



PCT

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda

10-70365

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: AMINOTIAZOLES Y SUS USOS

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 10 de Junio de 2010

P2010/000080

Com
2-07-2010
NRC

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-070365-00000-0000

Fecha: 2010-06-10 17:33.50

Tra. 11 PATENTEIYII

Act 411 PRESENTACION

Dép 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 428

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000080

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: Diagonal 34 No 5-28 Bogotá D.C.

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: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/067220 Fecha Diciembre 10, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/074605 Fecha Junio 18, 2009

6

Título (54) AMINOTIAZOLES Y SUS USOS

Clasificación Internacional (51) C07D 417/04, A61p 31/00, A61K 31/471

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Diciembre 12, 2007

Enero 30, 2008

(31) Número de Solicitud

61/013.122

61/024.709

9

Comprobante de pago No. 10-

Fecha Junio 10, 2010

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. 08-102.832



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



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.

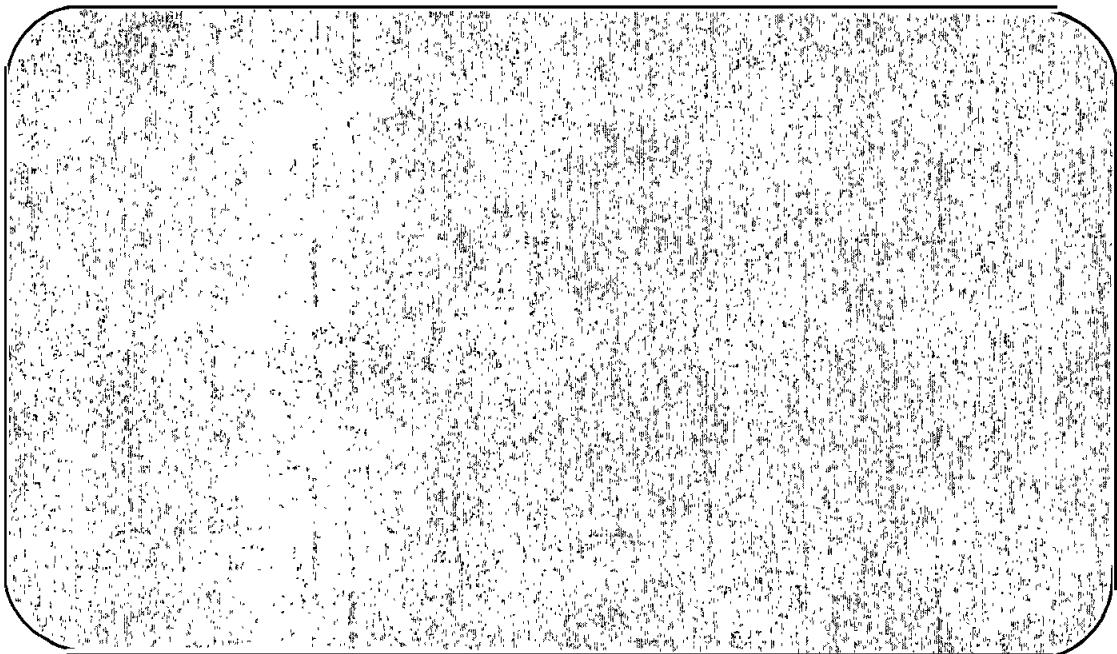


De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

31

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2008/067220

Simon BUSHELL,
124 King Street, Unit B,
Boston, Massachusetts 02122
Estados Unidos
Nacionalidad: Británica

Matthew J. LAMARCHE,
Keith Road, Reading,
Massachusetts 01867
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Jennifer LEEDS,
6 Gorham Street, Arlington,
Massachusetts 02474
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Lewis WHITEHEAD,
35 Elmwood Road, Swampscott,
Massachusetts 01907
Estados Unidos
Nacionalidad: Británica

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 47,147
FECHA : JUNIO 10 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-070365-00000-0000

Fecha: 2010-06-10 17:33:50 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Ita: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Fojos: 428

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISSEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4780786	09/06/2010	5,362,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO 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.


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA R.
Licencia 376 - 1993 Mi

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 RE
Licencia 376 - 1993 Min

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 RE
Licencia 376 - 1993 Min

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

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 Canonica

Pascal Traub

9

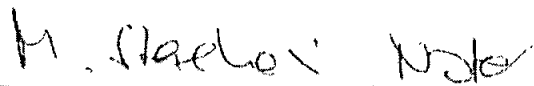
Attestation

- 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)

Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

is signed by [Signature]

in his/her function as [Signature]

and certified by the seal of the [Signature]

Certified 30. Aug. 2006

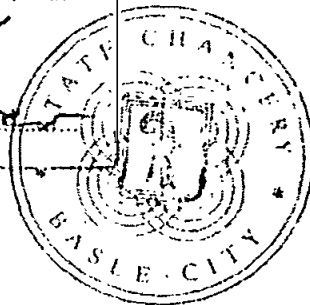
at Basel (Date) 6. on

by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

No. 049/18584

and/stamp 10. Signature:

Heidi Fischer



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 June 2009 (18.06.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/074605 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 417/04 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)

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

(21) International Application Number:
PCT/EP2008/067220

(22) International Filing Date:
10 December 2008 (10.12.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/013,122 12 December 2007 (12.12.2007) US
61/024,709 30 January 2008 (30.01.2008) US

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

(72) Inventors; and

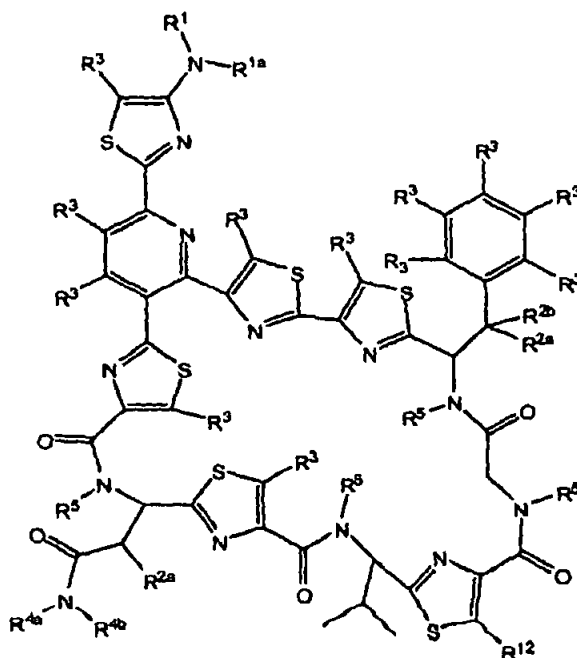
(75) Inventors/Applicants (for US only): **BUSHELL, Simon** [GB/US]; 124 King Street, Unit B, Boston, Massachusetts 02122 (US). **LAMARCHE, Matthew J.** [US/US]; 11 Keith Road, Reading, Massachusetts 01867 (US). **LEEDS, Jennifer** [US/US]; 6 Gorham Street, Arlington, Massachusetts 02474 (US). **WHITEHEAD, Lewis** [GB/US]; 35 Elmwood Road, Swampscott, Massachusetts 01907 (US).

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

[Continued on next page]

(54) Title: AMINOTHIAZOLES AND THEIR USES



(I)

(57) Abstract: The present application describes organic compounds that are useful for the treatment, prevention, and/or amelioration of diseases particularly bacterial infections, formula (I), and pharmaceutically acceptable salts, enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, atropisomers or racemates thereof, including the pyridine N-oxide thereof;

Published:

— with international search report

AMINOTHIAZOLES 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.

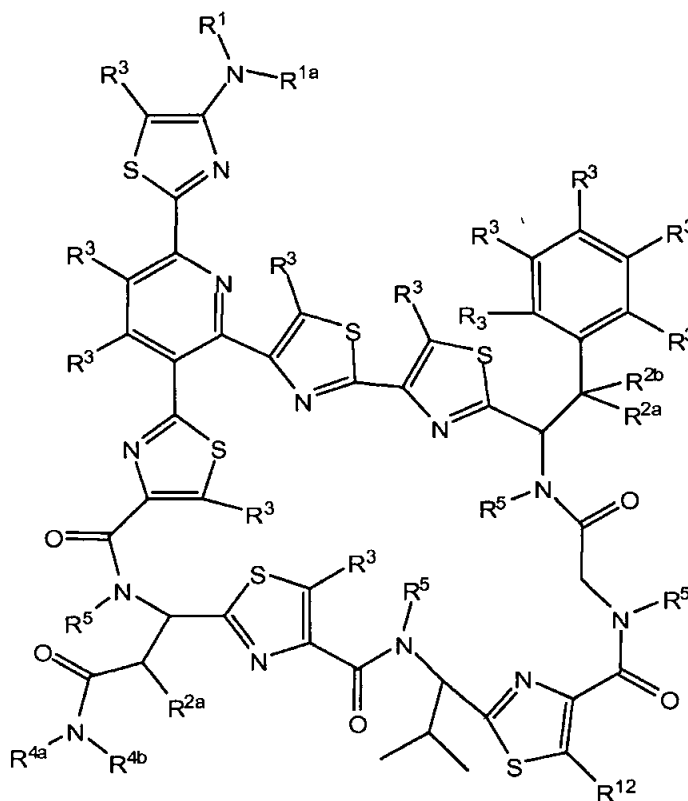
This growing multidrug resistance has recently rekindled interest in the search for new structural classes of antibiotics that inhibit or kill these bacteria.

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:

B



I.

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 a compound of formula I, II, III, IV, V, or VI, 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, IV, V, or VI, 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, IV, V, or VI. 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, IV, V, or VI, 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, IV, V, or VI, 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, IV, V, or VI, 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, IV, V, or VI 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, IV, V, or VI 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, IV, V, or VI, packaged with instructions for using an effective amount of the compound to treat a bacterial infection.

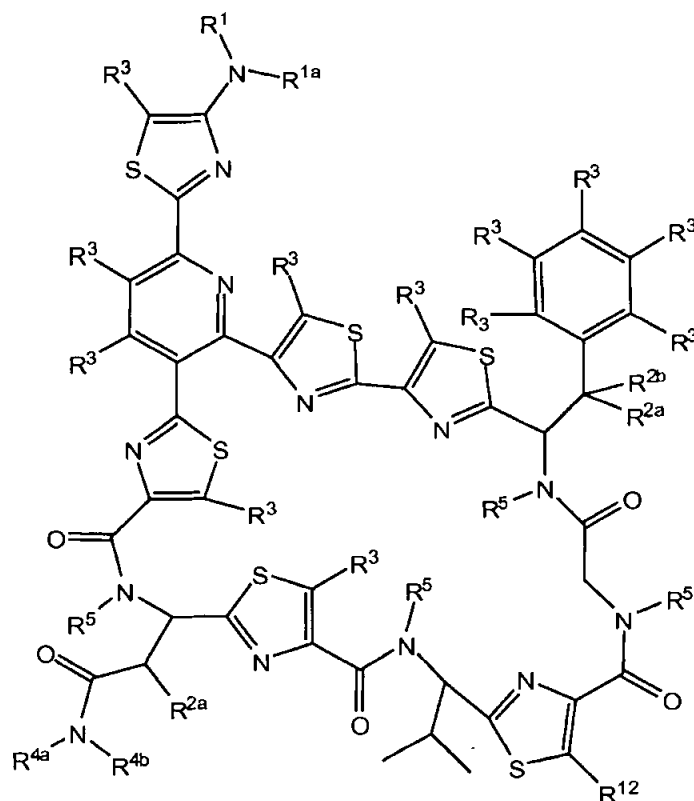
In another aspect, the invention provides a method of treating acne in subject in need thereof, wherein the treatment includes administering to the subject a pharmaceutically acceptable amount of a compound of formula I, II, III, IV, V, or VI.

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

Detailed Description of the Invention

This invention is directed to compounds, *e.g.*, thiopeptide 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 the pyridine N-oxide thereof;

wherein

R^1 is $-Z-CO_2H$ and $-A-Z-CO_2H$;

R^{1a} is hydrogen, $-Z-CO_2H$, and $-A-Z-CO_2H$, wherein if R^{1a} is hydrogen, then the Z residue of R^1 is substituted by at least two CO_2H groups; or

R^1 and R^{1a} , taken in combination, form a saturated, partially unsaturated or aromatic heterocycle having 4 to 7 ring atoms and having 0-3 additional ring heteroatoms selected from N, O and S, wherein the heterocycle is substituted by at least two residues independently selected from CO_2H , $-Z-CO_2H$, and $-A-Z-CO_2H$;

A is independently selected at each occurrence from the group consisting of a $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{8a})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-C(H)=N-$, $-S(O)_2N(R^{8a})-$, and $-S(O)N(R^{8a})-$;

Z is C_1-C_{10} 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;

R^{2a} is selected from the group consisting of H, substituted or unsubstituted alkyl, OH, OR^{4a} , $OC(O)R^{4a}$, $OC(O)N(R^{8a})_2$ and $N(R^{8a})_2$;

R^{2b} is selected from the group consisting of absent, H and alkyl, or R^{2a} and R^{2b} may together form $=O$ or $=NH$;

R^3 and R^{12} are each, independently, selected from the group consisting of H, halogen, OR^{4b} , $-A-J$, and $N(R^{8a})_2$;

R^{4a} is selected from the group consisting of H, and alkyl;

R^{4b} is selected from the group consisting of alkyl and $-(CH_2-CH_2-O)_n-R^9$, wherein n is an integer of 1-500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, or 60,000 or is a mean of a plurality of integers having a value of 1-500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, or 60,000;

