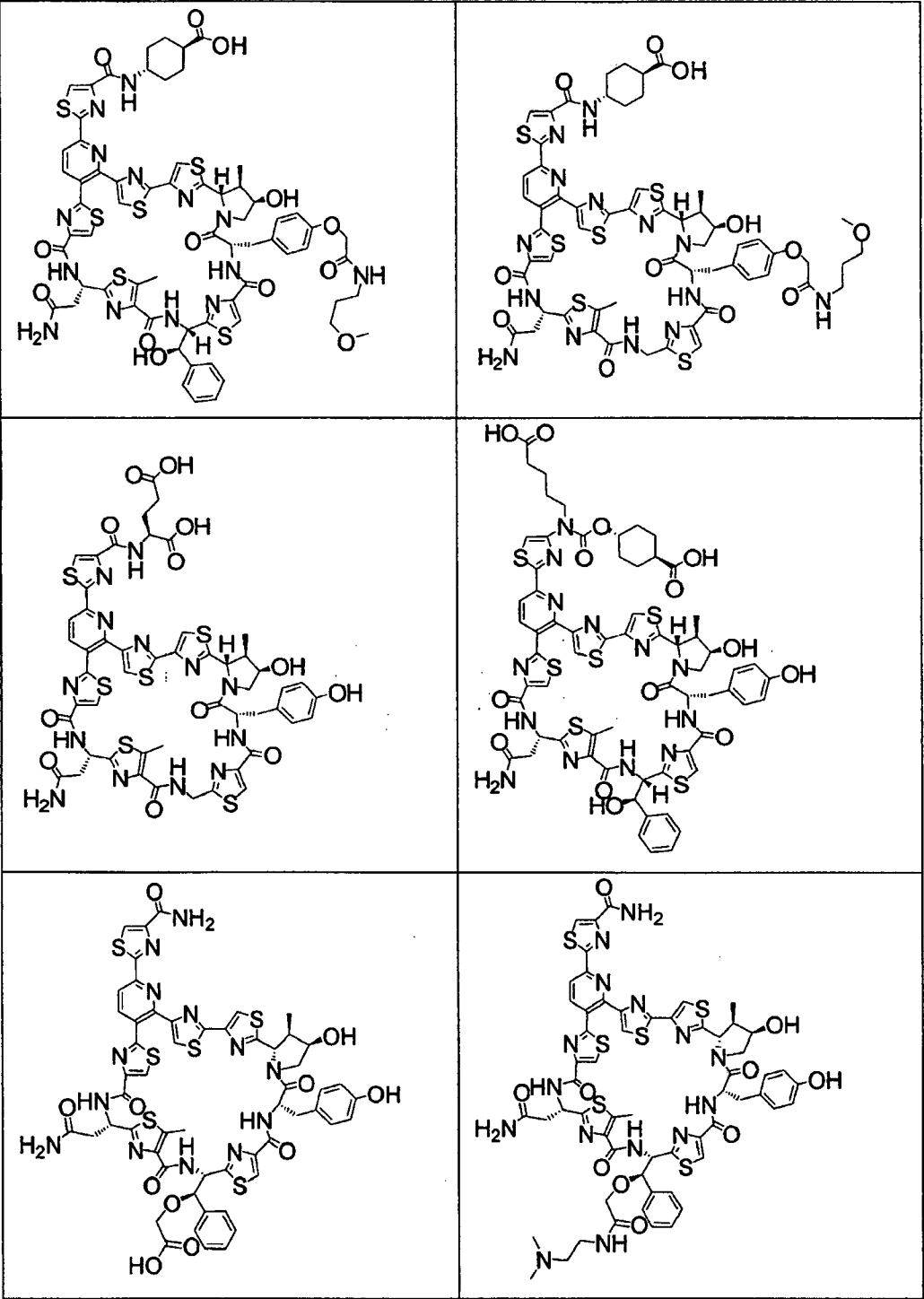
26

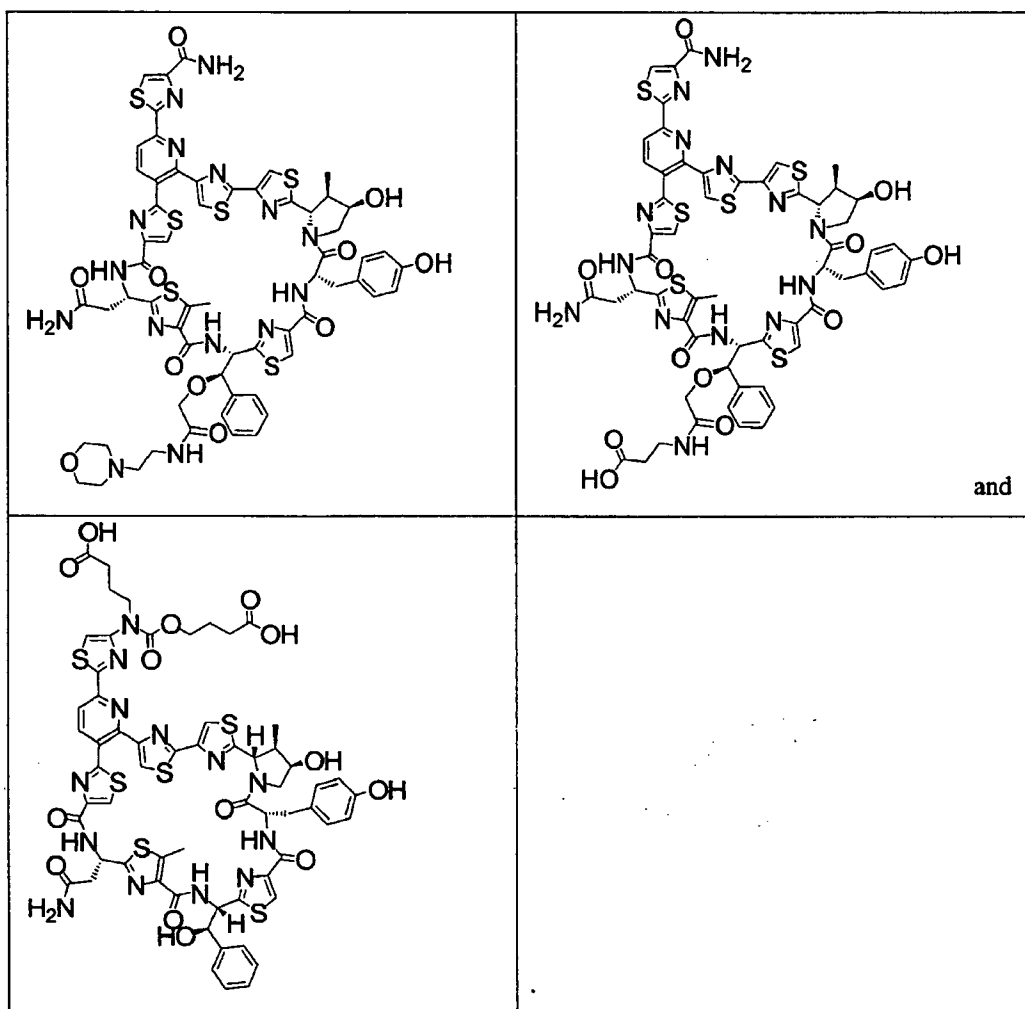


[Handwritten signature]









28. A method of treating a bacterial infection comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutically acceptable amount of a compound of any one of claims 1-27, such that the bacterial infection is treated.

29. The method of claim 28, wherein the bacterial infection is selected from *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Enterococci*, *Clostridium difficile*, *Propionibacterium acnes*, *Bacteroides fragilis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Chlamydia trachomatis*.

30. A method of treating an EF-Tu associated-state comprising administering to a subject in need thereof

a pharmaceutically acceptable amount of a compound of any one of claims 1-27, such that the EF-Tu associated state is treated.

31. A method of treating, inhibiting or preventing the activity of EF-Tu in a subject in need thereof, comprising administering to the subject a pharmaceutically acceptable amount of a compound of any one of claims 1-27.

32. The method of claim 30, wherein a bacterial infection is treated in a subject in need thereof.

33. A method of treating, inhibiting or preventing the activity of bacteria in a subject in need thereof, comprising administering to the subject a pharmaceutically acceptable amount of a compound of any one of claims 1-27, wherein the compound interacts with any target in the life cycle of the bacteria.

34. The method of claim 30, wherein the target is EF-Tu.

35. A method of treating a bacterial infection in a subject, comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutically acceptable amount of a compound of any one of claims 1-27, and a pharmaceutically acceptable carrier, such that the bacterial infection is treated.

36. A method of treating a bacterial infection comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of any one of claims 1-27, in combination with a pharmaceutically effective amount of an additional therapeutic agent, such that the bacterial infection is treated.

37. The method of claim 34, wherein the compound of any one of claims 1-27 and the other pharmaceutical agent are administered as part of the same pharmaceutical composition.

38. The method of claim 36, wherein the compound of any one of claims 1-27 and the other therapeutic agent are administered as separate pharmaceutical compositions, and the compound is administered prior to, at the same time as, or following administration of the other agent.

39. A packaged bacterial infection treatment, comprising a compound of any one of claims 1-27, packaged with instructions for using an effective amount of the compound to treat a bacterial infection.

32

40. A method of treating acne in subject in need thereof comprising administering to the subject a pharmaceutically acceptable amount of a compound of any one of claims 1-27.

41. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of claims 1-27, and at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

MACROCICLOS Y SUS USOS

Antecedentes

Desde el descubrimiento de la penicilina, las compañías farmacéuticas han producido un número de agentes antibacterianos para combatir una amplia variedad de infecciones bacterianas. En los pasados años, ha habido un rápido surgimiento de resistencia bacteriana a varios de estos antibióticos. La resistencia a múltiples fármacos, entre estos patógenos bacterianos, también puede deberse a una mutación que conduce a un aislamiento clínico más virulento. Tal vez, la presentación más preocupante ha sido la adquisición de resistencia a la vancomicina, un antibiótico considerado en general como el agente de último recurso para las infecciones Gram-positivas graves.

Esto es cierto en especial con algunos grupos de patógenos Gram-positivos, tales como estafilococos, neumococos, y enterococos (S. Ewig y colaboradores; Antibiotika-Resistenz bei Erregern ambulant erworbener Atemwegsinfektionen (Resistencia a antibióticos en patógenos de infecciones del tracto respiratorio adquiridas en pacientes externos); Chemother. J. 2002, 11, 12-26; F. Tenover; Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: an overview; Clin. Infect. Dis. 2001 Sep. 15, 33 Suplemento. 3, 108-115), así como *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Mycobacterium*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*, *Borrelia*, *Bacillus*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, y similares.

Un problema de una dimensión igualmente grande es la creciente incidencia del *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) más virulento entre los aislados clínicos que se encuentran en todo el mundo. Como con los organismos resistentes a la vancomicina, muchas cepas de MRSA son resistentes a la mayoría de los antibióticos conocidos, pero las cepas de MRSA han seguido siendo sensibles a la vancomicina. Sin embargo, en vista de los crecientes reportes de aislados clínicos resistentes a la vancomicina y del creciente problema de la resistencia bacteriana, existe una urgente necesidad de nuevas entidades moleculares efectivas contra los organismos Gram-positivos que están surgiendo y que actualmente ya son problemáticos.

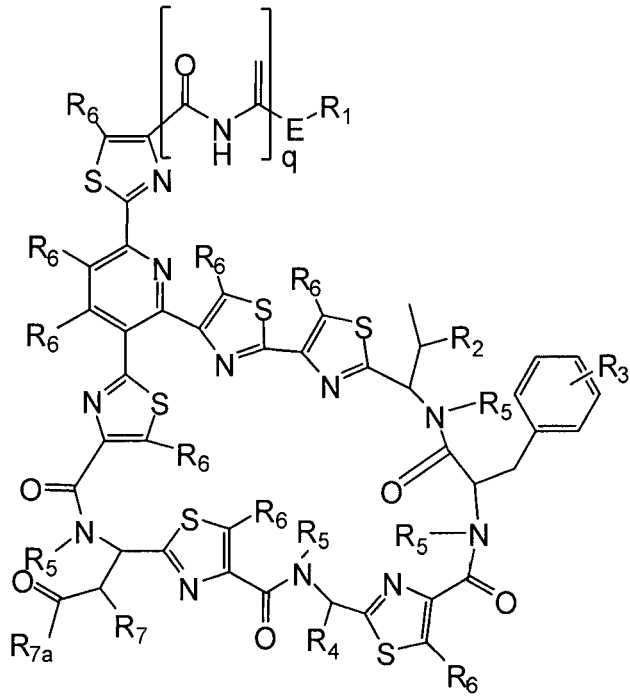
Esta creciente resistencia a múltiples fármacos han vuelto a dirigir recientemente el interés en la búsqueda de nuevas clases estructurales de antibióticos que inhiban o aniquilen estas bacterias.

Breve Descripción de la Invención

Sigue existiendo una necesidad de nuevos tratamientos y terapias para infecciones bacterianas. También existe una necesidad de compuestos útiles en el tratamiento o prevención o mejoría de uno o más síntomas de las infecciones bacterianas. Adicionalmente, existe una necesidad de métodos para modular la actividad del factor de elongación EF-Tu, utilizando los compuestos proporcionados en la presente. En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I:

5

10

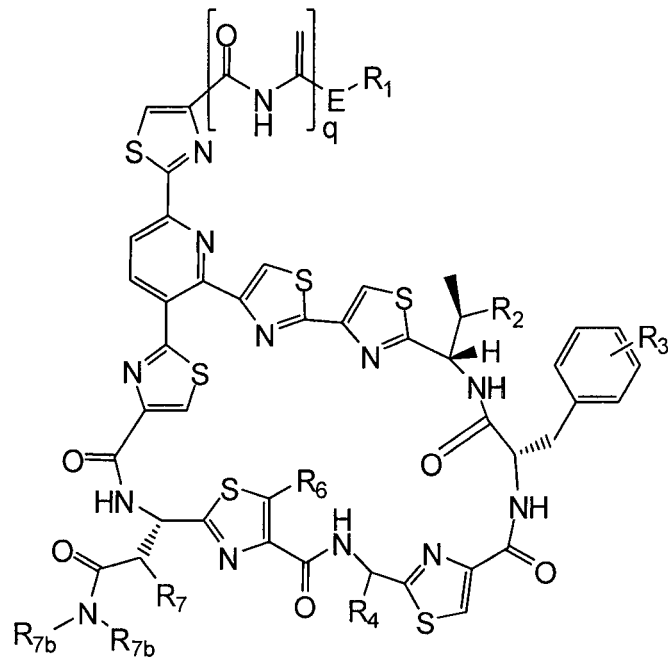


I.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula II:

15

20



II.

25

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de una infección bacteriana, en donde el tratamiento incluye administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I, II, III, o IV (o cualquier subfórmula de las mismas), de tal manera que se trate la infección bacteriana.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de un estado asociado con EF-Tu, en donde el tratamiento incluye administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I, II, III, o IV (o cualquier subfórmula de las mismas), de tal manera que se trate el estado asociado con EF-Tu.

En todavía otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento, la inhibición, o la prevención de la actividad de EF-Tu en un sujeto que lo necesite, el cual incluye administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I, II, III, o IV (o cualquier subfórmula de las mismas). En una modalidad, se trata una infección bacteriana en un sujeto que lo necesite.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento, la inhibición, o la prevención de la actividad bacteriana en un sujeto que lo necesite, el cual incluye administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I, II, III, o IV (o cualquier subfórmula de las mismas), en donde el compuesto interactúa con cualquier objetivo en el ciclo de

vida de la bacteria. En una modalidad, el objetivo es EF-Tu.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, en donde el tratamiento incluye administrar a un sujeto que lo necesite, una
5 cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I, II, III, o IV (o cualquier subfórmula de las mismas), y un vehículo farmacéuticamente aceptable, de tal manera que se trate la infección bacteriana.

En todavía otro aspecto, la invención proporciona un método
10 para el tratamiento de una infección bacteriana, en donde el tratamiento incluye administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, II, III, o IV (o cualquier subfórmula de las mismas), en combinación con una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente
15 terapéutico adicional, de tal manera que se trate la infección bacteriana. En una modalidad, el compuesto de la fórmula I, II, III, o IV (o cualquier subfórmula de las mismas) y el otro agente farmacéutico se administran como parte de la misma composición farmacéutica. En otra modalidad, el compuesto de la fórmula I, II, III,
20 o IV (o cualquier subfórmula de las mismas) y el otro agente terapéutico, se administran como composiciones farmacéuticas separadas, y el compuesto se administra antes, al mismo tiempo, o en seguida de la administración del otro agente.

En otro aspecto, la invención proporciona un tratamiento de
25 infección bacteriana empacado, comprendido de la fórmula I, II, III, o

IV (o cualquier subfórmula de las mismas), empacado con instrucciones para utilizar una cantidad efectiva del compuesto para tratar una infección bacteriana.

5 En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de acné en un sujeto que lo necesite, en donde el tratamiento incluye administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I, II, III, o IV (o cualquier subfórmula de las mismas).

10 En todavía otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual incluye un compuesto de la fórmula I, II, III, o IV (o cualquier subfórmula de las mismas), y cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

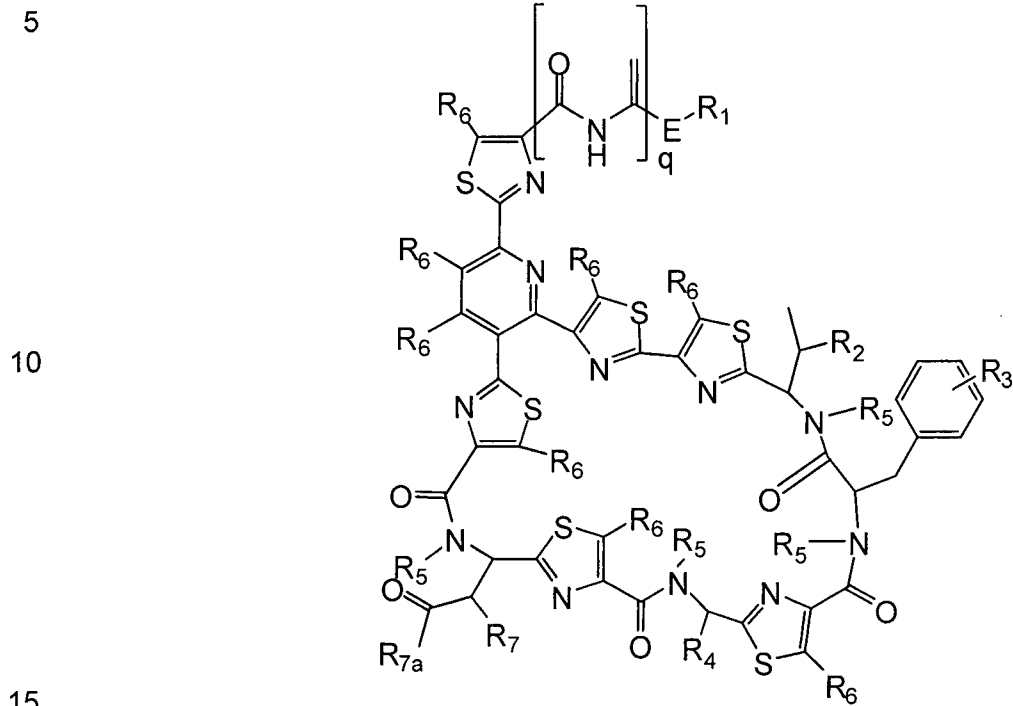
Descripción Detallada de la Invención

15 Esta invención se refiere a compuestos, por ejemplo, compuestos macrocíclicos, e intermediarios para los mismos, así como a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos para utilizarse en el tratamiento de infección bacteriana. Esta invención también se refiere a los compuestos de la invención o composiciones de los mismos, como moduladores del factor de elongación EF-Tu. Los compuestos son particularmente útiles para 20 interferir con el ciclo de vida de las bacterias, y en el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana o condiciones fisiológicas asociadas con la misma. La presente invención también se refiere a métodos de terapia de combinación para inhibir la actividad de EF-Tu 25 en las células, o para el tratamiento o la prevención de una infección

240

bacteriana en los pacientes, utilizando los compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas, o kits de los mismos.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula I:



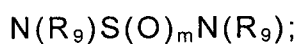
y las sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, atropisómeros, o racematos de los mismos, incluyendo los N-óxidos de piridina de los mismos;

20 en donde

q es 0, 1, 2, ó 3;

E está ausente o es un residuo divalente seleccionado a partir de C(O), C(O)C(O), C(O)O, N(R₉), C(O)N(R₉), N(R₉)C(O), N(R₉)C(O)C(O), N(R₉)C(O)O, N(R₉)C(O)N(R₉), C(NR₉)N(R₉),
 25 N(R₉)C(NR₉), N(R₉)C(NR₉)N(R₉), S(O)_m, S(O)_mN(R₉), N(R₉)S(O)_m y

241



R_1 es hidrógeno o se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-cicloalquil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 6 residuos independientemente seleccionados, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono (el cual puede estar adicionalmente sustituido con 0 a 3 residuos seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, halógeno, amino, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, COOH, CONH₂, o COO-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono (el cual puede estar adicionalmente sustituido con 0 a 3 residuos seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, halógeno, amino, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, COOH, CONH₂, o COO-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono (el cual puede estar adicionalmente sustituido con 0 a 3 residuos seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, halógeno, amino, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, COOH, CONH₂, o COO-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), COOH, NH₂, mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, tri-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amonio, hetero-ciclo-alquilo de 0 a 6 átomos

gll2

de carbono (el cual puede estar adicionalmente sustituido con 0 a 3
residuos seleccionados independientemente a partir de hidroxilo,
halógeno, amino, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, COOH,
CONH₂, o COO-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), hetero-aril-
alquilo de 0 a 6 átomos de carbono (el cual puede estar
adicionalmente sustituido con 0 a 3 residuos seleccionados
independientemente a partir de hidroxilo, halógeno, amino, alcoxilo
de 1 a 4 átomos de carbono, COOH, CONH₂, o COO-alquilo de 1 a 4
átomos de carbono) y $-(CH_2-CH_2-O)_n-R_8$;

10 R₂, R₃ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente, en
cada presentación, a partir del grupo que consiste en hidrógeno,
halógeno, hidroxilo, u oxo, o se seleccionan independientemente a
partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,
alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 8 átomos de
15 carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, mono- y di-
alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, cicloalquilo de 3 a 7
átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-
cicloalquil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, aril-alquilo de 0 a 6
átomos de carbono, o hetero-aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono,
20 cada uno de los cuales está sustituido con hidroxilo, oxo, halógeno,
alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de
carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 8
átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo
de 0 a 6 átomos de carbono, COOH, NH₂, mono- y di-alquilo de 1 a 8
25 átomos de carbono-amino, tri-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-

243

amonio, hetero-ciclo-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono y $-(CH_2-CH_2-O)_n-R_8$;

o R_2 y R_5 , tomados en combinación, forman un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, el cual está saturado o
5 parcialmente insaturado, y está además sustituido con 0 a 4 residuos, cada uno independientemente seleccionado a partir de R_{2a} ;

R_4 es hidrógeno, oxo o NH, o se selecciona a partir del grupo que consiste en COOH, CONH₂, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 8 átomos de
10 carbono, aril-(CR₁₀R₁₁)_q, hetero-aril-(CR₁₀R₁₁)_q, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-(CR₁₀R₁₁)_q, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 3 residuos R_{4a} ;

R_{2a} y R_{4a} se seleccionan cada uno independientemente, en cada presentación, a partir de hidrógeno o a partir del grupo que
15 consiste en alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, C(O)-(CH₂)_zR_{4b}, C(O)N(H)-(CH₂)_zR_{4b}, o
20 hetero-cicloalquil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados, en cada presentación, a partir de hidroxilo, oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcóxilo de 1 a 8 átomos de
25 carbono, halo-alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3

guy

a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, COOH, NH₂, mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, tri-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amonio, hetero-ciclo-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, o

5 $-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n\text{-R}_8$;

R_{4b} se selecciona a partir del grupo que consiste en H, OH, NH₂, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, heterociclo, cicloalquilo, y -E-R₁;

10 R₅ se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y $-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n\text{-R}_8$,

R₇ se selecciona a partir del grupo que consiste en H, OH, NH₂, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, heterociclo, cicloalquilo, y -E-R₁;

15

R_{7a} es OR_{7b} o N(R_{7b})₂;

R_{7b} se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir de hidrógeno o a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-cicloalquil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, o hetero-aril-alquilo

20

25

215

de 0 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales está sustituido con hidroxilo, oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, COOH, NH₂, mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, tri-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amonio, hetero-ciclo-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono y $-(CH_2-CH_2-O)_n-R_8$;

10 n es un entero de entre 1 y 60,000, o es un promedio de una pluralidad de enteros que tiene un valor de entre 1 y 60,000;

R₈ se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y CH₂CO₂H;

15 R₉ es hidrógeno o se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-cicloalquil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 6 residuos independientemente seleccionados, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono (el cual puede estar adicionalmente sustituido con 0 a 3
20 residuos seleccionados independientemente a partir de hidroxilo,
25

24/6

halógeno, amino, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, COOH, CONH₂, o COO-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono (el cual puede estar adicionalmente sustituido con 0 a 3 residuos seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, halógeno, amino, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, COOH, CONH₂, o COO-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono (el cual puede estar adicionalmente sustituido con 0 a 3 residuos seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, halógeno, amino, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, COOH, CONH₂, o COO-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), COOH, NH₂, mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, tri-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amonio, hetero-ciclo-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono (el cual puede estar adicionalmente sustituido con 0 a 3 residuos seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, halógeno, amino, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, COOH, CONH₂, o COO-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), hetero-aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono (el cual puede estar adicionalmente sustituido con 0 a 3 residuos seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, halógeno, amino, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, COOH, CONH₂, o COO-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) y -(CH₂-CH₂-O)_n-R₈;

q es 0, 1, 2, ó 3;

z es un entero de 0 a 6;

R₁₀ está ausente, o es hidrógeno, o alquilo de 1 a 8 átomos de

carbono; y

R_{11} es hidrógeno, hidroxilo, OR_{4a} , $C(O)R_{4a}$, $C(O)OR_{4a}$, $C(O)N(R_{4a})_2$, $OC(O)N(R_{4a})_2$, oxo, amino, NHR_{4a} , $N(R_{4a})_2$, $=NR_{4a}$, $C(NR_{4a})N(R_{4a})_2$ o $N(R_{4a})C(NR_{4a})N(R_{4a})_2$.

5 En ciertos aspectos, los compuestos de la fórmula I incluyen estos compuestos en donde cada presentación de R_5 es hidrógeno. Otros compuestos de la fórmula I incluyen estos compuestos en donde R_6 se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo de 1 a 8
10 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, mono- y di- alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, heterociclo, y $-O-(CH_2-CH_2-O)_n-R_8$. En todavía otros compuestos, R_6 es hidrógeno o metilo. Todavía otros compuestos de la fórmula I incluyen estos compuestos en donde R_7 y cada presentación de R_{7b} son hidrógeno.

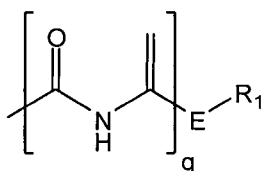
15 En otros aspectos, los compuestos de la fórmula I incluyen estos compuestos en donde q es 0, 1, ó 2; y E es un residuo divalente seleccionado a partir de $C(O)$, $C(O)C(O)$, $C(O)O$, $N(R_9)$, $C(O)N(R_9)$, $N(R_9)C(O)$, $N(R_9)C(O)C(O)$, $N(R_9)C(O)O$, $N(R_9)C(O)N(R_9)$, $S(O)_2$, $S(O)_2N(R_9)$, $N(R_9)S(O)_2$, y $N(R_9)S(O)_2N(R_9)$, o E se selecciona
20 a partir del grupo que consiste en $C(O)$, $C(O)C(O)$, $C(O)O$, $N(H)$, $C(O)N(H)$, $N(H)C(O)$, $N(H)C(O)C(O)$, $N(H)C(O)O$, $N(H)C(O)N(H)$, $S(O)_2$, $S(O)_2N(H)$, $N(H)S(O)_2$, y $N(H)S(O)_2N(H)$. En otros compuestos de la fórmula I, q es 0, 1 ó 2, y E es un residuo divalente seleccionado a partir de $C(O)$, $C(O)O$, $N(R_9)$, $C(O)N(R_9)$, $N(R_9)C(O)$,
25 $N(R_9)C(O)O$, y $N(R_9)C(O)N(R_9)$.

246

En todavía otros aspectos, los compuestos de la fórmula I incluyen estos compuestos en donde q es 0, 1, ó 2; E es un residuo divalente seleccionado a partir de $N(R_9)$, $C(O)N(R_9)$, $N(R_9)C(O)$, $N(R_9)C(O)O$, $N(R_9)C(O)N(R_9)$; y R_9 se selecciona a partir de hidrógeno y grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituidos por 0, 1, o 2 grupos $COOH$. En ciertos compuestos de la fórmula I, q es 0; E es un residuo divalente seleccionado a partir de $N(R_9)$, $C(O)N(R_9)$, $N(R_9)C(O)$, $N(R_9)C(O)O$, $N(R_9)C(O)N(R_9)$; y R_9 se selecciona a partir de hidrógeno y grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituidos por 0, 1, o 2 grupos $COOH$.

En ciertos aspectos, los compuestos de la fórmula I incluyen estos compuestos en donde R_1 y R_9 se seleccionan independientemente, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, y R_{12} , en donde los grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono están insustituidos o sustituidos con 1 ó 2 grupos seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, o $COOH$.

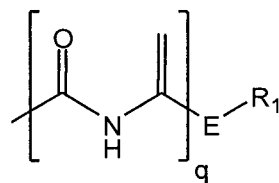
En ciertos otros aspectos, los compuestos de la fórmula I incluyen estos compuestos en donde el fragmento:



se selecciona a partir de grupos en donde q es 0, E es $N(R_9)$, $N(R_9)C(O)$, o $N(R_9)C(O)O$; R_9 es hidrógeno o $Z-CO_2H$; R_1 es $Z-CO_2H$;

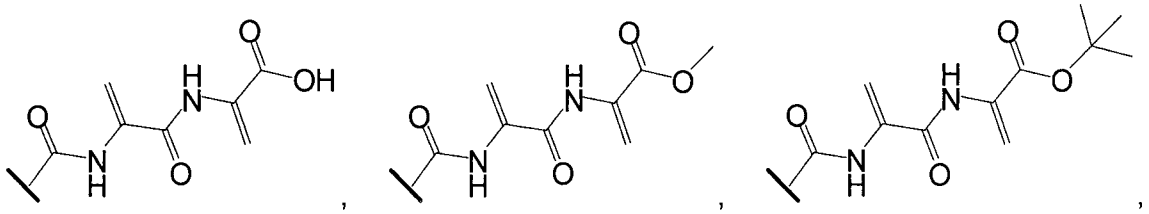
y Z es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquileno de 3 a 8 átomos de carbono, hetero-ciclo-alquileno de 3 a 8 átomos de carbono, fenileno, o hetero-arileno de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos
 5 independientemente seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, C(O)OH, o halógeno.

En todavía otros aspectos, los compuestos de la fórmula I
 10 incluyen estos compuestos en donde el fragmento:

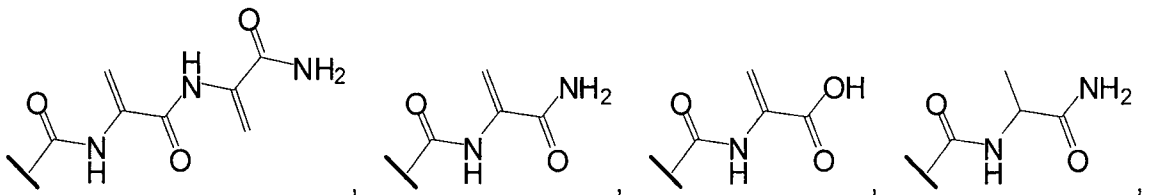


se selecciona a partir del grupo que consiste en:

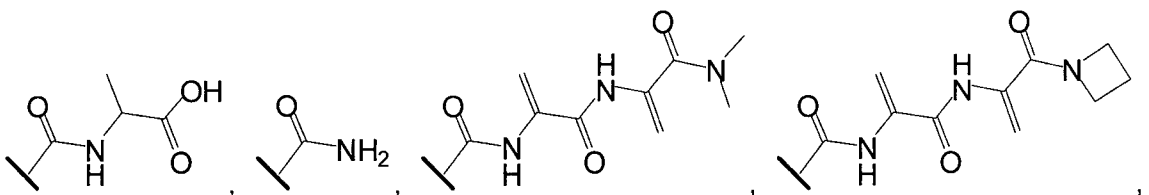
15



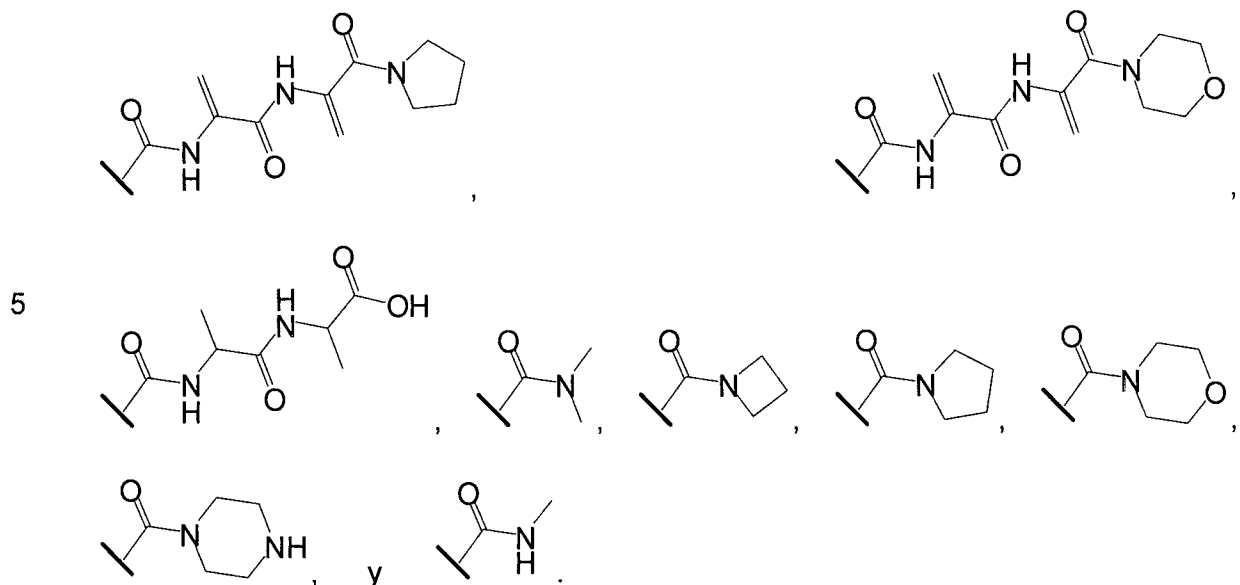
20



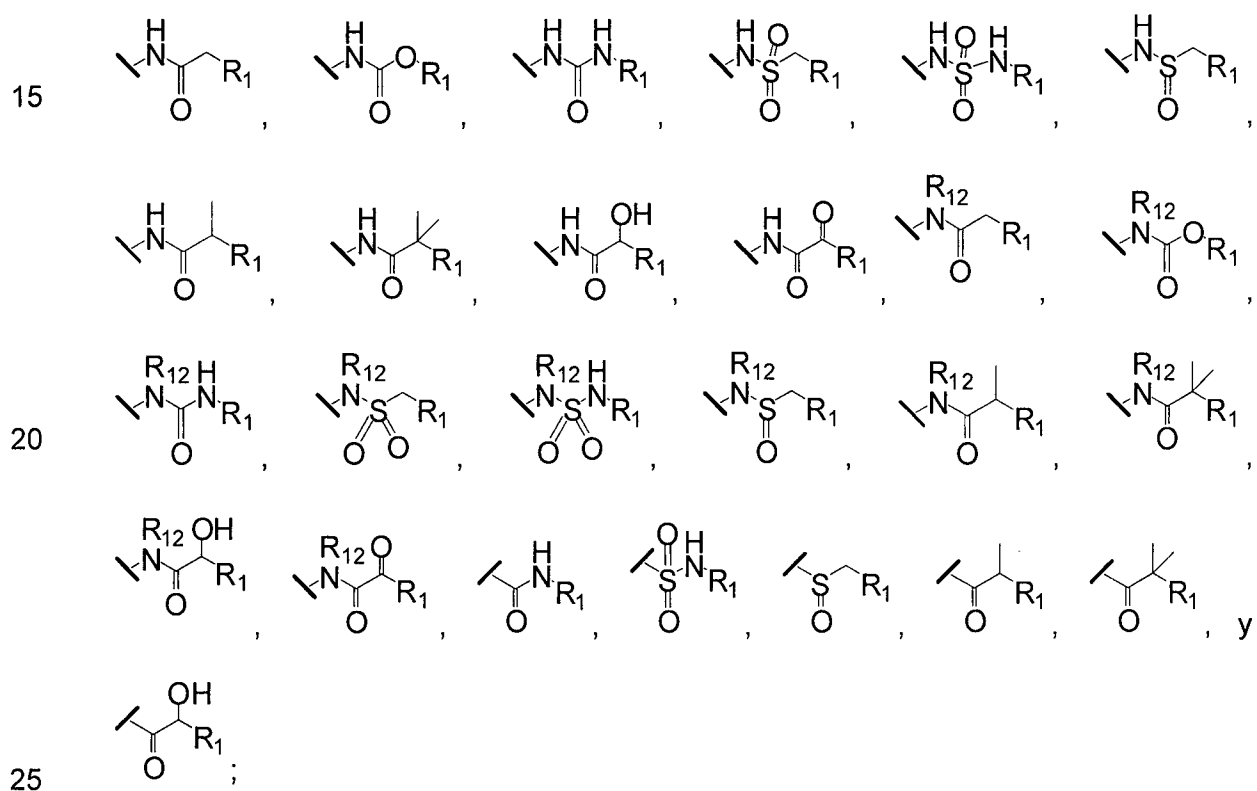
25



250

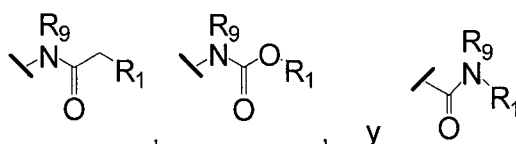


Otros compuestos de la fórmula I incluyen estos compuestos en donde q es 0; E-R₁ se selecciona a partir del grupo que consiste en:



y R_1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi-metilo, amino-metilo y R_{12} ; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

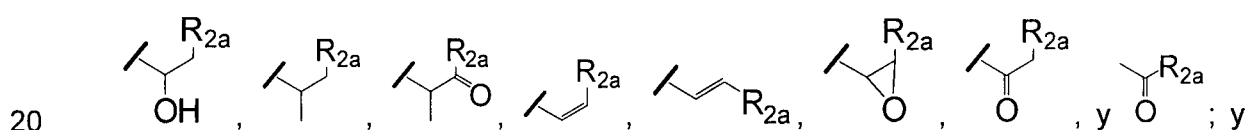
En todavía otros aspectos, los compuestos de la fórmula I incluyen estos compuestos en donde q es 0; E- R_1 se selecciona a partir del grupo que consiste en:



10

y R_1 y R_9 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi-metilo, amino-metilo y R_{12} ; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Todavía otros compuestos de la fórmula I incluyen estos compuestos en donde R_2 es oxo o hidroxilo, o R_2 se selecciona a partir del grupo que consiste en:



20

R_{2a} se selecciona a partir de hidrógeno, amino, hidroxilo, o R_{13} ; y

p es 0, 1, 2, 3, o 4.

Todavía otros compuestos de la fórmula I incluyen estos

25

compuestos en donde R_3 se selecciona a partir de R_{3a} , OR_{3a} , $N(R_{3a})_2$ o R_{13} ;

p es 0, 1, 2, 3, o 4; y

5 R_{3a} se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir de hidrógeno, hidroximetilo, aminometilo o R_{12} ; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Todavía otros compuestos de la fórmula I incluyen estos compuestos en donde R_4 se selecciona a partir de hidrógeno, CO_2R_{4a} , $C(O)N(R_{4a})_2$, $N(R_{3a})_2$, o $C(R_{10})-(R_{11})$ fenilo;

10 R_{10} está ausente, o es hidrógeno;

R_{11} es hidrógeno, oxo, R_{4a} , OR_{4a} , $N(R_{4a})_2$, o $=NR_{4a}$;

R_{4a} se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir de hidrógeno, hidroximetilo, aminometilo y R_{12} ; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

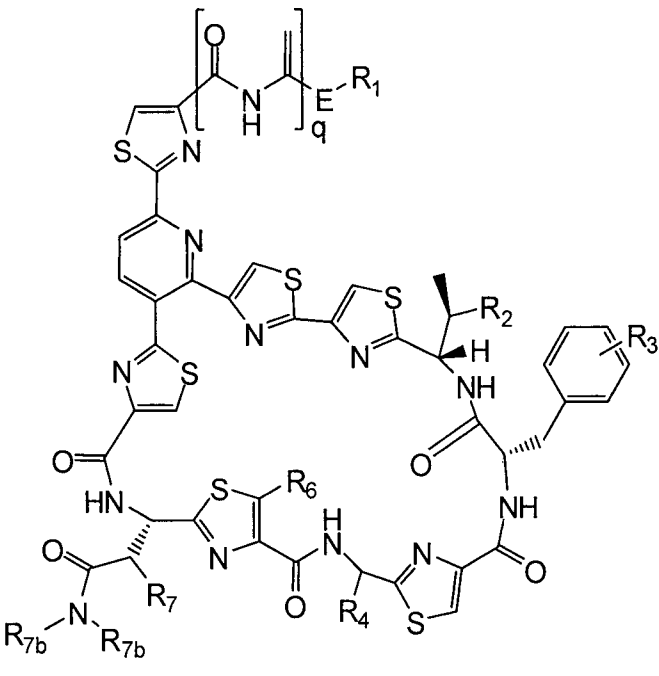
15 Todavía otros compuestos de la fórmula I incluyen estos compuestos en donde R_7 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, OH, NH_2 , alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, y mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, y R_{7b} se selecciona independientemente, en cada
20 presentación, a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otros aspectos, la invención proporciona compuestos de la fórmula II:

23

5

10

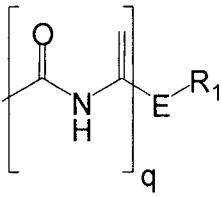


II

15

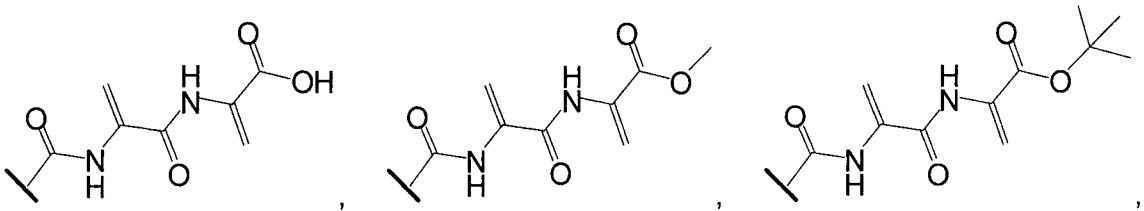
y las sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, atropisómeros, o racematos de los mismos, incluyendo los N-óxidos de piridina de los mismos; en donde:

q es 1 o 2, y el fragmento:

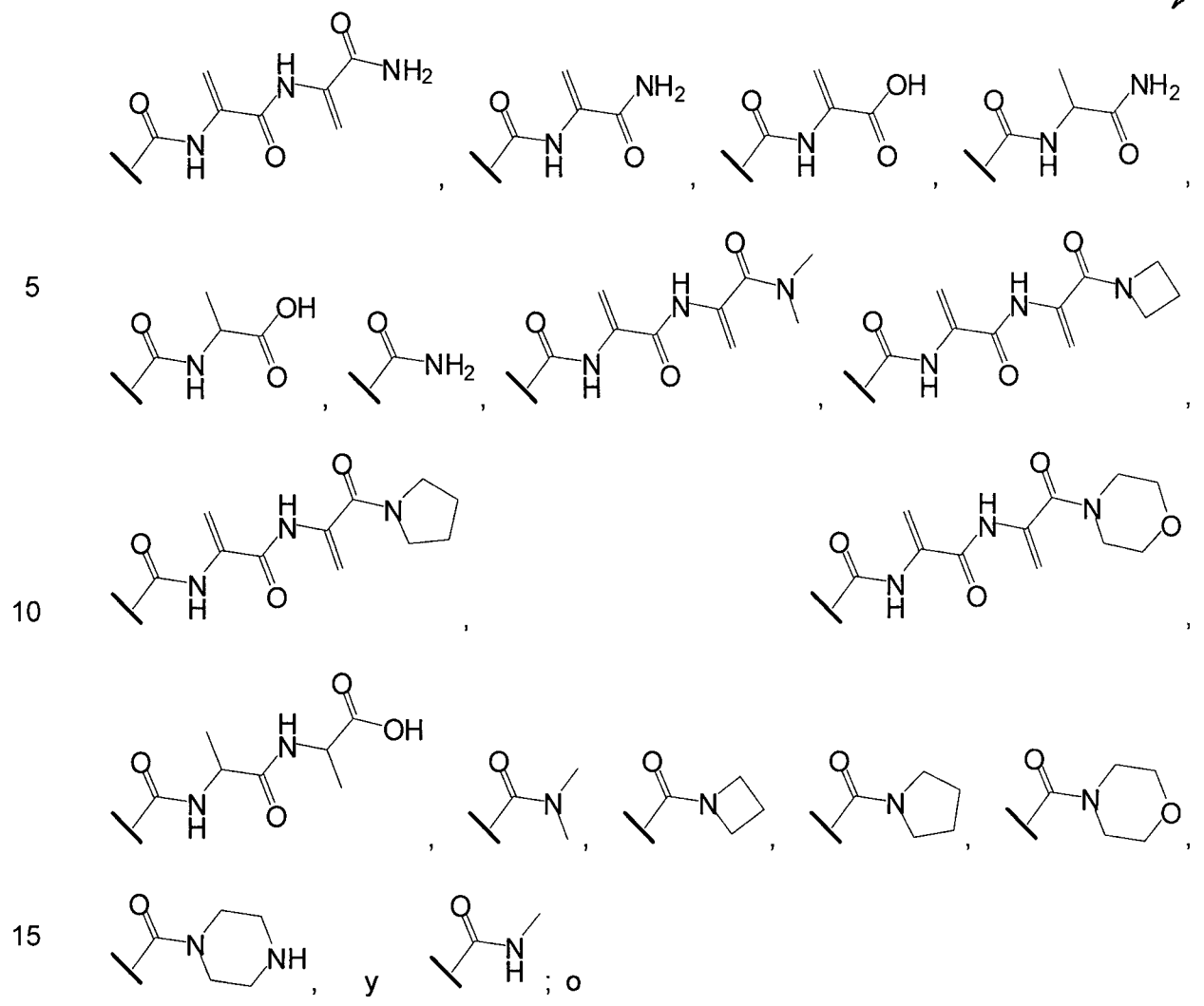


20

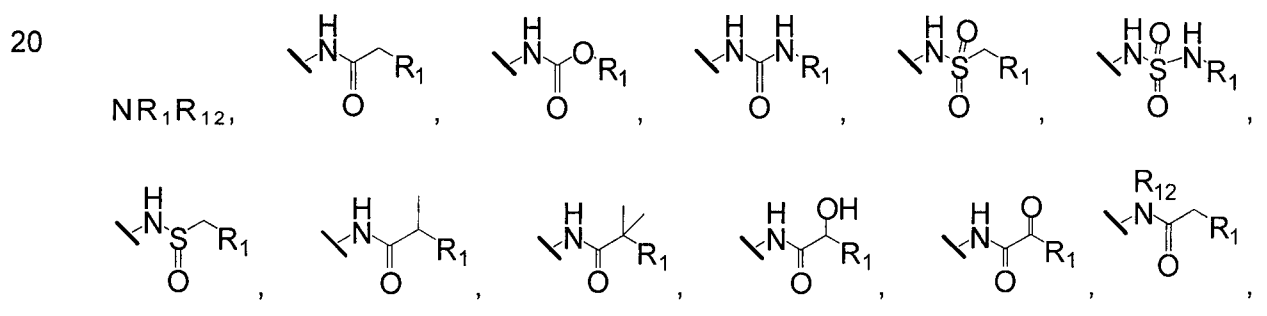
se selecciona a partir del grupo que consiste en:

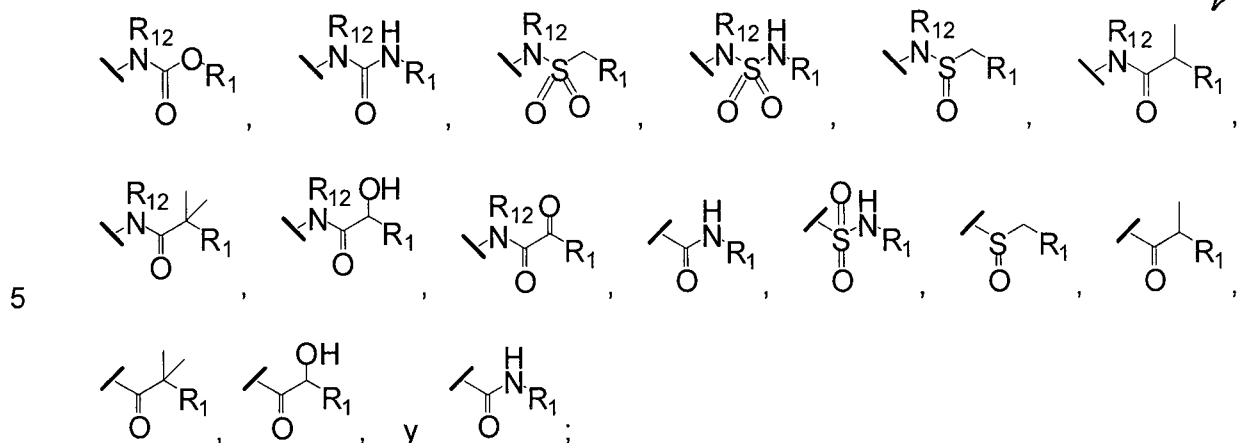


25



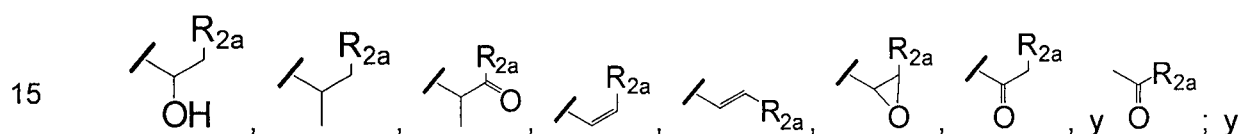
q es 0 y E-R₁ se selecciona a partir del grupo que consiste en:





10 R_1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, hidroximetilo, y aminometilo y R_{12} ;

R_2 es oxo o hidroxilo, o R_2 se selecciona a partir del grupo que consiste en:



R_{2a} se selecciona a partir de hidrógeno, amino, hidroxilo o R_{13} ;

20 R_3 se selecciona a partir de R_{12} , OR_{12} , $N(R_{12})_2$ o R_{13} ;

R_4 se selecciona a partir de hidrógeno, CO_2R_{4a} , $C(O)N(R_{4a})_2$, OR_{3a} , $N(R_{3a})_2$, o $C(R_{10})-(R_{11})$ fenilo;

R_{4a} se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir de hidrógeno, hidroximetilo, aminometilo o R_{12} ;

25 R_6 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R_7 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, OH,

NH₂, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, y mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino;

R_{7a} es OR_{7b} o $N(R_{7b})_2$;

R_{7b} se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y -(CH₂-CH₂-O)_n-R₈;

R₈ se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y CH₂CO₂H;

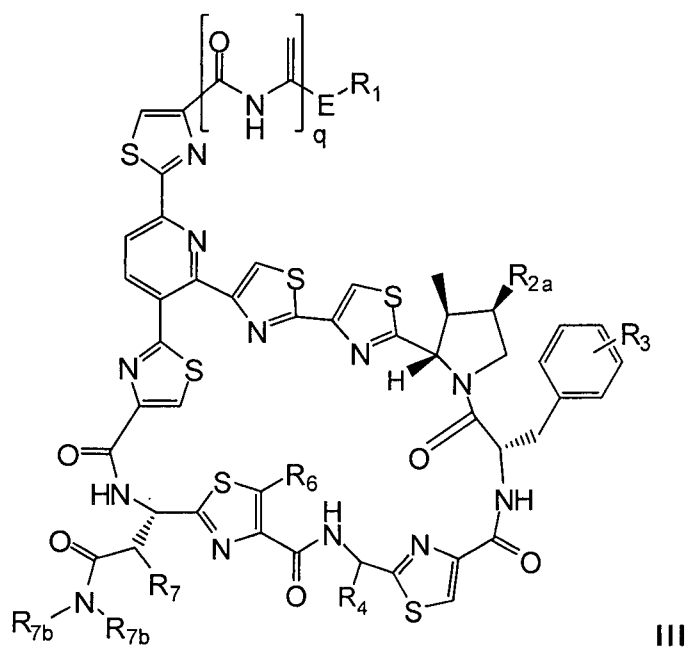
10 R_9 se selecciona a partir de R_{12} ;

R_{10} está ausente, o es hidrógeno; y

R_{11} es oxo, OR_{4a} , $N(R_{4a})_2$, o $=NR_{4a}$; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros compuestos de la fórmula I incluyen estos compuestos

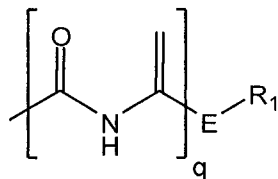
15 representados por la fórmula III:



y las sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, atropisómeros, o racematos de los mismos, incluyendo los N-óxidos de piridina de los mismos; en donde:

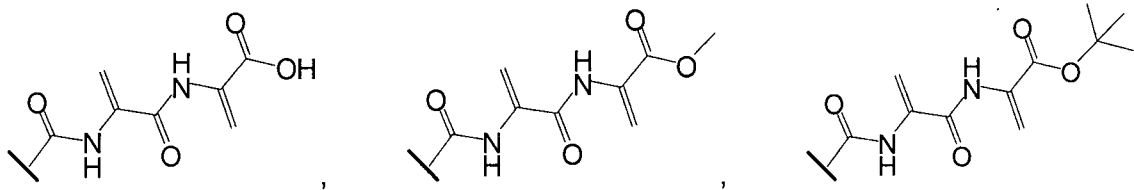
5

q es 1 o 2, y el fragmento:

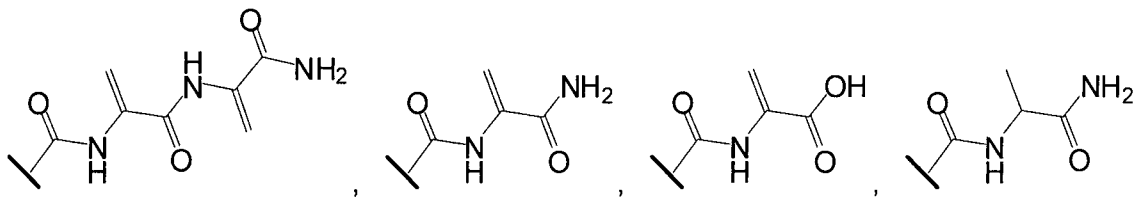


se selecciona a partir del grupo que consiste en:

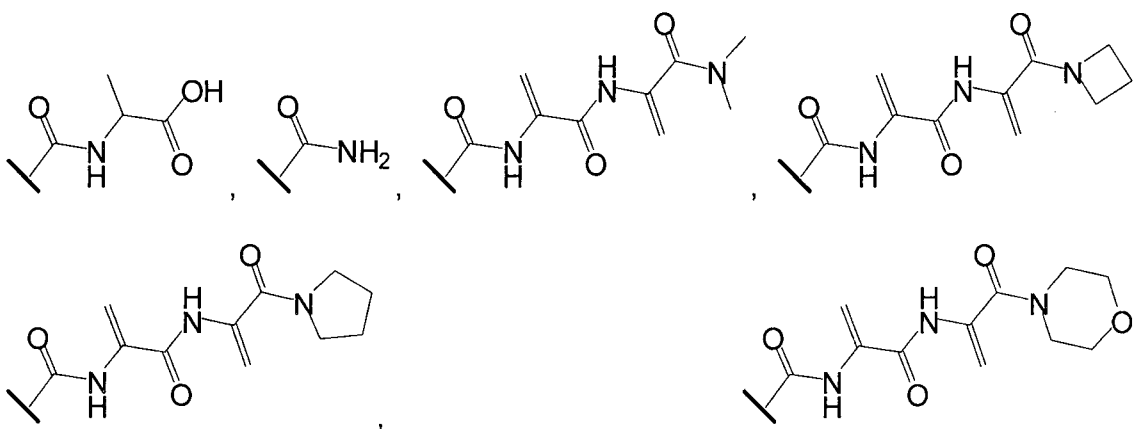
10



15



20



25



10



25

R_{2a} es hidrógeno, hidroxilo o amino, o se selecciona a partir del grupo que consiste en alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino,

sd

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 0 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales está sustituido con hidroxilo, oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-
5 alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, COOH, NH₂, mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, tri-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amonio, hetero-ciclo-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, o $-(CH_2-CH_2-O)_n-R_8$;

10 R_3 se selecciona a partir de R_{12} , OR_{12} , $N(R_{12})_2$ o R_{13} ;

R_4 se selecciona a partir de hidrógeno, CO_2R_{4a} , $C(O)N(R_{4a})_2$, OR_{3a} , $N(R_{3a})_2$, o $C(R_{10})-(R_{11})$ fenilo;

R_{4a} se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir de hidrógeno, hidroxi-metilo, amino-metilo o R_{12} ;

15 R_6 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R_7 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, OH, NH₂, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, y mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino;

R_{7a} se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo
20 de 1 a 8 átomos de carbono; y

R_{7b} se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y $-(CH_2-CH_2-O)_n-R_8$, en donde R_8 se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir del grupo que
25 consiste en H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y CH_2CO_2H ;

260

R₉ se selecciona a partir de R₁₂;

R₁₀ está ausente, o es hidrógeno;

R₁₁ es oxo, OR_{4a}, N(R_{4a})₂, o =NR_{4a};

n es un entero de entre 1 y 60,000, o es un promedio de
5 una pluralidad de enteros que tiene un valor de entre 1 y 60,000;
p es 0, 1, 2, 3, o 4;

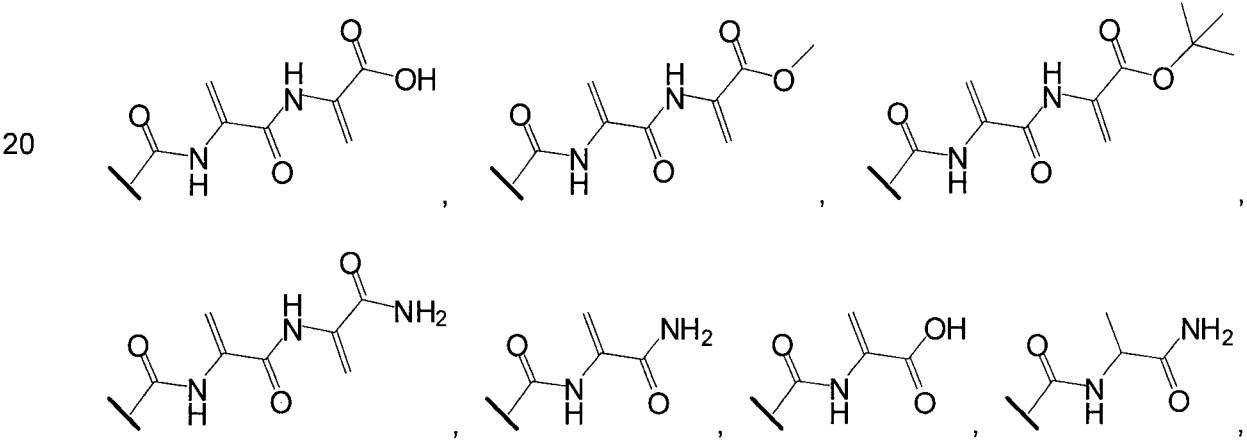
y las sales farmacéuticamente aceptables de lo mismos.

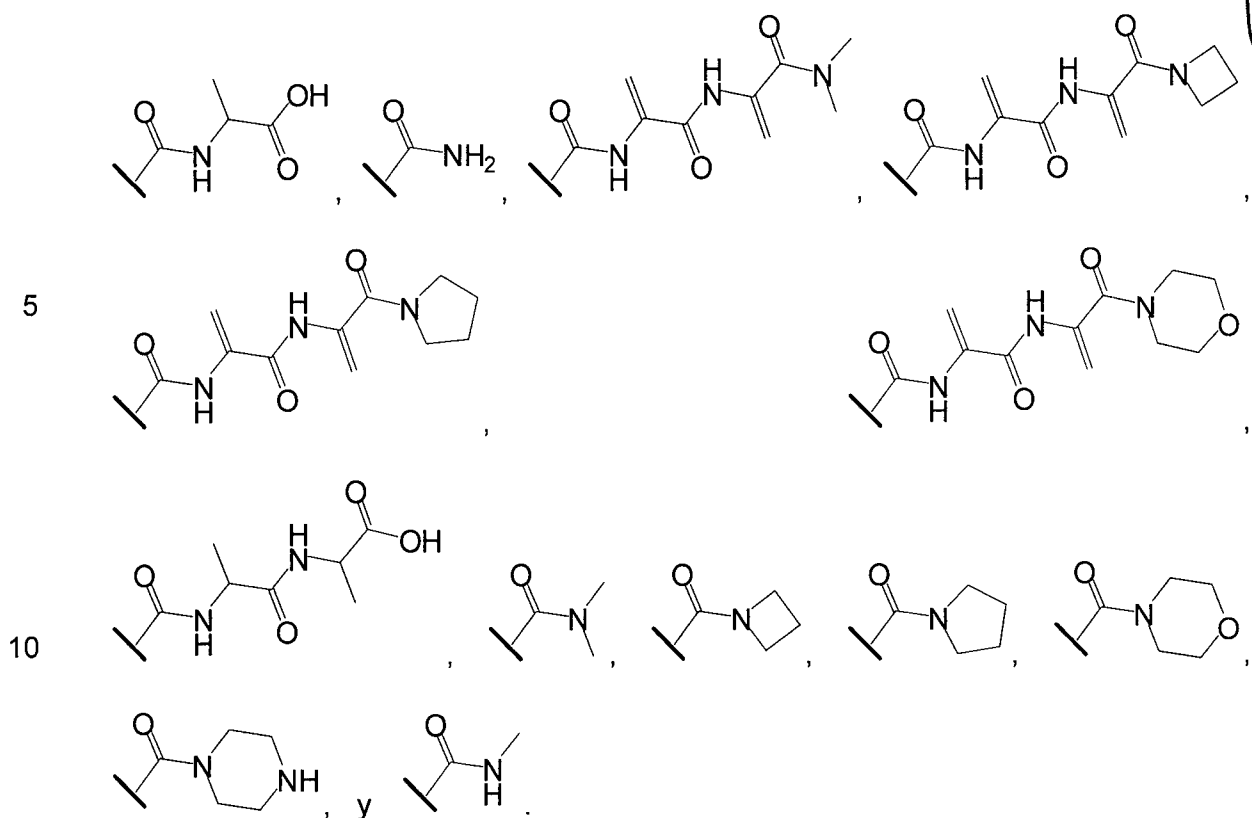
Ciertos compuestos de la fórmula II o de la fórmula III incluyen
estos compuestos en donde R₇ y cada presentación de R_{7b} son
10 hidrógeno.

En todavía otros aspectos, los compuestos de la fórmula II o de
la fórmula III incluyen estos compuestos en donde el fragmento:

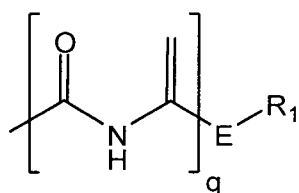


se selecciona a partir del grupo que consiste en:





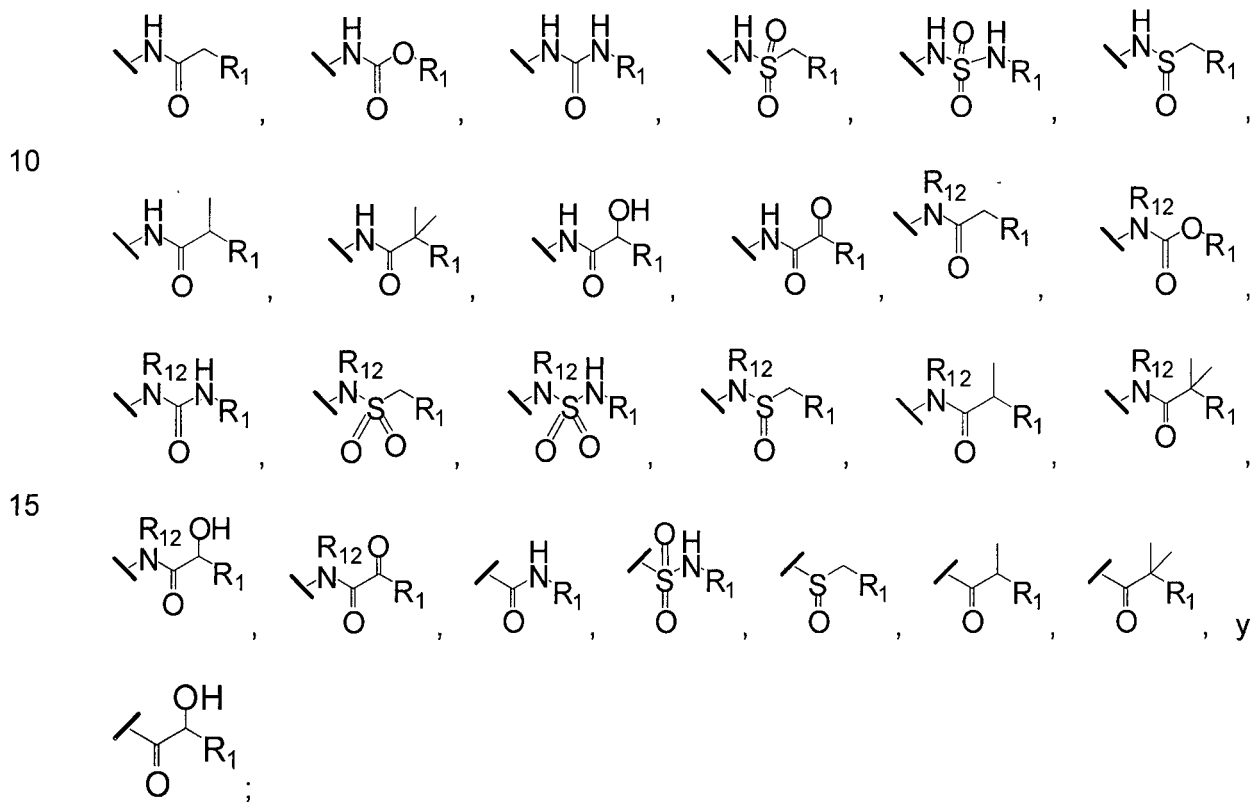
En ciertos otros aspectos, los compuestos de las fórmulas II y
 15 III incluyen estos compuestos en donde el fragmento:



20 se selecciona a partir de grupos en donde q es 0, E es
 N(R₉), N(R₉)C(O), o N(R₉)C(O)O; R₉ es hidrógeno o Z-CO₂H; R₁ es Z-
 CO₂H; y Z es alquileo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquileo de
 3 a 8 átomos de carbono, hetero-ciclo-alquileo de 3 a 8 átomos de
 carbono, fenileno, o hetero-arileno de 5 a 6 miembros, cada uno de
 25 los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos

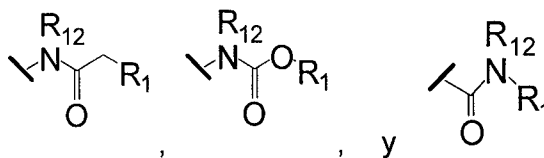
independientemente seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, hidróxido, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, C(O)OH, o halógeno.

- 5 Otros compuestos de las fórmulas II y III incluyen estos compuestos en donde q es 0; E-R₁ se selecciona a partir del grupo que consiste en:



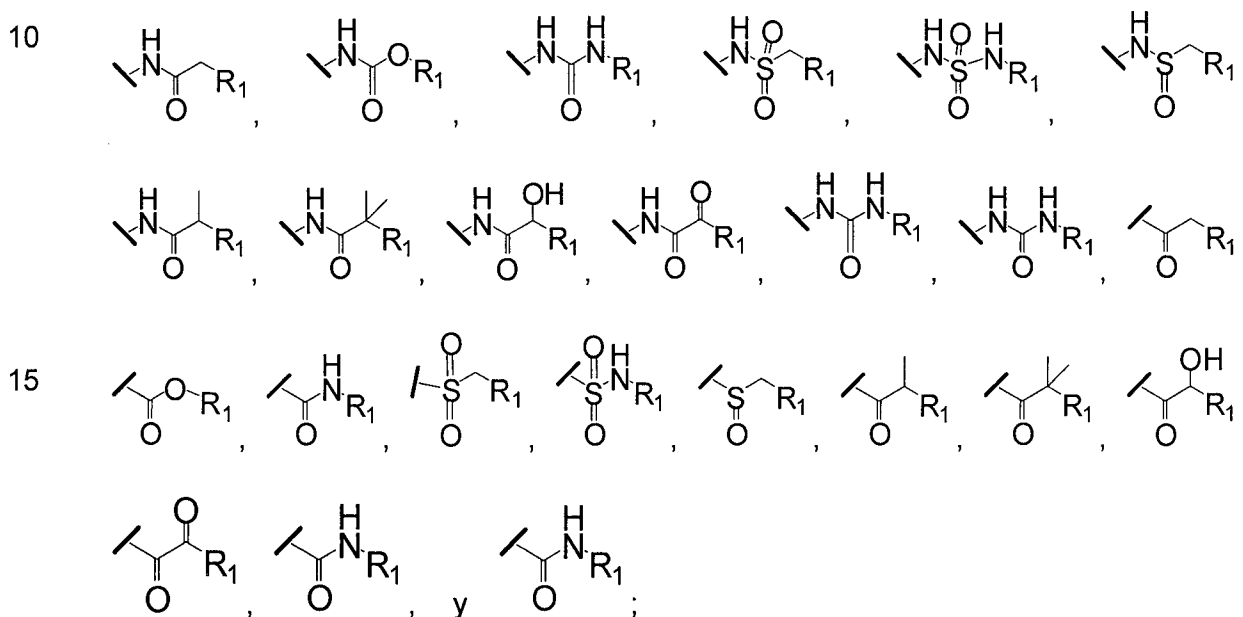
- 20 y R₁ se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, hidróxi-metilo, amino-metilo y R₁₂; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 25 En todavía otros aspectos, los compuestos de las fórmulas II y III incluyen estos compuestos en donde q es 0; E-R₁ se selecciona a partir del grupo que consiste en:



5 y R_1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi-metilo, amino-metilo y R_{12} ; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

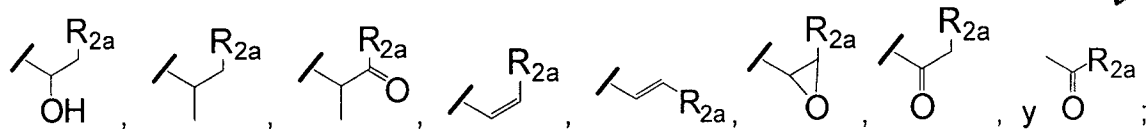
Otros compuestos de la fórmula II o de la fórmula III incluyen estos compuestos en donde q es 0; E- R_1 se selecciona a partir del grupo que consiste en:



20 y R_1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi-metilo, amino-metilo y R_{12} ; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Todavía otros compuestos de la fórmula II o de la fórmula III incluyen estos compuestos en donde R_2 es oxo o hidroxilo, o R_2 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

25



y

5 R_{2a} se selecciona a partir de hidrógeno, amino, hidroxilo, o R₁₃; y

p es 0, 1, 2, 3, o 4.

Todavía otros compuestos de la fórmula II o de la fórmula III incluyen estos compuestos en donde R₃ se selecciona a partir de R_{3a}, OR_{3a}, N(R_{3a})₂ o R₁₃;

10 p es 0, 1, 2, 3, o 4; y

R_{3a} se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir de hidrógeno, hidroximetilo, aminometilo o R₁₂; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Todavía otros compuestos de la fórmula II o de la fórmula III incluyen estos compuestos en donde R₄ se selecciona a partir de hidrógeno, CO₂R_{4a}, C(O)N(R_{4a})₂, N(R_{4a})₂, o C(R₁₀)-(R₁₁)fenilo;

R₁₀ está ausente, o es hidrógeno;

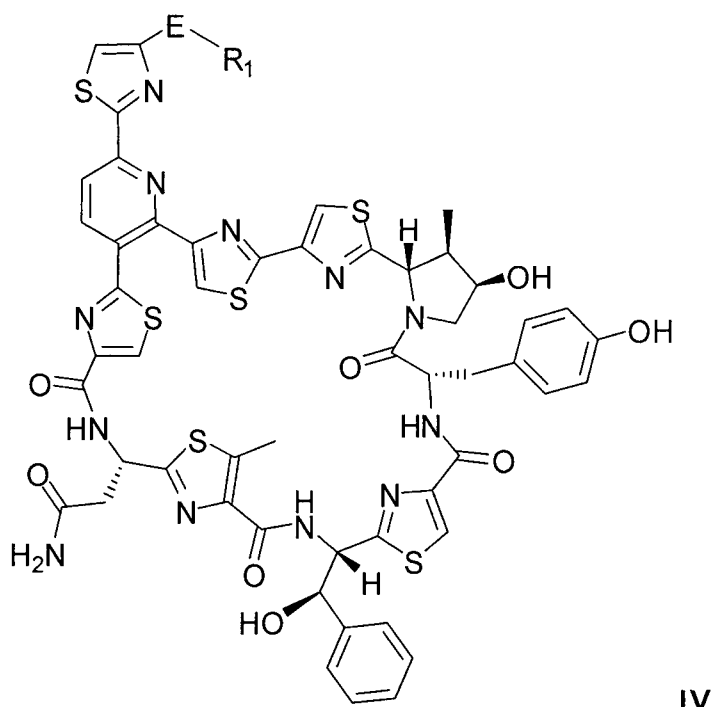
R₁₁ es hidrógeno, oxo, R_{4a}, OR_{4a}, N(R_{4a})₂, o =NR_{4a};

20 R_{4a} se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir de hidrógeno, hidroximetilo, aminometilo y R₁₂; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Todavía otros compuestos de la fórmula II o de la fórmula III incluyen estos compuestos en donde R₇ se selecciona a partir del grupo que consiste en H, OH, NH₂, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, y mono- y di-alquilo

de 1 a 8 átomos de carbono-amino, y R_{7b} se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En otros compuestos R_7 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, OH, NH_2 , alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, y mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino; y R_{7a} y R_{7b} son hidrógeno.

En ciertos aspectos, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula IV:



y las sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, atropisómeros, o racematos de los mismos, incluyendo los N-óxidos de piridina de los mismos; en donde:

E se selecciona a partir del grupo que consiste en C(O),

266

$C(O)C(O)$, $C(O)O$, $N(R_9)$, $C(O)N(R_9)$, $N(R_9)C(O)$, $N(R_9)C(O)C(O)$,
 $N(R_9)C(O)O$, $N(R_9)C(O)N(R_9)$, $S(O)_2$, $S(O)_2N(R_9)$, $N(R_9)S(O)_2$, y
 $N(R_9)S(O)_2N(R_9)$;

R_1 es hidrógeno o se selecciona a partir del grupo que consiste
5 en alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 8 átomos de
carbono, alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8
átomos de carbono, cicloalquil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono,
hetero-cicloalquil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, aril-alquilo de
0 a 6 átomos de carbono, hetero-aril-alquilo de 0 a 6 átomos de
10 carbono, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 6 residuos
independientemente seleccionados, en cada presentación, a partir
del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, alquilo de 1 a 8 átomos de
carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7
átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, $COOH$, NH_2 ,
15 mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, tri-alquilo de 1
a 8 átomos de carbono-amonio, hetero-ciclo-alquilo de 0 a 6 átomos
de carbono, hetero-aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono y $-(CH_2-$
 $CH_2-O-)_n-R_8$;

R_8 se selecciona independientemente, en cada presentación, a
20 partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 8 átomos de
carbono y CH_2CO_2H ; y

R_9 es hidrógeno o se selecciona a partir del grupo que consiste
en alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 8 átomos de
carbono, alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8
25 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono,

hetero-cicloalquil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 6 residuos independientemente seleccionados, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, COOH, NH₂, mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, tri-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amonio, hetero-ciclo-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono y $-(CH_2-CH_2-O)_n-R_8$.

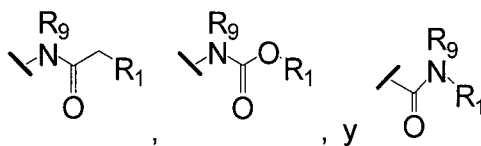
En ciertos aspectos, los compuestos de la fórmula IV incluyen estos compuestos en donde R₁ y R₉ se seleccionan independientemente, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, y R₁₂, en donde los grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono están insustituídos o sustituidos con 1 ó 2 grupos seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, o COOH.

En todavía otros aspectos, los compuestos de la fórmula IV incluyen estos compuestos en donde E es N(R₉), N(R₉)C(O), o N(R₉)C(O)O; R₉ es hidrógeno o Z-CO₂H; R₁ es Z-CO₂H; y Z es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquileno de 3 a 8 átomos de carbono, hetero-ciclo-alquileno de 3 a 8 átomos de carbono, fenileno, o hetero-arileno de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales

está opcionalmente sustituido con uno o más grupos
independientemente seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4
átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo,
amino, mono- y di-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino,
5 C(O)OH, o halógeno.

En todavía otros aspectos, los compuestos de la fórmula IV
incluyen estos compuestos en donde E-R₁ se selecciona a partir del
grupo que consiste en:

10

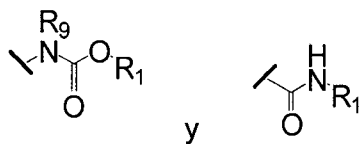


15

y R₁ y R₉ se seleccionan independientemente a partir del
grupo que consiste en hidrógeno, hidroximetilo, aminometilo y R₁₂;
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

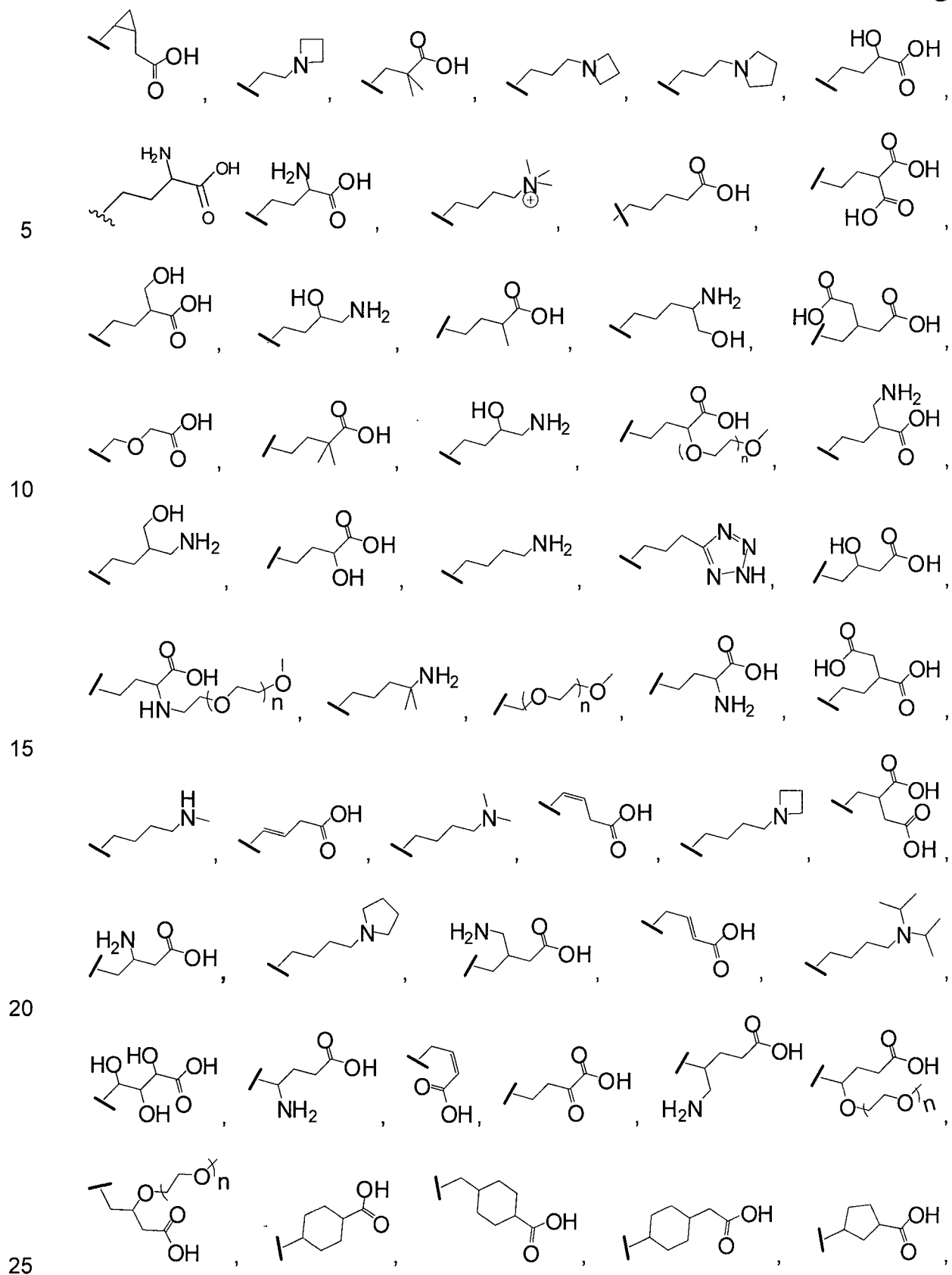
En otros aspectos, los compuestos de la fórmula IV incluyen
estos compuestos en donde E-R₁ se selecciona a partir del grupo
que consiste en:

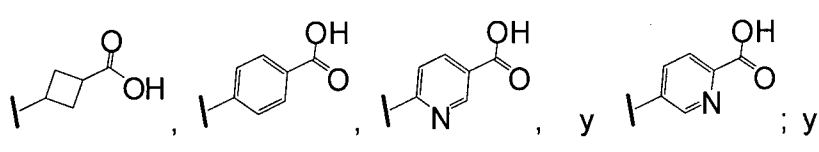
20



25

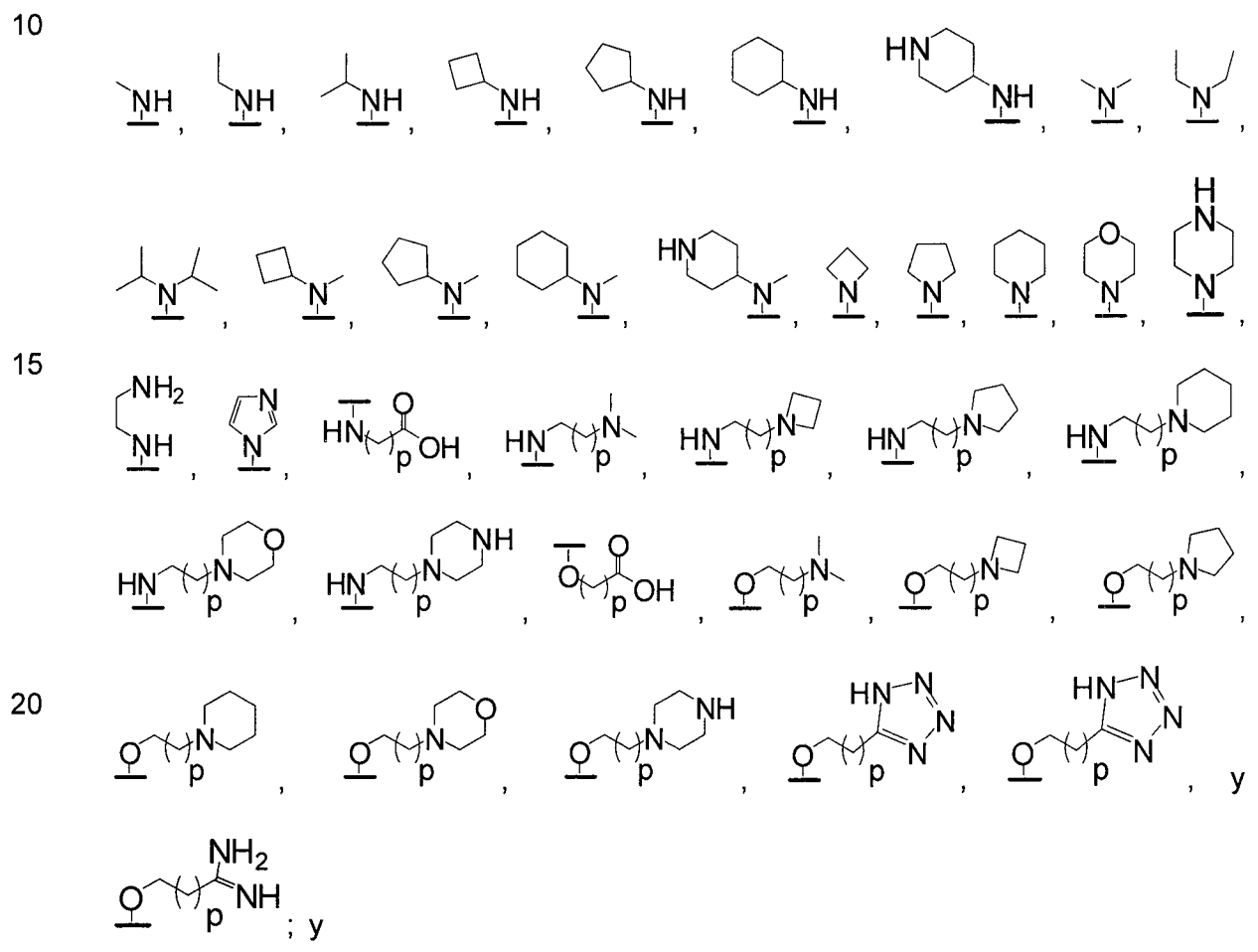
y R₁ y R₉ se seleccionan independientemente a partir del
grupo que consiste en hidrógeno, hidroximetilo, aminometilo y R₁₂;





n es un entero de entre 1 y 60,000, o es un promedio de una pluralidad de enteros que tiene un valor de entre 1 y 60,000.

En ciertos compuestos de la fórmula I, fórmula II, fórmula III, y las subfórmulas de las mismas, R₁₃ se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en:



p es 0, 1, 2, 3, o 4.

Las modalidades preferidas de las fórmulas I, II, III, IV o

cualesquiera subfórmulas de las mismas (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, así como los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, atropisómeros, o racematos de las mismas, incluyendo los N-piridin-óxidos de las mismas), incluyen los compuestos de los Ejemplos 1 a 143 que se encuentran más adelante, y también se consideran como "compuestos de la invención." Los compuestos de la invención también son referidos en la presente como "antibióticos" e "inhibidores de EF-Tu".

10 En ciertas modalidades, el compuesto de la presente invención se caracteriza además como un modulador de EF-Tu, incluyendo un EF-Tu procariótico, y en especial incluyendo un EF-Tu bacteriano. En una modalidad preferida, el compuesto de la invención es un inhibidor de EF-Tu.

15 Como se utiliza en la presente, el término "infecciones bacterianas" incluye, pero no se limita a, infecciones bacterianas que se presentan en mamíferos, peces, y aves, así como los trastornos relacionados con infecciones bacterianas que se puedan tratar o prevenir mediante la administración de antibióticos, tales como los compuestos de la presente invención. En adición al tratamiento de las infecciones causadas por las cepas resistentes a múltiples fármacos de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Enterococci*, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de las infecciones causadas por otras bacterias, incluyendo, pero no limitándose a,

20

25

Clostridium difficile, *Propionibacterium acnés*, *Bacteroides fragilis*,
Neisseria gonorrhoeae, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus*
influenzae, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*,
Klebsiella neumonia, y *Chlamydia trachomatis*.

- 5 Estas infecciones bacterianas y trastornos relacionados con
tales infecciones incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acné,
rosácea, infección de la piel, neumonía, otitis media, sinusitis,
bronquitis, tonsilitis, y mastoiditis relacionadas con infección por
Streptococcus neumoniae, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella*
10 *catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Peptostreptococcus spp.* o
Pseudomonas spp.; faringitis, fiebre reumática, y glomerulonefritis
relacionada con infección por *Streptococcus pyogenes*, los Grupos C
y G de *Streptococci*, *Clostridium diphtheriae*, o *Actinobacillus*
haemolyticum; infecciones del tracto respiratorio relacionadas con
15 infección por *Mycoplasma neumoniae*, *Legionella pneumophila*,
Streptococcus neumoniae, *Haemophilus influenzae*, o *Chlamydia*
neumoniae; infecciones de la piel y del tejido blando no complicadas,
abscesos y osteomielitis, y fiebre puerperal relacionada con infección
por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococci* positiva para coagulasa
20 (es decir, *S. epidermidis*, *S. hemolyticus*, etc.), *S. pyogenes*, *S.*
agalactiae, grupos estreptocócicos C-F (estreptococos de colonias
diminutas), *Viridans streptococci*, *Corynebacterium spp.*, *Clostridium*
spp., o *Bartonella henselae*; infecciones agudas del tracto urinario no
complicadas relacionadas con infección por *S. saprophyticus* o
25 *Enterococcus spp.*; uretritis y cervicitis; enfermedades sexualmente

transmitidas relacionadas con infección por *Chlamydia trachomatis*,
Haemophilus ducreilo, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*,
o *Nesseria gonorrhoeae*; enfermedades por toxinas relacionadas con
infección por *S. aureus* (envenenamiento con el alimento y síndrome
5 de choque tóxico), o los Grupos A, S. y C de *Streptococci*; úlceras
relacionadas con infección por *Helicobacter pylori*; síndromes
febriles sistémicos relacionados con infección por *Borrelia*
recurrentis; enfermedad de Lyme relacionada con infección por
Borrelia burgdorferi; conjuntivitis, queratitis, y dacrocistitis
10 relacionadas con infección por *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *S.*
aureus, *S. neumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, o *Listeria spp.*;
enfermedad diseminada de complejo de micobacterias de aves (MAC)
relacionada con infección por *Mycobacterium avium*, o
Mycobacterium intracellulare; gastroenteritis relacionada con
15 infección por *Campylobacter jejuni*; protozoarios intestinales
relacionados con infección por *Cryptosporidium spp.*, infección
odontogénica relacionada con infección por *Viridans streptococci*; tos
persistente relacionada con infección por *Bordetella pertussis*;
gangrena por gas relacionada con infección por *Clostridium*
20 *perfringens* o *Bacteroides spp.*; infección de la piel por *S. aureus*,
acné por *Propionibacterium*; aterosclerosis relacionada con
infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia neumoniae*; o
similares.

Otras infecciones bacterianas y trastornos relacionados con
25 estas infecciones que se pueden tratar o prevenir en animales

incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: enfermedad respiratoria bovina relacionada con infección por *P. haemolytica.*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis*, o *Bordetella spp.*; enfermedad entérica de res relacionada con infección por *E. coli* o protozoarios (es decir, 5 *coccidia*, *cryptosporidia*, etc.), mastitis de vaca lechera relacionada con infección por *S. aureus*, *S. uberis*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *Klebsiella spp.*, *Corynebacterium*, o *Enterococcus spp.*; enfermedad respiratoria de cerdo relacionada con infección por *A. pleuroneumoniae.*, *P. multocida*, o *Mycoplasma spp.*; enfermedad 10 entérica de cerdo relacionada con infección por *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella spp.*, o *Serpulina hyodysenteriae*; descomposición de las pezuñas de res relacionada con infección por *Fusobacterium spp.*; metritis de res relacionada con infección por *E. coli*; verrugas pilosas de res relacionadas con infección por 15 *Fusobacterium necrophorum* o *Bacteroides nodosus*; ojo rosado de res relacionado con infección por *Moraxella bovis*, aborto prematuro de vaca relacionado con infección por protozoarios (es decir, *neosporium*); infección del tracto urinario en perros y gatos relacionada con infección por *E. coli*; infecciones de la piel y del 20 tejido blando en perros y gatos relacionada con infección por *S. epidermidis*, *S. intermedius*, *Staphylococcus* negativo para coagulasa o *P. multocida*; infecciones dentales o de la boca en perros y cabras relacionada con infección por *Alcaligenes spp.*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Enterobacter spp.*, *Eubacterium spp.*, 25 *Peptostreptococcus spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Campylobacter spp.*,

Actinomyces spp., Erysipelothrix spp., Rhodococcus spp., Trypanosoma spp., Plasmodium spp., Babesia spp., Toxoplasma spp., Pneumocystis spp., Leishmania spp., Trichomonas spp. o Prevotella spp. Otras infecciones bacterianas y trastornos

5 relacionados con estas infecciones que se pueden tratar o prevenir de acuerdo con el método de la presente invención son referidos en J. P. Sanford y colaboradores, "The Sanford Guide To Antimicrobial Terapia," 26a. Edición, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

10 Otras infecciones bacterianas y trastornos relacionados con estas infecciones que se pueden tratar o prevenir en animales incluyen, pero no se limitan a, infecciones del sistema nervioso central, infecciones del oído externo, infecciones del oído medio, tales como otitis media aguda, infecciones de los senos craneales, infecciones de los ojos, infecciones de la cavidad oral, tales como

15 infecciones de los dientes, las encías, y la mucosa, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones genitourinarias, infecciones gastrointestinales, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones de huesos y articulaciones, infecciones de la piel y de la estructura de la piel,

20 endocarditis bacteriana, quemaduras, profilaxis antibacteriana de cirugía, profilaxis antibacteriana en pacientes inmunosuprimidos, tales como los pacientes que reciben quimioterapia para cáncer, o pacientes de trasplantes de órganos, y enfermedades crónicas causadas por organismos infecciosos, por ejemplo, arterioesclerosis.

25 La síntesis de proteínas bacterianas requiere de proteínas

chaperonas EF-Tu. EF-Tu es una de las proteínas más abundantes en las bacterias, así como una de las más altamente conservadas, y en un número de especies, el gen se duplica con una función idéntica. Cuando se enlaza con GTP, EF-Tu puede formar un complejo con la mayoría de los ARNts amino-acilados, cargando el ARNt sobre el ribosoma. En una modalidad, la infección bacteriana está asociada con la actividad de EF-Tu. Sin obligarse por la teoría, se cree que la interrupción de la actividad de la proteína EF-Tu mediante los compuestos de la invención, interferirá con la síntesis de la proteína y, por consiguiente, con la función y/o proliferación bacteriana. Debido a que EF-Tu está altamente conservada a través de las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de infecciones de ambas clases de bacterias.

Como se utiliza en la presente, el término "estado asociado con EF-Tu" o "trastorno asociado con EF-Tu" incluye los trastornos y estados (por ejemplo, un estado de enfermedad) que están asociados con la actividad de EF-Tu. Un ejemplo no limitante de un trastorno asociado con EF-Tu es una infección bacteriana en un sujeto.

La presente invención incluye el tratamiento de infecciones bacterianas, así como trastornos asociados con EF-Tu, como se describe anteriormente, pero la invención no pretende limitarse a la manera en la que el compuesto lleva a cabo su función pretendida de tratamiento de una enfermedad. La presente invención incluye el

tratamiento de las enfermedades descritas en la presente de cualquier manera que permita que se presenta el tratamiento, por ejemplo en infección bacteriana.

5 En ciertas modalidades, la invención proporciona una composición farmacéutica de cualquiera de los compuestos de la presente invención. En una modalidad relacionada, la invención proporciona una composición farmacéutica de cualquiera de los compuestos de la presente invención, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos. En 10 ciertas modalidades, la invención incluye los compuestos como entidades químicas novedosas.

En una modalidad, la invención incluye un tratamiento de infección bacteriana empacado. El tratamiento empacado incluye un compuesto de la invención empacado con instrucciones para utilizar 15 una cantidad efectiva del compuesto de la invención para un uso pretendido.

Los compuestos de la presente invención son adecuados como agentes activos en composiciones farmacéuticas que son eficaces en particular para el tratamiento de infecciones bacterianas. La 20 composición farmacéutica en diferentes modalidades, tiene una cantidad farmacéuticamente efectiva del presente agente activo junto con otros excipientes, vehículos, rellenos, diluyentes y similares farmacéuticamente aceptables. La frase "cantidad farmacéuticamente efectiva", como se utiliza en la presente, indica una cantidad 25 necesaria para administrar a un huésped, o a una célula, tejido, u

órgano de un huésped, para lograr un resultado terapéutico, en especial un efecto contra la infección bacteriana, por ejemplo, la inhibición de la proliferación de una bacteria, o de cualquier otra infección bacteriana.

5 En otras modalidades, la presente invención proporciona un método para inhibir la actividad de una proteína EF-Tu. El método incluye poner en contacto una célula con cualquiera de los compuestos de la presente invención. En una modalidad relacionada, el método dispone además que el compuesto esté presente en una
10 cantidad efectiva para inhibir selectivamente la actividad de una proteína EF-Tu.

 En otras modalidades, la presente invención proporciona un uso de cualquiera de los compuestos de la invención, para la fabricación de un medicamento para tratar una infección bacteriana
15 en un sujeto.

 En otras modalidades, la invención proporciona un método para la fabricación de un medicamento, el cual incluye formular cualquiera de los compuestos de la presente invención para el tratamiento de un
20 sujeto.

Definiciones

 El término “tratar,” “tratado,” “tratando” o “tratamiento” incluye la disminución o el alivio de cuando menos un síntoma asociado o causado por el estado, trastorno, o enfermedad que se esté tratando.
25 En ciertas modalidades, el tratamiento comprende la inducción de

una infección bacteriana, seguida por la activación del compuesto de la invención, el cual a su vez disminuye o alivia cuando menos un síntoma asociado o causado por la infección bacteriana que se esté tratando. Por ejemplo, el tratamiento puede ser la disminución de uno o varios síntomas de un trastorno o la erradicación completa de un trastorno.

El término "sujeto" pretende incluir organismos, por ejemplo, procariotes y eucariotes, que pueden sufrir de, o puedan ser afligidos con, una infección bacteriana. Los ejemplos de los sujetos incluyen mamíferos, por ejemplo, seres humanos, perros, reses, caballos, cerdos, ovejas, cabras, gatos, ratones, conejos, ratas, y animales transgénicos no humanos. En ciertas modalidades, el sujeto es un ser humano, por ejemplo, un ser humano que sufre de, que está en riesgo de sufrir de, o potencialmente capaz de sufrir de, una infección bacteriana, y para las enfermedades o condiciones descritas en la presente. En otra modalidad, el sujeto es una célula.

El texto "compuesto modulador de EF-Tu", "modulador de EF-Tu", o "inhibidor de EF-Tu", se refiere a compuestos que modulan, por ejemplo, inhiben, o de otra manera alteran, la actividad de EF-Tu. Los ejemplos de los compuestos moduladores de EF-Tu incluyen los compuestos de la fórmula I, de la fórmula II, de las subfórmulas de las mismas, así como los compuestos de los Ejemplos 1 a 143 (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, atropisómeros, o racematos de los mismos).

Adicionalmente, un método de la invención incluye administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto modulador de EF-Tu de la invención, por ejemplo, los compuestos moduladores de EF-Tu de la fórmula I, de la fórmula II, de las subfórmulas de las mismas, así como los compuestos de los Ejemplos 1 a 143 (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, atropisómeros, o racematos de los mismos).

El término "alquilo" incluye grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena recta (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc.), grupos alquilo de cadena ramificada (isopropilo, butilo terciario, isobutilo, etc.), grupos cicloalquilo (alicíclicos) (ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclo-octilo), grupos cicloalquilo sustituido por alquilo, y grupos alquilo sustituidos por cicloalquilo. El término "alquilo" también incluye grupos alquenilo y grupos alquinilo. Adicionalmente, la expresión " C_x - C_y -alquilo", en donde x es de 1 a 5, e y es de 2 a 10 indica un grupo alquilo particular (de cadena recta o ramificada) de un intervalo particular de átomos de carbono. Por ejemplo, la expresión alquilo de 1 a 4 átomos de carbono incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, butilo terciario e isobutilo. Más aún, el término cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Como se discute más adelante, estos grupos alquilo, así como los grupos cicloalquilo, pueden estar adicionalmente

sustituídos.

El término alquilo incluye además los grupos alquilo que además pueden incluir átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre, o fósforo reemplazando a uno o más átomos de carbono de la estructura base de hidrocarburo. En una modalidad, un alquilo de cadena recta o de cadena ramificada tiene 10 o menos átomos de carbono en su estructura base (por ejemplo, de 1 a 10 átomos de carbono para la cadena recta, y de 3 a 10 átomos de carbono para la cadena ramificada), y de una manera muy preferible, 6 o menos átomos de carbono. De la misma manera, los cicloalquilos preferidos tienen de 4 a 7 átomos de carbono en su estructura de anillo, y de una manera muy preferible tienen 5 ó 6 átomos de carbono en la estructura del anillo.

Más aún, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, etc.) incluye tanto "alquilo insustituído" como "alquilo sustituido", el último de los cuales se refiere a fracciones de alquilo que tienen sustituyentes reemplazando a hidrógeno sobre uno o más átomos de carbono de la estructura base de hidrocarburo, que permiten que la molécula realice su función pretendida.

El término "sustituido" pretende describir las fracciones que tienen sustituyentes reemplazando a hidrógeno sobre uno o más átomos, por ejemplo C, O, o N, de una molécula. Estos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, oxo, alquilo, alcoxilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-

carbonilo, aril-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, dialquil-amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquilaril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, morfolino, fenol, bencilo, fenilo, piperizina, ciclopentano, ciclohexano, piridina, 5H-tetrazol, triazol, piperidina, o una fracción aromática o hetero-aromática, y cualquier combinación de los mismos.

Otros ejemplos de sustituyentes de la invención, los cuales no pretenden ser limitantes, incluyen las fracciones seleccionadas a partir de alquilo de cadena recta o ramificada (de preferencia de 1 a 5 átomos de carbono), cicloalquilo (de preferencia de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de preferencia de 1 a 6 átomos de carbono), tioalquilo (de preferencia de 1 a 6 átomos de carbono), alquenilo (de preferencia de 2 a 6 átomos de carbono), alquinilo (de preferencia de 2 a 6 átomos de carbono), heterocíclico, carbocíclico, arilo (por ejemplo, fenilo), ariloxilo (por ejemplo, fenoxilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxi-alquilo (por ejemplo, feniloxi-alquilo), arilacetamidoilo, alquil-arilo, hetero-aralquilo, alquil-carbonilo y aril-carbonilo u otro grupo acilo, hetero-aril-carbonilo, o un grupo hetero-arilo, $(CR'R'')_{0-3}NR'R''$ (por ejemplo, $-NH_2$), $(CR'R'')_{0-3}CN$ (por ejemplo, $-CN$), $-NO_2$, halógeno (por ejemplo, $-F$, $-Cl$, $-Br$, o $-I$),

$(CR'R'')_{0-3}C(\text{halógeno})_3$ (por ejemplo, $-CF_3$), $(CR'R'')_{0-3}CH(\text{halógeno})_2$,
 $(CR'R'')_{0-3}CH_2(\text{halógeno})$, $(CR'R'')_{0-3}CONR'R''$, $(CR'R'')_{0-3}(CNH)NR'R''$,
 $(CR'R'')_{0-3}S(O)_{1-2}NR'R''$, $(CR'R'')_{0-3}CHO$, $(CR'R'')_{0-3}O(CR'R'')_{0-3}H$,
 $(CR'R'')_{0-3}S(O)_{0-3}R'$ (por ejemplo, $-SO_3H$, $-OSO_3H$),
5 $(CR'R'')_{0-3}O(CR'R'')_{0-3}H$ (por ejemplo, $-CH_2OCH_3$ y $-OCH_3$),
 $(CR'R'')_{0-3}S(CR'R'')_{0-3}H$ (por ejemplo, $-SH$ y $-SCH_3$), $(CR'R'')_{0-3}OH$ (por
ejemplo, $-OH$), $(CR'R'')_{0-3}COR'$, $(CR'R'')_{0-3}(\text{fenilo sustituido o}$
 $\text{insustituido})$, $(CR'R'')_{0-3}(\text{cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono})$,
 $(CR'R'')_{0-3}CO_2R'$ (por ejemplo, $-CO_2H$), o un grupo $(CR'R'')_{0-3}OR'$, o la
10 cadena lateral de cualquier aminoácido que se presente
naturalmente; donde R' y R'' son cada uno independientemente
hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de
2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 5 átomos de carbono, o
arilo. Estos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, halógeno,
15 hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo,
ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, alcoxi-carbonilo,
amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato,
fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-
amino, diaril-amino, y alquilaril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-
20 carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoilo y ureido), amidino,
imino, oxima, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos,
sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano,
azido, heterociclilo, o una fracción aromática o hetero-aromática, y
cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades, una
25 fracción de carbonilo ($C=O$) se puede derivar adicionalmente con una

fracción de oxima, por ejemplo, una fracción de aldehído se puede derivar como su análogo de oxima ($-C=N-OH$). Será entendido por los expertos en este campo que las fracciones sustituidas sobre la cadena de hidrocarburo, pueden estar ellas mismas sustituidas, si es apropiado. Los cicloalquilos pueden estar adicionalmente sustituidos, por ejemplo, con los sustituyentes descritos anteriormente. Una fracción de "aralquilo" es un alquilo sustituido con un arilo (por ejemplo, fenil-metilo (es decir, bencilo)).

El término "alquenilo" incluye los grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y en la posible sustitución para los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen cuando menos un doble enlace.

Por ejemplo, el término "alquenilo" incluye los grupos alquenilo de cadena recta (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, etc.), los grupos alquenilo de cadena ramificada, los grupos cicloalquenilo (alíciclico) (ciclopropenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclo-octenilo), los grupos cicloalquenilo sustituidos por alquilo o alquenilo, y los grupos alquenilo sustituidos por cicloalquilo o cicloalquenilo. El término alquenilo incluye además los grupos alquenilo que incluyen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre, o fósforo reemplazando a uno o más átomos de carbono de la estructura base de hidrocarburo. En ciertas modalidades, un grupo alquenilo de cadena recta o de cadena ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su estructura base, por ejemplo, de 2 a 6

átomos de carbono para la cadena recta, y de 3 a 6 átomos de carbono para la cadena ramificada). De la misma manera, los grupos cicloalquenilo grupos pueden tener de 3 a 8 átomos de carbono en su estructura de anillo, y de una manera muy preferible tienen 5 ó 6 átomos de carbono en la estructura del anillo. El término de 2 a 6 átomos de carbono incluye los grupos alquenilo que contienen de 2 a 6 átomos de carbono.

Más aún, el término alquenilo incluye tanto "alquenilos insustituidos" como "alquenilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a las fracciones de alquenilo que tienen sustituyentes reemplazando a hidrógeno sobre uno o más átomos de carbono de la estructura base de hidrocarburo. Estos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, dialquil-amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquilaril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una fracción aromática o hetero-aromática.

El término "alquinilo" incluye los grupos alifáticos insaturados

análogos en longitud y en la posible sustitución para los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen cuando menos un triple enlace.

Por ejemplo, el término "alquinilo" incluye los grupos alquinilo de cadena recta (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo, etc.), los grupos alquinilo de cadena ramificada, y los grupos alquinilo sustituidos por cicloalquilo o cicloalquenilo. El término alquinilo incluye además los grupos alquinilo que incluyen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre, o fósforo reemplazando a uno o más átomos de carbono de la estructura base de hidrocarburo. En ciertas modalidades, un grupo alquinilo de cadena recta o de cadena ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su estructura base (por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono para la cadena recta, y de 3 a 6 átomos de carbono para la cadena ramificada). El término de 2 a 6 átomos de carbono incluye los grupos alquinilo que contienen de 2 a 6 átomos de carbono.

Más aún, el término alquinilo incluye tanto "alquínulos insustituidos" como "alquínulos sustituidos", el último de los cuales se refiere a las fracciones de alquinilo que tienen sustituyentes reemplazando a hidrógeno sobre uno o más átomos de carbono de la estructura base de hidrocarburo. Estos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, los grupos alquilo, los grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, aril-carbonilo,

2008

alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, dialquil-amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquilaril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoílo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una fracción aromática o hetero-aromática.

10 El término "amina" o "amino" se debe entender como ampliamente aplicado tanto a una molécula como a una fracción o a un grupo funcional, como se entiende en general en la técnica, y puede ser primaria, secundaria, o terciaria. El término "amina" o "amino" incluye los compuestos en donde un átomo de nitrógeno se

15 enlaza covalentemente cuando menos un átomo de carbono, hidrógeno, o a un heteroátomo. Los términos incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, "alquil-amino," "aril-amino," "diaril-amino," "alquilaril-amino," "alquil-amino-arilo," "aril-amino-alquilo," "alcamino-alquilo," "amida," "amido," y "amino-carbonilo." El término "alquil-amino" comprende grupos y compuestos en donde el nitrógeno se

20 enlaza con cuando menos un grupo alquilo adicional. El término "dialquil-amino" incluye grupos en donde el átomo de nitrógeno se enlaza con cuando menos dos grupos alquilo adicionales. El término "aril-amino" y "diaril-amino" incluyen los grupos en donde el

25 nitrógeno se enlaza con cuando menos uno o dos grupos arilo,

respectivamente. El término "alquilaril-amino," "alquil-amino-arilo" o "aril-amino-alquilo" se refiere a un grupo amino que se enlaza con cuando menos un grupo alquilo y cuando menos un grupo arilo. El término "alcamino-alquilo" se refiere a un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo enlazado con un átomo de nitrógeno, el cual también se enlaza con un grupo alquilo.

El término "amida," "amido" o "amino-carbonilo" incluye compuestos o fracciones que contienen un átomo de nitrógeno que se enlaza con el átomo de carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. El término incluye los grupos "alcamino-carbonilo" o "alquil-amino-carbonilo", los cuales incluyen a los grupos alquilo, alquenilo, arilo o alquinilo enlazados con un grupo amino enlazado con un grupo carbonilo. Incluye los grupos aril-amino-carbonilo y aril-carbonil-amino, los cuales incluyen las fracciones de arilo o hetero-arilo enlazadas a un grupo amino, el cual está enlazado al átomo de carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. Los términos "alquil-amino-carbonilo," "alquenil-amino-carbonilo," "alquinil-amino-carbonilo," "aril-amino-carbonilo," "alquil-carbonil-amino," "alquenil-carbonil-amino," "alquinil-carbonil-amino," y "aril-carbonil-amino" se incluyen en el término "amida." Las amidas también incluyen los grupos urea (amino-carbonil-amino) y carbamatos (oxi-carbonil-amino).

El término "arilo" incluye los grupos que incluyen a los grupos aromáticos de un solo anillo de 5 y 6 miembros, que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos, por ejemplo, fenilo, pirrol, furano,

ngl

tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, piridazina, y pirimidina, y similares. Adicionalmente, el término "arilo" incluye los grupos arilo multicíclicos, por ejemplo, tricíclicos, bicíclicos, por ejemplo, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzo-imidazol, benzo-tiofeno, metilendioxi-fenilo, quinolina, isoquinolina, antrilo, fenantrilo, naftiridina, indol, benzo-furano, purina, benzo-furano, desazapurina, o indolizina. Los grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura del anillo también pueden ser referidos como "aril-hetero-ciclos", "hetero-ciclos," "hetero-arilos", o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con sustituyentes tales como se describen anteriormente, como por ejemplo, alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, aralquil-amino-carbonilo, alquenil-amino-carbonilo, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, aralquil-carbonilo, alquenil-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquilaril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoílo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una fracción aromática o hetero-aromática. Los grupos arilo también se pueden fusionar o

puentear con los anillos alicíclicos o heterocíclicos que no sean aromáticos, para formar un policiclo (por ejemplo, tetralina).

El término hetero-arilo, como se utiliza en la presente, representa un anillo monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 átomos en cada anillo, en donde cuando menos un anillo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, N y S. Los grupos hetero-arilo dentro del alcance de esta definición incluyen, pero no se limitan a: acridinilo, carbazolilo, cinolinilo, quinoxalinilo, pirrazolilo, indolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, benzo-tienilo, benzo-furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrahidro-quinolina. Como con la definición de heterociclo más adelante, "hetero-arilo" también se entiende para incluir el derivado de N-óxido de cualquier hetero-arilo que contenga nitrógeno. En los casos en donde el sustituyente de hetero-arilo es bicíclico y un anillo es no aromático o no contiene heteroátomos, se entiende que la unión es por medio del anillo aromático o por medio del anillo que contiene heteroátomo, respectivamente.

El término "hetero-ciclo" o "heterociclilo", como se utiliza en la presente, pretende significar un heterociclo aromático o no aromático de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, N y S, e incluye los grupos bicíclicos. "Heterociclilo", por consiguiente, incluye los hetero-arilos anteriormente mencionados, así como los análogos de

pp 2

dihidro y tetrahidro de los mismos. Otros ejemplos de "heterociclilo" incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: benzo-imidazolilo, benzo-furanilo, benzo-furazanilo, benzo-pirazolilo, benzo-triazolilo, benzo-tiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazinilo, indazolilo, isobenzo-furanilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftpiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirido-piridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidro-piranilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidino, 1,4-dioxanilo, hexahidro-azepinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidro-benzo-imidazolilo, dihidro-benzo-furanilo, dihidro-benzo-tiofenilo, dihidro-benzoxazolilo, dihidro-furanilo, dihidro-imidazolilo, dihidro-indolilo, dihidro-isoxazolilo, dihidro-isotiazolilo, dihidro-oxadiazolilo, dihidro-oxazolilo, dihidro-pirazinilo, dihidro-pirazolilo, dihidro-piridinilo, dihidro-pirimidinilo, dihidro-pirrolilo, dihidro-quinolinilo, dihidro-tetrazolilo, dihidro-tiadiazolilo, dihidro-tiazolilo, dihidro-tienilo, dihidro-triazolilo, dihidro-azetidino, metilendioxi-benzoílo, tetrahidro-furanilo, y tetrahidro-tienilo, y N-óxidos de los mismos. La unión de un sustituyente de heterociclilo puede presentarse por medio de un átomo de carbono o por medio de un heteroátomo.

El término "acilo" incluye los compuestos y fracciones que contienen el radical de acilo ($\text{CH}_3\text{CO}-$) o un grupo carbonilo. El

término "acilo sustituido" incluye los grupos acilo en donde uno o más de los átomos de hidrógeno son reemplazados, por ejemplo, por grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, dialquil-amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo, alcóxido, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquilaril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una fracción aromática o hetero-aromática.

El término "acil-amino" incluye las fracciones en donde una fracción de acilo se enlaza con un grupo amino. Por ejemplo, el término incluye los grupos alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoilo y ureido.

El término "alcóxido" incluye los grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo sustituidos e insustituidos covalentemente enlazados a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de los grupos alcóxido incluyen los grupos metóxido, etóxido, isopropilóxido, propóxido, butóxido, y pentóxido, y pueden incluir los grupos cíclicos, tales como ciclopentóxido. Los ejemplos de los grupos alcóxido sustituidos incluyen los grupos alcóxido halogenados. Los grupos alcóxido

pueden estar sustituidos con grupos tales como alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, 5 dialquil-amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquilaril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, 10 sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o fracciones aromáticas o heteroaromáticas. Los ejemplos de los grupos alcoxilo sustituidos por halógeno incluyen, pero no se limitan a, fluoro-metoxilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, cloro-metoxilo, dicloro- 15 metoxilo, tricloro-metoxilo, etc.

El término "carbonilo" o "carboxilo" incluye compuestos y fracciones que contienen un átomo de carbono conectado con un doble enlace a un átomo de oxígeno, y las formas tautoméricas de los mismos. Los ejemplos de las fracciones que contienen un 20 carbonilo incluyen aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anhídridos, etc. El término "fracción de carboxilo" o "fracción de carbonilo" se refiere a grupos tales como los grupos "alquil-carbonilo", en donde un grupo alquilo se enlaza covalentemente a un grupo carbonilo, los grupos "alquenil-carbonilo", en donde un grupo 25 alquenilo se enlaza covalentemente a un grupo carbonilo, los grupos

"alquinil-carbonilo", en donde un grupo alquinilo se enlaza covalentemente a un grupo carbonilo, los grupos "aril-carbonilo", en donde un grupo arilo se une covalentemente al grupo carbonilo. Adicionalmente, el término también se refiere a los grupos en donde uno o más heteroátomos se enlazan covalentemente a la fracción de carbonilo. Por ejemplo, el término incluye las fracciones tales como, por ejemplo, las fracciones de amino-carbonilo (en donde un átomo de nitrógeno se enlaza con el átomo de carbono del grupo carbonilo, por ejemplo una amida), las fracciones de amino-carboniloxilo, en donde un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno se enlazan ambos al átomo de carbono del grupo carbonilo (por ejemplo, también referido como un "carbamato"). Adicionalmente, también se incluyen los grupos amino-carbonil-amino grupos (por ejemplo, ureas), así como otras combinaciones de grupos carbonilo enlazados con heteroátomos (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, etc. así como átomos de carbono). Adicionalmente, el heteroátomo puede estar adicionalmente sustituido con una o más fracciones de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, acilo, etc.

El término "tiocarbonilo" o "tiocarboxilo" incluye los compuestos y fracciones que contienen un átomo de carbono conectado con un doble enlace a un átomo de azufre. El término "fracción de tiocarbonilo" incluye las fracciones que son análogas a las fracciones de carbonilo. Por ejemplo, las fracciones de "tiocarbonilo" incluyen aminotiocarbonilo, en donde un grupo amino se enlaza con el átomo de carbono del grupo tiocarbonilo; adicionalmente, otras fracciones

gab

de tiocarbonilo incluyen oxitiocarbonilos (oxígeno enlazado con el átomo de carbono), grupos amino-tiocarbonil-amino, etc.

El término "éter" incluye los compuestos o fracciones que contienen un oxígeno enlazado con dos átomos de carbono o heteroátomos diferentes. Por ejemplo, el término incluye "alcoxi-
alquilo", el cual se refiere a un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo covalentemente enlazado a un átomo de oxígeno que está covalentemente enlazado a otro grupo alquilo.

El término "éster" incluye los compuestos y fracciones que contienen un átomo de carbono o un heteroátomo enlazado a un átomo de oxígeno que está enlazado con el átomo de carbono del grupo carbonilo. El término "éster" incluye los grupos alcoxi-carboxilo, tales como metoxi-carbonilo, etoxi-carbonilo, propoxi-carbonilo, butoxi-carbonilo, pentoxi-carbonilo, etc. Los grupos alquilo, alquenilo, o alquinilo son como se definen anteriormente.

El término "tioéter" incluye los compuestos y fracciones que contienen un átomo de azufre enlazado a dos átomos de carbono o heteroátomos diferentes. Los ejemplos de los tioéteres incluyen, pero no se limitan a, alktioalquilos, alktioalquenilos, y alktioalquinilos. El término "alktioalquilos" incluye los compuestos con un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo enlazado a un átomo de azufre que está enlazado a un grupo alquilo. De una manera similar, los términos "alktioalquenilos" y alktioalquinilos" se refieren a los compuestos o fracciones en donde un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo está enlazado con un átomo de azufre, el cual está

covalentemente enlazado con un grupo alquinilo.

El término "hidroxilo" o "hidroxil" incluye los grupos con un $-OH$ u $-O^-$.

El término "halógeno" incluye flúor, bromo, cloro, yodo, etc. El término "perhalogenado" se refiere en términos generales a una fracción en donde todos los hidrógenos son reemplazados por átomos de halógeno.

Los términos "policiclilo" o "radical policíclico" incluyen las fracciones con dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclilos), en donde dos o más átomos de carbono son comunes a dos anillos adjuntos, por ejemplo, los anillos son "anillos fusionados". Los anillos que están unidos a través de átomos no adyacentes se denominan como anillos "puenteados". Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido con sustituyentes tales como se describen anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, alcoxi-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, aralquil-amino-carbonilo, alquenil-amino-carbonilo, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, aralquil-carbonilo, alquenil-carbonilo, amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquilaril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoílo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-

sulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilo, alquilarilo, o una fracción aromática o heteroaromática.

5 El término "heteroátomo" incluye los átomos de cualquier elemento diferente de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo.

10 Adicionalmente, la frase "cualquier combinación de los mismos" implica que se puede combinar cualquier número de los grupos funcionales y moléculas enlistados para crear una arquitectura molecular más grande. Por ejemplo, los términos "fenilo," "carbonilo" (u " $=O$ "), " $-O-$," " $-OH$," y C_{1-6} (es decir, $-CH_3$ y $-CH_2CH_2CH_2-$) se puede combinar para formar un sustituyente de ácido 3-metoxi-4-propoxi-benzoico. Se debe entender que, cuando se combinan grupos funcionales y moléculas para crear una arquitectura molecular más grande, se pueden remover o agregar hidrógenos, como se requiera para satisfacer la valencia de cada átomo.

20 Se debe entender que todos los compuestos de la invención descritos anteriormente incluyen además los enlaces entre los átomos y/o hidrógenos adyacentes, como se requiera para satisfacer la valencia de cada átomo. Es decir, se agregan enlaces y/o átomos de hidrógeno para proporcionar el siguiente número de enlaces totales a cada uno de los siguientes tipos de átomos: carbono: cuatro enlaces; nitrógeno: tres enlaces; oxígeno: dos enlaces; y azufre: de dos a seis enlaces.

25 Se observará que las estructuras de algunos de los

299

compuestos de esta invención incluyen átomos de carbono asimétricos. De conformidad con lo anterior, se debe entender que los isómeros que se presenten de esa asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, o racematos) se incluyen dentro del alcance de esta invención. Estos isómeros se pueden obtener en una forma sustancialmente pura mediante técnicas de separación clásicas y mediante síntesis estereoquímicamente controlada. Adicionalmente, las estructuras y otros compuestos y fracciones discutidos en esta solicitud también incluyen todos los tautómeros de los mismos. Los compuestos descritos en la presente se puede obtener a través de estrategias de síntesis reconocidas en este campo.

También se observará que los sustituyentes de algunos de los compuestos de esta invención incluyen estructuras cíclicas isoméricas. De conformidad con lo anterior, se debe entender que los isómeros constitucionales de los sustituyentes particulares se incluyen dentro del alcance de esta invención, a menos que se indique de otra manera. Por ejemplo, el término "tetrazol" incluye tetrazol, 2H-tetrazol, 3H-tetrazol, 4H-tetrazol y 5H-tetrazol.

Uso en infección bacteriana

Los compuestos de la presente invención tienen valiosas propiedades farmacológicas Y son útiles en el tratamiento de enfermedades. En ciertas modalidades, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas.

El término "uso" incluye cualquiera o más de las siguientes

modalidades de la invención, respectivamente: el uso en el
tratamiento de infecciones bacterianas; el uso para la fabricación de
composiciones farmacéuticas para utilizarse en el tratamiento de
estas enfermedades, por ejemplo, en la fabricación de un
5 medicamento; métodos de uso de los compuestos de la invención en
el tratamiento de estas enfermedades; preparaciones farmacéuticas
que tienen los compuestos de la invención para el tratamiento de
estas enfermedades; y los compuestos de la invención para utilizarse
en el tratamiento de estas enfermedades; como sea apropiado y
10 conveniente, si no se menciona de otra manera. En particular, las
enfermedades que se van a tratar y que, por consiguiente, son las
preferidas para el uso de un compuesto de la presente invención, se
seleccionan a partir de infecciones bacterianas, así como aquellas
enfermedades que dependan de la actividad de EF-Tu. El término
15 "uso" incluye además las modalidades de las composiciones de la
presente, que se enlazan con una proteína EF-Tu suficientemente
para servir como rastreadoras o marcas, de tal manera que cuando
se acoplan a un flúor o a una marca, o cuando se hacen radioactivas,
se pueden utilizar como un reactivo de investigación o como un
20 agente de diagnóstico o de formación de imágenes.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención
se utiliza para el tratamiento de enfermedades asociadas con EF-Tu,
y el uso del compuesto de la presente invención como un inhibidor
de cualquiera o más proteínas EF-Tu. Se prevé que un uso puede ser
25 en tratamiento para inhibir una o más isoformas de EF-Tu.

20

Ensayos

Se puede medir la inhibición de la actividad antibacteriana por parte de los compuestos de la invención, utilizando un número de ensayos disponibles en la técnica. Un ejemplo de este ensayo es la prueba de concentración inhibidora mínima (MIC) conducida de acuerdo con los lineamientos de CSLI.

Composiciones farmacéuticas

El texto "cantidad efectiva" del compuesto es la cantidad necesaria o suficiente para tratar o prevenir una infección bacteriana, por ejemplo, para prevenir los diferentes síntomas morfológicos y somáticos de una infección bacteriana, y/o una enfermedad o condición descrita en la presente. En un ejemplo, una cantidad efectiva del compuesto de la invención es la cantidad suficiente para tratar una infección bacteriana en un sujeto. La cantidad efectiva puede variar dependiendo de factores tales como el tamaño y peso del sujeto, el tipo de enfermedad, o el compuesto particular de la invención. Por ejemplo, la elección del compuesto de la invención puede afectar lo que constituye una "cantidad efectiva."

Una persona de una experiencia ordinaria en este campo podría estudiar los factores contenidos en la presente, y hacer la determinación con respecto a la cantidad efectiva de los compuestos de la invención sin una indebida experimentación.

El régimen de administración puede afectar lo que constituye una cantidad efectiva. El compuesto de la invención se puede



09-149375

Tomo

2/2

administrar al sujeto ya sea antes o después del establecimiento de una infección bacteriana. Además, se pueden administrar varias dosificaciones divididas, así como dosificaciones escalonadas diariamente o en secuencia, o la dosis se puede infundir continuamente, o puede ser una inyección de bolo. Además, las dosificaciones de los compuestos de la invención se pueden aumentar o disminuir proporcionalmente, como se indique por las exigencias de la situación terapéutica o profiláctica.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar en el tratamiento de estados, trastornos o enfermedades como se describen en la presente, o para la fabricación de composiciones farmacéuticas para utilizarse en el tratamiento de estas enfermedades. Métodos de uso de los compuestos de la presente invención en el tratamiento de estas enfermedades, o preparaciones farmacéuticas que tienen los compuestos de la presente invención para el tratamiento de estas enfermedades.

El texto "composición farmacéutica" incluye las preparaciones adecuadas para su administración a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos a mamíferos, por ejemplo, seres humanos, se pueden dar por sí mismos o como una composición farmacéutica conteniendo, por ejemplo, del 0.1 al 99.5 por ciento (más preferiblemente, del 0.5 al 90 por ciento) de ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" está reconocida en la técnica, e incluye un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, adecuado para la administración de los compuestos de la presente invención a mamíferos. Los vehículos incluyen rellenos líquidos o sólidos, diluyentes, excipientes, solventes, o material encapsulante, involucrados en la portación o transporte del agente objeto desde un órgano, o porción del cuerpo, hasta otro órgano, o porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tales como carboxi-metil-celulosa de sodio, etil-celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de azafrán, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de semilla de soya; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes reguladores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua exenta de pirógeno; suero isotónico, solución de Ringer, alcohol etílico, soluciones

reguladoras de fosfato; y otras sustancias no tóxicas compatibles
empleadas en las formulaciones farmacéuticas.

También puede haber agentes humectantes, emulsionantes y
lubricantes, tales como lauril-sulfato de sodio y estearato de
5 magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación,
agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes, y
perfumantes, conservadores y antioxidantes presentes en las
composiciones.

Los ejemplos de los antioxidantes farmacéuticamente
10 aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como
ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio,
metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, y similares; antioxidantes
solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol
butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de
15 propilo, α -tocoferol, y similares; y agentes quelantes de metales,
tales como ácido cítrico, ácido etilen-diamina-tetra-acético (EDTA),
sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas
adecuadas para administración oral, nasal, tópica, bucal, sublingual,
20 rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones se pueden
presentar, de una manera conveniente, en una forma de dosificación
unitaria, y se pueden preparar mediante cualesquiera métodos bien
conocidos en la técnica de la farmacia. La cantidad de ingrediente
activo que se puede combinar con un material portador para producir
25 una sola forma de dosificación, en términos generales, será la

cantidad del compuesto que produzca un efecto terapéutico. En términos generales, del cien por ciento, esta cantidad estará en el intervalo de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 99 por ciento de ingrediente activo, de preferencia de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 70 por ciento, más preferiblemente de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 30 por ciento.

Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen el paso de poner en asociación un compuesto de la presente invención con el vehículo, y, opcionalmente, uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos, o con vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y entonces, si es necesario, se configura el producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en la forma de cápsulas, pastillas, píldoras, tabletas, grageas (utilizando una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elíxir o jarabe, o como pastillas (utilizando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o como enjuagues bucales y similares, cada conteniendo una cantidad previamente determinada de un compuesto de la presente invención

como un ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención también se puede administrar como un bolo, electuario, o pasta.

En las formas de dosificación sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, tabletas, píldoras, grageas, polvos, 5 gránulos y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o difosfato de calcio, y/o cualquiera de los siguientes: rellenos o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, 10 carboxi-metil-celulosa, alginatos, gelatina, polivinil-pirrolidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio; agentes retardantes de solución, tales como parafina; 15 aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril-sulfato de sodio, y mezclas de los mismos; y agentes colorantes. En 20 el caso de las cápsulas, tabletas y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes reguladores. Se pueden emplear también composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas o duras 25 utilizando excipientes tales como lactosa o azúcares de leche, así

como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Una tableta se puede hacer mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Las tabletas comprimidas se pueden preparar utilizando aglutinante (por ejemplo, 5 gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservador, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), agente de actividad superficial o dispersante. Las tabletas moldeadas se pueden hacer mediante el moldeo, en una máquina adecuada, de una 10 mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las tabletas, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos, opcionalmente se pueden 15 marcar o preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos u otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También se pueden formular como para proporcionar la liberación lenta o controlada del ingrediente activo en las mismas, utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el 20 perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas, y/o microesferas. Se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en la forma de 25 composiciones sólidas estériles que se puedan disolver en agua

206

estéril o en algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de usarse. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes, y pueden ser de una composición tal que liberen solamente o preferencialmente los ingredientes activos, en cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente de una manera retardada. Los ejemplos de las composiciones de empotramiento que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también puede estar en una forma micro-encapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente descritos.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires farmacéuticamente aceptables. En adición al ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener un diluyente inerte comúnmente utilizado en la materia, tal como, por ejemplo, agua y otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilen-glicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino, y ajonjolí), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes,

agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes, perfumantes, y conservadores.

Las suspensiones, en adición a los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, 5 alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de sorbitol y de sorbitán de polioxietileno, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal y vaginal se pueden presentar 10 como un supositorio, el cual se puede preparar mezclando uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados, los cuales comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorios, o un salicilato, y que sean sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a 15 la temperatura corporal, y, por consiguiente, que se fundan en el recto o en la cavidad vaginal y liberen el compuesto activo.

Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o formulaciones en aerosol, conteniendo los 20 vehículos como se conocen en la técnica, como los apropiados.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches, e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar bajo 25 condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable,

OK
3/10

y con cualesquiera conservadores, reguladores, o propelentes que se puedan requerir.

Los ungüentos, pastas, cremas, y geles pueden contener, en adición al compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco, y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y aerosoles pueden contener, en adición a un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio, y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles adicionalmente pueden contener los propelentes acostumbrados, tales como cloro-fluoro-hidrocarbonos e hidrocarburos insustituídos volátiles, tales como butano y propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar el suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Estas formas de dosificación se pueden hacer disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden utilizar potenciadores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de este flujo se puede controlar ya sea proporcionando una membrana de control de velocidad, o bien dispersando el compuesto activo en una matriz polimérica o gel.

Las formulaciones oftálmicas, ungüentos para los ojos, polvos,

soluciones, y similares, también se contemplan dentro del alcance de esta invención.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o con polvos estériles, los cuales se pueden reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de usarse, los cuales pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos, solutos que hagan a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido, o agentes de suspensión o espesantes.

Los ejemplos de los vehículos acuosos y no acuosos adecuados que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de las dispersiones, o mediante el uso de tensoactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, tales como conservadores, agentes humectantes, agentes emulsionantes, y agentes dispersantes. Se puede asegurar la

prevención de la acción de los microorganismos mediante la inclusión de diferentes agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabeno, clorobutanol, ácido sórbico de fenol, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares en las composiciones. En adición, se puede provocar una absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de agentes que demoren la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

10 En algunos casos, con el objeto de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable hacer más lenta la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede llevar a cabo mediante el uso de una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo que tenga una pobre solubilidad en agua.

15 La velocidad de absorción del fármaco entonces depende de su velocidad de disolución, la cual, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. De una manera alternativa, la absorción demorada de una forma de fármaco parenteralmente administrado se lleva a cabo mediante la disolución

20 o suspensión del fármaco en un vehículo oleoso.

 Las formas de depósito inyectables se hacen formando matrices de microencapsulación de los compuestos objeto en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción del fármaco al polímero, y de la

25 naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la

ag

velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con el tejido corporal.

Las preparaciones de la presente invención se pueden dar oralmente, parenteralmente, tópicamente, o rectalmente. Desde luego, se dan mediante las formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en forma de tabletas o cápsulas, mediante inyección, inhalación, loción para los ojos, ungüento, supositorio, etc., administración mediante inyección, infusión, o inhalación; tópica mediante loción o ungüento; y rectal mediante supositorios. Se prefiere la administración oral y/o intravenosa.

La frases "administración parenteral" y "parenteralmente administrado", como se utilizan en la presente, significan los modos de administración diferentes de la administración enteral y tópica, usualmente mediante inyección, e incluyen, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, e intraesternal.

La frases "administración sistémica", "sistémicamente administrado", "administración periférica", y "periféricamente administrado", como se utilizan en la presente, significan la

administración de un compuesto, fármaco, u otro material diferente de directamente en el sistema nervioso central, de tal manera que entre al sistema del paciente, y, por consiguiente, se someta al metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, la
5 administración subcutánea.

Estos compuestos se pueden administrar a seres humanos y otros animales para terapia por cualquier vía de administración adecuada, incluyendo oralmente, nasalmente, como por ejemplo, mediante un aerosol, rectalmente, intravaginalmente,
10 parenteralmente, intracisternalmente, y tópicamente, como mediante polvos, ungüentos, o gotas, incluyendo bucalmente y sublingualmente.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presentes invención, que se pueden utilizar en
15 una forma hidratada adecuada, y/olas composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos
20 en las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar como para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, composición, y modo de administración, sin que sea tóxica para el paciente.

25 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una

2/5

variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o del éster, la sal, o amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto particular empleado, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos, y/o materiales utilizados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, sexo, peso, condición, salud general, e historia médica previa del paciente que se esté tratando, y factores similares bien conocidos en el ámbito médico.

10 n médico o veterinario que tenga una experiencia ordinaria en este campo puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría iniciar la dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica, en niveles más
15 bajos que el requerido para lograr el efecto terapéutico deseado, y gradualmente aumentar la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad del compuesto que sea la dosis efectiva
20 más baja para producir un efecto terapéutico. Esta dosis efectiva, en términos generales, dependerá de los factores descritos anteriormente. En términos generales, la dosis intravenosa y subcutánea de los compuestos de esta invención para un paciente, cuando se utilizan por los efectos analgésicos indicados, estará en el
25 intervalo de aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 100

7/6

miligramos por kilogramo de peso corporal al día, más preferiblemente de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 miligramos por kilogramo al día, y todavía más preferiblemente de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo al día. Una cantidad efectiva es la cantidad que trate una infección bacteriana.

Si se desea, la dosis diaria efectiva del compuesto activo se puede administrar como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más sub-dosis administradas por separado a intervalos apropiados a través de todo el día, opcionalmente, en formas de dosificación unitaria.

Aunque es posible que un compuesto de la presente invención se administre solo, es preferible administrar el compuesto como una composición farmacéutica.

15 **Procedimiento Sintético**

Los compuestos de la presente invención se preparan a partir de los compuestos comúnmente disponibles, empleando los procedimientos conocidos por los expertos en este campo, incluyendo cualquiera o más de las siguientes condiciones, sin limitación:

Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no sea un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otra manera. La protección de los grupos funcionales

312

mediante estos grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de disociación, se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como por ejemplo, Science of Synthesis: Houben-Weil Methods of Molecular transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania. 2005. 41627 páginas (URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (Versión Electrónica, 48 Volúmenes)); J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (Editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (*Métodos de química orgánica*), Houben Weil, 4a. Edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Aminoácidos, péptidos, proteínas*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden remover fácilmente (es decir, sin la presentación de reacciones secundarias indeseadas), por ejemplo mediante solvólisis, reducción, fotólisis o, de una manera alternativa, bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante disociación enzimática).

Las sales de los compuestos de la presente invención que tengan cuando menos un grupo formador de sal, se pueden preparar de una manera conocida por sí misma. Por ejemplo, las sales de los compuestos de la presente invención que tengan grupos ácidos se pueden formar, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con compuestos de metales, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal sódica del ácido 2-etil-hexanoico, con compuestos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos orgánicos, tales como los hidróxidos, carbonatos, o carbonatos ácidos correspondientes, tales como hidróxido, carbonato, o carbonato ácido de sodio o de potasio, con los compuestos de calcio correspondientes o con amoníaco o con una amina orgánica adecuada, utilizándose de preferencia cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen de la manera acostumbrada, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Se pueden formar sales internas de los compuestos de la presente invención que contengan grupos formadores de sales ácidos y básicos, por ejemplo, un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, por ejemplo, mediante la neutralización de sales, tales como sales de adición de ácido, hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante el tratamiento con intercambiadores de iones.

29

Las sales se pueden convertir de la manera acostumbrada en los compuestos libres; las sales de metales y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante el tratamiento con ácidos adecuados, y las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante el
5 tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros que se pueden obtener de acuerdo con la invención, se pueden separar, de una manera conocida por sí misma, en los isómeros individuales; los diaestereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, dividiendo entre mezclas de solventes
10 polifásicas, recristalización, y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice o, por ejemplo, mediante cromatografía de líquidos a presión media sobre una columna de fase inversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros, y la
15 separación de la mezcla de diaestereoisómeros que se obtiene de esta manera, por ejemplo por medio de cristalización fraccionaria, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los intermediarios y los productos finales se pueden procesar
20 y/o purificar de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo, utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-)cristalización, y similares.

Condiciones Generales del Proceso

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos
25 mencionados a través de toda esta divulgación.

320

Los pasos del proceso para sintetizar los compuestos de la invención se pueden llevar a cabo en condiciones de reacción que son conocidas por sí mismas, incluyendo aquéllas mencionadas de una manera específica, en ausencia, o, por costumbre, en la presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, solventes o diluyentes que sean inertes hacia los reactivos utilizados y los disuelvan, en ausencia o en la presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo, en la forma de H^+ , dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos, a temperatura reducida, normal, o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de aproximadamente $-100^{\circ}C$ a aproximadamente $190^{\circ}C$, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente $-80^{\circ}C$ a aproximadamente $150^{\circ}C$, por ejemplo de $-80^{\circ}C$ a $-60^{\circ}C$, a temperatura ambiente, de $-20^{\circ}C$ a $40^{\circ}C$, o a la temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, en donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se formen se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo diaestereoisómeros o enantiómeros, o en cualesquiera mezclas deseadas de isómeros, por ejemplo racematos, o las mezclas de diaestereoisómeros, por ejemplo de una manera análoga a los métodos descritos en Science of Synthesis: Houben-

Weil, Methods of Molecular transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania. 2005.

Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar aquellos solventes que sean adecuados para cualquier reacción particular, incluyen aquéllos mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanosatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil-éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tal como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1-ó 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tal como dimetil-formamida o dimetil-acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metil-pirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, o las mezclas de estos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique de otra manera en la descripción de los procesos. Estas mezclas de solventes también se pueden utilizar en el procesamiento, por ejemplo mediante cromatografía o división.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o sus cristales, por ejemplo, pueden incluir al solvente utilizado para la cristalización. Puede haber

diferentes formas cristalinas presentes.

La invención se refiere también a las formas del proceso en donde se utiliza como material de partida un compuesto que se pueda obtener como un intermediario en cualquier etapa del proceso, y se llevan a cabo los pasos restantes del proceso, o en donde se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en la forma de una sal, o se produce un compuesto que se pueda obtener mediante el proceso de acuerdo con la invención bajo las condiciones del proceso y se procesa adicionalmente *in situ*.

Pro-fármacos

Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas que contienen, y métodos para el tratamiento de infecciones bacterianas por medio de la administración de, pro-fármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. Por ejemplo, los compuestos de la invención que tengan grupos amino, amido, hidroxilo, o carboxílicos libres, se pueden convertir en pro-fármacos. Los pro-fármacos incluyen los compuestos en donde un residuo de aminoácido, o una cadena de polipéptido de dos o más (por ejemplo, dos, tres, o cuatro) residuos de aminoácidos, se une de una manera covalente a través de un enlace de amida o éster con un grupo amino, hidroxilo, o ácido carboxílico libre de los compuestos de la invención. Los residuos de aminoácidos incluyen, pero no se limitan a, los 20 aminoácidos que se presentan naturalmente comúnmente designados por los símbolos de tres letras, y también

incluye 4-hidroxi-prolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metil-histidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-amino-butírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina, y metionina-sulfona. También se abarcan tipos adicionales de pro-fármacos. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres se pueden derivar como amidas o alquil-ésteres. Los grupos hidroxilo libres se pueden derivar utilizando grupos que incluyen, pero no se limitan a, hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetil-aminoacetatos, y fosforiloxi-metiloxi-carbonilos, como se ilustra en Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115. También se incluyen los pro-fármacos de carbamato de los grupos hidroxilo y amino, así como los pro-fármacos de carbonato, los ésteres de sulfonato y los ésteres de sulfato de los grupos hidroxilo. También se abarca la derivación de los grupos hidroxilo como (aciloxi)-metilo y (aciloxi)etil-éteres, en donde el grupo acilo puede ser un alquil-éster, opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, pero no se limitan a, las funcionalidades de éter, amina y de ácido carboxílico, o en donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se describe anteriormente. Los pro-fármacos de este tipo se describen en J. Med. Chem. 1996, 39, 10. Las aminas libres también se pueden derivar como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todas estas fracciones de pro-fármaco pueden incorporar grupos que incluyen, pero no se limitan a, funcionalidades de éter, amina, y ácido carboxílico.

Cualquier referencia a un compuesto de la presente invención, por consiguiente, se debe entender también para referirse a los pro-

fármacos correspondientes del compuesto de la presente invención, como sea apropiado y conveniente.

Combinaciones

5 Un compuesto de la presente invención también se puede utilizar en combinación con otros agentes, por ejemplo, un compuesto antibacteriano adicional que sea un compuesto de la invención, para el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto.

10 El término "combinación" significa ya sea una combinación fija en una forma unitaria de dosificación, o bien un kit de partes para la administración combinada, en donde se pueden administrar un compuesto de la presente invención y un componente de combinación independientemente al mismo tiempo o por separado
15 dentro de intervalos de tiempo que permitan en especial que los componentes de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo sinérgico, o cualquier combinación de los mismos.

 Un compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con otro agente antibacteriano. El término "agente
20 antibacteriano" se refiere a cualquier sustancia que sea bactericida o bacteriostática, es decir, capaz de aniquilar o inhibir el crecimiento de células bacterianas. Los agentes antibacterianos incluyen antibióticos, biocidas, antimicrobianos, y agentes bacteriostáticos. Los tipos conocidos de antibióticos incluyen, por ejemplo, inhibidores
25 de la síntesis de pared celular, inhibidores de la membrana celular,

inhibidores de la síntesis de proteínas, e inhibidores que se enlazan a, o que afectan a, la síntesis de ADN o ARN. Se conocen numerosos agentes antibióticos adecuados para utilizarse en el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con bacterias, y se dan a conocer, por ejemplo, en Physician's Desk Reference (PDR), Medical Economics Company (Montvale, N.J.), (53.sup.rd Ed.), 1999; Mayo Medical Center Formulary, Unabridged Version, Mayo Clinic (Rochester, Minn.), Enero 1998; Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, (11.sup.th Ed.), Merck & Co., Inc. (Rahway, N.J.), 1989; University of Wisconsin Antimicrobial Use Guide, <http://www.medsch.wisc.edu/clinsci/5amcg/amcg.html>; Introduction on the use of Antibiotics Guideline, of Specific Antibiotic Classes, Thomas Jefferson University, http://jeffiine.tju.edu/CWIS/OAC/antibióticos_guide/intro.html; y las referencias citadas en los mismos.

Los ejemplos de los antibióticos para utilizarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, quinolona, macrolida, glicopéptido, oxazolidinona, β -lactamas (incluyendo amoxicilina, ampicilina, bacampicilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, meticilina, mezlocilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, pivampicilina, pivmecilinam, ticarcilina, sulbactam, tazobactam, clavulanato), daptomicina, cefalosporinas (cefaclor, cefadroxil, cefamandol, cefazolina, cefdinir, cefditoreno, cefepima, cefixima, cefonicida, cefoperazona, cefotaxima, cefotetan, cefoxitina,

236

cefpodoxima, cefprozil, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefalexina, cefalotina, cefapirina, cefradina), aminoglicósidos (incluyendo gentamicina, estreptomicina, amicacina, canamicina, viomicina, capreomicina), etionamida, protionamida, 5 cicloserina, dapsona, clofazimina, tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina, clortetraciclina, oxi-tetraciclina, minociclina demeclociclina), oxazolidinonas (linezolida, eperezolida), metronidazol, rifabutina, isoniazonida, etambutol, y combinaciones de los mismos.

10 Los ejemplos de los agentes anti-virales para utilizarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, zidovudina, lamivudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, abacavir, nevirapina, delavirdina, emtricitabina, efavirenz, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, 15 tenofovir, adefovir, atazanavir, fosamprenavir, hidroxiurea, AL-721, ampligen, hidroxi-tolueno butilado; polimanoacetato, castanoespermina; contra-can; creme farmatex, CS-87, penciclovir, famciclovir, aciclovir, citofovir, ganciclovir, sulfato de dextrano, fosfonoformato trisódico de D-penicilamina, ácido fusídico, HPA-23, 20 eflornitina, nonoxinol, isetionato de pentamidina, péptido T, fenitoína, isoniazida, ribavirina, rifabutina, ansamicina, trimetrexato, SK-818, suramina, UA001, enfuvirtida, péptidos derivados de gp41, anticuerpos para CD4, CD4 soluble, moléculas que contienen CD4, CD4-IgG2, y combinaciones de los mismos.

25 Otros ejemplos de agentes con los que se pueden utilizar los

compuestos de la presente invención en combinación incluyen, pero no se limitan a, eliminadores de radicales libres, ácido ascórbico, Vitamina C, agentes contra el cáncer, agentes quimioterapéuticos, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, fármacos anti-inflamatorios esteroideos, agentes anti-fúngicos, agentes destoxificantes, analgésicos, broncodilatadores, fármacos para el tratamiento de isquemia vascular, agente de anticuerpo monoclonal, minoxidil para aplicación tópica para el crecimiento del cabello, diuréticos, inmunosupresores, linfoquinas, α - y β -interferón, y combinaciones de los mismos.

El compuesto de la invención y cualquier agente adicional se puede formular en formas de dosificación separadas. De una manera alternativa, para disminuir el número de formas de dosificación administradas a un paciente, el compuesto de la invención y cualquier agente adicional se pueden formular juntos en cualquier combinación. Por ejemplo, el compuesto inhibidor de la invención se puede formular en una forma de dosificación, y el agente adicional se puede formular junto en otra forma de dosificación. Cualesquiera formas de dosificación separadas se pueden administrar al mismo tiempo o en diferentes tiempos.

De una manera alternativa, una composición de esta invención comprende un agente adicional como se describe en la presente. Cada componente puede estar presente en composiciones individuales, composiciones de combinación, o en una sola composición.

Ejemplificación de la invención

La invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, los cuales no deben interpretarse como una limitación adicional. La práctica de la presente invención empleará, a menos
5 que se indique de otra manera, técnicas convencionales de biología celular, cultivo celular, biología molecular, biología transgénica, microbiología, e inmunología, que están dentro de la experiencia de la técnica.

10

MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes, y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención, están comercialmente disponibles o bien se
15 pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por una persona de experiencia ordinaria en este campo (Houben-Weil 4a. Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por una
20 persona de una experiencia ordinaria en este campo, como se muestra en los siguientes ejemplos.

25

321

EJEMPLOS

Definiciones

	AcOH	ácido acético
	aq	acuoso
5	boc	<i>terbutoxi</i> -carbonil
	C	Celsius
	cat.	catalizador
	CDI	cabonil-di-imidazol
	conc.	concentrado
10	C ₂ CO ₃	carbonato de cesio
	deg.	grados
	DIPEA	di-isopropil-etil-amina
	DIPC	N,N'-di-isopropil-carbodi-imida
	DMF	N,N-dimetil-formamida
15	DCC	N,N-diciclohexil-carbodi-imida
	DCE	dicloro-etano
	DCM	dicloro-metano
	DMAP	4-dimetil-amino-piridina
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
20	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	eq	equivalentes
	HATU	hexafluoro-fosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- N,N,N',N'-tetrametil-uronio
25	Hep	heptano

	HCl	ácido clorhídrico
	K ₂ CO ₃	potasio carbonate
	LiBH ₄	borohidruro de litio
	LC	cromatografía de líquidos
5	LCMS	cromatografía de líquidos con espectrometría de masas
	MeOH	metanol
	MgSO ₄	magnesio sulfato
	MHz	megahertz
10	NaBH ₄	borohidruro de sodio
	Pd/C	paladio sobre carbón
	PEG(750)	O-(2-amino-etil)-O'-metilo - polietilenglicol 750; NH ₂ (CH ₂ CH ₂ O) _n CH ₃ ; CAS# [80506-64-5]; Fluka 07964; Peso Molecular Promedio = 750
15	PS	poli-estireno
	Py	piridina
	RP	fase inversa
	RT	temperatura ambiente
	R _t	tiempo de retención
20	s	sólido
	sat.	saturado
	TBTU	tetra-fluoro-borato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'- tetrametil-uronio
	TLC	cromatografía de capa delgada
25	TEA	tri-etil-amina

TFA	ácido trifluoro-acético
THF	tetrahidro-furan
h	horas
min	minutos
5 m/z	proporción de la masa a la carga
MS	espectro de masas
HRMS	espectro de masas de alta resolución
NMR	resonancia magnética nuclear

10

MÉTODOS ANALÍTICOS

RMN: Los espectros de protones se registran en un espectrómetro Ultrashield Bruker de 400 MHz. Los cambios químicos se reportan en relación con metanol (δ 3.31), sulfóxido de dimetilo (δ 2.50), o cloroformo (δ 7.26).

15

LC/MS:

Método 1: los compuestos se analizan en una columna Inertsil ODS-3 (C18, 50 x 4.6 mm, 3 μ m) con elusión del gradiente a 2 minutos (acetonitrilo del 20 al 80 por ciento / H₂O / 5 mM formato de amonio) y a velocidad de flujo de 4 mililitros / minuto.

20

Método 5: el método GENERAL LC-MS con ácido de fase móvil (ácido fórmico al 0.1 por ciento) y gradiente rápido. Espectro de masas con electropulverización (+) y (-), cromatograma de DAD-UV 200-400 nm, rango de escaneo 120-1500 Da. Gradiente: MeCN del 20 al 80 por ciento/H₂O en 2 minutos (2 mililitros/minuto), inyección de 2 microlitros. Columna: Inertsil ODS3 C-18, 3cm x 33mm x

25

3.0 μ m, 40 deg C.

Método 6: el método GENERAL LC-MS con fase neutral móvil (5mM NH₄⁺HCOO⁻) y gradiente rápido (20 a 80 por ciento). Espectro de masas con electropulverización (+) y (-), Cromatograma de DAD-UV 200-400 nm, rango de escaneo 120-1500 Da. Gradiente: MeCN del 20 al 80 por ciento/H₂O en 2 minutos (2 mililitros/minuto), inyección de 2 microlitros. Columna: Inertsil ODS3 C-18, 3cm x 33mm x 3.0 μ m, 40 deg C.

Método 7: el método LC-MS para compuestos NON-POLAR (grasoso) con ácido fase móvil (0.1 por ciento ácido fórmico) y gradiente rápido (40 a 90 por ciento). Espectro de masas con electropulverización (+) y (-), Cromatograma de DAD-UV 200-400 nm, rango de escaneo 120-1500 Da. Gradiente: MeCN del 40 al 90 por ciento /H₂O en 2 minutos (2 mililitros/minuto), inyección de 2 microlitros. Columna: Inertsil C8-3, 3cm x 33mm x 3.0 μ m, 40 deg C.

Método 8: el método LC-MS para compuestos NON-POLAR (grasoso) con fase móvil neutral (5mM NH₄⁺HCOO⁻) y gradiente rápido (40 a 90 por ciento). Espectro de masas con electropulverización (+) y (-), Cromatograma de DAD-UV 200-400nm, rango de escaneo 120-1500 Da. Gradiente: MeCN del 40 al 90 por ciento /H₂O en 2 minutos (2 mililitros/minuto), inyección de 2 microlitros. Columna: Inertsil C8-3, 3.0cm x 33mm x 3.0 μ m, 40 deg C.

Método 9: El método LC-MS con rango amplio (5 a 95 por ciento) gradiente con ácido fase móvil (ácido fórmico al 0.1 por

ciento). Espectro de masas con electropulverización (+) y (-), Cromatograma de DAD-UV 200-400 nm, rango de escaneo 120-1500 Da. Gradiente: MeCN de 5 a 95 por ciento /H₂O en 2 minutos (2 mililitros/minuto), inyección de 2 microlitros. Columna: Inertsil C8-3, 3.0cm x 33mm x 3.0µm, 40 deg C.

Método 10: El método LC-MS con rango amplio (5 a 95 por ciento) gradiente con neutral fase móvil (5 mM NH₄⁺HCOO⁻). Espectro de masas con electropulverización (+) y (-), Cromatograma de DAD-UV 200-400 nm, rango de escaneo 120-1500 Da. Gradiente: MeCN de 5 a 95 por ciento/H₂O en 2 minutos (2 mililitros/minuto), inyección de 2 microlitros. Columna: Inertsil C8-3, 3cm x 433mm x 3.0µm, 40 deg C.

Método 11: El método LC-MS para los compuestos POLAR con ácido fase móvil (ácido fórmico al 0.1 por ciento) y gradiente lento (0 a 100 por ciento). Espectro de masas con electropulverización (+) y (-), Cromatograma de DAD-UV 200-400 nm, rango de escaneo 120-1500 Da. Gradiente: MeCN de 0 a 100 por ciento /H₂O en 2 minutos (2 mililitros/minuto), inyección de 2 microlitros. Columna: Inertsil ODS3 (C-18, 3cm x 33mm x 3.0µm, 40°C.)

Método 12: El método LC-MS para compuestos POLAR con fase móvil neutral (5mM NH₄⁺HCOO⁻) y gradiente lento (0 a 100 por ciento). Espectro de masas con electropulverización (+) y (-), Cromatograma de DAD-UV 200-400 nm, rango de escaneo 120-1500 Da. Gradiente: MeCN del 0 a 100 por ciento /H₂O en 2 minutos (2 mililitros/minuto), inyección de 2 microlitros. Columna: Inertsil ODS-

3 (C-18, 3cm x 33mm x 3.0µm, 40 deg C.

Método 13: Los compuestos se analizan en una columna Inertsill ODS-3 (C8, 30mm x 3.0 mm, 3.0 µm) con una elusión de gradiente de 2 minutos (acetonitrilo del 5 al 90 por ciento/H₂O/5 mM
5 formato de amonio) y a velocidad de flujo de 2 mililitros / minuto.

Método 14: Los compuestos se analizan en una columna Inertsill ODS-3 (C8, 30mm x 3.0 mm, 3.0 µm) con una elusión de gradiente de 2 minutos (acetonitrilo del 5 al 90 por ciento/H₂O/0.1
10 por ciento ácido fórmico) y a velocidad de flujo de 2 mililitros / minuto.

La purificación **HPLC** utiliza una columna C8 ó C18 (30 x 100mm, 5 µm, marca: Sunfire ó XTerra) y se lleva a cabo con un gradiente apropiado de acuerdo con los dos métodos (a menos que se observe de otra manera). El **Método 1** consiste en ácido trifluoro-
15 acético al 0.1 por ciento en ACN del 5 por ciento al 95 por ciento en H₂O. El **Método 2** consiste en 10 mM NH₄OH del 5 por ciento al 95 por ciento, ACN en H₂O.

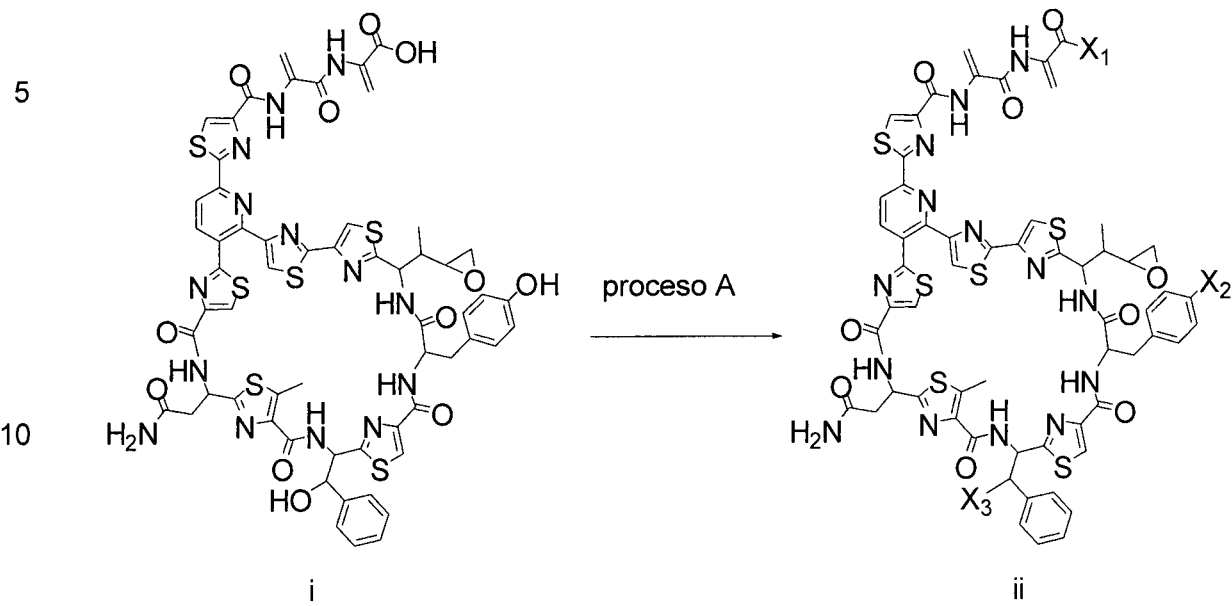
El análisis **LC** utiliza una cromatografía de líquidos-UV detección (LC-UV) utilizando un cromatógrafo de líquidos Agilent
20 1100. Las condiciones LC fueron como sigue:

Columna: Atlantis C18 (Waters, Inc.), 15 cm x 4.6mm x 5 µm; temperatura de columna: ambiente; velocidad de flujo: 1.4 mililitros / minuto; volumen de inyección: 3.0 microlitros; gradiente:
25 A= ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento (TFA) en agua, B = ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento (TFA) en acetonitrilo, 0 - 95 por

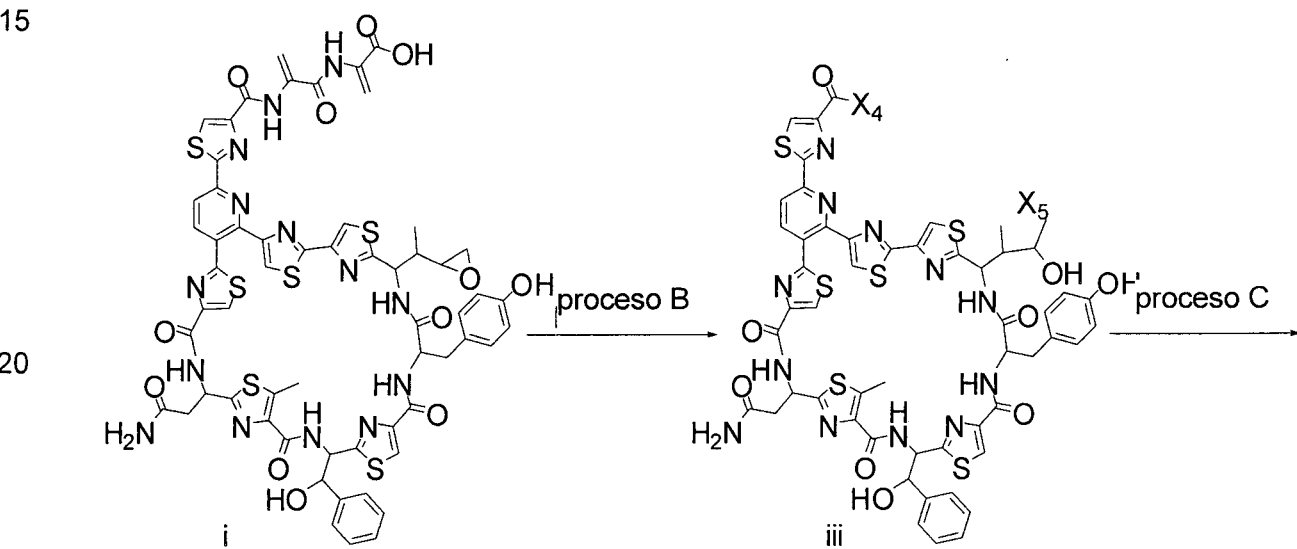
Handwritten signature or mark.

ciento B en 19.0 minutos, 1.8 minutos sostenido.

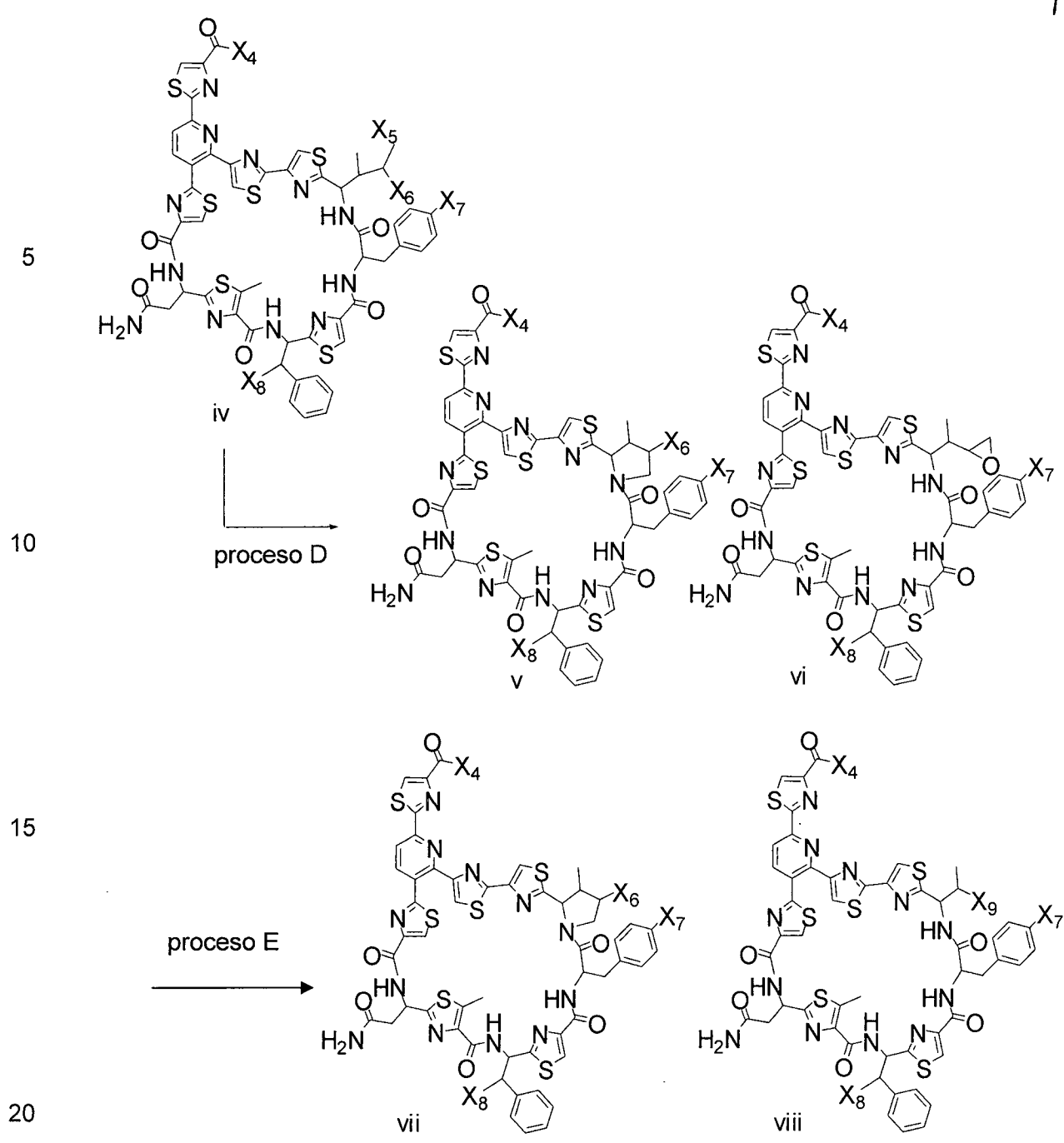
Esquema General 1:



Esquema General 2:



Handwritten signature or mark.



El compuesto de la fórmula general (i) se puede preparar mediante métodos sintéticos conocidos por los expertos en la materia, o de una manera alternativa aislarse a partir de un caldo de fermentación. El compuesto de la fórmula estructural general (ii) se

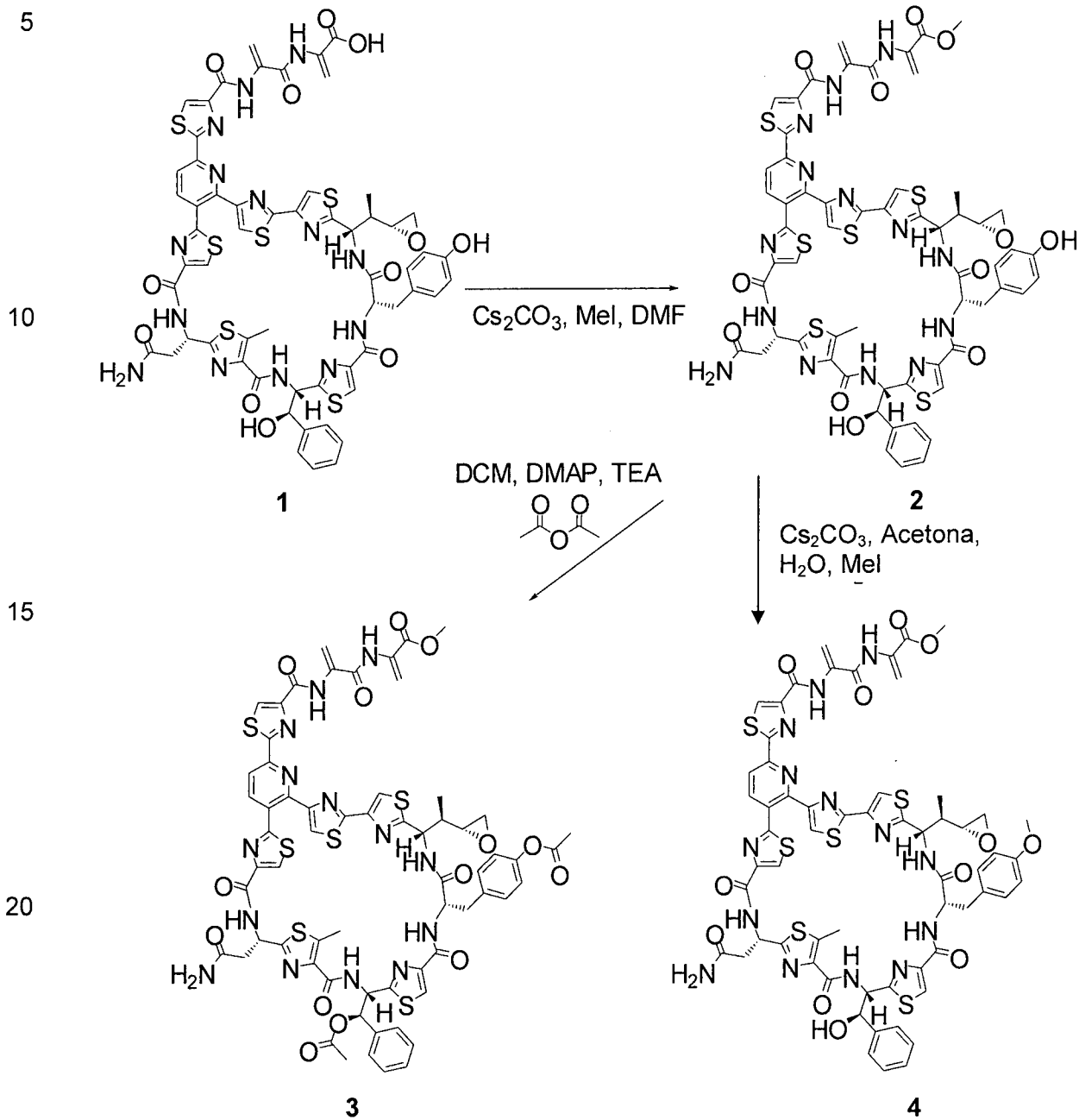
puede preparar mediante el proceso A mediante la por medio de la alquilación mediada por ácido o por base del compuesto (i) en la presencia de un electrófilo.

El compuesto de la fórmula general (iii) se puede preparar en el proceso B a partir de (i) por medio de una reacción catalizada por ácido o base, la cual remueve la cadena lateral de deshidro-anilina o parte de la misma. Este proceso puede comprender o no el epóxido abierto de manera concomitante para proporcionar iii. Los compuestos de las fórmulas generales iv se puede preparar a partir del compuesto iii, por medio de alquilación, oxidación, reducción, amidación o protección catalizada por un ácido o una, de acuerdo con el proceso C. Los compuestos de las fórmulas generales v y vi se puede preparar por medio de un anillo cerrado mediado por un ácido o una, de acuerdo con el proceso D. Los compuestos vii, viii se puede preparar a partir de compuestos v, vi en el proceso E por medio de alquilación acilación, retroatrape de aldol, aminación, amidación, oxidación, reducción, protección o desprotección mediada por un ácido o por una base. Los expertos en la materia pueden seleccionar un grupo protector adecuado. Los grupos protectores se seleccionan de tal manera que son adecuados para las transformaciones mostradas y se pueden remover siguiendo la síntesis con un rendimiento pequeño o nulo. La introducción y el removimiento selectivo de los grupos protectores se enseñan en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons (1991). De una manera alternativa, cualquiera de estos pasos

230

(A-E) se pueden llevar a cabo en un orden diferente, o con algunos pasos eliminados o ligeramente alterados.

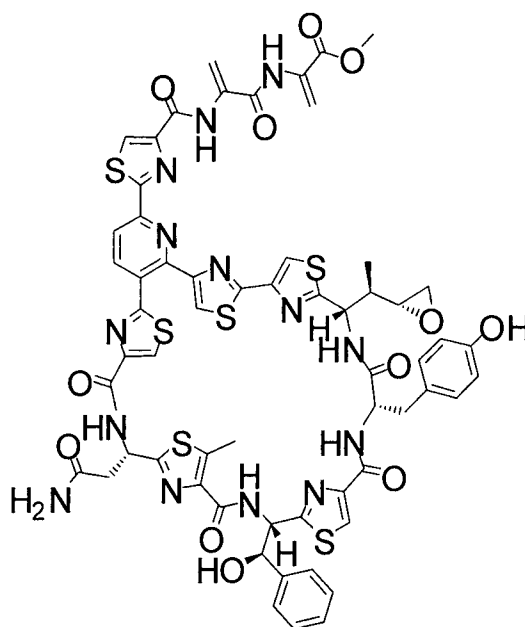
Esquema 1: Preparación de Ésteres (2-4):



Ejemplo 1, Preparación de metil-éster (2):

5

10

**(2)**

15

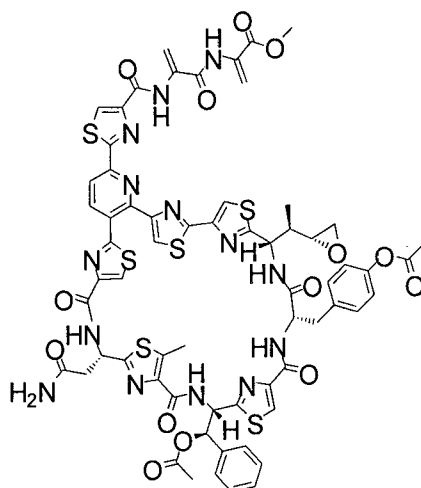
20

A una solución del ácido (1, 45 miligramos, 0.747 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro) se le agrega Cs_2CO_3 (10 miligramos) y yodo-metano (30 microlitros, 1.5 M solución en N,N-dimetil-formamida). La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, se agrega metanol (3 mililitros) y se concentra la reacción. El residuo crudo se purifica mediante cromatografía de capa delgada de preparación (5 por ciento MeOH/DCM) para proporcionar 5.5 miligramos de éster 2. LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+1353$, $R_t = 1.49$ minutos (método 1).

25

Ejemplo 2, Preparación de metil-éster (3):

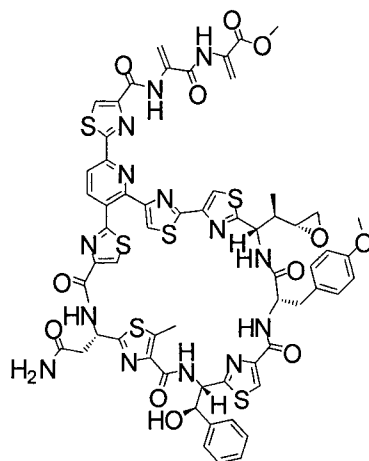
310



(3)

A una solución de metil-éster (2, 16 miligramos, 0.0111 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros) se agrega trietil-amina (10 uL), DMAP (cat.) y anhídrido acético (30 uL). La solución se agita a temperatura ambiente durante 2 h y se concentra. El residuo crudo se purifica by cromatografía de capa delgada de preparación (5 por ciento MeOH/DCM) para proporcionar 10 miligramos del producto (3). LC/MS: $[M+2H]^+$ 1438, $R_t = 1.64$ minutos (método 1).