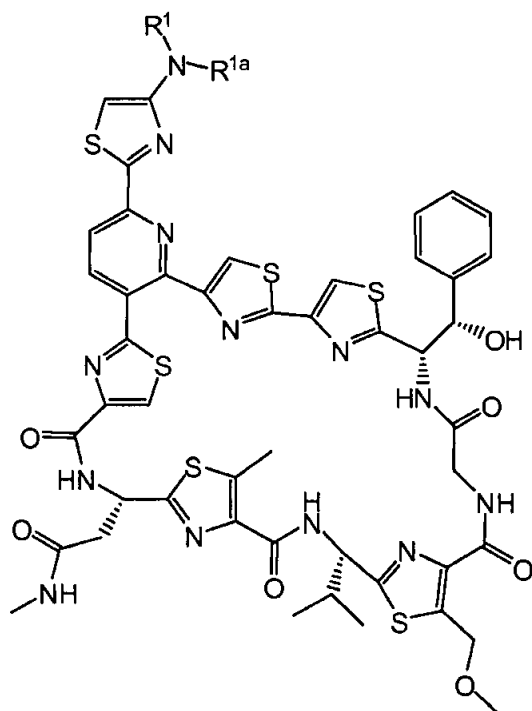
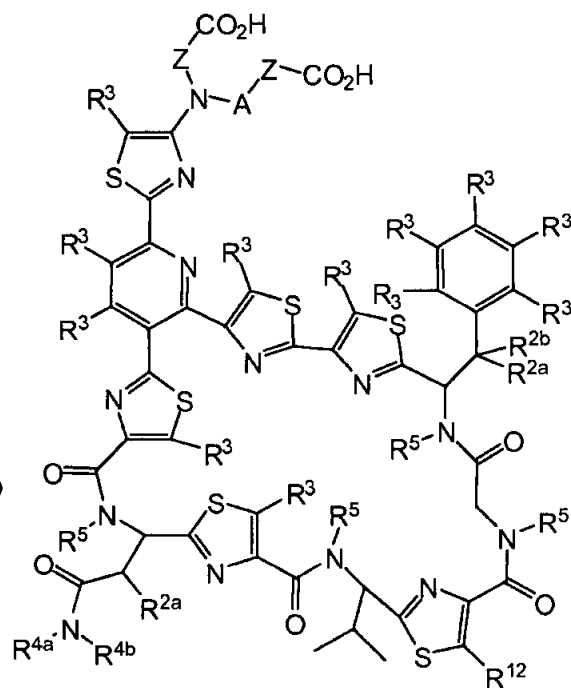
R^5 is selected from the group consisting of H, alkyl, and R^{4b} ;

J is selected from the group consisting of H, F, O-alkyl, $N(R^{8a})_2$, $N^+(R^{8a})_3$, $N(R^{8a})C(O)alkyl$, CO_2H , $C(=O)N(R^{8a})_2$, $CO_2-alkyl$, $P(O)(OH)_2$, $P(O)(O-alkyl)_2$, and a substituted nitrogen-containing heterocycle;

R^{8a} is absent, or selected from the group consisting of H, $-(alkyl)-$, $-(cycloalkyl)-$, $C(alkyl)_2-J$, $-R^{4b}$, wherein R^{8a} can also cyclize with the atom to which R^{8a} is bonded to form a 3, 4, 5, 6 or 7-membered ring that is aromatic or non-aromatic and may contain one or more heteroatoms, wherein the ring may be further substituted one or more times with substituents that are the same or different; and

R^9 is selected from the group consisting of H, alkyl and CH_2CO_2H .

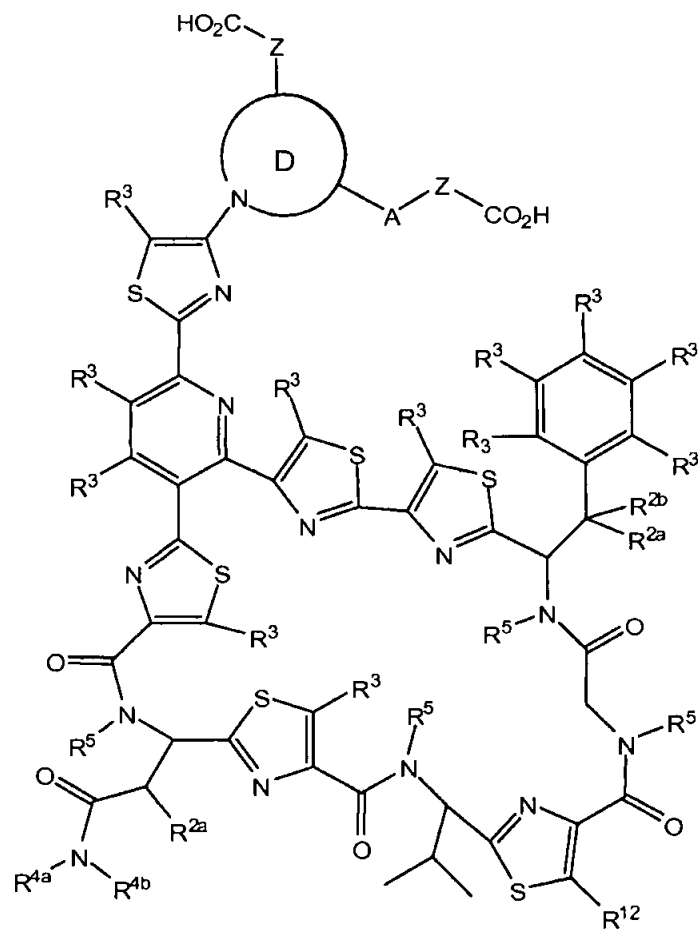
Certain compounds of formula I provided herein include compounds of formula II and formula III:

**II****III**

and pharmaceutically acceptable salts, enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, atropisomers or racemates thereof, including the pyridine N-oxide thereof.

Certain compounds of formula III include those compounds represented by formula IV:

Certain compounds of formula I include those compounds represented by formula V:

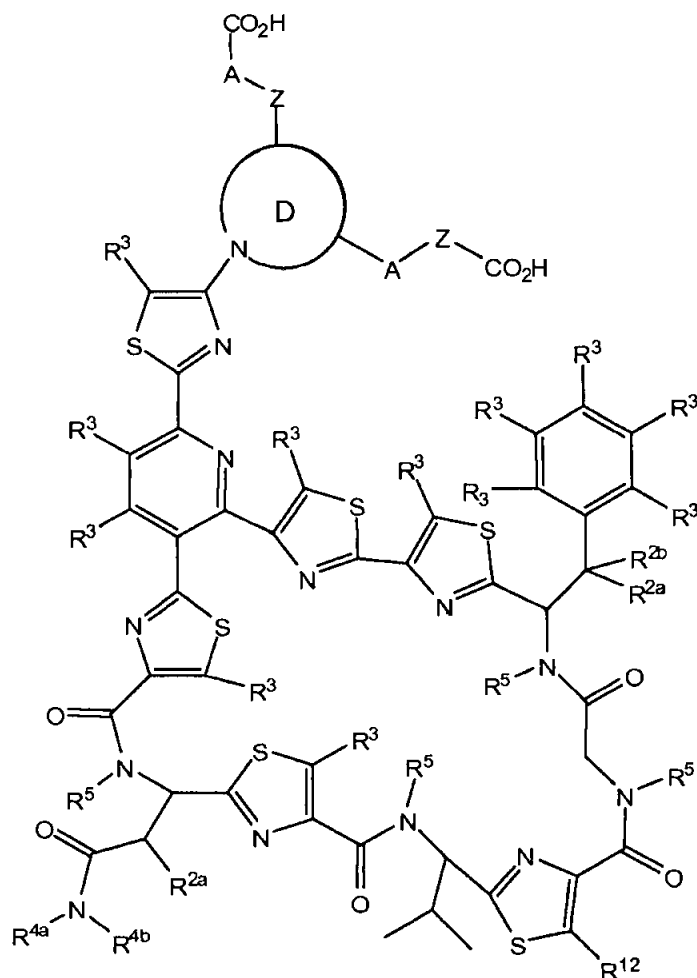


V

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

D represents a five or six membered heterocyclic ring which is saturated or aromatic, which ring comprises 0 – 2 additional ring heteroatoms selected from N, O or S.

Certain compounds of formula IV include those compounds represented by formula V-a:



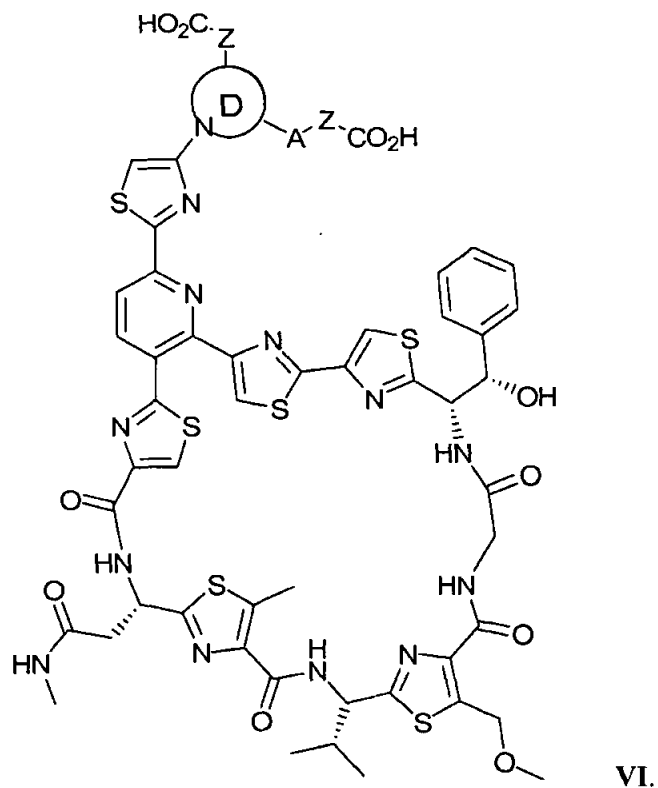
V-a

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

D represents a five or six membered heterocyclic ring which is saturated or aromatic, which ring comprises 0 – 2 additional ring heteroatoms selected from N, O or S.

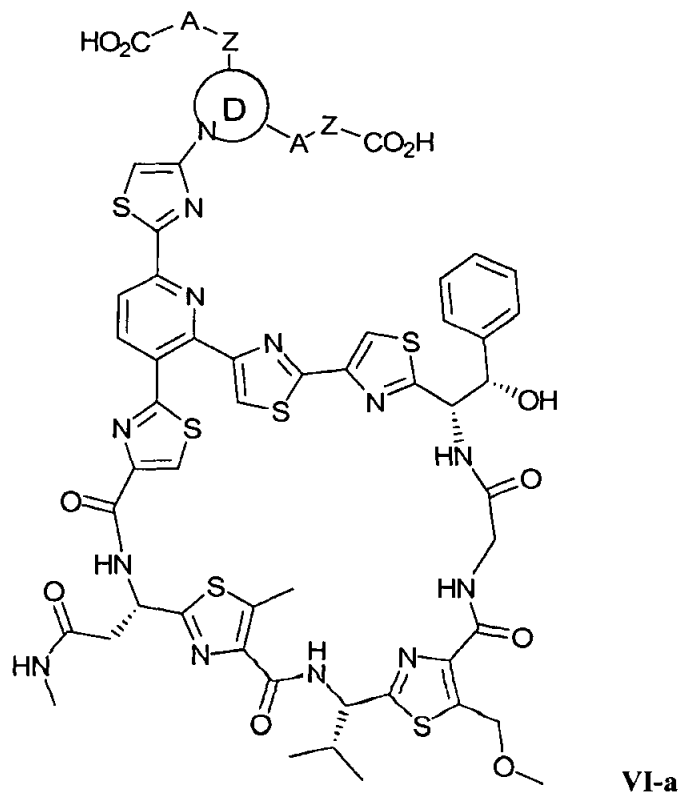
Certain preferred compounds of Formula I, III, or V include those compounds in which R^{2b} , R^{4b} and R^5 are H, and R^{4a} is CH_3 . Other preferred compounds of Formula I include those compounds in which R^{2b} , R^{4b} and R^5 are H, R^{4a} is CH_3 , and R^{12} is CH_2-O-CH_3 .

Certain compounds of formula V include those compounds represented by formula VI:



Certain compounds of formula I include those compounds represented by formula VI-

a:



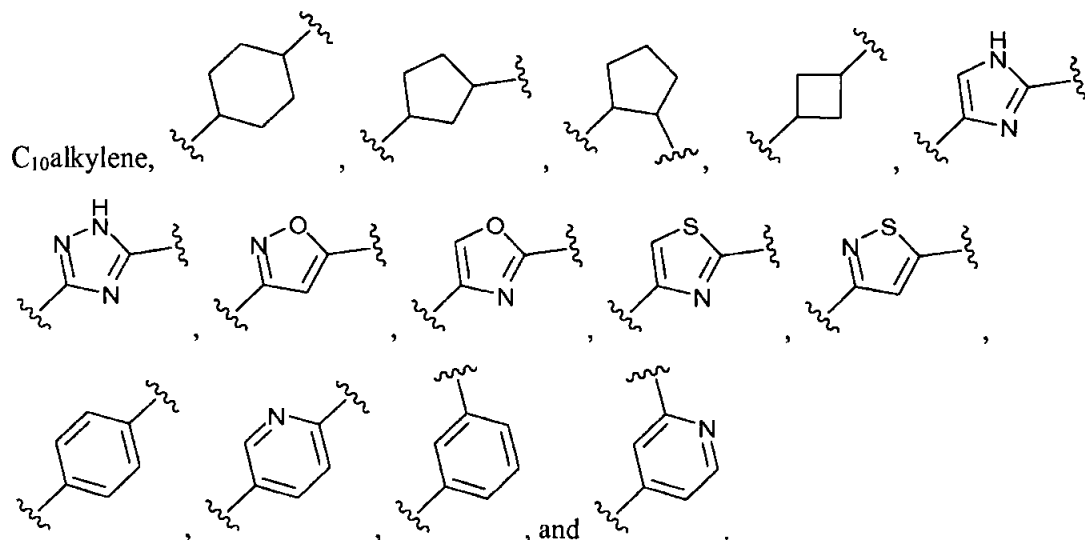
and pharmaceutically acceptable salts, enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, atropisomers or racemates thereof, including the pyridine N-oxide thereof, wherein

D represents a five or six membered heterocyclic ring which is saturated or aromatic, which ring comprises 0 – 2 additional ring heteroatoms selected from N, O or S.

Certain preferred compounds of Formula III, IV, V, V-a, VI, VI-a include those compounds in which

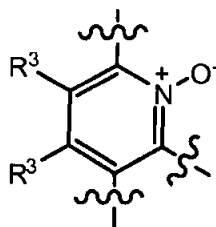
A is selected from the group consisting of $-C(O)O-$, $C(O)-NH-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, and $-S(O)_2NH-$; and

Z is independently selected at each occurrence from the group consisting of C_1-

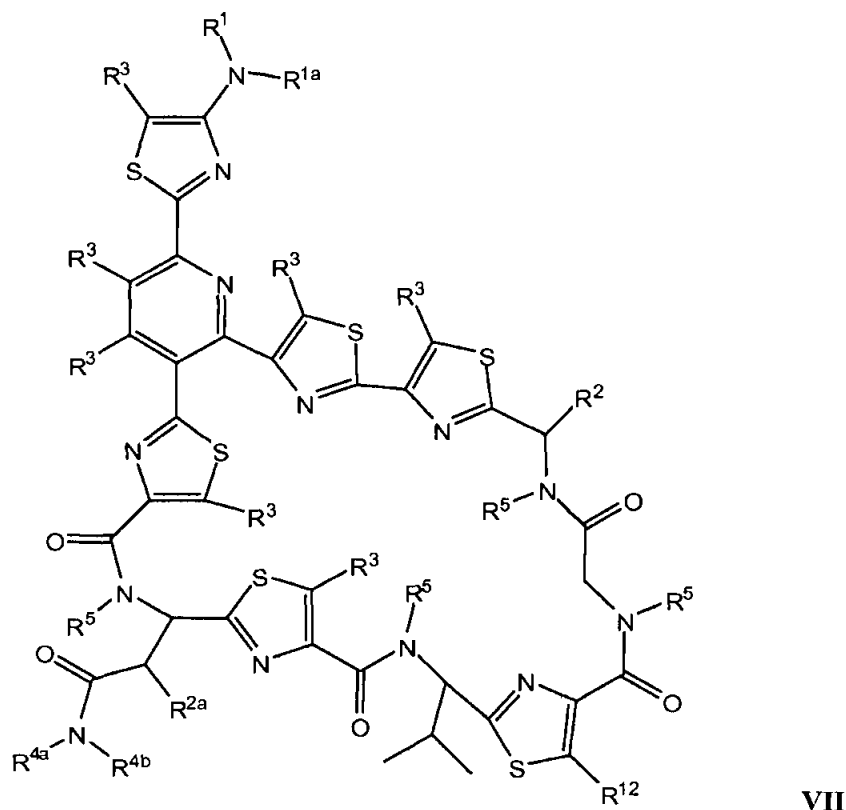


Still other compounds of formula I provided herein include those compounds in which R^{2a} is OH or OAc.