Ejemplo 3, Preparación de metil-éster (4):

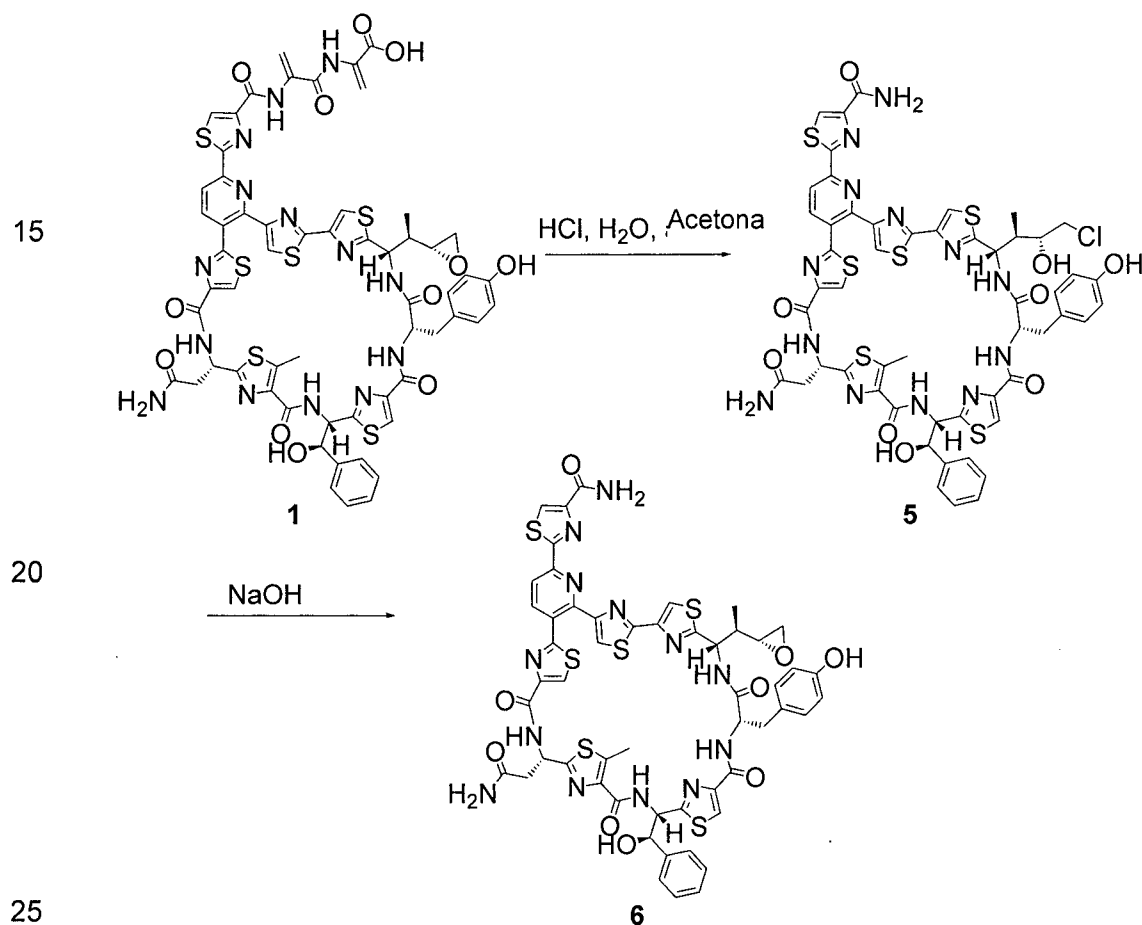


(4)

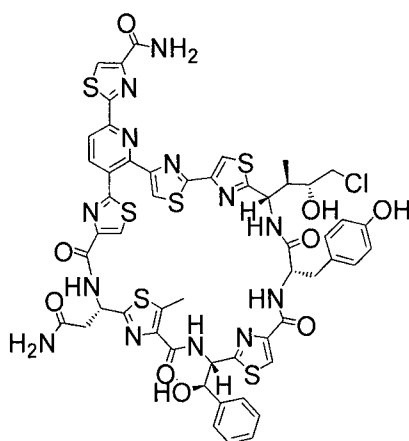
341

A una solución del ácido (**1**, 200 miligramos, 0.149 milimoles) en acetona (50 mililitros), y H₂O (10 mililitros) se agrega carbonato de cesio (50 miligramos) y yodo-metano (10 uL). La reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente y se agrega yodo-metano (10 uL), y la reacción se agita durante 12 horas adicionales. La reacción se concentra y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: MeOH del 0 al 10 por ciento/DCM) luego, la cromatografía de capa delgada de preparación (5 por ciento MeOH/DCM) que proporciona 5 miligramos de **4**. LC/MS [M+2H]⁺ 1368, R_t = 1.58 minutos, (método 1).

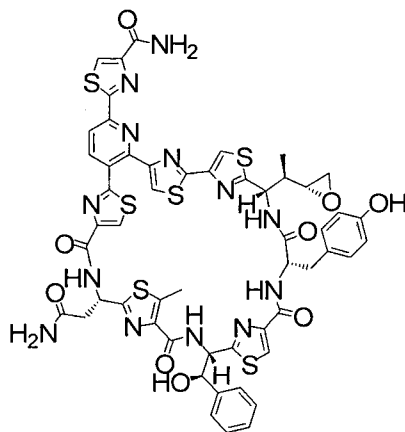
Esquema 2, Preparación de Amidas (5, 6):



342

Ejemplo 4, Preparación de clorhidrina (5):**(5)**

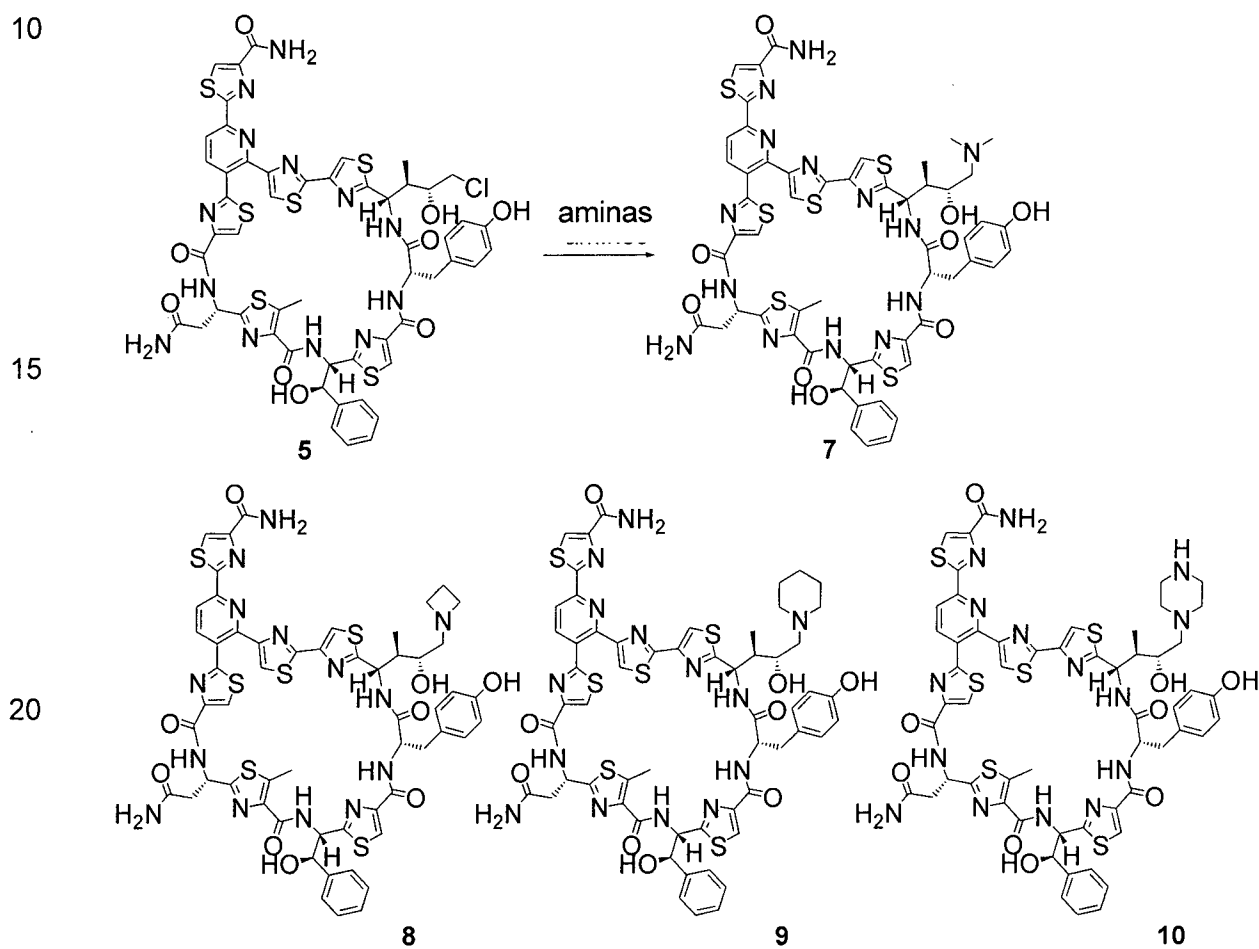
A una solución del ácido (1, 145 miligramos, 0.1083 milimoles) se agrega 50 uL de HCl acuoso concentrado (12 M). El matraz se sella, se calienta a 50°C y se agita durante 1 hora. La reacción se concentra y se purifica by cromatografía de capa delgada de preparación (MeOH al 10 por ciento/EtOAc), la cual proporciona 5 miligramos de clorhidrina 5. LC/MS: $[M+H]^+$ 1236, $R_t = 1.17$ minutos, (método 1).

Ejemplo 5, Preparación de Epóxido (6):**(6)**

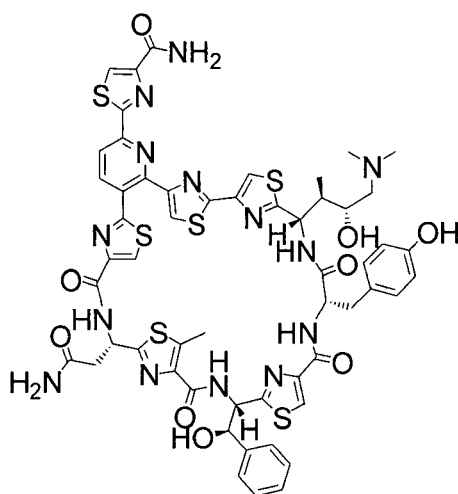
213

A una solución de clorhidrina (**5**, 100 miligramos, 0.0809 milimoles) en metanol (50 mililitros) se agrega hidróxido de sodio (s, 50 miligramos) y H₂O (20 mililitros). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y entonces se concentra. El residuo crudo se purifica mediante cromatografía de capa delgada de preparación (MeOH al 10 por ciento/DCM), la cual proporciona 10 miligramos de epóxido **6**. LC/MS: [M+2H]⁺ 1201, R_t = 1.10 minutos (método 1).

Esquema 3, Preparación de Aminas (7-10):



344

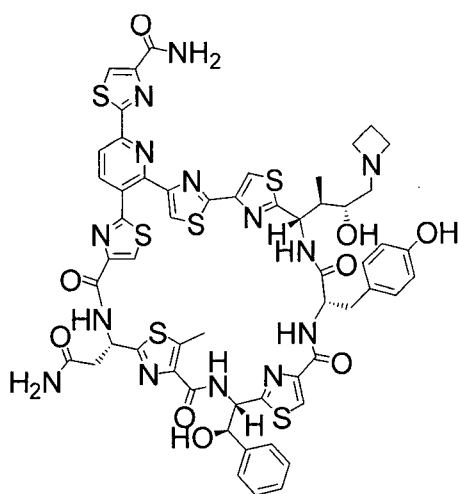
Ejemplo 6, Preparación de Amina (7):

(7)

A una suspensión de clorhidrina (5, 105 miligramos, 0.0848 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros) se agrega perclorato de sodio (8 miligramos, 0.0848 milimoles) y dimetil-amina (212 microlitros, 2.0 M solución en tetrahidrofurano, 0.424 milimoles). La reacción se calienta a 50°C. Después de 2 horas, se agregaron 1 equivalente de perclorato y 5 equivalentes de amina. La reacción se agita durante 12 horas y se concentra sobre SiO₂. El material crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: MeOH del 0 al 10 por ciento /DCM, luego metanol del 0 al 10 por ciento /dicloro-metano + NH₄OH al 0.1 por ciento), la cual proporciona 29 miligramos de amina 7. LC/MS: [M+H]⁺ 1245, R_t = 0.69 minutos (método 1).

345

Ejemplo 7, Preparación de Amina (8):

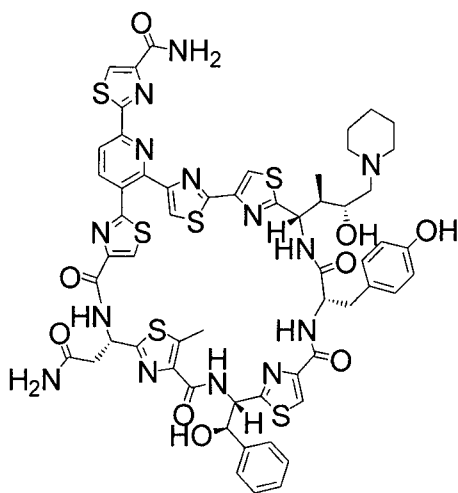


(8)

El compuesto 8 se prepara como se describe en el Ejemplo 6.

LC/MS: $[M+H]^+$ 1257, $R_t = 0.82$ minutos (método 1).

Ejemplo 8, Preparación de Amina (9):



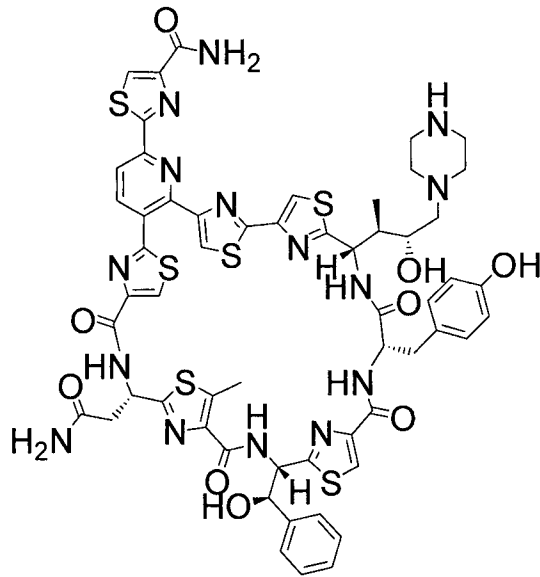
(9)

El compuesto 9 se prepara como se describe en el Ejemplo 6.

LC/MS: $[M+H]^+$ 1285, $R_t = 0.87$ minutos (método 1).

Ejemplo 9, Preparación de Amina (10):

mfb

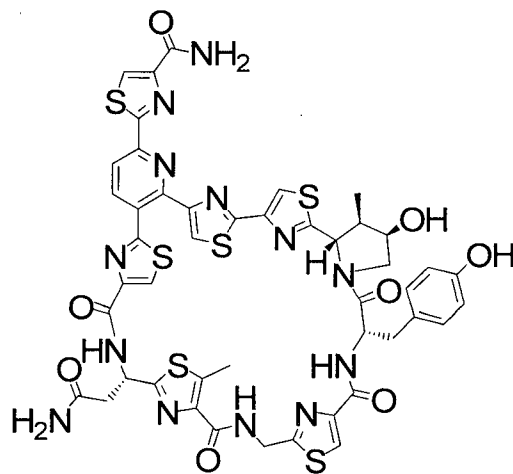


(10)

El compuesto 10 se prepara como se describe en el Ejemplo 6.

LC/MS: $[M+H]^+$ 1286, $R_t = 0.79$ minutos (método 1).

Ejemplo 10, Preparación de Pirrolidina (11):

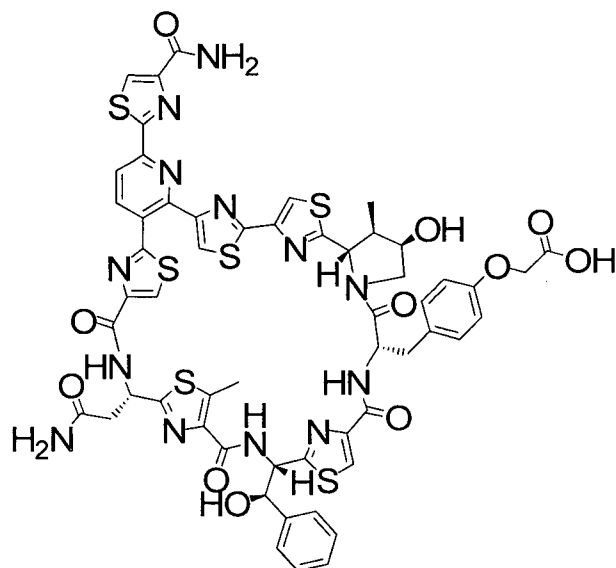


(11)

A una suspensión del clorhidrina (100 miligramos, 0.0808 milimoles) en acetona (5 mililitros) se agrega hidróxido de amonio (500 microlitros, saturado, acuoso). La reacción se sella y se agita

durante 12 horas a 65°C. La reacción se concentra y se purifica mediante HPLC (método 1) lo cual proporciona 20 miligramos el **compuesto 11**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1094, R_t = 0.99 minutos (método 1).

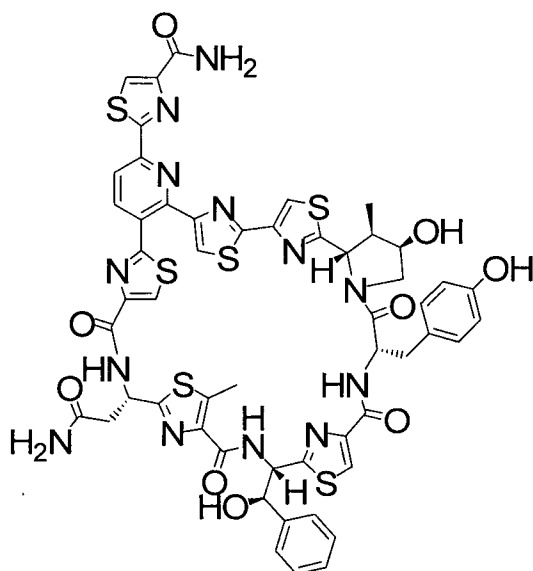
Ejemplo 11, Preparación de ácido carboxílico (12):



(12)

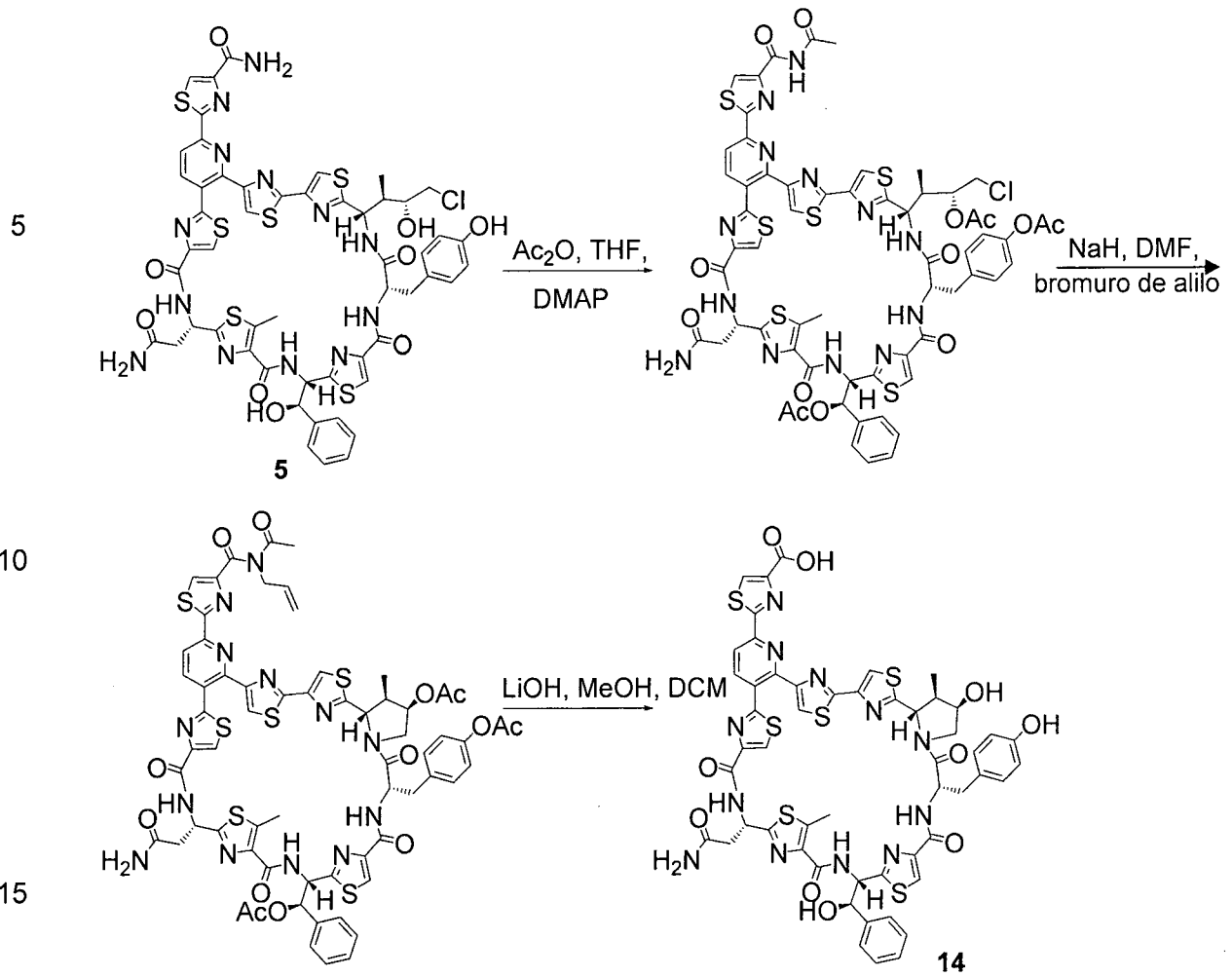
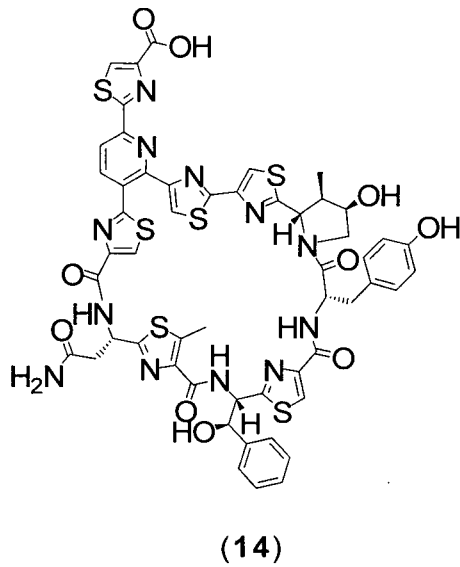
A una suspensión del clorhidrina (**5**, 115 miligramos, 0.0929 milimoles) en tetrahidrofurano (50 mililitros) se agrega hidruro de sodio (50 miligramos, dispersión al 60 por ciento, 1.25 milimoles) entonces *t*-butil-bromo-acetato (50 microlitros, 0.197 milimoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 8 horas y se concentra sobre SiO_2 . La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: MeOH del 0 al 10 por ciento /DCM, luego metanol del 0 al 10 por ciento/dicloro-metano + AcOH al 1 por ciento) luego la HPLC (método 1) proporciona 10 miligramos del **compuesto 12**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1258, R_t = 0.81 minutos (método 1).

348

Ejemplo 12, Preparación de Pirrolidina (13):**(13)**

A una suspensión del clorhidrina (**5**, 100 miligramos, 0.808 milimoles) en tetrahidrofurano (50 mililitros) se agrega DBU (30 microlitros, 0.197 milimoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas mientras que la disolución se presenta y entonces se concentra sobre SiO₂. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: MeOH del 0 al 10 por ciento/DCM) proporciona 70 miligramos del **compuesto 13**. LC/MS: [M+2H]⁺ 1201, R_t = 1.10 minutos (método 1).

349

Esquema 4, Preparación del ácido (14):**Ejemplo 13, Preparación del ácido (14):**

380

Paso 1:

A una solución del clorhidrina (5, 200 miligramos, 0.162 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros) se agrega DMAP (50 miligramos, 0.410 milimoles), y anhídrido acético (200 microlitros, 1.96 milimoles). La solución se agita a 60°C durante 72 h y se concentra sobre SiO₂. La cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: MeOH del 0 al 10 por ciento/DCM) proporciona 70 miligramos del triacetato de imida. LC/MS: [M+2H]⁺ 1405, R_t = 1.56 minutos. (método 1).

10 Paso 2:

A una solución de triacetato de imida (175 miligramos, 0.125 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros) se agrega bromuro de alilo (100 uL). La reacción se enfría a -10°C y se agrega hidruro de sodio (50 miligramos, 1.25 milimoles). La reacción se calienta a 0°C y la reacción se agita durante 12 horas a 0°C. La reacción se diluye con H₂O y acetato de etilo. La capa acuosa se extrae 3 veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavan con H₂O (5x). Los orgánicos se secan bajo MgSO₄, se filtra, y se concentra, lo cual proporciona la amida de alilo cruda. LC/MS: [M+2H]⁺ 1409, R_t = 1.66 minutos (método 1).

20

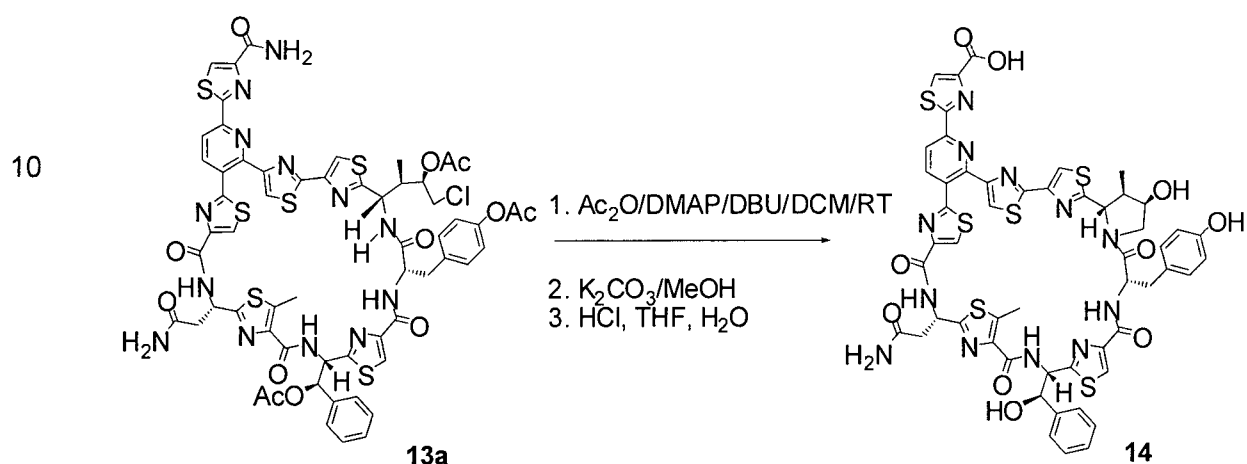
Paso 3:

A una solución de imida de alilo cruda en metanol/dicloro-metano (50 mililitros, 10:1) se agrega 50 uL de LiOH saturado acuoso. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas y se concentra sobre SiO₂. La cromatografía por evaporación

25

instantánea (elución de gradiente: metanol del 0 al 10 por ciento/dicloro-metano + AcOH al 0.1 por ciento) seguida por fase inversa de la cromatografía por evaporación instantánea (elución de gradiente: MeCN del 20 al 60 por ciento/H₂O) proporciona 13 miligramos del **compuesto 14**. LC/MS: [M+H]⁺ 1201, R_t = 1.01 minutos. (método 1).

Esquema 4a:



Síntesis alternativa (esquema 4a):

Pasos 1, 2:

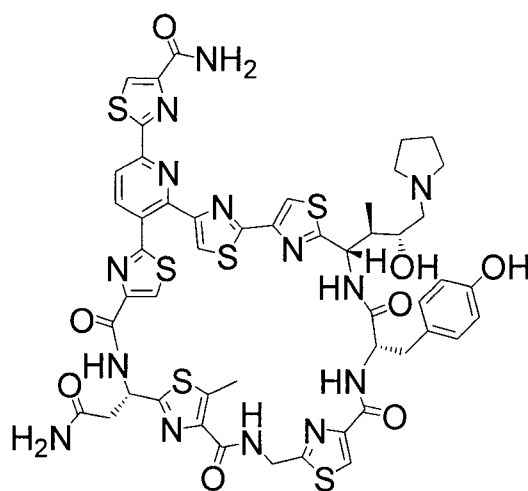
A una mezcla del **compuesto 13a** (9.5 g), DMAP (0.35 g), Ac₂O (7.2 mililitros) en dicloro-metano (300 mililitros) se agrega DBU (8.6 mililitros) y se agita a temperatura ambiente. Cuando la reacción se termina (aproximadamente 8 horas, LC/MS), K₂CO₃ (10 g) y metanol (300 mililitros) se agrega a la mezcla de reacción. Cuando la reacción se termina (aproximadamente 16 horas, LC/MS), la mezcla se concentra al vacío a sequedad (temperatura del baño < 25 °C). Se agrega agua (400 mililitros) y el sólido resultante se filtra a través de un embudo de vidrio fritado y se lava con agua. La torta del filtro se

seca al vacío durante 12 horas para proporcionar 9.2 g del **compuesto 13**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1200, $R_t = 1.22$ minutos (método 13).

Paso 3: Preparación del ácido (**14**):

A 18 gramos del **13** se agrega 94 mililitros de tetrahidrofurano y 3 mililitros de HCl concentrado en una botella de presión. La botella sellada se calienta a 100°C y se agita durante 3 días. Después de enfriar debajo de 35 °C, se agregan 2 mililitros adicionales de HCl concentrado. La botella sellada se calienta a 100°C durante otros dos días y se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se transfiere a un matraz de fondo redondo 500 mililitros y se agregan 40 gramos de gel de sílice. Después de la concentración, el residuo se divide en cuatro porciones. La cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: metanol del 0 al 20 por ciento/dicloro-metano con ácido acético al 1 por ciento) proporciona 12 gramos de **14**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1201, $R_t = 1.14$ minutos (método 13).

Ejemplo 14, Preparación de Pirrolidina (15):

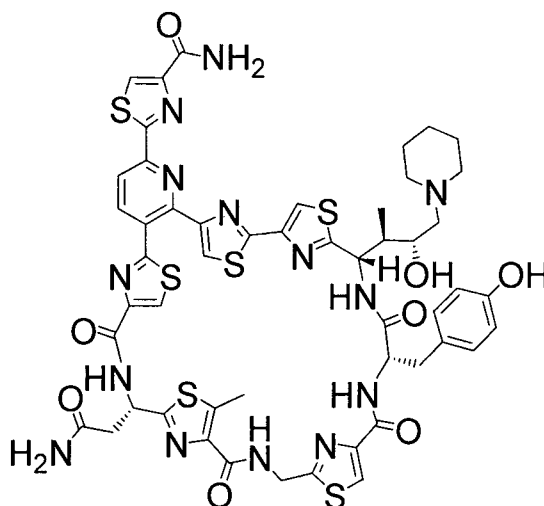


(15)

957

A una suspensión de clorhidrina (**5**, 100 miligramos, 0.081 milimoles) en tetrahidrofurano (15 mililitros) se agrega LiClO₄ (26 miligramos, 0.243 milimoles) y pirrolidina (34 microlitros, 0.405 milimoles). La reacción se agita a 50°C durante 12 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra sobre gel de sílice para la purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: metanol del 0 al 10 por ciento/dicloro-metano + AcOH al 0.1 por ciento) entonces mediante HPLC (acetonitrilo del 30 al 60 por ciento en H₂O + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) proporcionando 2.7 miligramos del **compuesto 15** como la sal de ácido trifluoro-acético. LC/MS: [M+H]⁺ 1165, R_t = 0.67 minutos (método 1).

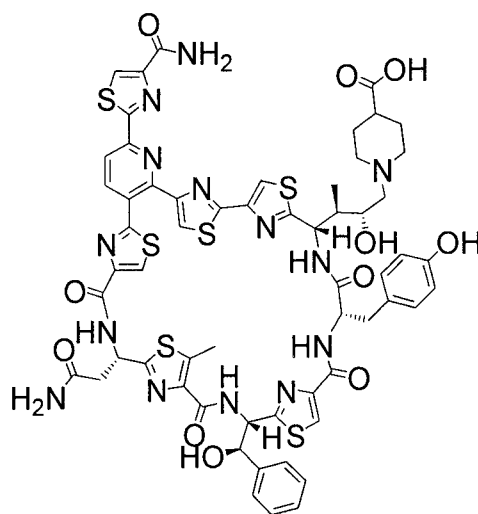
Ejemplo 15, Preparación de Piperidina (16):



(16)

El **compuesto 16** se prepara como se describe en el Ejemplo 14. LC/MS: [M+H]⁺ 1179, R_t = 0.74 minutos (método 1).

254

Ejemplo 16, Preparación de Aminoácido (17):**(17)****Paso 1:**

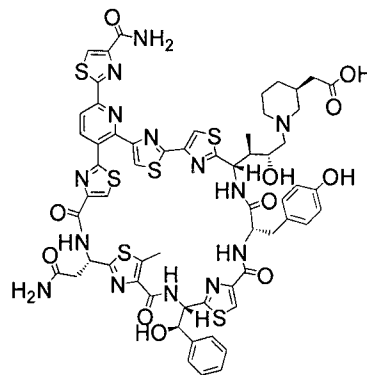
A una suspensión de clorhidrina (**5**, 100 miligramos, 0.081 milimoles) en tetrahidrofurano (15 mililitros) se agregan LiClO₄ (26 miligramos, 0.243 milimoles) y isonipecotato de metilo (12.7 miligramos, 0.089 milimoles). La reacción se agita a 50°C durante 12 horas. El isonipecotato de metilo adicional (11.6 miligramos, 0.081 milimoles) se agrega a la reacción y se continúa agitando durante 48 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra sobre gel de sílice para la purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: MeOH del 0 al 10 por ciento/DCM). LC/MS: [M+H]⁺ 1343, R_t = 0.96 minutos (método 1).

Paso 2:

El material crudo se disuelve en metanol (8 mililitros) y diclorometano (5 mililitros) y NaOH (s, 10 miligramos, 0.243 milimoles) se agrega. La reacción se agita a 30°C durante 12 horas y se enfría a

temperatura ambiente y se concentra sobre gel de sílice para la purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: metanol del 0 al 10 por ciento/dicloro-metano + AcOH al 1 por ciento) seguido por HPLC (30-70 por ciento acetonitrilo en H₂O + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar 3.5 miligramos del **compuesto 17**. LC/MS: [M+H]⁺ 1329, R_t = 0.78 minutos (método 1).

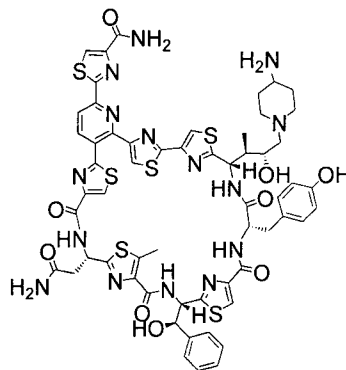
Ejemplo 17, Preparación de Aminoácido (18):



(18)

El **compuesto 18** se prepara como se describe en el Ejemplo 16. LC/MS: [M+H]⁺ 1343, R_t = 0.79 minutos (método 1).

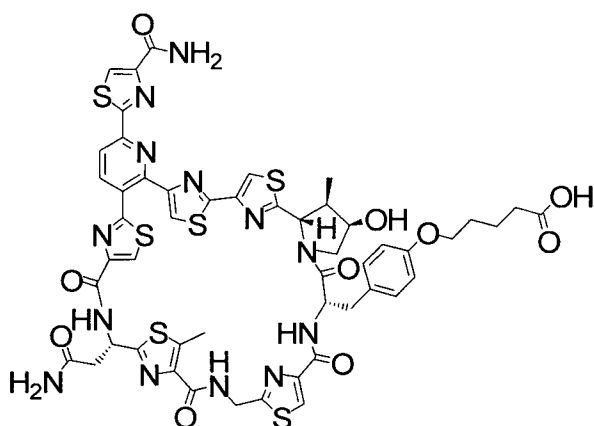
Ejemplo 18, Preparación de Amino-piperidina (19):



(19)

El compuesto 19 se prepara como se describe en el Ejemplo 14. LC/MS: $[M+H]^+$ 1300, R_t = 0.71 minutos (método 1).

Ejemplo 19, Preparación de ácido de pirrolidina (20):

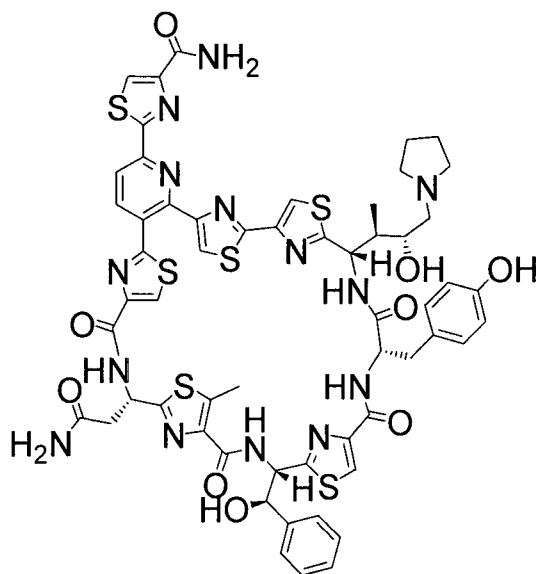


(20)

A una solución de clorhidrina (5, 150 miligramos, 0.121 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (10 mililitros) se agrega K_2CO_3 (25.1 miligramos, 0.182 milimoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces se agrega metil-5-bromo-valerato (47.2 microlitros, 0.242 milimoles) y la reacción se calienta a 35°C durante 2 horas. Se agrega K_2CO_3 (0.242 milimoles) y metil-5-bromo-valerato (47.2 microlitros, 0.242 milimoles) adicionales, y la reacción se agita durante 16 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se agrega H_2O (60 mililitros). El precipitado resultante se filtra y se seca al vacío. El material crudo se disuelve en metanol (16 mililitros) y H_2O (4 mililitros). Se agrega NaOH (s, 19.3 miligramos, 0.484 milimoles) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se concentra sobre gel de sílice para la purificación mediante cromatografía por

evaporación instantánea (elusión de gradiente: metanol del 0 al 10 por ciento/dicloro-metano + AcOH al 0.1 por ciento) seguido por HPLC (acetonitrilo del 35 al 70 por ciento en H₂O + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar 11 miligramos del compuesto 20. LC/MS: [M+H]⁺ 1194, R_t = 0.97 minutos (método 1).

Ejemplo 20, Preparación de Pirrolidina (21):



(21)

Paso 1:

A una suspensión de clorhidrina (5, 500 miligramos, 0.404 milimoles) en metanol (50 mililitros) se agrega exceso de LiOH saturado acuoso (1 mililitro), y la reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentra sobre gel de sílice y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: MeOH del 0 al 10 por ciento/DCM) para proporcionar 450 miligramos de epóxido 6. LC/MS: [M+H]⁺ 1200, R_t 1.12 minutos (método 1).

A una suspensión del epóxido (**6**, 150 miligramos, 0.125 milimoles) en EtOH (20 mililitros) se agrega exceso de pirrolidina (> 10 equivalentes) y la reacción se calienta a 70°C durante 16 horas.

10

Ejemplo 21, Preparación de Triacetato (22):



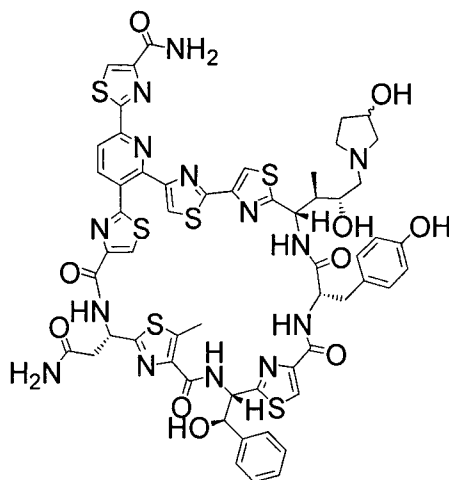
20

25

sílice y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: MeOH del 0 al 5 por ciento/DCM) para proporcionar 6.6 miligramos del **compuesto 22**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1327, $R_t = 1.36$ minutos (método 1).

5 **Ejemplo 22, Preparación de Pirrolidin-alcohol (23):**

10



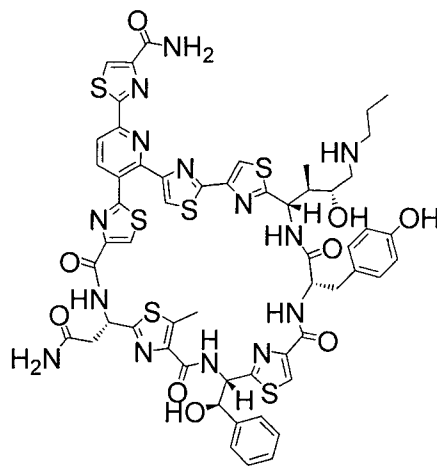
(23)

15

El compuesto 23 se prepara como se describe en el Ejemplo 16. LC/MS: $[M+H]^+$ 1287, $R_t = 0.69$ minutos (método 1).

Ejemplo 23, Preparación de Propil-amina (24):

20

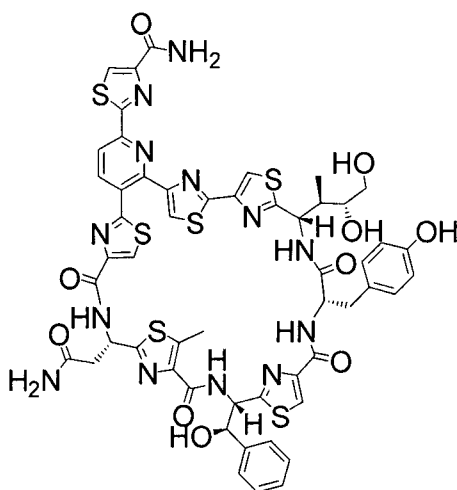


25

(24)

10

Ejemplo 24, Preparación de Diol (25):



20

25

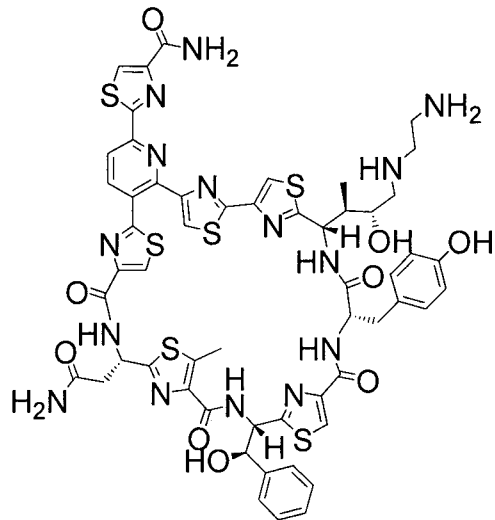
261

ciento en H₂O con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar 20 miligramos del **compuesto 25**. LC/MS: [M+H]⁺ 1218, R_t = 0.89 minutos (método 1).

Ejemplo 25, Preparación de Diamina (26):

5

10



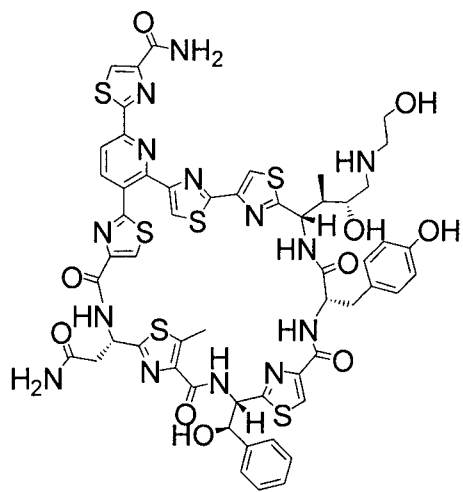
(26)

El compuesto 26 se prepara como se describe en el Ejemplo 23. LC/MS: [M+H]⁺ 1260, R_t = 0.67 minutos (método 1).

15

Ejemplo 26, Preparación de Amina (27):

20



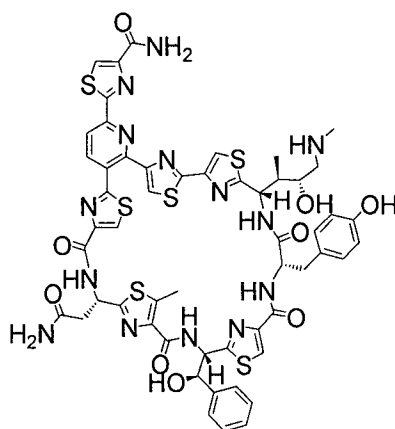
25

(27)

262

El compuesto 27 se prepara como se describe en el Ejemplo 23. LC/MS: $[M+H]^+$ 1261, $R_t = 0.69$ minutos (método 1).

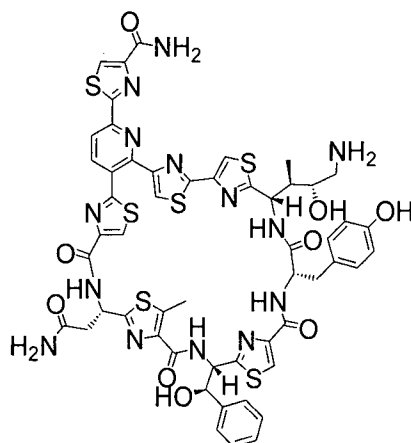
Ejemplo 27, Preparación de Amina (28):



(28)

El compuesto 28 se prepara como se describe en el Ejemplo 23. LC/MS: $[M]$ 1230, $R_t = 0.53$ minutos (método 1).

Ejemplo 28, Preparación de Amina (29):



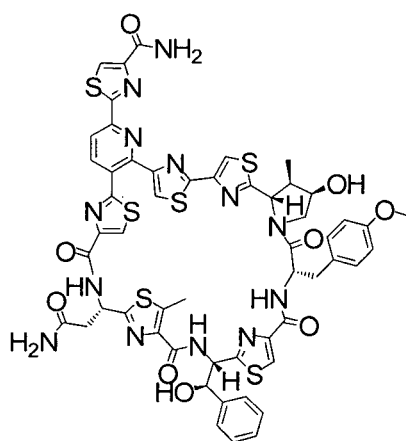
(29)

A una suspensión de epóxido (6, 200 miligramos, 0.167 milimoles) en EtOH (20 mililitros) se agrega solución de hidróxido de amonio en H_2O (1:1, 1.2 mililitros). La reacción se calienta a $60^\circ C$ en

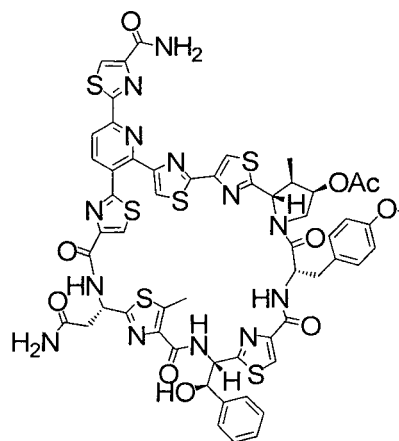
26

un tubo sellado durante 18 horas. Se agrega hidróxido de amonio solución (2 mililitros) adicional, y la reacción se calienta a 70°C durante 12 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: metanol del 0 al 10 por ciento/dicloro-metano + NH₄OH al 0.1 por ciento) seguido por HPLC (acetonitrilo del 25 al 60 por ciento en H₂O con 0.1 por ciento NH₄OH) proporcionando 21 miligramos del **compuesto 29**. LC/MS: [M+H]⁺ 1217, R_t = 0.66 minutos (método 1).

Ejemplo 29, Preparación de Metil-éteres (30, 31):



(30)



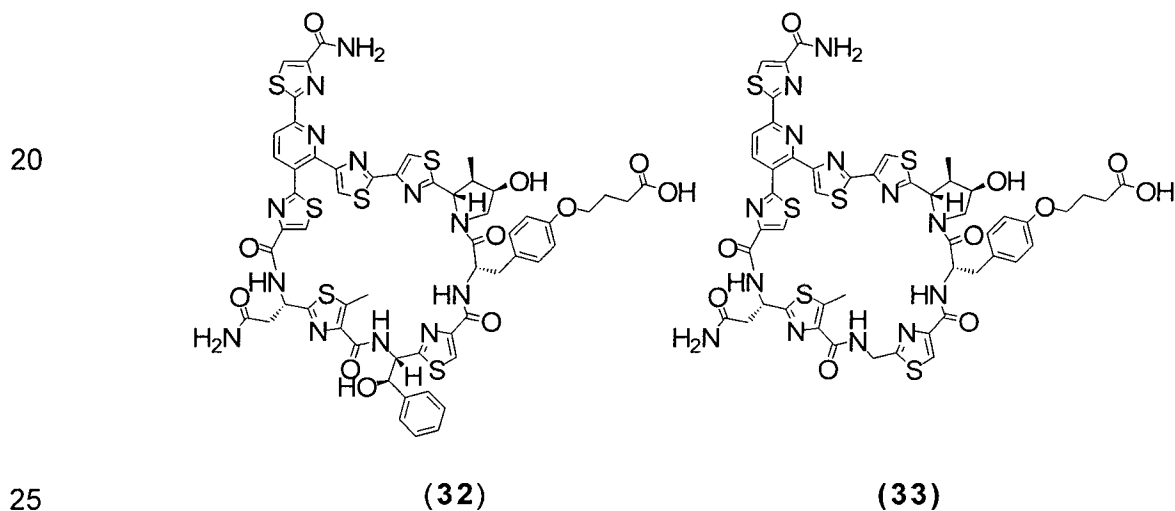
(31)

A una solución de pirrolidina (13, 214 miligramos) en N,N-dimetil-formamida (7 mililitros) se agrega bicarbonato de cesio (103 miligramos, 0.316 milimoles), y Mel (10 µL, 0.16 milimoles). La reacción lentamente progresa hasta completar 50 por ciento (LC/MS), y se enfría a 0°C y se almacena durante 12 horas. Calentando hasta 40°C no se observa reacción adicional. Se agrega agua (20 mililitros) y se filtra el precipitado blando resultante. El

264

sólido blanco crudo, entonces, se vuelve a sujetar a las condiciones anteriores (completo al 85 por ciento mediante LC/MS). Se agrega agua (20 mililitros) a la mezcla de reacción, y se filtra el precipitado resultante. El exceso de yodo-metano se remueve a partir la mezcla
5 cruda al vacío. A una solución del metil-éter crudo en N,N-dimetil-formamida (7 mililitros) se agrega anhídrido acético (200 μ L, >100 equivalentes) y DMAP (cat). La mezcla de reacción se agota durante 12 horas. Se agrega piridina (2 mililitros) a la mezcla de reacción, y la reacción se agita 1 hora. Se agrega agua (20 mililitros), y el
10 precipitado blanco resultante se filtra. El producto se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: MeOH del 0 al 10 por ciento/DCM), luego HPLC (acetonitrilo del 40 al 70 por ciento/agua + NH_4OH al 0.1 por ciento) por separado para proporcionar los **compuestos 30 y 31**. El
15 **compuesto 30**, LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1214, R_t = 1.2 minutos (método 1). El **compuesto 31**, LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1256, R_t = 1.3 minutos (método 1).

Ejemplo 31, Preparación de ácidos (32, 33):



26

Paso 1:

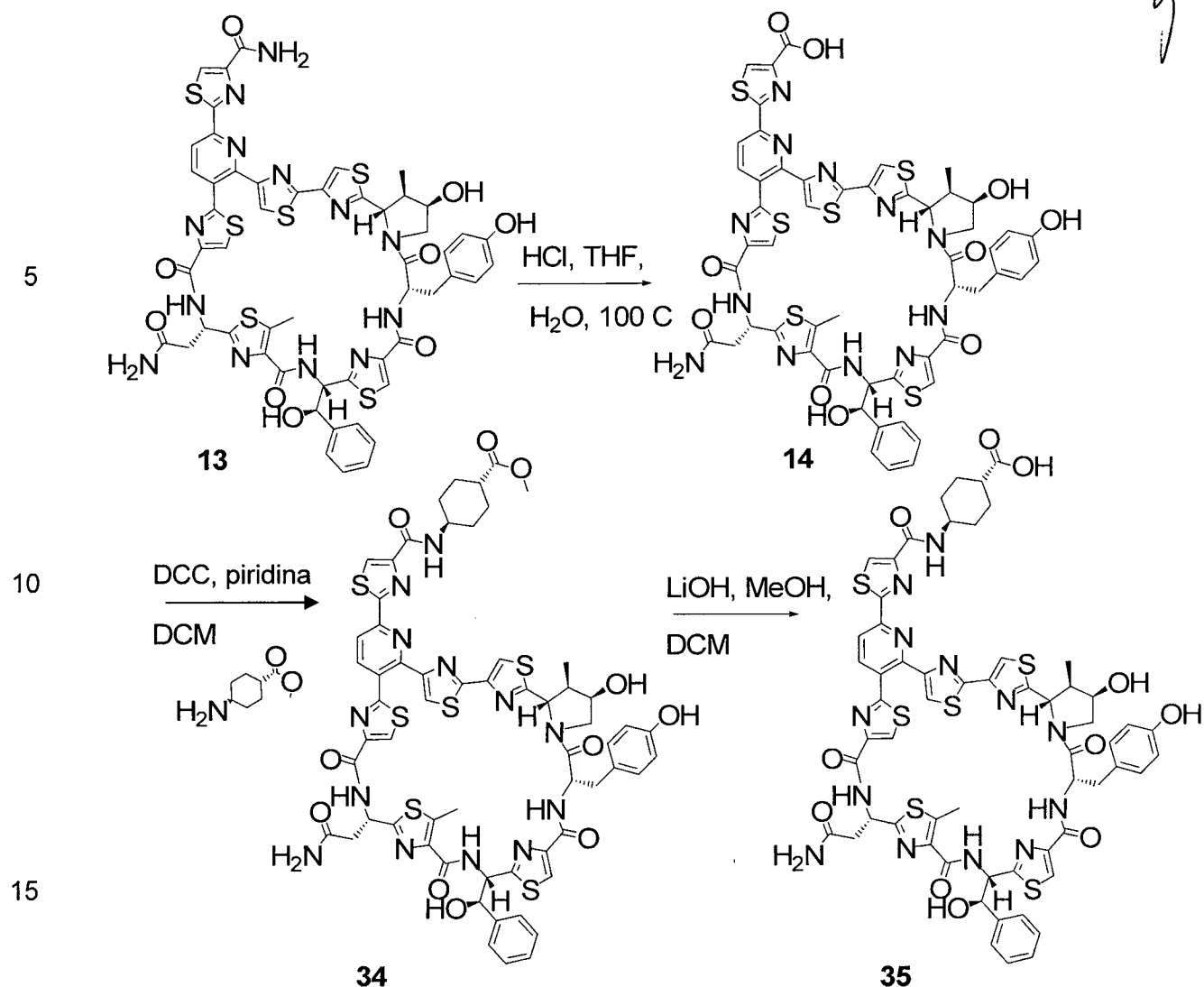
A una solución de pirrolidina (**13**, 150 miligramos, 0.125 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros) se agrega carbonato de cesio (50 miligramos, >100 equivalentes) y metil-éster
5 del ácido 4-bromo-butírico (10 μ L, >10 equivalentes). La reacción se agita a 35°C durante 48 horas. Se agrega agua (20 mililitros) y se filtra el precipitado.

Paso 2:

A una solución del éter precipitado a partir del paso 1 en una
10 1:1:1 solución de tetrahidrofurano/MeOH/agua (40 mililitros) se agrega LiOH acuoso (4 N, 0.5 mililitros, >100 equivalentes). Se agrega cloruro de amonio (2 mililitros, saturado acuoso) para apagar la reacción, y la mezcla se concentra sobre gel de sílice. La mezcla
15 cruda se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: MeOH del 0 al 10 por ciento/DCM) por separado para proporcionar los **compuestos 32 y 33**. Entonces el **compuesto 32** se vuelve a purificar mediante HPLC (método 6) para proporcionar un sólido blanco. LC/MS: [M+H]⁺ 1286, R_t = 0.99 minutos (método 1). Además el **compuesto 33** se purifica mediante
20 HPLC (método 1) para proporcionar un sólido blanco. LC/MS: [M] 1179, R_t = 0.95 minutos (método 1).

Esquema 5, Preparación de Amidas 34, 35

36



Paso 1:

A una suspensión de pirrolidina **13** (100 miligramos, 0.0833 milimoles) en tetrahidrofurano (5 mililitros) en un tubo sellado reforzado con vidrio se agrega HCl acuoso concentrado (12 M, 100 uL). La suspensión se sonica durante 5 minutos y se sella. La mezcla se calienta a 100°C y se agita durante 12 horas. La mezcla se monta sobre SiO₂ y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: MeOH del 0 al 10 por

ciento/DCM), la cual proporciona 70 miligramos del ácido **14**.

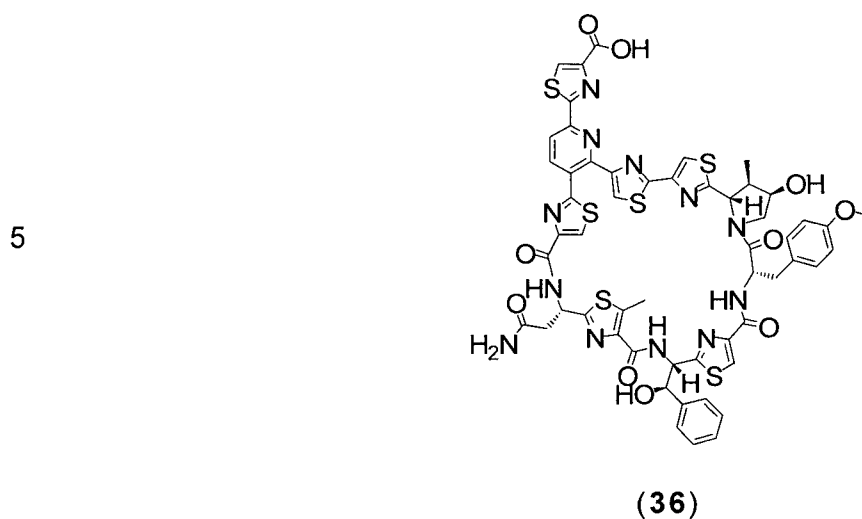
Paso 2:

A una solución del ácido **14** (70 miligramos, 0.0583 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros) se agrega *N, N'*-diciclohexil-carbodi-imida (92 miligramos, 0.1746 milimoles, inmovilizado sobre poli-
5 estireno, 1.9 milimoles/gramo), clorhidrato de metil-éster del ácido trans-4-amino-ciclohexil-carboxílico (14 miligramos, 0.0873 milimoles), y piridina (30 uL). De una manera alternativa, se pueden utilizar TBTU, HATU, y otras condiciones de acoplamiento de
10 aminoácido, en la reacción de acoplamiento. La reacción se agita durante 12 horas y se monta sobre SiO₂. La cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: MeOH del 0 al 10 por ciento/DCM) proporciona 25 miligramos de la amida **34**. LC/MS: [M+H]⁺ 1340, R_t = 1.43 minutos (método 1).

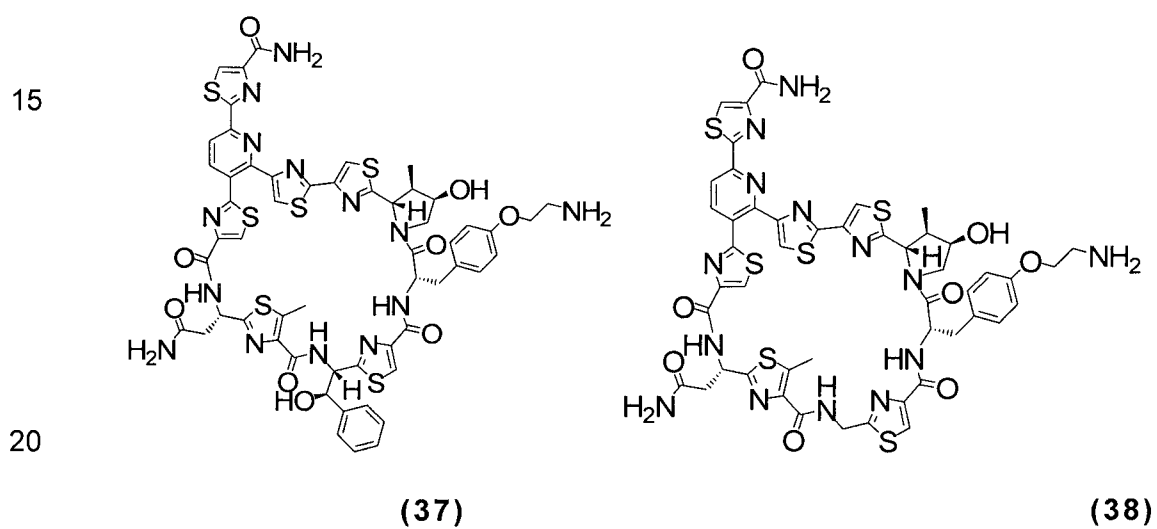
15 Paso 3:

A una solución de amida **34** (25 miligramos, 0.0089 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros) y metanol (5 mililitros) se agrega LiOH (50 microlitros, solución saturada acuosa). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 horas y se monta sobre SiO₂ y se
20 filtra a través de un tampón de SiO₂ (10 por ciento metanol/dicloro-metano + AcOH al 0.1 por ciento) lo cual da como resultado la recuperación de 18 miligramos del ácido crudo. El ácido crudo se purifica entonces mediante TLC de preparación (MeOH al 10 por ciento/DCM), lo cual proporciona 8 miligramos del ácido **35**. LC/MS:
25 [M+H]⁺ = 1326, R_t = 1.17 minutos (método 1).

268

Ejemplo 33, Preparación del ácido (36):

10 El compuesto 36 se prepara como se describe en el esquema 5 y el Ejemplo 29. LC/MS: $[M+H]^+$ 1215, R_t = 1.24 minutos (método 1).

Ejemplo 34, Preparación de Aminas (37, 38):**Paso 1:**

A una solución del pirrolidina (13, 300 miligramos, 0.20 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (10 mililitros) a 0°C se agrega 25 2-(boc-amino) bromuro de etilo (224 miligramos, 1.0 milimoles)

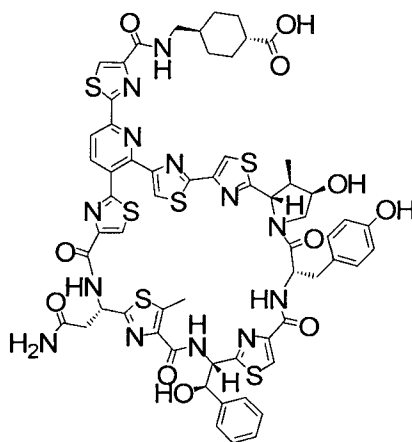
969

entonces Cs_2CO_3 (800 miligramos, 2.5 milimoles). La reacción se
deja calentar a RT. Se agrega el exceso de Cs_2CO_3 (800 miligramos,
2.5 milimoles) y 2-(boc-amino) bromuro de etilo (224 miligramos, 1.0
milimoles). Se agrega agua (100 mililitros) y los productos se
5 recuperan mediante filtración.

Paso 2:

A una solución de la amina protegida por Boc cruda
(contaminada con el subproducto de la eliminación de benzaldehído)
en dicloro-metano (30 mililitros) se agrega ácido trifluoro-acético (5
10 mililitros). Después de completar la desprotección, la mezcla se
concentra sobre gel de sílice y se purifica mediante cromatografía
por evaporación instantánea (elusión de gradiente MeOH del 0 al 10
por ciento/DCM, luego NH_4OH al 2 por ciento, en MeOH al 15 por
ciento/dicloro-metano.). La purificación final se lleva a cabo
15 mediante HPLC proporcionando el **37**, LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1243, R_t = 0.8
minutos (método 1), y **38**, LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1137, R_t = 0.7 minutos
(método 1).

Ejemplo 35, Preparación del ácido (39):

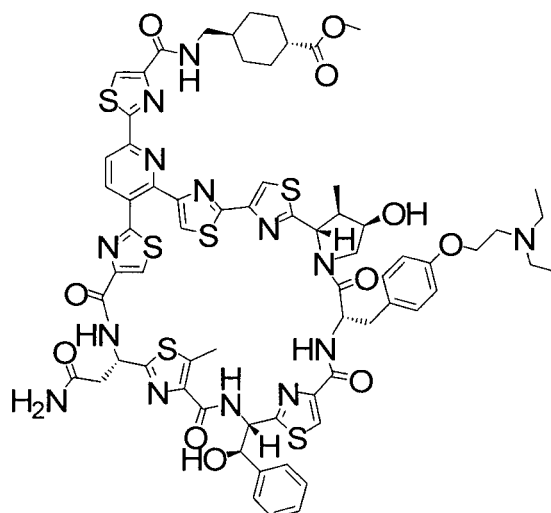


(39)

El compuesto **39** se prepara como se describe en el esquema

5. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1341, $R_t = 1.1$ minutos (método 1).

Ejemplo 36, Preparación de Amino-éster (40):

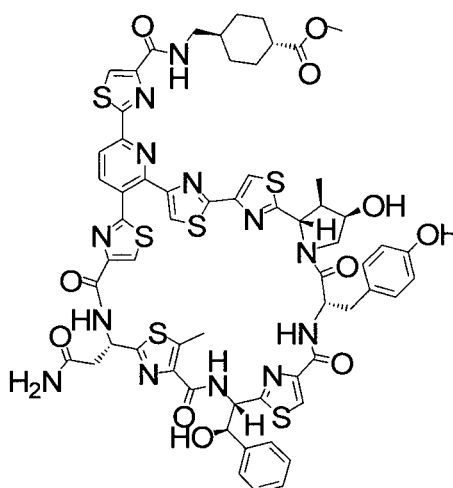


(40)

El compuesto 40 se prepara como se describe en el esquema

5 y el Ejemplo 34. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1454, $R_t = 1.1$ minutos (método 1).

Ejemplo 37, Preparación de éster (41):



25

(41)

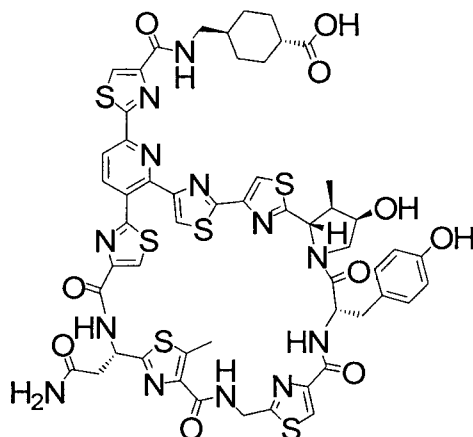
El compuesto 41 se prepara como se describe en el esquema

5. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1355, $R_t = 1.3$ minutos (método 1).

Ejemplo 38, Preparación del ácido (42):

5

10



(42)

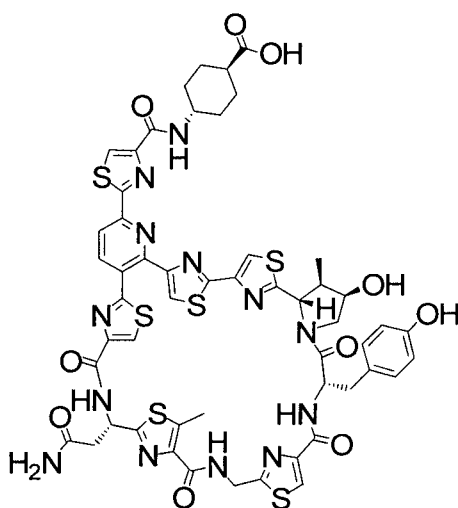
El compuesto 42 se prepara como se describe en el esquema

5. LC/MS: $[M+H]^+$ 1234, $R_t = 1.05$ minutos (método 1).

15

Ejemplo 39, Preparación del ácido (43):

20



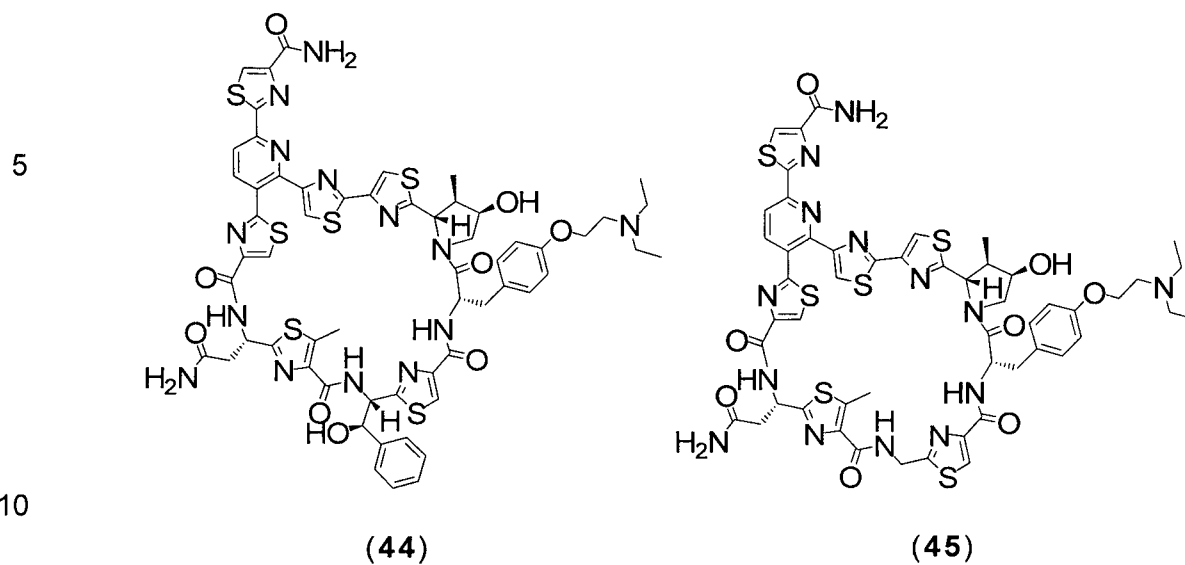
(43)

25

El compuesto 43 se prepara como se describe en el esquema

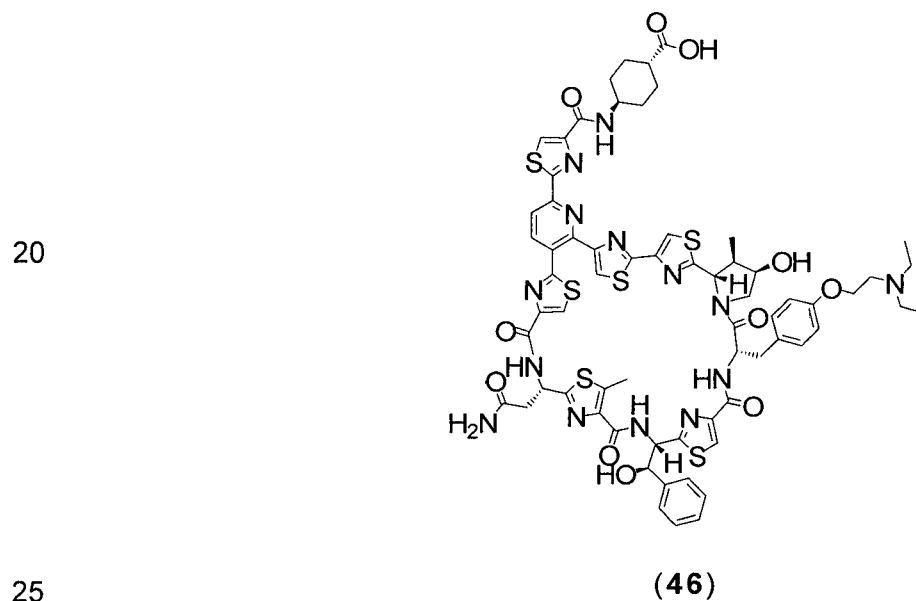
5. LC/MS: $[M+H]^+$ 1220, $R_t = 0.98$ minutos (método 1).

Ejemplo 40, Preparación de aminas (44, 45):



Los **Compuestos 44, 45** se preparan como se describe en el **Ejemplo 34**. El **compuesto 44**: LC/MS $[M+H]^+$ 1299, $R_t = 0.9$ minutos (método 1) El **compuesto 45**: LC/MS $[M+H]^+$ 1193, $R_t = 0.8$ minutos (método 1).

Ejemplo 41, Preparación de aminoácido (46):



5

10



15

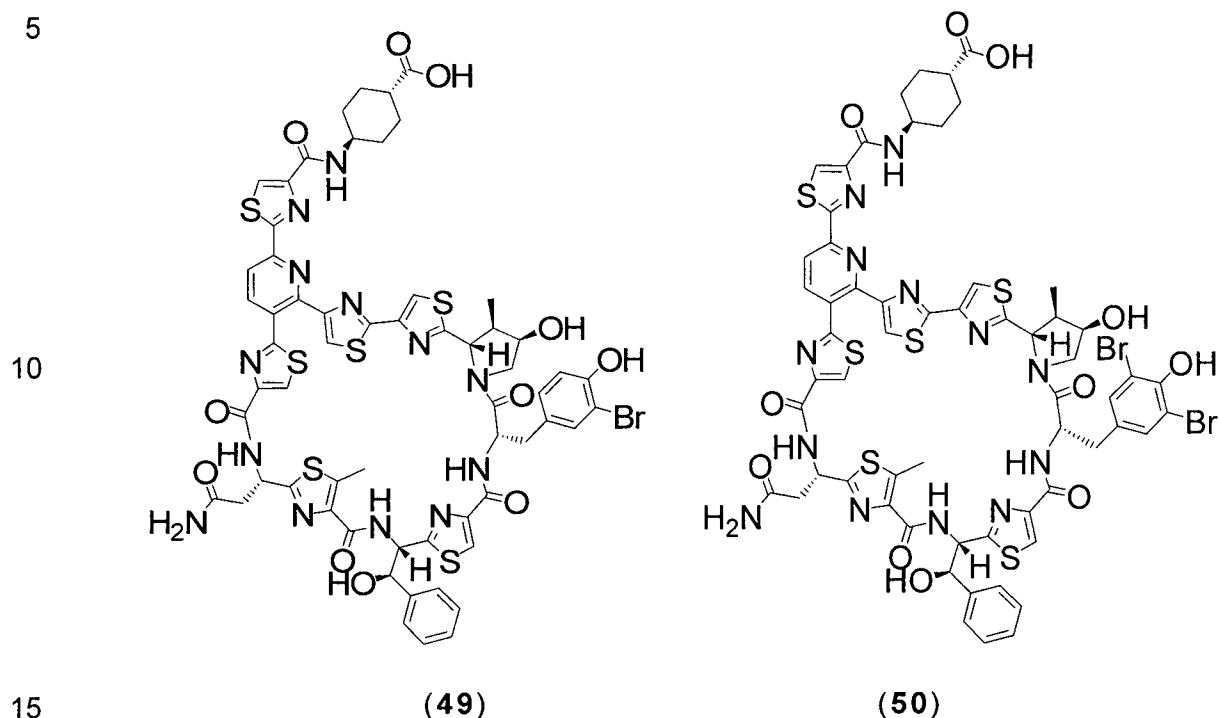
20



25

El **compuesto 48** se prepara como se describe en el esquema 5 y en el **Ejemplo 34**. LC/MS: [M] 1418, $R_t = 0.96$ minutos (método 1).

Ejemplo 44, Preparación de Bromo-ácidos (**49**, **50**):



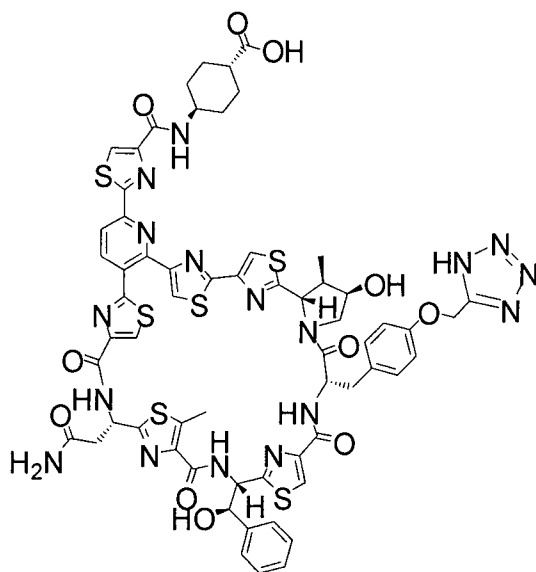
Paso 1:

A una suspensión de éster en tetrahidro-furano sonicada a -78°C (100 miligramos del **compuesto 34** en 10 mililitros tetrahidro-furano) se agrega 100 μL de bromo solución (preparado mediante la adición de 20 μL bromo a 1 mililitro de DCM). La reacción se monitorea mediante LC/MS, y se apaga a -78°C mediante la adición de 1 gramo de SiO_2 . Los solventes se remueven al vacío y el material crudo se eluye con 10 por ciento metanol en dicloro-metano. El material crudo (una mezcla de productos mono y di-brominados) se lleva a cabo sin mayor purificación.

S
24

Paso 2:

A una solución de los productos de brominación crudos (20 mililitros, 1:1 DCM/MeOH) se agrega LiOH (1 mililitro, solución saturada acuosa). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 horas y se concentra sobre SiO₂ y se eluye con 10 por ciento metanol en dicloro-metano + AcOH al 1 por ciento. Los productos se purifican mediante HPLC (elusión de gradiente: MeCN del 55 por ciento al 65 por ciento/H₂O + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). El **compuesto 49**: LC/MS: [M+3H]⁺ 1406, R_t = 1.17 minutos (método 1). El **compuesto 50**: LC/MS: [M+5H]⁺ 1486, R_t = 1.22 minutos (método 1).

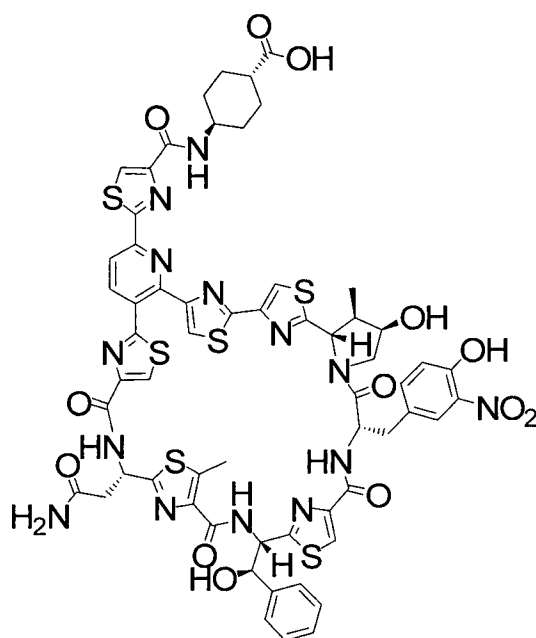
Ejemplo 45, Preparación de Tetrazol (51):

(51)

El **compuesto 51** se prepara como se describe en el esquema 5 y en el **Ejemplo 34**. LC/MS: [M+3H]⁺ 1410, R_t = 0.86 minutos (método 1).

22

Ejemplo 46, Preparación de Nitro-ácido (52):



(52)

Paso 1:

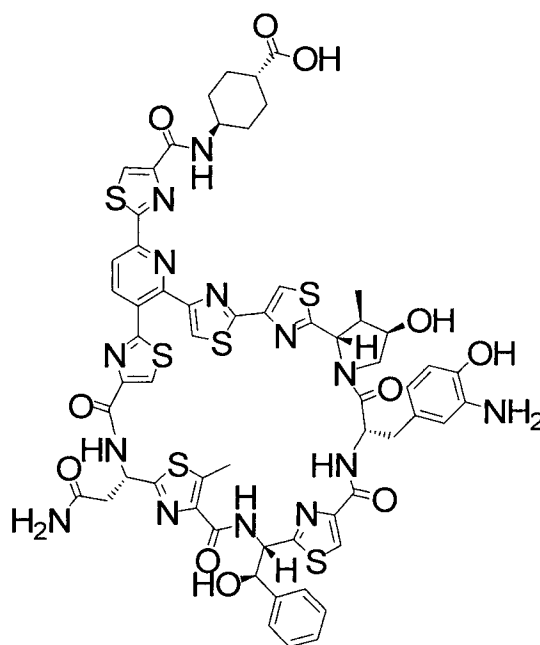
A una solución del éster (**34**, 200 miligramos) en AcOH (5 mililitros) se agrega 300 uL de ácido nítrico al 60 por ciento. La reacción se agita durante 20 minutos, se agrega 1 mililitro de solución de bicarbonato saturada acuosa, y 1 gramo de SiO₂. Los solventes se remueven al vacío, y el producto crudo se eluye a través de un tapón de sílice corto con metanol al 10 por ciento en dicloro-metano. Los solventes se remueven al vacío y el nitro-éster crudo se toma sin mayor purificación.

Paso 2:

Se disuelven 100 miligramos del nitro-éster crudo en metanol/dicloro-metano (5mL, 1:1) y se agrega solución de LiOH saturada acuosa (150 uL). Después de 5 horas, se agrega 1 gramo

de SiO₂ y se remueven los solventes al vacío. La mezcla cruda se eluye a través de un tapón de sílice corto con 10 por ciento metanol en dicloro-metano + AcOH al 1 por ciento. Los solventes se remueven al vacío y el nitro-ácido crudo se purifica mediante HPLC (elusión de gradiente: MeCN del 55 por ciento al 80 por ciento/H₂O + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). LC/MS: [M+2H]⁺ 1372, R_t = 1.16 minutos (método 1).

Ejemplo 47, Preparación de Anilina-ácido (53):



(53)

Paso 1:

A una solución (10 mililitros dicloro-metano/MeOH, 1:1) del nitro-éster (como se prepara en el Ejemplo 46) se agregan 100 miligramos de Pd/C (al 10 por ciento). La suspensión se evacua de gases disueltos y se rellena con hidrógeno por medio de un globo (3 veces). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 48

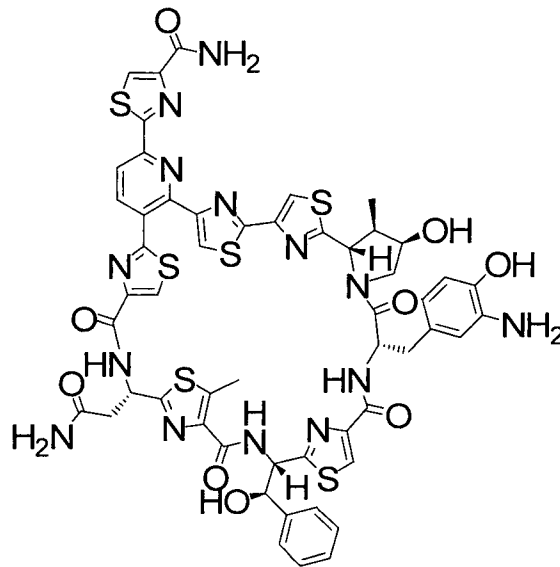
22

horas y se monitorea mediante LC/MS. La mezcla, entonces, se filtra a través de un cojín de Celite (MeOH al 10 por ciento/DCM) y el sólido blanco resultante se toma para el siguiente paso sin mayor purificación.

5 Paso 2:

El éster crudo se disuelve en 10 mililitros de metanol/dicloro-
metano (2:1) y se agrega LiOH (150 uL, solución saturada acuosa).
Después de 5 horas de agitación a temperatura ambiente, la reacción
se concentra sobre SiO₂ y se eluye a través de un tapón de sílice
10 corto con metanol al 10 por ciento/dicloro-metano + AcOH al 1 por
ciento. El material crudo se purifica entonces mediante HPLC
(elución de gradiente: MeCN del 20 al 60 por ciento/H₂O + ácido
trifluoro-acético al 0.1 por ciento). LC/MS: [M+3H]⁺ 1343 (método 1),
R_t = 11.86 minutos (LC).

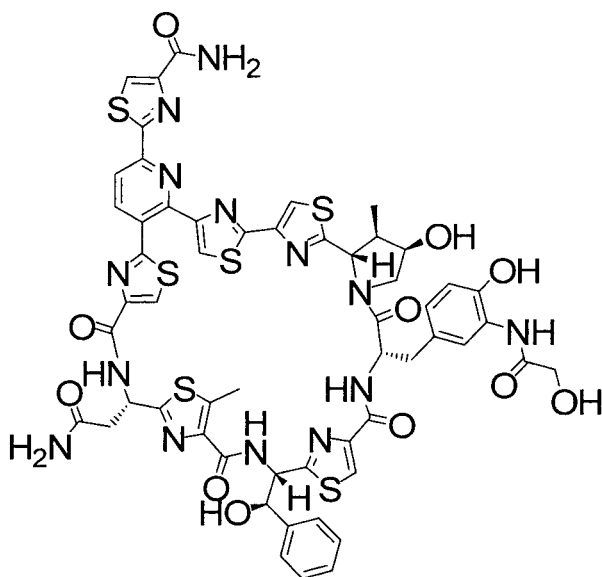
15 **Ejemplo 48, Preparación de Anilina (54):**



(54)

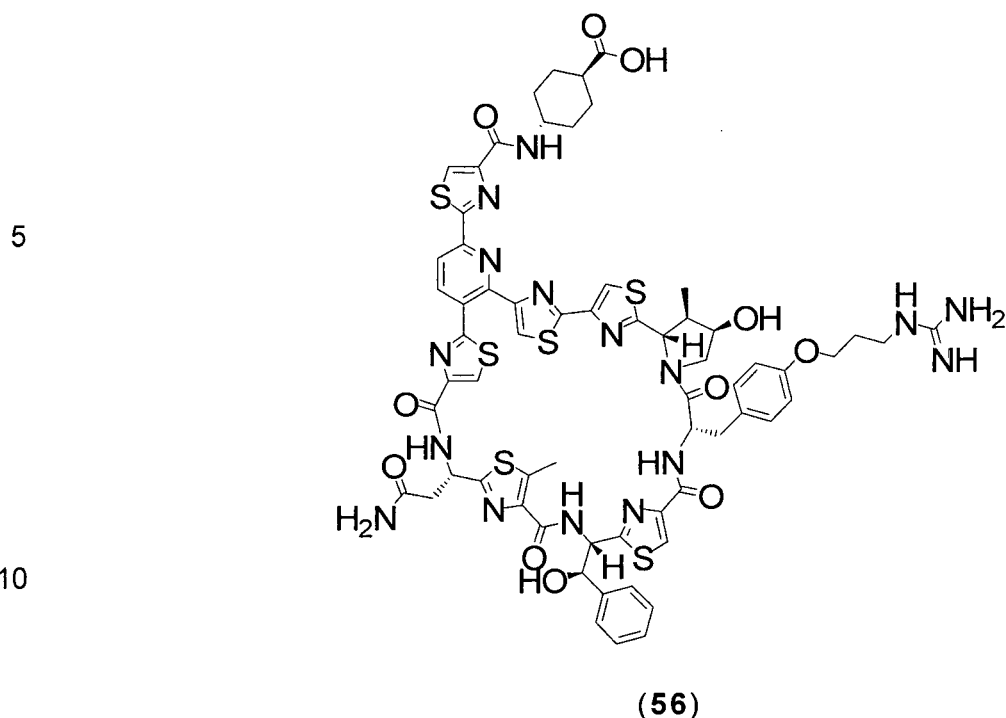
El **compuesto 54** se prepara a partir de pirrolidina **13** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo **47**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1215, R_t = 1.07 minutos (método 1).