Yet other compounds of formula I provided herein include those compounds in which the core pyridine functionality is of the following N-oxide formula:



In yet another aspect, the invention provides compounds of the formula VII:



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

wherein

R^1 is $-Z-CO_2H$ and $-A-Z-CO_2H$;

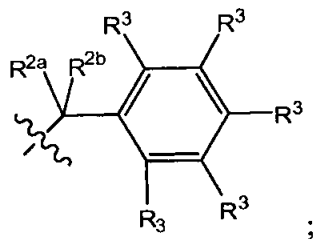
R^{1a} is hydrogen, $-Z-CO_2H$, and $-A-Z-CO_2H$, wherein if R^{1a} is hydrogen, then the Z residue of R^1 is substituted by at least two CO_2H groups; or

R^1 and R^{1a} , taken in combination, form a saturated, partially unsaturated or aromatic heterocycle having 4 to 7 ring atoms and having 0-3 additional ring heteroatoms selected from N, O and S, wherein the heterocycle is substituted by at least two residues independently selected from CO_2H , $-Z-CO_2H$, and $-A-Z-CO_2H$;

A is independently selected at each occurrence from the group consisting of a $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{8a})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-C(H)=N-$, $-S(O)_2N(R^{8a})-$, and $-S(O)N(R^{8a})-$;

Z is C_1 - C_{10} alkylene, C_3 - C_8 cycloalkylene, C_3 - C_8 heterocycloalkylene, phenylene, or 5-6 membered heteroarylenc, 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;

R^2 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy C_{0-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{0-4} alkyl, aryl C_{0-4} alkyl, or a residue of the formula:



R^{2a} is selected from the group consisting of H, substituted or unsubstituted alkyl, OH, OR^{4a} , $OC(O)R^{4a}$, $OC(O)N(R^{8a})_2$ and $N(R^{8a})_2$;

R^{2b} is selected from the group consisting of absent, H and alkyl, or R^{2a} and R^{2b} may together form $=O$ or $=NH$;

R^3 and R^{12} are each, independently, selected from the group consisting of H, halogen, OR^{4b} , $-A-J$, and $N(R^{8a})_2$;

R^{4a} is selected from the group consisting of H, and alkyl;

R^{4b} is selected from the group consisting of alkyl and $-(CH_2-CH_2-O)_n-R^9$, wherein n is an integer of 1-500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, or 60,000 or is a mean of a plurality of integers having a value of 1-500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, or 60,000;

R^5 is selected from the group consisting of H, alkyl, and R^{4b} ;

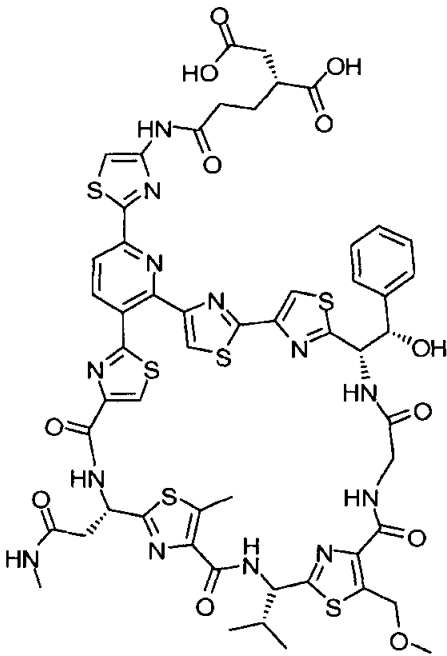
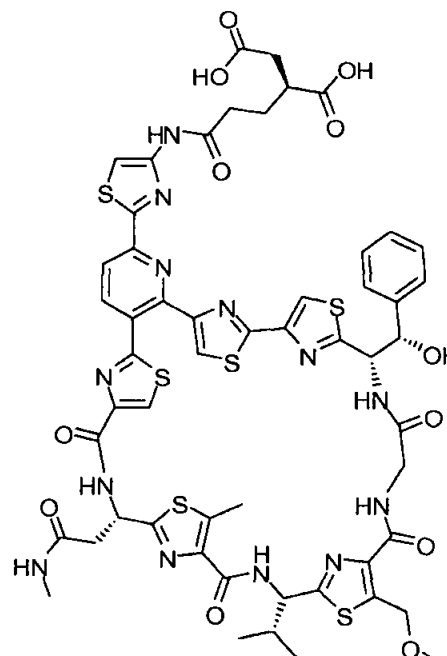
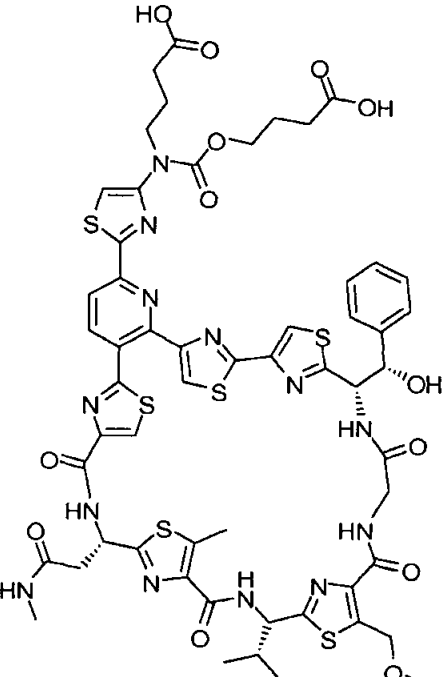
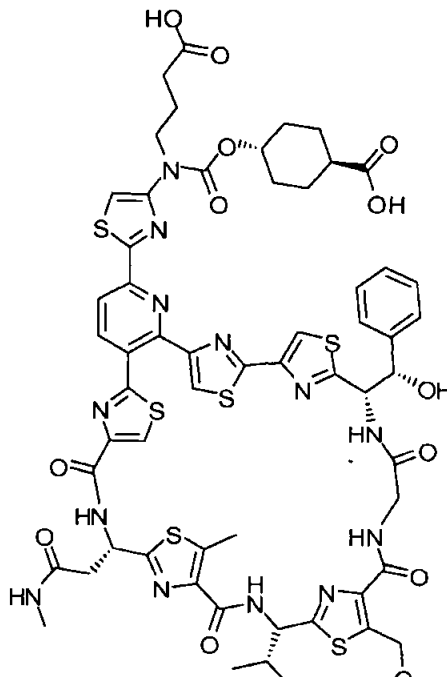
J is selected from the group consisting of H, F, O-alkyl, $N(R^{8a})_2$, $N^+(R^{8a})_3$, $N(R^{8a})C(O)alkyl$, CO_2H , $C(=O)N(R^{8a})_2$, $CO_2-alkyl$, $P(O)(OH)_2$, $P(O)(O-alkyl)_2$, and a substituted nitrogen-containing heterocycle;

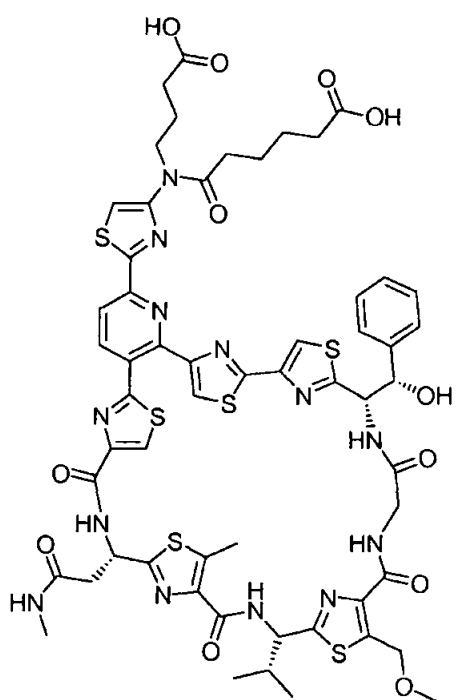
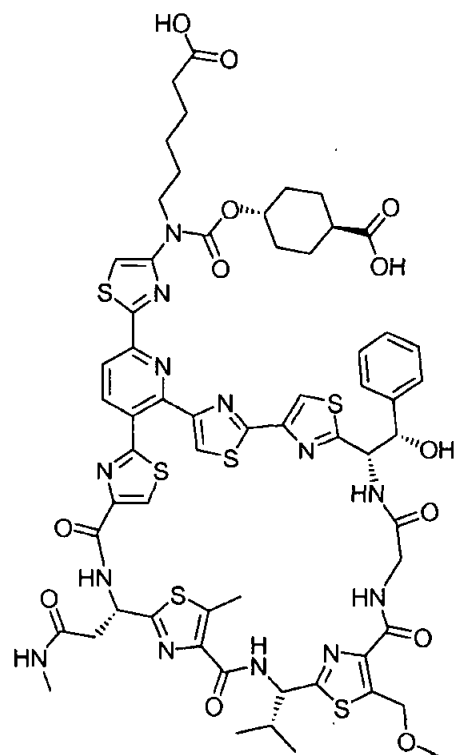
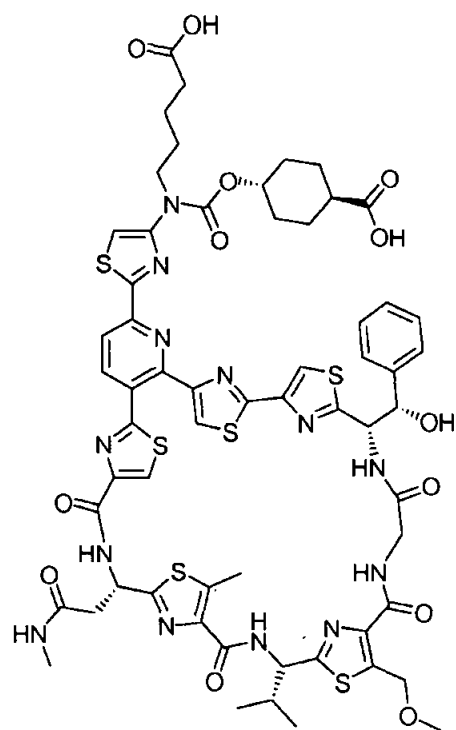
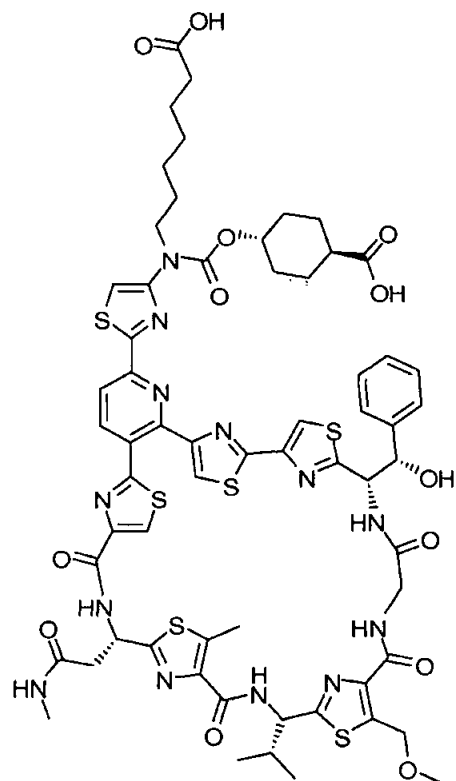
R^{8a} is absent, or selected from the group consisting of H, $-(alkyl)-$, $-(cycloalkyl)-$, $C(alkyl)_2-J$, $-R^{4b}$, wherein R^{8a} can also cyclize with the atom to which R^{8a} is bonded to form a 3, 4, 5, 6 or 7-membered ring that is aromatic or non-aromatic and may contain one or more heteroatoms, wherein the ring may be further substituted one or more times with substituents that are the same or different; and

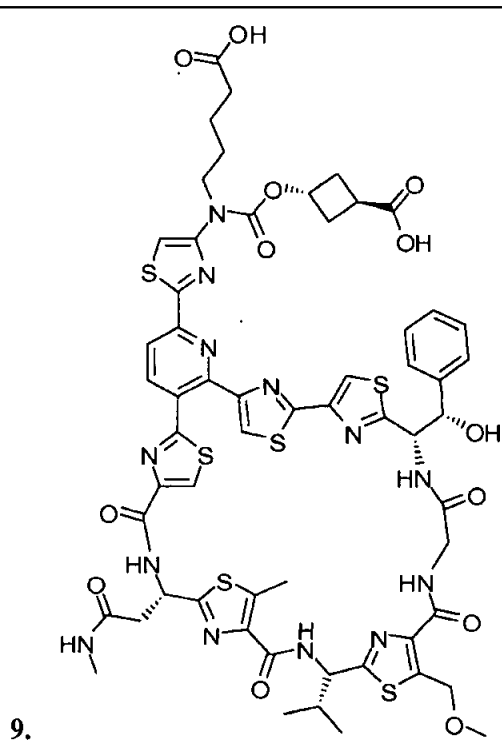
R^9 is selected from the group consisting of H, alkyl and CH_2CO_2H .

Preferred embodiments of the compounds of the invention (including pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, or racemates thereof) are shown below in Table A and Table B, and are also considered to be "compounds of the invention."

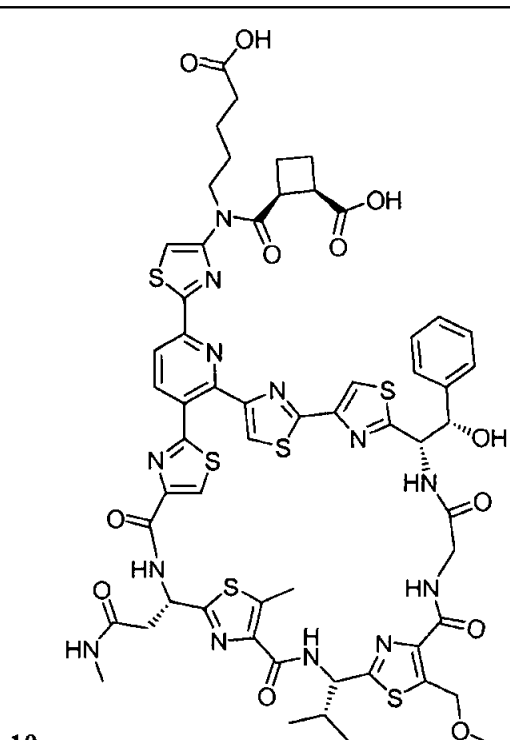
TABLE A

1. 	2. 
3. 	4. 

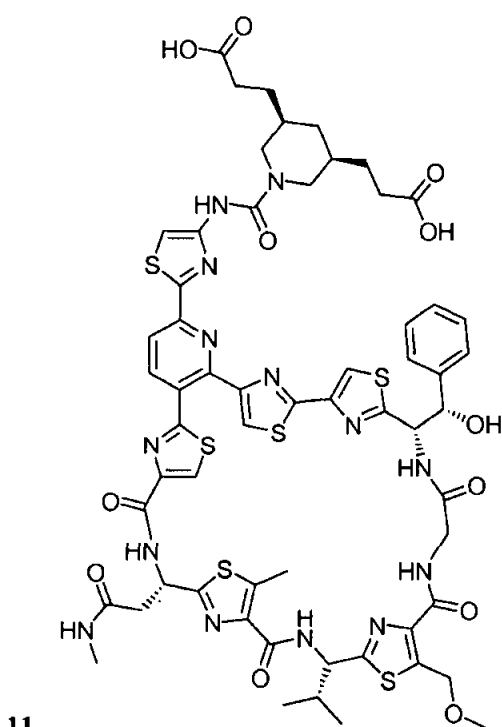




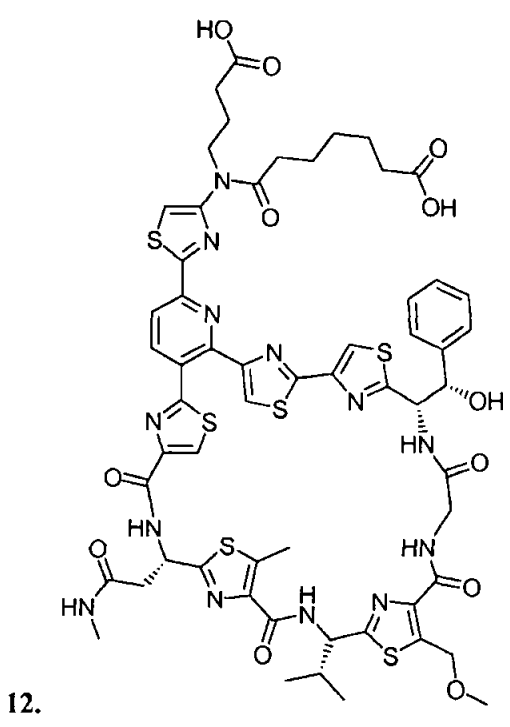
9.



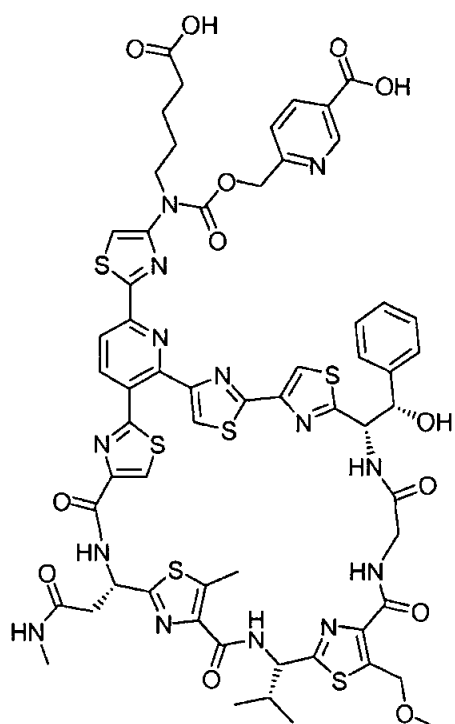
10.



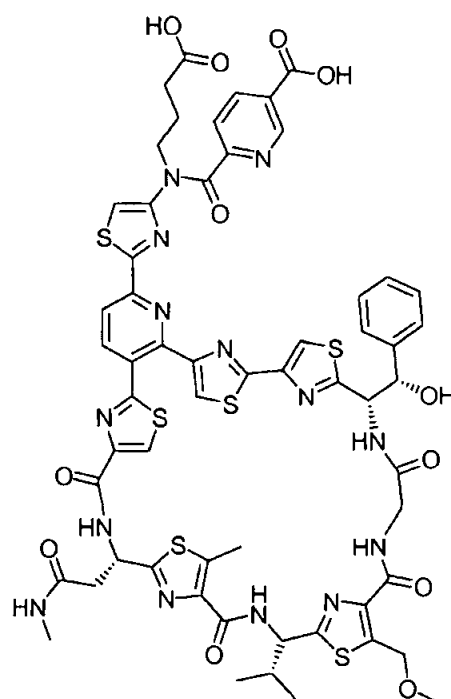
11.



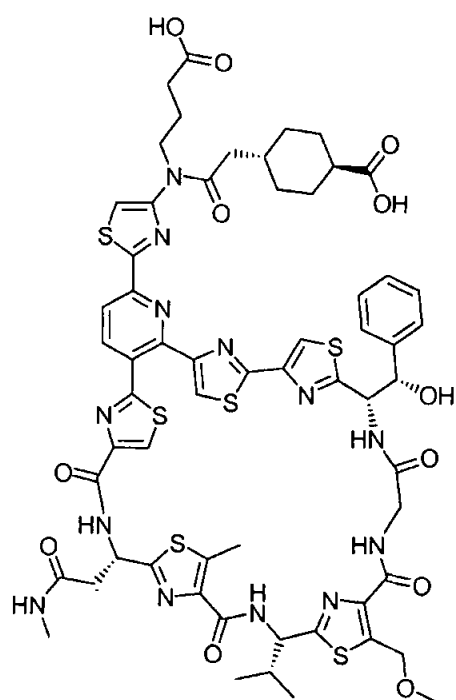
12.



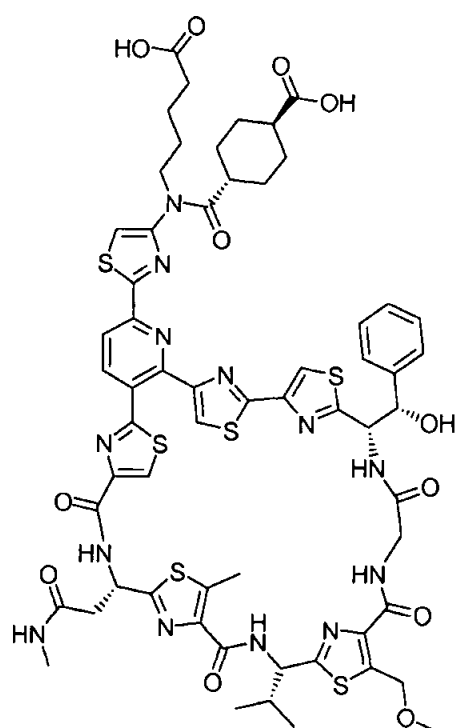
13.



14.

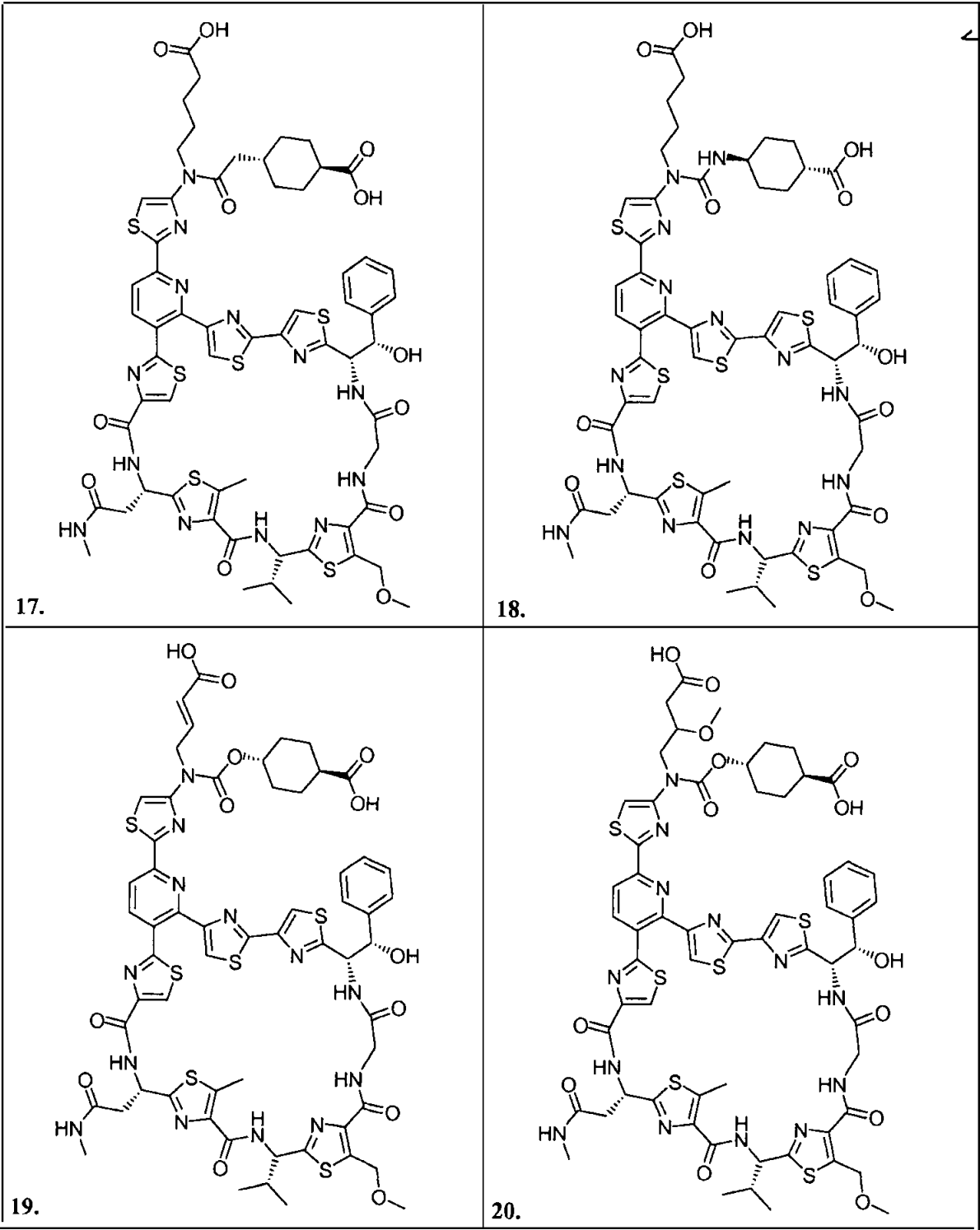


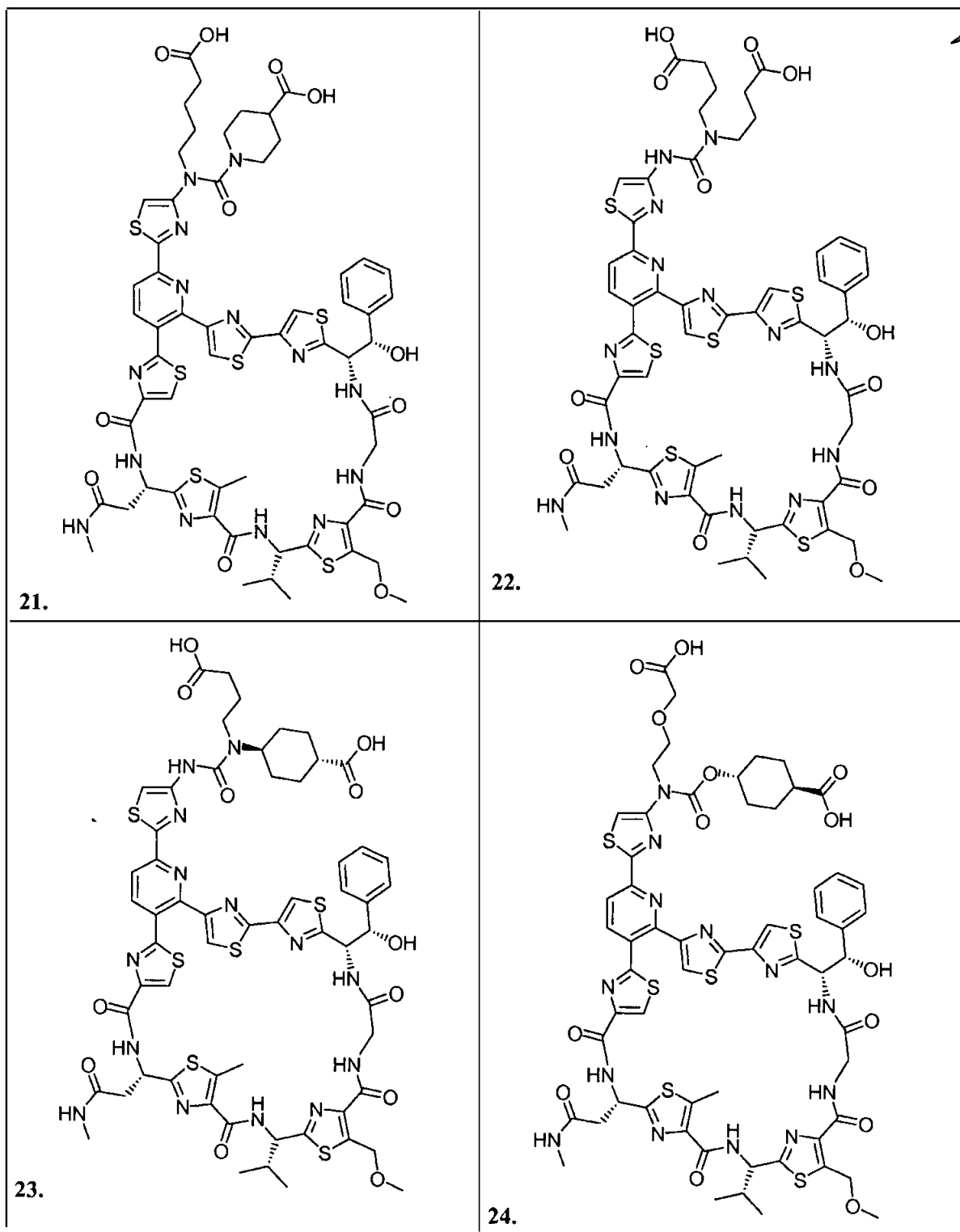
15.