Ejemplo 49, Preparación de Alcohol (**55**):



(55)

El **compuesto 55** se prepara a partir del **compuesto 54** disolviendo la anilina en piridina (200 miligramos en 10 mililitros) y agregando 100 miligramos de TBTU y 25 miligramos de ácido glicólico. La reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y se concentra sobre SiO_2 . El alcohol crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente metanol del 0 al 10 por ciento en DCM), y luego HPLC (elusión de gradiente: MeCN del 35 al 55 por ciento en H_2O + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). LC/MS: $[M+H]^+$ 1273, R_t = 1.02 minutos (método 1).

Ejemplo 50, Preparación de Guanidina-ácido (56):**Paso 1:**

A una solución del **compuesto 34** (1.0 gramos, 0.75 milimoles) en DCM/DMF (5:1, 120 mililitros) se agrega anhídrido acético (0.5 mililitros, 10 equivalentes) y DMAP (cat.). Se remueve el dicloro-
metano al vacío, y el producto se precipita después de la adición de agua (400 mililitros) para dar el Intermediario triacetato como un sólido color naranja (780 miligramos). El triacetato se disuelve en
dicloro-metano (2 mililitros). Se agrega metanol (20 mililitros), seguida por HCl (100 μ L, concentrado). La reacción se concentra sobre gel de sílice, y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente MeOH del 0 al 5 por
ciento/DCM) para proporcionar una mezcla de diacetato y material
agitado (1:1, 400 miligramos). $[M+H]^+$ 1424, R_t = 1.44 (método 1).

40

Paso 2:

A una solución del diacetato (600 miligramos, 0.42 milimoles) en N,N-dimetil-formamida se agrega bromuro de 3-(Boc-amino)-propilo (1.0 gramos, 4.22 milimoles) y carbonato de cesio (1.4 gramos, 4.22 milimoles). La reacción se agita durante 12 horas. La mezcla se concentra sobre gel de sílice y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente MeOH del 0 al 10 por ciento/DCM). A una solución de esta mezcla cruda en dicloro-
10 metano (20 mililitros) se agrega anhídrido acético (0.5 mililitros, >100 equivalentes) y DMAP (cat). La solución se concentra y se coloca al vacío proporcionando el boc-amino-diacetato.

Paso 3:

A una solución del Intermediario boc-amino-diacetato en dicloro-metano (10 mililitros) se agrega ácido trifluoro-acético (1 mililitro). Después de 1 hora la solución se concentra sobre gel de sílice y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente MeOH del 0 al 10 por ciento/DCM) para proporcionar amino-diacetato (200 miligramos).

Paso 4:

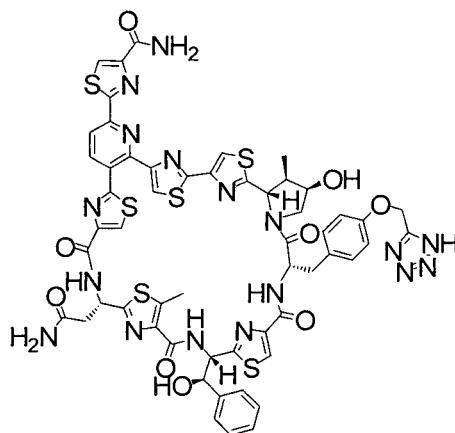
20 A una solución de amino-diacetato (200 miligramos, 0.14 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros) se agrega DIEA (0.5 mililitros) y monoclóhidrato de 1-amidino-pirazol (120 miligramos, 1.1 milimoles). Después de que se completa la reacción, se agregan dicloro-metano (10 mililitros), metanol (10 mililitros), agua (3
25 mililitros) y LiOH (4 mililitros). La solución se concentra sobre gel de

38

sílice y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente MeOH del 0 al 10 por ciento/DCM), HPLC, luego cromatografía de capa delgada de preparación (MeOH al 10 por ciento/DCM). LC/MS: $[M+H]^+$ 1425, $R_t = 0.82$ (método 1).

5 **Ejemplo 51, Preparación de Tetrazol (57):**

10



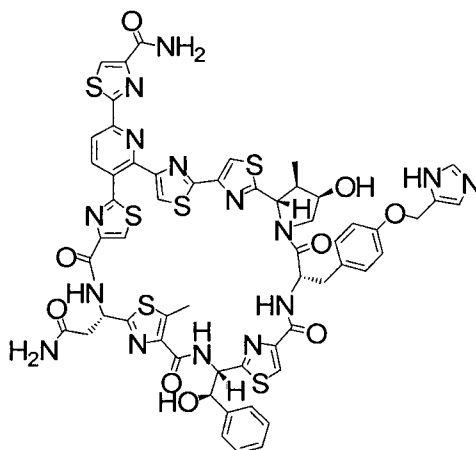
33

El **compuesto 58** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 34. LC/MS: $[M+H]^+$ 1313, $R_t = 1.00$ (método 1).

Ejemplo 53, Preparación de Imidazol (59):

5

10



(59)

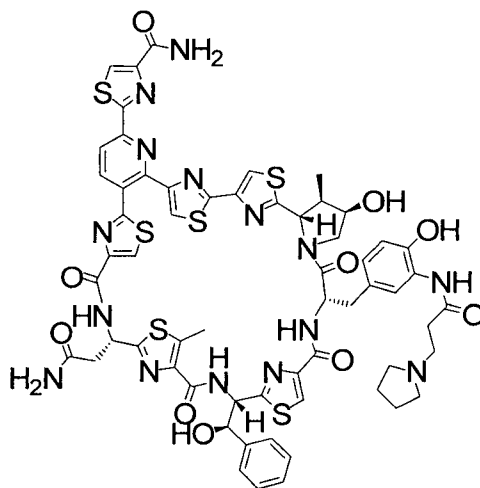
El **compuesto 59** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 34. LC/MS: $[M+H]^+$ 1280, $R_t = 0.92$ (método 1).

15

Ejemplo 54, Preparación de Pirrolidina (60):

20

25



(60)

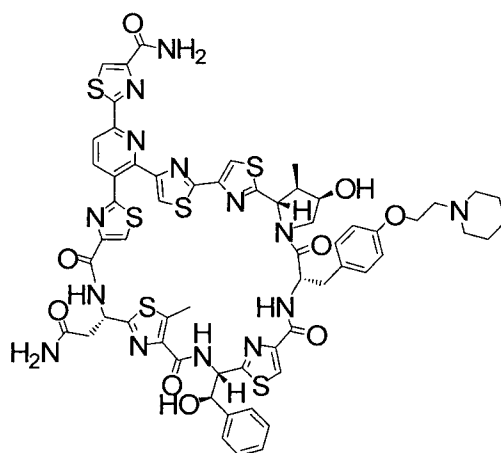
284

El **compuesto 60** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 49. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1341, $R_t = 0.91$ (método 1).

Ejemplo 55, Preparación de Piperidina (61):

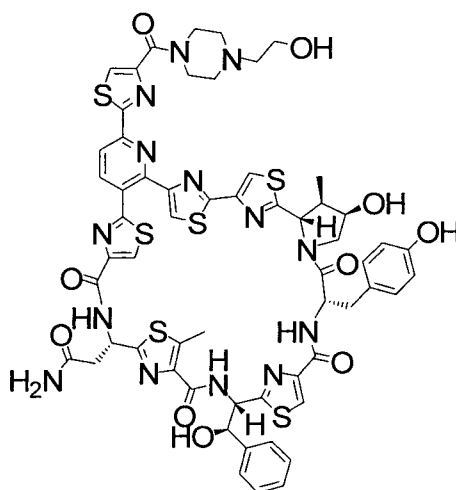
5

10



A una solución del **compuesto 14** (300 miligramos, 0.25 milimoles) en piridina (10 mililitros) se agrega clorhidrato de piperazina (108 miligramos, 1.25 milimoles) y TBTU (160 miligramos, 0.50 milimoles). La solución se agita durante 12 horas, entonces se concentra sobre gel de sílice y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente metanol del 0 al 20 por ciento/dicloro-metano con NH_4OH al 1 por ciento). La purificación final mediante HPLC proporciona el **compuesto 62**. LC/MS: $[\text{M}+2\text{H}]^+$ 1270, $R_t = 0.85$ minutos (método 1).

Ejemplo 57, Preparación de Amina (63):

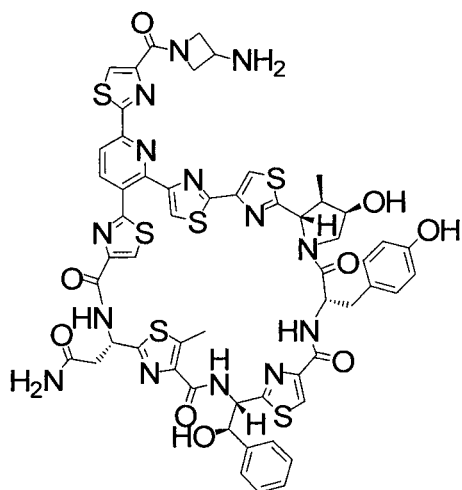


(63)

El **compuesto 63** se prepara como se describe en el Ejemplo 56. LC/MS: $[\text{M}+2\text{H}]^+$ 1314, $R_t = 0.92$ minutos (método 1).

Ejemplo 58, Preparación de Amina (64):

5



10

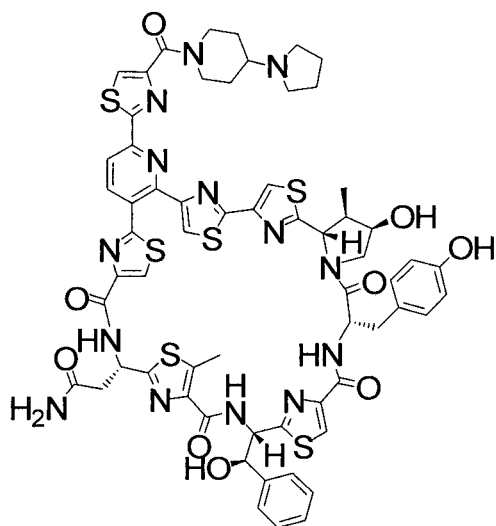
(64)

El **compuesto 64** se prepara como se describe en el Ejemplo 56. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1256, R_t = 1.1 minutos (método 1).

15

Ejemplo 59, Preparación de Amina (65):

20



25

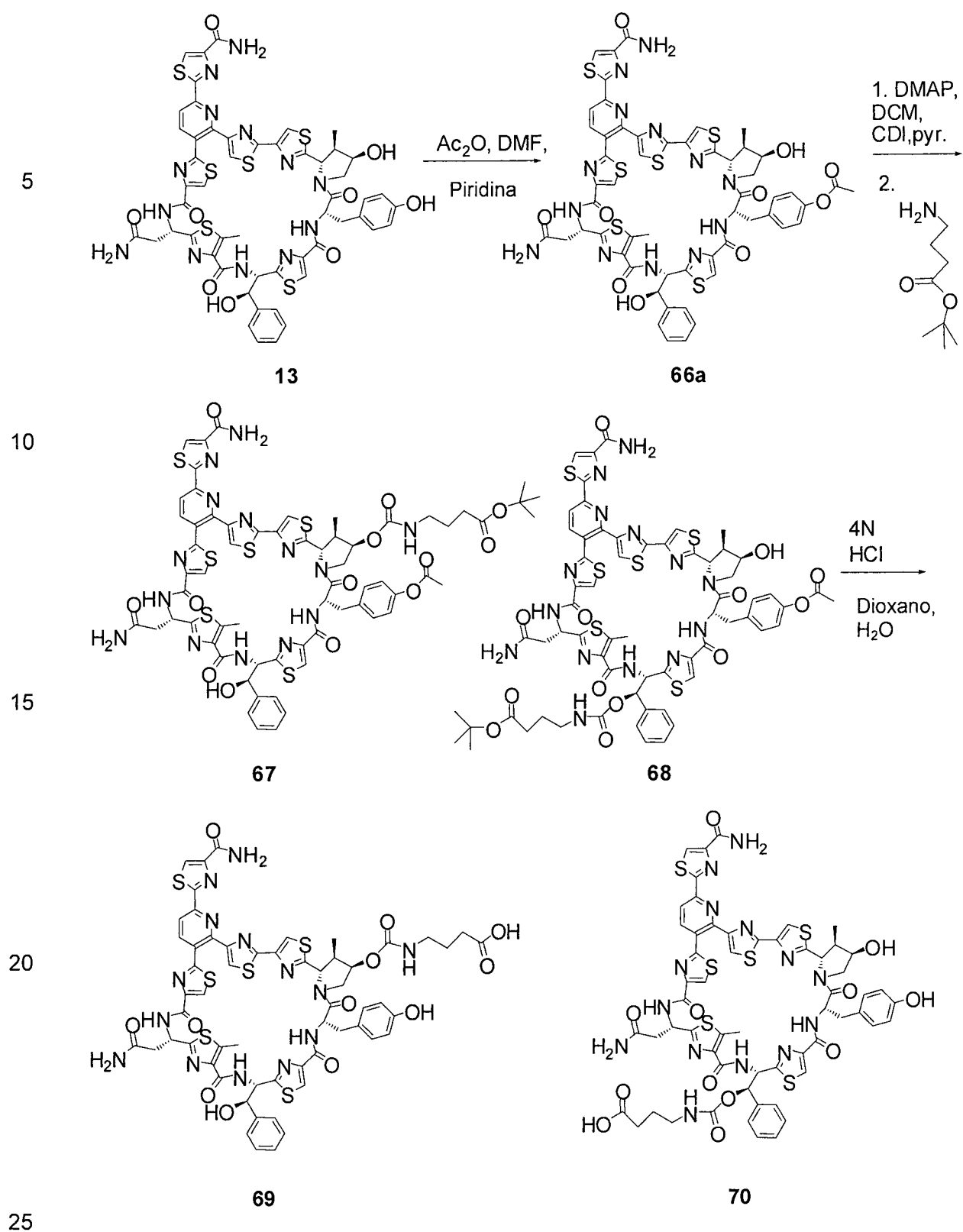
(65)

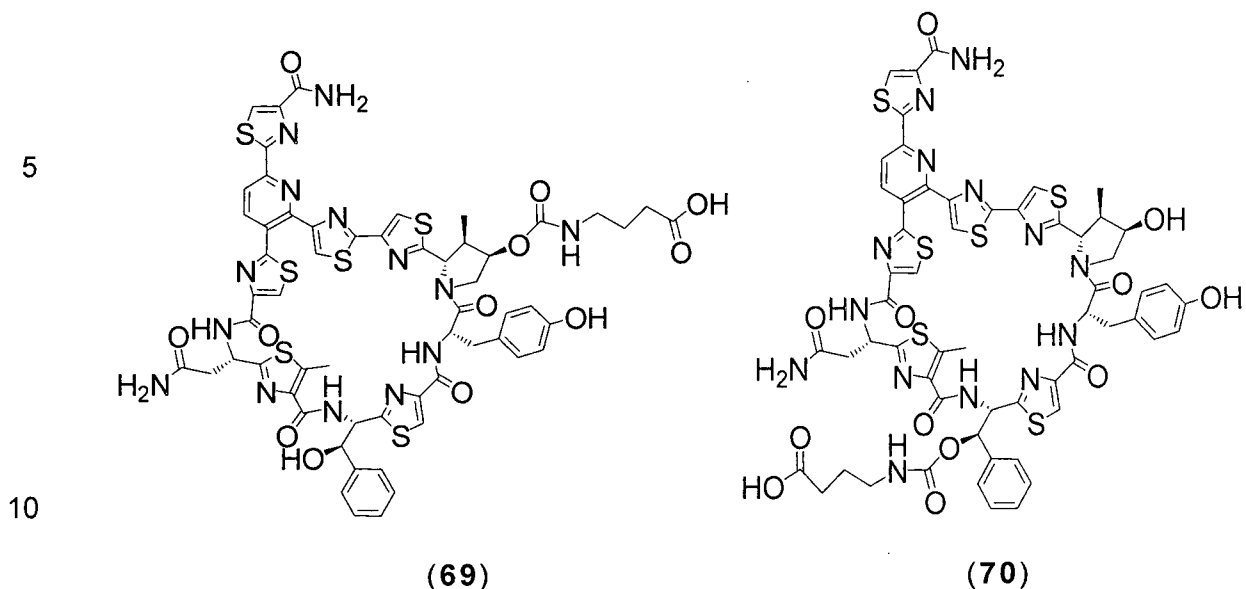
Ejemplo 60, Preparación del ácido (66):



25

Esquema 6:



Ejemplo 61, Preparación de ácidos (69, 70):**Paso 1:**

A una solución del **compuesto 13** (400 miligramos, 0.333 milimoles) en piridina (0.54 mililitros) y dimetil-formamida (40 mililitros), se agrega anhídrido acético (34.6 microlitros, 0.366 milimoles). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 3 horas, y la reacción se apaga mediante metanol. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea, (elusión de gradiente: MeOH del 0 al 10 por ciento/DCM) para proporcionar el mono-acetato deseado **66a**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1243, $R_t = 0.61$ (método 14).

Paso 2:

A una solución del **compuesto 66a** (100 miligramos, 0.08 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (0.7 mililitros), se agrega DMAP

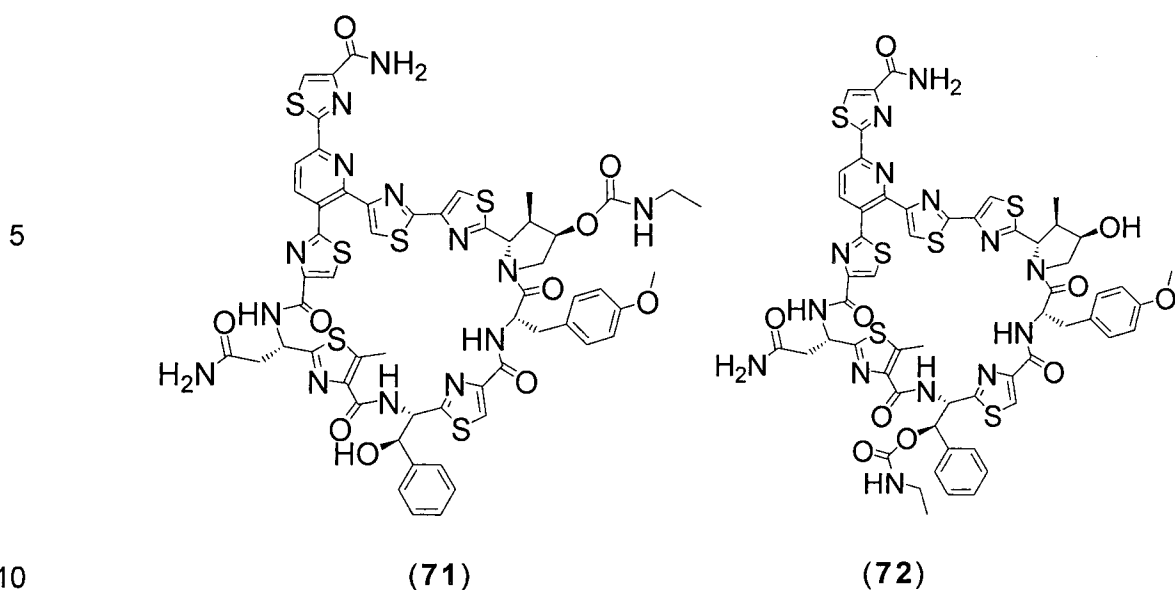
390

(19.7 miligramos, 0.161 milimoles) y CDI (39 miligramos, 0.24 milimoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Entonces se agrega piridina (0.08 mililitros) seguida por la amina (47.5 miligramos, 0.24 milimoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentra, el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea, eluyendo con metanol/dicloro-metano (del 0 al 10 por ciento) para proporcionar el **compuesto 67** y el **compuesto 68**. **67**: LC/MS: $[M+NH_4]^+$ 1445, $R_t = 1.43$ minutos. **68**: LC/MS: $[M+NH_4]^+$ 1445, $R_t = 1.41$ minutos (método 14).

Paso 3:

A una solución del **compuesto 67** (100 miligramos, 0.070 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros), se agrega HCl concentrado (4 mililitros) y HCl/dioxano 4N (4 mililitros). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentra, y el residuo se purifica mediante HPLC (condiciones neutras) para proporcionar el **compuesto 69**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1330, $R_t = 1.21$ minutos. El **compuesto 68** (80 miligramos, 0.056 milimoles) se disuelve en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros) y se concentra HCl (1.5 mililitros), HCl/Dioxano 4N (3 mililitros) y 3 gotas de H_2O . La reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentra, y el residuo se purifica mediante HPLC (condición neutra) para proporcionar el **compuesto 70**. LC/MS: $[M + 2H]^+$ 1330, $R_t = 1.19$ minutos (método 14).

291

Ejemplo 62, Preparación de Uretanos (71, 72):**Paso 1:**

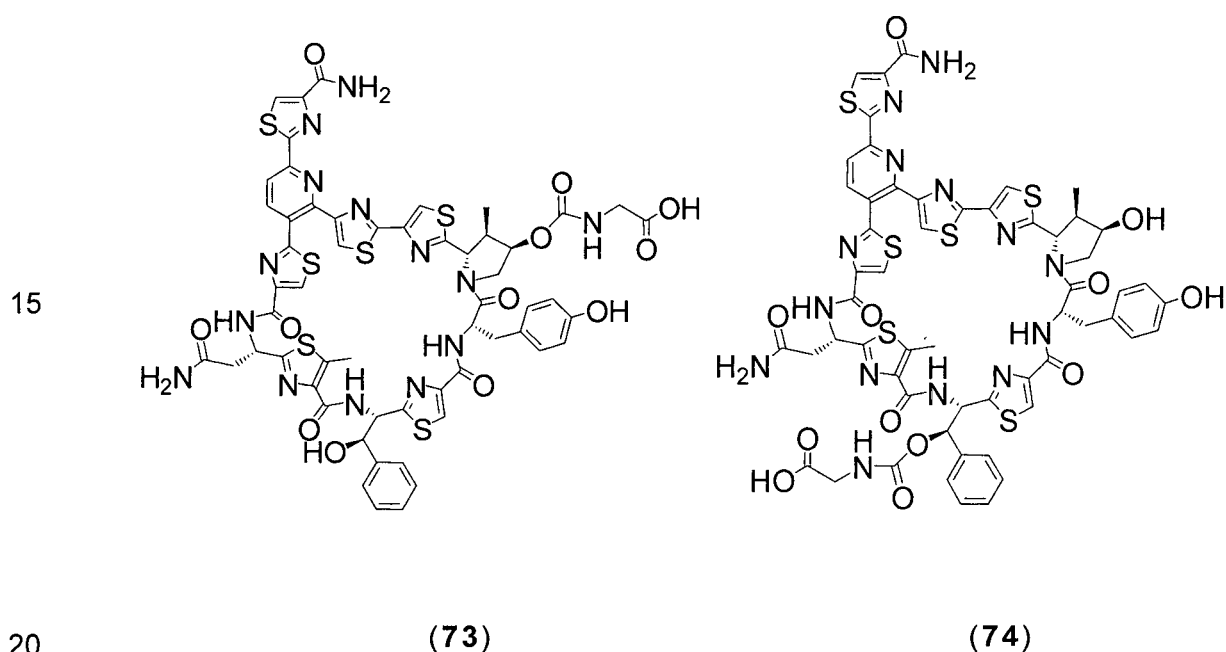
A una solución del amida (**13**, 716 miligramos, 0.596 milimoles) en metanol (6.4 mililitros) y dicloro-metano (57 mililitros) se agregaron por goteo *N,N*-di-isopropil-etil-amina (1.04 mililitros, 5.96 milimoles) y trimetil-silildiazo-metano (2M en éter, 3.00 mililitros, 5.96 milimoles). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 12 horas y entonces se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante se trata con dicloro-metano (100 mililitros) y se filtra para proporcionar un sólido blanco del metil-éter (720 miligramos). LC/MS: $[M+H]^+$ 1214, R_t = 1.28 minutos (método 13).

Paso 2:

A una solución del metil-éter (106 miligramos, 0.0873 milimoles) en *N,N*-dimetil-formamida (1 mililitro), *N,N*-di-isopropil-

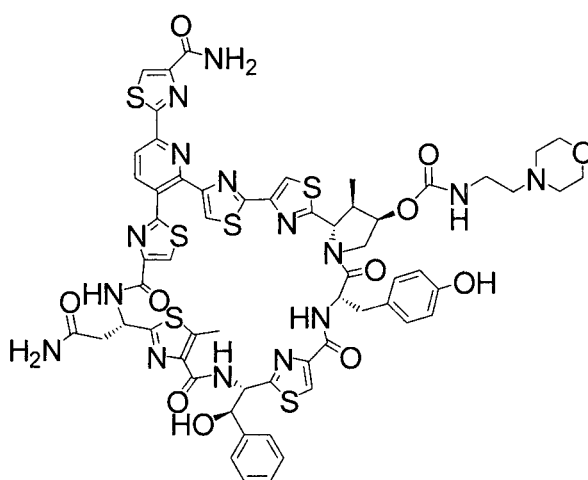
etil-amina (76 microlitros, 0.437 milimoles) y etil-isocianato (10 microlitros, 0.131 milimoles) se agrega por goteo 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno (13 microlitros, 0.0873 milimoles) a 0°C. Después de 30 minutos a 0°C, se agrega metanol (0.5 mililitros) y entonces se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante TLC de preparación (MeOH al 10 por ciento/DCM) y HPLC para proporcionar el **compuesto 71** y el **compuesto 72**. El **compuesto 71**: LC/MS: $[M+H]^+$ 1285, R_t = 1.32 minutos (método 13). El **compuesto 72**: LC/MS: $[M+H]^+$ 1285, R_t = 1.31 minutos (método 13).

Ejemplo 63, Preparación de ácidos (73, 74):

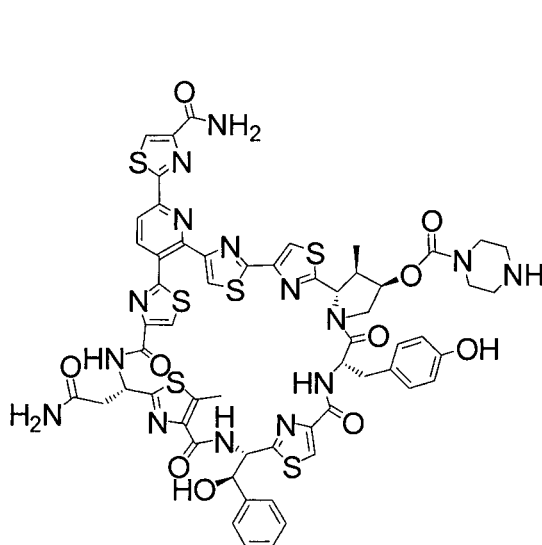
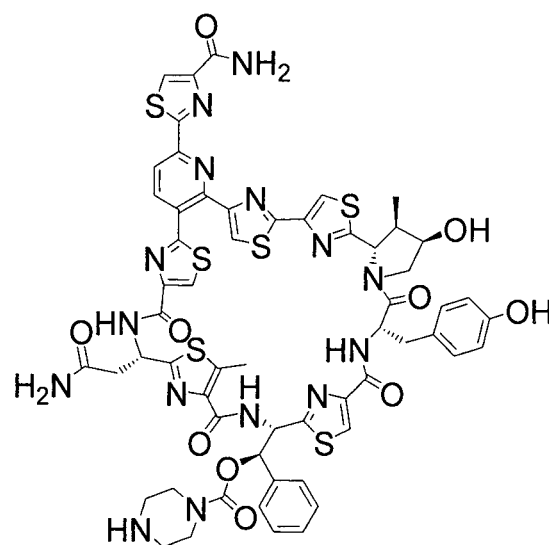


Los **compuestos 73** y **74** se preparan como se describe en el Ejemplo 61. El **compuesto 73**: LC/MS: $[M+2H]^+$ 1302, R_t = 1.19 minutos (método 14). El **compuesto 74**: LC/MS: $[M+2H]^+$ 1302, R_t = 1.17 minutos (método 14).

25

Ejemplo 64, Preparación de Amina (75):**(75)**

El **compuesto 75** se prepara como se describe en el **Ejemplo 61**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1356, R_t = 1.22 minutos (método 13).

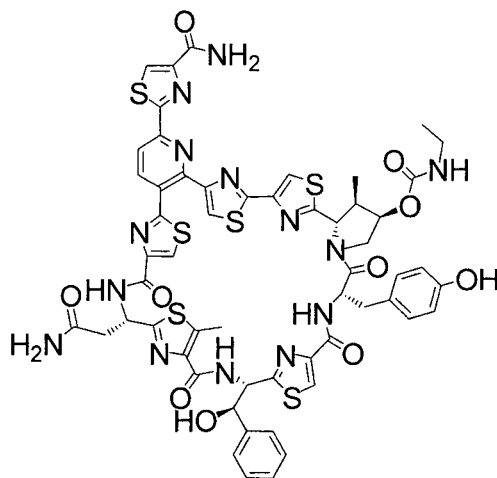
Ejemplo 65, Preparación de Aminas (76, 77):**(76)****(77)**

Los **compuestos 76, 77** se preparan como se describe en el **Ejemplo 61**. El **compuesto 76**: LC/MS: $[M+2H]^+$ 1313, R_t = 1.10 minutos (método 13). El **compuesto 77**: LC/MS: $[M+H]^+$ 1312,

gpl

$R_t = 1.04$ minutos (método 13).

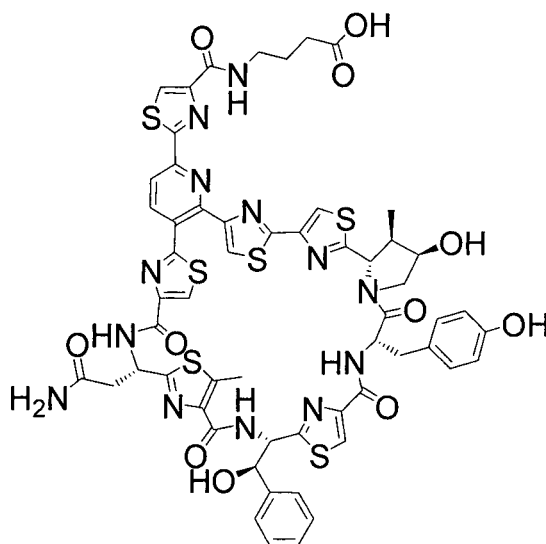
Ejemplo 66, Preparación de Uretano (78):



(78)

El compuesto 78 se prepara como se describe en el Ejemplo 61. El compuesto 78: LC/MS: $[M+H]^+$ 1271, $R_t = 1.11$ minutos (método 13).

Ejemplo 67, Preparación del ácido (79):



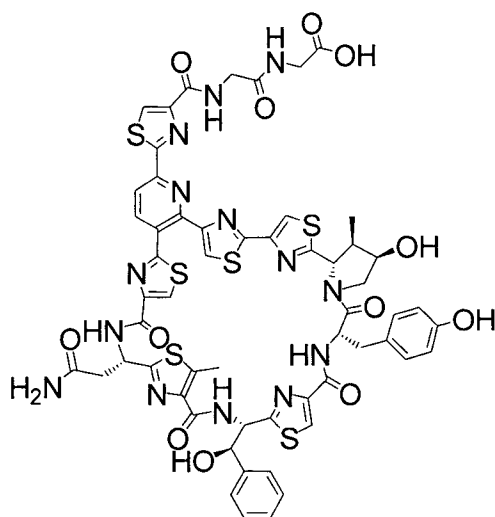
(79)

El compuesto 79 se prepara de acuerdo con el Esquema 5.

295

LC/MS: $[M+2H]^+$ 1287, $R_t = 1.20$ minutos (método 14).

Ejemplo 68, Preparación del ácido (80):

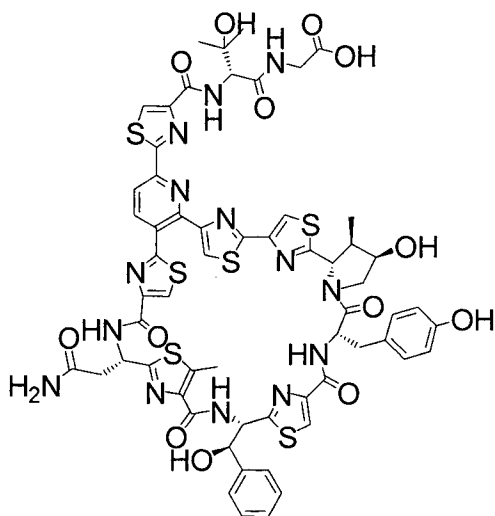


(80)

El **compuesto 80** se prepara de acuerdo con el Esquema 5.

LC/MS: $[M+2H]^+$ 1316, $R_t = 1.15$ minutos (método 14).

Ejemplo 69, Preparación del ácido (81):

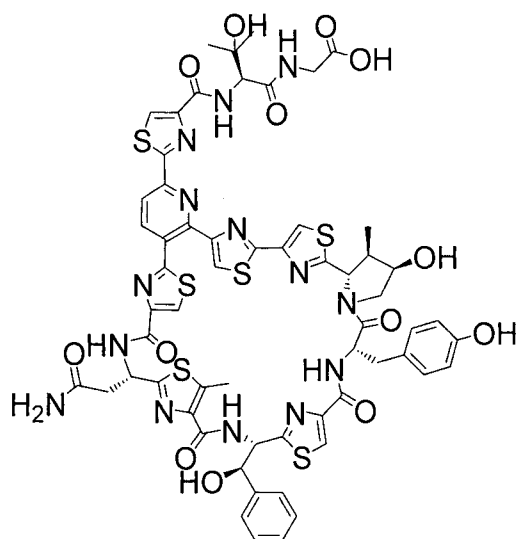


(81)

El **compuesto 81** se prepara de acuerdo con el Esquema 5.

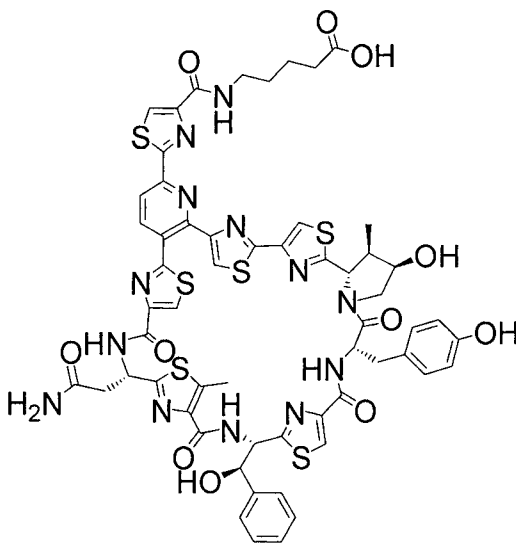
LC/MS: $[M+2H]^+$ 1374, $R_t = 1.17$ minutos (método 14).

396

Ejemplo 70, Preparación del ácido (82):**(82)**

El **compuesto 82** se prepara de acuerdo con el Esquema 5.

LC/MS: $[M+2H]^+$ 1374, R_t = 1.17 minutos (método 14).

Ejemplo 71, Preparación del ácido (83):**(83)**

El **compuesto 83** se prepara de acuerdo con el Esquema 5.

LC/MS: $[M+H]^+$ 1300, R_t = 1.24 minutos (método 14).

5



El compuesto **84** se prepara de acuerdo con el Esquema 5.

15

20



25

LC/MS: $[M+2H]^+$ 1315, $R_t = 1.27$ minutos (método 14).

5



15

20

25

15

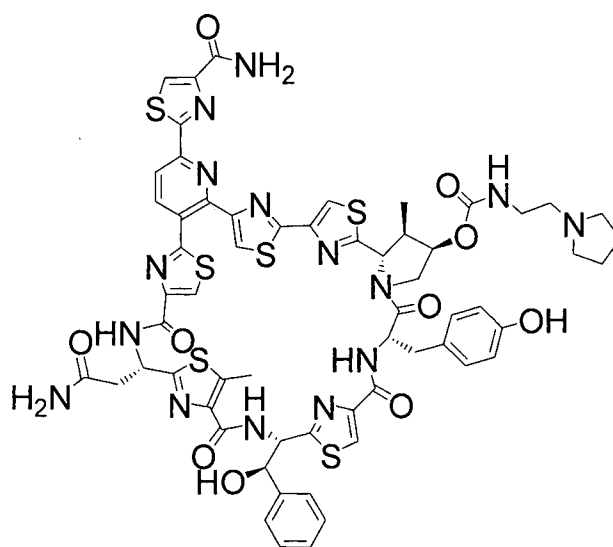


25

25

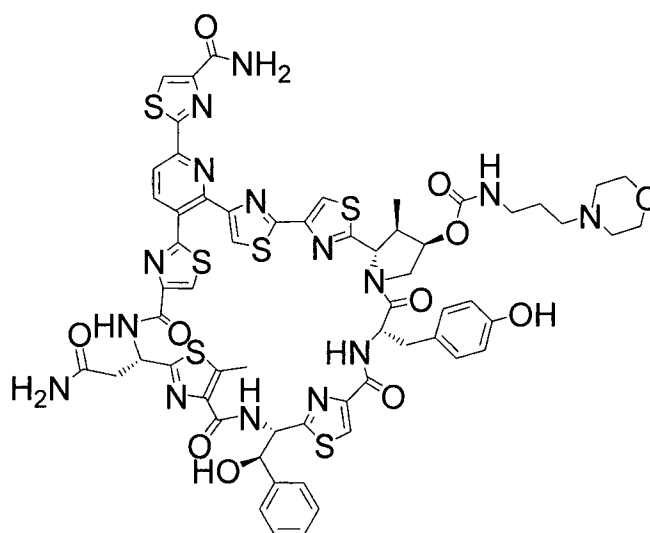
LC/MS: $[M+2H]^+$ 1381, R_t = 1.09 minutos (método 13).

309

Ejemplo 76, Preparación de Amina (88):**(88)**

El **compuesto 88** se prepara de acuerdo con **ejemplo 61**.

LC/MS: $[M+H]^+$ 1340, $R_t = 0.99$ minutos (método 14).

Ejemplo 77, Preparación de Amina (89):**(89)**

El **compuesto 89** se prepara de acuerdo con **ejemplo 61**.

LC/MS: $[M+2H]^+$ 1371, $R_t = 1.00$ minutos (método 14).

5



15

20

25

15

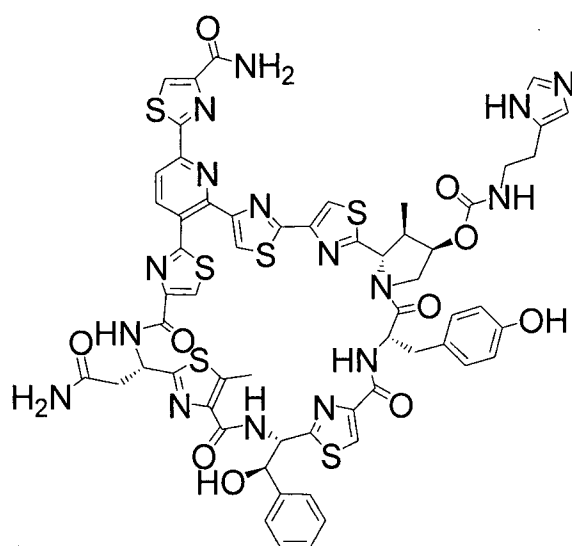


25

25

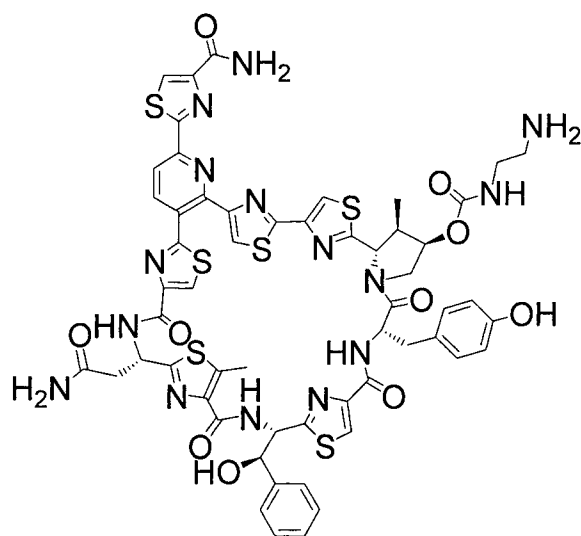
$[M+3H]^+$ 1385, $R_t = 0.99$ minutos (método 13).

Wol

Ejemplo 80, Preparación de Amina (92):**(92)**

El **compuesto 92** se prepara de acuerdo con **ejemplo 61**.

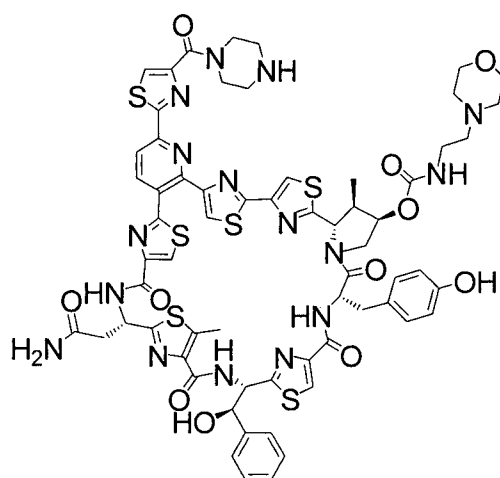
LC/MS: $[M+H]^+$ 1337, R_t = 1.00 minutos (método 14).

Ejemplo 81, Preparación de Amina (93):**(93)**

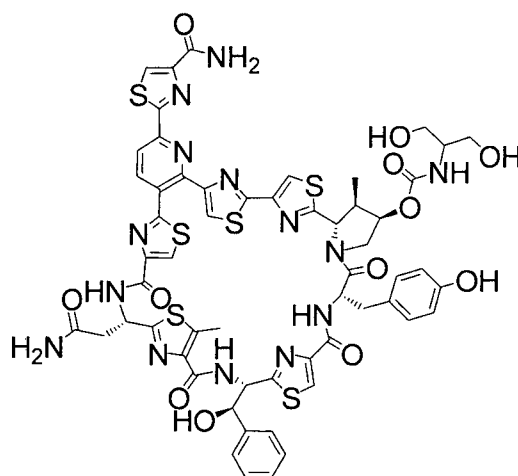
El **compuesto 93** se prepara de acuerdo con **ejemplo 61**. LC/MS:

$[M+2H]^+$ 1287, R_t = 0.96 minutos (método 14).

402

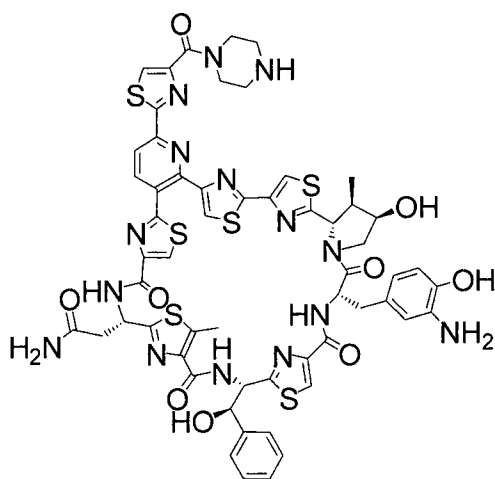
Ejemplo 82, Preparación de Diamina (94):**(94)**

El **compuesto 94** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos **56** y **61**. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1427, $R_t = 0.80$ minutos (método 14).

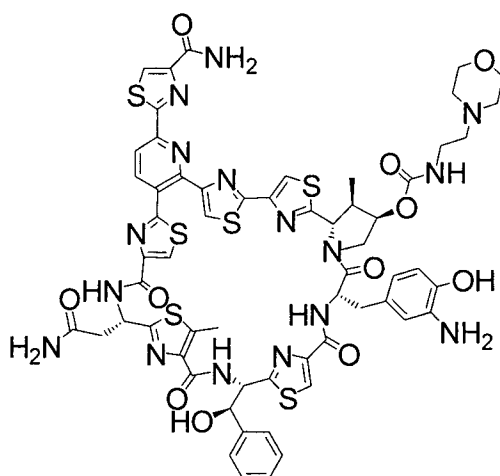
Ejemplo 83, Preparación de Diol (95):**(95)**

El **compuesto 95** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo **61**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1317, $R_t = 1.15$ minutos (método 14).

403

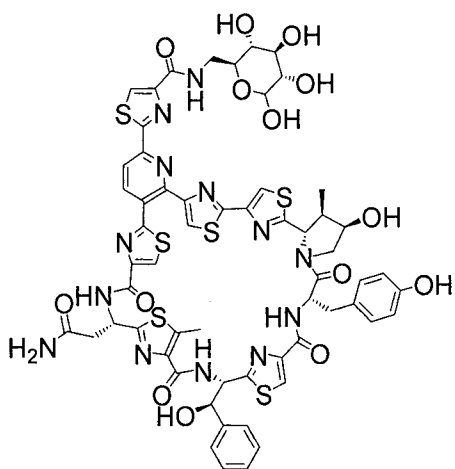
Ejemplo 84, Preparación de Diamina (96):**(96)**

El **compuesto 96** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos **56 y 47**. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1286, $R_t = 0.85$ minutos (método 14).

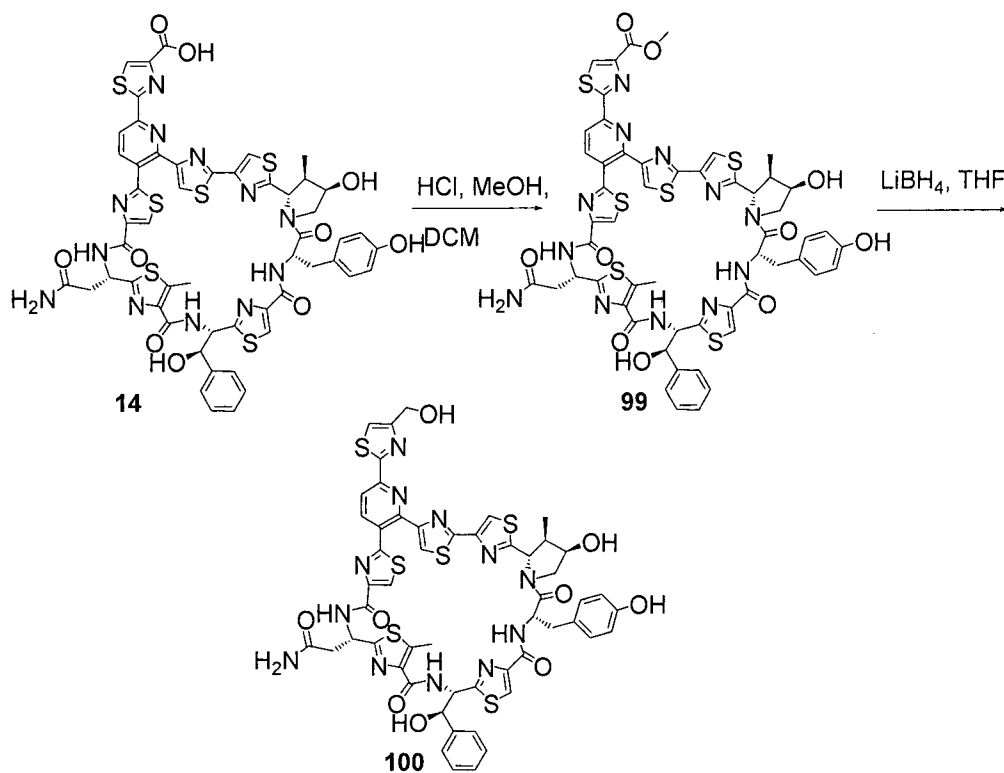
Ejemplo 85, Preparación de Diamina (97):**(97)**

El **compuesto 97** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos **61 y 47**. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1373, $R_t = 0.93$ minutos (método 14).

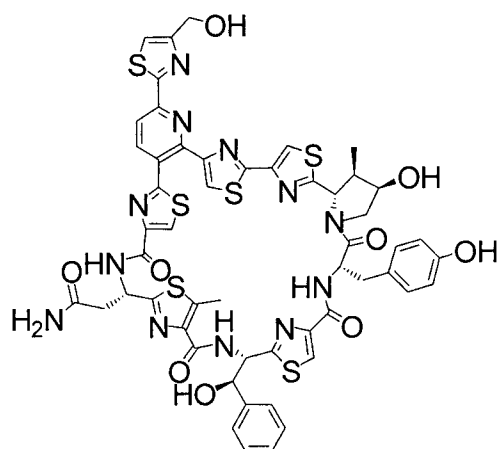
W04

Ejemplo 86, Preparación de Poliol (98):**(98)**

El **compuesto 98** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 56. LC/MS: $[M+3H]^+1364$, $R_t = 1.07$ minutos (método 13).

Esquema 7:

HOS

Ejemplo 87, Preparación de Alcohol (100):**(100)****Paso 1:**

A una solución del ácido **14** (650 miligramos, 0.5410 milimoles) en dicloro-metano (50 mililitros) y metanol (50 mililitros) se agrega HCl 12N (acuoso) (3.0 mililitros). La mezcla se agita a temperatura ambiente 12 horas. La mezcla se monta sobre SiO₂ y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: 0-100 por ciento Acetona/DCM), la cual proporciona 410 miligramos de metil-éster **99**. LC/MS: [M+2H]⁺ 1216, R_t = 1.34 minutos (método 13).

Paso 2:

A una solución de metil-éster **99** (410 miligramos, 0.3373 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (50 mililitros) a 0°C se agrega LiBH₄ (73 miligramos, 3.373 milimoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas y se monta sobre SiO₂ y se purifica (MeOH al 10 por ciento/DCM), lo cual proporciona 550 miligramos del alcohol **100**. LC/MS: [M+2H]⁺ 1188, R_t = 1.22 minutos

Ejemplo 88, Preparación de Amina (101):



10

15

20



(102)

5

10



20

25

5



El **compuesto 104** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo **56**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1365, $R_t = 1.10$ minutos (método 13).

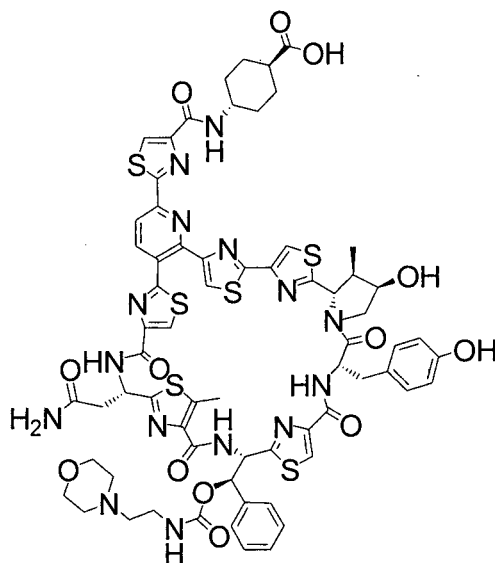
15



El compuesto **105** se prepara de acuerdo con los
25 procedimientos descritos en el Ejemplo **56**. LC/MS: [M+3H]⁺1348,

$R_t = 1.10$ minutos (método 14).

Ejemplo 93, Preparación de Aminoácido (106):

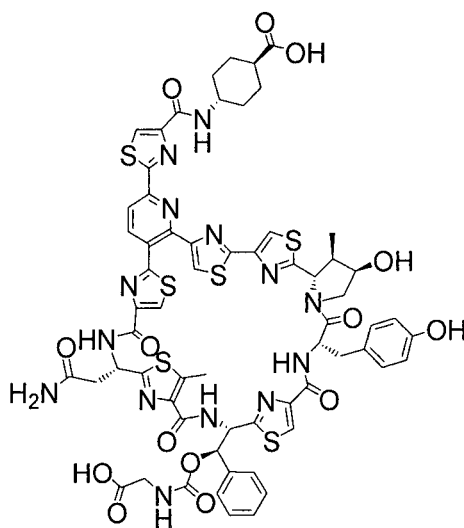


(106)

El **compuesto 106** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 61** y el **esquema 5**. LC/MS:

$[M+3H]^+$ 1484, $R_t = 1.04$ minutos (método 14).

Ejemplo 94, Preparación del ácido (107):



(107)

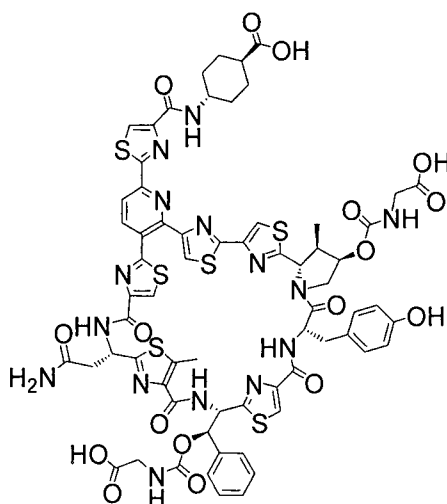
H10

El **compuesto 107** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 61 y el **esquema 5**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1428, $R_t = 1.24$ minutos (método 14).

Ejemplo 95, Preparación del ácido (108):

5

10



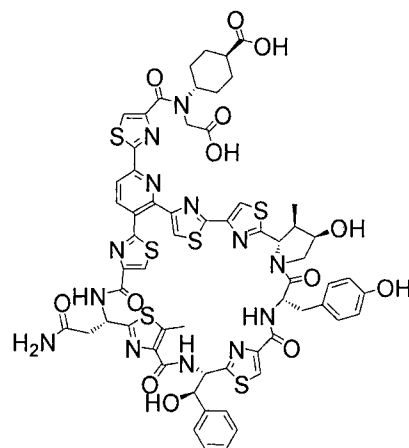
(108)

El **compuesto 108** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 61 y el **esquema 5**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1528, $R_t = 1.22$ minutos (método 14).

Ejemplo 96, Preparación de Diácido (109):

20

25



(109)

Wll

Paso 1:

A una solución del clorhidrato del ácido trans-4-amino-ciclohexan-carboxílico (5.0 gramos, 34.92 milimoles) en NaOH acuoso 2.0N (35 mililitros) se agrega cloroformato de bencilo (5.0 mililitros, 34.92 milimoles). La mezcla se agita durante 1.5 horas. Entonces la suspensión se acidifica con HCl 12N (acuoso) a un pH = 1. Se agrega H₂O (100 mililitros) y se filtra el precipitado. La torta del filtro se seca para proporcionar 8.2 gramos del ácido 4-benciloxi-carbonil-amino-ciclohexano-carboxílico. LC/MS: [M+H]⁺ = 278, R_t = 0.85 minutos (método 6)

Paso 2:

A una solución del ácido 4-benciloxi-carbonil-amino-ciclohexano-carboxílico (8.0 gramos, 28.78 milimoles) en dicloro-metano (35 mililitros) y dimetil-formamida (35 mililitros) se agrega t-butanol (10 mililitros, 105.4 milimoles) y DMAP (1.4 gramos, 11.50 milimoles). DIPC (10 mililitros) se agrega en porciones durante 1 hora. La mezcla resultante se agita 18 horas. La mezcla se monta sobre SiO₂ y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: EtOAc del 0 al 60 por ciento/Hep) la cual proporciona 5.2 gramos del terbutil-éster del ácido 4-benciloxi-carbonil-amino-ciclohexano-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.14 (m, 2 H) 1.30 (m, 2 H) 1.38 (m, 9 H) 1.82 (m, 4 H) 2.07 (m, 1 H) 3.20 (m, 1 H) 3.47 (m, 3 H) 4.99 (m, 2 H) 7.27 (m, 5 H).

H12

Paso 3:

A una solución del terbutil-éster del ácido 4-benciloxi-carbonil-amino-ciclohexano-carboxílico (3.0 gramos, 9.009 milimoles) en tetrahidrofurano (80 mililitros) se agrega trietil-amina (0.24 mililitros, 1.724 milimoles) y Pd/C al 10 por ciento (húmedo) (420 miligramos). La mezcla agita bajo un manto de gas de hidrógeno a presión atmosférica durante 12 horas. La mezcla, entonces se filtra a través de Celite. El Celite se lava con metanol (50 mililitros). El filtrado se concentra para proporcionar 1.8 gramos de terbutil-éster del ácido 4-amino-ciclohexano-carboxílico. LC/MS: $[M+H]^+$ 200, R_t = 0.39 minutos (método 6).

Paso 4:

A una solución del terbutil-éster del ácido 4-amino-ciclohexano-carboxílico (500 miligramos, 2.500 milimoles) en metanol (3 mililitros) se agrega trietil-amina (140 microlitros, 1.000 milimoles), $MgSO_4$ (452 miligramos, 3.750 milimoles), y benzaldehído (278 microlitros, 2.750 milimoles). La mezcla se agita 1 hora. La mezcla se enfría entonces a 0°C y se agrega $NaBH_4$ (568 miligramos, 15.00 milimoles) en porciones durante 10 minutos. La mezcla se agita 1 hora a temperatura ambiente. Entonces, se agrega H_2O (20 mililitros) y la mezcla se extrae con EtOAc (50 mililitros, 2 veces), se seca y se concentra para proporciona 730 miligramos de terbutil-éster del ácido 4-bencil-amino-ciclohexano-carboxílico. LC/MS: $[M+H]^+$ 290, R_t = 0.80 minutos (método 6).

MB

Paso 5:

A una solución de terbutil-éster del ácido 4-bencil-amino-ciclohexano-carboxílico (630 miligramos, 2.180 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (20 mililitros) se agrega bromo-acetato de terbutilo (1 mililitro, 6.856 milimoles) y Cs_2CO_3 (1.0 gramos, 3.069 milimoles). La mezcla se agita durante 2 horas. Entonces, se agrega H_2O (50 mililitros), se extrae la mezcla con EtOAc (100 mililitros, 2 veces), se seca con sulfato de sodio y se concentra. El sólido resultante se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: EtOAc del 0 al 20 por ciento/Hep) la cual proporciona 300 miligramos del terbutil-éster del ácido 4-(bencil-terbutoxi-carbonil-metil-amino)-ciclohexano-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.24 (m, 5 H), 1.38 (m, 18 H), 1.86 (m, 4 H), 2.09 (m, 1 H), 3.14 (m, 2 H), 3.71 (m, 2 H), 7.29 (m, 5 H).

Paso 6:

A una solución de terbutil-éster del ácido 4-(bencil-terbutoxi-carbonil-metil-amino)-ciclohexano-carboxílico (300mg, 0.7433 milimoles) en EtOH (10 mililitros) se agrega Pd/C al 10 por ciento (húmedo) (40 miligramos). La mezcla se agita bajo un manto de gas de hidrógeno a presión atmosférica durante 12 horas. Entonces, la mezcla se filtró a través de Celite. El Celite se lava con metanol (50 mililitros). El filtrado se concentra para proporcionar 243 miligramos de terbutil-éster del ácido 4-(terbutoxi-carbonil-metil-amino)-ciclohexano-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.98 (m, 2 H), 1.25 (m, 2 H), 1.36 (m, 9 H), 1.41 (m, 9 H), 1.81 (m, 4 H),

HMP

2.05 (m, 1 H), 2.28 (m, 1 H), 3.20 (m, 2 H).

Paso 7:

A una solución del ácido **14** (100 miligramos, 0.083 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (10 mililitros) se agrega terbutil-éster del
5 ácido 4-(terbutoxi-carbonil-metil-amino)-ciclohexano-carboxílico (40 miligramos, 0.125 milimoles), di-isopropil-etil-amina (45 microlitros, 0.250 milimoles), y HATU (63 miligramos, 0.166 milimoles). La mezcla se agita 12 horas. La mezcla se monta sobre SiO₂ y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión
10 de gradiente: MeOH del 0 al 7 por ciento/DCM) la cual proporciona 75 miligramos del diéster. LC/MS: [M+H]⁺ 1498, R_t = 1.64 minutos (método 13).

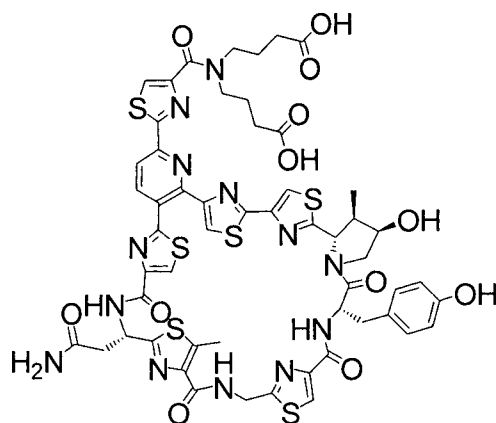
Paso 8:

A una solución del diéster (75 miligramos, 0.0501 milimoles) en
15 dicloro-metano (2 mililitros) se agrega ácido trifluoro-acético (2mL). La mezcla se agita 1 hora. Entonces dicloro-metano se remueve bajo presión reducida y el aceite resultante se purifica mediante HPLC (método 1) para proporcionar 25.6 miligramos del **compuesto 109**. LC/MS: [M+2H]⁺ 1385, R_t = 1.08 minutos (método 13).

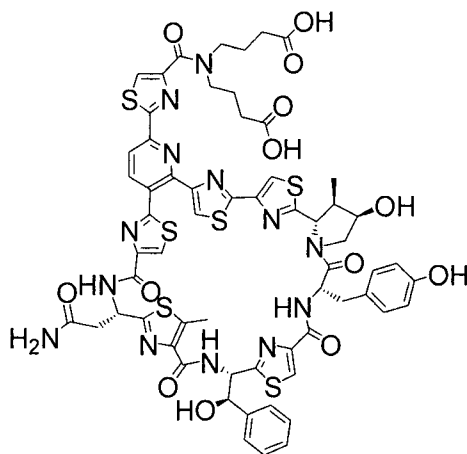
20

25

MS

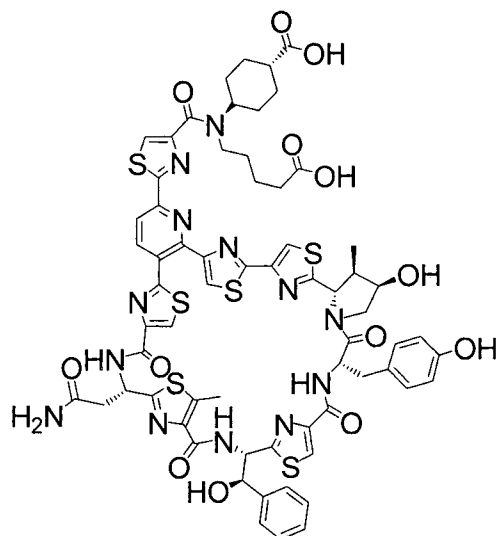
Ejemplo 97, Preparación de Diácido (110):**(110)**

El **compuesto 110** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 96. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1267, $R_t = 1.00$ minutos (método 13).

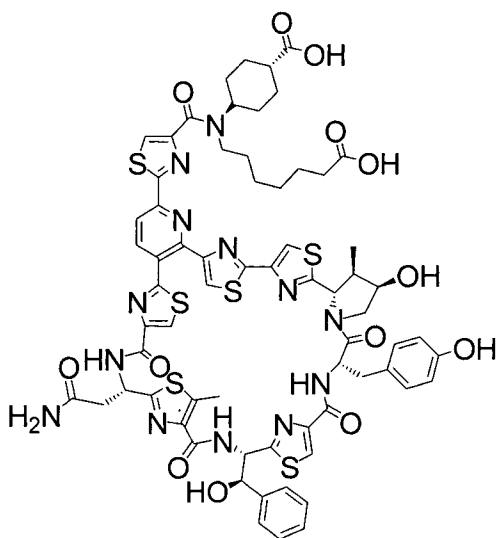
Ejemplo 98, Preparación de diácido (111):**(111)**

El **compuesto 111** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 96. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1374, $R_t = 1.21$ minutos (método 14).

H/b

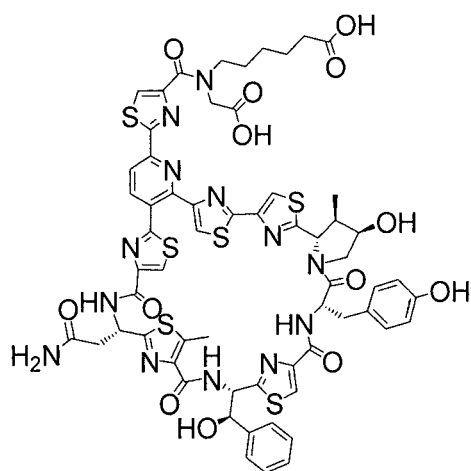
Ejemplo 99, Preparación de diácido (112):**(112)**

El **compuesto 112** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 96**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1427, $R_t = 1.10$ minutos (método 13).

Ejemplo 100, Preparación de diácido (113):**(113)**

El compuesto 113 se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 96. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1456, $R_t = 1.18$ minutos (método 13).

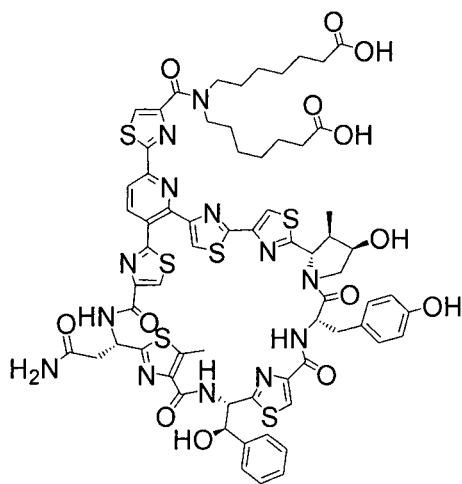
Ejemplo 101, Preparación de diácido (114):



(114)

El compuesto 114 se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 96. LC/MS: $[M+H_3O]^+$ 1390, $R_t = 1.14$ minutos (método 13).

Ejemplo 102, Preparación de diácido (115):



(115)

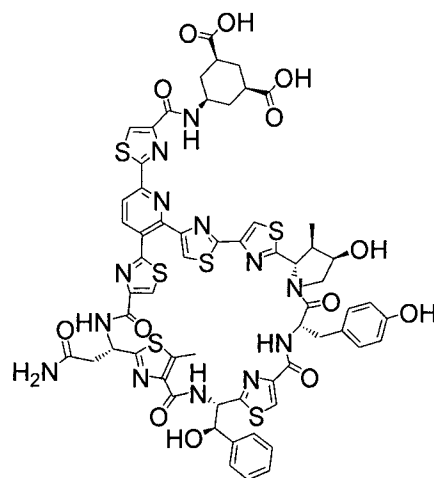
118

El compuesto 115 se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 96. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1458, $R_t = 1.30$ minutos (método 13).

Ejemplo 103, Preparación de diácido (116):

5

10



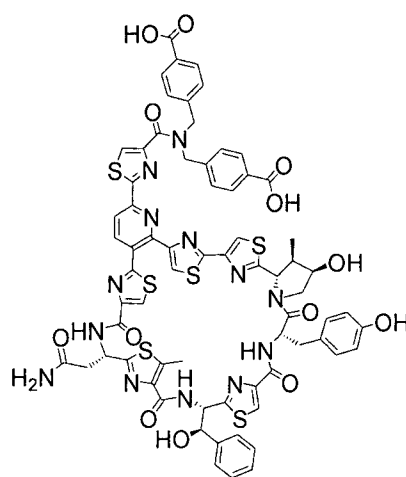
(116)

El compuesto 116 se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 96. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1371, $R_t = 1.13$ minutos (método 13).

15

Ejemplo 104, Preparación de diácido (117):

20



25

(117)

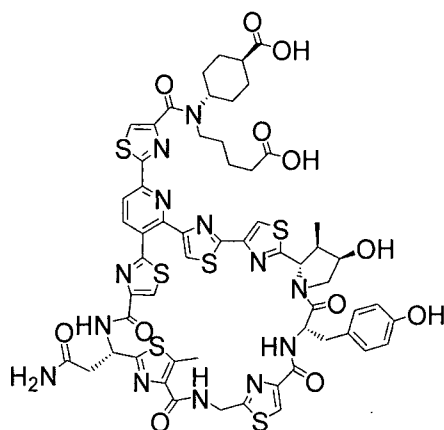
M19

El compuesto 117 se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 96. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1469, $R_t = 1.07$ minutos (método 13).

Ejemplo 105, Preparación de diácido (118):

5

10



(118)

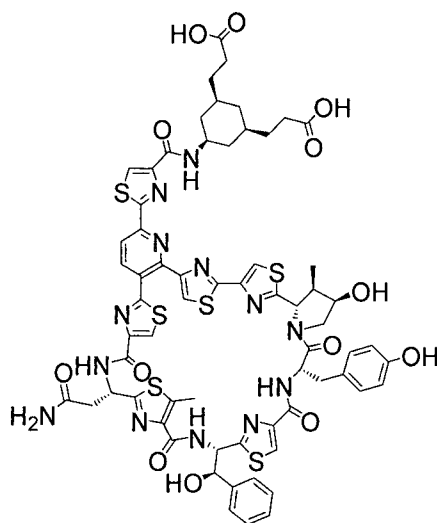
El compuesto 118 se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 96. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1321, $R_t = 1.06$ minutos (método 13).

15

Ejemplo 106, Preparación de diácido (119):

20

25



(119)

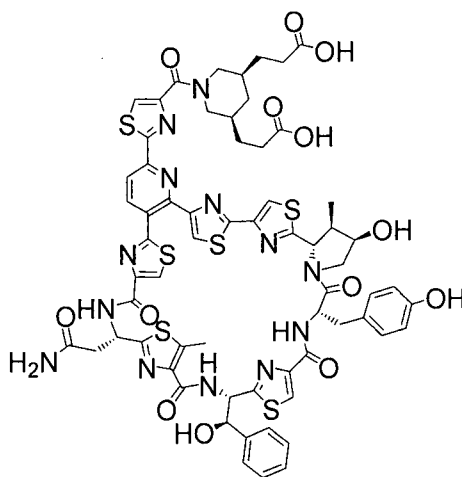
1120

El compuesto 119 se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 96. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1427, $R_t = 1.21$ minutos (método 13).

Ejemplo 107, Preparación de diácido (120):

5

10



(120)

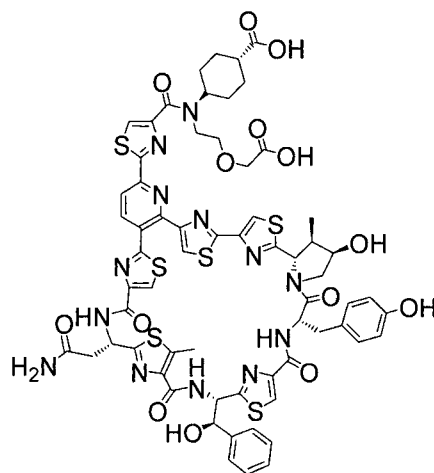
El compuesto 120 se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 96. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1413, $R_t = 1.12$ minutos (método 13).

15

Ejemplo 108, Preparación de diácido (121):

20

25

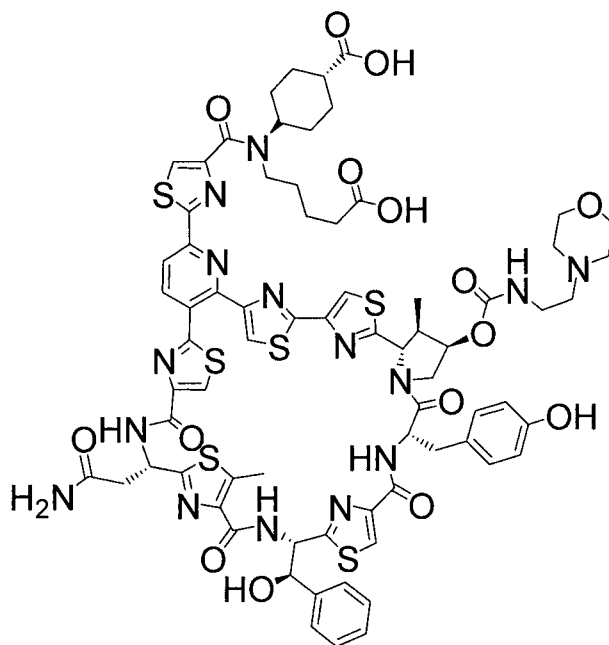


(121)

421

El **compuesto 121** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 96. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1429, $R_t = 1.09$ minutos (método 13).

Ejemplo 109, Preparación de diácido (122):



(122)

Paso 1:

A una solución de clorhidrato de metil-éster del ácido trans-4-amino-ciclohexil-carboxílico (4.5 gramos, 23.24 milimoles) en metanol (30 mililitros) se agrega trietil-amina (1.3mL, 9.339 milimoles), $MgSO_4$ (4.2 gramos, 34.88 milimoles), y benzaldehído (2.5 mililitros, 24.74 milimoles). La mezcla se agita 1 hora. La mezcla se enfría entonces a $0^\circ C$ y se agrega $NaBH_4$ (5.0 gramos, 132.2 milimoles) en porciones durante 0.5 horas. La mezcla se agita 1 hora a temperatura ambiente. Entonces, se agrega H_2O (200 mililitros) y la mezcla se extrae con EtOAc (500 mililitros, 2 veces), se seca y se

M22

concentra. El sólido resultante se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: EtOAc del 0 al 100 por ciento/Hep), la cual proporciona 2.7 gramos de metil-éster del ácido 4-bencil-amino-ciclohexano-carboxílico. LC/MS: $[M+H]^+$ 248, $R_t = 0.82$ minutos (método 11).

Paso 2:

A una solución de amina de metil-éster del ácido 4-bencil-amino-ciclohexano-carboxílico (1.4 gramos, 5.645 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (3 mililitros), se agrega K_2CO_3 (1.5 gramos, 11.29 milimoles) y metilo 5-bromo-valerato (1.6 mililitros, 11.29 milimoles). La mezcla se agita 24 horas, entonces se agrega H_2O (20 mililitros) y la mezcla se extrae con EtOAc (100 mililitros, 2 veces). La solución orgánica se lava con solución de cloruro de sodio acuosa saturada (100 mililitros), se seca y se concentra. El sólido resultante se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: MeOH del 0 al 5 por ciento/DCM) la cual proporciona 960 miligramos de metil-éster del ácido 4-[bencil-(4-metoxi-carbonil-butil)-amino]-ciclohexano-carboxílico. LC/MS: $[M+H]^+$ 362, $R_t = 0.78$ minutos (método 9).

Paso 3:

A una solución de amina de metil-éster del ácido 4-[bencil-(4-metoxi-carbonil-butil)-amino]-ciclohexano-carboxílico (950 miligramos, 2.628 milimoles) en metanol (40 mililitros) se agrega Pd/C al 10 por ciento (húmedo) (135 miligramos). La mezcla se agita bajo un manto de gas de hidrógeno a presión atmosférica durante 12 horas.

V23

Entonces la mezcla se filtra a través de Celite. El Celite se lava con metanol (50 mililitros). El filtrado se concentra para proporcionar 760 miligramos de amina de metil-éster del ácido 4-(4-metoxi-carbonil-butil-amino)-ciclohexano-carboxílico. LC/MS: $[M+H]^+$ 272, R_t = 0.60 minutos (método 9).

Paso 4:

A una solución del ácido 14 (1.29 gramos, 1.073 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (25 mililitros) se agrega amina de metil-éster del ácido 4-(4-metoxi-carbonil-butil-amino)-ciclohexano-carboxílico (437 miligramos, 1.609 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.573 mililitros, 3.219 milimoles), y HATU (815 miligramos, 2.146 milimoles). La mezcla se agita 12 horas. La mezcla se monta sobre SiO_2 y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: MeOH del 0 al 7.5 por ciento/DCM) la cual proporciona 700 miligramos del diéster. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1455, R_t = 1.45 minutos (método 13).

Paso 5:

A una solución del diéster (400 miligramos, 0.2750 milimoles) en N,N-dimetil-formamida anhidra (10 mililitros) se agrega di-isopropil-etil-amina (0.24 mililitros, 1.348 milimoles), DMAP (34 miligramos, 0.2782 milimoles), y CDI (102 miligramos, 0.6289 milimoles). La mezcla se agita durante 3 horas, entonces se agrega 3,4-(2-amino-etil)morfolina (400 miligramos, 3.072 milimoles) y la mezcla resultante se agita 12 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para remover la dimetil-formamida y

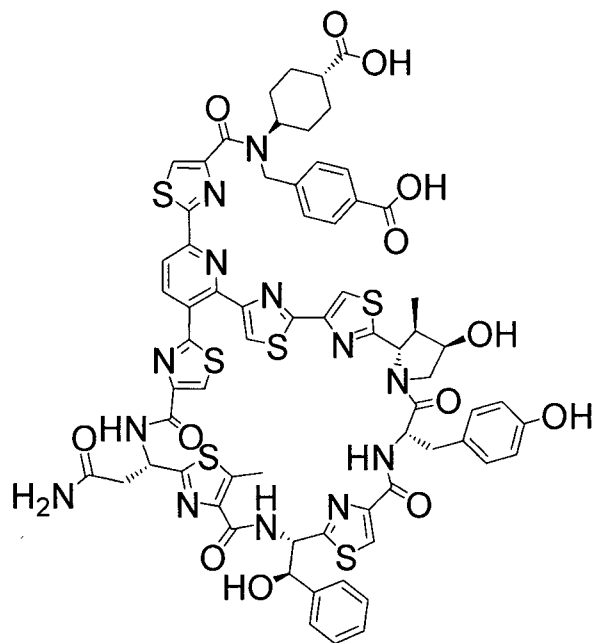
upf

el residuo se trata con agua (100 mililitros) y se agita 10 minutos. La suspensión se filtra y la torta del filtro se purifica mediante TLC de preparación (MeOH al 10 por ciento/DCM) la cual proporciona 25 miligramos del uretano. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1612, $R_t = 1.12$ minutos (método 14).

Paso 6:

A una solución del uretan-diéster (25 miligramos, 0.0155 milimoles) en dicloro-metano (1 mililitro) y metanol (1 mililitro) se agrega LiOH 4.0N (acuoso) (0.4 mililitros, 0.100 milimoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y el diácido resultante se purifica mediante HPLC (método 1) y se trata con HCl 12N (acuoso) (0.5 mililitros) para proporcionar el compuesto 122. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1584, $R_t = 1.14$ minutos (método 13).

Ejemplo 110, Preparación de diácido (123):

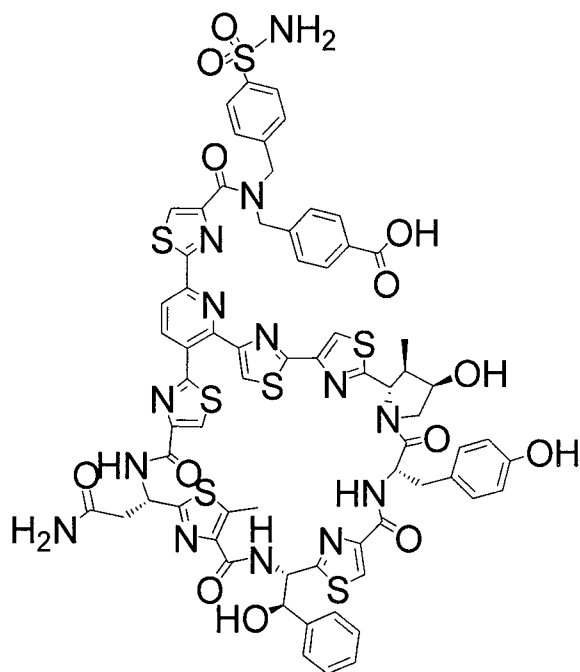


(123)

MS

El **compuesto 123** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 96. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1461, $R_t = 1.17$ minutos (método 13).

Ejemplo 111, Preparación del ácido (124):

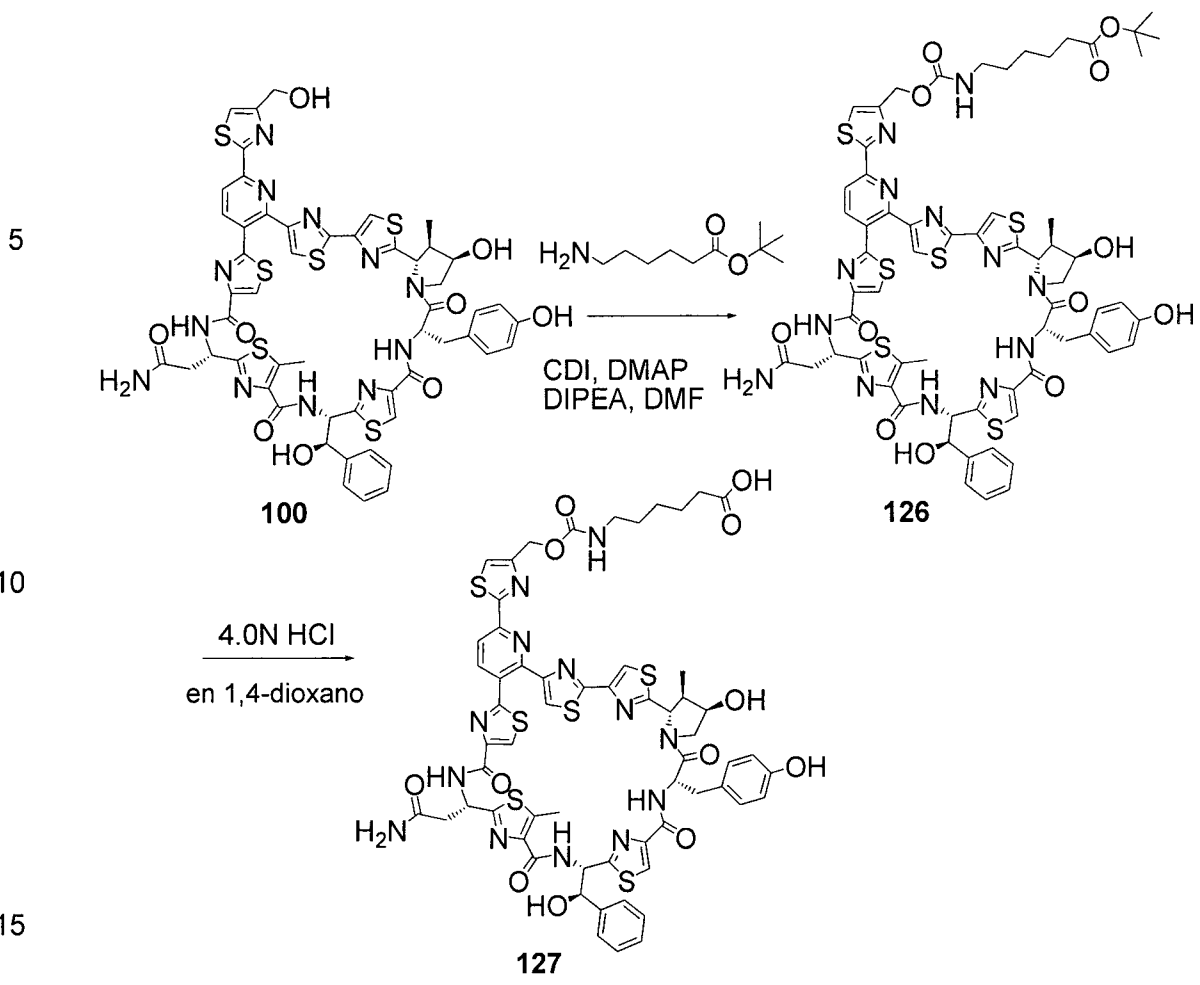


(124)

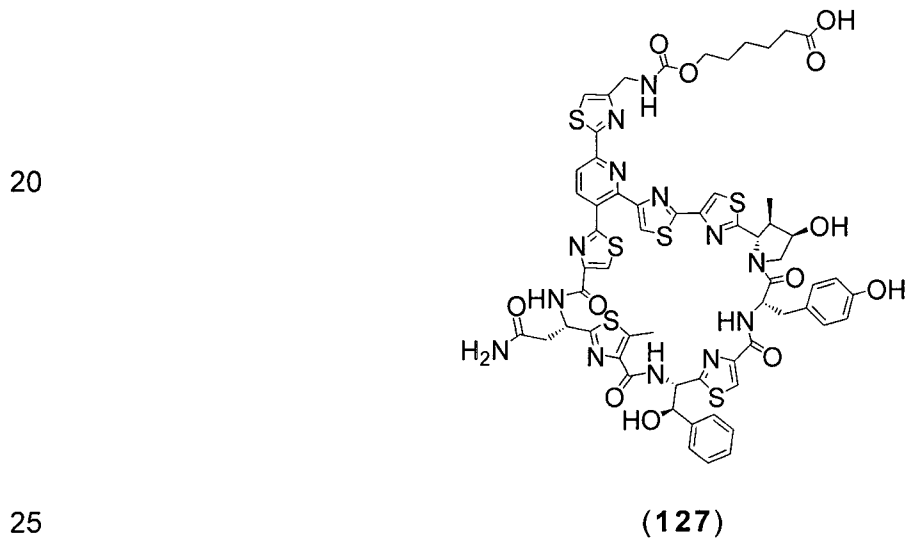
El **compuesto 124** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 96. LC/MS: $[M+H]^+$ 1503, $R_t = 1.24$ minutos (método 13).

476

Esquema 8:



Ejemplo 112, Preparación del ácido (127):



V77

Paso 1:

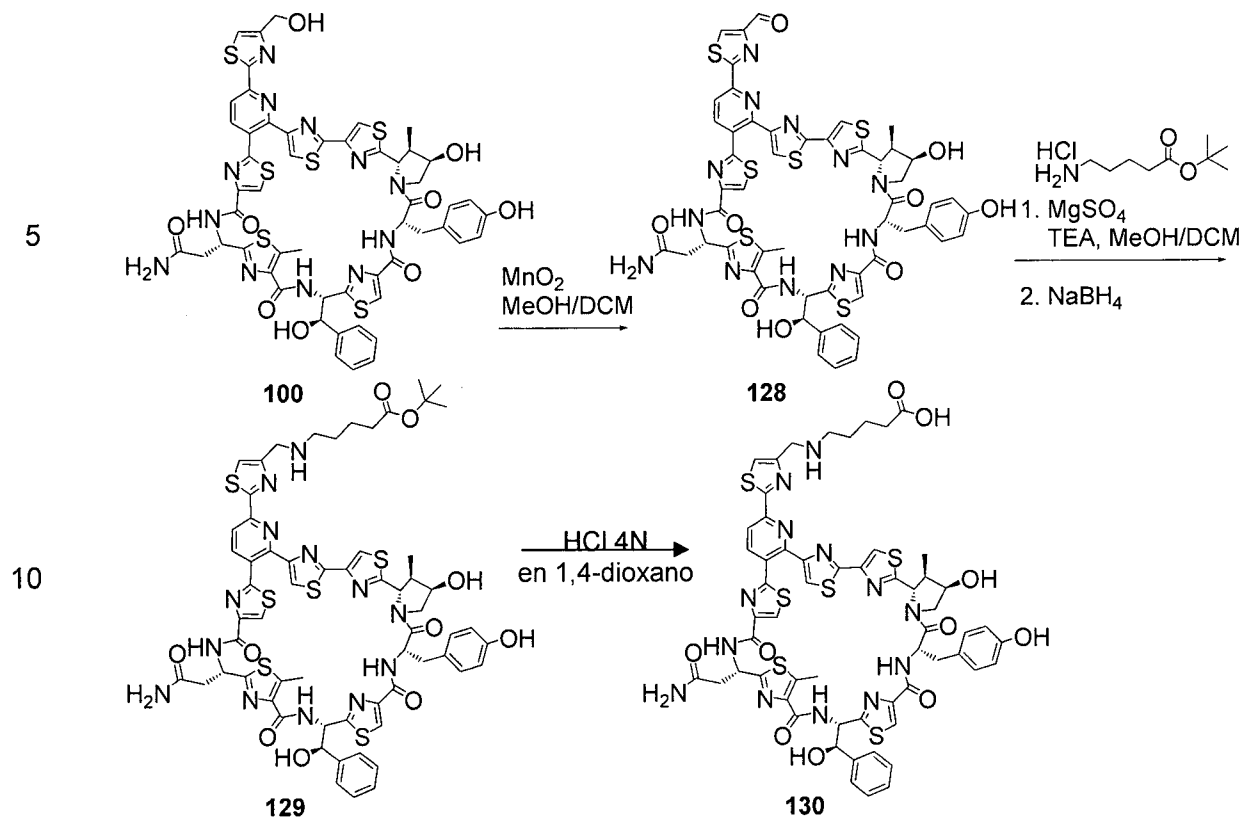
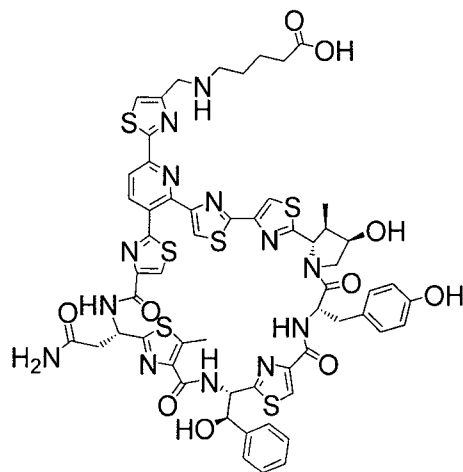
A una solución de alcohol **100** (260 miligramos, 0.219 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (5 mililitros) se agrega di-isopropil-etil-amina (390 microlitros, 2.19 milimoles), CDI (64 miligramos, 0.394 milimoles) y DMAP (26 miligramos, 0.219 milimoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Entonces se agrega terbutil-éster del ácido 6-amino-hexanoico (410 miligramos, 0.219 milimoles, *Syn. Commun.* **2004**, 34, 2415) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se purifica entonces mediante TLC de preparación (EtOH al 10 por ciento/DCM) para proporcionar el éster **126**. LC/MS: $[M+H_3O]^+$ 1418, $R_t = 1.52$ minutos (método 13).

Paso 2:

Al terbutil-éster (**126**) se agrega HCl 4N en 1,4-dioxano (5 mililitros) y ácido acético (1 mililitro). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y el ácido resultante se purifica mediante HPLC (método 1) para proporcionar el compuesto **127**. LC/MS: $[M+H_2O]^+$ 1361, $R_t = 1.27$ minutos (método 13).

20

25

Esquema 9:**Ejemplo 113, Preparación del ácido (130):****(130)****Paso 1:**

A una solución de alcohol **100** (190 miligramos, 0.160

nd

milimoles) en metanol (11 mililitros) y dicloro-metano (11 mililitros) se agrega MnO_2 (696 miligramos, 8.0 milimoles), el cual se ha secado en un horno de alto vacío a 100°C durante 12 horas. La mezcla se agita 24 horas. La mezcla, entonces se adsorbe sobre gel de sílice y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: metanol del 0 al 10 por ciento en DCM) lo cual proporciona el aldehído **128**. LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1185, $R_t = 1.33$ minutos (método 13).

Paso 2:

10 A una solución de aldehído **128** (72 miligramos, 0.061 milimoles) en metanol (1.5 mililitros) y dicloro-metano (1.5 mililitros) se agrega trietil-amina (8 microlitros, 0.061 milimoles), MgSO_4 (12 miligramos, 0.092 milimoles), y se agrega HCl de terbutil-éster del ácido 5-amino-pentanoico (12 mililitros, 0.067 milimoles, *Syn. Commun.* **2004**, 34, 2415). La mezcla se agita 20 horas. La mezcla se enfría entonces a 0°C y se agrega NaBH_4 (14 miligramos, 0.366 milimoles). La mezcla se agita 18 horas a temperatura ambiente. Entonces se agrega NaBH_4 adicional (14 miligramos, 0.366 milimoles). La mezcla se agita 1 hora a temperatura ambiente.

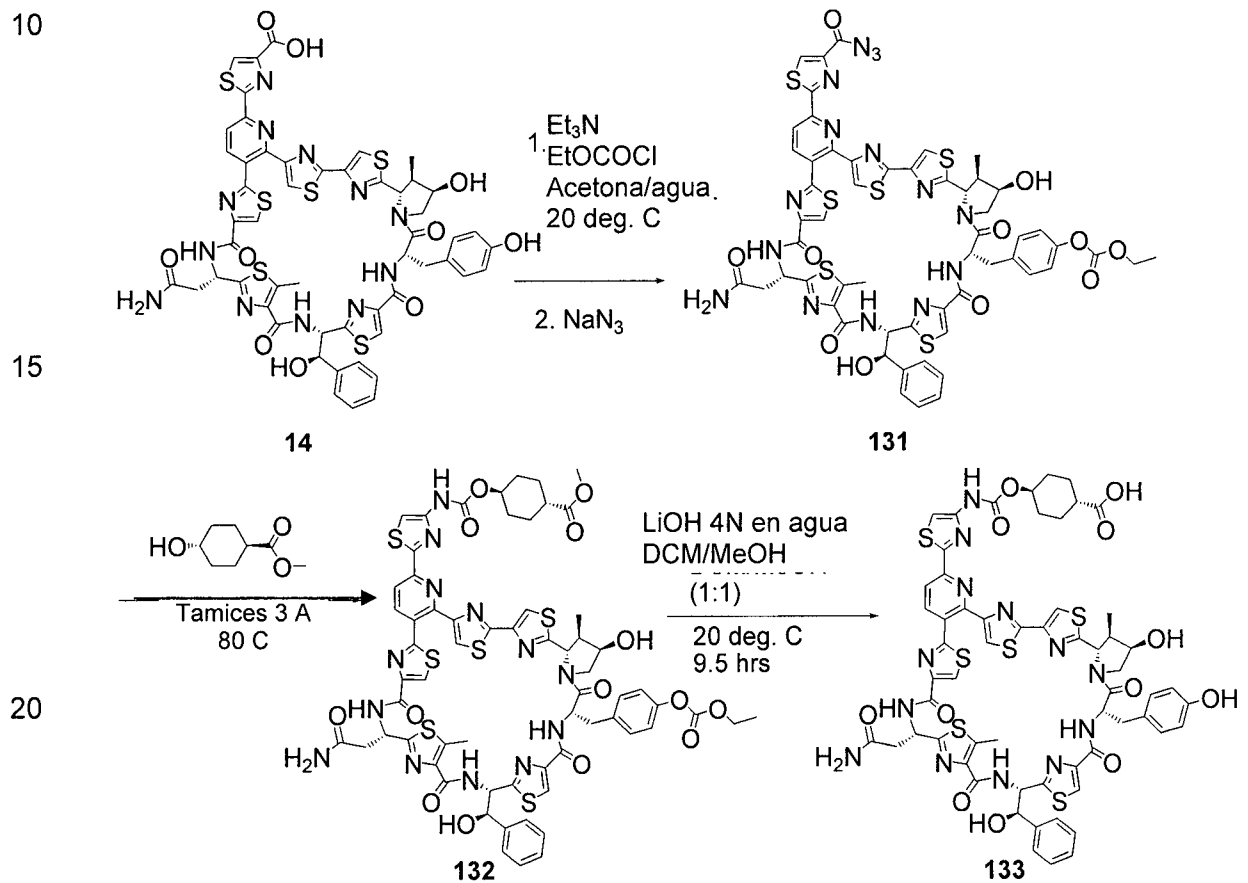
20 Entonces, la mezcla se adsorbe sobre gel de sílice y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: metanol del 0 al 50 por ciento/dicloro-metano + TEA al 0.1 por ciento) la cual proporciona la amina **129**. LC/MS: $[\text{M}+2\text{H}]^+$ 1343, $R_t = 1.24$ minutos (método 13).

1230

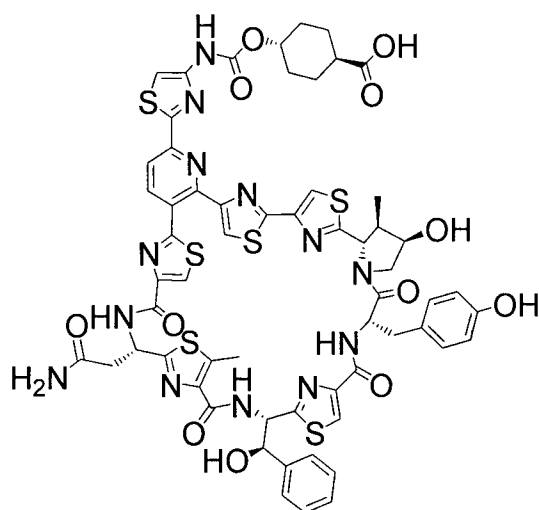
Paso 3:

A la amina **129** se agrega HCl 4N en 1,4-dioxano (4 mililitros). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 0.5 horas y el ácido resultante se purifica mediante HPLC (método 1) para proporcionar el aminoácido **130**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1286, $R_t = 1.06$ minutos (método 13).

Esquema 10:



1231

Ejemplo 114, Preparación del ácido (133):**(133)**

A una suspensión del ácido (14, 392 miligramos, 0.326 milimoles) en 11:1 acetona:agua (80.5 mililitros) se agrega trietil-amina (0.45 mililitros, 3.26 milimoles) y cloro-formato de etilo (0.37 mililitros, 3.91 milimoles). La reacción se agita a temperatura ambiente hasta formar una solución (100 minutos.). Se agrega azida de sodio (0.318g, 4.89 milimoles), y la reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se completa. Los solventes se evaporan a 20°C. Se agrega agua al residuo para precipitar la azida. La azida se suspende tres veces en agua, entonces, se aísla una vez en dicloro-metano mediante filtración. La azida **131** se seca hasta un polvo blanco fino. LC/MS: $[M+H]^+$ 1298, R_t = 1.47 minutos. (método 13).

Paso 2:

La azida **131** (240.8 miligramos, 0.1854 milimoles) se combina con metil-éster del ácido 4-hidroxi-ciclohexano-carboxílico (88mg,

5

Paso 3:

10

15

Ejemplo 115, Preparación del ácido (134):

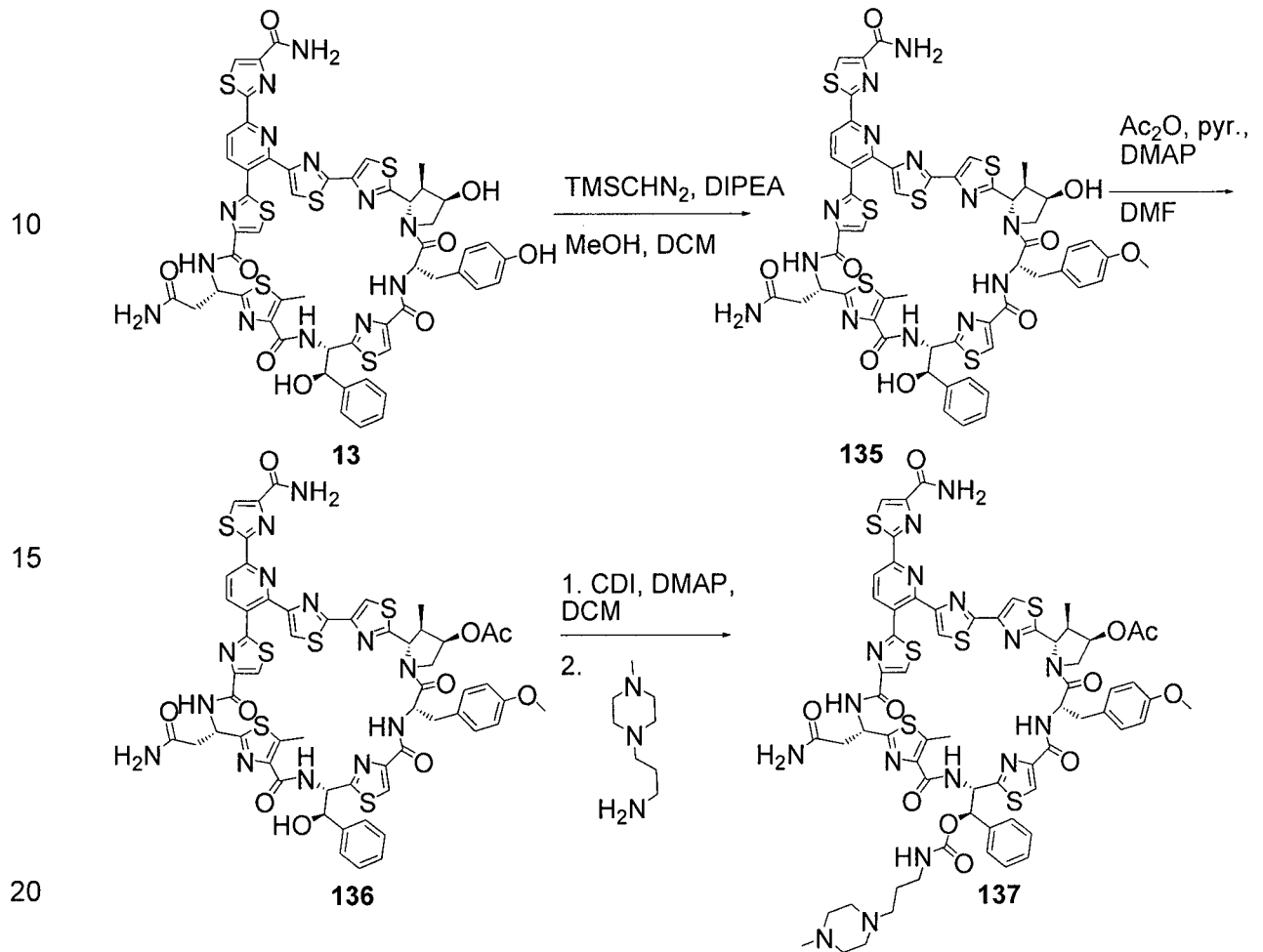


25

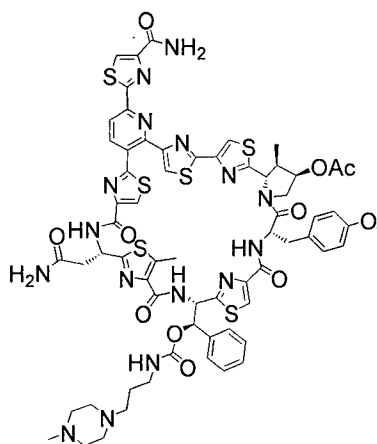
U33

El **compuesto 134** se prepara de acuerdo con los procedimientos en el Ejemplo 114. LC/MS: $[M+H]^+$ 1236, $R_t = 1.17$ minutos (método 13).

5 **Esquema 11:**



1234

Ejemplo 116, Preparación de Amina (137):**(137)****Paso 1:**

A una mezcla de pirrolidina **13** (800 miligramos, 0.666 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (1.16 mililitros, 6.66 milimoles) en dicloro-metano (64 mililitros) y metanol (6 mililitros) se agrega TMSCHN₂ por goteo a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se mantiene a 0°C durante 48 horas. La reacción se concentra al vacío, el residuo se vierte entonces sobre H₂O (s), se filtra para recolectar el sólido, se lava con agua fría, y se seca al vacío. El sólido seco se trata con dicloro-metano y se filtra para dar el metil-éter **135** como un sólido blanco. LC/MS: [M+H]⁺ 1214, Rt = 1.24 minutos (método 14).

Paso 2:

A una solución de éter **135** (600 miligramos, 0.494 milimoles) y piridina (0.4 mililitros, 4.94 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (10 mililitros) se agrega Ac₂O (0.049 mililitros, 0.52 milimoles) a 0°C

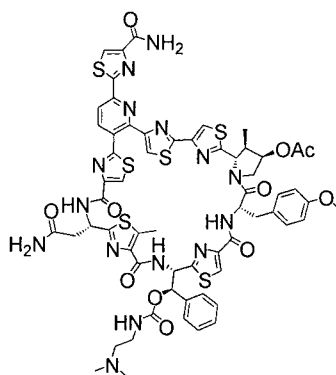
VBS

seguida por DMAP (cat.). La reacción se agita a temperatura ambiente a 0°C durante 7 horas, y se agrega más Ac₂O (0.049 mililitros, 0.52 milimoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vierte sobre hielo y se filtra, se lava con agua fría y se seca al vacío. La mezcla cruda se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (MeOH del 0 al 10 por ciento/DCM), y proporciona el acetato **136** como un sólido blanco. LC/MS: [M+H]⁺ 1256, R_t = 1.31 minutos (método 14).

Paso 3:

A una suspensión de acetato **136** (50 miligramos, 0.04 milimoles) y CDI (19.3 miligramos, 0.12 milimoles) en dicloro-metano anhidro (2 mililitros) se agrega DMAP (5 miligramos, 0.04 milimoles) a temperatura ambiente. La reacción se agita durante 3 horas y 1-(3-amino-propil)-4-metil-piperazina (0.02ml, 0.12 milimoles) se agrega puro y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla cruda se purifica mediante HPLC (método 1) para proporcionar **137**. LC/MS: [M+H]⁺ 1439, R_t = 0.41 minutos (método 14).

Ejemplo 117, Preparación de Amina (**138**):



(**138**)

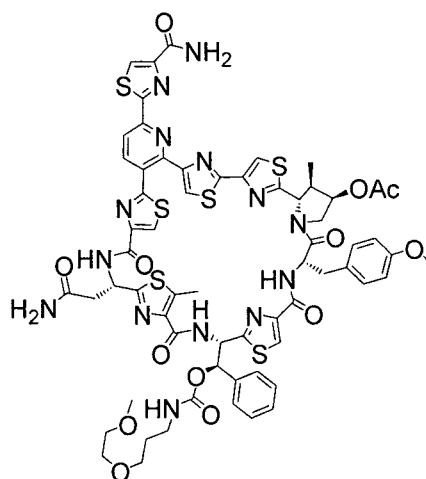
1136

El **compuesto 138** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 116. LC/MS: $[M+H]^+$ 1370, $R_t = 0.46$ minutos (método 13).

Ejemplo 118, Preparación de Amina (139):

5

10



(139)

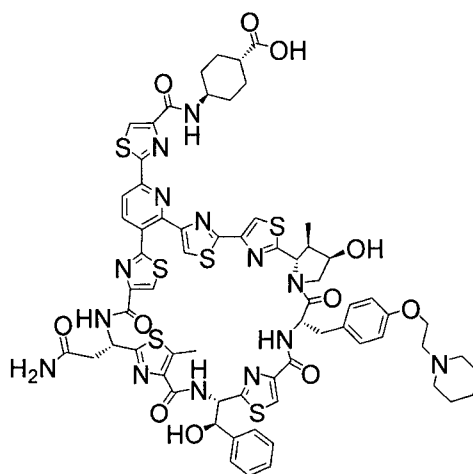
15

El **compuesto 139** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 116. LC/MS: $[M+H]^+$ 1415, $R_t = 0.81$ minutos (método 13).

Ejemplo 119, Preparación de Amina (140):

20

25



(140)

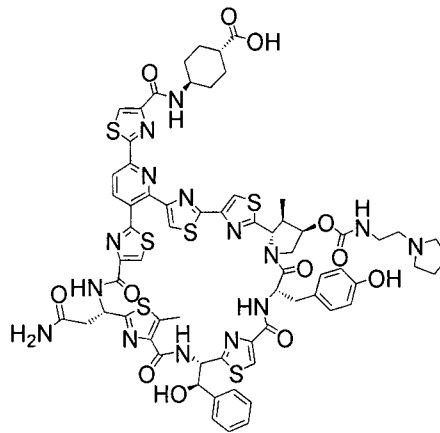
W37

El compuesto 140 se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 5 y el ejemplo 34. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1438, $R_t = 1.05$ minutos (método 13).

Ejemplo 120, Preparación de aminoácido (141):

5

10



(141)

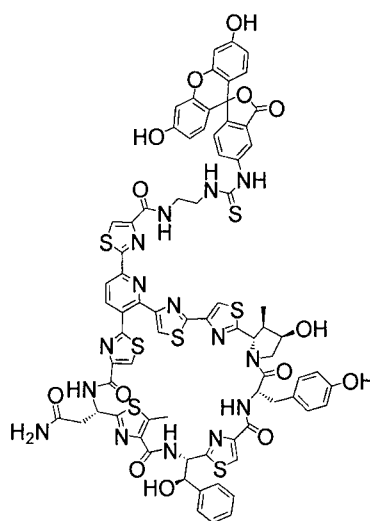
El compuesto 141 se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 5 y el Ejemplo 61. LC/MS: $[M+H]^+$ 1466, $R_t = 1.03$ minutos (método 14).

15

Ejemplo 121, Preparación de Amida (142):

20

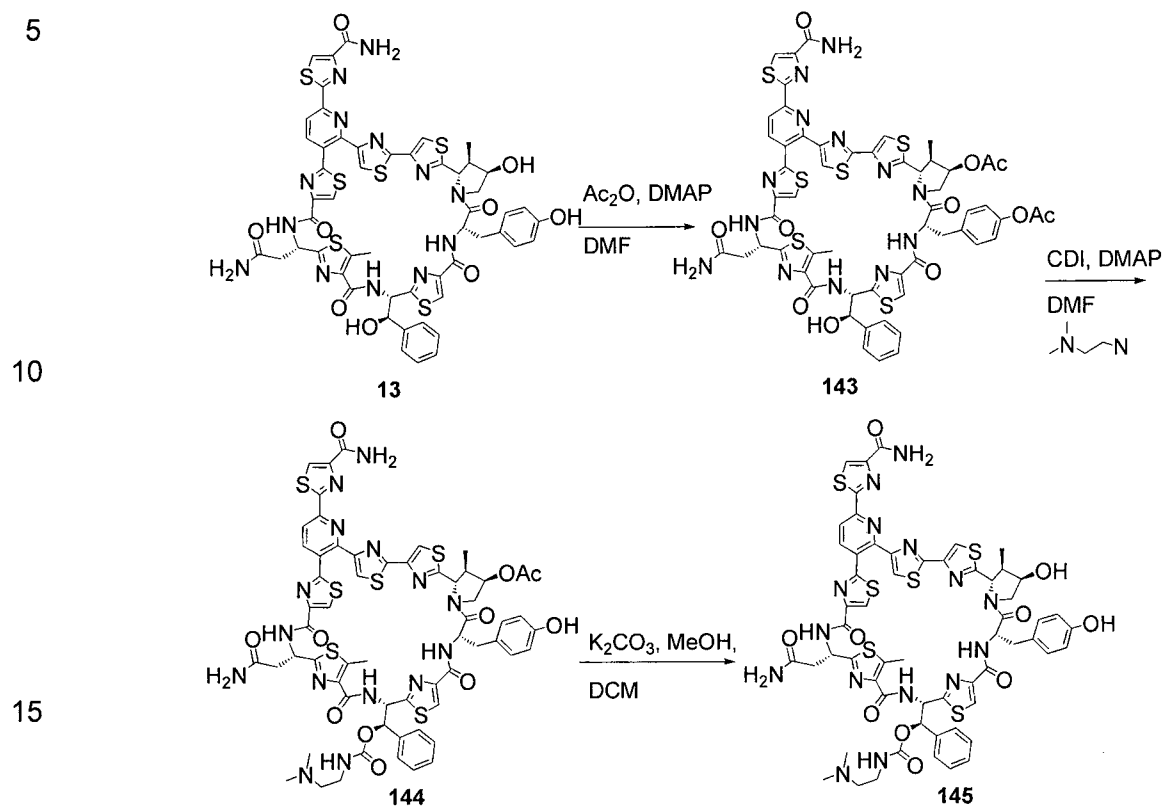
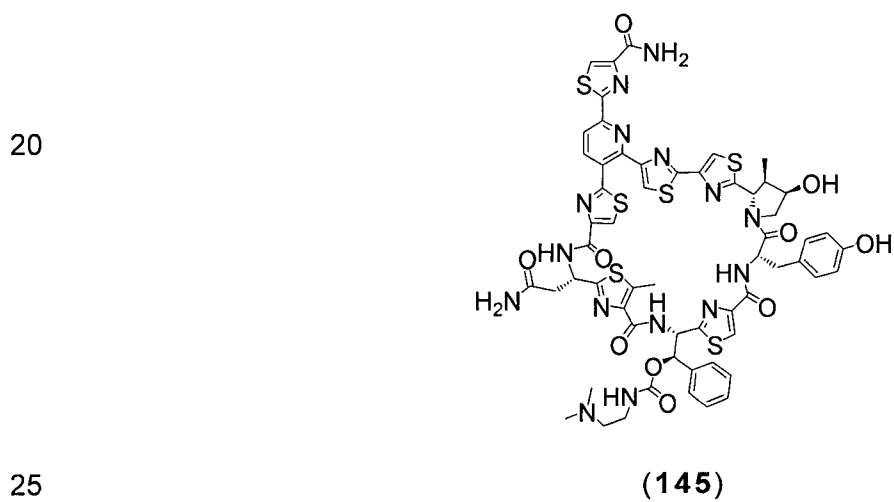
25



(142)

U36

El **compuesto 142** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 5. LC/MS: $[M+H]^+$ 1632, $R_t = 1.22$ minutos (método 13).

Esquema 12:**Ejemplo 122, Preparación de Amina (145):**

1139

Paso 1:

A una solución de amida **13** (400 miligramos, 0.333 milimoles) y piridina (0.527 gramos, 6.66 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (40 mililitros) se agrega anhídrido acético (71.392 miligramos, 0.699 milimoles) a 0°C bajo N₂, seguida por DMAP (cat.). La solución se agita a 0°C durante la noche. El solvente se remueve al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: MeOH del 0 al 10 por ciento/DCM) la cual proporciona el diacetato. LC/MS [M+2H]⁺ 1285, R_t = 1.38 minutos (método 13).

Paso 2:

A una suspensión del diacetato (128 miligramos, 0.1 milimoles) y CDI (48.5 miligramos, 0.299 milimoles) en dicloro-metano anhidro se agrega DMAP (12.2 miligramos, 0.1 milimoles) a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas. Cuando el material de partida se consume, se agrega N,N-dimetil-etil-diamina, y la reacción resultante se agita durante la noche. El solvente se remueve al vacío. El residuo se purifica mediante HPLC (método 2) para proporcionar **144**. LC/MS: [M+2H]⁺ 1357, R_t = 1.14 minutos (método 13).

Paso 3:

Una suspensión del **compuesto 144** (40 miligramos, 0.0295 milimoles) y carbonato de potasio (12 miligramos, 0.0868 milimoles) en DCM/MeOH (1 mL/1 mililitros) se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtra para remover el

MHO

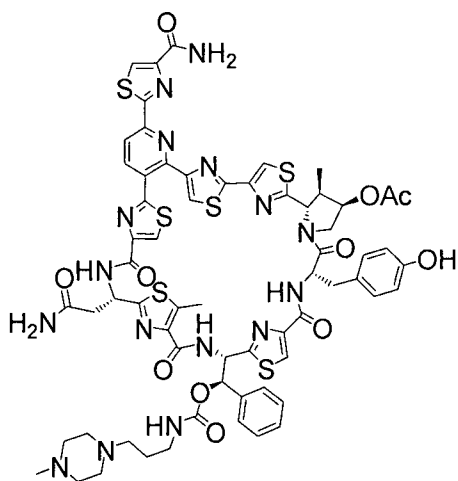
sólido. El solvente se remueve al vacío. El residuo se purifica mediante HPLC (método 1) lo cual proporciona el **compuesto 145**.

LC/MS: $[M+2H]^+$ 1315, $R_t = 1.10$ minutos (método 13).

Ejemplo 123, Preparación de Amina (146):

5

10



(146)

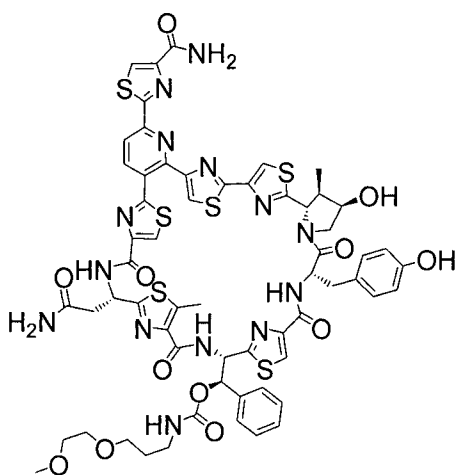
El **compuesto 146** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 122. LC/MS: $[M+4H]^+$ 1428, $R_t = 0.40$ minutos (método 13).

15

Ejemplo 124, Preparación de Amida (147):

20

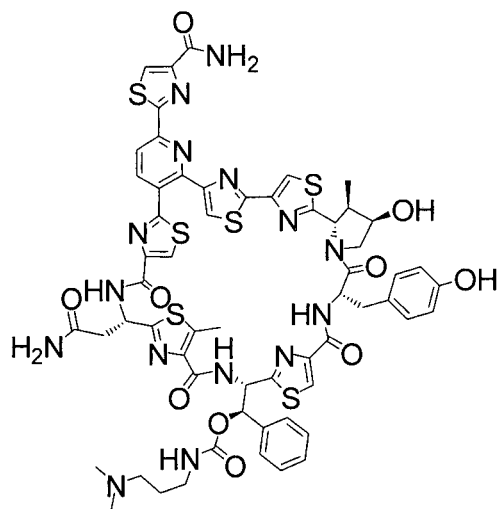
25



(147)

El **compuesto 149** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 122. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1346, $R_t = 1.24$ minutos (método 13).

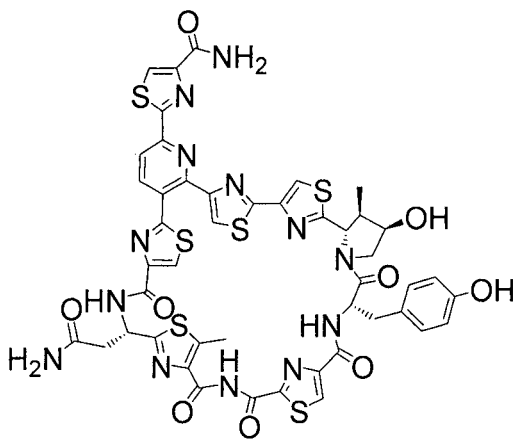
Ejemplo 127, Preparación de Amina (150):



(150)

El **compuesto 150** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 122. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1329, $R_t = 1.05$ minutos (método 13).

Ejemplo 128, Preparación de Imida (151):



(151)

243

Paso 1:

Una suspensión de **144** (500 miligramos, 0.369 milimoles) y carbonato de potasio (153 miligramos, 1.107 milimoles) en DCM/MeOH (24 mL/24 mililitros) se agita a 35°C durante 3 horas. El
5 solvente se remueve al vacío. Se agrega sulfóxido de dimetilo anhidro (1 a 2 mililitros) al residuo, y la mezcla resultante se calienta a 45°C durante 2 horas. Se agrega agua (15 mililitros), y la reacción se agita a temperatura ambiente. El precipitado se filtra, y se lava con agua. El sólido se seca al vacío, para proporcionar el
10 Intermediario estireno. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1183, R_t = 1.27 minutos (método 13).

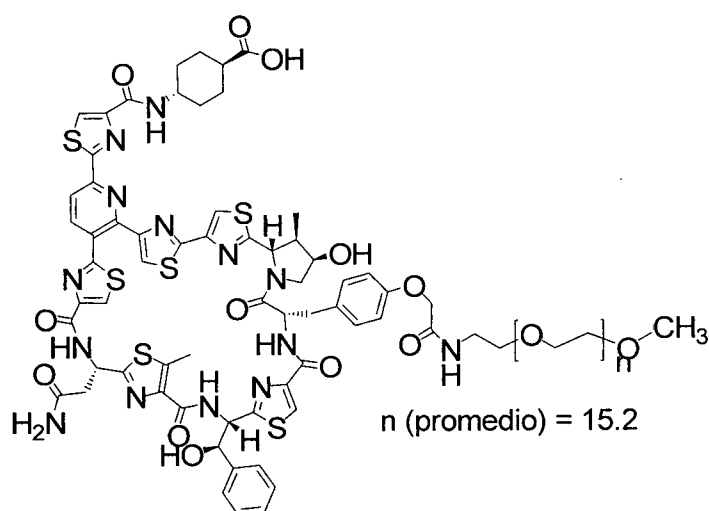
Paso 2:

A una mezcla del Intermediario estireno (80 miligramos, 0.0677 milimoles) en t-BuOH (2 mililitros) se agrega HCl 0.1N (1 mililitro),
15 tetróxido de osmio (humedad al 2.5 por ciento en t-BuOH, 85 microlitros, 0.00678 milimoles), y una solución de peryodato de sodio (27 miligramos, 0.126 milimoles) en H₂O (2 mililitros). La mezcla de reacción resultante se agita 12 horas a temperatura ambiente. Se agrega agua (6 mililitros), y el precipitado se filtra y se recolecta. El
20 sólido se vuelve a disolver en N,N-dimetil-formamida/MeCN, se purifica mediante HPLC (método 1), y se purifica adicionalmente mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: MeOH del 0 al 10 por ciento/DCM) lo cual proporciona el
compuesto 151. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1109, R_t = 1.17 minutos (método
25 13).

5



445

Ejemplo 129, Preparación del ácido (155):**(155)****Paso 1:**

A una solución de amida **34** (960 miligramos, 0.72 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (5 mililitros) se agrega *tert*-butil-bromoacetato (221 microlitros, 1.51 milimoles) y K_2CO_3 (248 miligramos, 1.79 milimoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Cuando LC-MS indica que reacción se termina, se agregan 50 mililitros agua a la mezcla para precipitar el producto. Entonces, la mezcla se filtra y se lava con agua dos veces para remover K_2CO_3 y N,N-dimetil-formamida. El **compuesto 152** se obtiene y se seca durante 12 horas en un horno al vacío (1.04 gramos). LC/MS: $[M+2H]^+$ 1455, R_t = 1.56 minutos (método 10).

Paso 2:

A una solución de butilo terciario éster **152** (1.04 gramos, 0.72 milimoles) en dicloro-metano (20 mililitros) se agrega ácido trifluoroacético (2.7 mililitros, 36 milimoles). La reacción se agita a

temperatura ambiente durante 5 horas y se monta sobre SiO_2 y se
purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (MeOH
al 10 por ciento/DCM) lo cual da como resultado la recuperación de
472 miligramos del ácido **153**. Las fracciones impuras se combinan y
se purifica mediante RP-HPLC (ACN del 20 al 90 por ciento/hidróxido
de amonio 0.015 M en agua) lo cual da como resultado la
recuperación de otros 232 miligramos del ácido **153**. LC/MS: $[\text{M}+2\text{H}]^+$
1399, $R_t = 1.29$ minutos (método 10).

Paso 3:

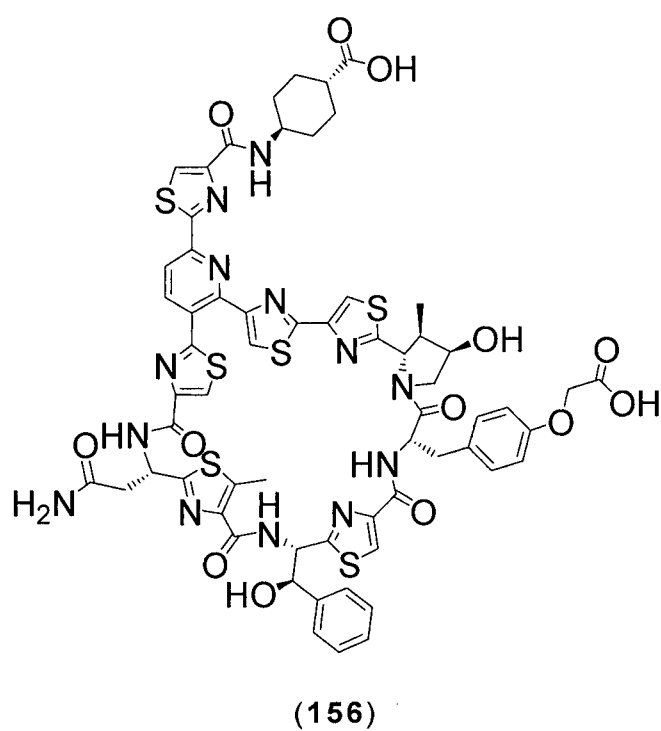
A una solución del ácido **153** (135 miligramos, 0.097 milimoles)
en N,N-dimetil-formamida (20 mililitros) se agrega di-isopropil-etil-
amina (51 microlitros, 0.291 milimoles), metoxi-polietilen-glicol-amina
750 (146 miligramos, 0.194 milimoles, n (promedio) = 15.2) y HATU
(92 miligramos, 0.24 milimoles). La reacción se agita a temperatura
ambiente durante 1 hora y se apaga mediante la adición de agua. La
fase acuosa se extrae con 5 por ciento metanol/dicloro-metano tres
veces, las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de
sodio, se filtran, se concentran al vacío y se purifican mediante
cromatografía por evaporación instantánea (MeOH al 10 por
ciento/DCM) lo cual da como resultado la recuperación de 230.5
miligramos de éster **154**. LC/MS: $[\text{M}+2\text{H}+\text{H}_2\text{O}]^+$ 1068 ($n =$
15), $R_t = 1.34$ minutos (método 10).

Paso 4:

A una solución de éster **154** (230.5 miligramos, 0.108
milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros) se agrega LiOH (2.7

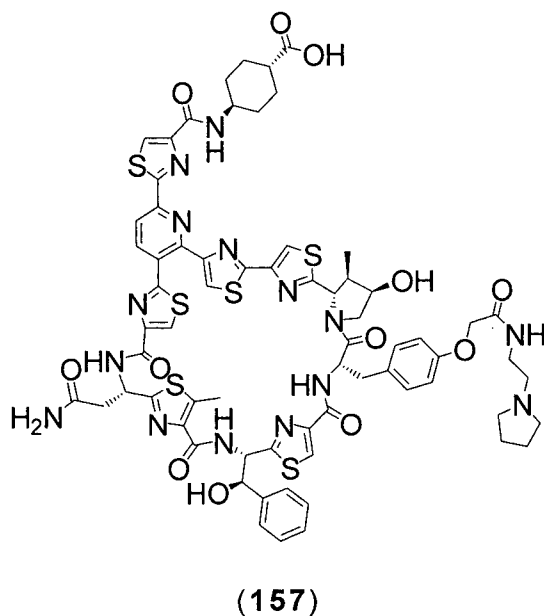
mililitros, 0.1 M). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas y se apaga mediante la adición de HCl 1N (0.26 mililitros). La mezcla se concentra al vacío y se purifica mediante HPLC (10 – 60 por ciento ACN/0.015 M hidróxido de amonio en agua), proporciona **155**. LC/MS: $[M+2H+H_2O]^+$ 1061 (cuando $n = 15$), $R_t = 1.17$ minutos (método 10).

Ejemplo 130, Preparación de diácido(156):

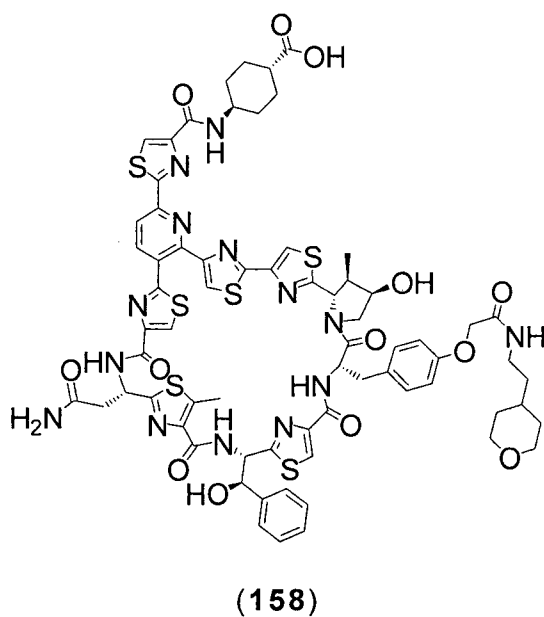


El **compuesto 156** se prepara como se describe en el esquema 13 y en el Ejemplo 129. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1386, R_t 1.06 minutos (método 10).

448

Ejemplo 131, Preparación de aminoácido (157):

El **compuesto 157** se prepara como se describe en el esquema 13 y en el Ejemplo 129. LC/MS: $[M/2+2H]^+$ 742, R_t 1.06 minutos (método 10).

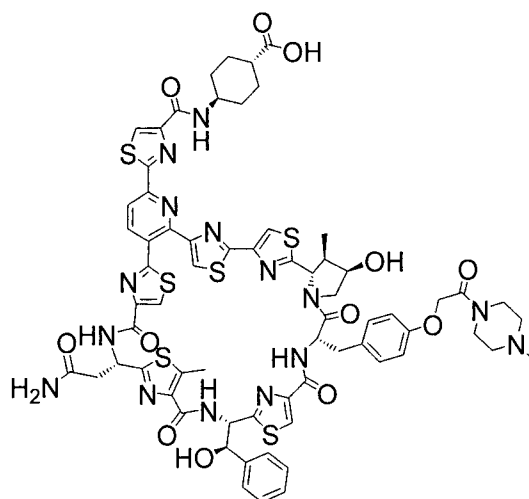
Ejemplo 132, Preparación del ácido (158):

El **compuesto 158** se prepara como se describe en el esquema

UHA

13 y en el Ejemplo 129. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1496, R_t 1.25 minutos (método 10).

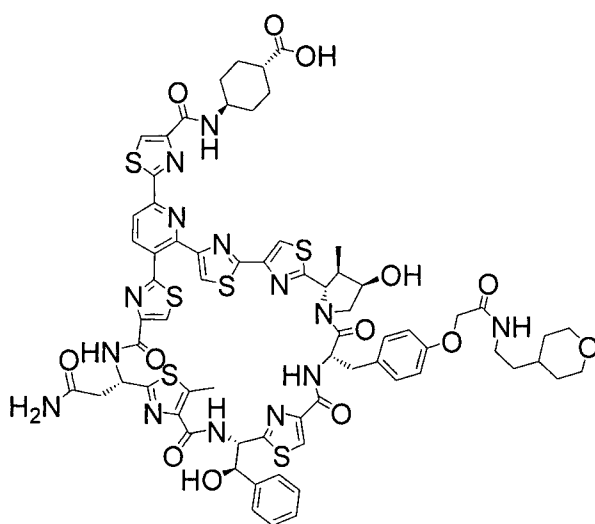
Ejemplo 133, Preparación de aminoácido (159):



(159)

El compuesto 159 se prepara como se describe en el esquema 13 y en el Ejemplo 129. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1467, R_t 1.09 minutos (método 10).

Ejemplo 134, Preparación del ácido (160):



(160)

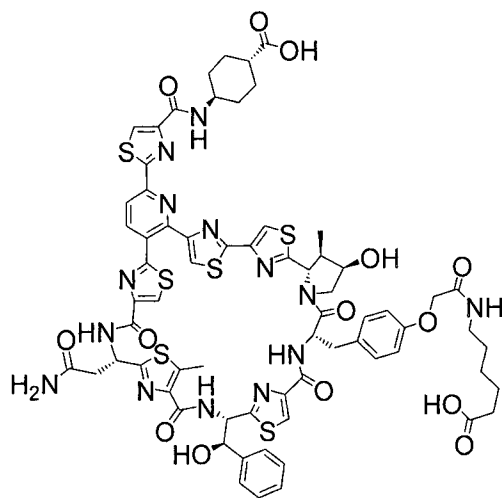
450

El compuesto **160** se prepara como se describe en el esquema **13** y en el Ejemplo **129**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1496, R_t 1.10 minutos (método 10).

Ejemplo 135, Preparación de diácido(161):

5

10



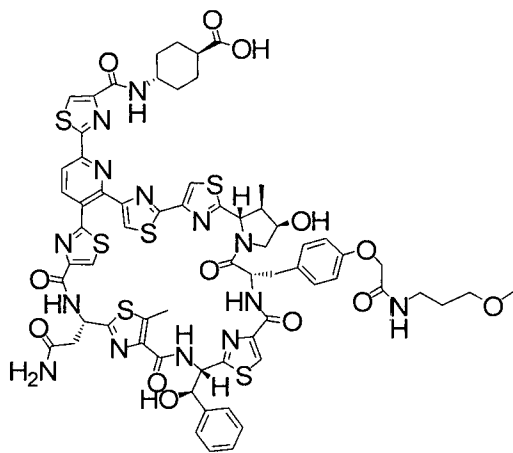
(161)

El compuesto **161** se prepara como se describe en el esquema **13** y en el Ejemplo **129**. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1499, R_t 1.12 minutos (método 10).

15

Ejemplo 136, Preparación del ácido (162):

20

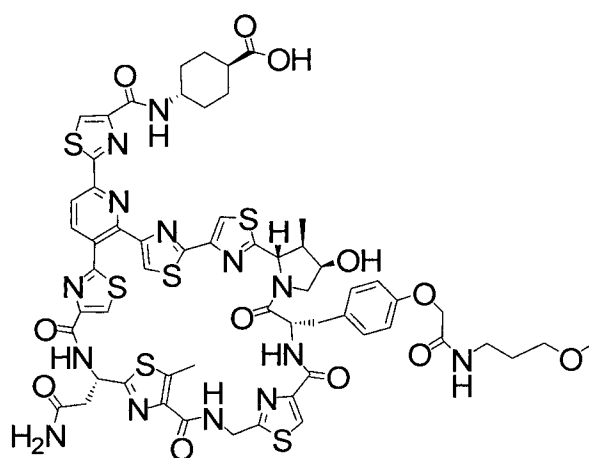


25

(162)

El compuesto 162 se prepara como se describe en el esquema 13 y en el Ejemplo 129. LC/MS: $[M/2+2H]^+$ 729, R_t 1.21 minutos (método 10).

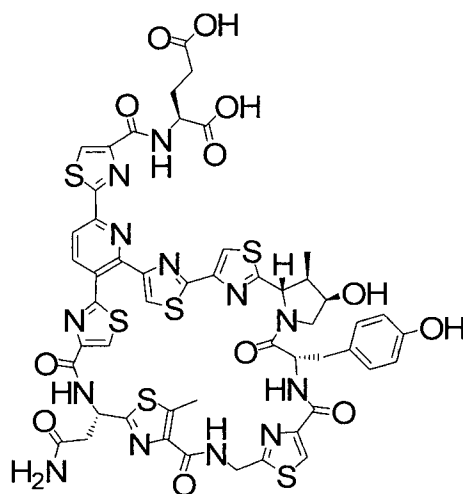
Ejemplo 137, Preparación del ácido (163):



(163)

El compuesto 163 se prepara como se describe en el esquema 13 y en el Ejemplo 129. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1350, R_t 1.13 minutos (método 10).

Ejemplo 138, Preparación de diácido(164):



(164)

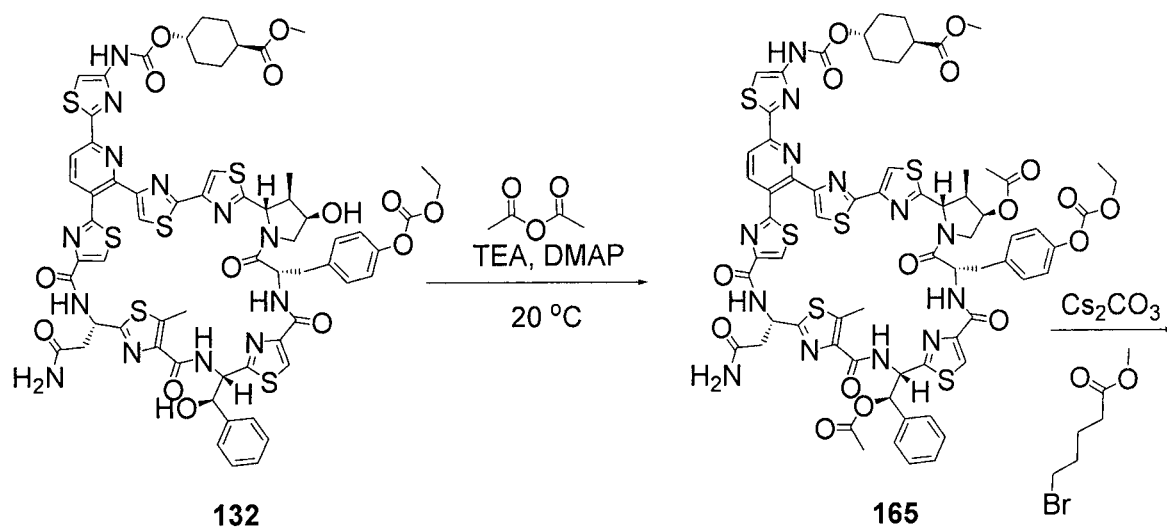
El compuesto 164 se prepara como se describe en el esquema

5. LC/MS: $[M+H]^+$ 1224, $R_t = 1.04$ minutos (método 10).

Esquema 14:

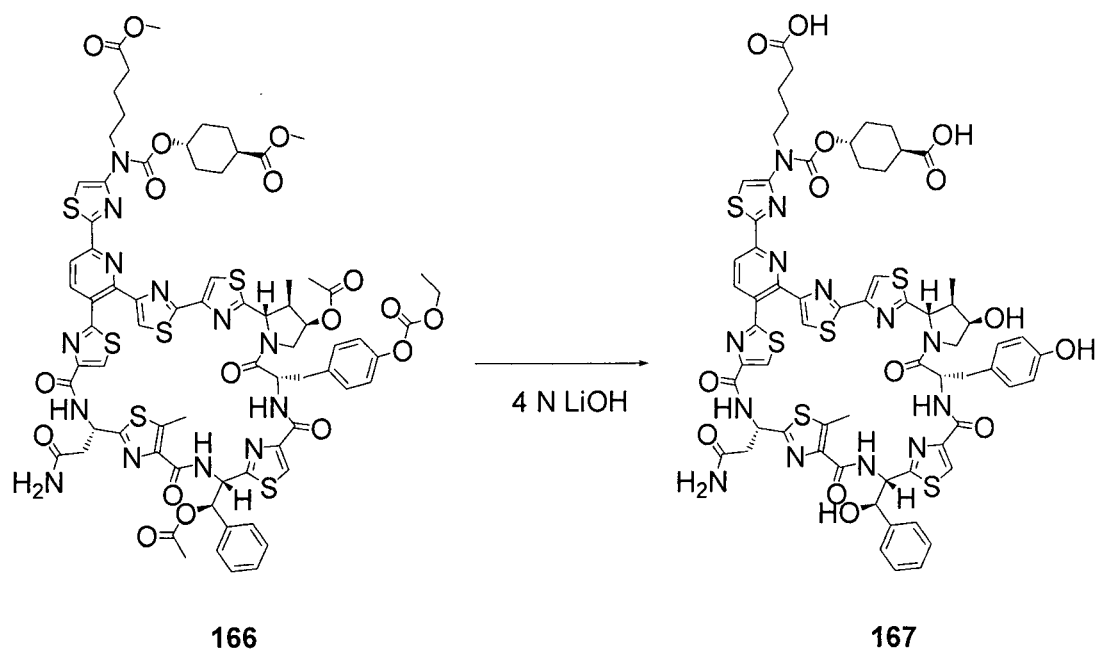
5

10



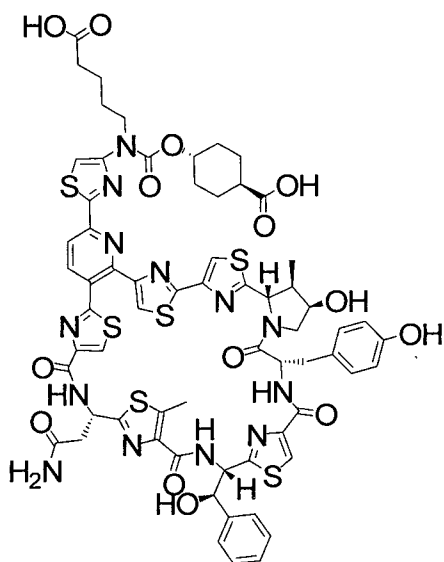
15

20



25

1453

Ejemplo 139, Preparación de diácido(167):**(167)****Paso 1:**

A una solución del **compuesto 132** (**esquema 10**, 680 miligramos) en dicloro-metano (57 mililitros) se agregan trietil-amina (0.6 mililitros), anhídrido acético (0.44 mililitros) y 4-di-(metil-amino)-piridina (57 miligramos) a 20°C. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Los solventes se evaporan y el residuo se evapora instantáneamente sobre sílice (elusión de gradiente: i-PrOH del 0 al 10 por ciento/DCM) para proporcionar 600 miligramos del diacetato **165**. LC/MS: $[M+H_3O]^+$ 1531, R_t = 1.65 minutos (método 13).

Paso 2:

A una solución del diacetato (**165**) (600 miligramos en 18

454

mililitros *N,N*-dimetil-formamida) se agregan tamices moleculares de 4 Angstroms secados al horno (1.15 g), metil-5-bromo-valerato (1.13 mililitros) y carbonato de cesio (1.29 g). La reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se complete. Se agregan ácido acético (5 mililitros) y sílice (6 gramos) y la mezcla se evapora a sequedad. La cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: *i*-PrOH del 0 al 10 por ciento /DCM) proporciona 522 miligramos sólido amarillo **166**. LC/MS: $[M+H]^+$ 1627, R_t = 1.74 minutos (método 14).

10 Paso 3:

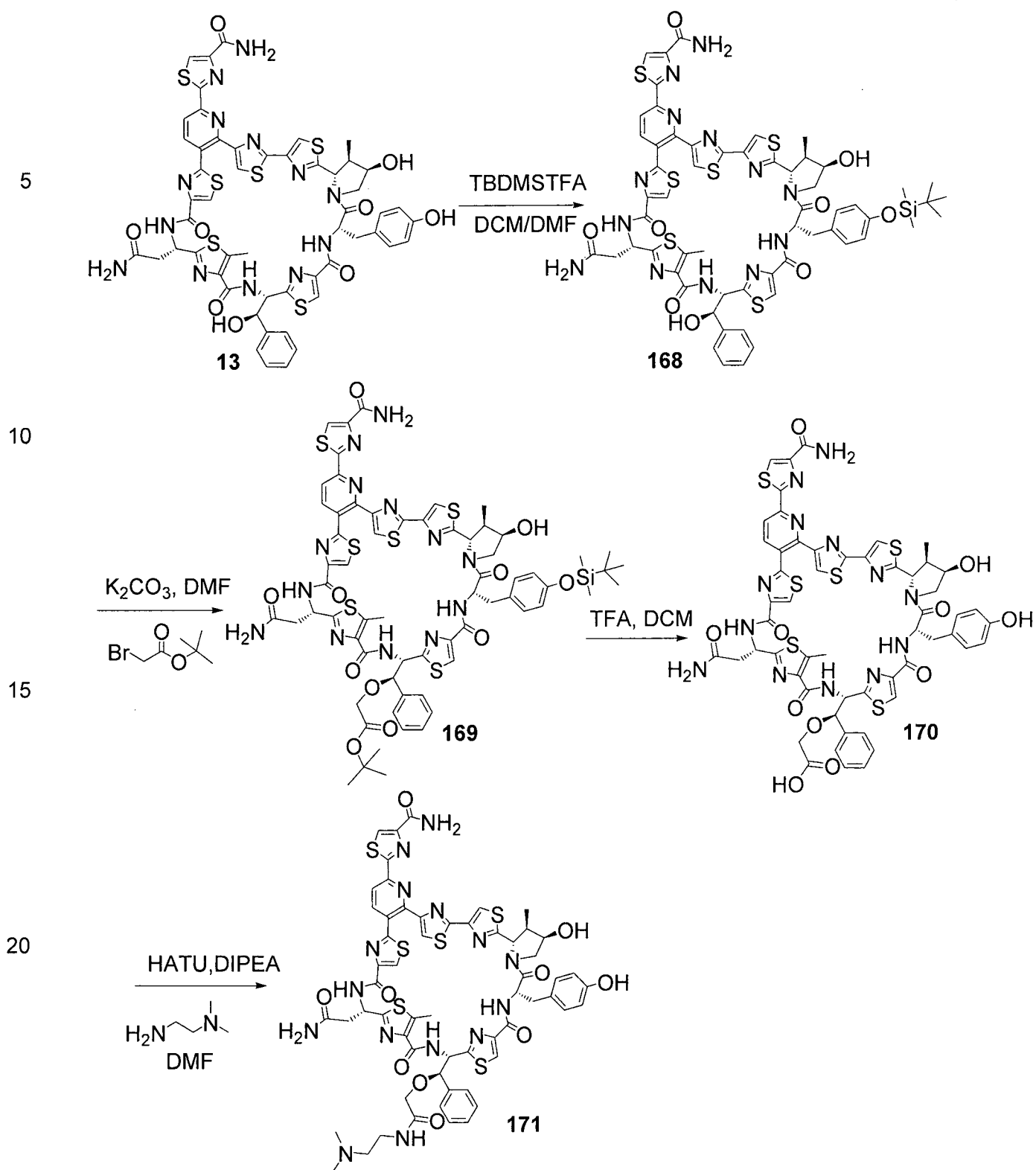
El **compuesto 166** (505 miligramos) se disuelve en 1:1 dicloro-metano:metanol (30 mililitros) y se enfría a 0°C. Se agrega lentamente solución de hidróxido de litio saturada (5 mililitros). La reacción se agita a 0°C hasta que se completa, entonces se apaga con 10 mililitros ácido acético. El solvente se evapora y el residuo se purifica mediante HPLC para producir el **compuesto 167**, 240 miligramos. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1443, R_t = 1.39 minutos (método 9).

20

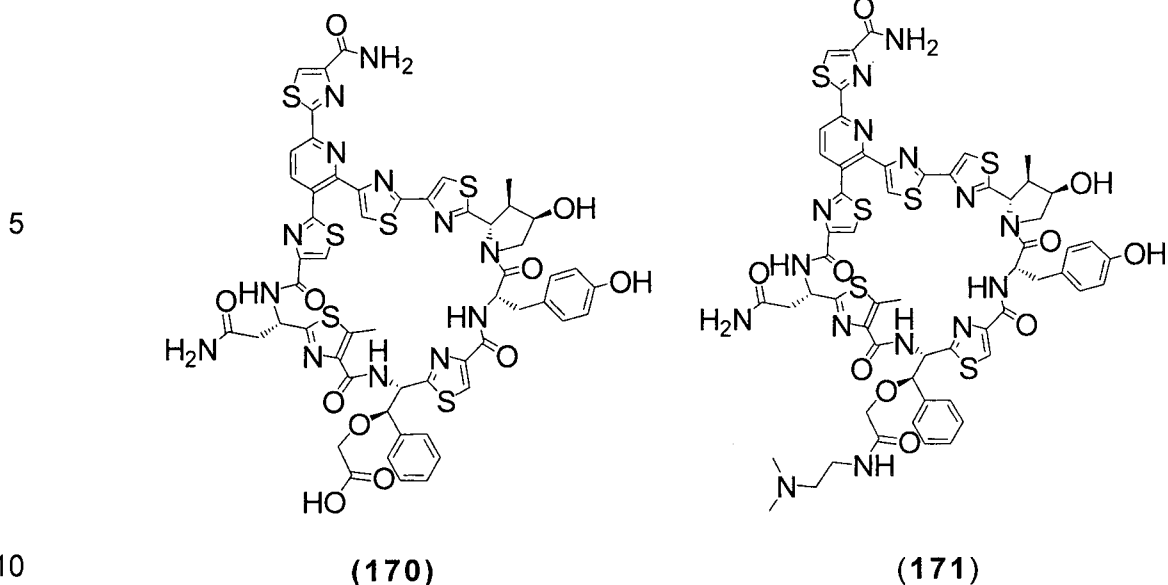
25

KSS

Esquema 15:



H56

Ejemplo 140, Preparación de Amina (170, 171):**Paso 1:**

Una mezcla de **13** (2 gramos, 1.667 milimoles), TBDMSTFA (*N*-terbutil-dimetil-silil-*N*-metil-trifluoro-acetamida, 2.642 gramos, 10.948 milimoles) y *N,N*-dimetil-formamida/DCM (10 mL/20 mililitros) se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se remueve bajo presión reducida a 40°C. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: MeOH del 0 al 10 por ciento/DCM), la cual proporciona 1 g de **168**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1315, $R_t=1.56$ minutos (método 13).

Paso 2:

A una suspensión de **168** (560 miligramos, 0.426 milimoles) y carbonato de potasio (924 miligramos, 6.686 milimoles) en *N,N*-dimetil-formamida anhidra (10 mililitros) se agrega terbutilo bromoacetato (1.305 gramos, 6.690 milimoles). La reacción resultante se agita a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. El sólido se

filtra, y el solvente se remueve bajo vacío reducido. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: 1-6 por ciento MeOH/DCM) la cual proporciona 250 miligramos de **169**. LC/MS: $[M+4H]^+$ 1431, R_t =1.75 minutos (método 13).

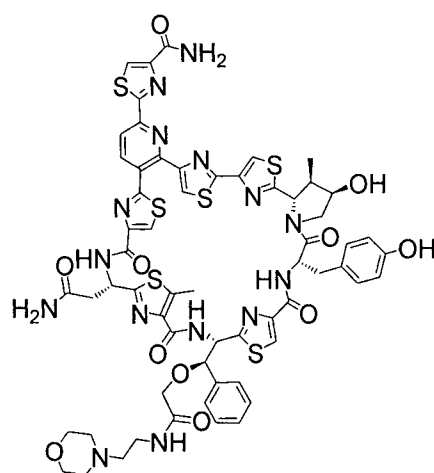
Paso 3:

A una solución de **169** (500 miligramos, 0.350 milimoles), ácido trifluoro-acético (3.5 mililitros) y tioanisol (2 mililitros) en dicloro-metano (12 mililitros) se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega ácido trifluoro-acético adicional, hasta que desaparezca el material de partida. El solvente se remueve bajo vacío reducido, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: MeOH del 5 al 20 por ciento/DCM), la cual proporciona 240 miligramos de **170**. LC/MS: $[M+3H]^+$ 1260, R_t 1.14 minutos (método 13).

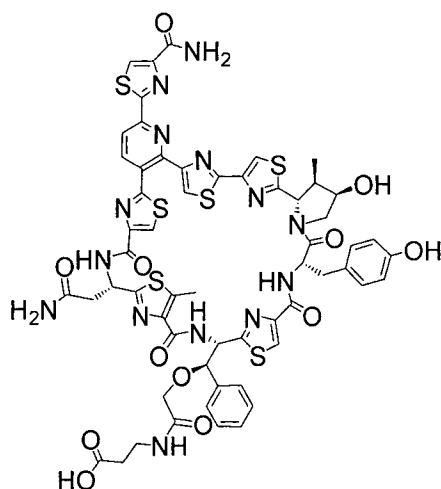
Paso 4:

Una solución de **170** (50 miligramos, 0.0397 milimoles), *N,N*-dimetil-etil-diamina (3.50 miligramos, 0.0397 milimoles), HATU (20 miligramos, 0.0526 milimoles), di-isopropil-etil-amina (51.213 miligramos, 0.397 milimoles) en *N,N*-dimetil-formamida (1 mililitro) se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elusión de gradiente: 10-20 por ciento MeOH/DCM), la cual proporciona 15 miligramos de **171**. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1329, R_t 1.06 minutos (método 13).

450

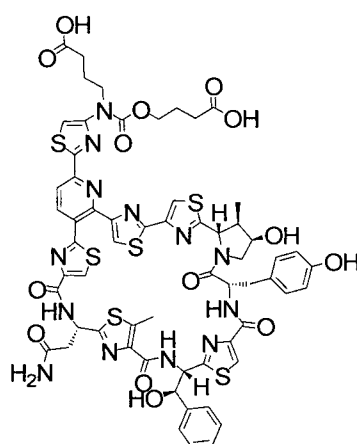
Ejemplo 141, Preparación de Amina (172):**(172)**

El **compuesto 172** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 140. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1371, $R_t = 1.17$ minutos (método 13).

Ejemplo 142, Preparación del ácido (173):**(173)**

El **compuesto 173** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 140. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1330, $R_t = 1.13$ minutos (método 13).

VSA

Ejemplo 143, Preparación de diácido(174):**(174)**

El **compuesto 174** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 139.

LC/MS: $[M+H]^+$ 1388, R_t = 1.27 minutos (método 14).

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Empleando la prueba MIC estándar descrita anteriormente con las bacterias *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, ó *Streptomyces pyogenes*, los compuestos 1-17, 20-24, 26, 29-37, 39, 40, 42-66, 69-98, 100-115, 117-124, 127, 130, 133, 134, 137-142, 145-151, 155-164, 167, 170-174 demuestran un mínimo de concentración de inhibición de < 32 mg/mL.

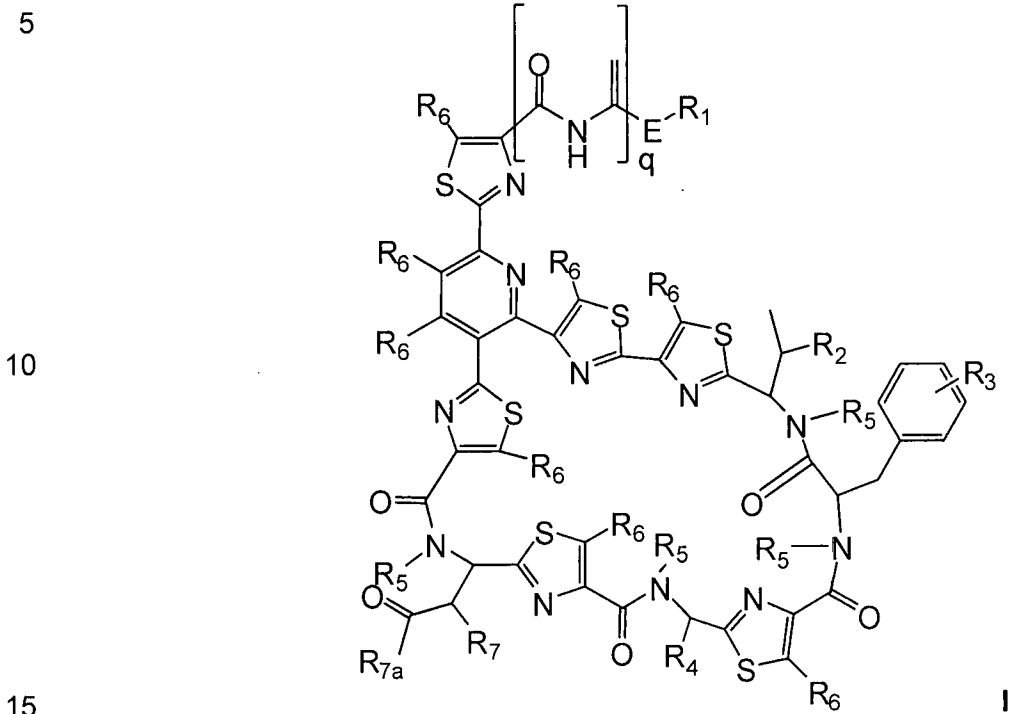
Equivalentes

Aquellos expertos en la materia reconocerán, o tendrán la habilidad para acertar utilizando nada más que la experimentación de rutina, se describen muchos equivalentes de las modalidades específicas y métodos, en la presente. Estos equivalentes intentan comprenderse por el alcance de las siguientes reivindicaciones.

W60

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



y las sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, atropisómeros, o racematos de los mismos, incluyendo los N-óxidos de piridina del mismo;

20 en donde
q es 0, 1, 2, ó 3;

E está ausente o es un residuo divalente seleccionado a partir de C(O), C(O)C(O), C(O)O, N(R₉), C(O)N(R₉), N(R₉)C(O), N(R₉)C(O)C(O), N(R₉)C(O)O, N(R₉)C(O)N(R₉), C(NR₉)N(R₉),
25 N(R₉)C(NR₉), N(R₉)C(NR₉)N(R₉), S(O)_m, S(O)_mN(R₉), N(R₉)S(O)_m y

461



R_1 es hidrógeno o se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-cicloalquil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 6 residuos independientemente seleccionados, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, COOH, NH₂, mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, tri-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amonio, hetero-ciclo-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono y $-(CH_2-CH_2-O)_n-R_8$;

R_2 , R_3 y R_6 se seleccionan cada uno independientemente, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, u oxo, o se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-cicloalquil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, aril-alquilo de 0 a 6

átomos de carbono, o hetero-aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales está sustituido con hidroxilo, oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, COOH, NH₂, mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, tri-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amonio, hetero-ciclo-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono y $-(CH_2-CH_2-O)_n-R_8$;

10 o R₂ y R₅, tomados en combinación, forman un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, el cual está saturado o parcialmente insaturado, y está además sustituido con 0 a 4 residuos, cada uno independientemente seleccionado a partir de R_{2a};

15 R₄ es hidrógeno, oxo o NH, o se selecciona a partir del grupo que consiste en COOH, CONH₂, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, aril-(CR₁₀R₁₁)_q, hetero-aril-(CR₁₀R₁₁)_q, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-(CR₁₀R₁₁)_q, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 3 residuos R_{4a};

20 R_{2a} y R_{4a} se seleccionan cada uno independientemente, en cada presentación, a partir de hidrógeno o a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de

25

113

0 a 6 átomos de carbono, $C(O)-(CH_2)_zR_{4b}$, $C(O)N(H)-(CH_2)_zR_{4b}$, o hetero-cicloalquil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados, en cada presentación, a partir de

5 hidroxilo, oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, $COOH$, NH_2 , mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, tri-alquilo

10 de 1 a 8 átomos de carbono-amonio, hetero-ciclo-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, o $-(CH_2-CH_2-O)_n-R_8$;

R_{4b} se selecciona a partir del grupo que consiste en H , OH , NH_2 , alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, heterociclo, cicloalquilo, y $-E-R_1$;

15

R_5 se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en H , alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y $-(CH_2-CH_2-O)_n-R_8$,

20 R_7 se selecciona a partir del grupo que consiste en H , OH , NH_2 , alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, heterociclo, cicloalquilo, y $-E-R_1$;

R_{7a} es OR_{7b} o $N(R_{7b})_2$;

25 R_{7b} se selecciona independientemente, en cada

W69

presentación, a partir de hidrógeno, o a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-cicloalquil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, o hetero-aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales está sustituido con hidroxilo, oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, COOH, NH₂, mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, tri-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amonio, hetero-ciclo-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono y -(CH₂-CH₂-O-)_n-R₈;

n es un entero de entre 1 y 60,000, o es un promedio de una pluralidad de enteros que tiene un valor de entre 1 y 60,000;

R₈ se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y CH₂CO₂H;

R₉ es hidrógeno, o se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo de 0 a 6 átomos de

carbono, hetero-cicloalquil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, aril-
alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-aril-alquilo de 0 a 6
átomos de carbono, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 6
residuos independientemente seleccionados, en cada presentación, a
partir del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, alquilo de 1 a 8
átomos de carbono, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo
de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono,
COOH, NH₂, mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino,
tri-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amonio, hetero-ciclo-alquilo
de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-aril-alquilo de 0 a 6 átomos de
carbono y $-(CH_2-CH_2-O)_n-R_8$;

q es 0, 1, 2, ó 3;

z es un entero de 0 a 6;

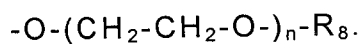
R₁₀ está ausente, o es hidrógeno, o alquilo de 1 a 8
átomos de carbono; y

R₁₁ es hidrógeno, hidroxilo, OR_{4a}, C(O)R_{4a}, C(O)O R_{4a},
C(O)N(R_{4a})₂, OC(O)N(R_{4a})₂, oxo, amino, NHR_{4a}, N(R_{4a})₂, =NR_{4a},
C(NR_{4a})N(R_{4a})₂ o N(R_{4a})C(NR_{4a})N(R_{4a})₂.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde cada
presentación de R₅ es hidrógeno.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde cada
presentación de R₆ se selecciona independientemente, en cada
presentación, a partir del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo
de 1 a 8 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono,
mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, heterociclo, y

W66



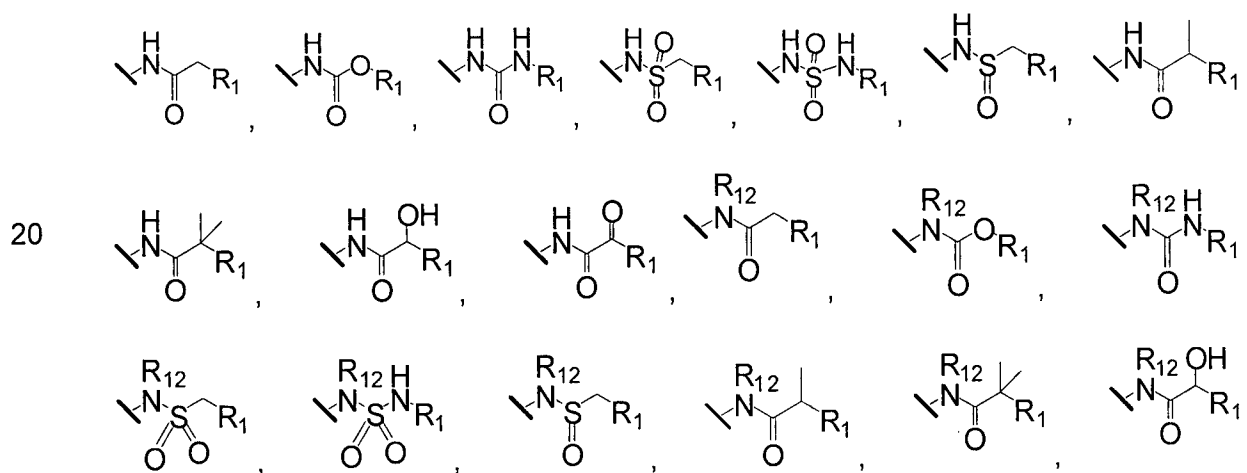
4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde cada presentación de R_6 es hidrógeno o metilo.

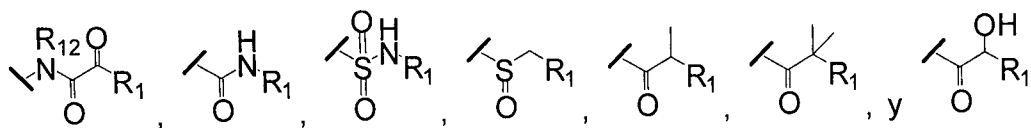
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_7 y cada presentación de R_{7b} son hidrógeno.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde q es 0, 1, ó 2; y

E es un residuo divalente seleccionado a partir de $C(O)$, $C(O)O$, $N(R_9)$, $C(O)N(R_9)$, $N(R_9)C(O)$, $N(R_9)C(O)O$, y $N(R_9)C(O)N(R_9)$, $C(O)$, $C(O)C(O)$, $C(O)O$, $N(R_9)$, $C(O)N(R_9)$, $N(R_9)C(O)$, $N(R_9)C(O)C(O)$, $N(R_9)C(O)O$, $N(R_9)C(O)N(R_9)$, $C(NR_9)N(R_9)$, $N(R_9)C(NR_9)$, $N(R_9)C(NR_9)N(R_9)$, $S(O)_m$, $S(O)_mN(R_9)$, $N(R_9)S(O)_m$ y $N(R_9)S(O)_mN(R_9)$;

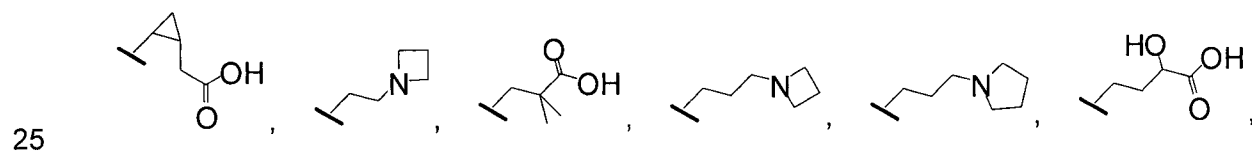
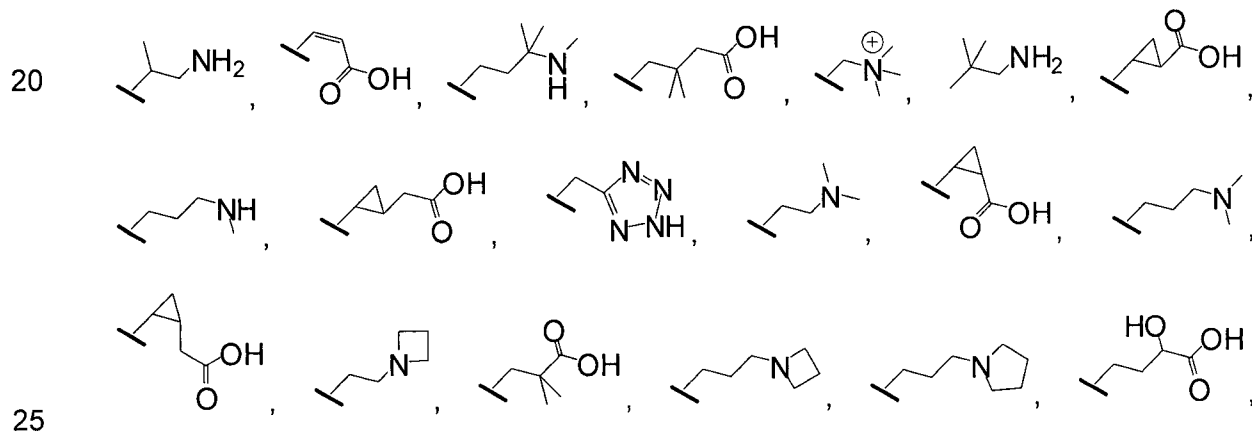
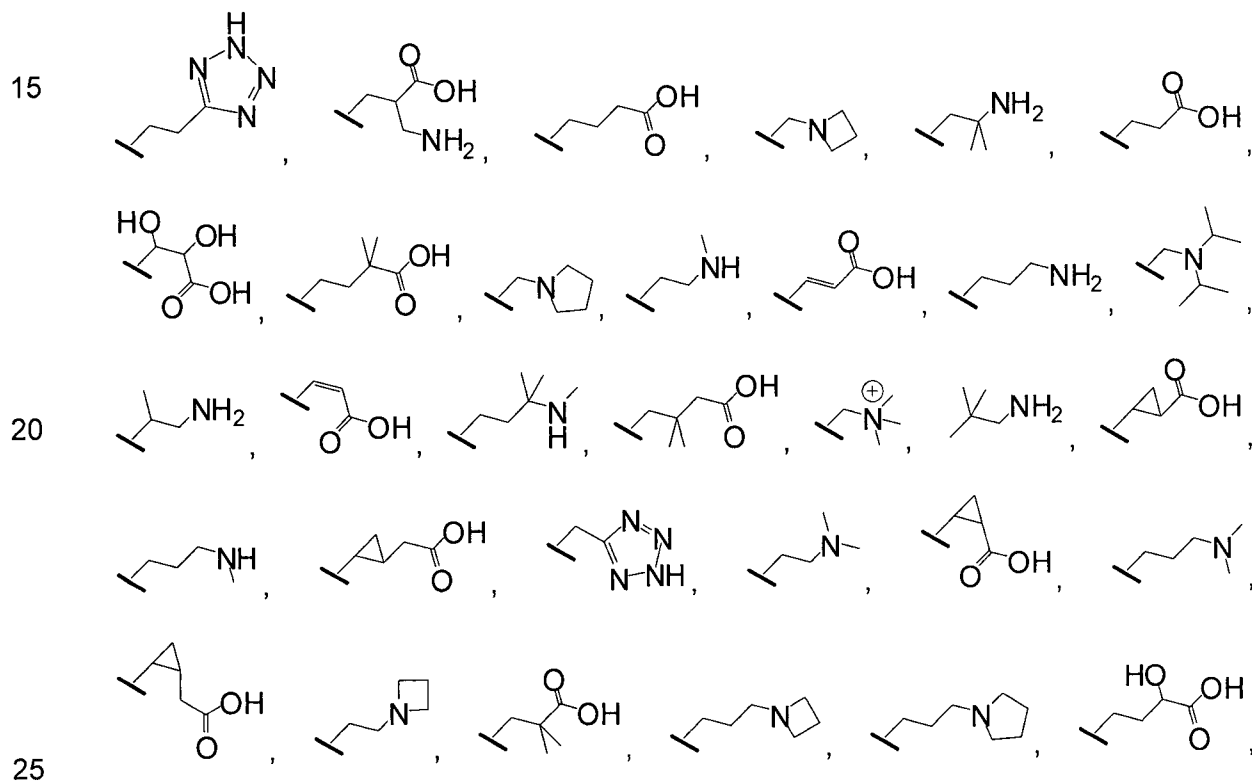
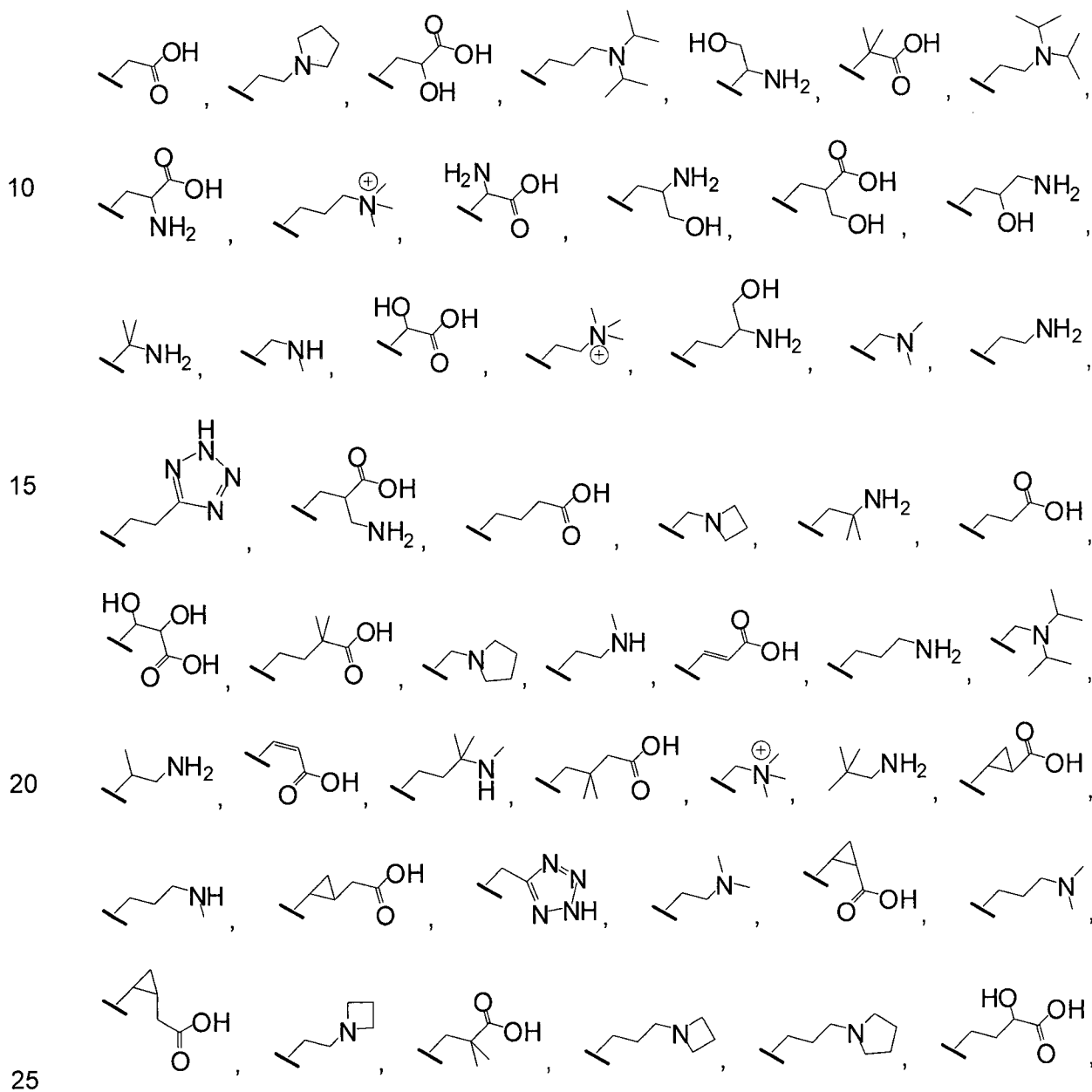
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde q es 0; E-
 R_1 se selecciona a partir del grupo que consiste en:





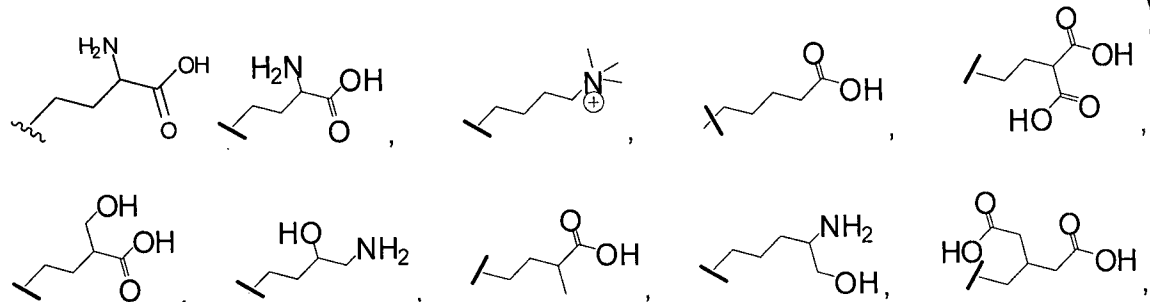
R₁ se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi-metilo, amino-metilo y R₁₂; y

5 R_{12} se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en:

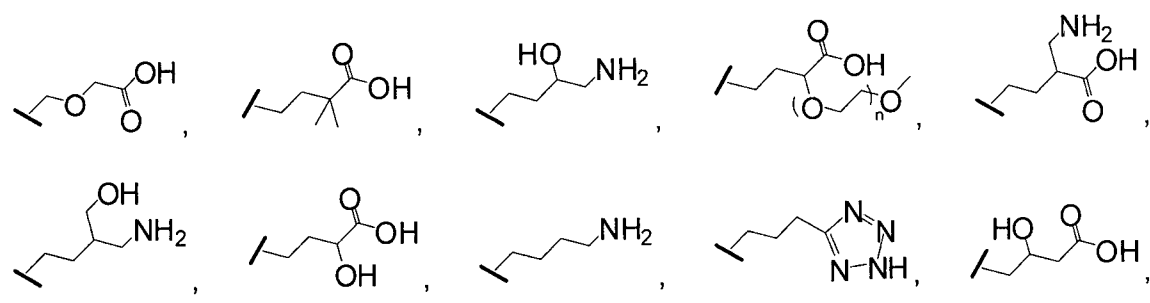


Handwritten signature or initials.