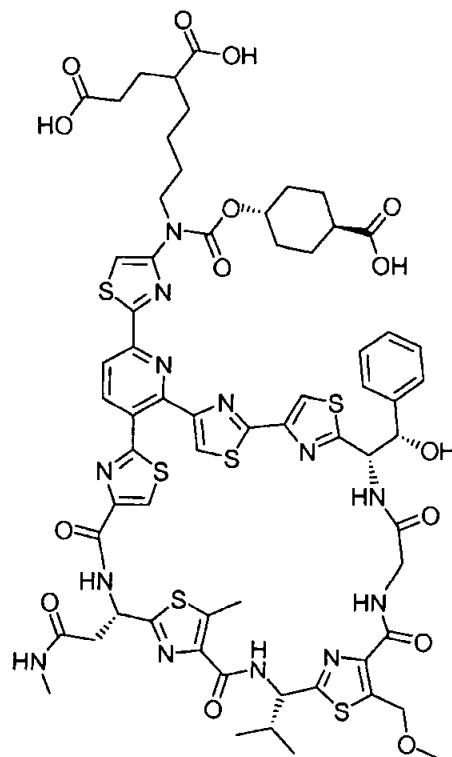
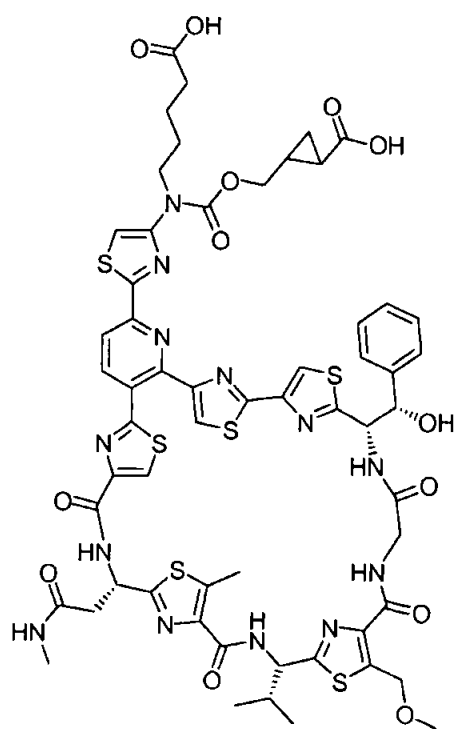
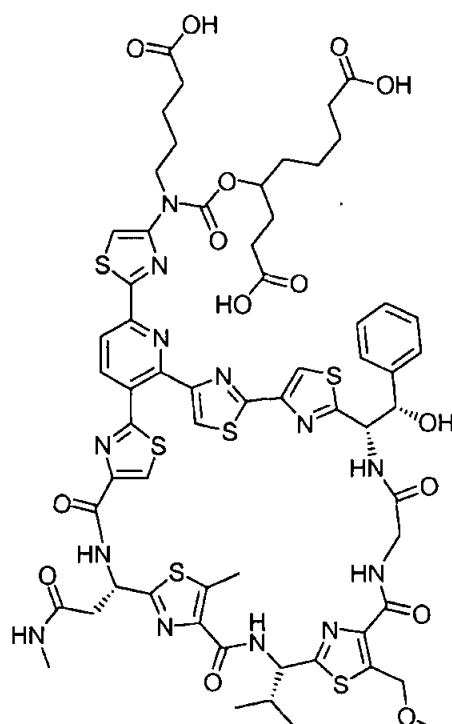
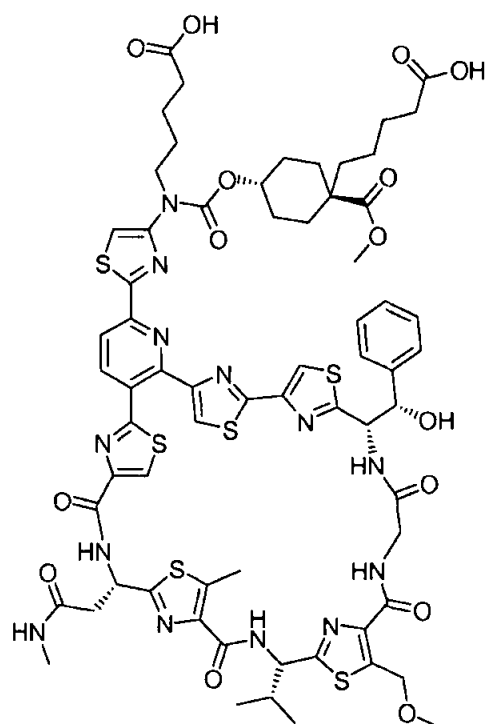


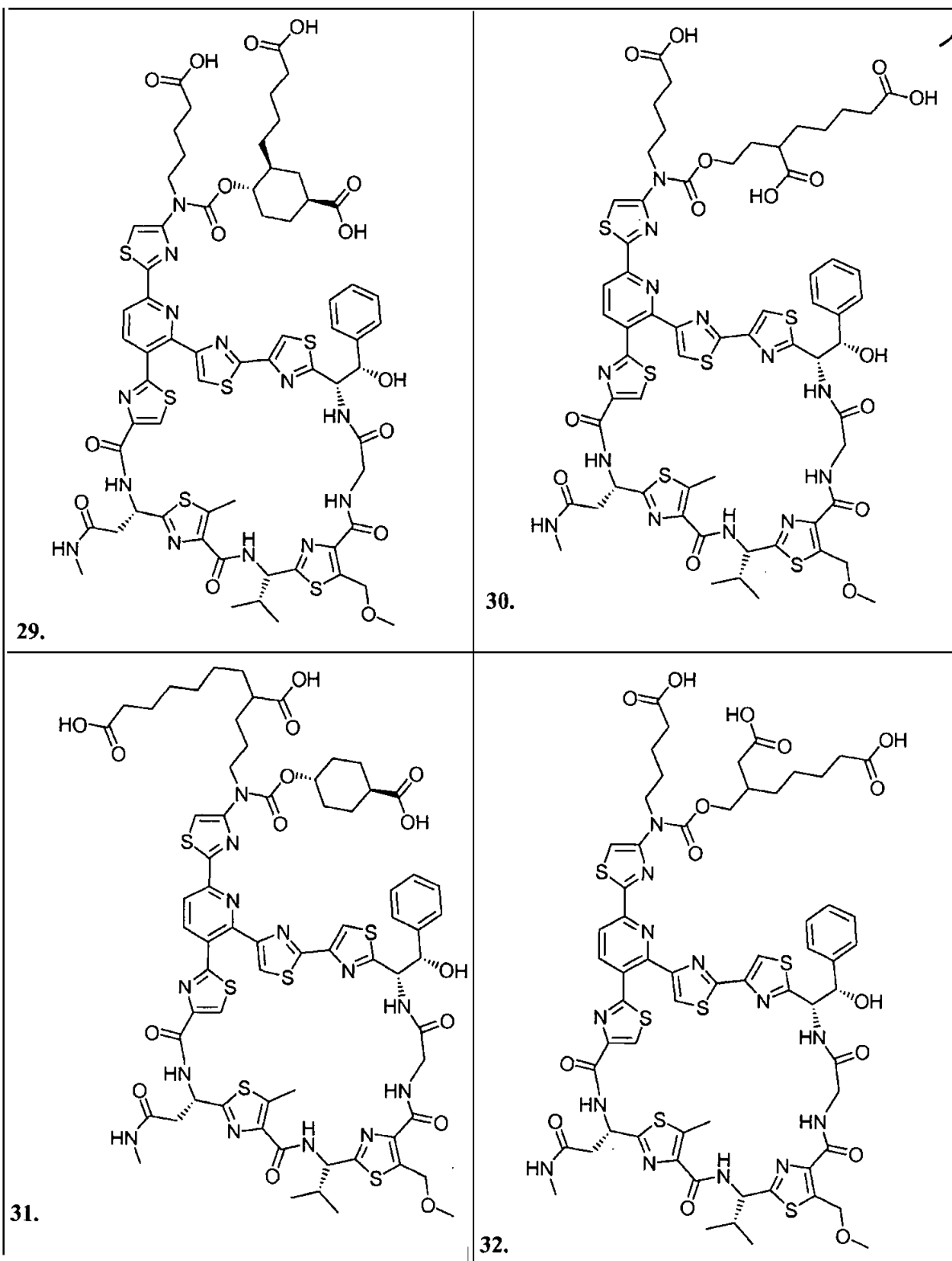
16.

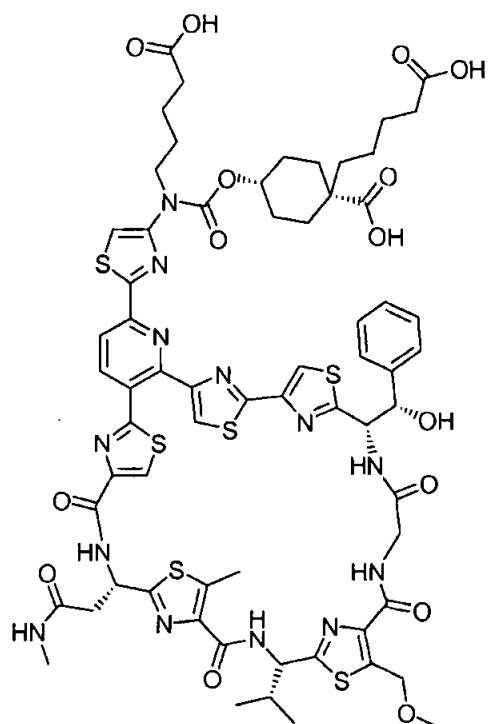
9



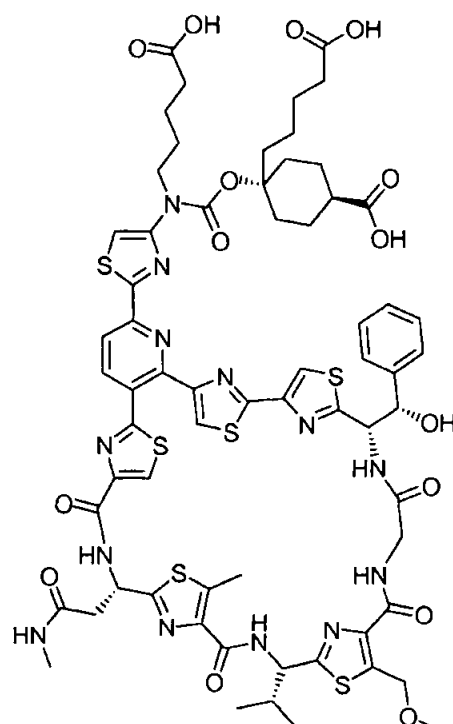




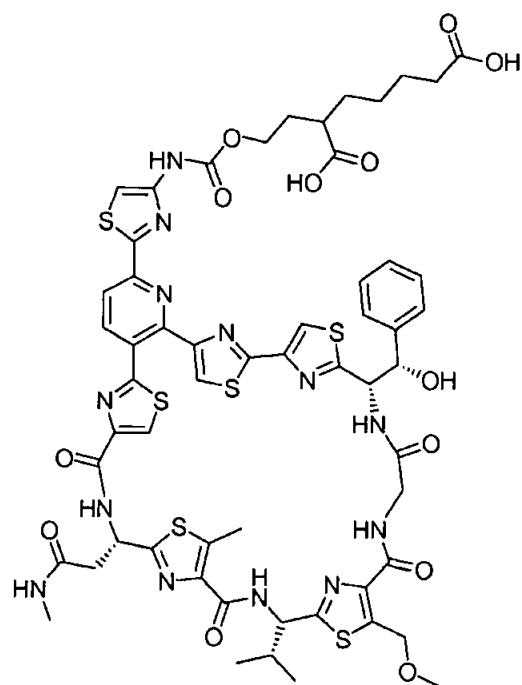




33.



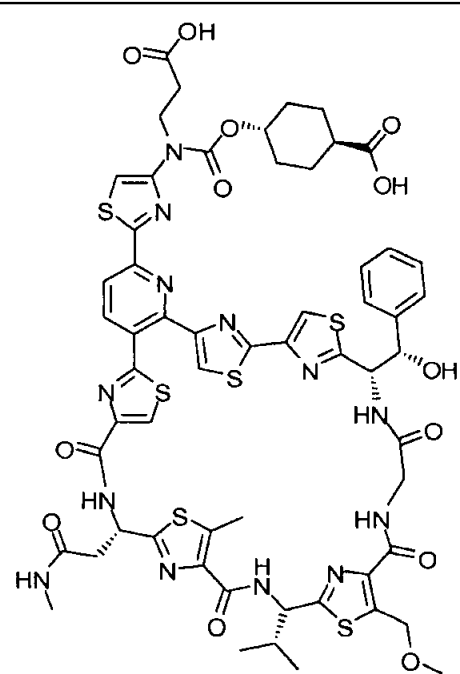
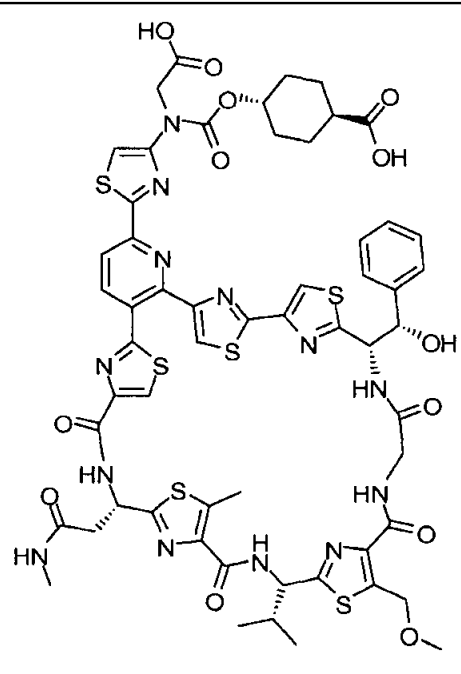
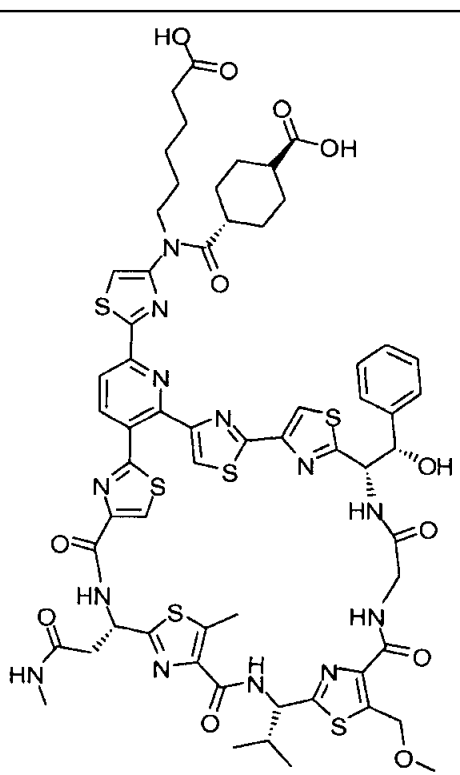
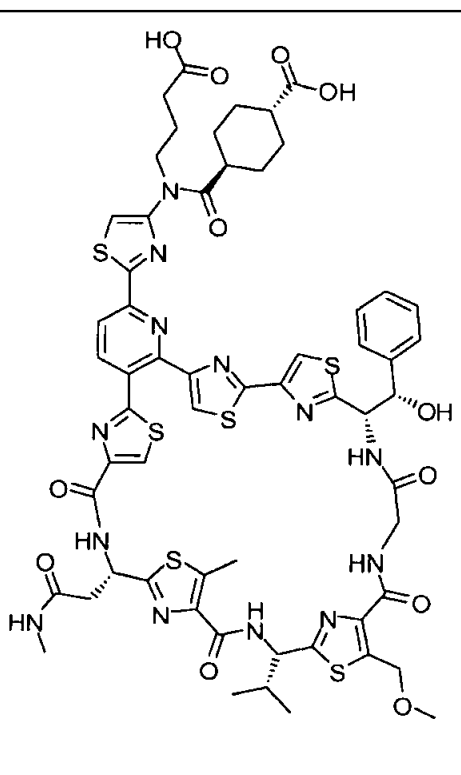
34.