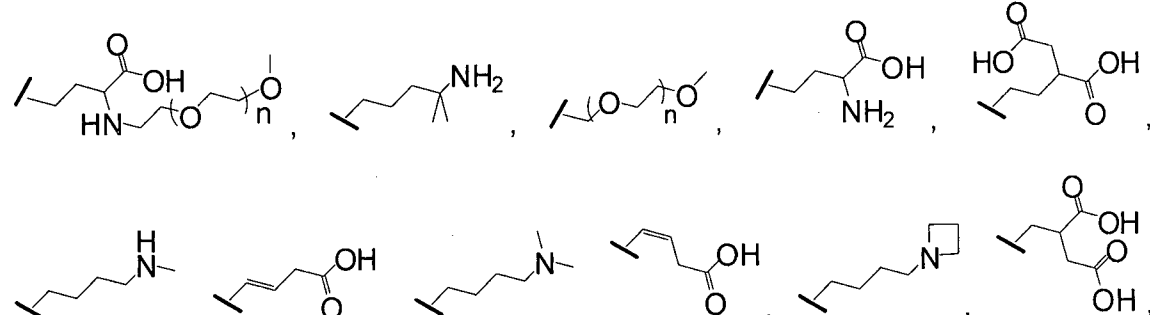
5



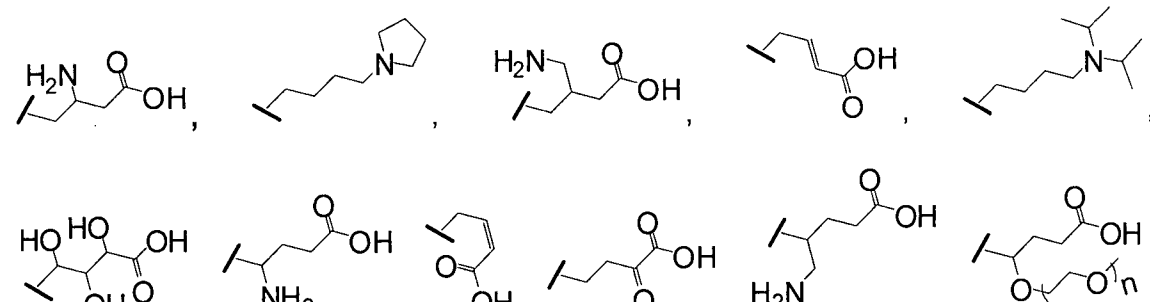
10



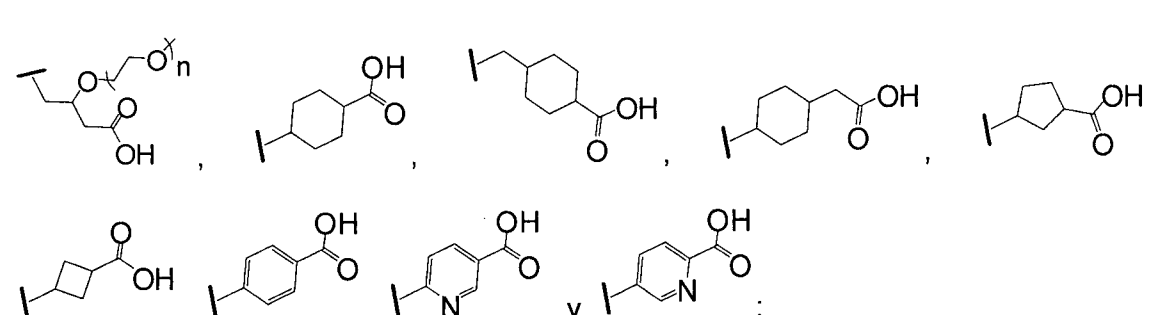
15



20



25



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

269

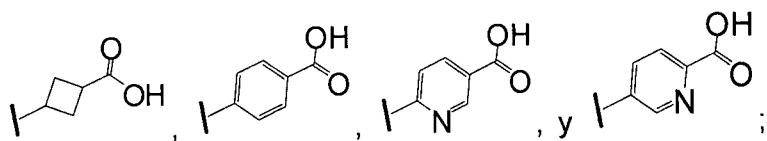


5

5

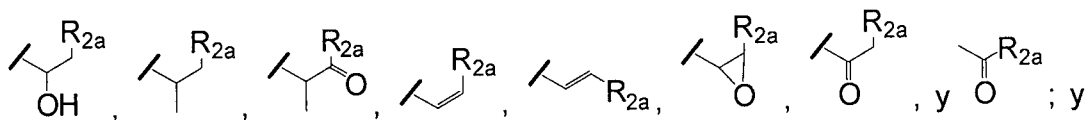


25

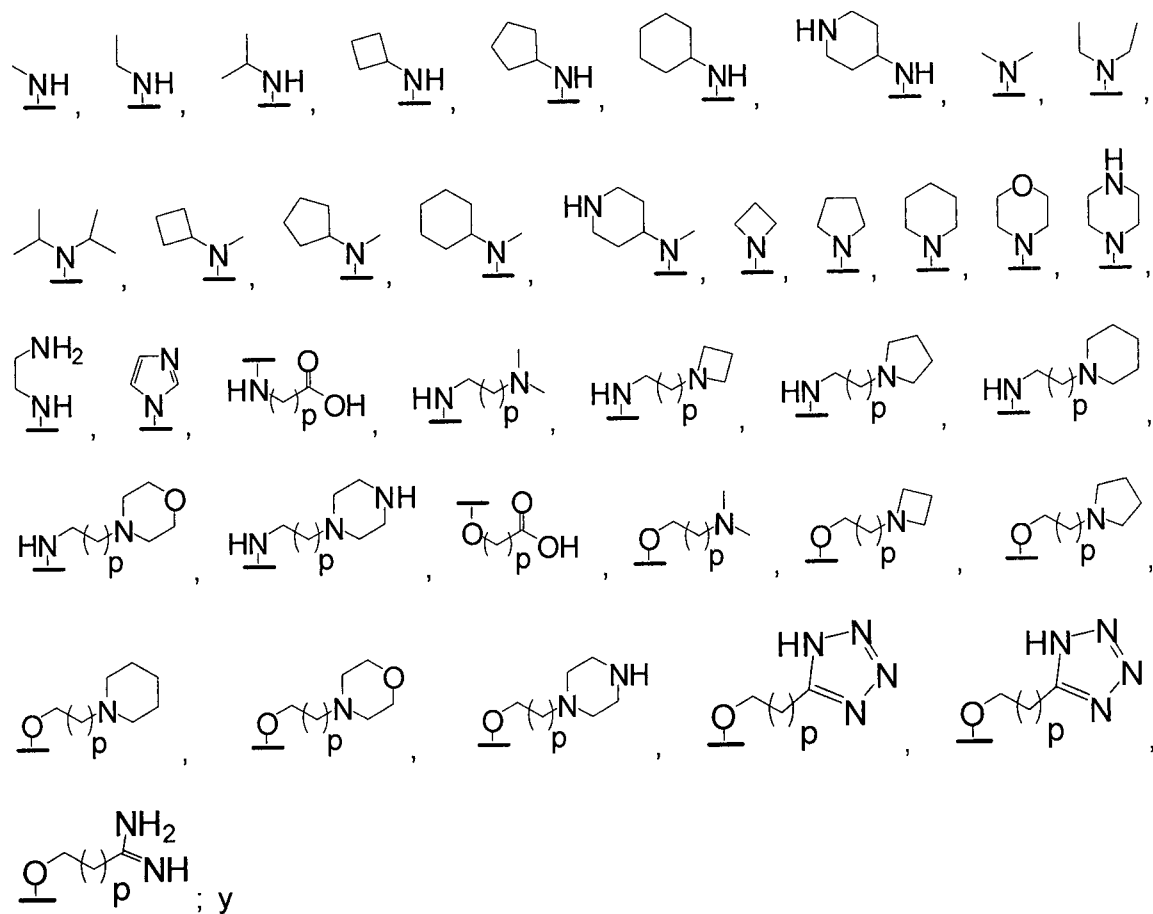


y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_2 es oxo o hidroxilo, o R_2 se selecciona a partir del grupo que consiste en:



R_{2a} se selecciona a partir de hidrógeno, amino, hidroxilo, halógeno, o se selecciona a partir del grupo que consiste en:

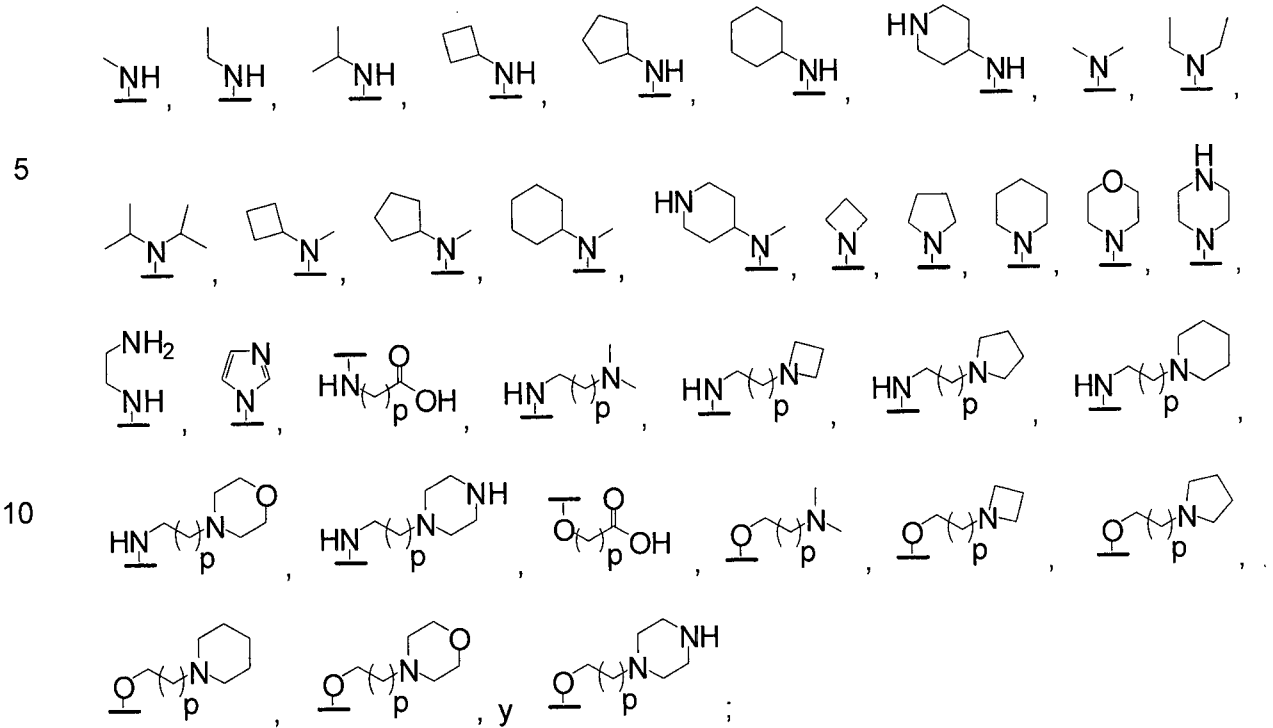


p es 0, 1, 2, 3, o 4.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_3 se

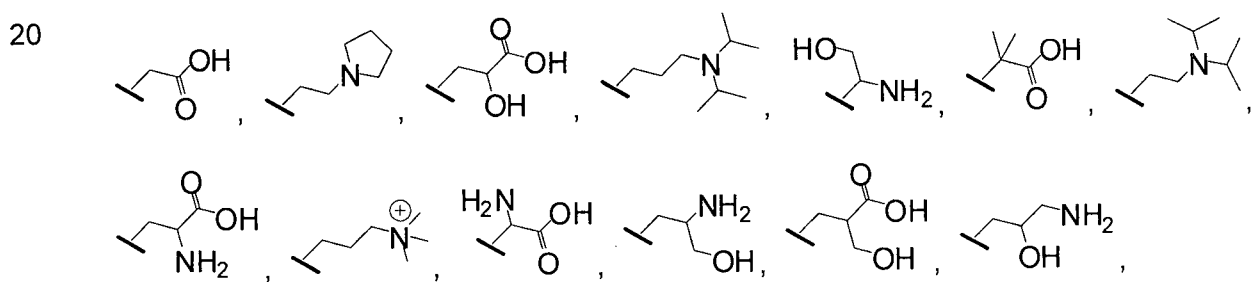
selecciona a partir de R_{3a} , OR_{3a} o $N(R_{3a})_2$; o

R_3 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

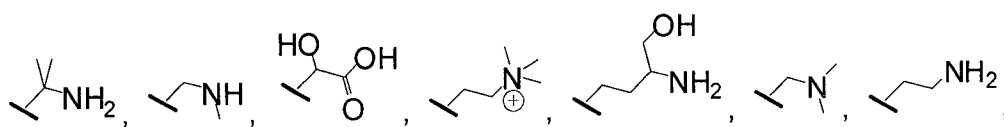


p es 0, 1, 2, 3, o 4; y

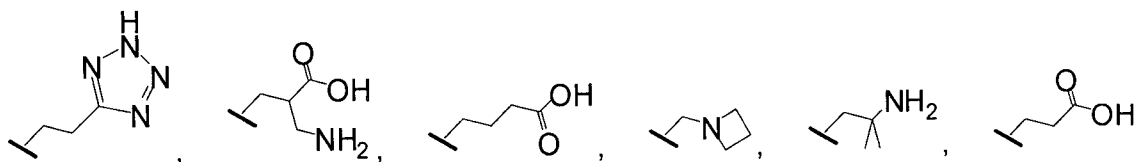
R_{3a} se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir de hidrógeno, hidroximetilo, y aminometilo o a partir del grupo que consiste en:



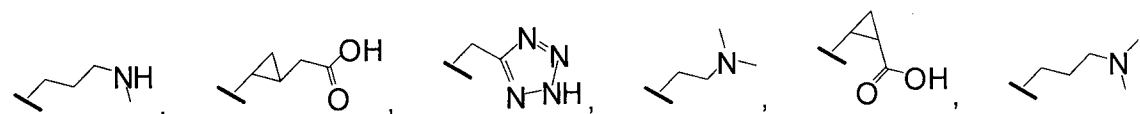
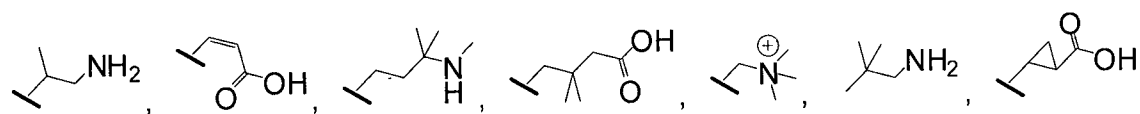
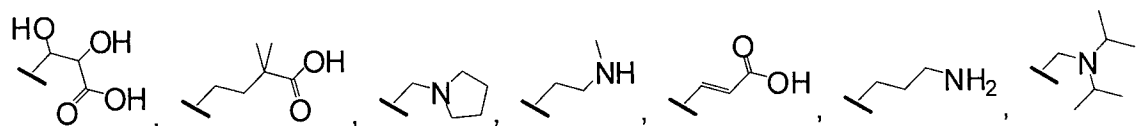
493



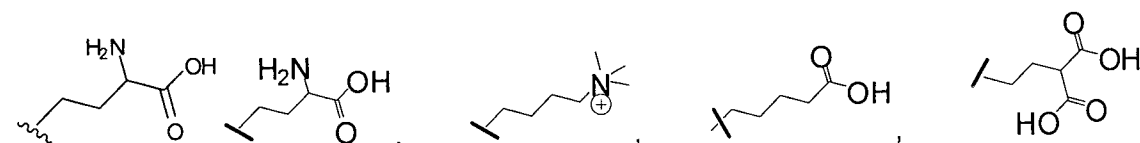
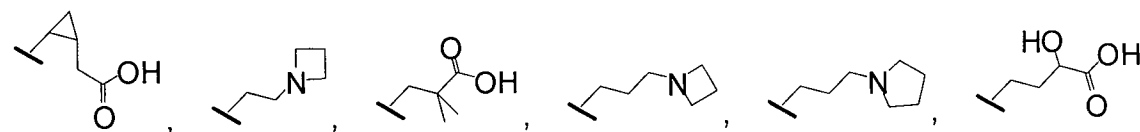
5



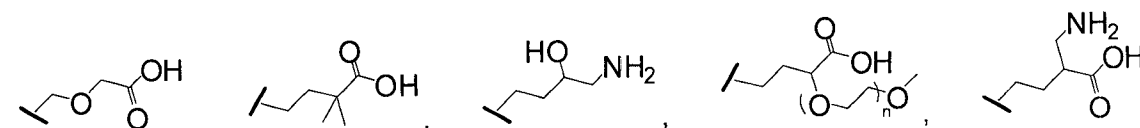
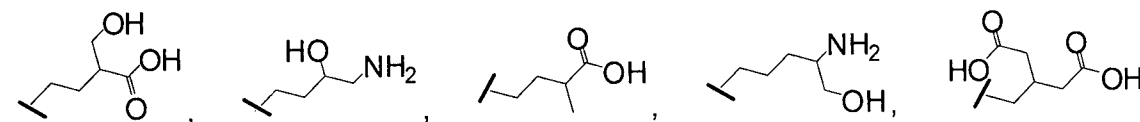
10



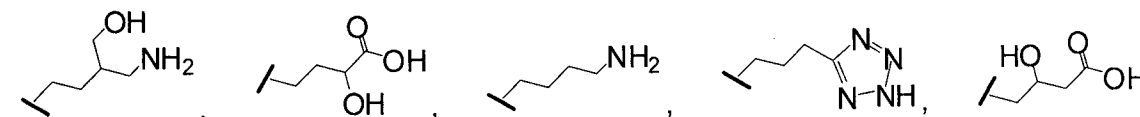
15

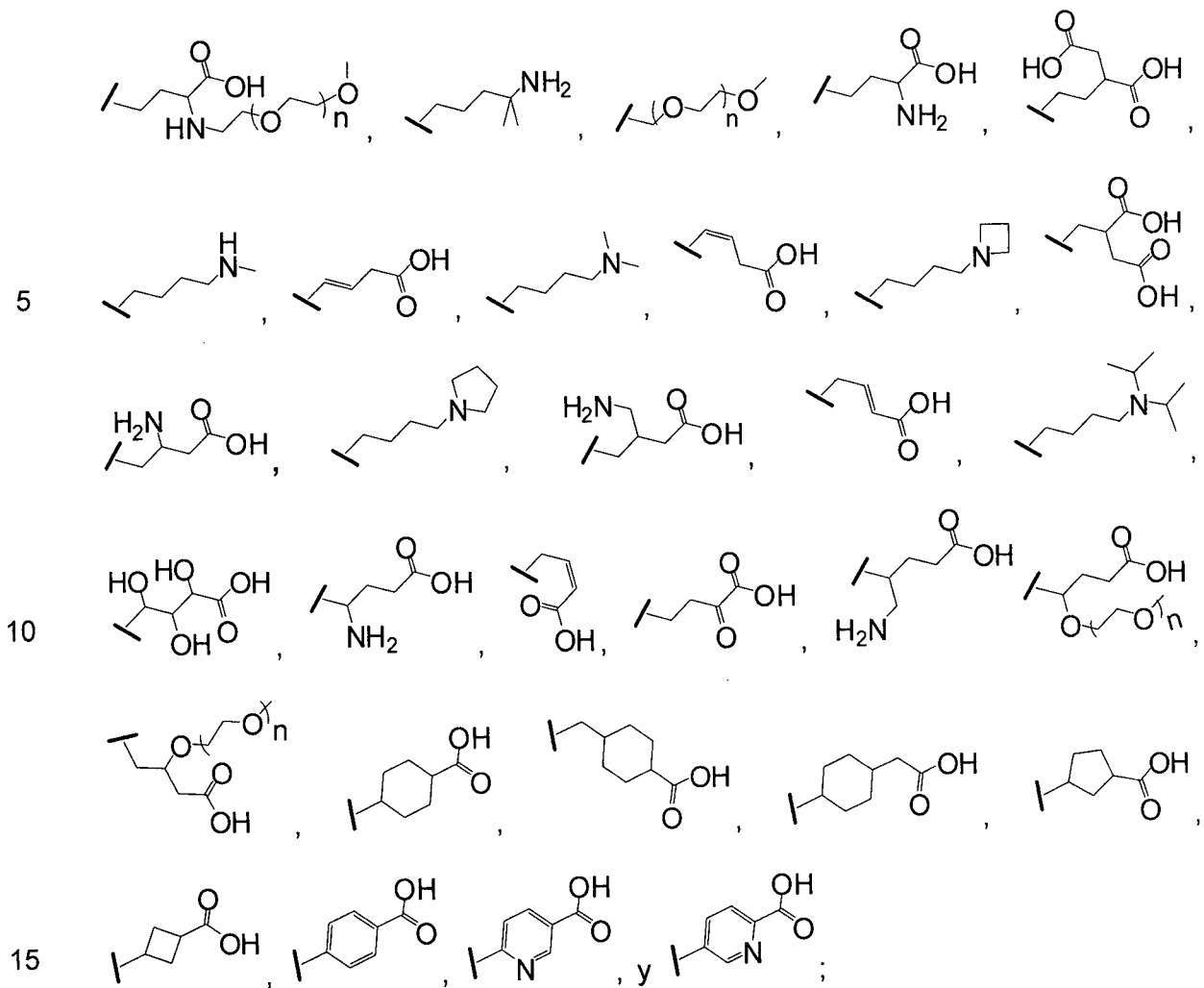


20



25





y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_4 se selecciona a partir de hidrógeno, CO_2R_{4a} , $\text{C(O)N(R}_{4a})_2$, $\text{N(R}_{4a})_2$, o $\text{C(R}_{10})\text{-(R}_{11})\text{fenilo}$;

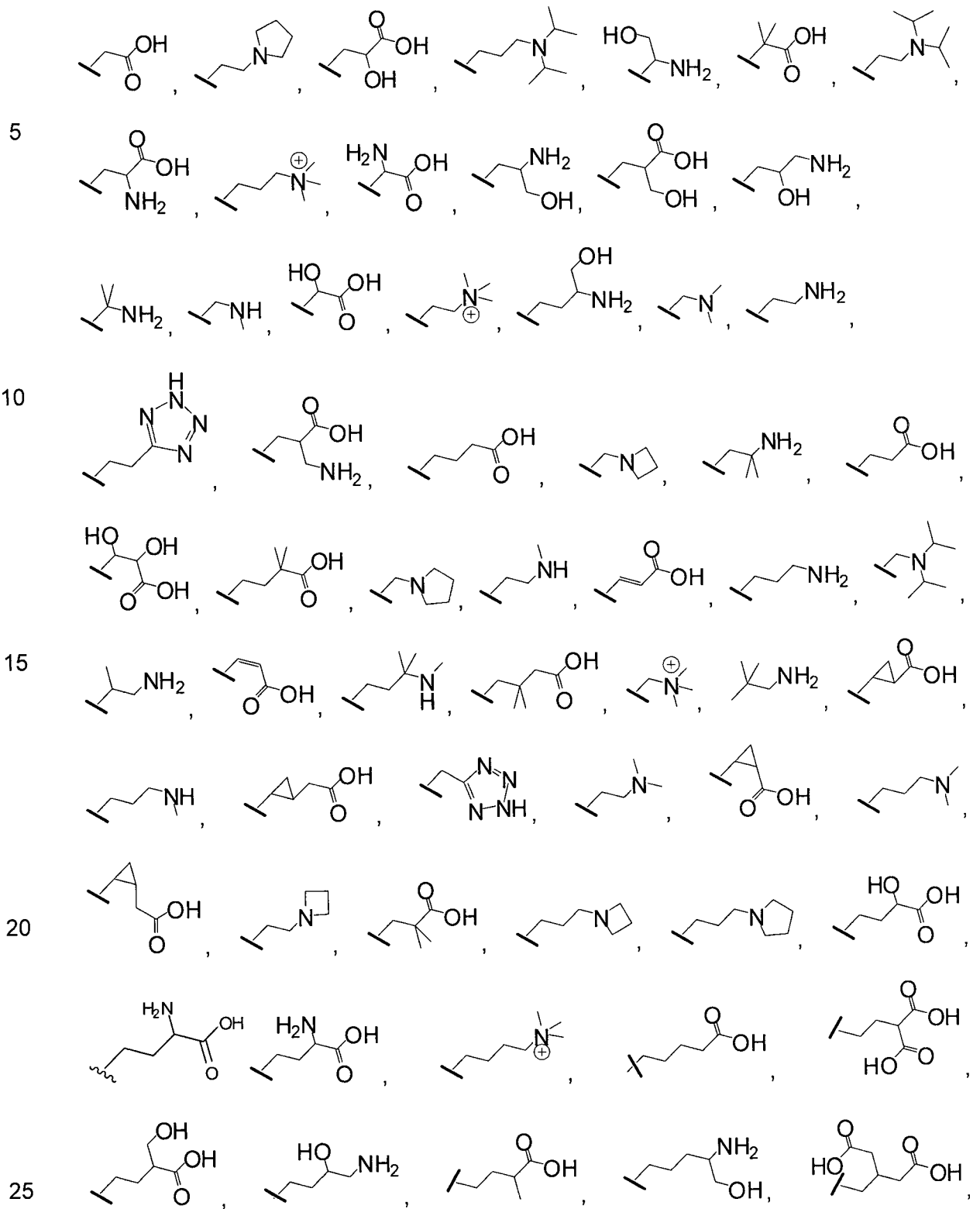
R_{10} está ausente, o es hidrógeno;

R_{11} es oxo, OR_{4a} , C(O)R_{4a} , C(O)OR_{4a} , $\text{C(O)N(R}_{4a})_2$, $\text{OC(O)N(R}_{4a})_2$, $\text{N(R}_{4a})_2$, o $=\text{NR}_{4a}$;

R_{4a} se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir de hidrógeno, hidroxi-metilo, y amino-metilo o

VPS

a partir del grupo que consiste en:



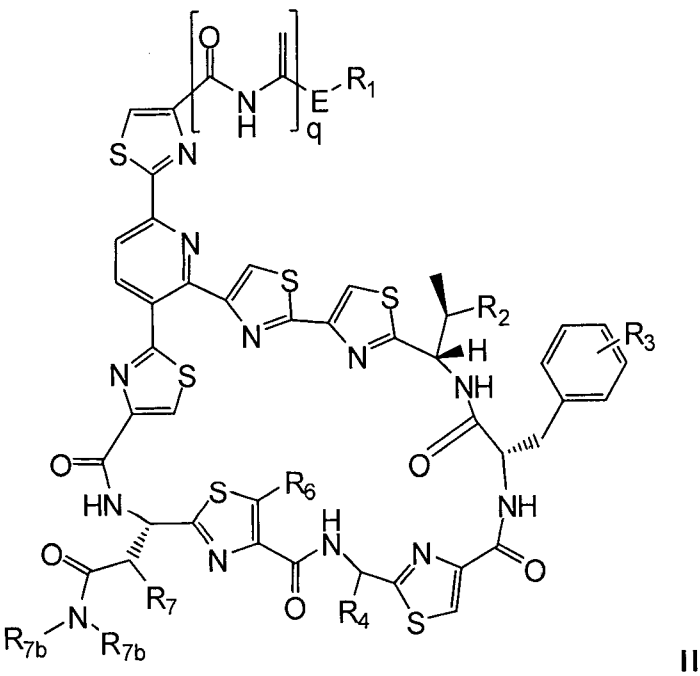


12. Un compuesto de la fórmula II:

1277

5

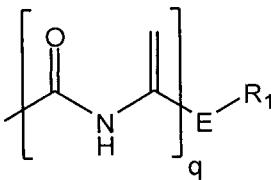
10



15

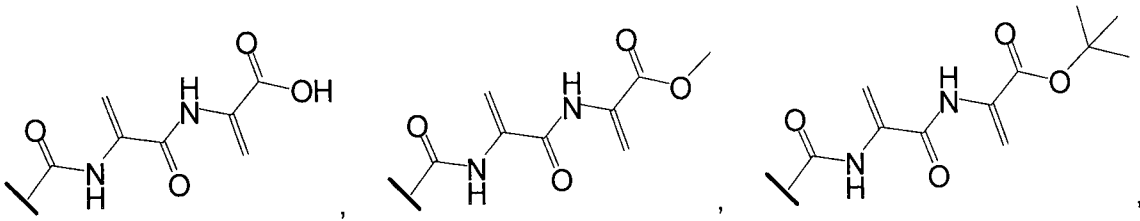
y las sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, atropisómeros, o racematos de los mismos, incluyendo los N-óxidos de piridina del mismo; en donde:

q es 1 o 2, y el fragmento



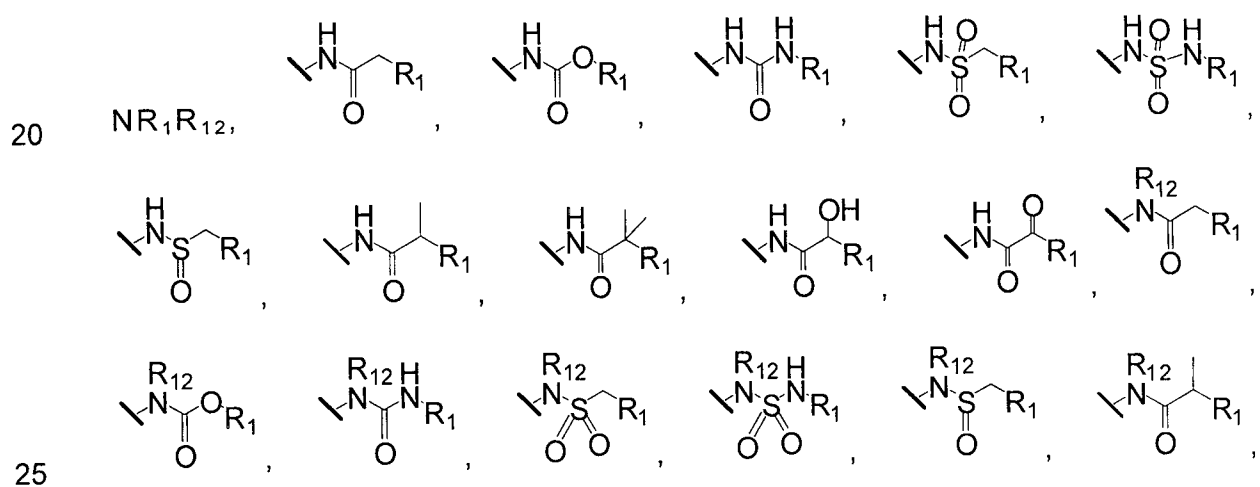
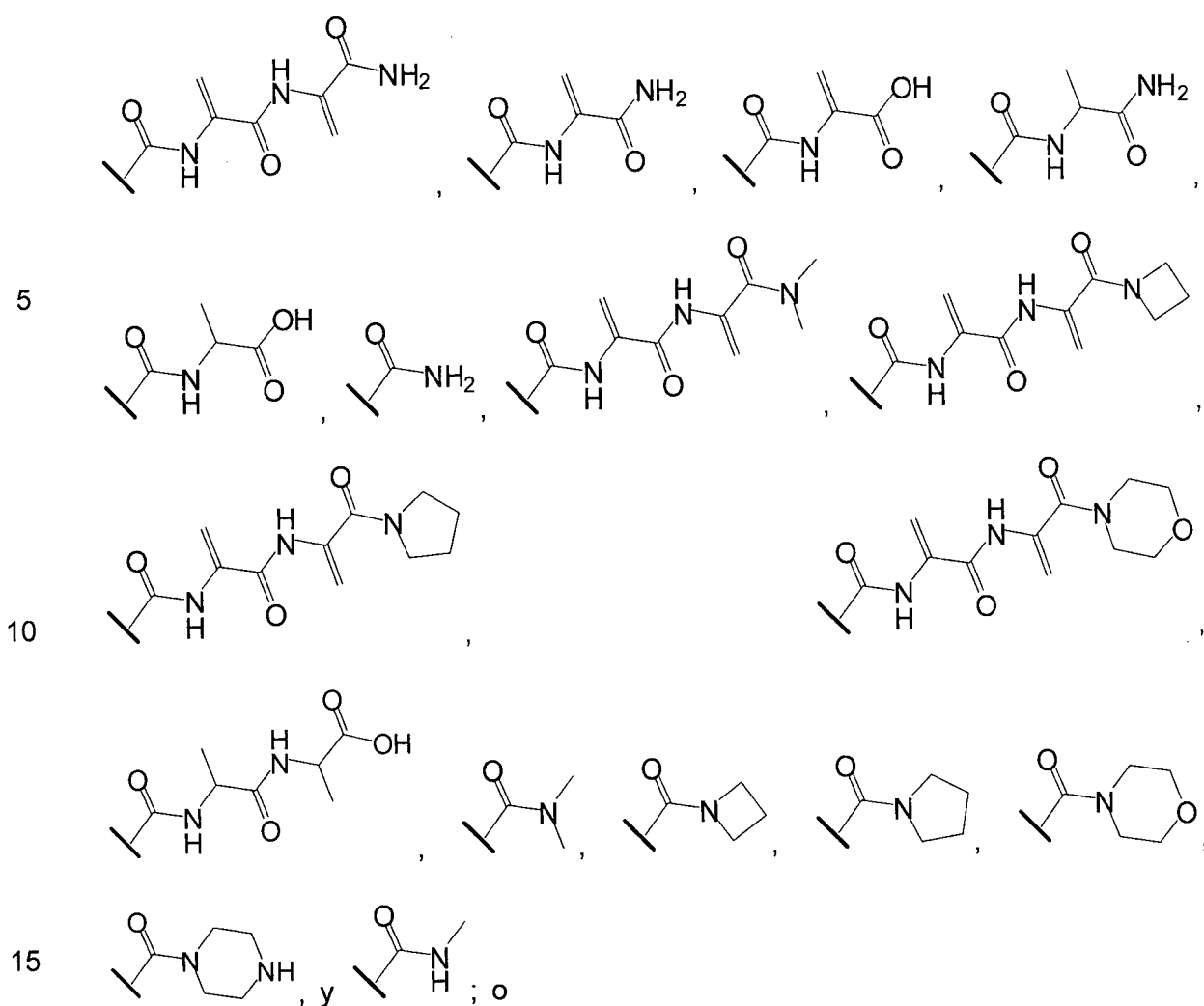
20

se selecciona a partir del grupo que consiste en:

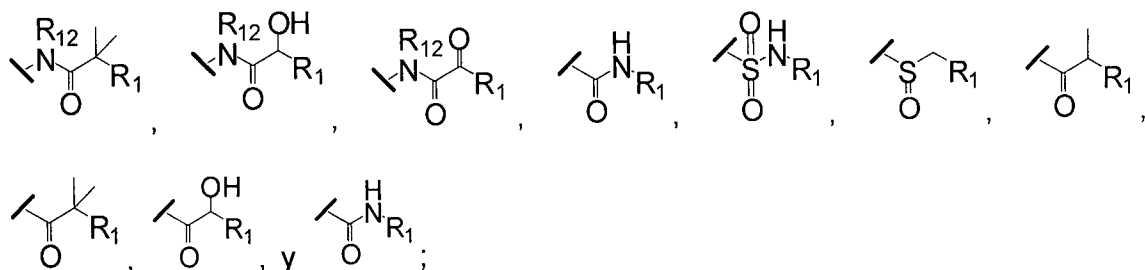


25

478



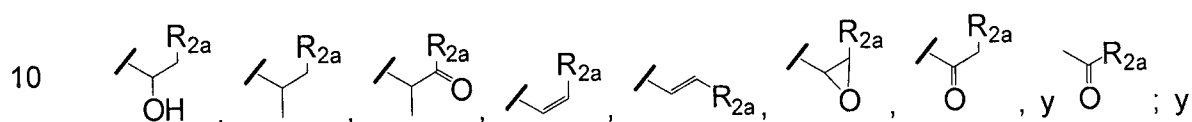
W79



5

R_1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi-metilo, y amino-metilo y R_{12} :

R_2 es oxo o hidroxilo, o R_2 se selecciona a partir del grupo que consiste en:



10

R_{2a} se selecciona a partir de hidrógeno, amino, hidroxilo o R_{13} ;

R_3 se selecciona a partir de R_{12} , OR_{12} , $N(R_{12})_2$ o R_{13} ;

15

R_4 se selecciona a partir de hidrógeno, CO_2R_{4a} , $C(O)N(R_{4a})_2$, OR_{3a} , $N(R_{3a})_2$, o $C(R_{10})-(R_{11})$ fenilo;

R_{4a} se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir de hidrógeno, hidroxi-metilo, amino-metilo o R_{12} ;

20

R_6 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R_7 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, OH, NH_2 , alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, y mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino;

R_{7a} es OR_{7b} o $N(R_{7b})_2$;

25

R_{7b} se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 8

átomos de carbono y $-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n\text{-R}_8$;

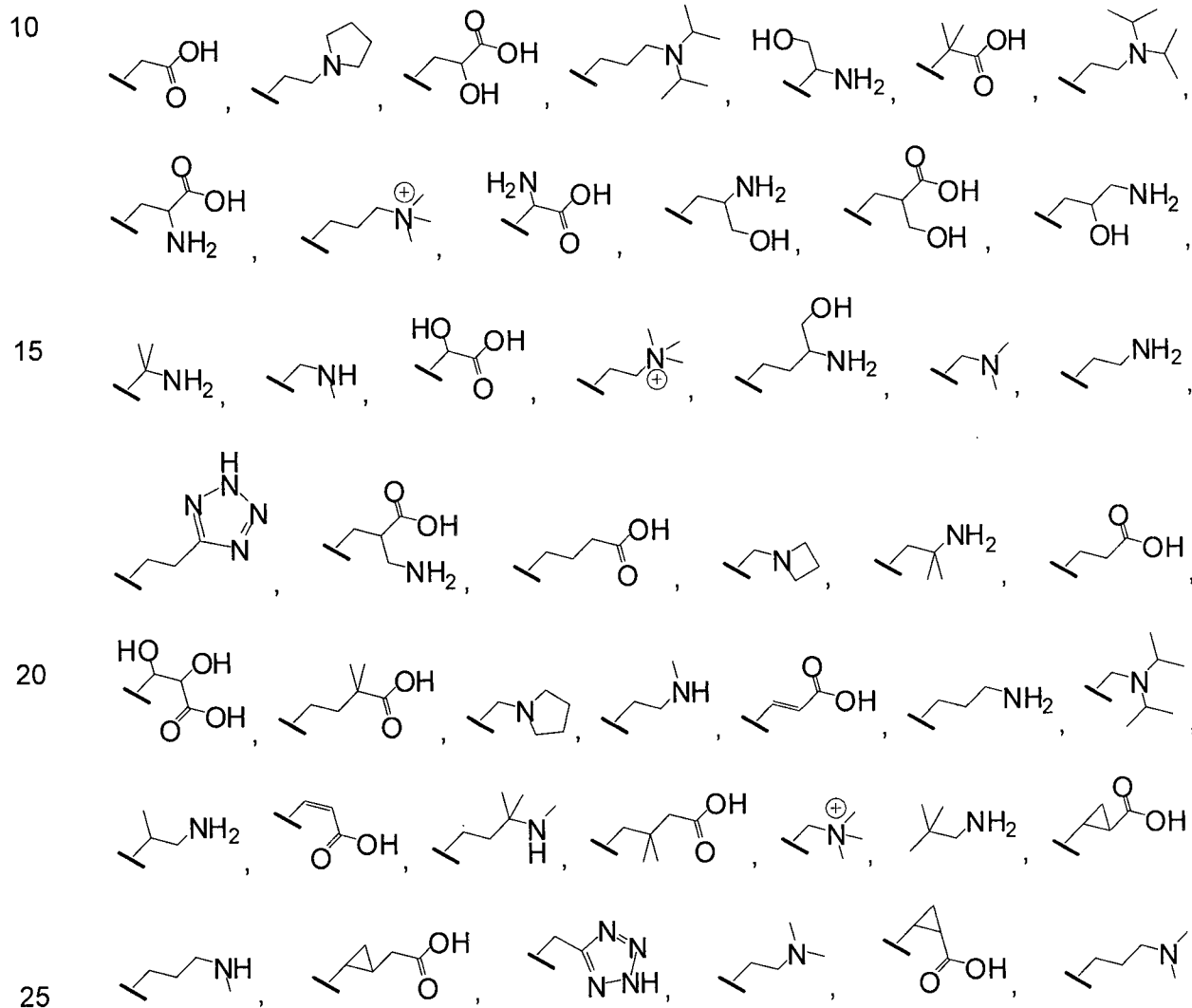
R_8 se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$;

5 R_9 se selecciona a partir de R_{12} ;

R_{10} está ausente, o es hidrógeno;

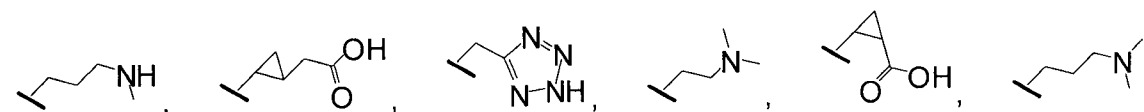
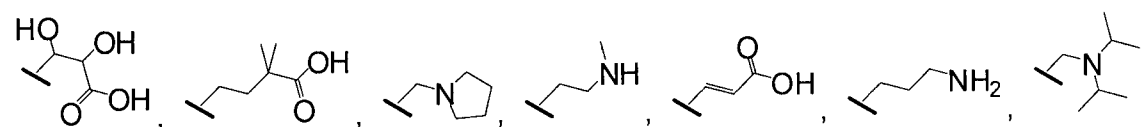
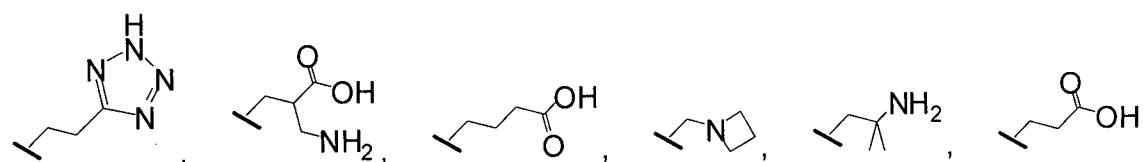
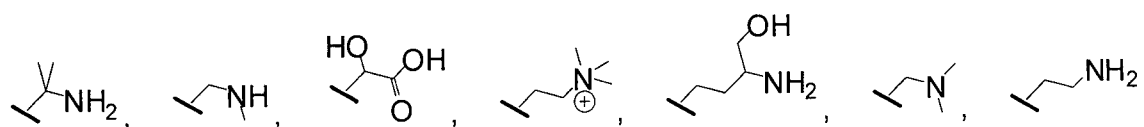
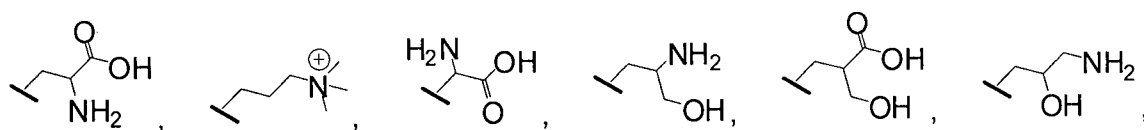
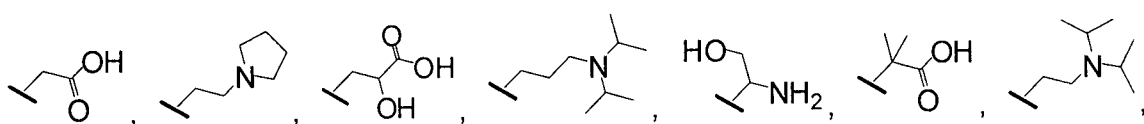
R_{11} es oxo, OR_{4a} , $\text{N}(\text{R}_{4a})_2$, o $=\text{NR}_{4a}$;

R_{12} se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en:

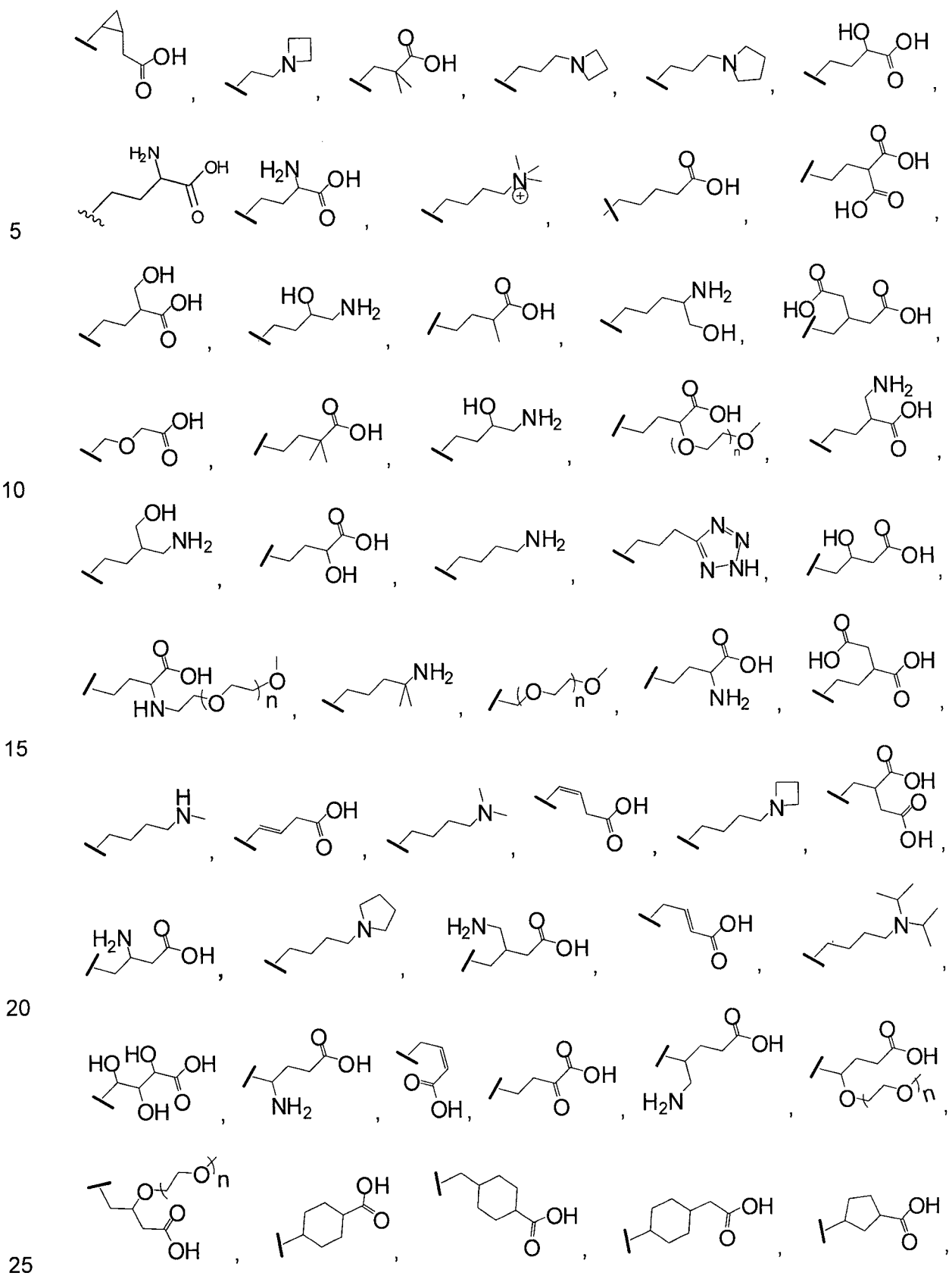


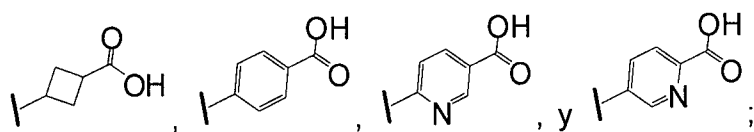
5

10



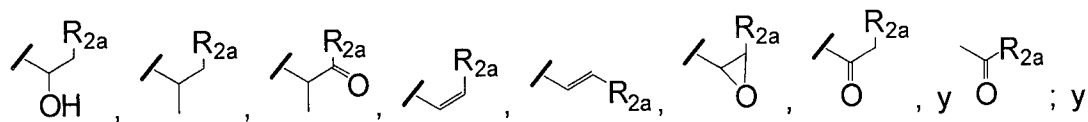
1/64



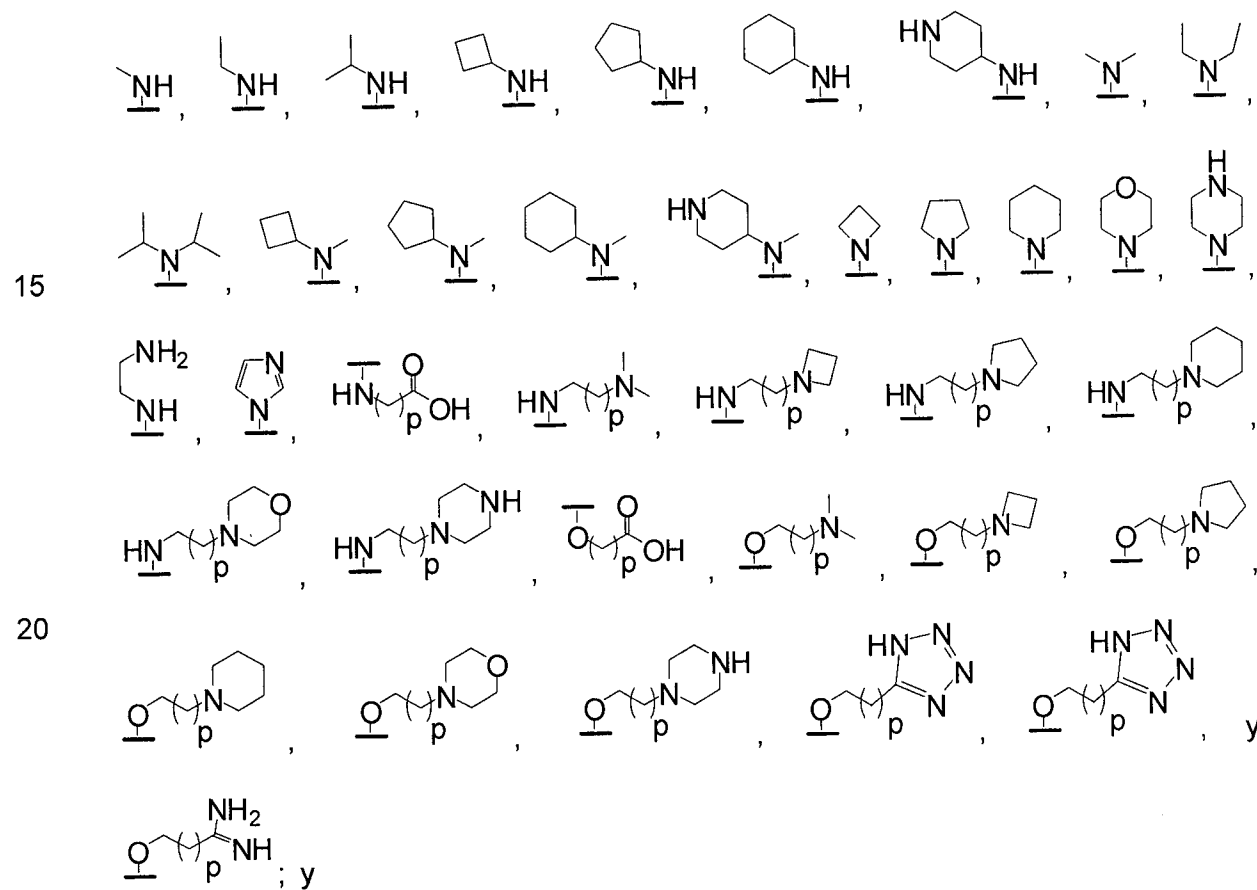


y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 15. El compuesto de la reivindicación 12, en donde R_2 es oxo o hidroxilo, o R_2 se selecciona a partir del grupo que consiste en:



- 10 R_{2a} se selecciona a partir de hidrógeno, amino, hidroxilo, halógeno, o se selecciona a partir del grupo que consiste en:

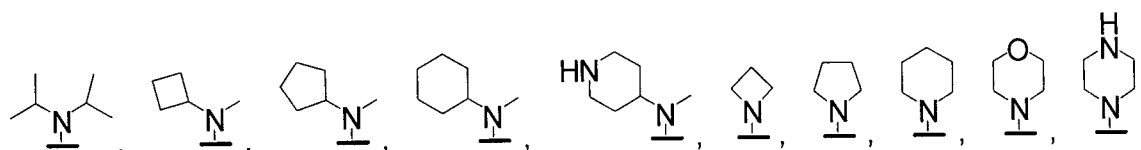
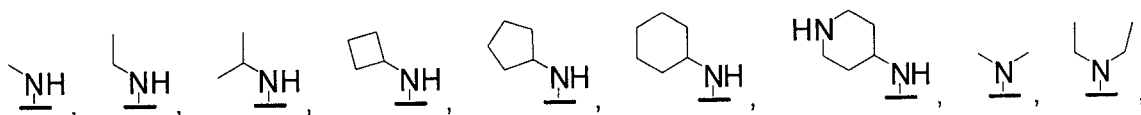


486

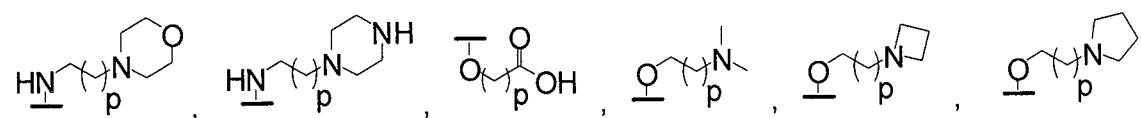
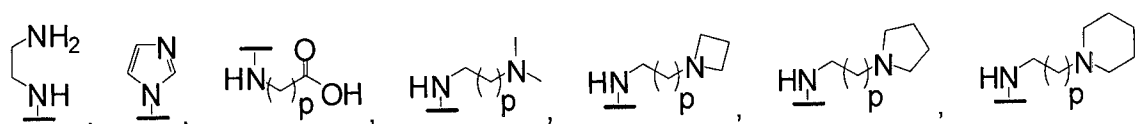
16. El compuesto de la reivindicación 12, en donde R_3 se selecciona a partir de R_{3a} , OR_{3a} o $N(R_{3a})_2$; o

R_3 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

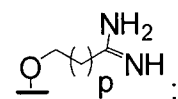
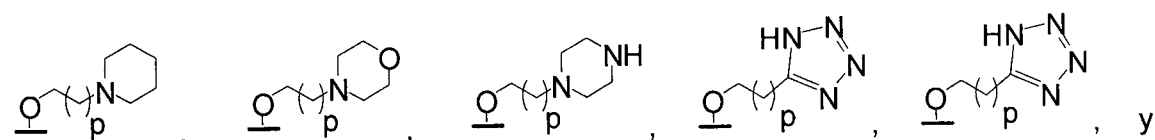
5



10



15

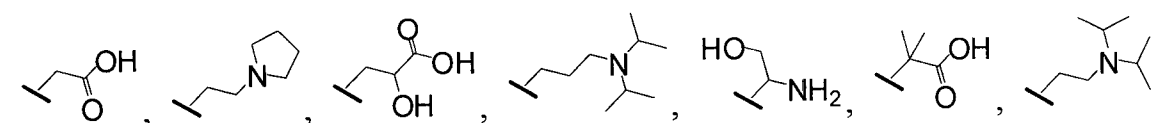


p es 0, 1, 2, 3, o 4; y

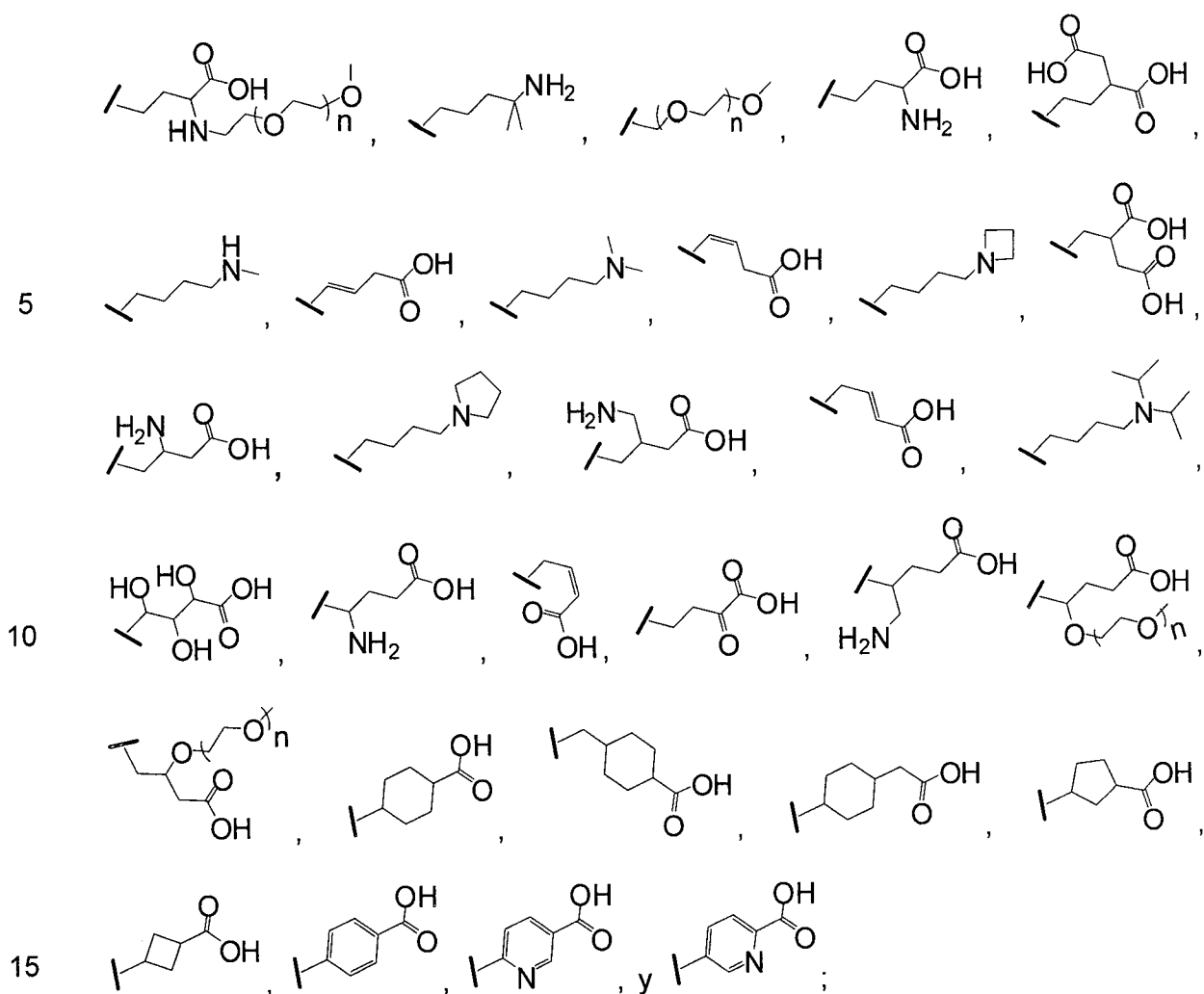
20

R_{3a} se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir de hidrógeno, hidroximetilo, y aminometilo o a partir del grupo que consiste en:

25



486



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

17. El compuesto de la reivindicación 12, en donde R_4 se selecciona a partir de hidrógeno, CO_2R_{4a} , $\text{C(O)N(R}_{4a})_2$, $\text{N(R}_{4a})_2$, o $\text{C(R}_{10})\text{-(R}_{11})\text{fenilo}$;

20

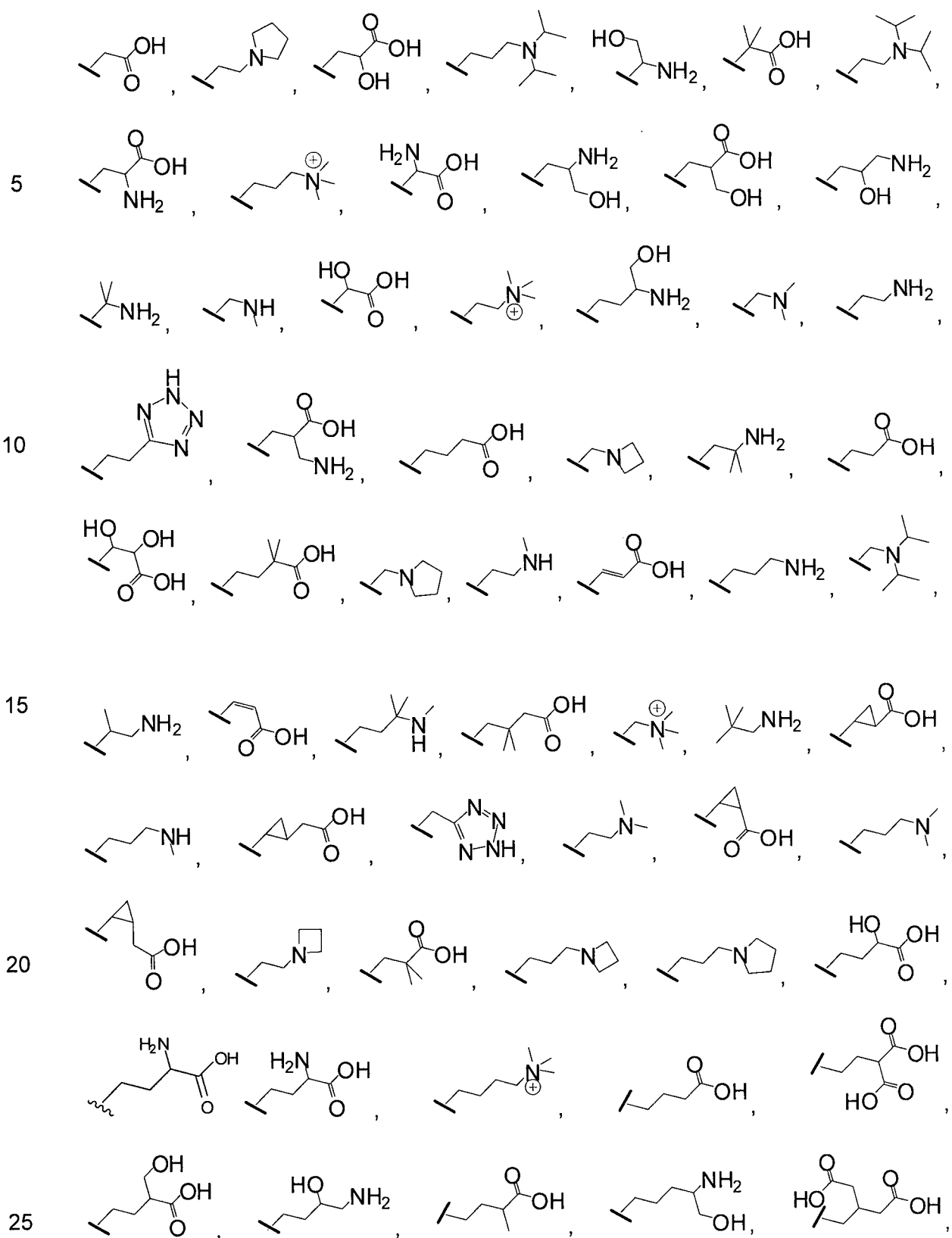
R_{10} está ausente, o es hidrógeno;

R_{11} es oxo, OR_{4a} , C(O)R_{4a} , C(O)OR_{4a} , $\text{C(O)N(R}_{4a})_2$, $\text{OC(O)N(R}_{4a})_2$, $\text{N(R}_{4a})_2$, o $=\text{NR}_{4a}$;

25

R_{4a} se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir de hidrógeno, hidroxi-metilo, y amino-metilo o a partir del grupo que consiste en:

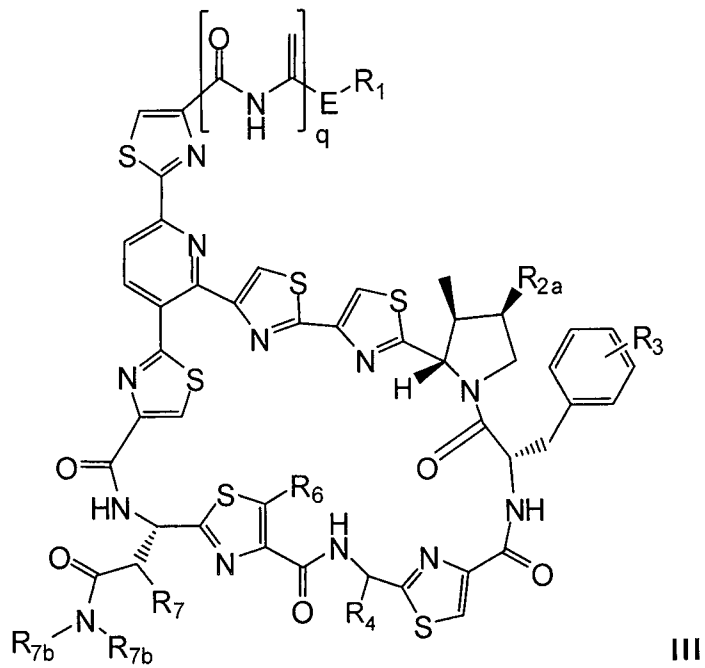
Wol



1191

5

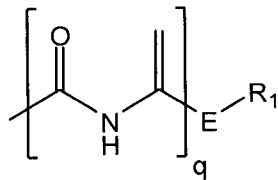
10



y las sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, atropisómeros, o racematos del mismo, incluyendo los N-óxidos de piridina del mismo; en donde:

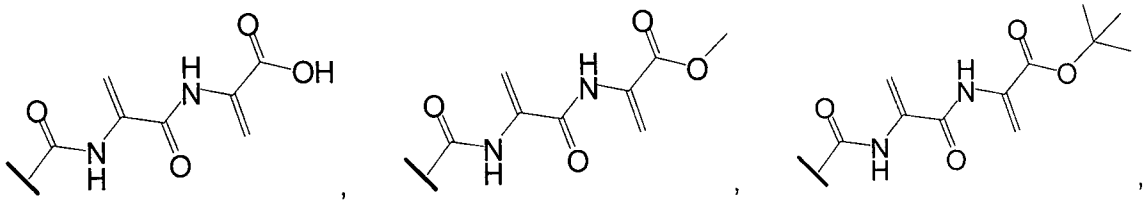
15

q es 1 o 2, y el fragmento:



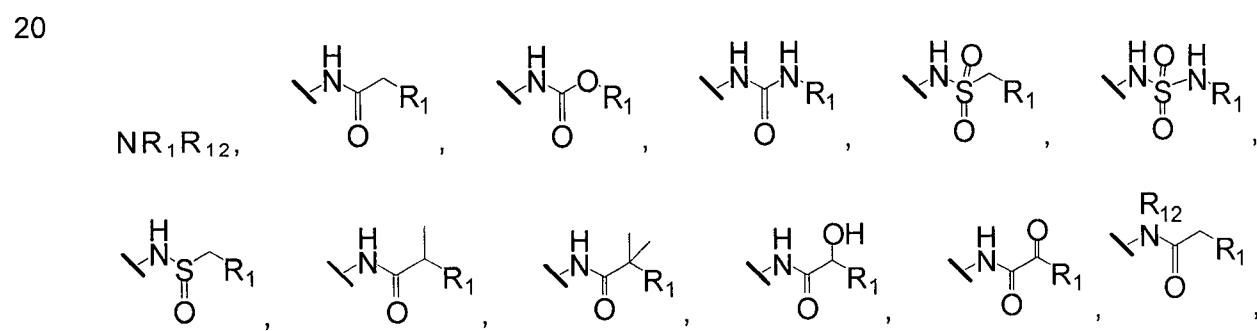
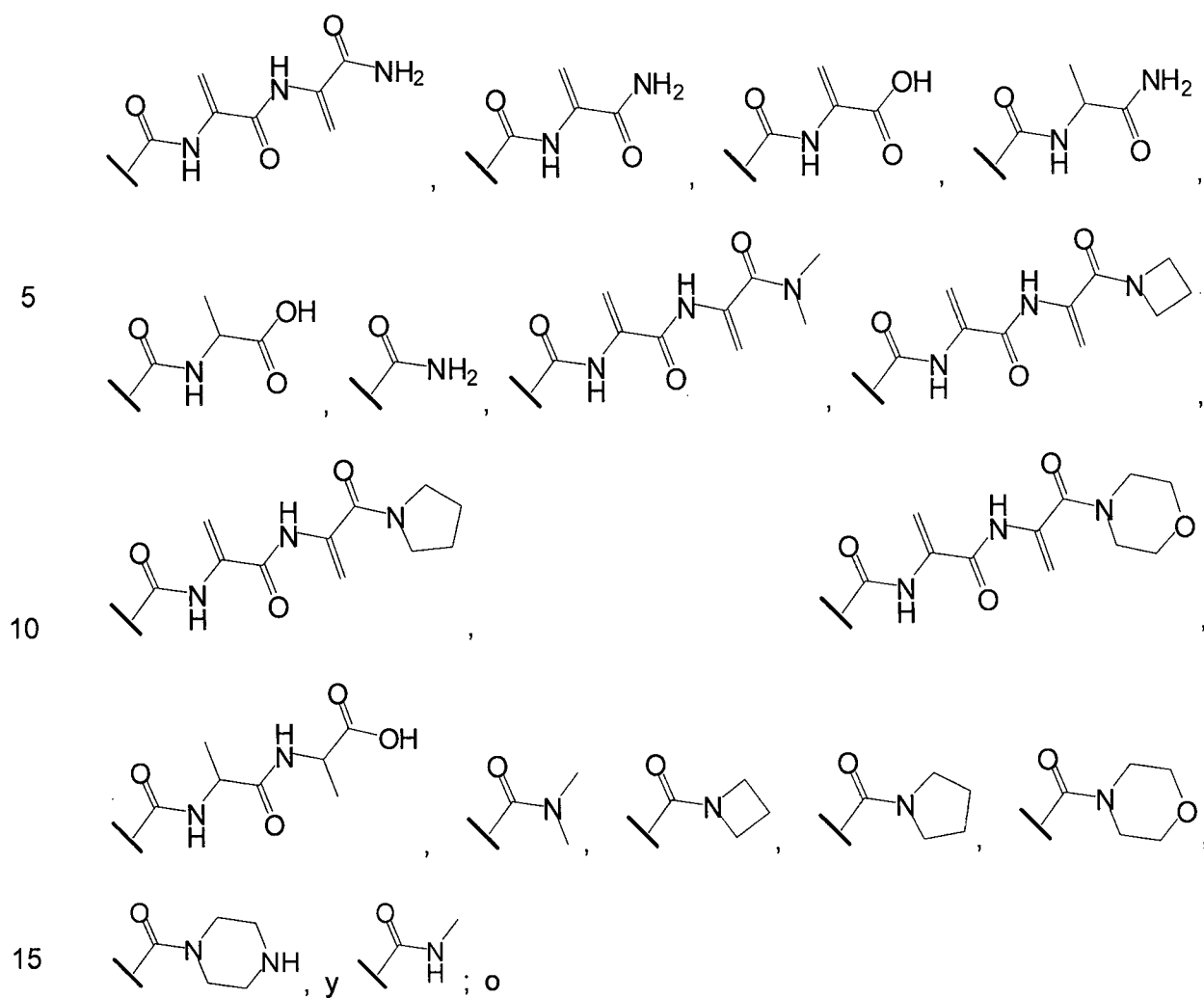
se selecciona a partir del grupo que consiste en:

20

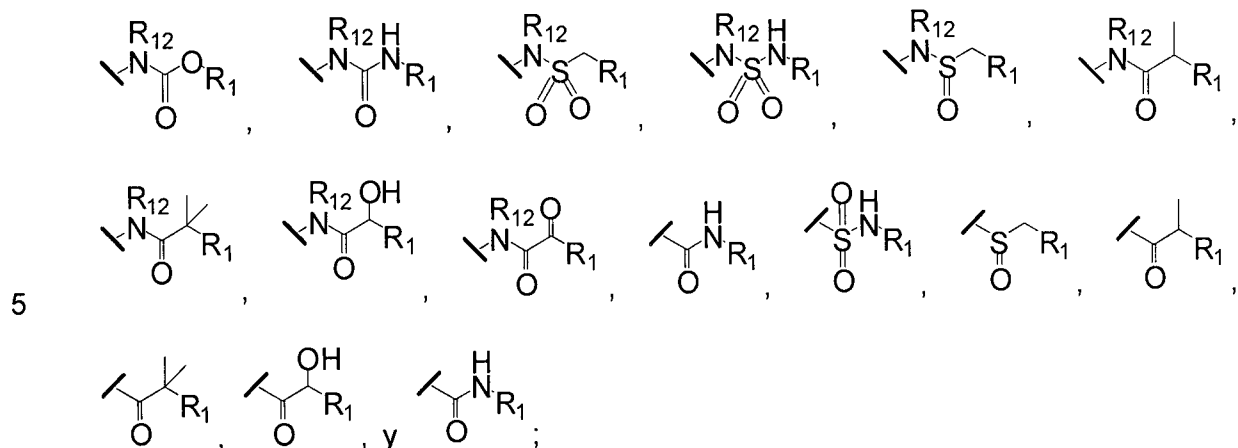


25

492



493



y R_1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi-metilo, y amino-metilo y R_{12} :

R_{2a} es hidrógeno, hidroxilo o amino, o se selecciona a partir del grupo que consiste en alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 0 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales está sustituido con hidroxilo, oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, COOH , NH_2 , mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, tri-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amonio, hetero-ciclo-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, o $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{R}_8$;

R_3 se selecciona a partir de R_{12} , OR_{12} , $\text{N}(\text{R}_{12})_2$ o R_{13} ;

R_4 se selecciona a partir de hidrógeno, CO_2R_{4a} , $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{4a})_2$, OR_{3a} , $\text{N}(\text{R}_{3a})_2$, o $\text{C}(\text{R}_{10})-(\text{R}_{11})\text{fenilo}$;

R_{4a} se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir de hidrógeno, hidroximetilo, aminometilo o R_{12} ;

R_6 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

5 R_7 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, OH, NH_2 , alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, y mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino;

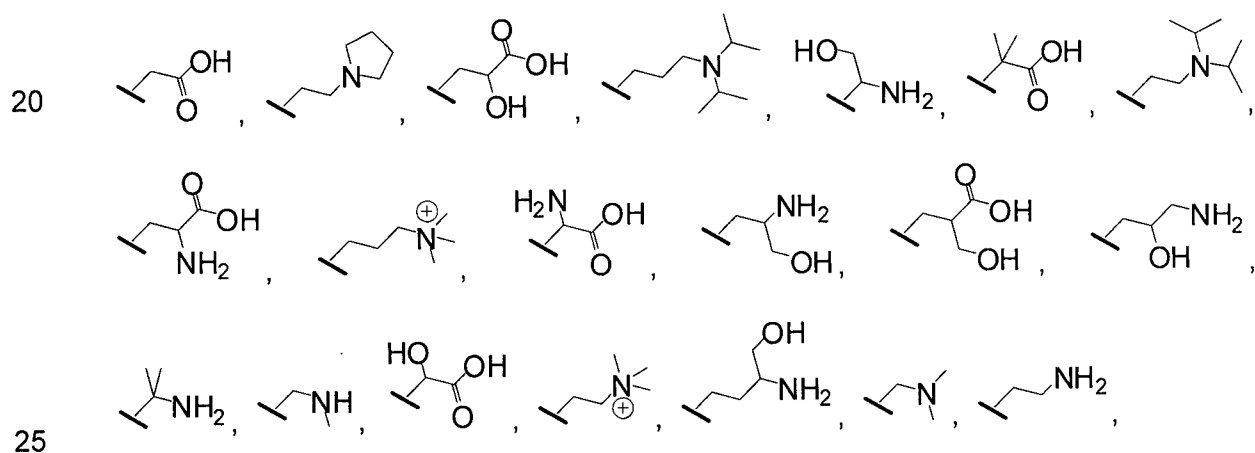
10 R_{7b} se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y $-(CH_2-CH_2-O)_n-R_8$;

R_8 se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y CH_2CO_2H ;

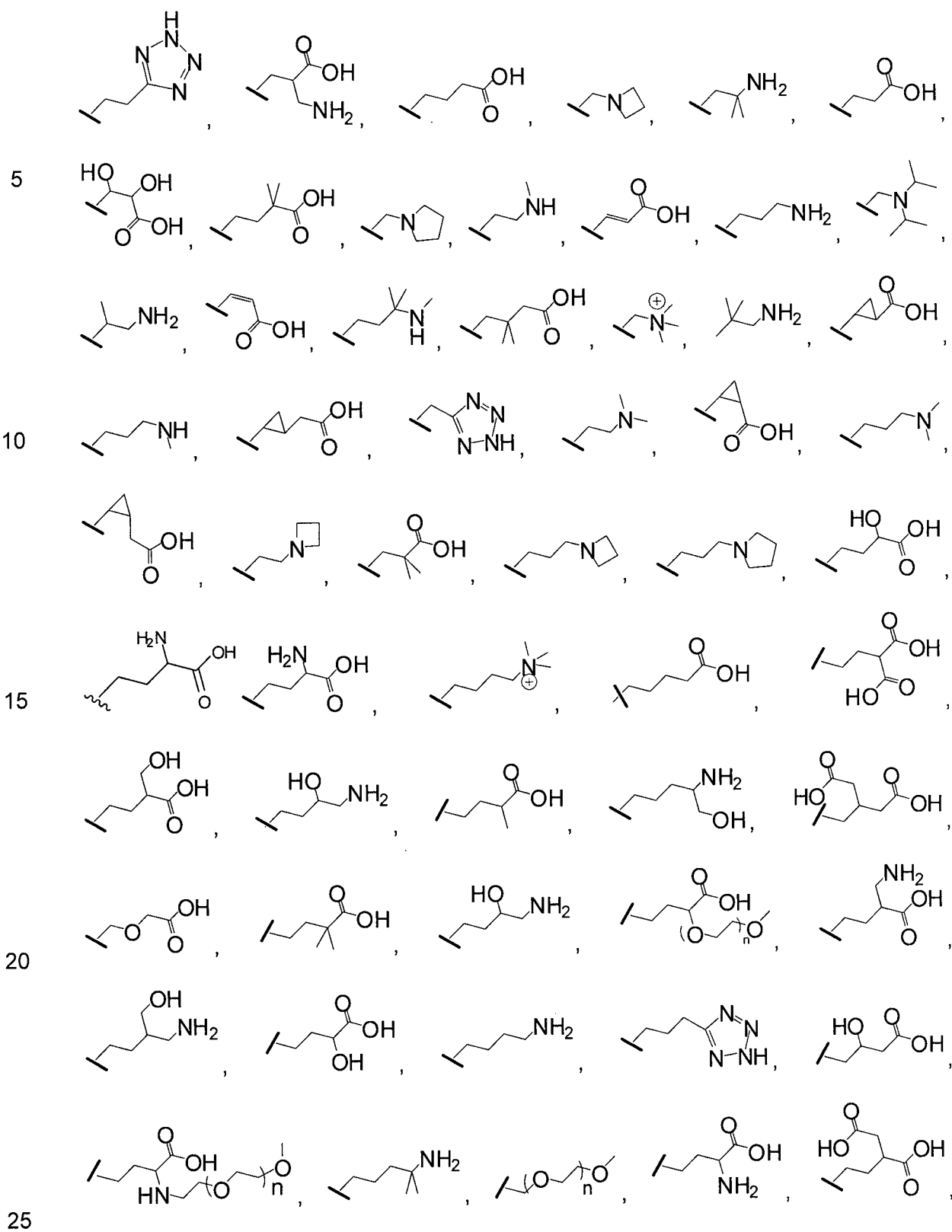
R_{10} está ausente, o es hidrógeno;

15 R_{11} es oxo, OR_{4a} , $N(R_{4a})_2$, o $=NR_{4a}$;

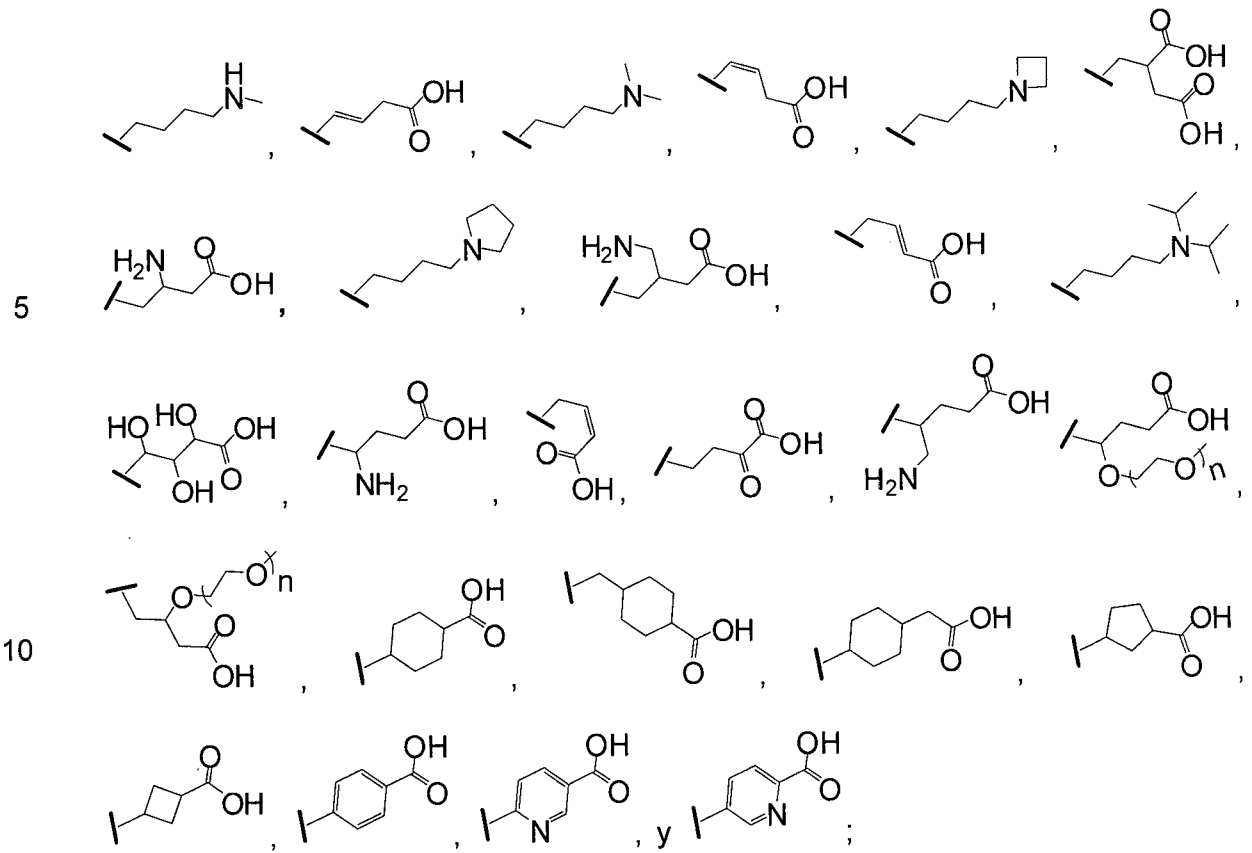
R_{12} se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en:



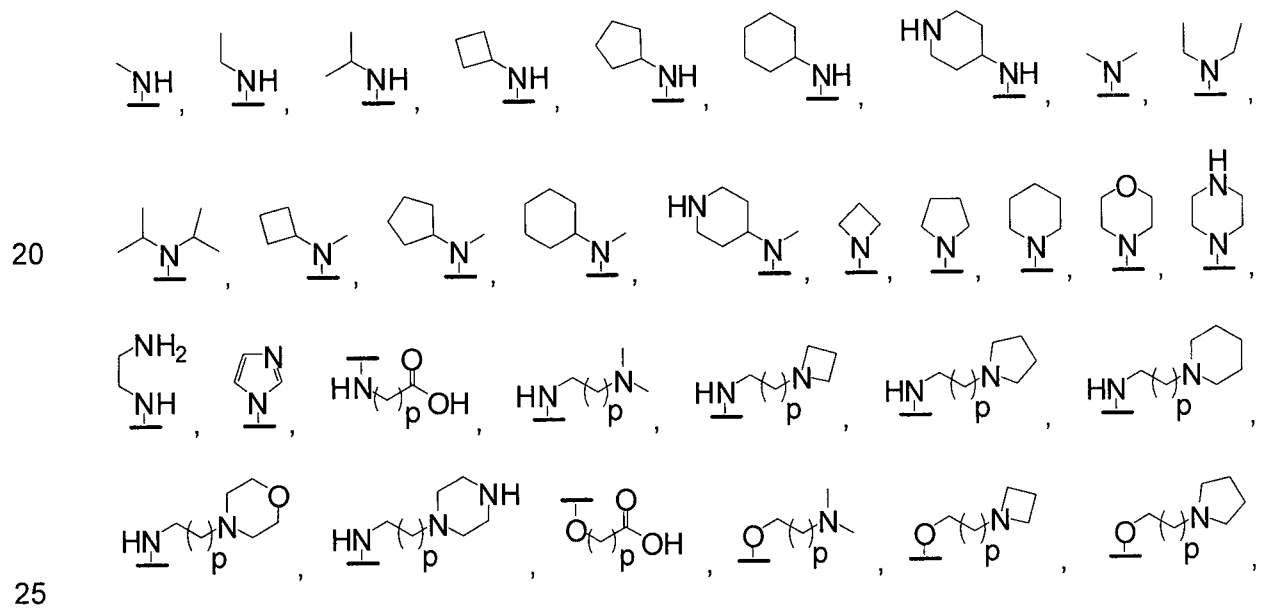
up5

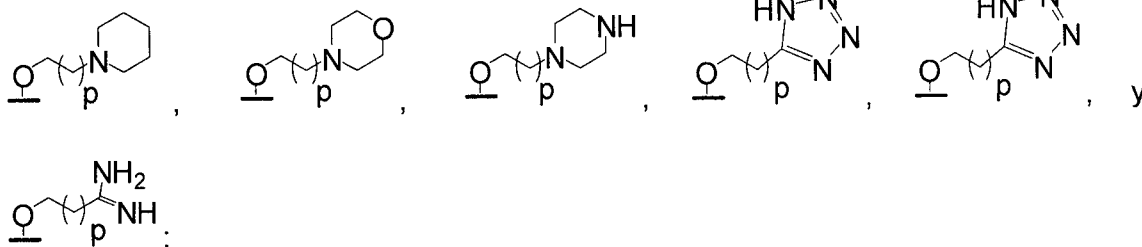


496



15 R_{13} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en:





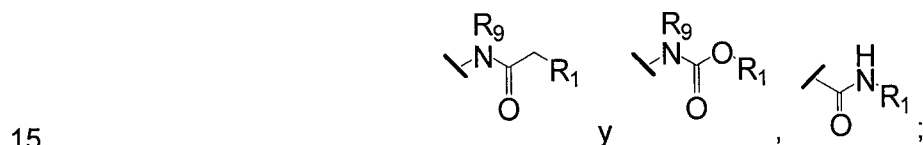
5 n es un entero de entre 1 y 60,000, o es un promedio de una pluralidad de enteros que tiene un valor de entre 1 y 60,000; y

p es 0, 1, 2, 3, o 4;

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 19. El compuesto de la reivindicación 18, en donde R_7 y cada presentación de R_{7b} son hidrógeno.