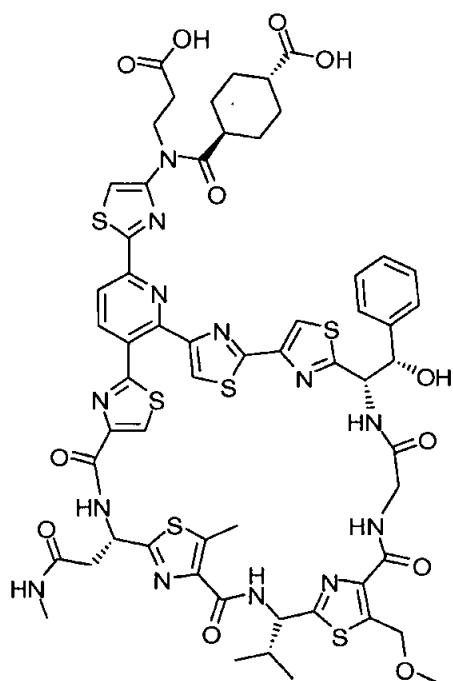


35.

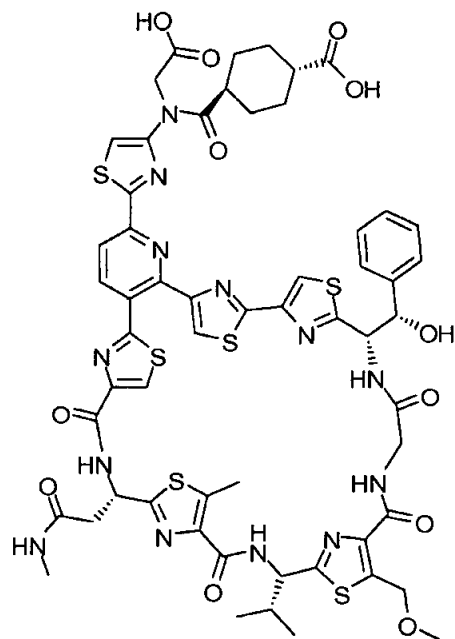
24

Table B

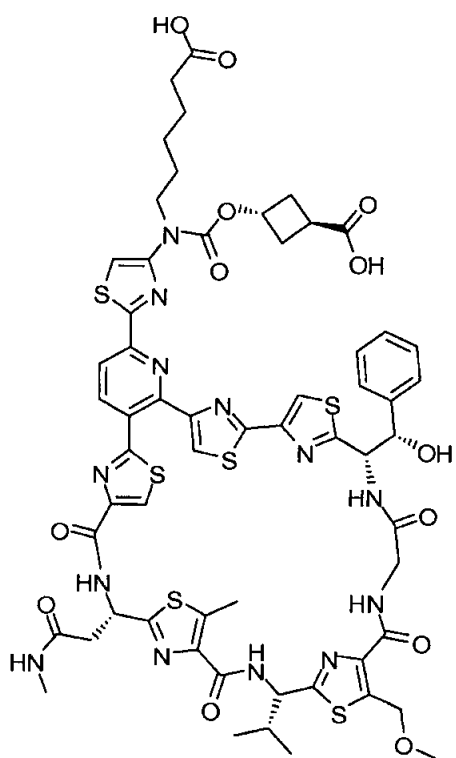
36. 	37. 
38. 	39. 



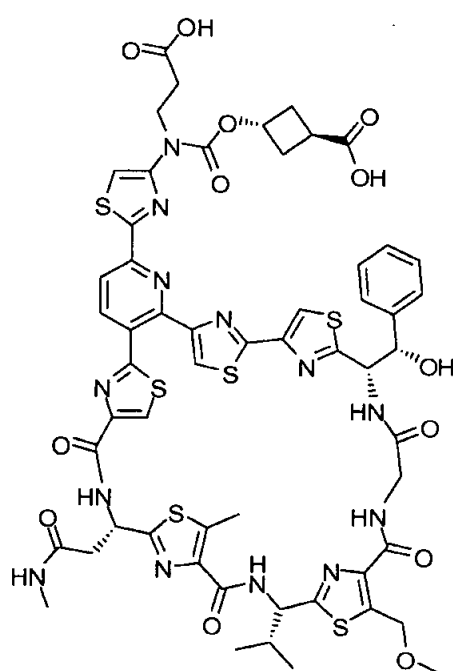
40.



41.



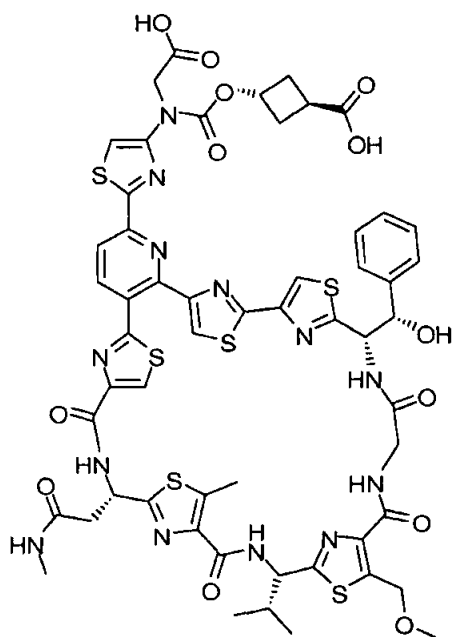
42.



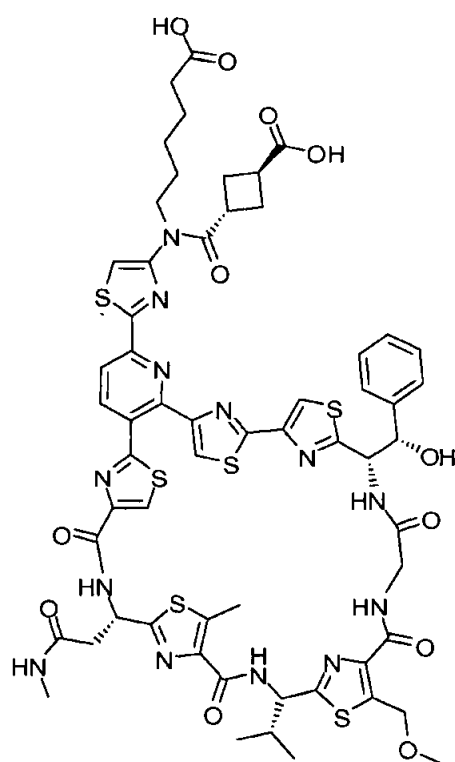
43.

36

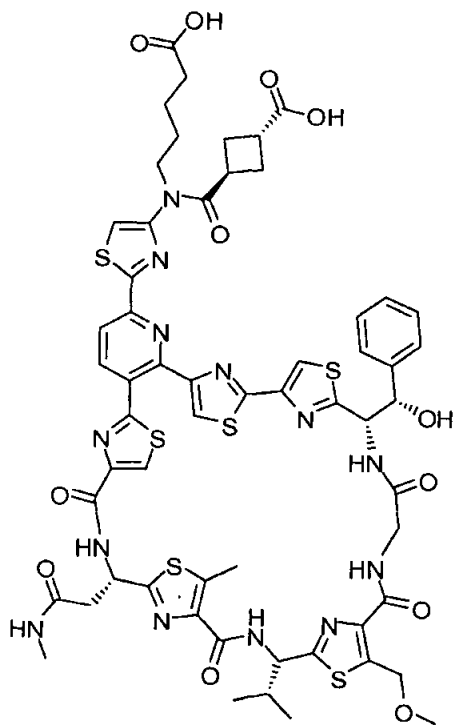
44.



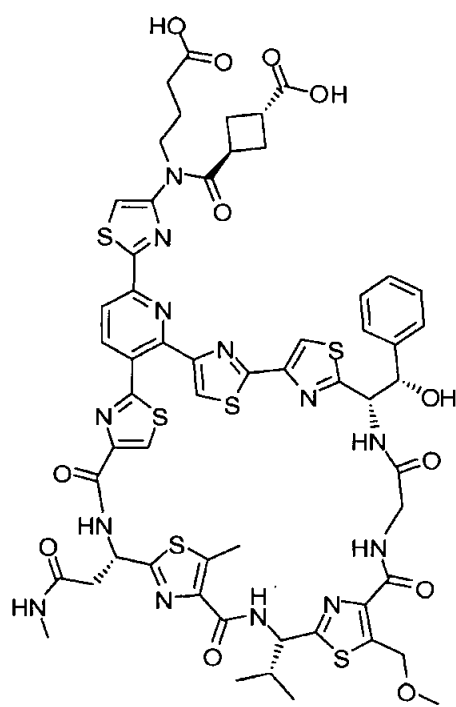
45.



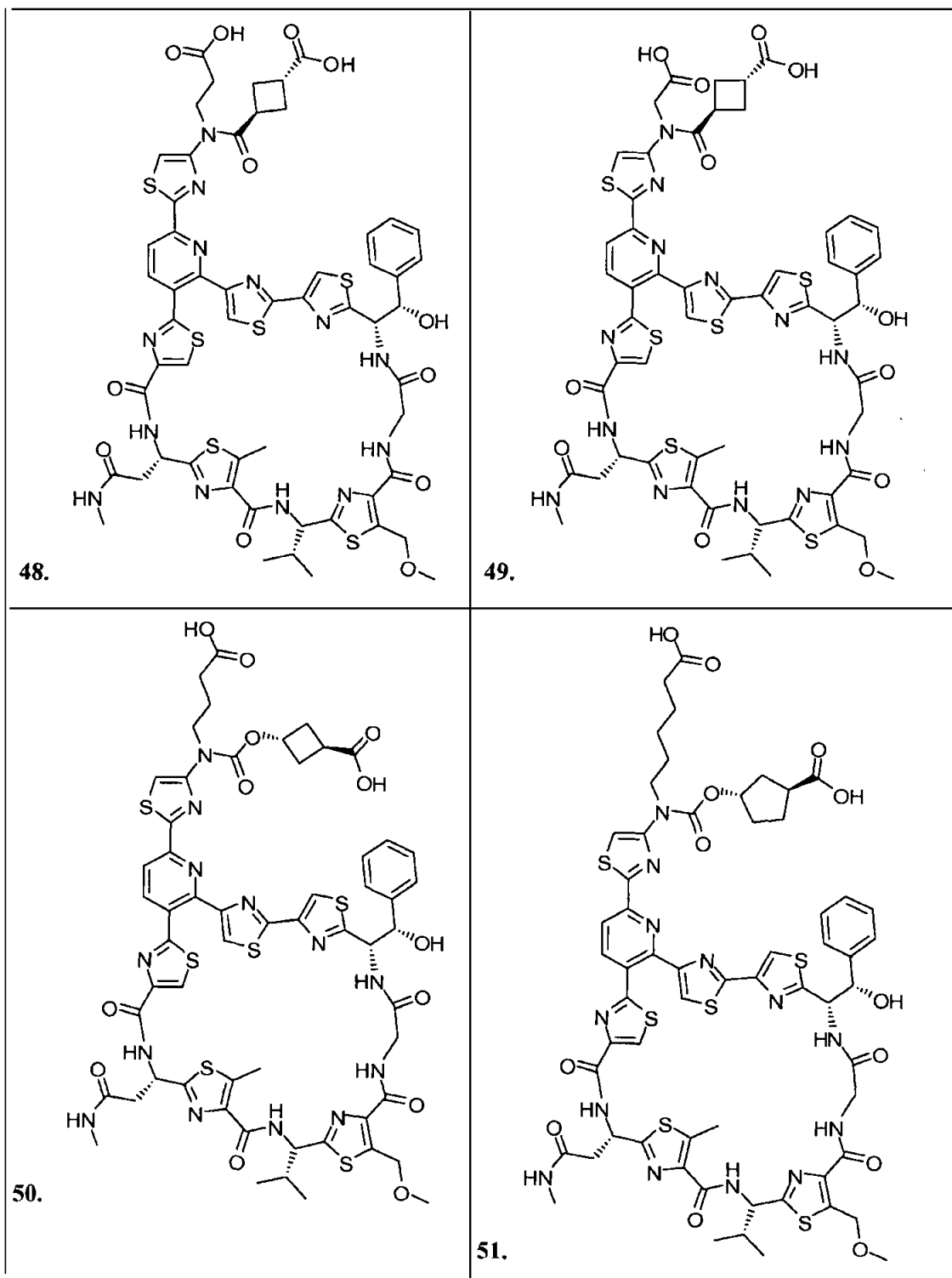
46.



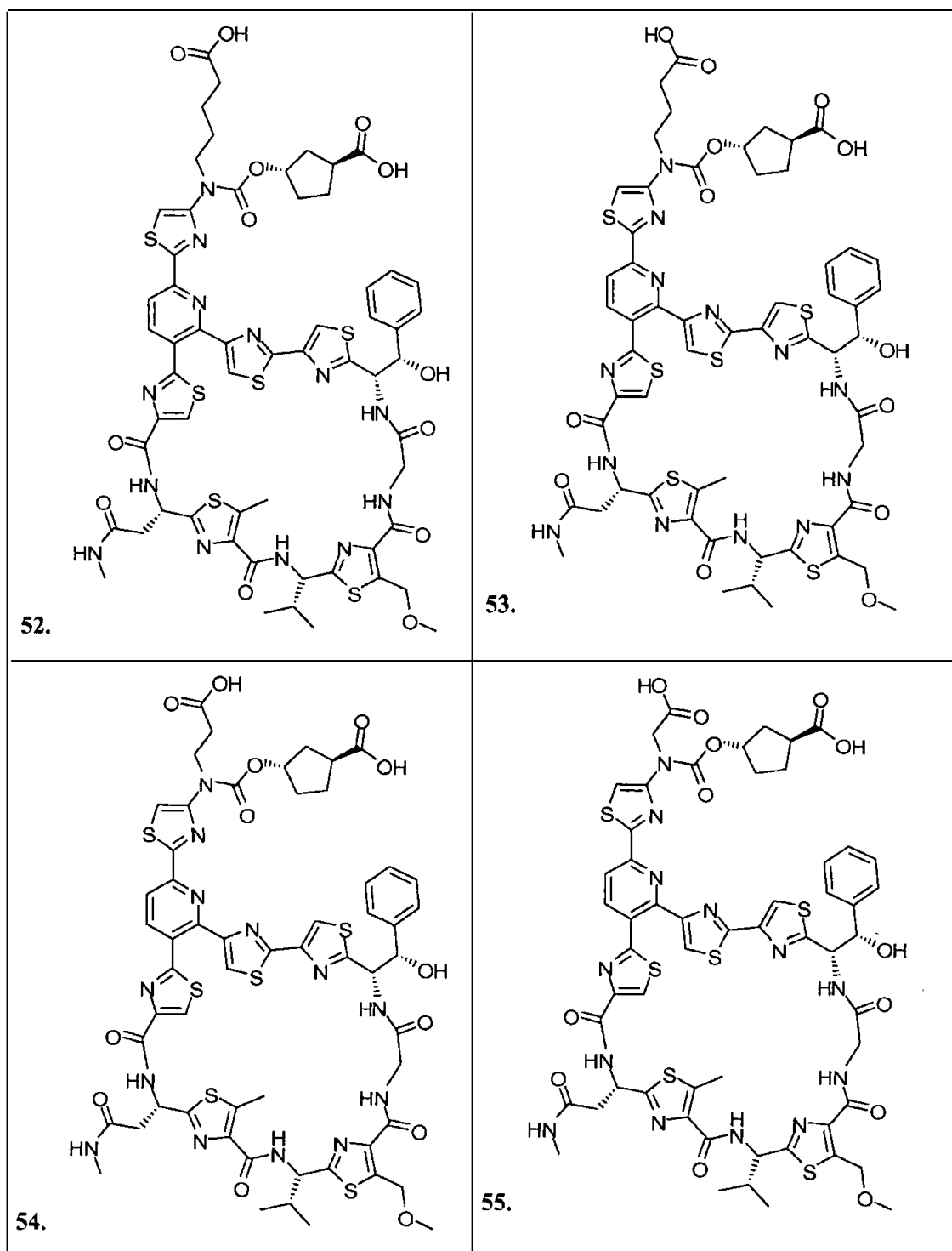
47.