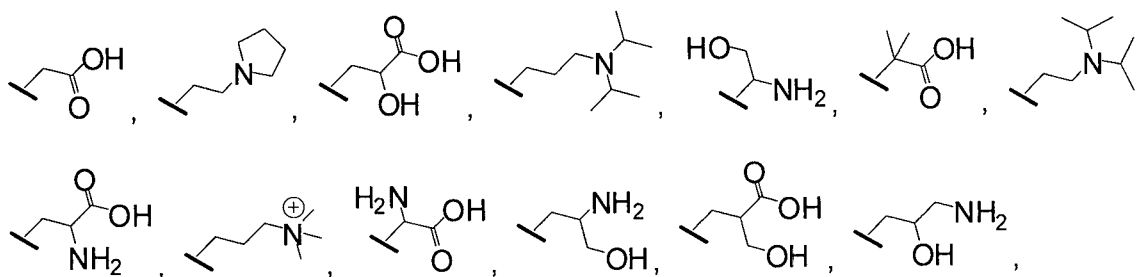
20. El compuesto de la reivindicación 18, en donde q es 0; $E-R_1$ se selecciona a partir del grupo que consiste en:



R_1 y R_9 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, hidroximetilo, aminometilo y R_{12} ;

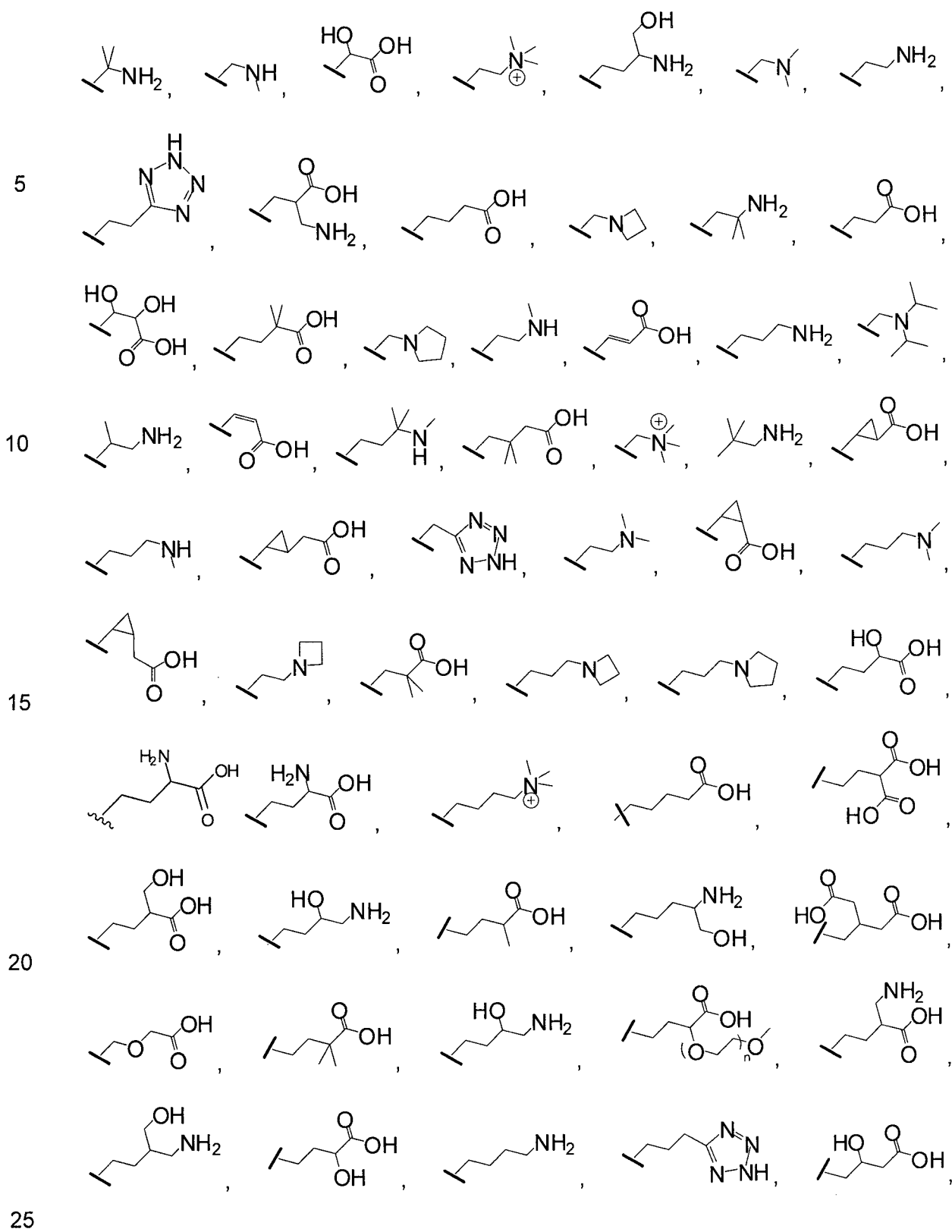
R_{12} se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en:

20

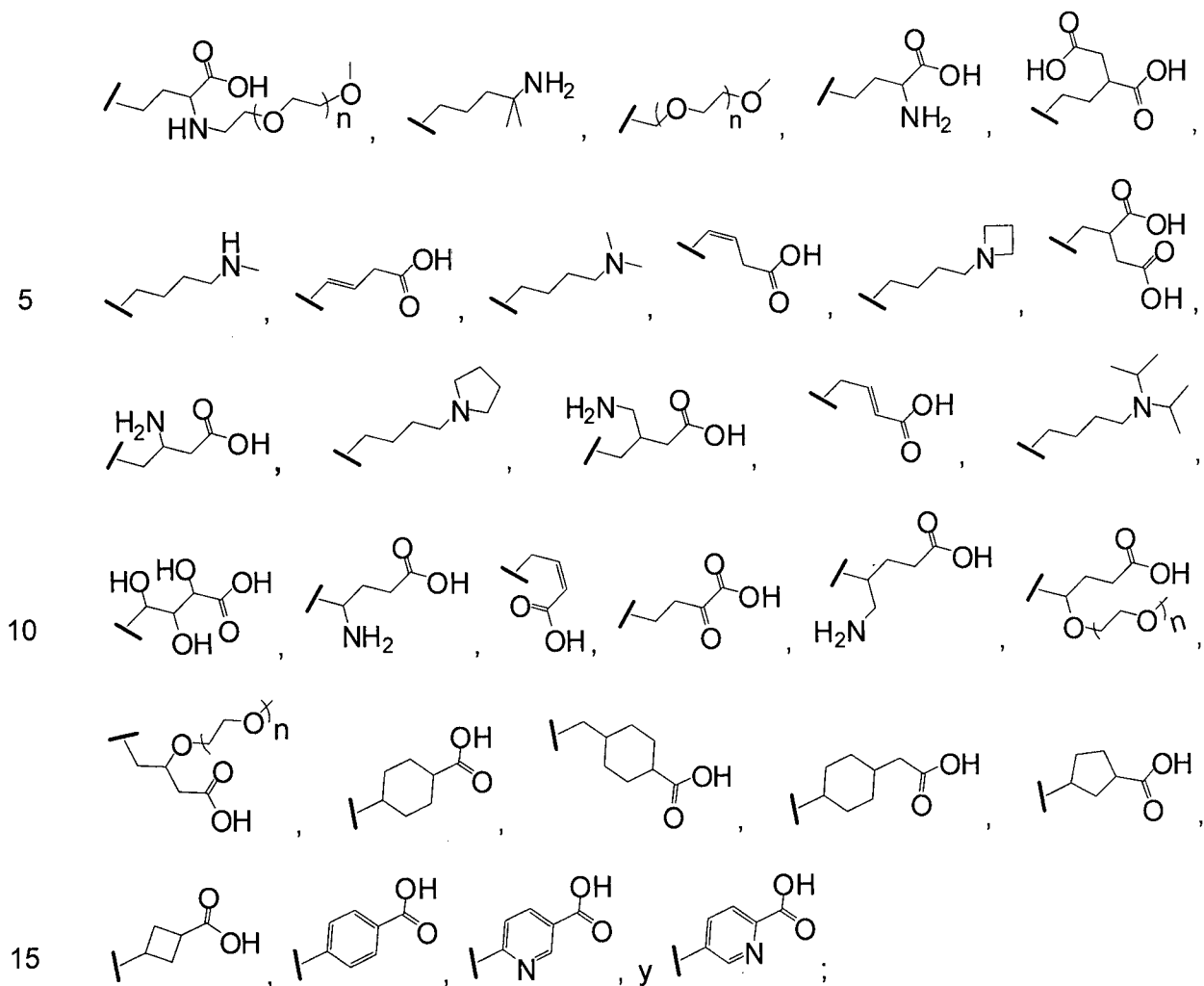


25

498

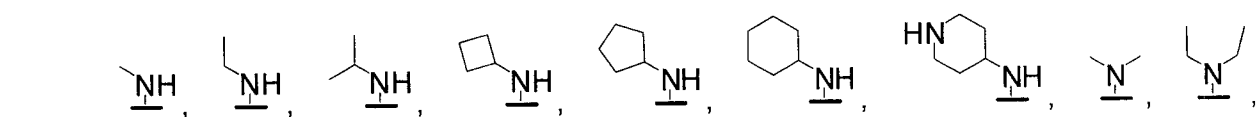


Hgg



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

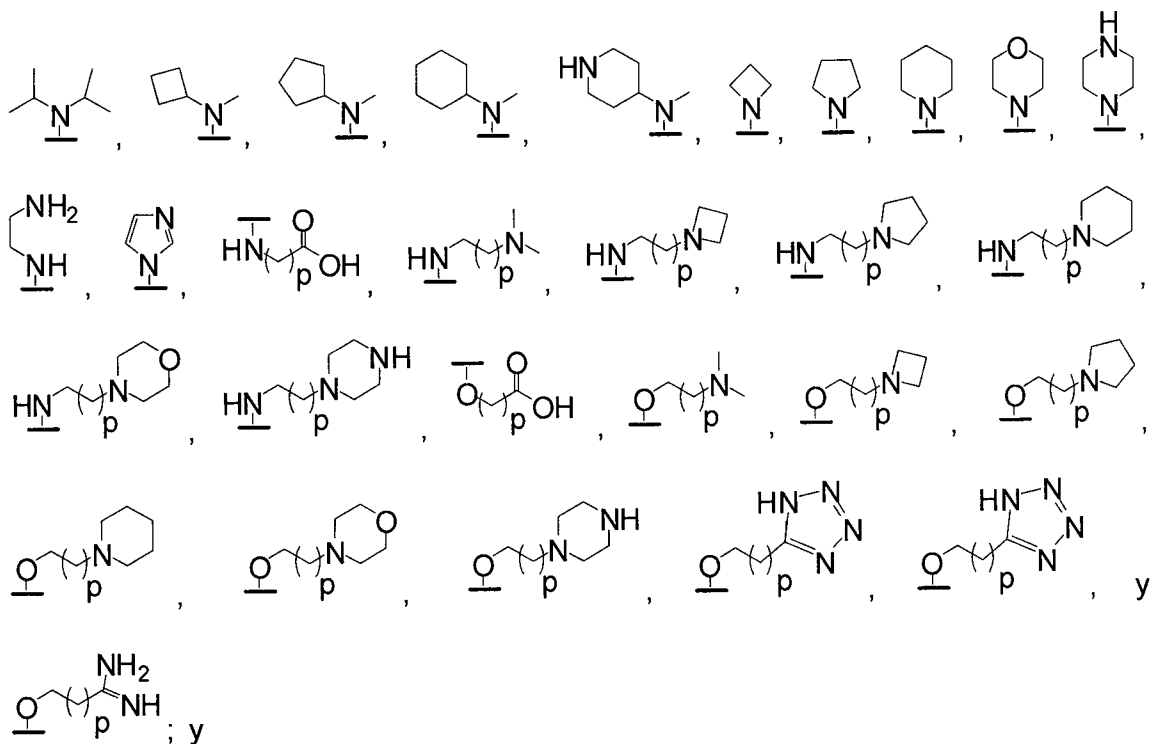
21. El compuesto de la reivindicación 18, en donde R_{2a} se selecciona a partir de hidrógeno, amino, hidroxilo, halógeno, o se selecciona a partir del grupo que consiste en:



500

5

10



p es 0, 1, 2, 3, o 4.

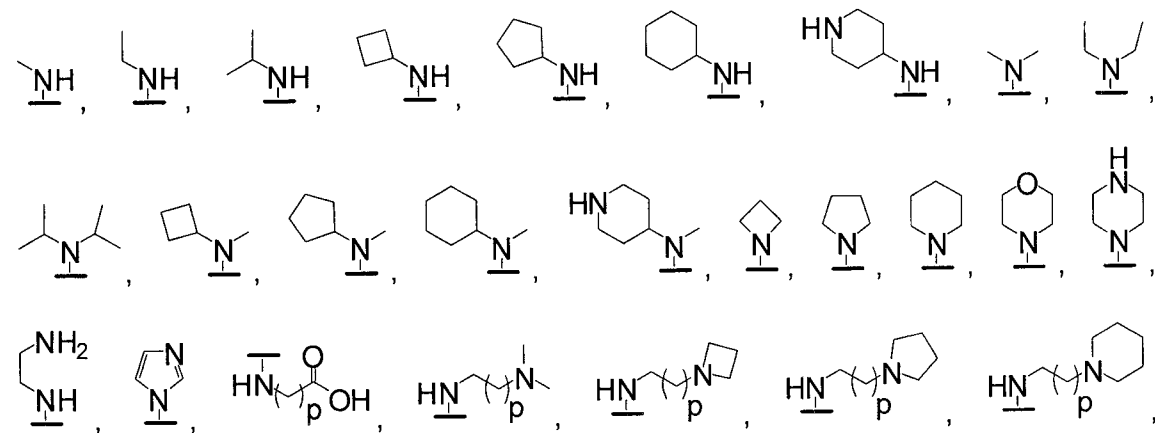
15

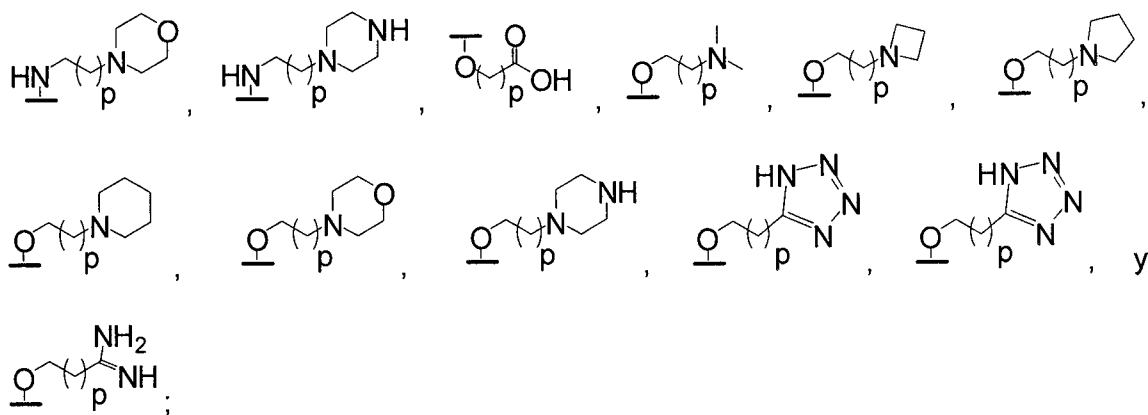
22. El compuesto de la reivindicación 18, en donde R_3 se selecciona a partir de R_{3a} , OR_{3a} o $N(R_{3a})_2$; o

R_3 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

20

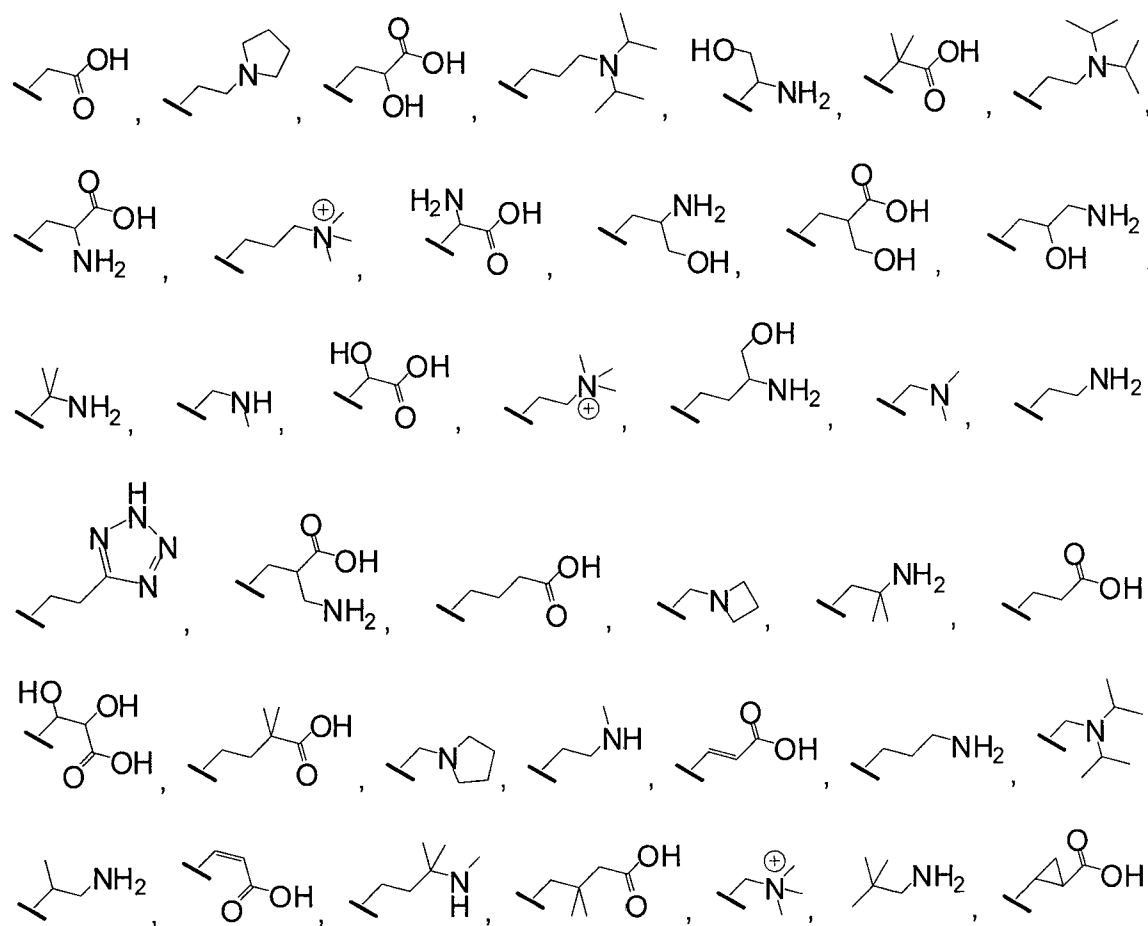
25





p es 0, 1, 2, 3, o 4; y

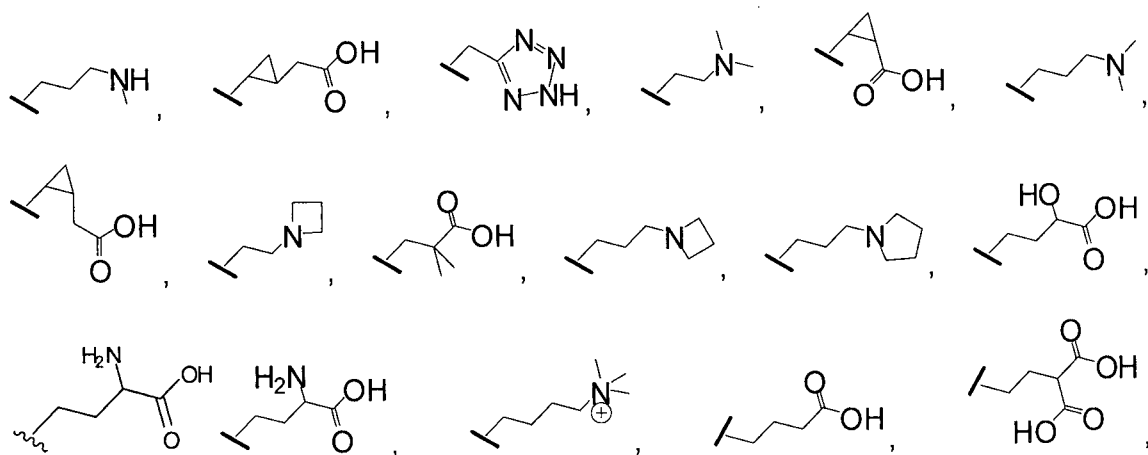
R_{3a} se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir de hidrógeno, hidroximetilo, y aminometilo o a partir del grupo que consiste en:



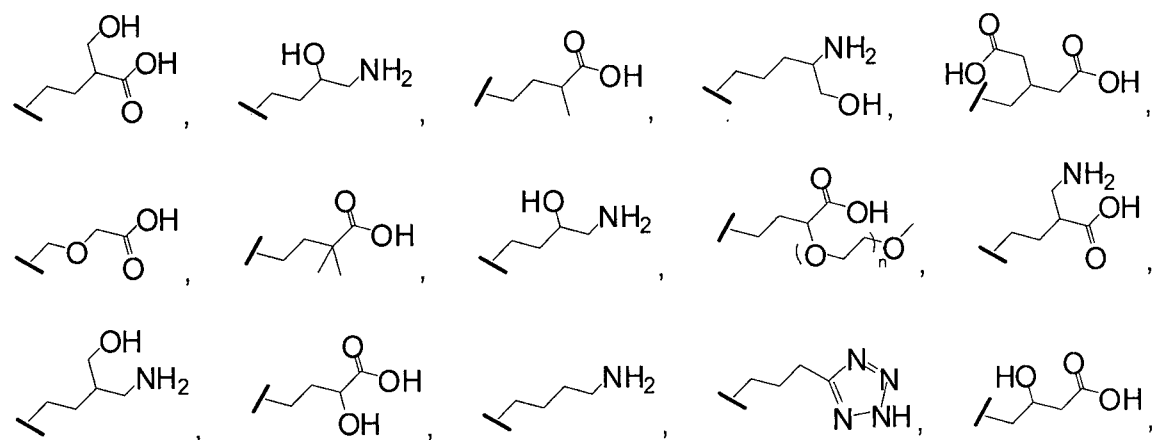
25

92

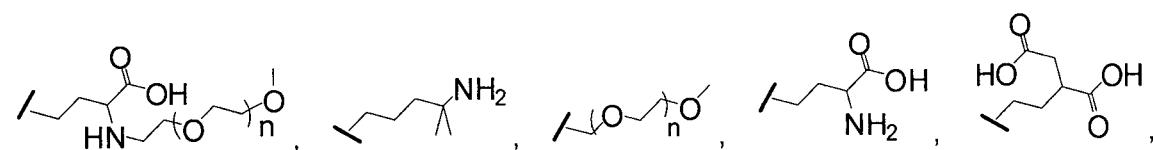
5



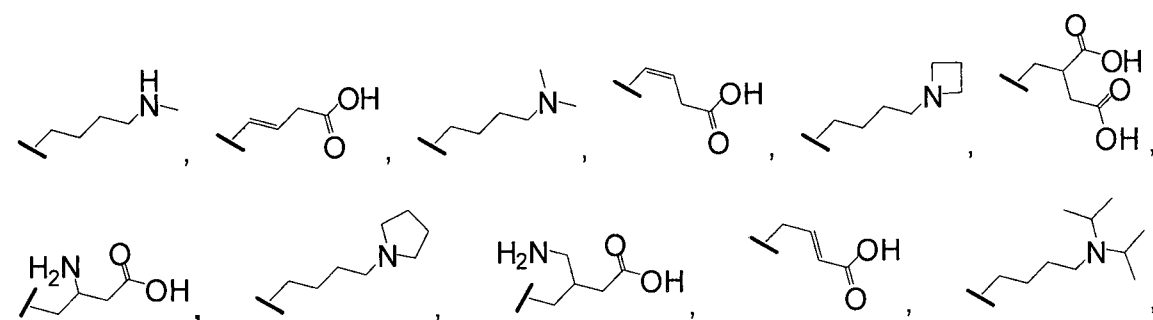
10



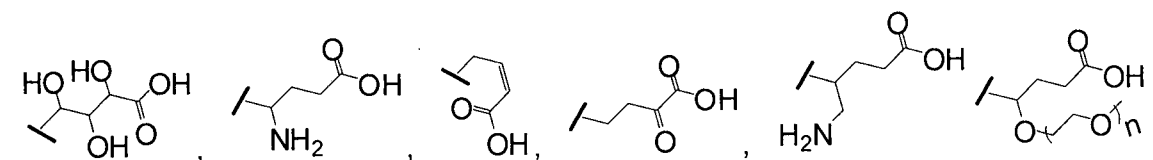
15



20



25





10

10

15

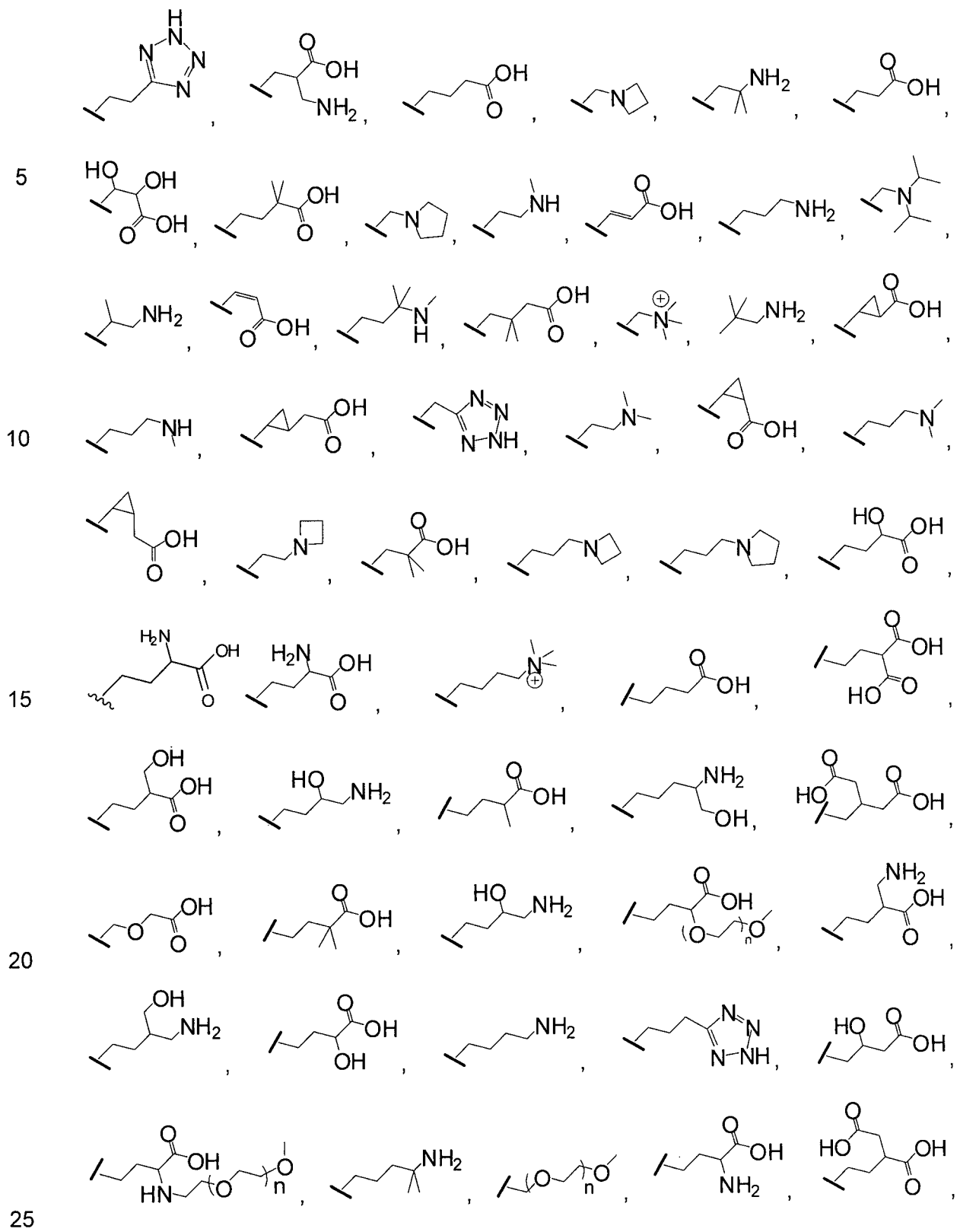
15

25

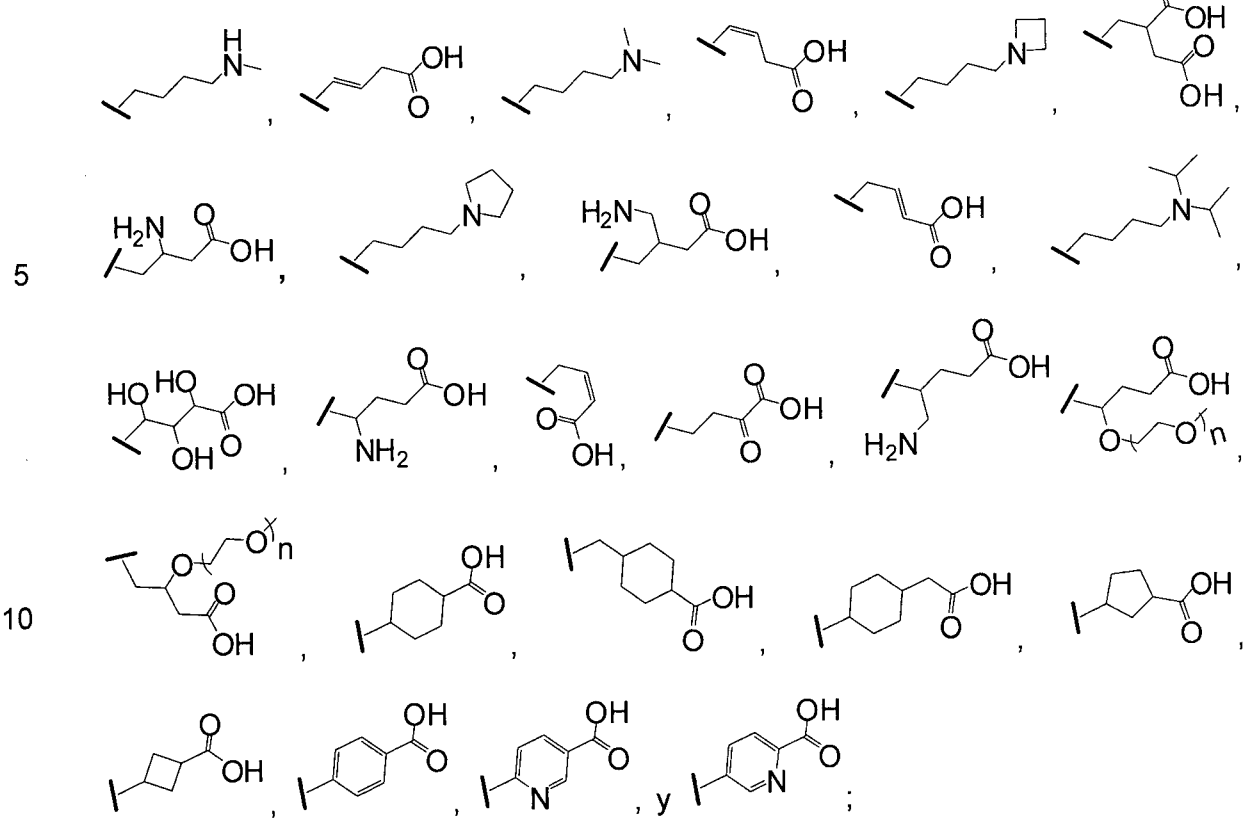


25

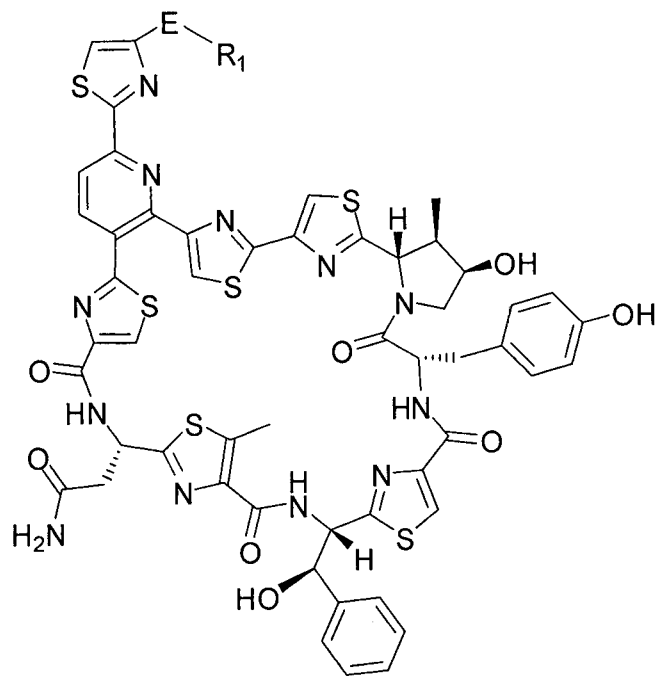
99



505



24. Un compuesto de la fórmula IV:



506

y las sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, atropisómeros, o racematos del mismo, incluyendo los N-óxidos de piridina del mismo; en donde:

5 E se selecciona a partir del grupo que consiste en C(O), C(O)C(O), C(O)O, N(R₉), C(O)N(R₉), N(R₉)C(O), N(R₉)C(O)C(O), N(R₉)C(O)O, N(R₉)C(O)N(R₉), S(O)₂, S(O)₂N(R₉), N(R₉)S(O)₂, y N(R₉)S(O)₂N(R₉);

10 R₁ es hidrógeno o se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-cicloalquil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-aril-alquilo de 0 a 6
15 átomos de carbono, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 6 residuos independientemente seleccionados, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono,
20 COOH, NH₂, mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, tri-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amonio, hetero-ciclo-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono y -(CH₂-CH₂-O)_n-R₈;

25 R₈ se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 8

átomos de carbono y $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$; y

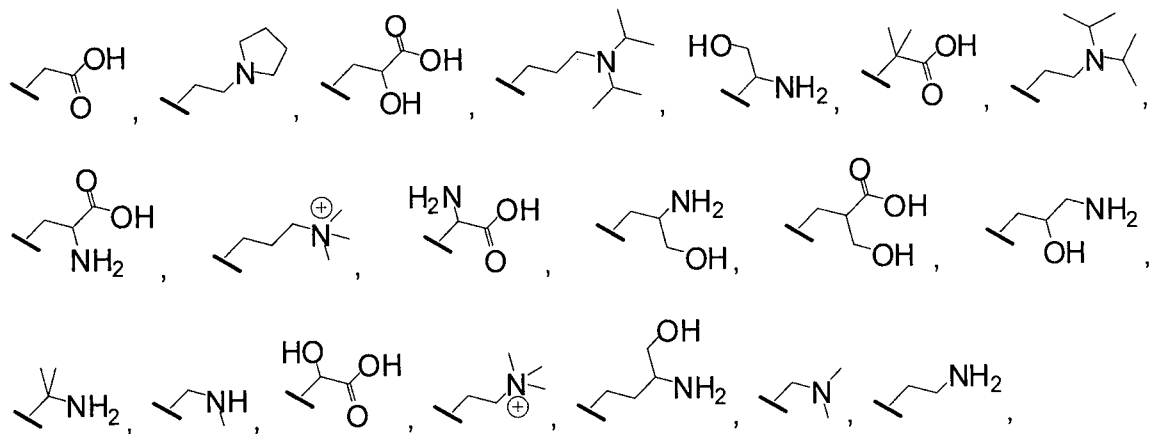
R_9 es hidrógeno o se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, alquino de 2 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-cicloalquil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 6 residuos independientemente seleccionados, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, COOH , NH_2 , mono- y di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, tri-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amonio, hetero-ciclo-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, hetero-aril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono y $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{R}_8$.

25. El compuesto de la reivindicación 24, en donde R_1 y R_9 se seleccionan independientemente, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, y R_{12} , en donde los grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono están insustituidos o sustituidos con 1 ó 2 grupos seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, o COOH ;

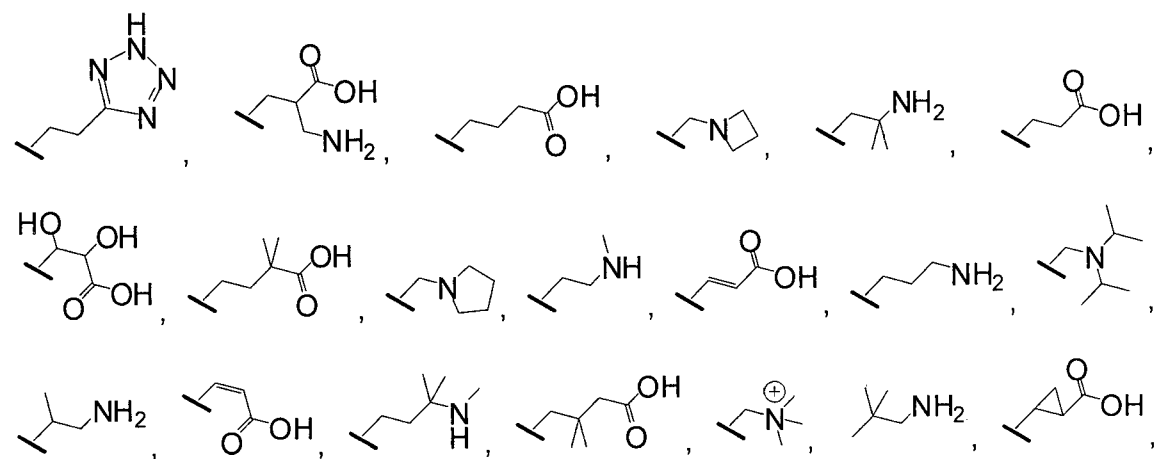
R_{12} se selecciona independientemente, en cada presentación, a partir del grupo que consiste en:

yob

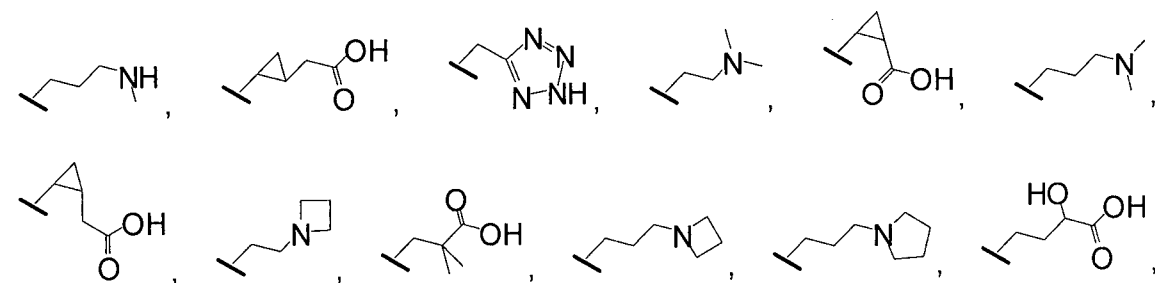
5



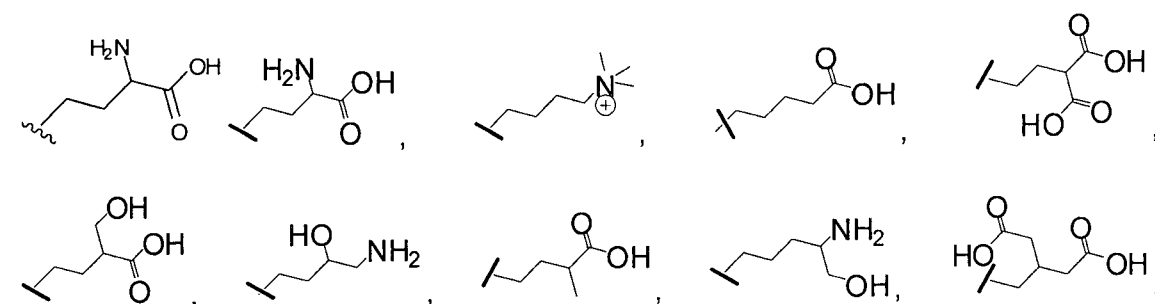
10



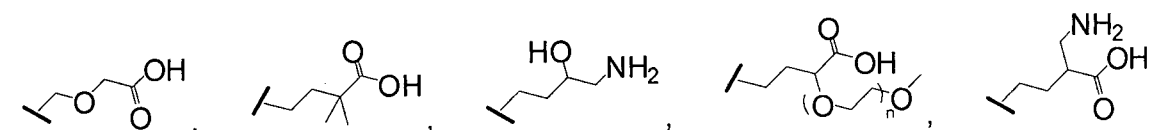
15



20

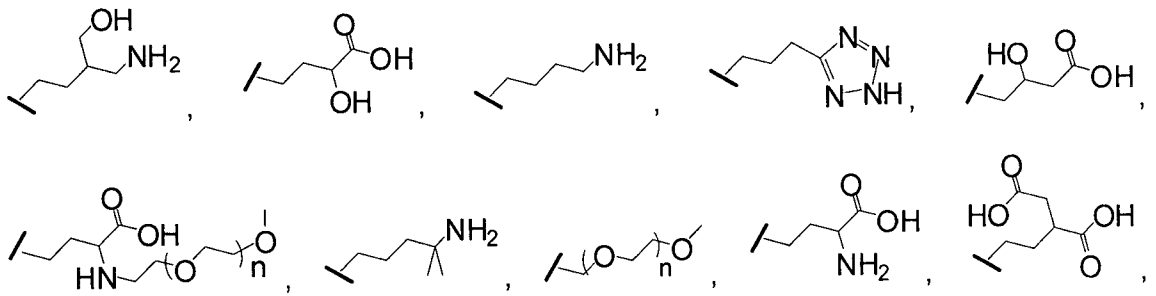


25

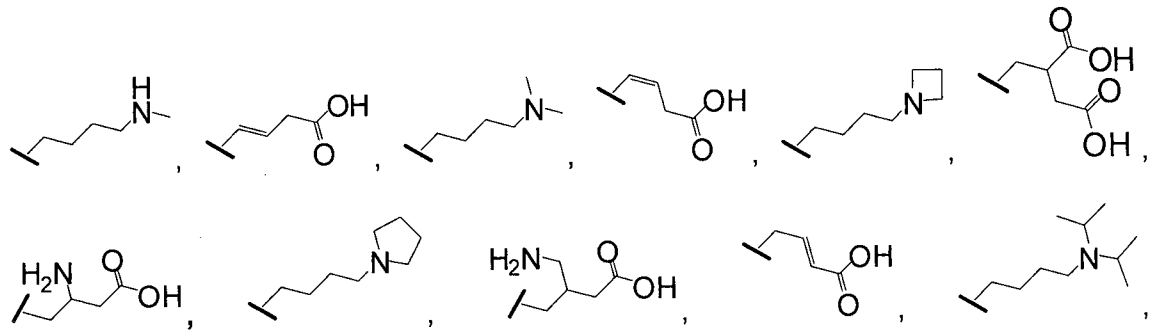


Sol

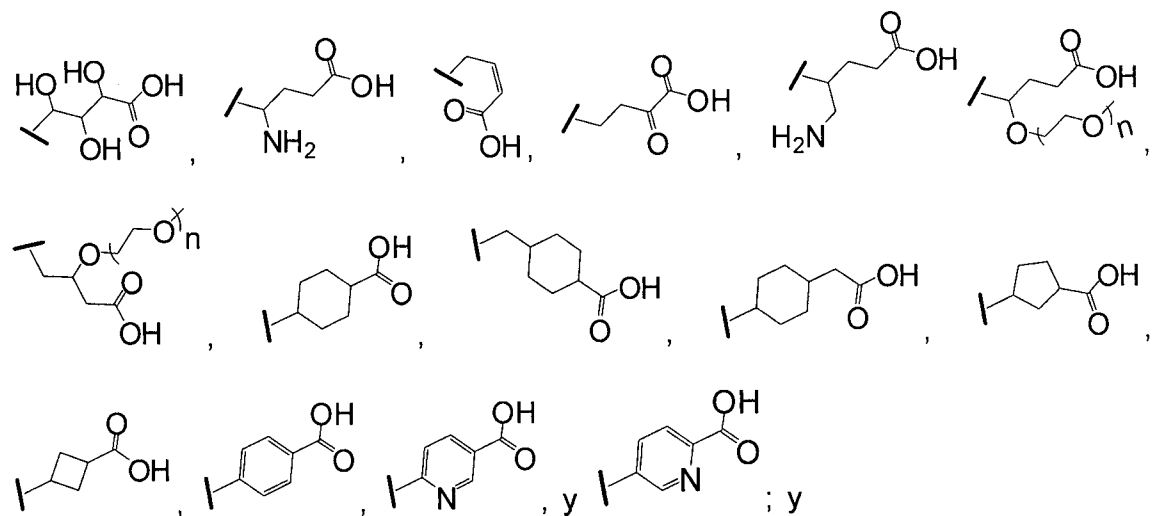
5



10



15

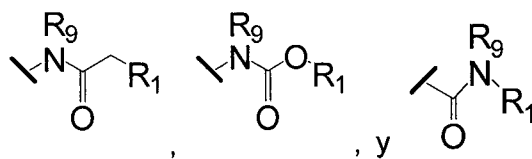


20

n es un entero de entre 1 y 60,000, o es un promedio de una pluralidad de enteros que tiene un valor de entre 1 y 60,000.

26. El compuesto de la reivindicación 25, en donde E-R₁ se selecciona a partir del grupo que consiste en:

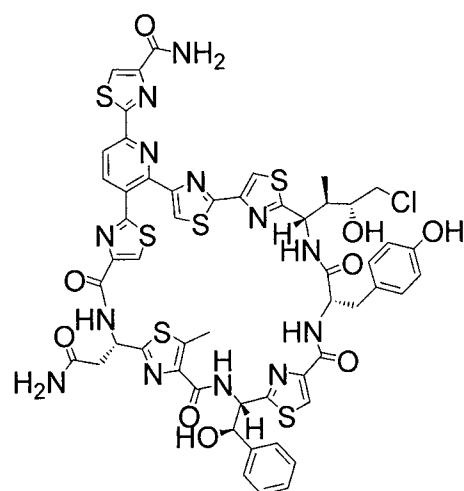
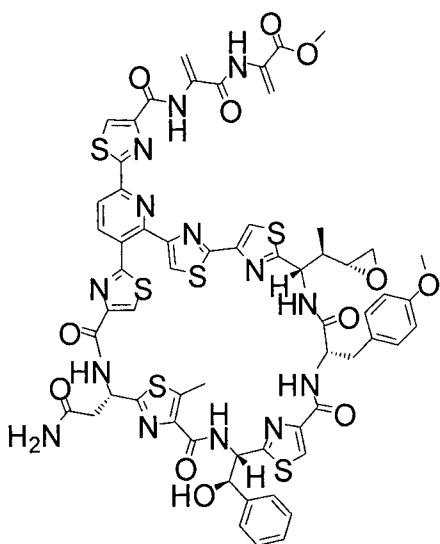
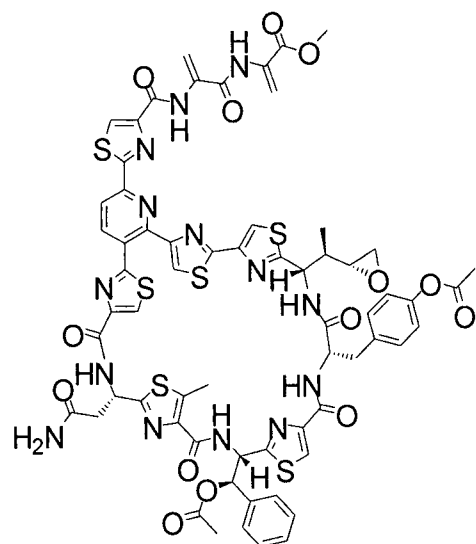
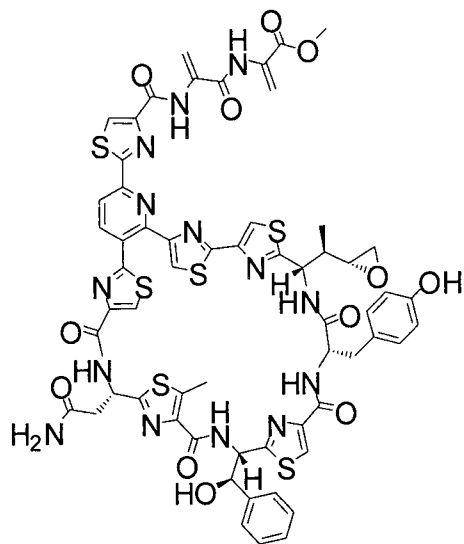
25



y R_1 y R_9 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, hidroximetilo, aminometilo y R_{12} ;

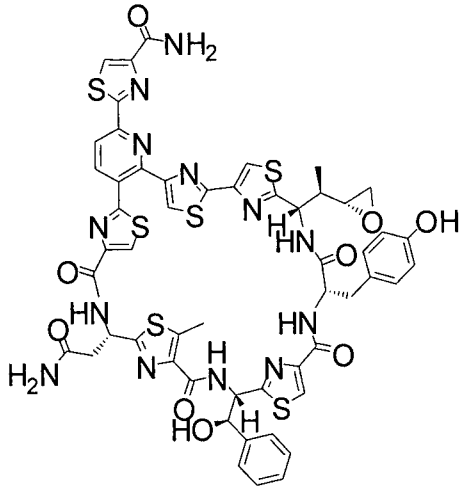
y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

27. Un compuesto seleccionado a partir del grupo que
5 consiste en:



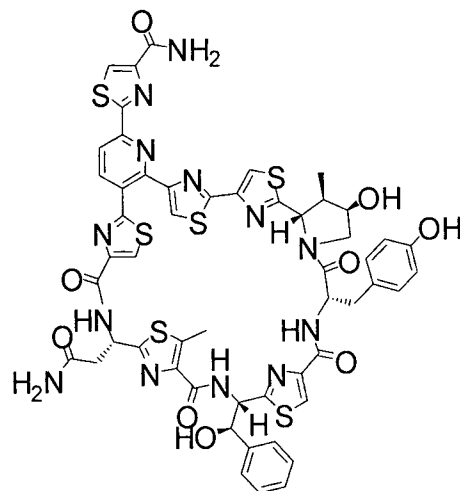
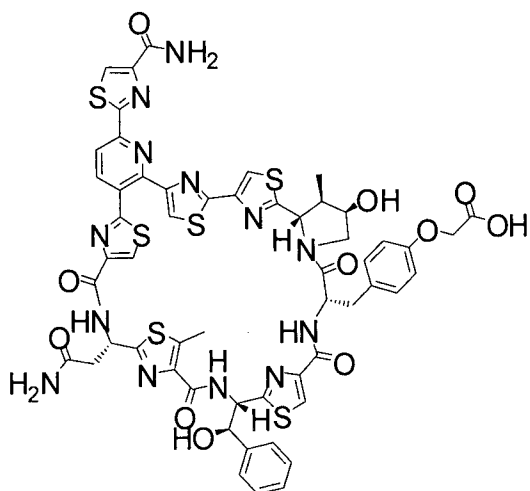
511

5

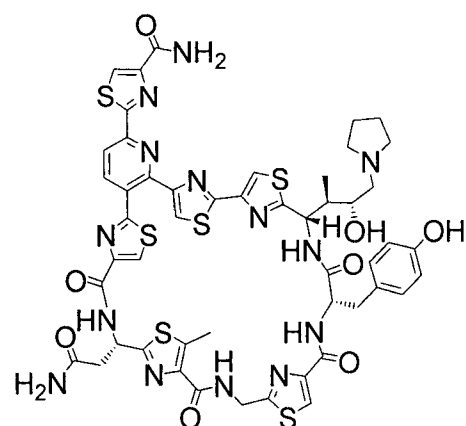
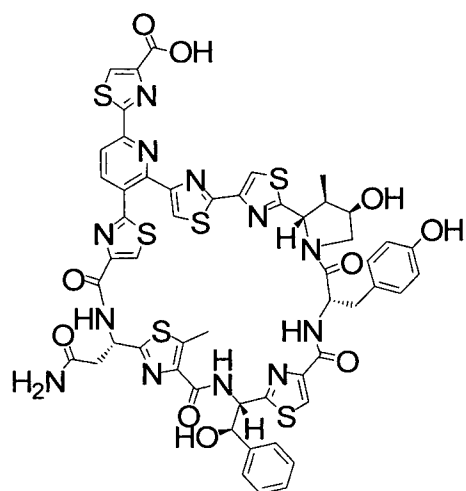


S12

5

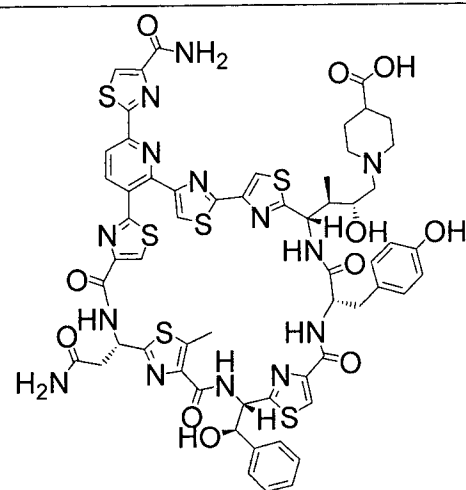
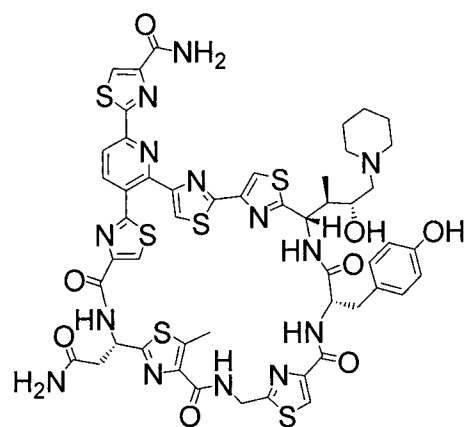


10



15

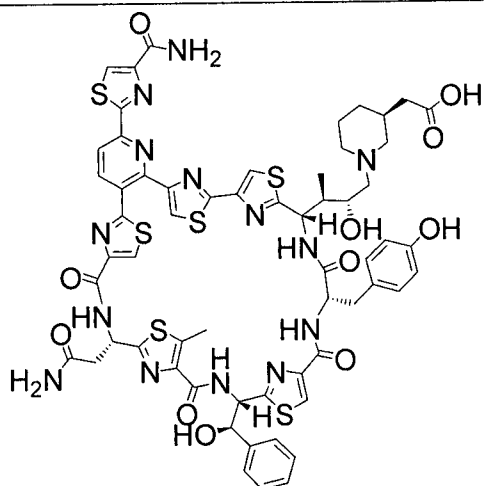
20



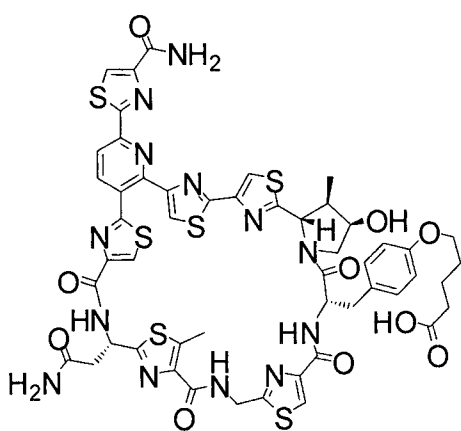
25

S/B

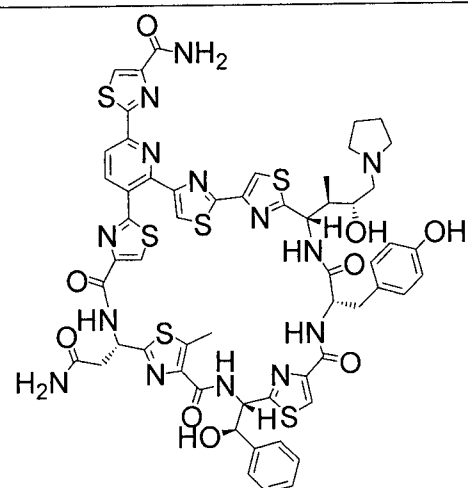
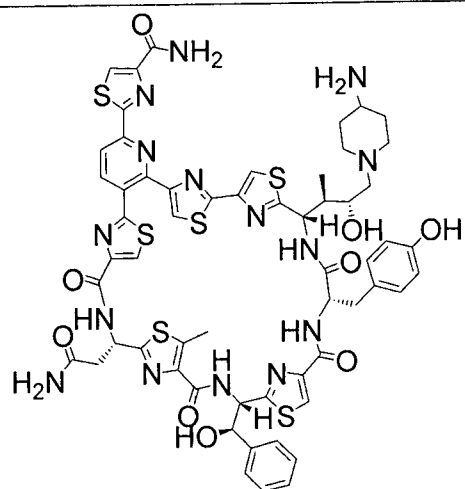
5



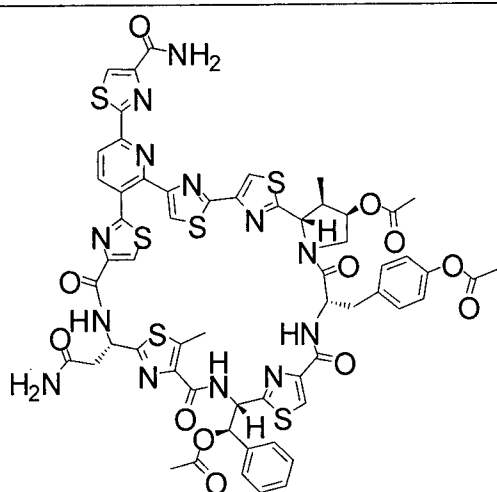
10



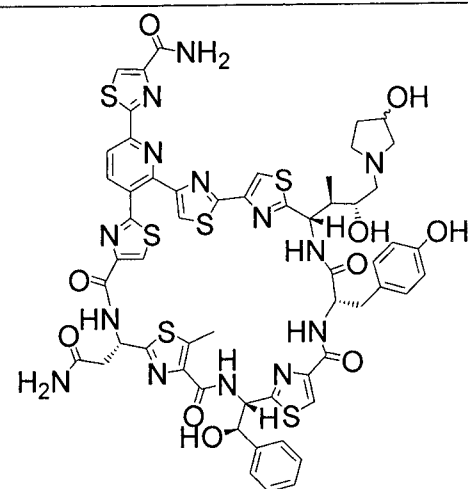
15



20

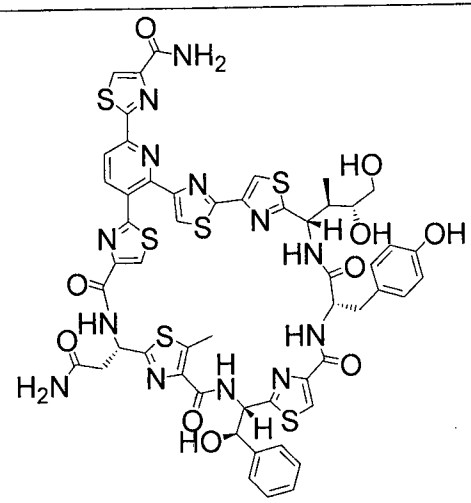
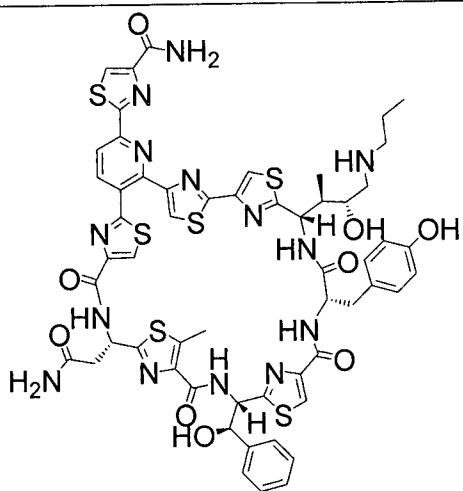


25

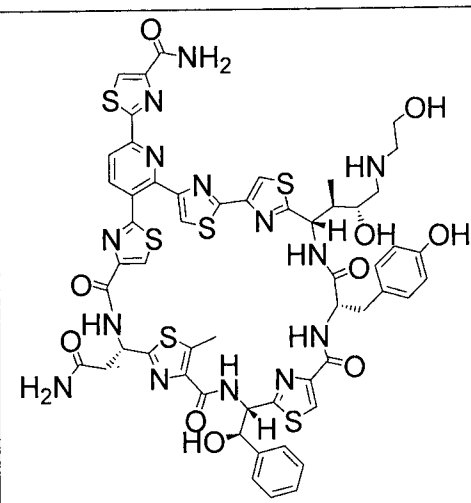
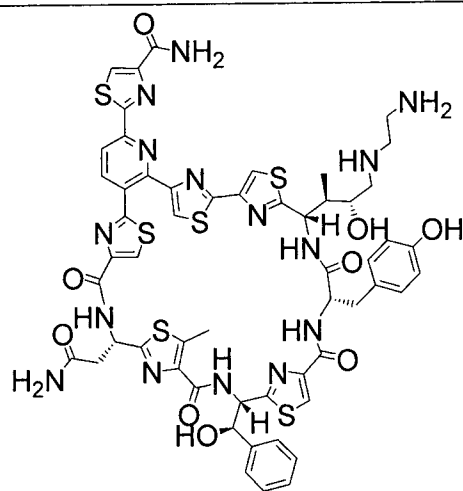


514

5

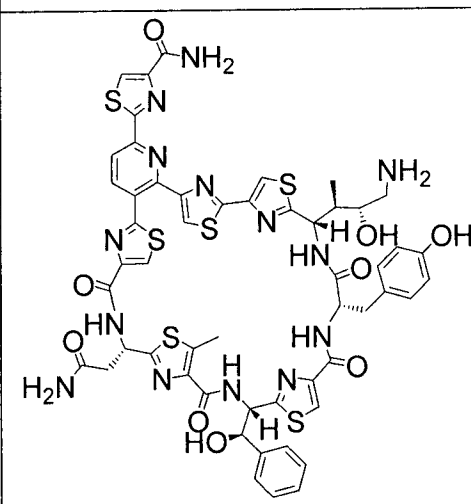
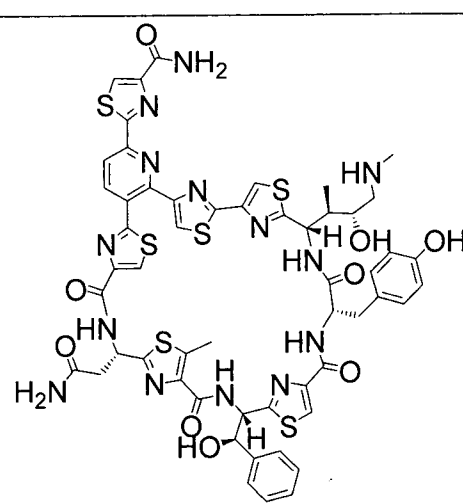


10



15

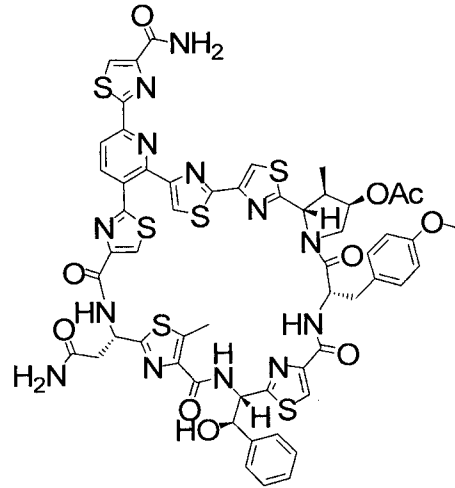
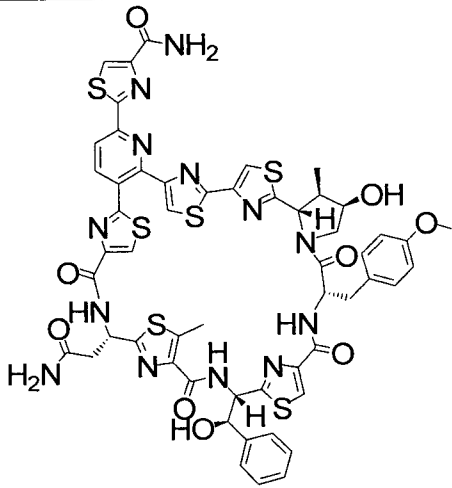
20



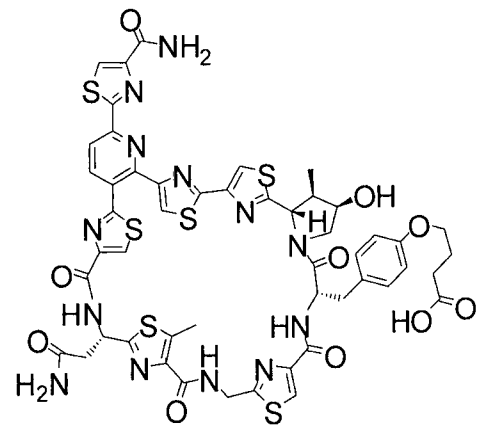
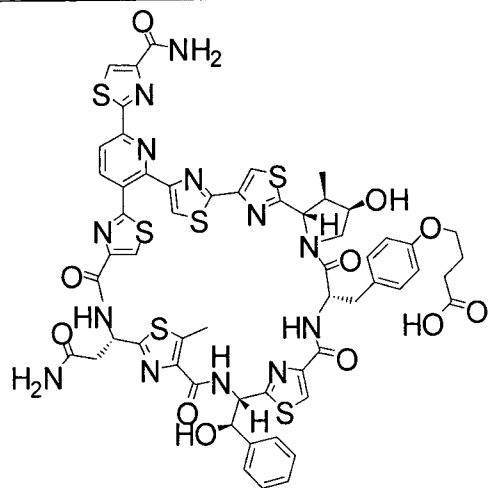
25

S/S

5

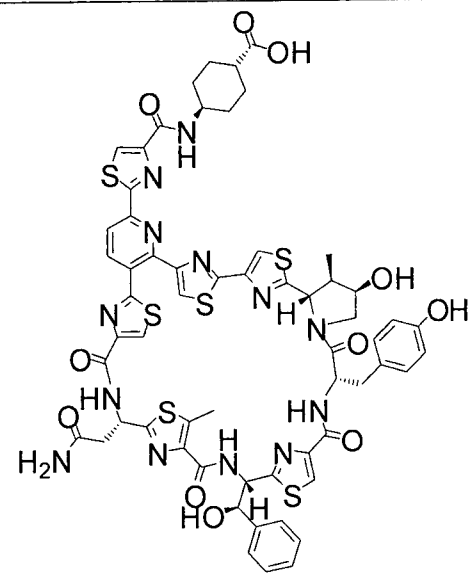
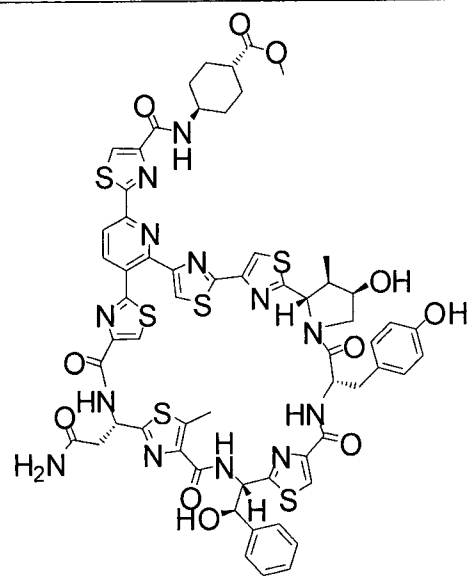


10



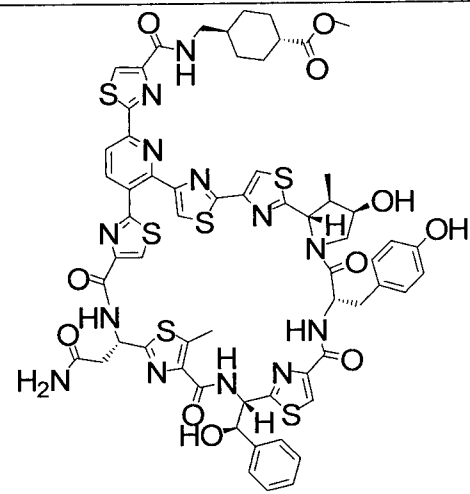
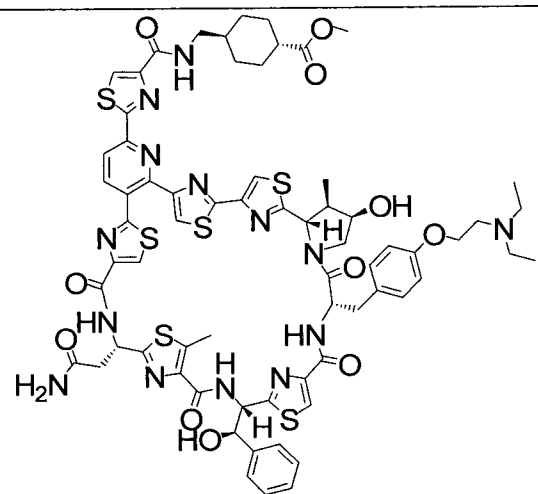
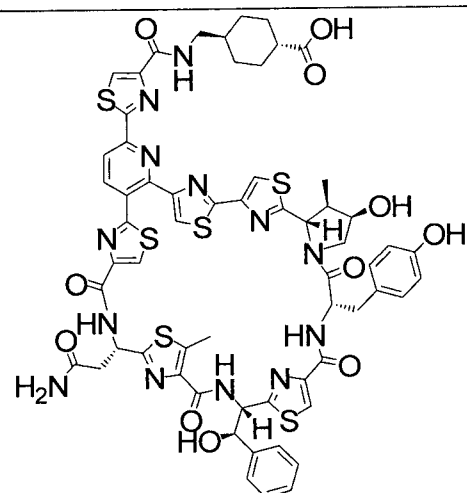
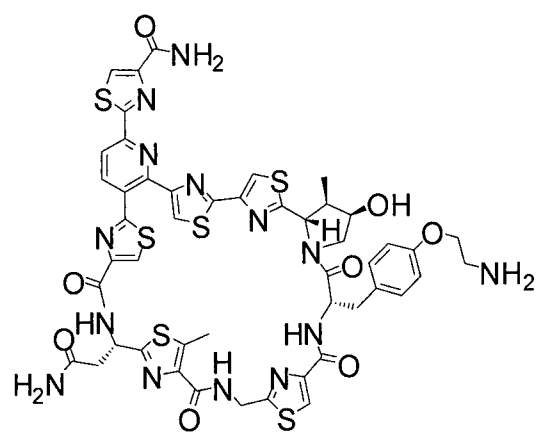
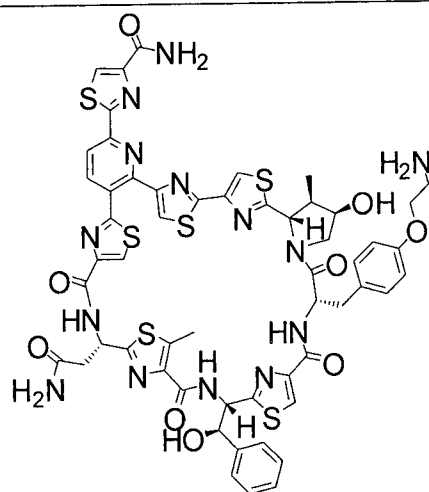
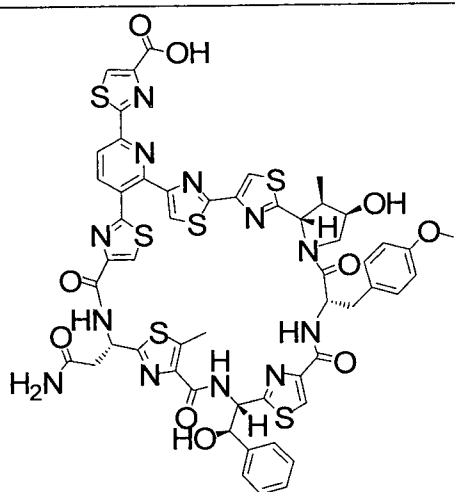
15

20



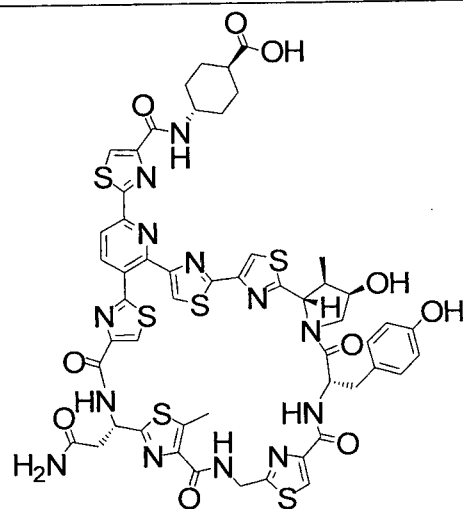
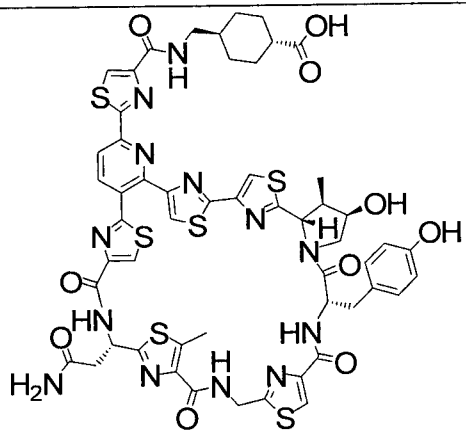
25

5/6

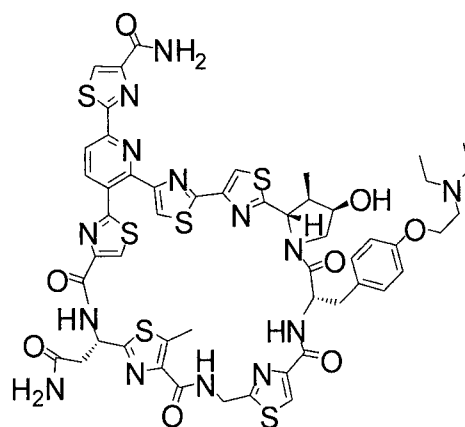
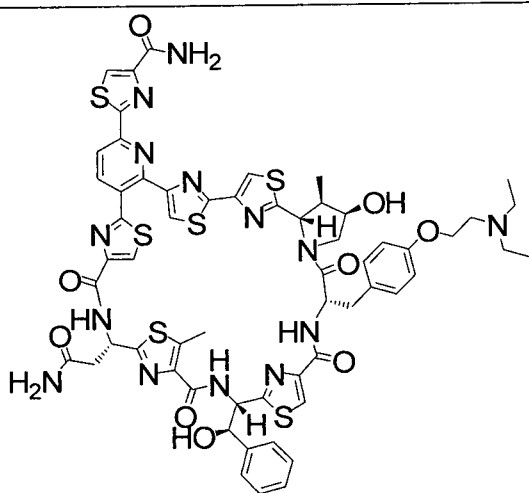


5/2

5

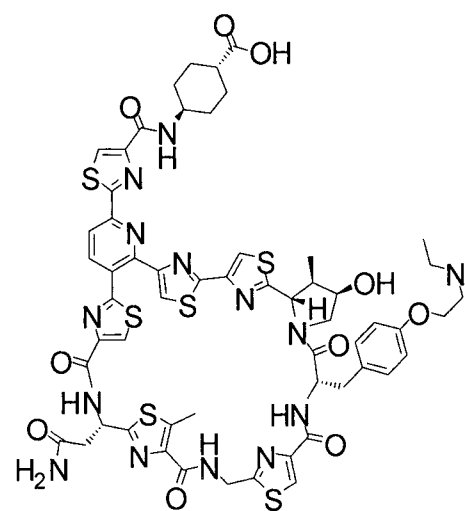
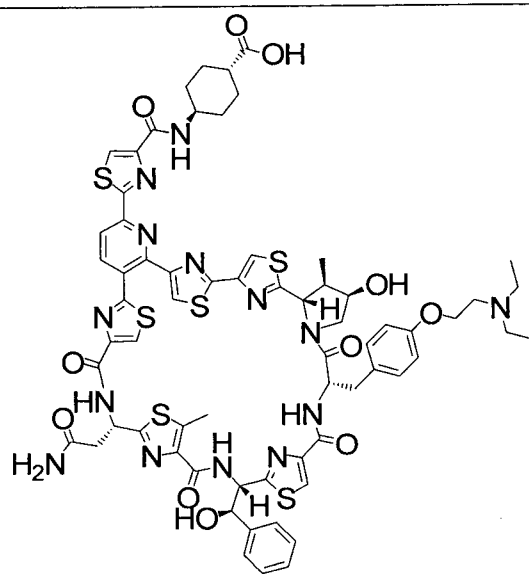


10



15

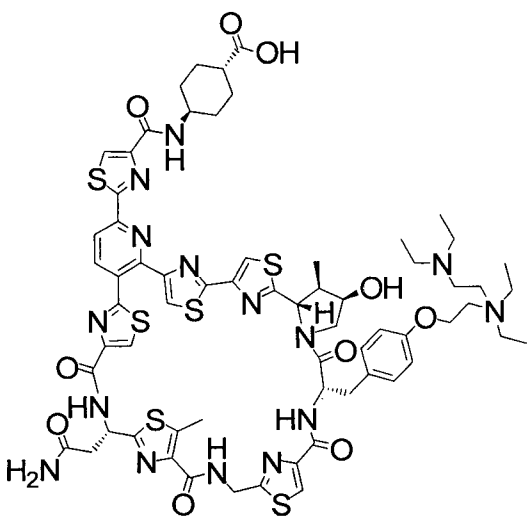
20



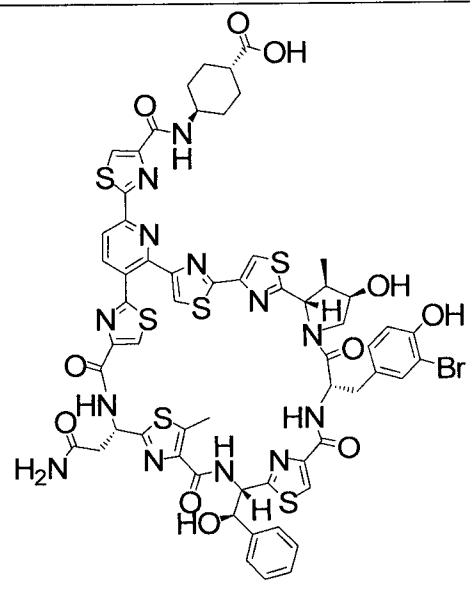
25

918

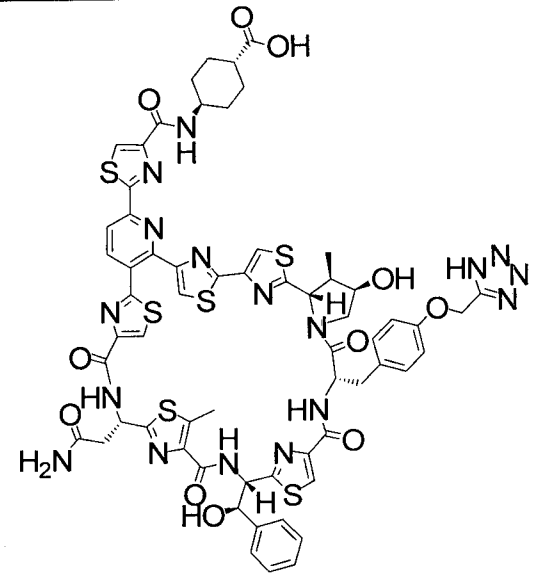
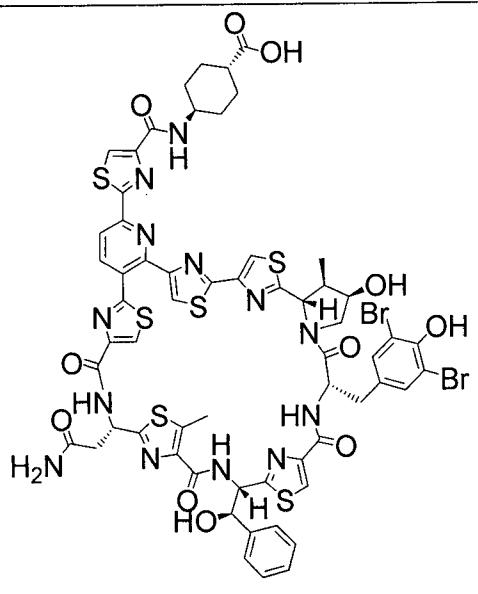
5



10



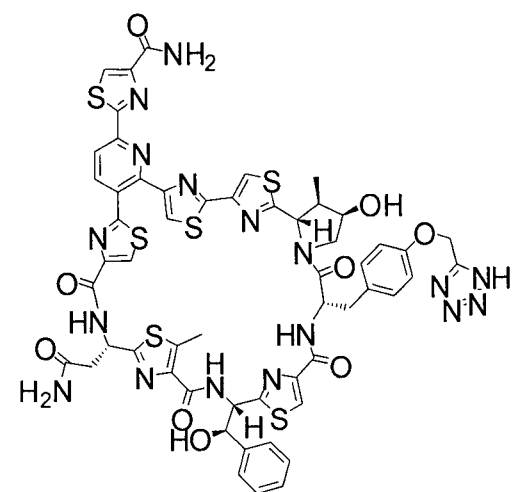
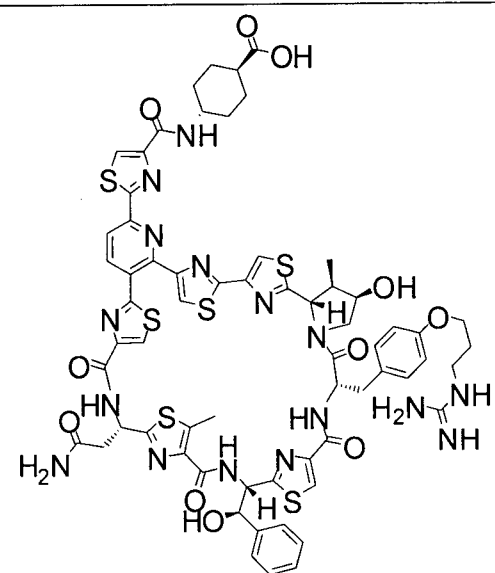
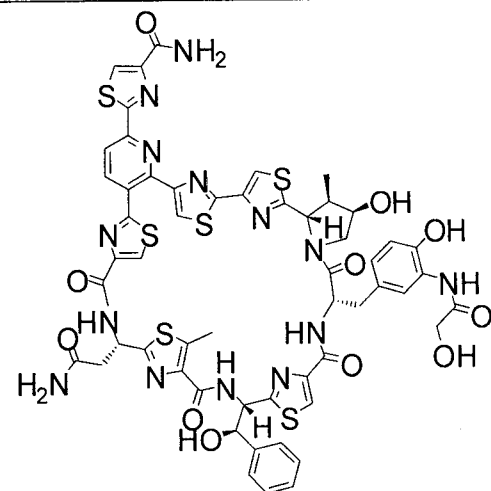
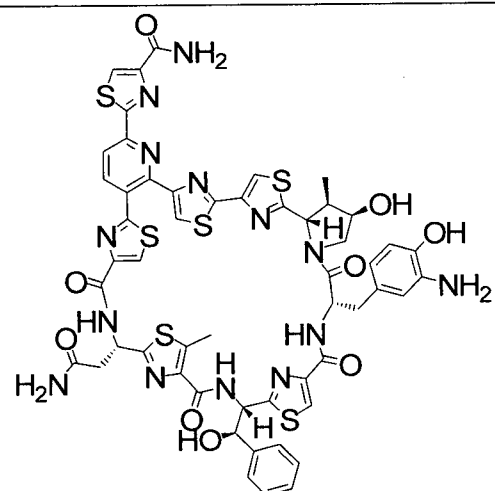
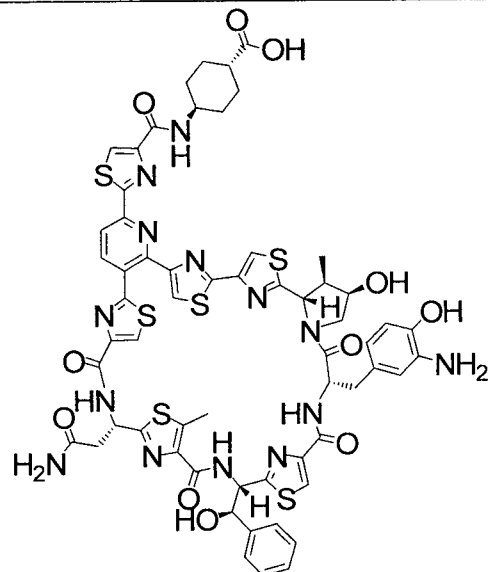
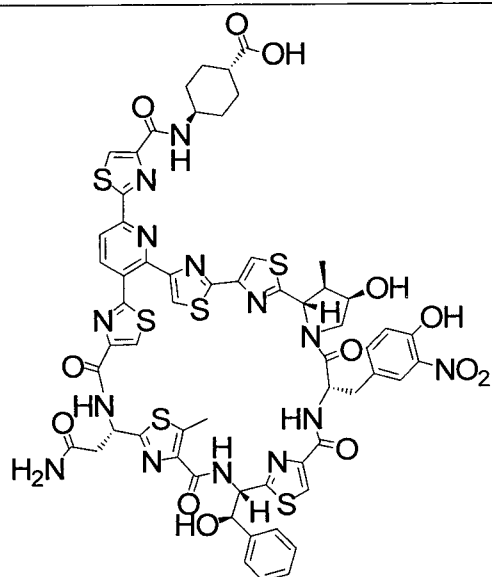
15



20

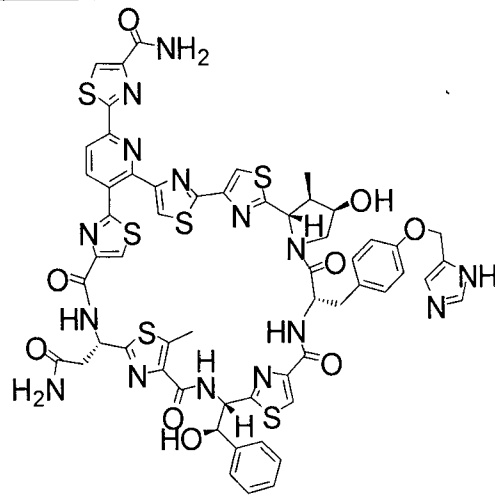
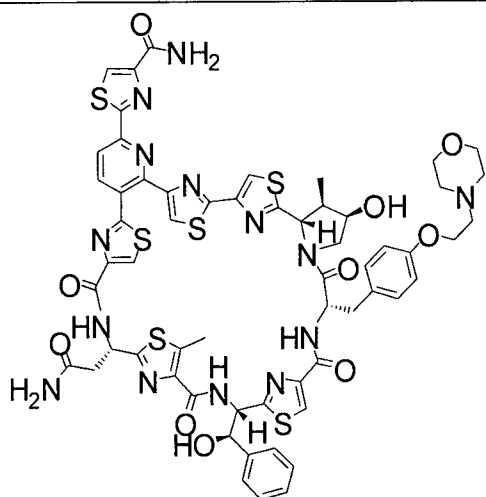
25

SD

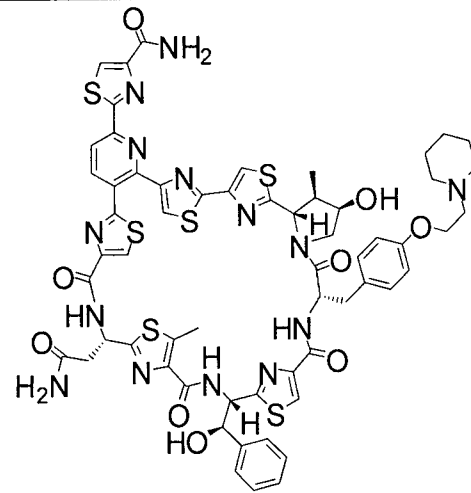
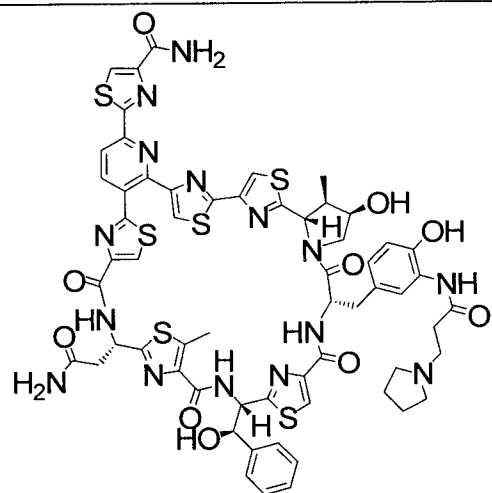


520

5

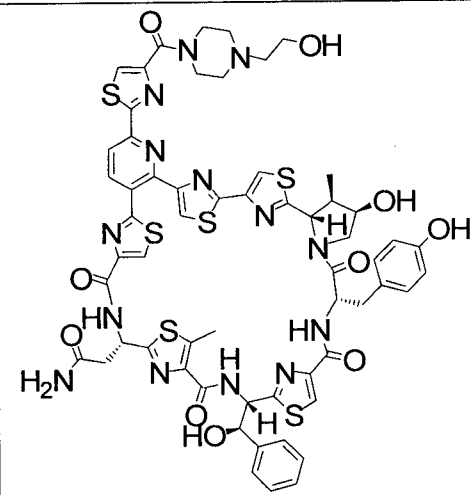
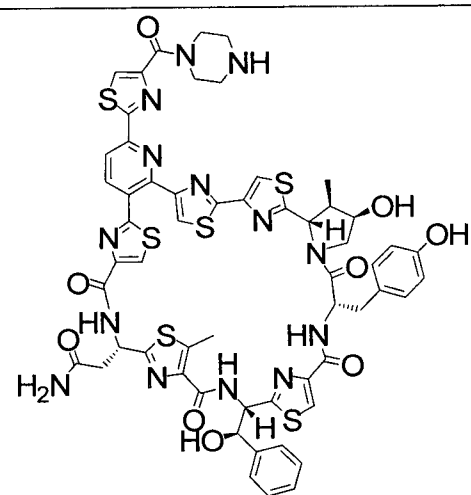


10



15

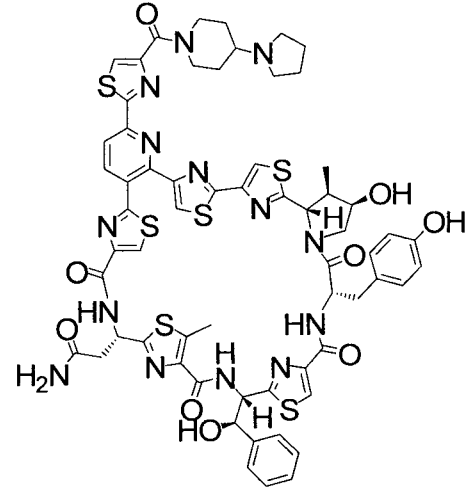
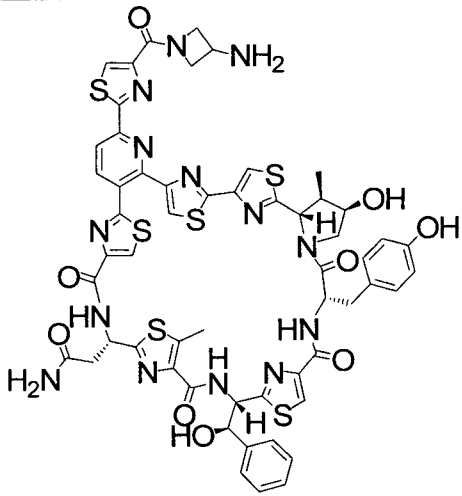
20



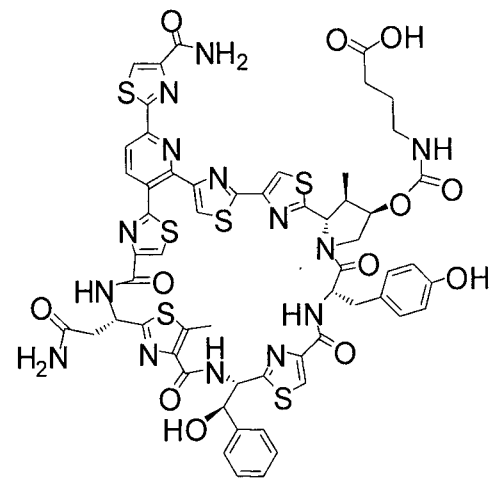
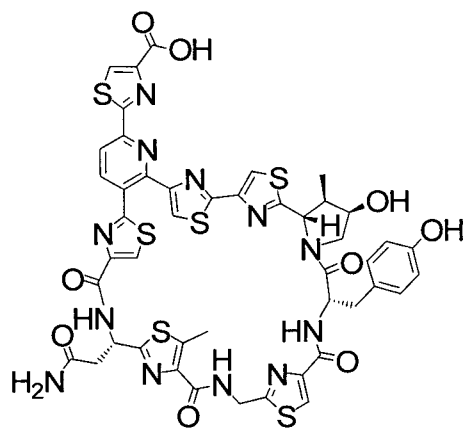
25

521

5

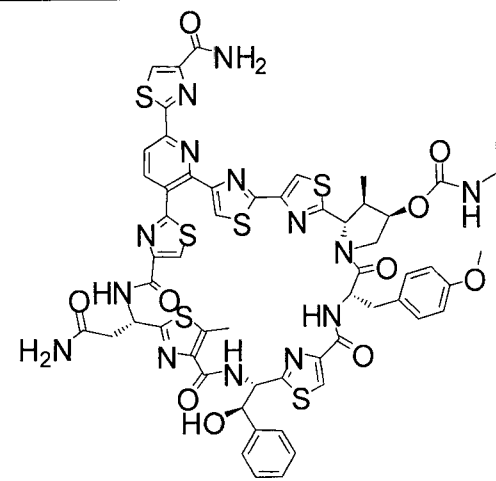
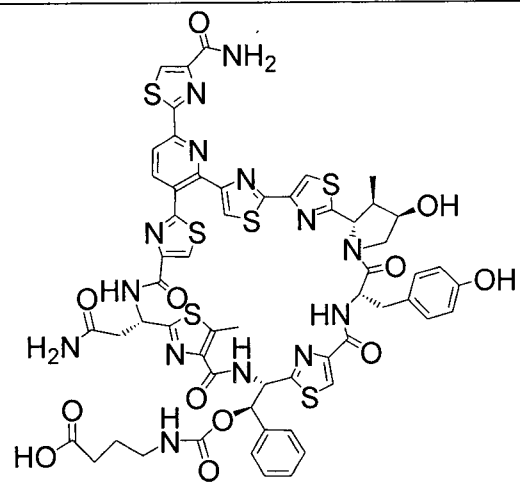


10



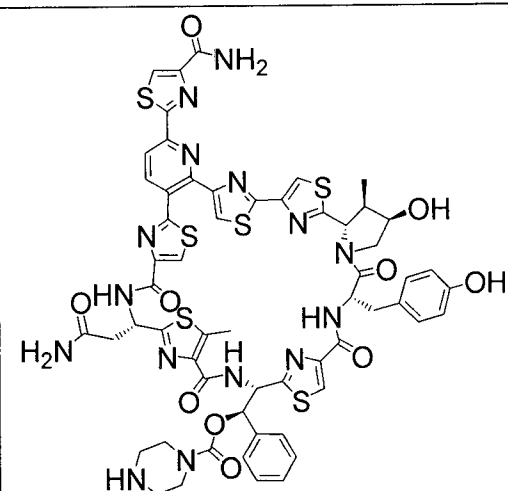
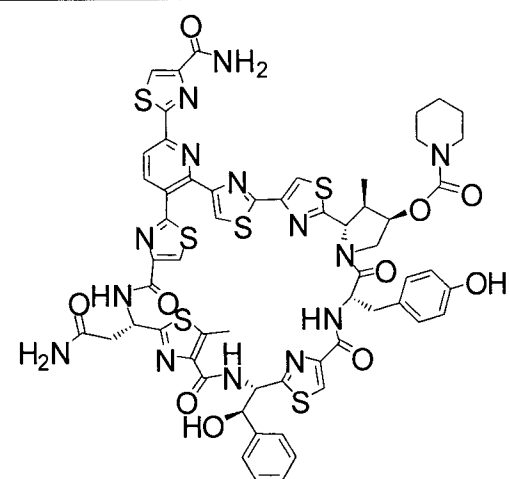
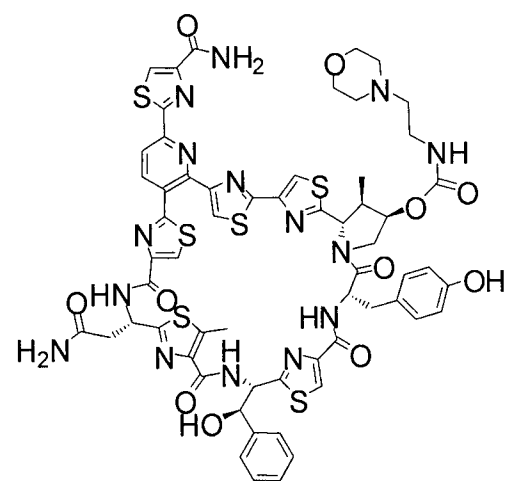
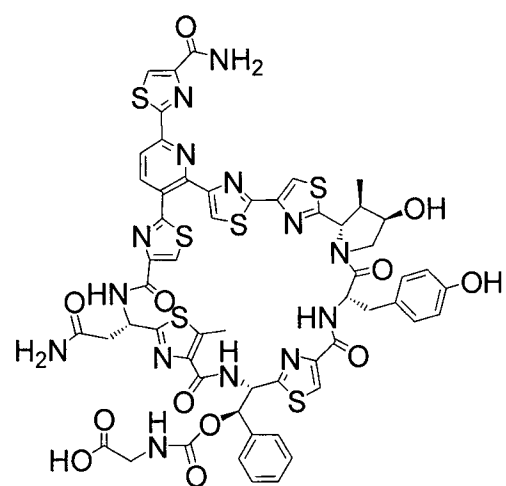
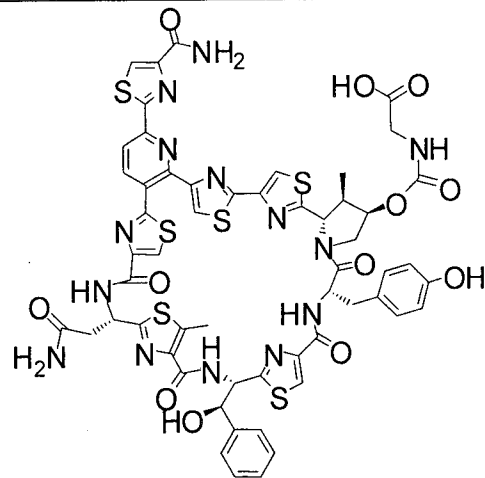
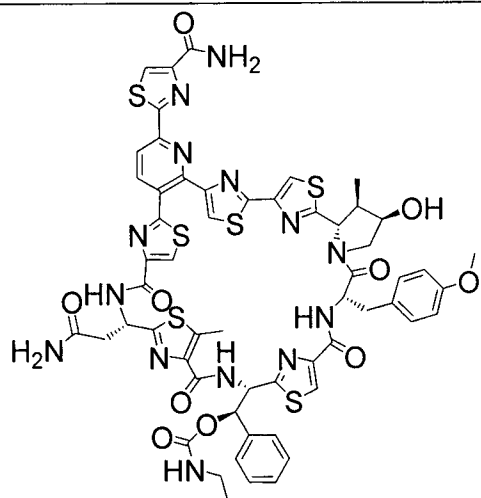
15

20



25

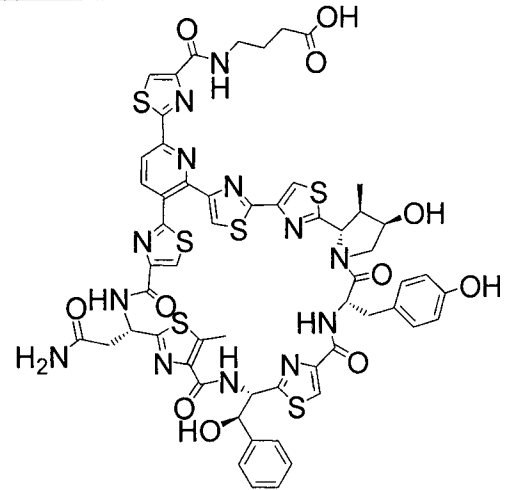
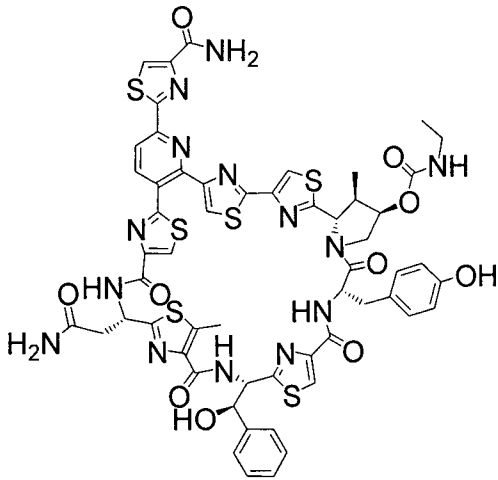
52



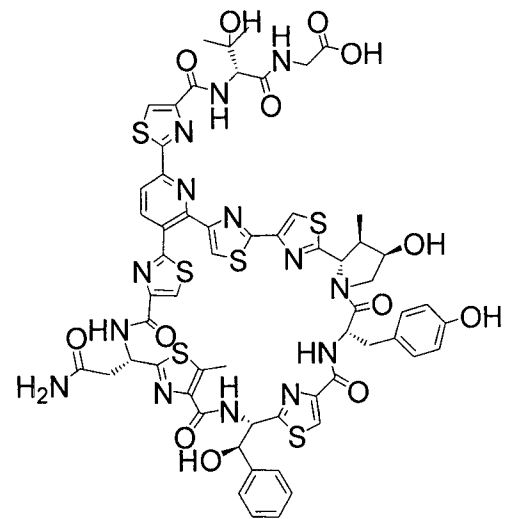
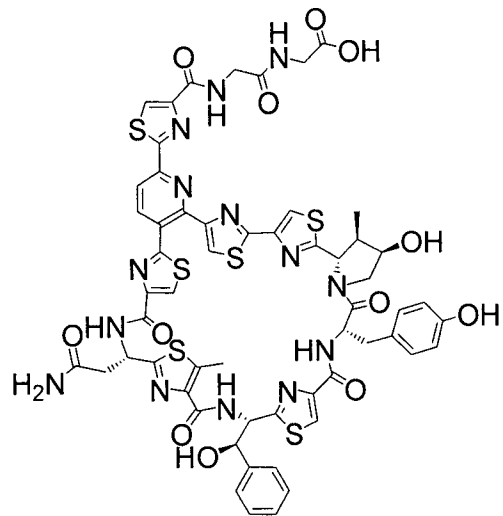
25

S23

5

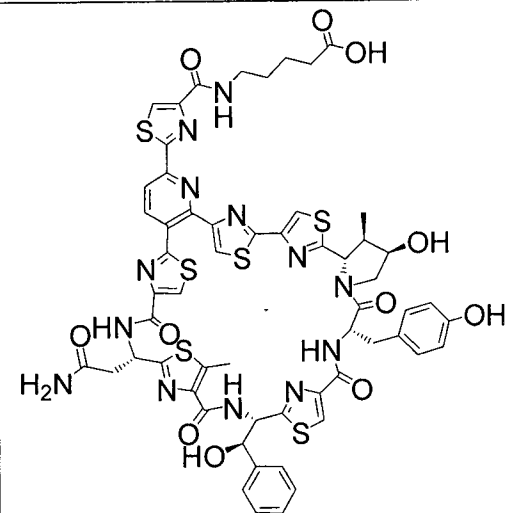
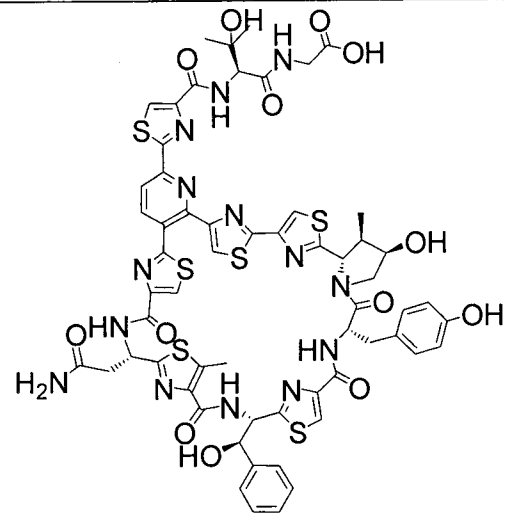


10



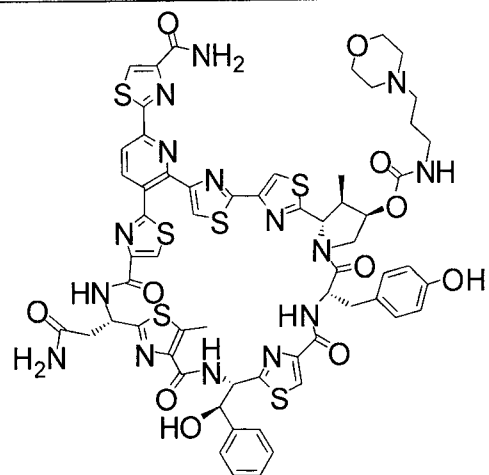
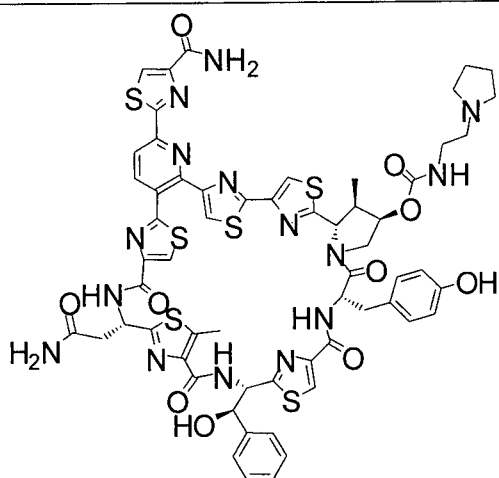
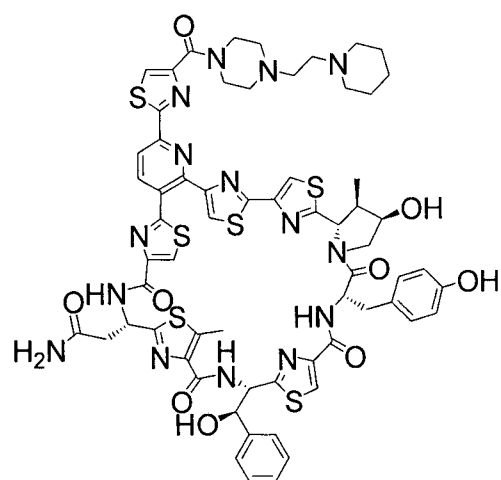
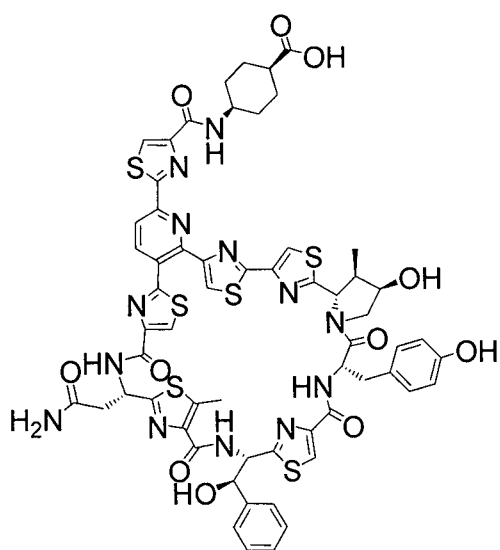
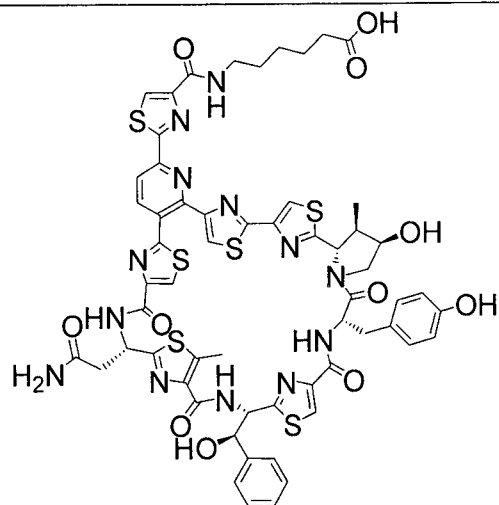
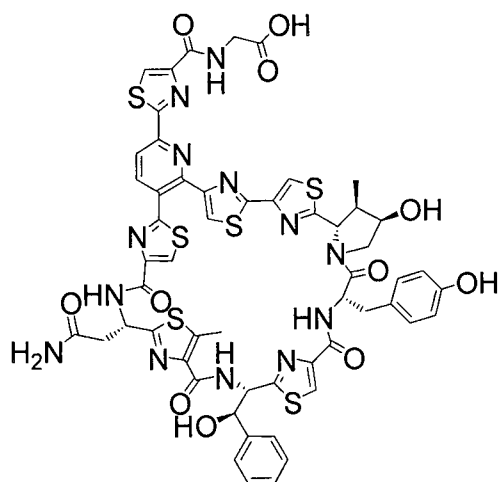
15

20



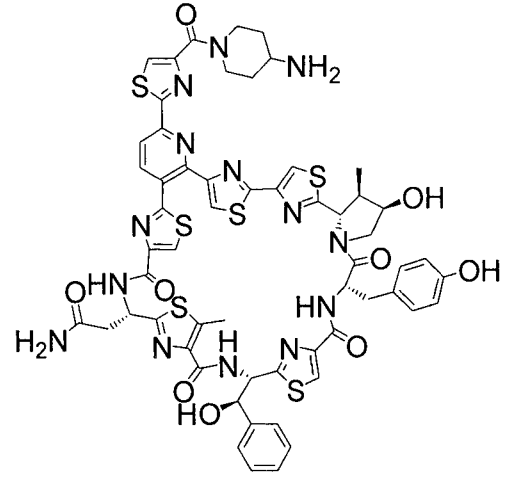
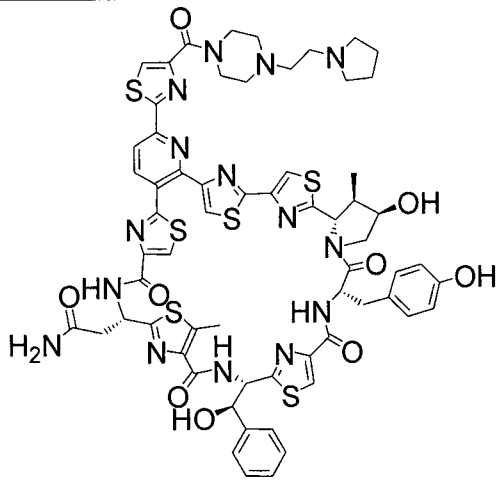
25

szu

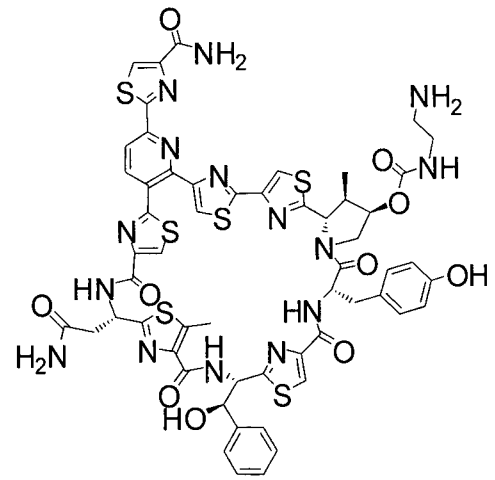
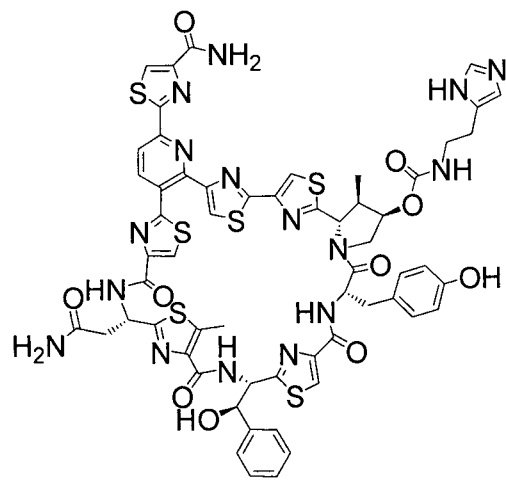


525

5

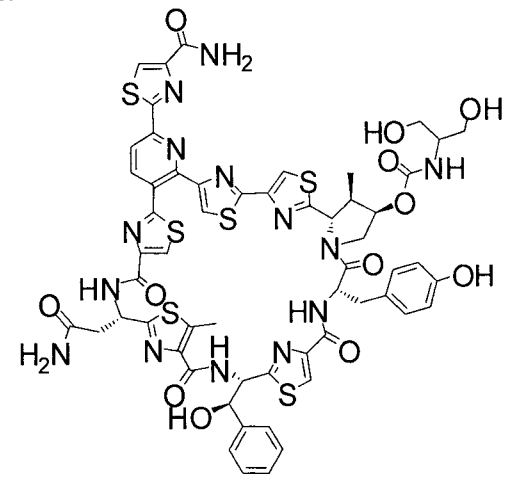
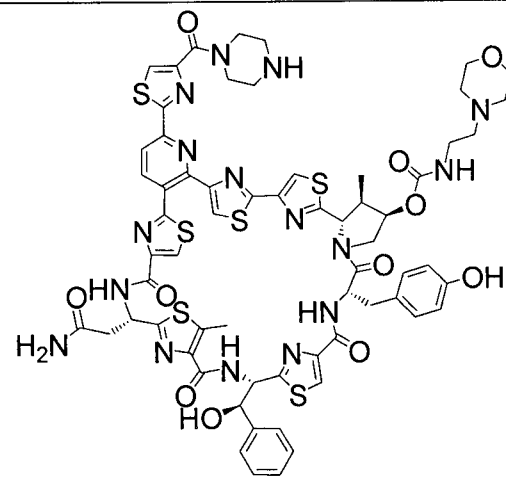


10



15

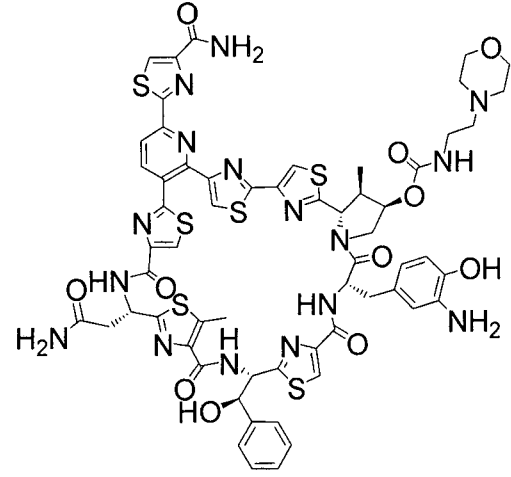
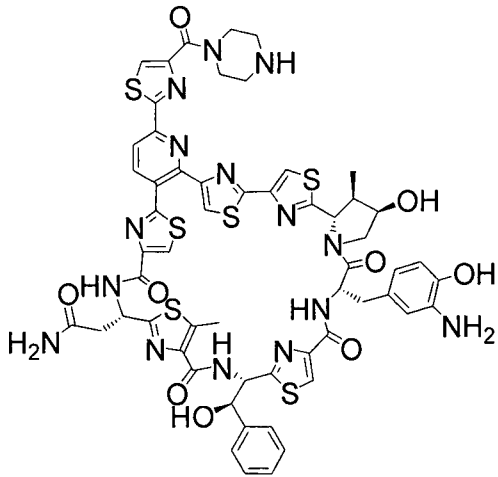
20



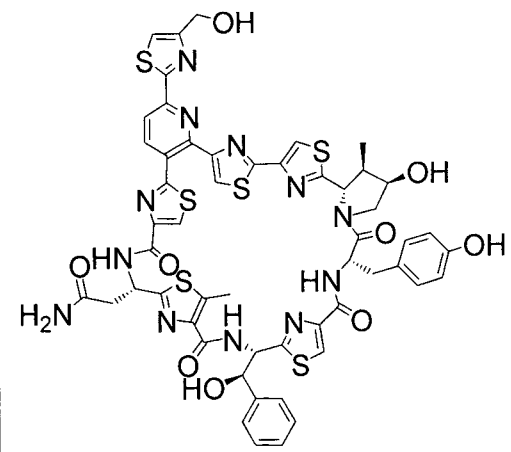
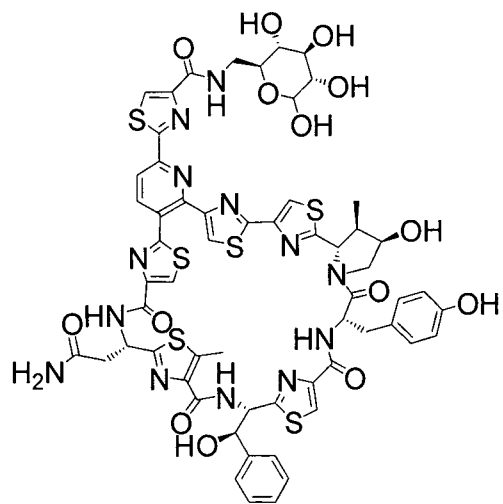
25

526

5

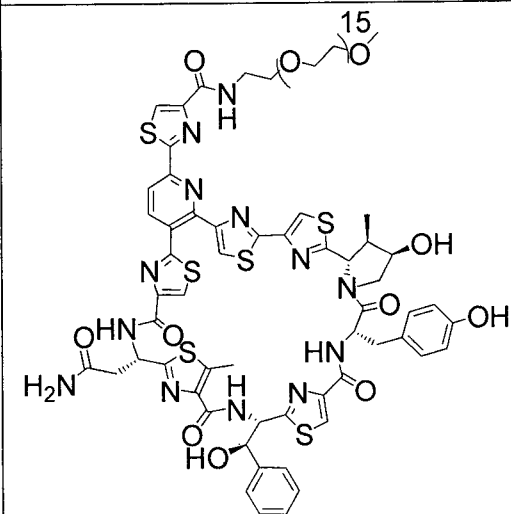
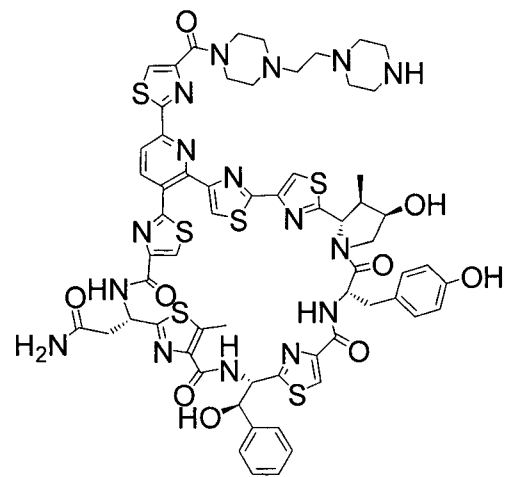


10



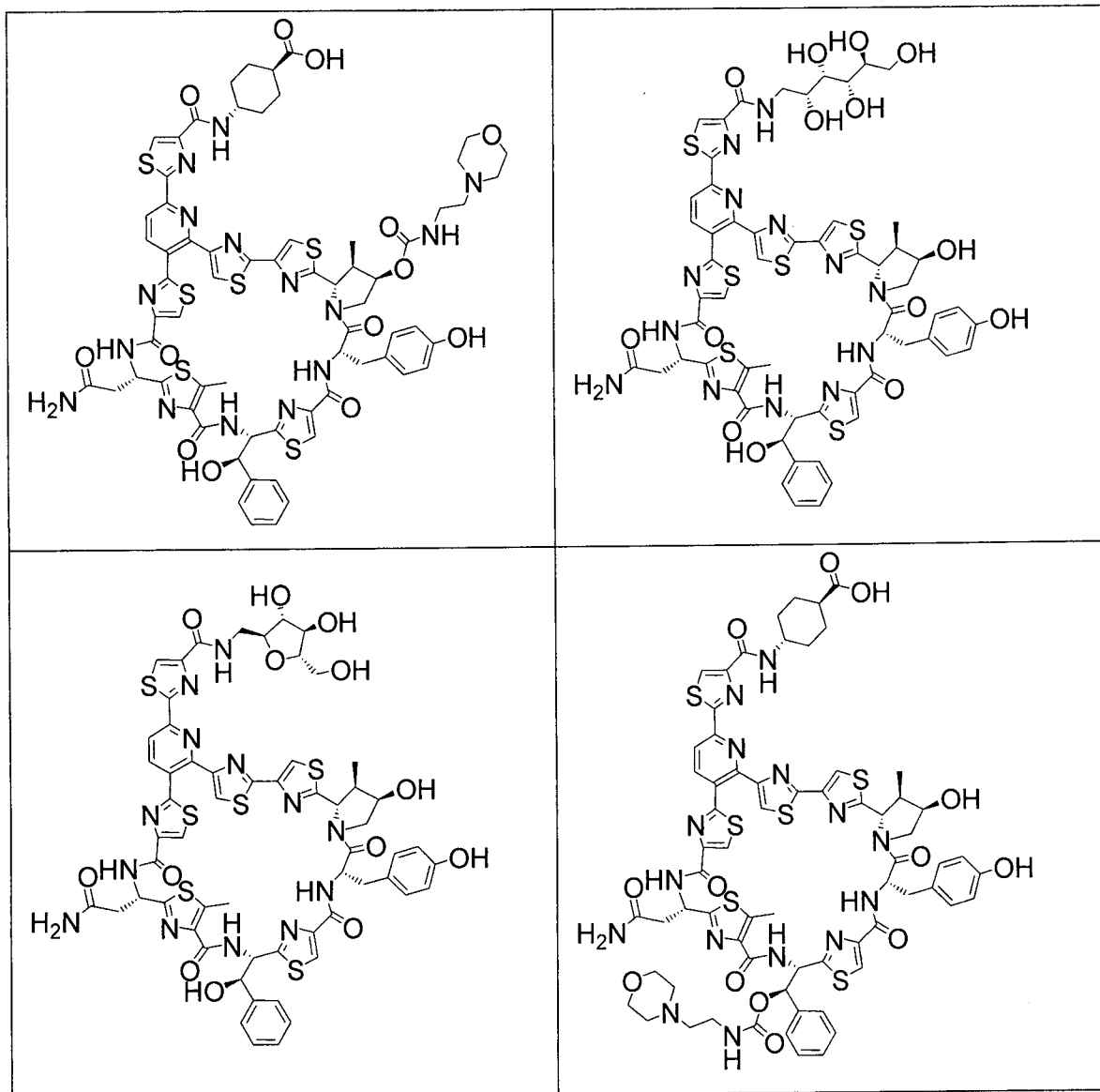
15

20



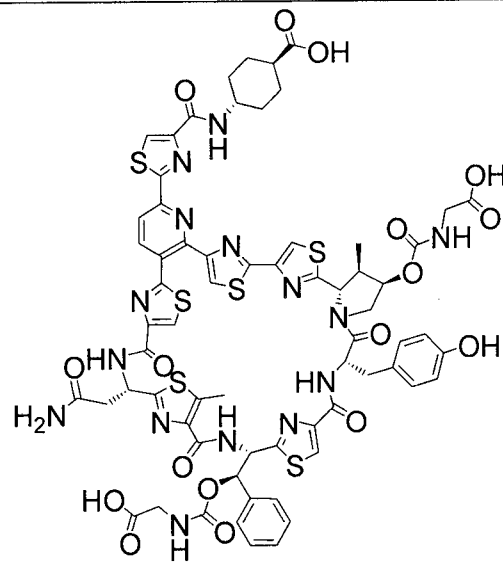
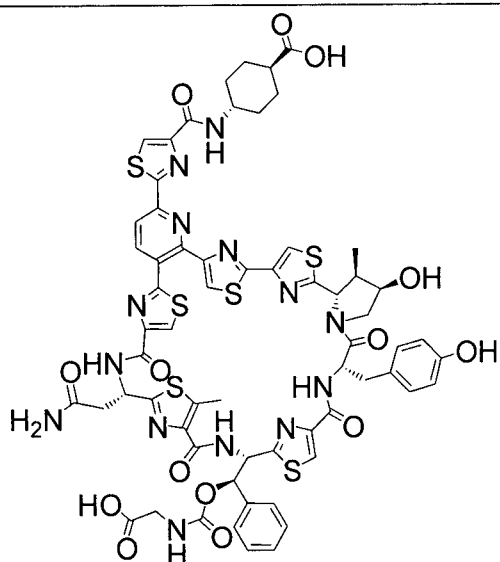
25

52

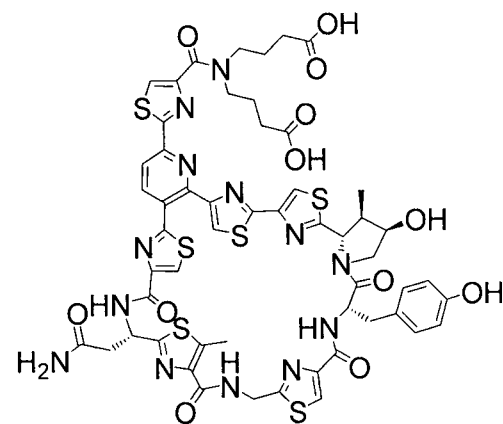
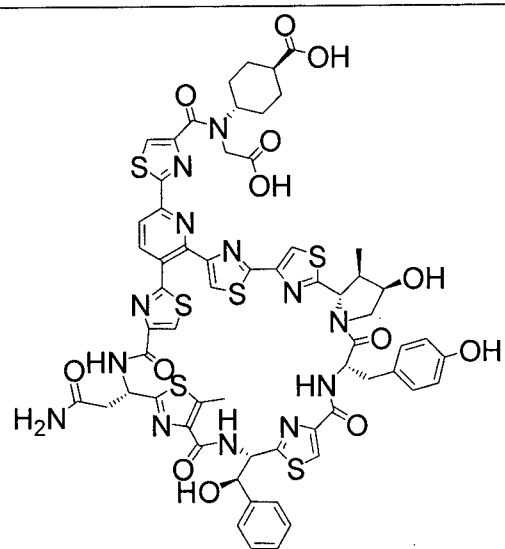


Sf

5

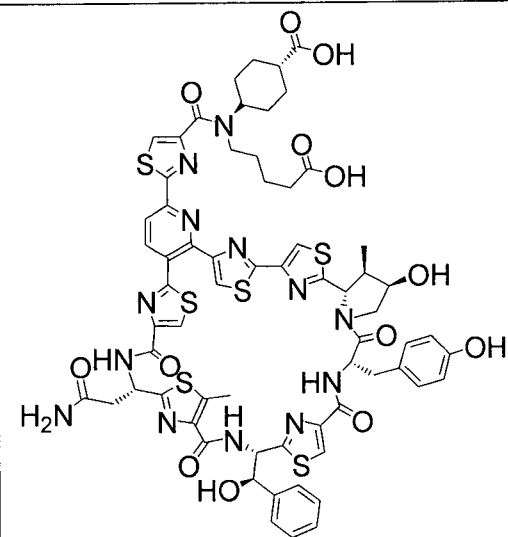
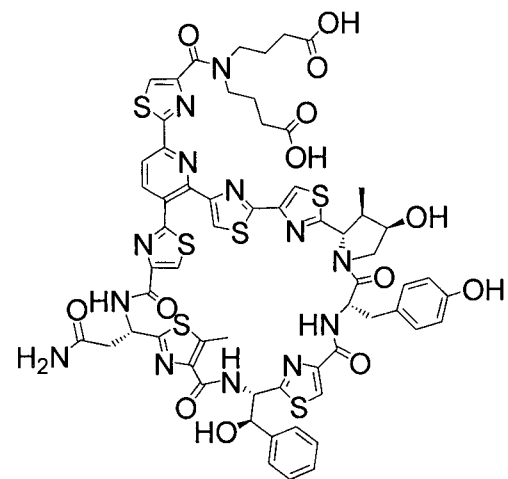


10



15

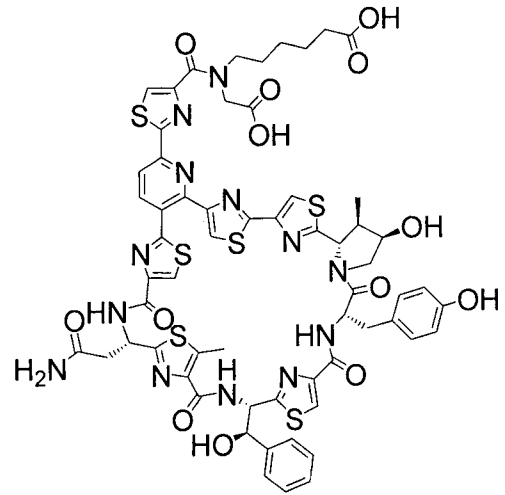
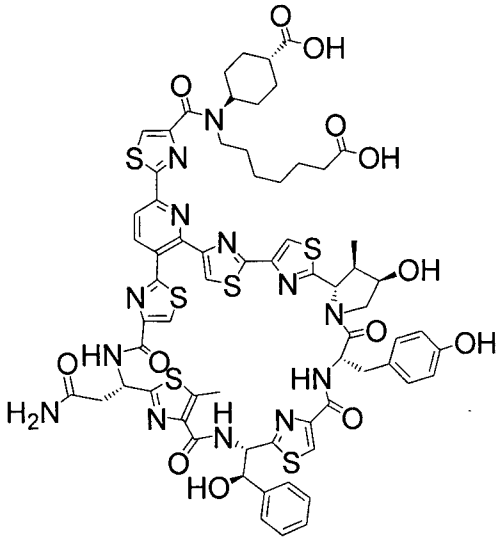
20



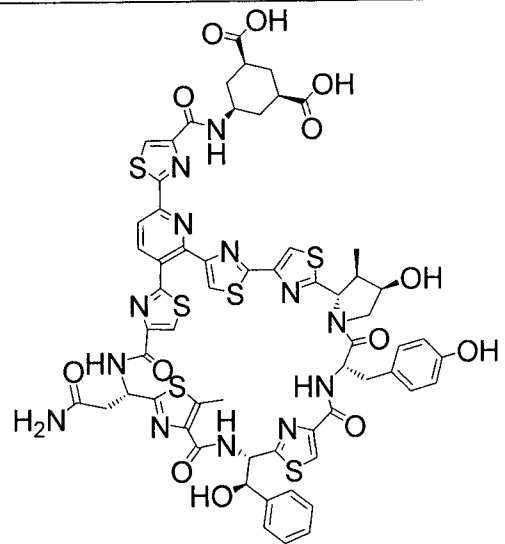
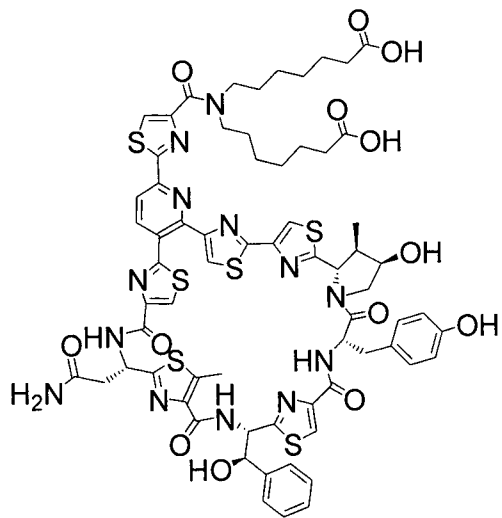
25

59

5

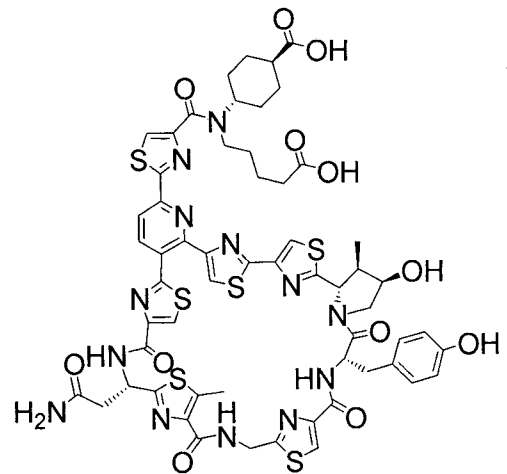
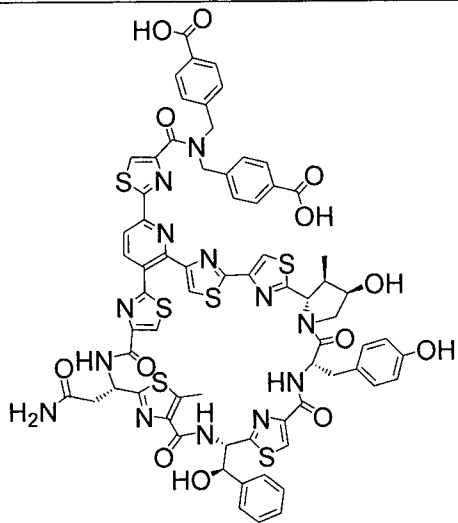


10



15

20

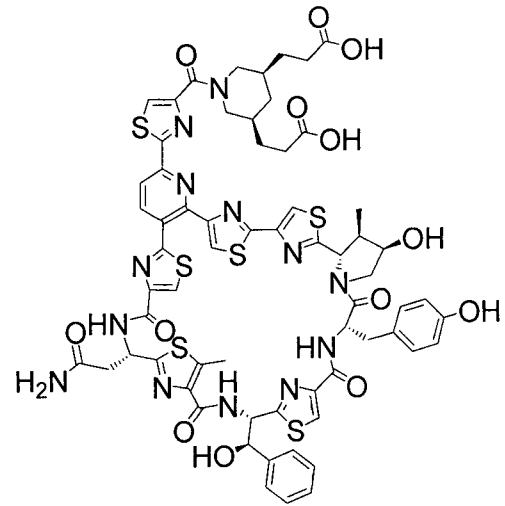
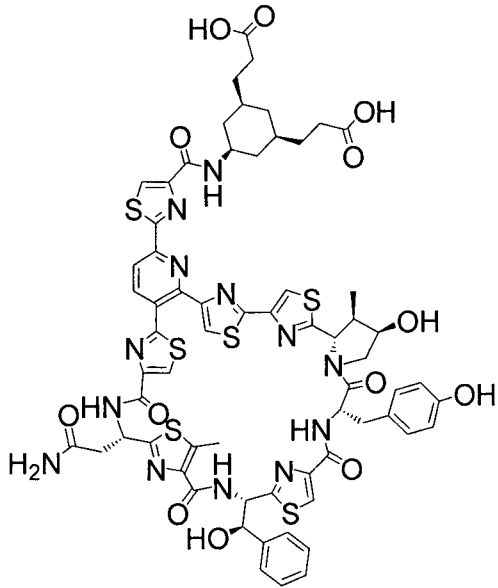


25

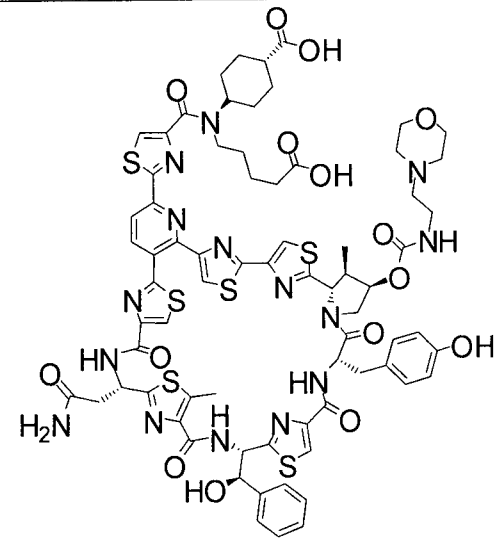
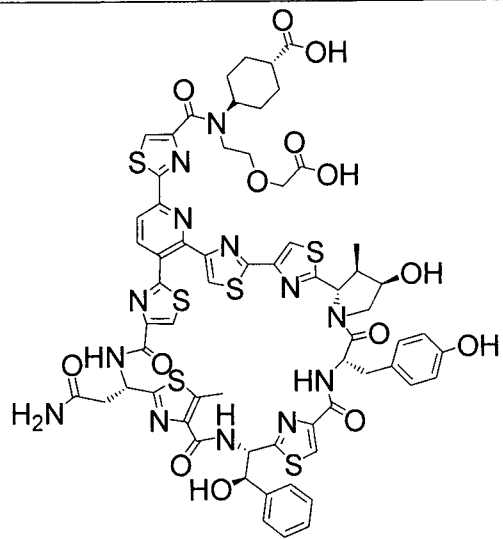
A

230

5

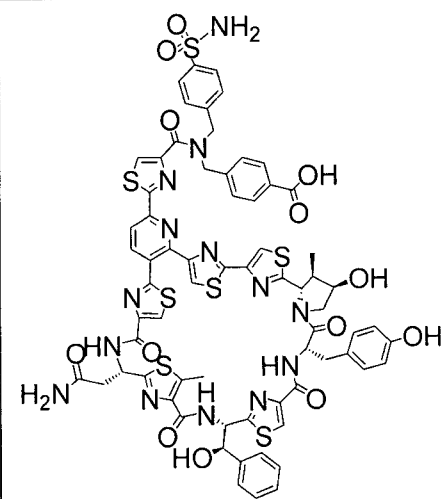
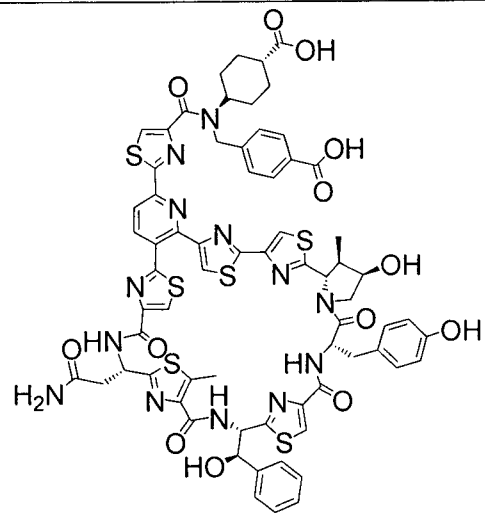


10



15

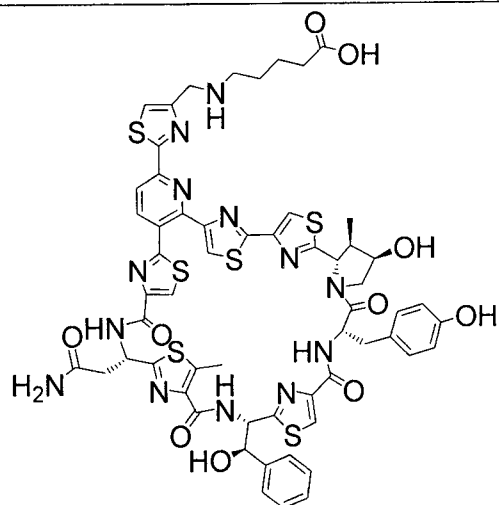
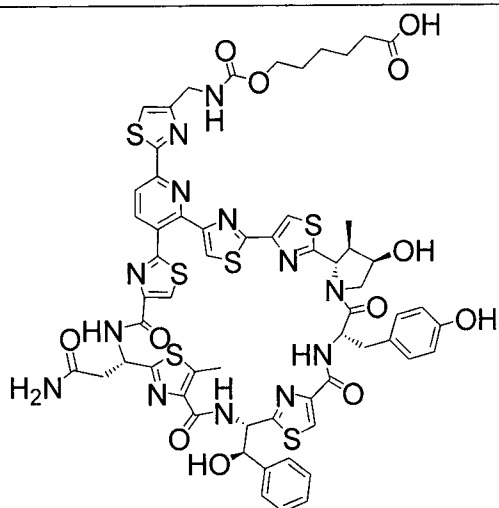
20



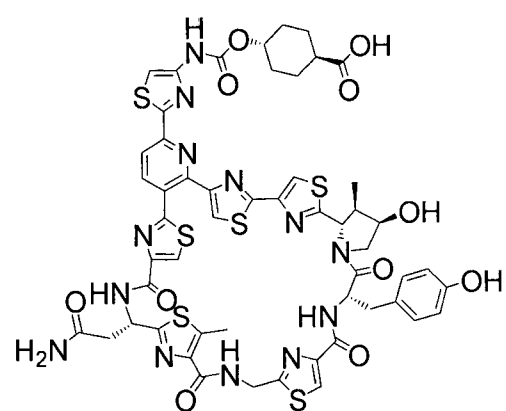
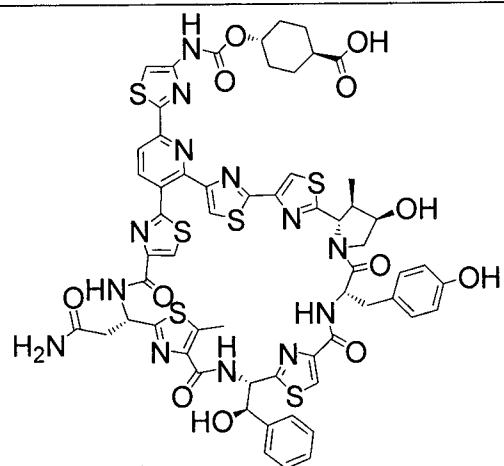
25

531

5

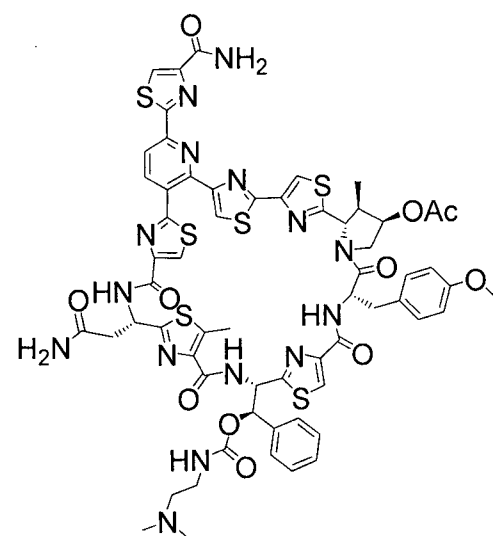
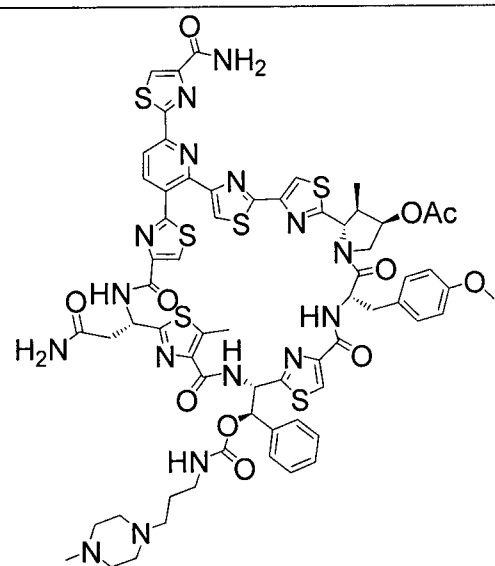


10



15

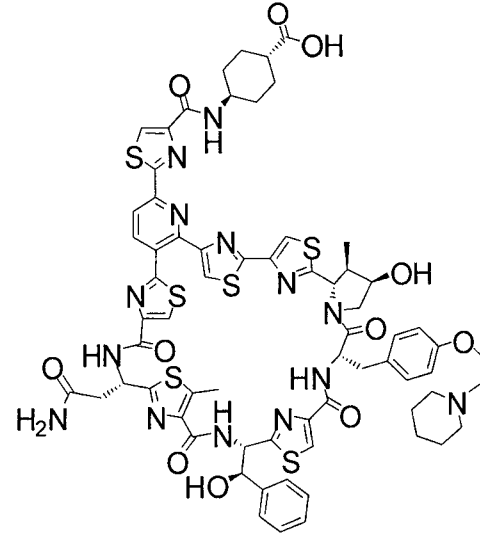
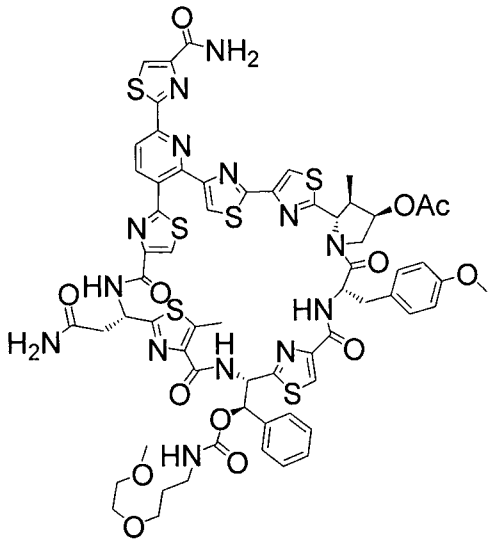
20



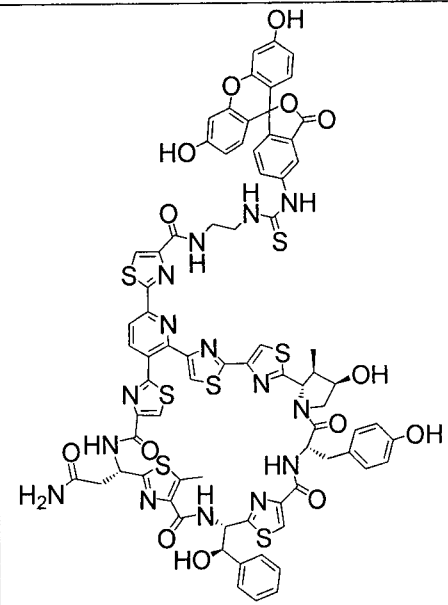
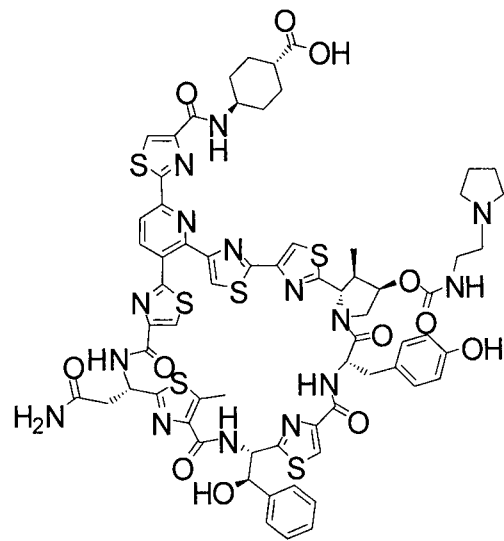
25

532

5

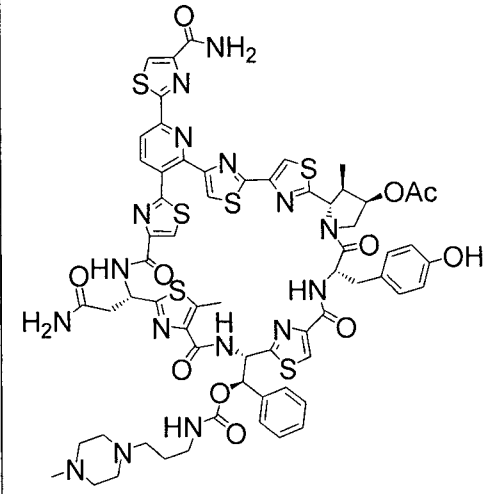
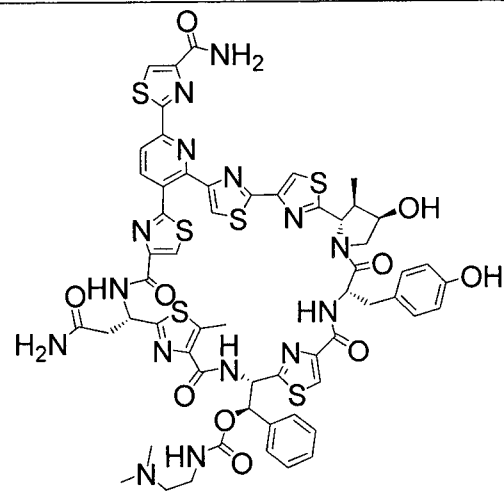


10



15

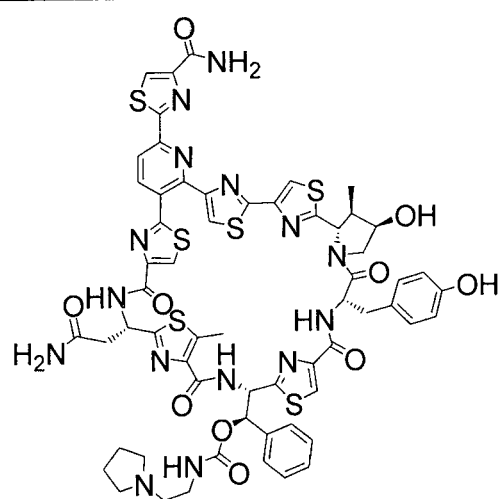
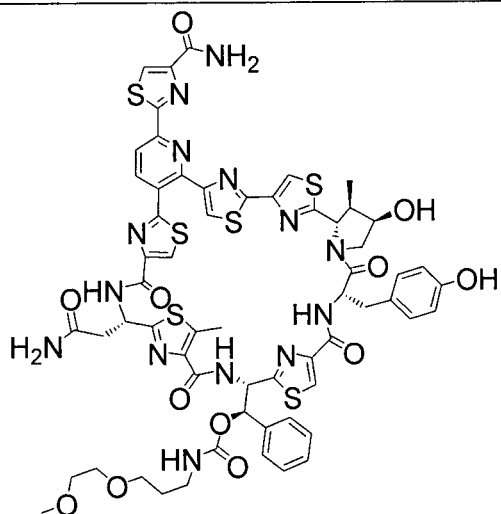
20



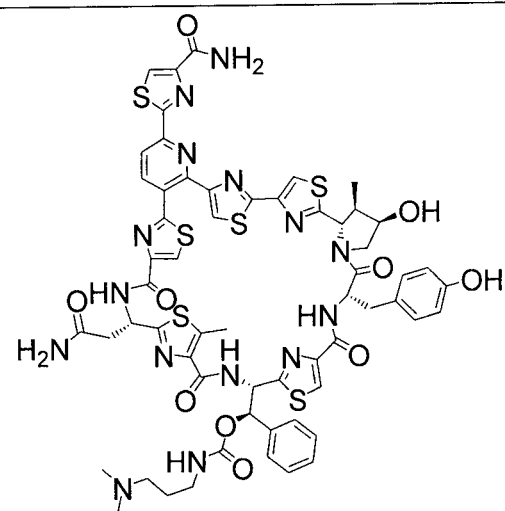
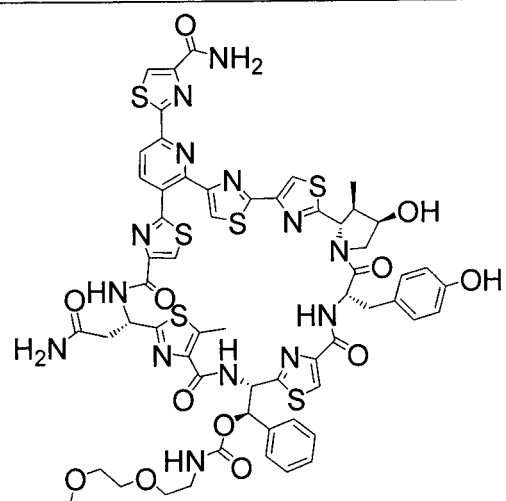
25

33

5

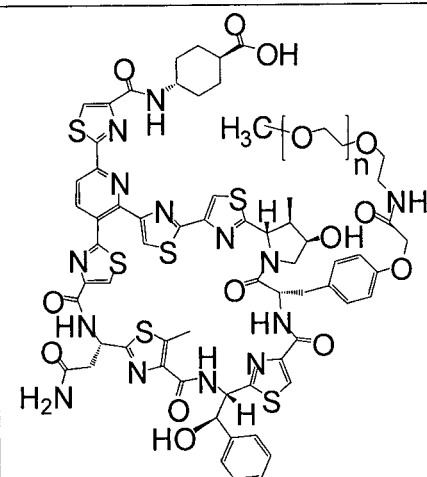
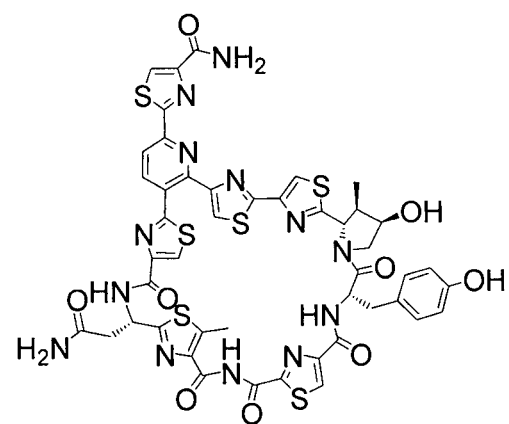


10



15

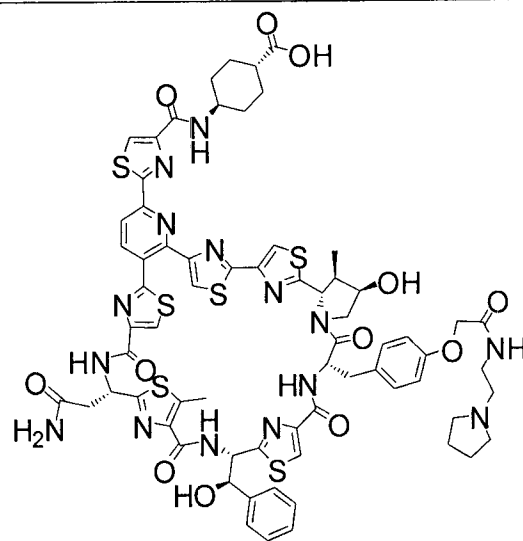
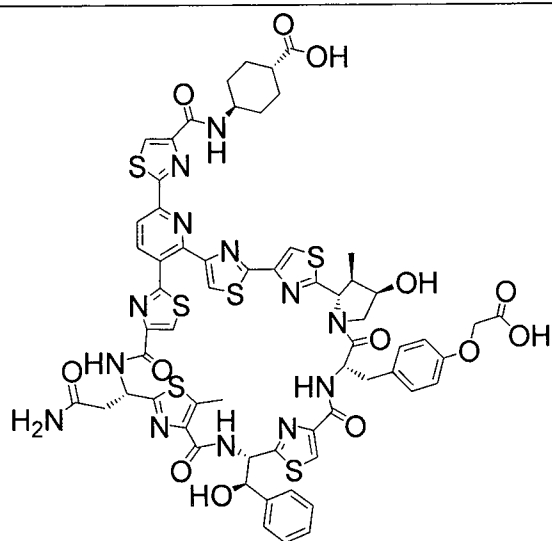
20

 $n_{(\text{promedio})} = 15.2$

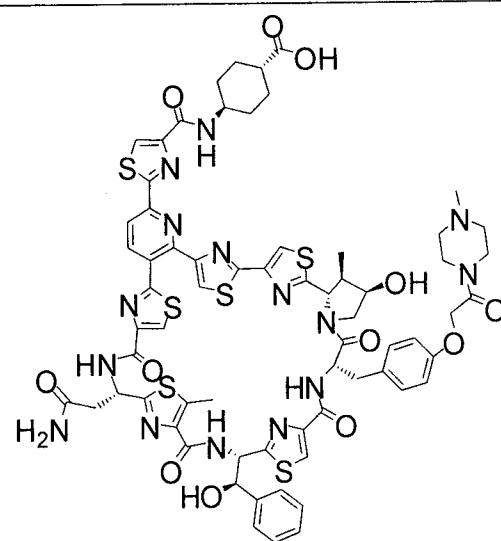
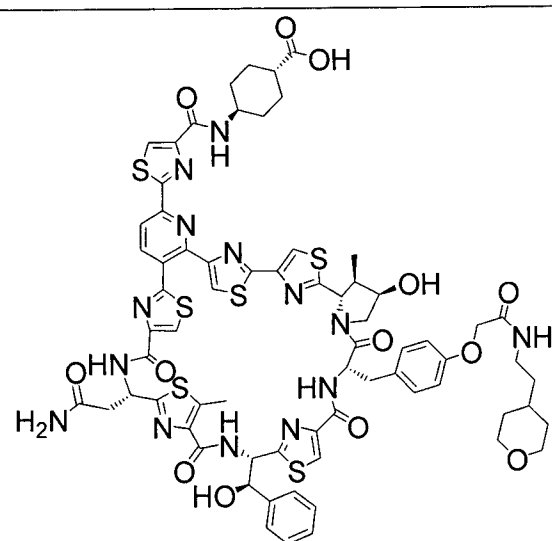
25

34

5

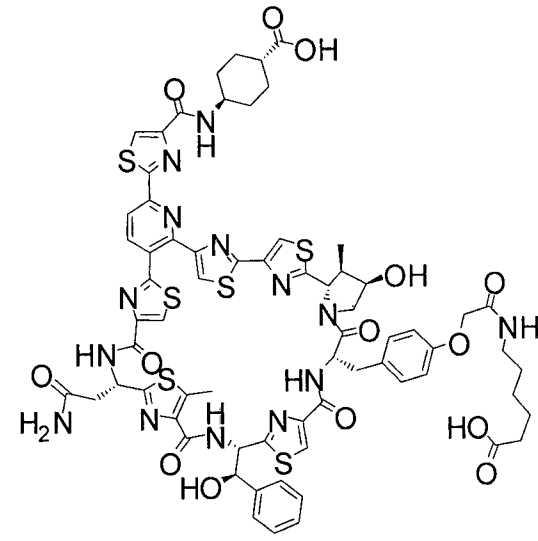
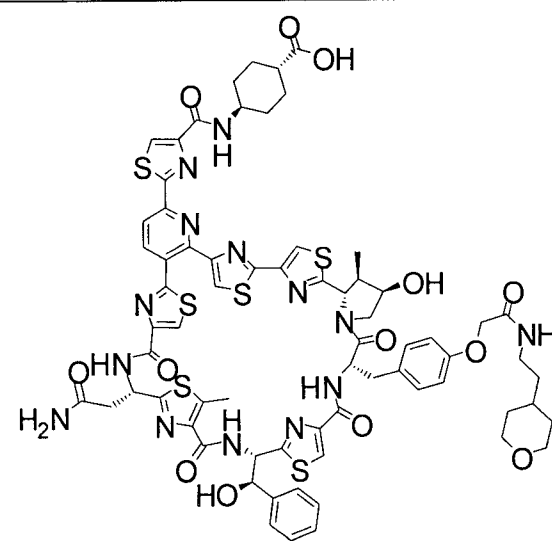


10



15

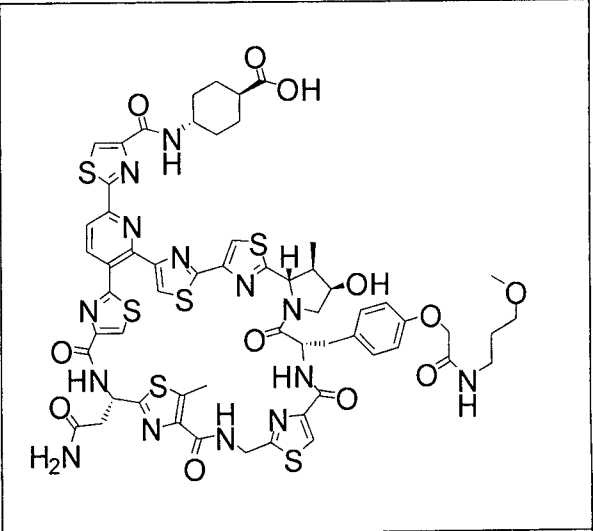
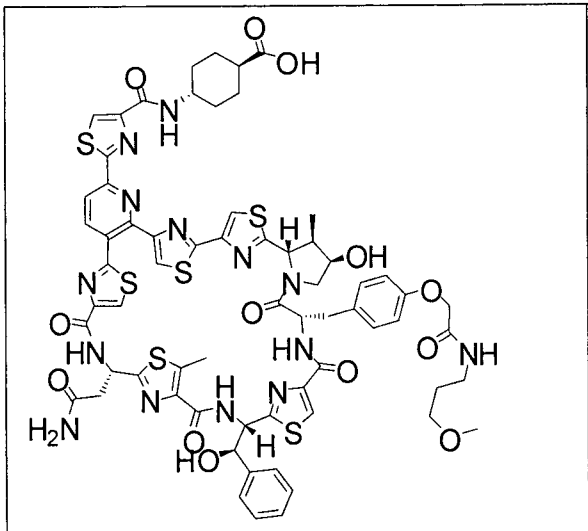
20



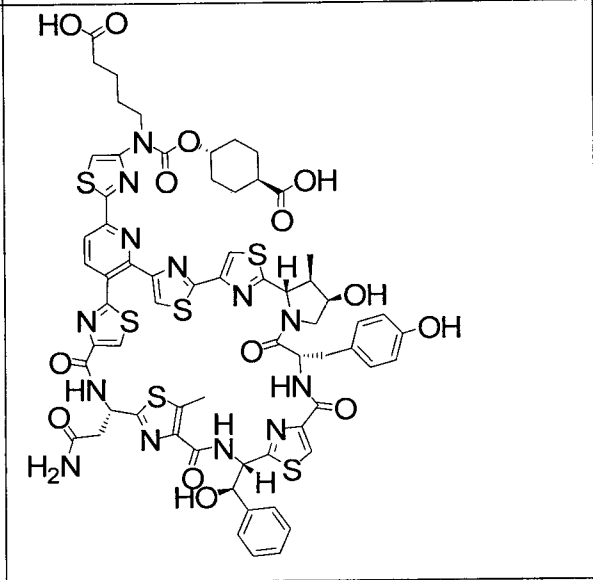
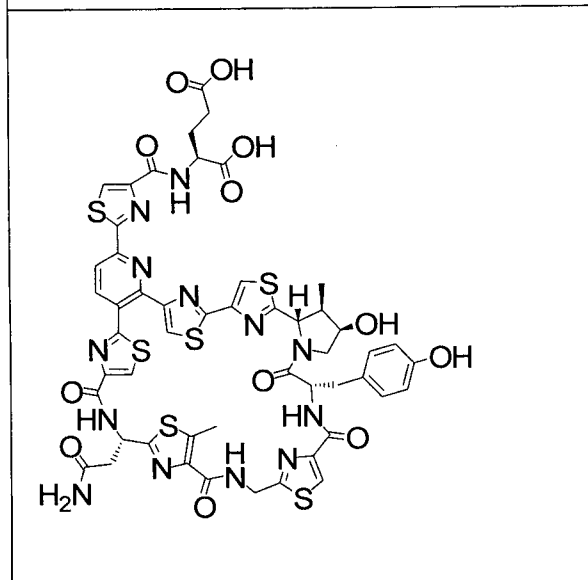
25

535

5

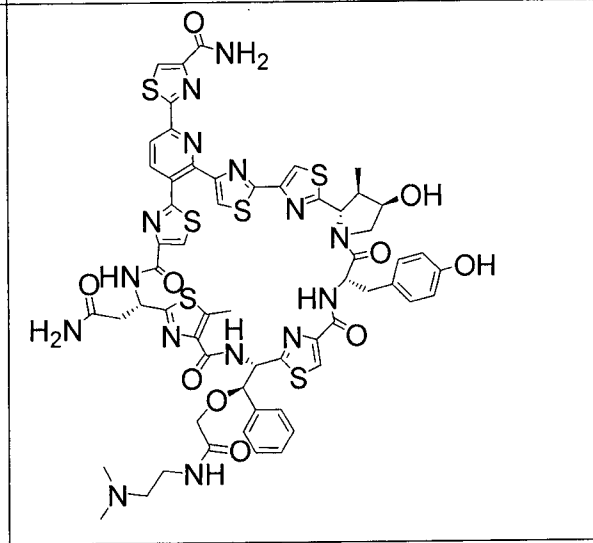
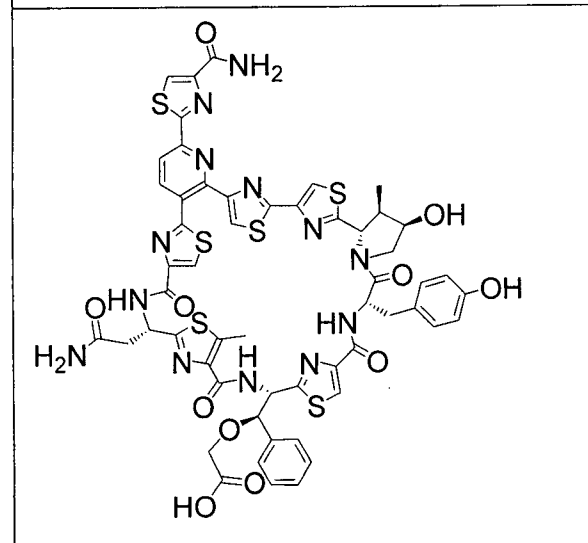


10



15

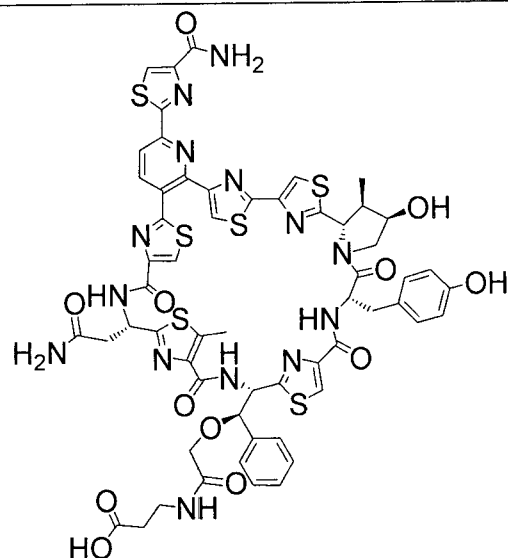
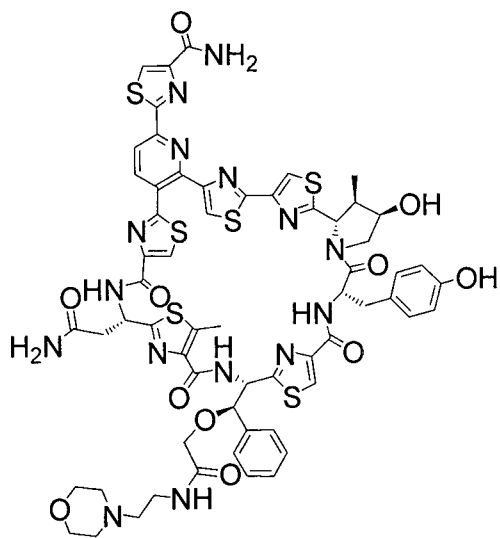
20



25

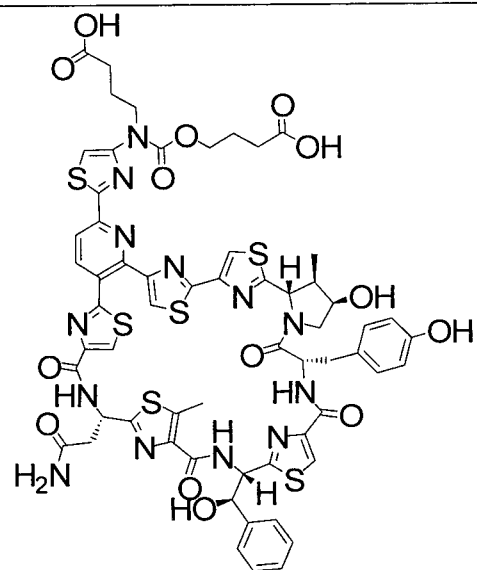
53

5



y

10



15

28. Un método para el tratamiento de una infección bacteriana, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, de tal manera que se trate la infección bacteriana.

29. El método de la reivindicación 28, en donde la infección bacteriana se selecciona a partir de *Staphylococcus aureus*,

33X

Streptococcus pneumoniae, *Mycobacterium tuberculosis*, *Enterococci*,
Clostridium difficile, *Propionibacterium acnés*, *Bacteroides fragilis*,
Neisseria gonorrhoeae, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus*
influenzae, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*,
5 *Klebsiella neumonia*, y *Chlamydia trachomatis*.

30. Un método para el tratamiento de un estado asociado con EF-Tu, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, de tal manera que se trate el estado asociado con EF-Tu.
10

31. Un método para el tratamiento, la inhibición, o la prevención de la actividad de EF-Tu en un sujeto que lo necesite, el cual comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.
15

32. El método de la reivindicación 30, en donde se trata una infección bacteriana en un sujeto que lo necesite.

33. Un método para el tratamiento, la inhibición, o la prevención de la actividad bacteriana en un sujeto que lo necesite, el cual comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en donde el compuesto interactúa con cualquier objetivo en el ciclo de vida de la bacteria.
20

34. El método de la reivindicación 30, en donde el objetivo es EF-Tu.
25

30

35. Un método para el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, y un
5 vehículo farmacéuticamente aceptable, de tal manera que se trate la infección bacteriana.

36. Un método para el tratamiento de una infección bacteriana el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto
10 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en combinación con una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente terapéutico adicional, de tal manera que se trate la infección bacteriana.

37. El método de la reivindicación 34, en donde el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 y el otro agente
15 farmacéutico se administran como parte de la misma composición farmacéutica.

38. El método de la reivindicación 36, en donde el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 y el otro agente terapéutico se administran como composiciones farmacéuticas
20 separadas, y el compuesto se administra antes, al mismo tiempo, o en seguida de la administración del otro agente.

39. Un tratamiento de infección bacteriana empacado, el cual comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, empacado con instrucciones para utilizar una cantidad efectiva
25 del compuesto para tratar una infección bacteriana.

SA

40. Un método para el tratamiento de acné en un sujeto que lo necesite, el cual comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

5 41. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, y cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10

15

20

25

540

RESUMEN

La presente solicitud describe compuestos orgánicos que son útiles para el tratamiento, prevención y/o mejoría de enfermedades.

5

* * * * *

10

15

20

25

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 December 2008 (11.12.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/148754 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/EP2008/056838

(22) International Filing Date: 3 June 2008 (03.06.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/941,777 4 June 2007 (04.06.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **FUJIMOTO, Roger, Aki** [US/US]; 176 Highland Ave., Winchester, MA 01890 (US). **KRASTEL, Philipp** [DE/DE]; Hauptstrasse 13, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE). **LAMARCHE, Matthew, J.** [US/US]; 11 Keith Road, Reading, MA 01867 (US).

(74) Agent: **VÖGELI-LANGE, Regina**; Novartis Pharma AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(54) Title: **MACROCYCLES AND THEIR USES**

(57) Abstract: The present application describes organic compounds that are useful for the treatment, prevention and/or amelioration of diseases.



WO 2008/148754 A2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/056838

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D513/22 A61K31/429 A61K31/4353 A61P31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/105881 A (VICURON PHARM INC [US]; MALABARBA ADRIANO [IT]; CAVALERI MARCO [IT]; M) 24 December 2003 (2003-12-24) claims	1,28,30-41
A	EP 0 494 078 A (LEPETIT SPA [IT]) 8 July 1992 (1992-07-08) claims	1,28,41
A	EP 0 451 486 A (LEPETIT SPA [IT]) 16 October 1991 (1991-10-16) claims	1,28,41
A	EP 0 529 410 A (LEPETIT SPA [IT] BIOSEARCH ITALIA SPA [IT]) 3 March 1993 (1993-03-03) claims	1,28,41
	----- -/-	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 January 2009

Date of mailing of the international search report

19/01/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hass, Christian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/056838

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/30078 A (BIOSEARCH ITALIA SPA [IT]; LOCIURO SERGIO [IT]; TAVECCHIA PAOLO [IT];) 21 August 1997 (1997-08-21) claims	1,28,41
A	EP 0 825 194 A (ZAIDAN HOJIN BISEIBUTSU [JP]) 25 February 1998 (1998-02-25) abstract; claims	1,28,41
A	ENRICO SELVA ET AL: "COMPONENTS OF THE GE2270 COMPLEX PRODUCED BY PLANOBISPORA ROSEA ATCC 53773" JOURNAL OF ANTIBIOTICS, JAPAN ANTIBIOTICS RESEARCH ASSOCIATION, TOKYO, JP, vol. 48, no. 9, 1 September 1995 (1995-09-01), pages 1039-1042, XP000568771 ISSN: 0021-8820 figure 1	1
A,P	WO 2007/142986 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; LAMARCHE MATTHEW J [US];) 13 December 2007 (2007-12-13) claims	1-41
E	WO 2008/082562 A (NOVARTIS AG [CH]; LAMARCHE MATTHEW J [US]; LEEDS JENNIFER A [US]; KRAS) 10 July 2008 (2008-07-10) claims 1,9-13	1,28,30-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/056838

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03105881	A	24-12-2003	AU 2003242647 A1	31-12-2003
			BR 0305070 A	21-09-2004
			CA 2489705 A1	24-12-2003
			JP 2005529947 T	06-10-2005
			KR 20050026401 A	15-03-2005
			NO 20040662 A	05-04-2004
			US 2007117825 A1	24-05-2007
EP 0494078	A	08-07-1992	AT 117320 T	15-02-1995
			AU 662122 B2	24-08-1995
			AU 1154492 A	17-08-1992
			CA 2093219 A1	04-07-1992
			CN 1063110 A	29-07-1992
			DE 69201236 D1	02-03-1995
			DE 69201236 T2	01-06-1995
			WO 9212172 A1	23-07-1992
			EP 0565567 A1	20-10-1993
			ES 2067325 T3	16-03-1995
			FI 932944 A	24-06-1993
			HU 64085 A2	29-11-1993
			IE 920005 A1	15-07-1992
			IL 100572 A	10-01-1997
			JP 3183508 B2	09-07-2001
			JP 6504768 T	02-06-1994
			MX 9200015 A1	31-07-1992
			NZ 241216 A	27-04-1994
			US 5599791 A	04-02-1997
			ZA 9200007 A	30-09-1992
EP 0451486	A	16-10-1991	AT 121459 T	15-05-1995
			CA 2037779 A1	09-09-1991
			DE 69108972 D1	24-05-1995
			DE 69108972 T2	19-10-1995
			DK 451486 T3	08-05-1995
			ES 2071143 T3	16-06-1995
			GR 3015899 T3	31-07-1995
			IE 910754 A1	11-09-1991
			JP 3107584 B2	13-11-2000
			JP 4217988 A	07-08-1992
EP 0529410	A	03-03-1993	AT 163428 T	15-03-1998
			CA 2077102 A1	01-03-1993
			DE 69224497 D1	02-04-1998
			DE 69224497 T2	02-07-1998
			DK 529410 T3	11-05-1998
			ES 2113391 T3	01-05-1998
			JP 3122248 B2	09-01-2001
			JP 6049087 A	22-02-1994
WO 9730078	A	21-08-1997	AT 231163 T	15-02-2003
			AU 714958 B2	13-01-2000
			AU 1768797 A	02-09-1997
			CA 2242067 A1	21-08-1997
			DE 69718442 D1	20-02-2003
			DE 69718442 T2	30-04-2003
			DK 880541 T3	05-05-2003
			ES 2186866 T3	16-05-2003
			HU 9901007 A2	28-07-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

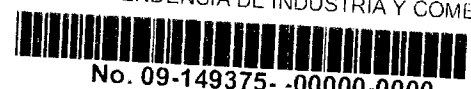
International application No

PCT/EP2008/056838

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9730078	A		IL 125107 A JP 2000505438 T US 6008225 A	01-12-2002 09-05-2000 28-12-1999
EP 0825194	A	25-02-1998	CA 2213057 A1 DE 69709802 D1 DE 69709802 T2 ES 2166941 T3 JP 10059997 A US 6043217 A	22-02-1998 28-02-2002 22-08-2002 01-05-2002 03-03-1998 28-03-2000
WO 2007142986	A	13-12-2007	AR 060977 A1 AU 2007255025 A1 US 2008221142 A1	23-07-2008 13-12-2007 11-09-2008
WO 2008082562	A	10-07-2008	NONE	

546

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-149375-00000-0000

Fecha: 2009-12-30 17:46:26 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 545



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patenté.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que p
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	



Bogotá,
2020



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

547

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	9 149375
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/056838
	Fecha inicio fase nacional	04/06/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2603

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 FEB. 2010
adpall



Bogotá,
2020

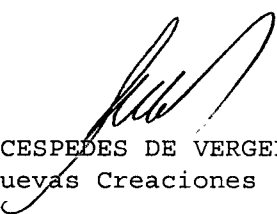
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	9 149375
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/056838
	Fecha inicio fase nacional	04/06/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2604

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior, requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 26 FEB. 2010
adpall