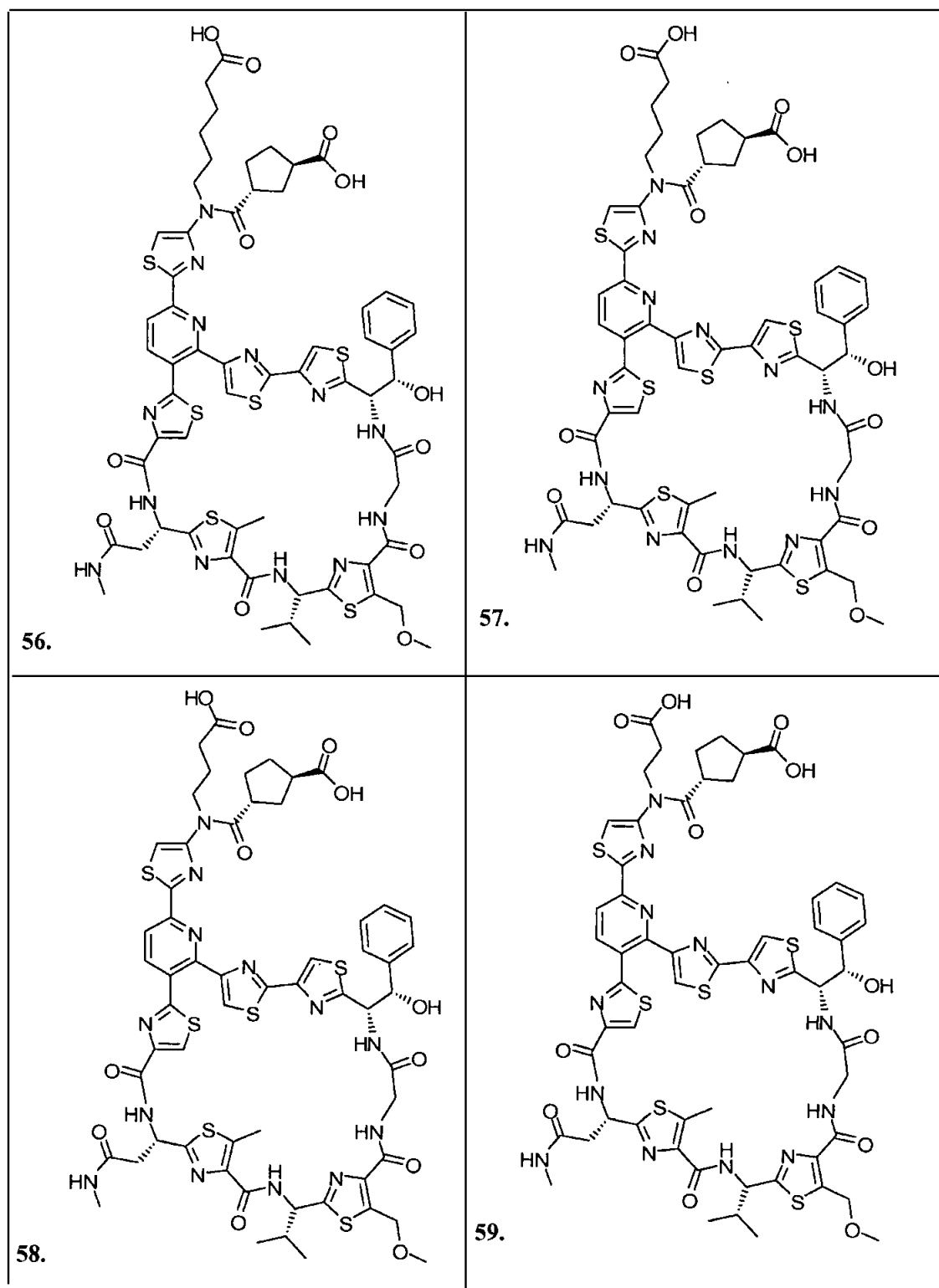


37

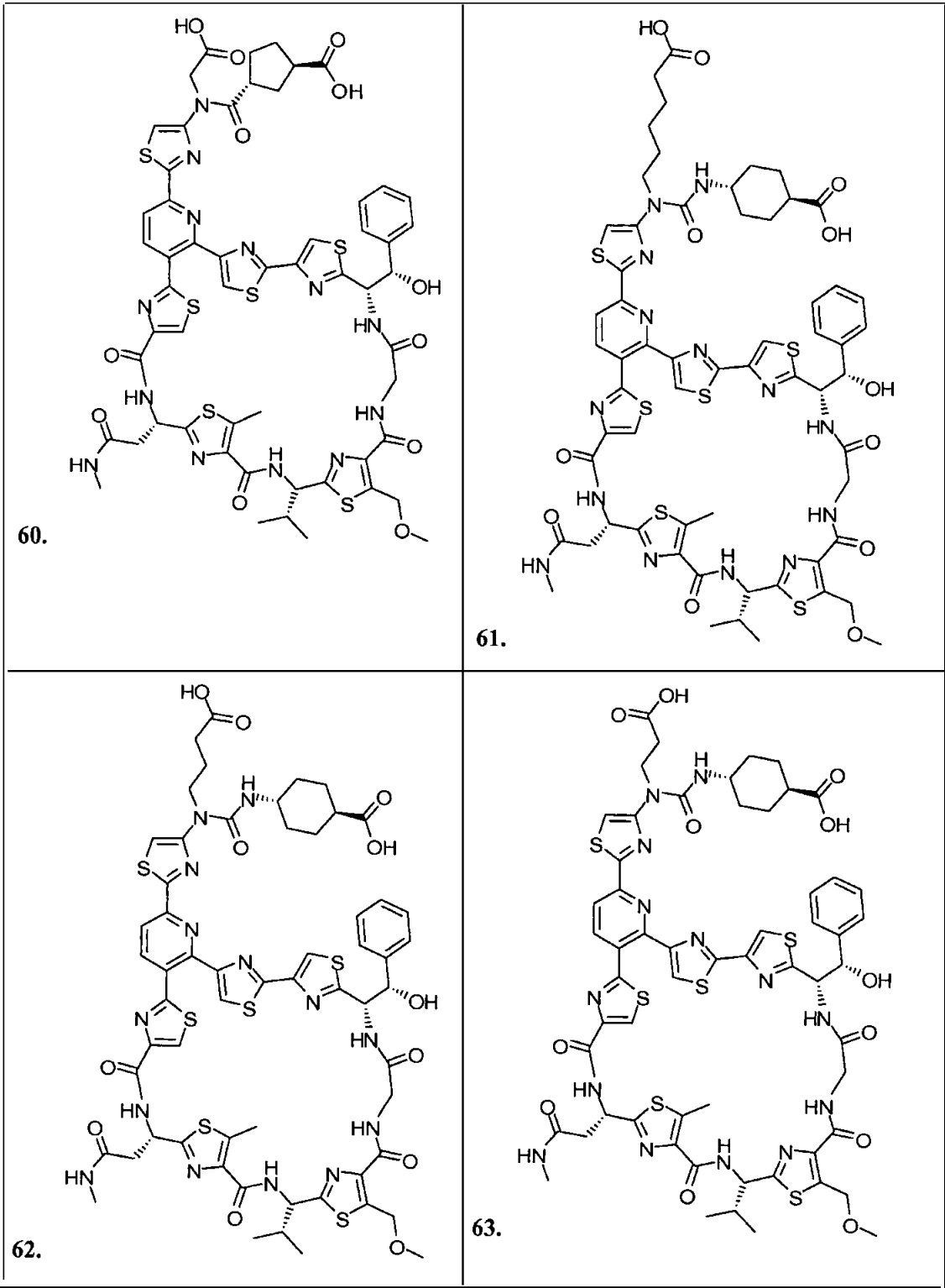


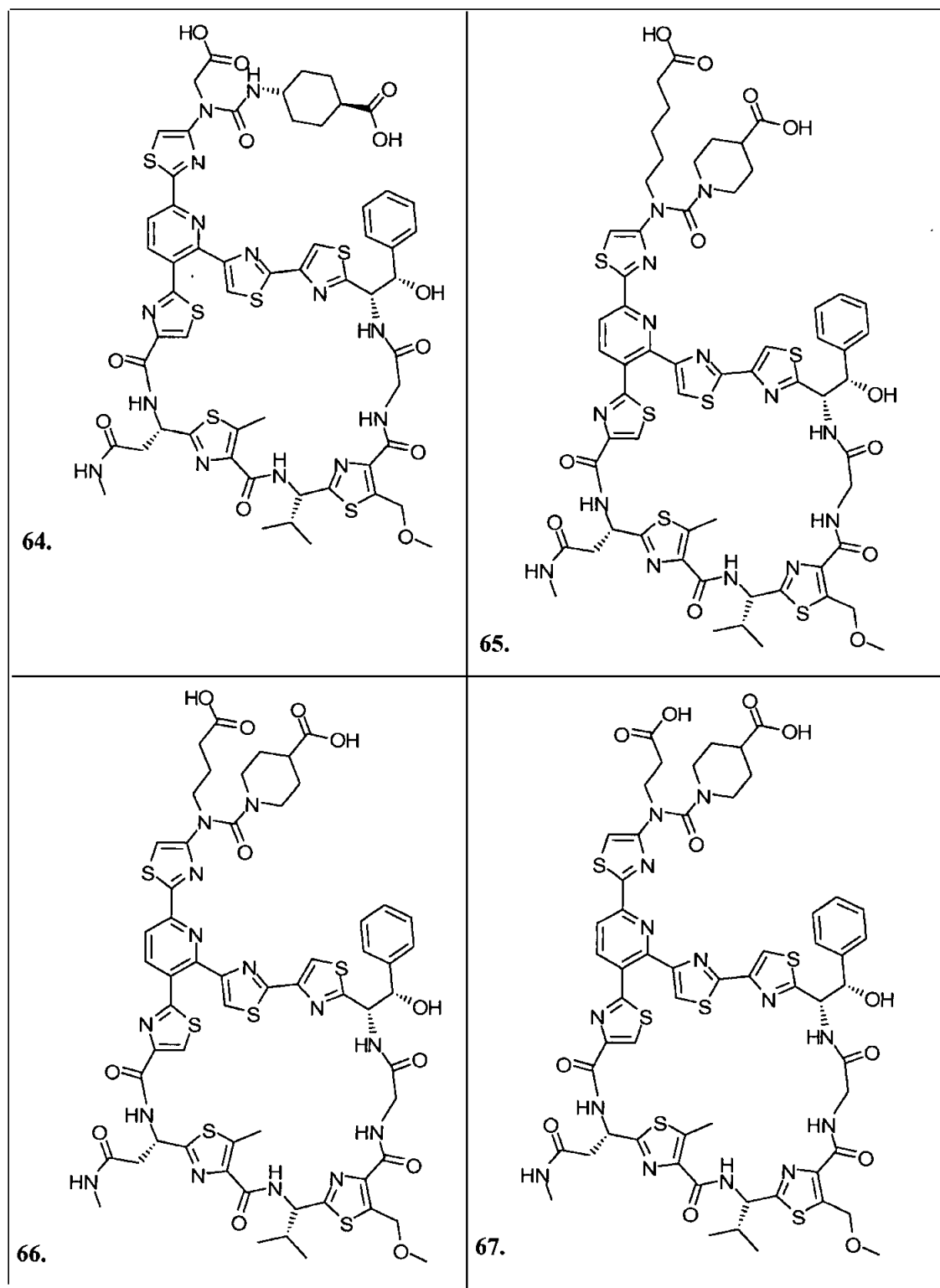
34

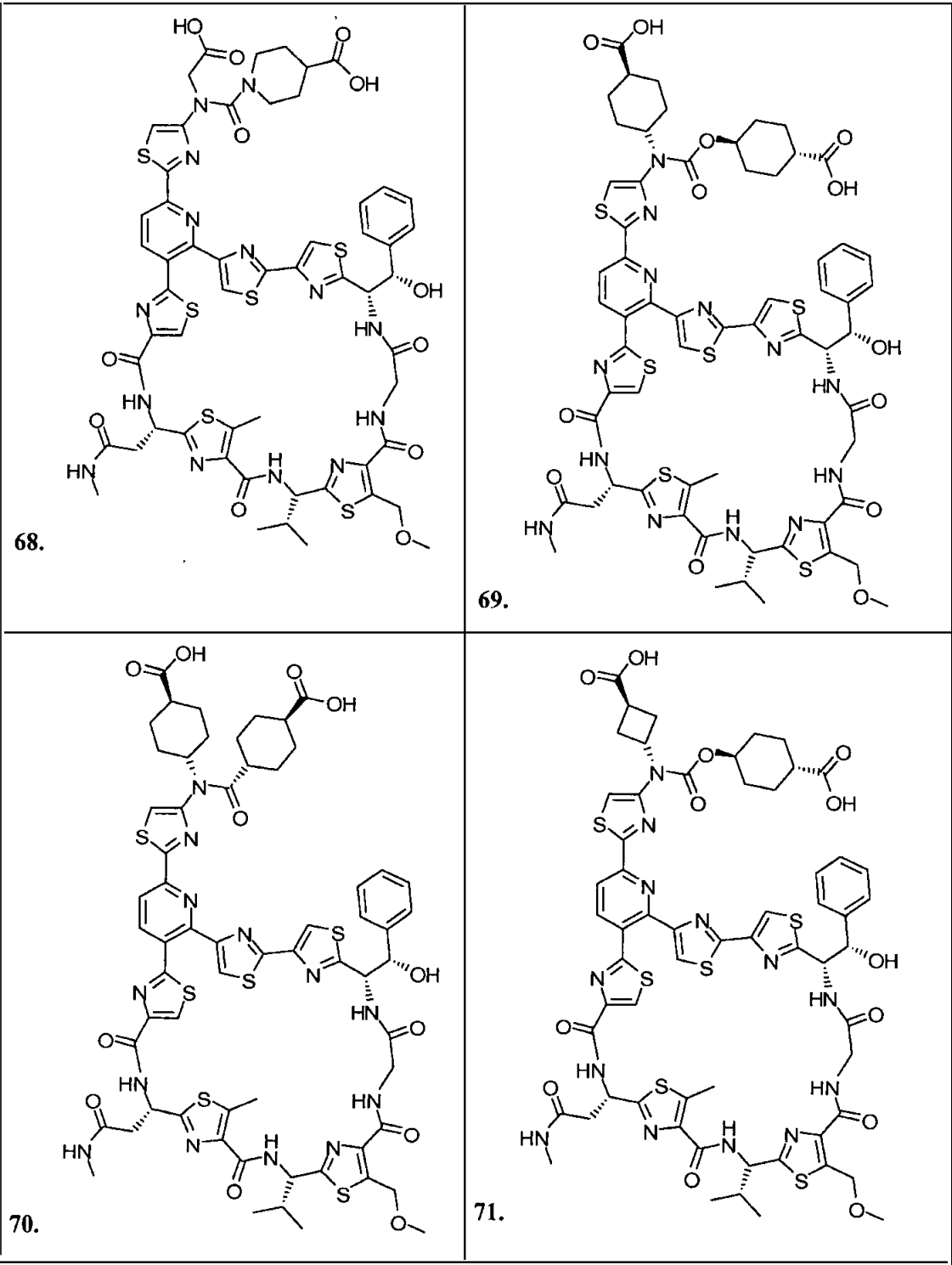




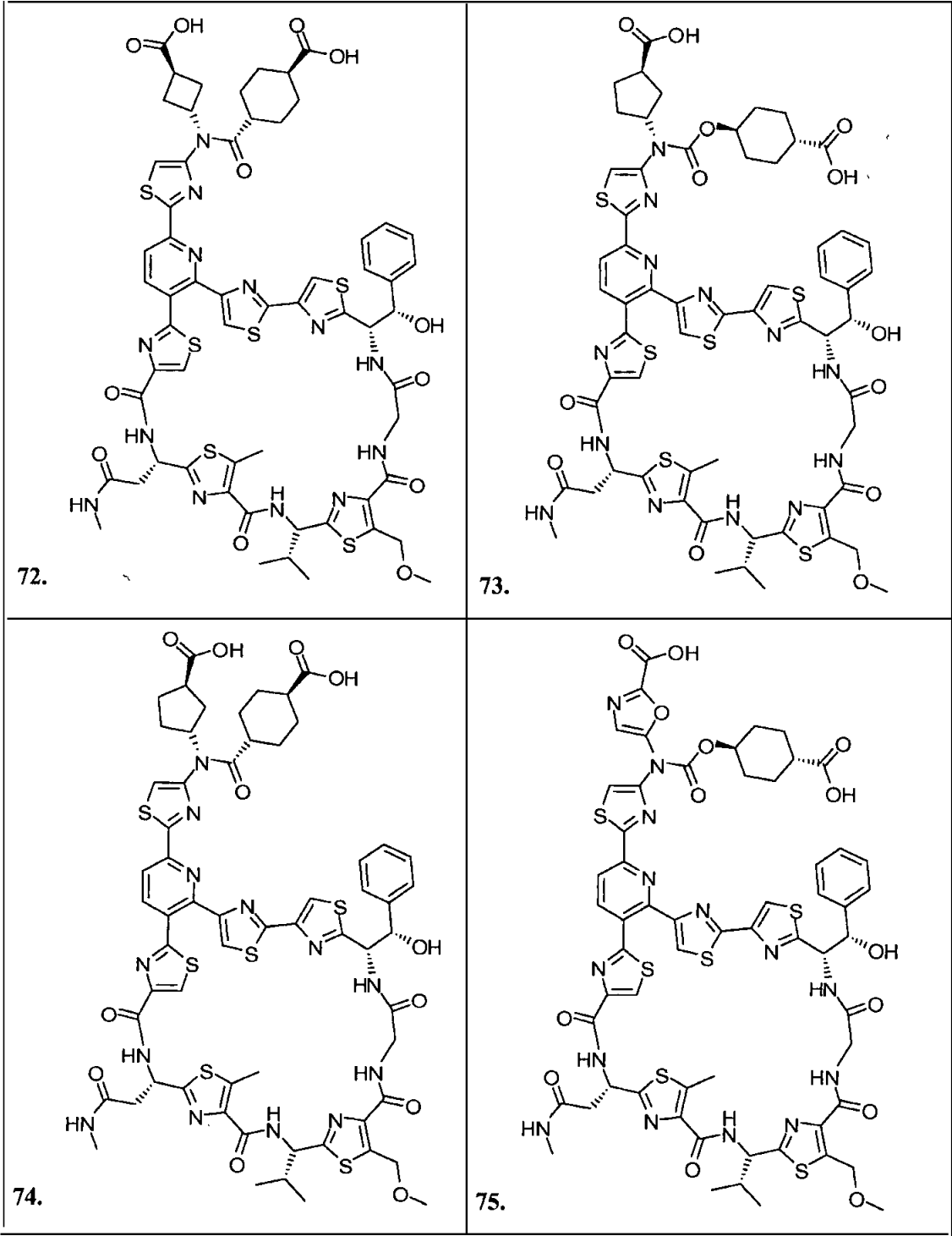
40



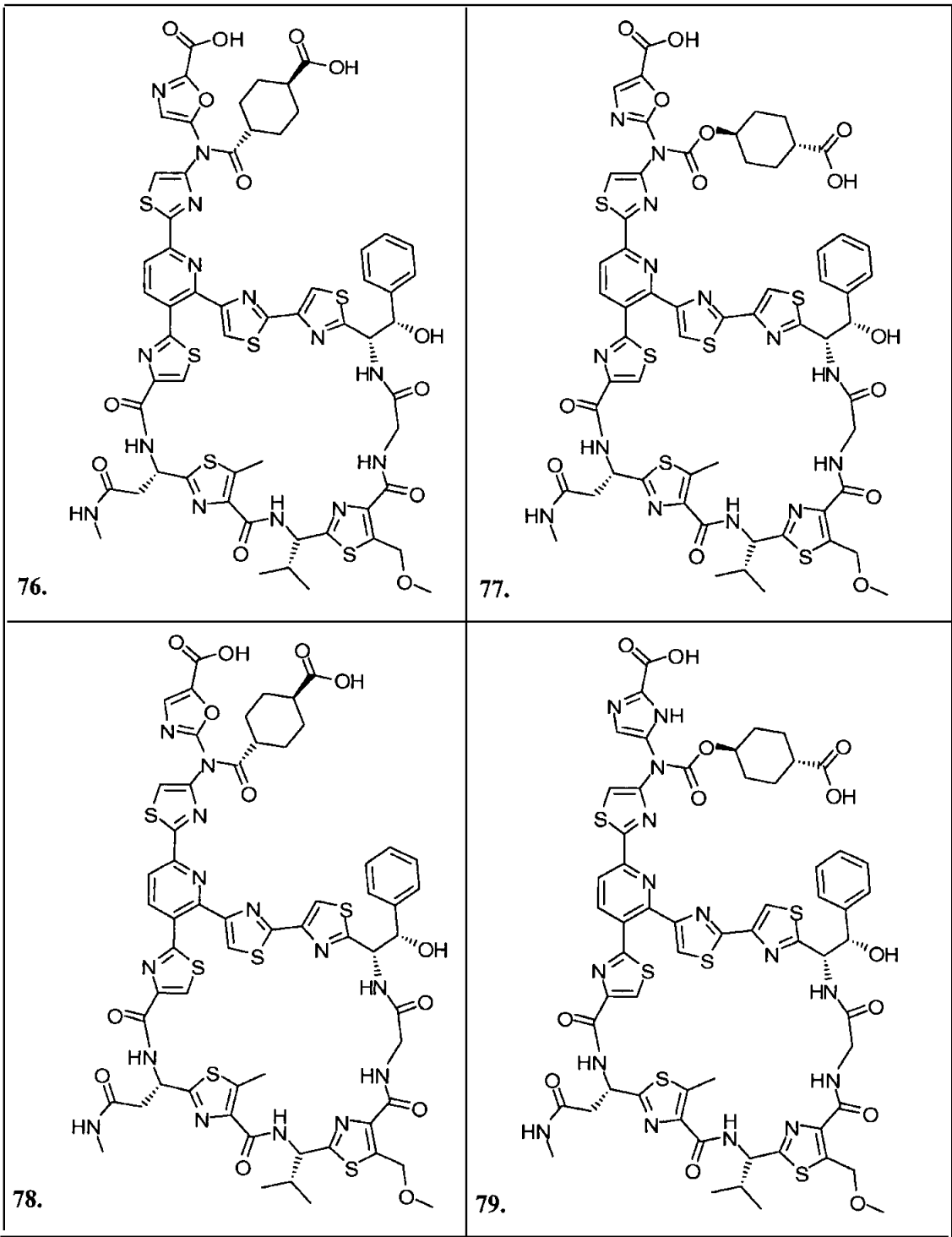


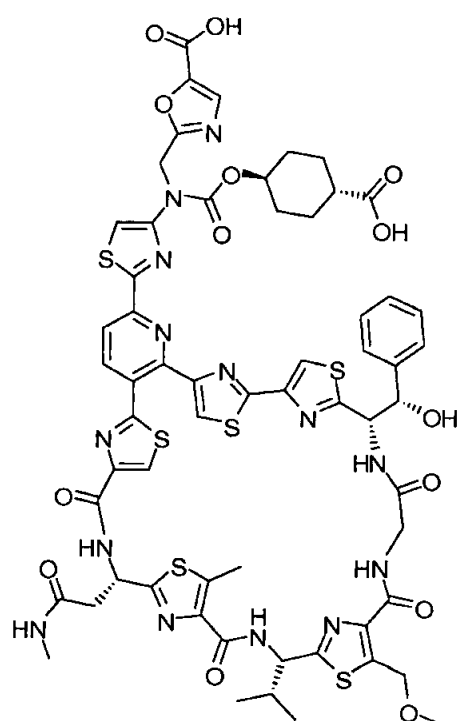
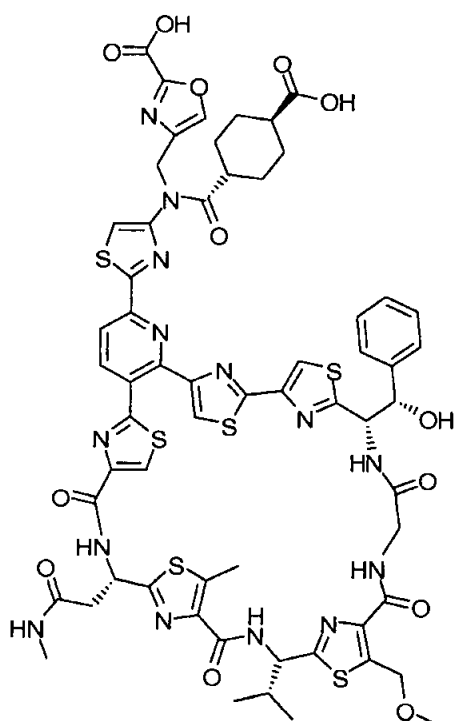
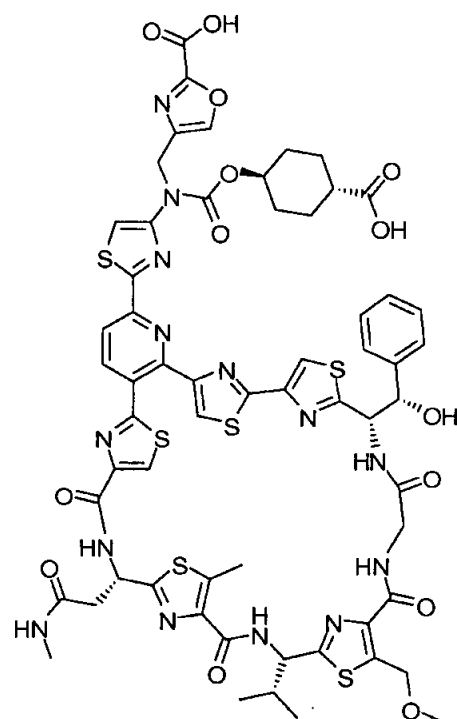
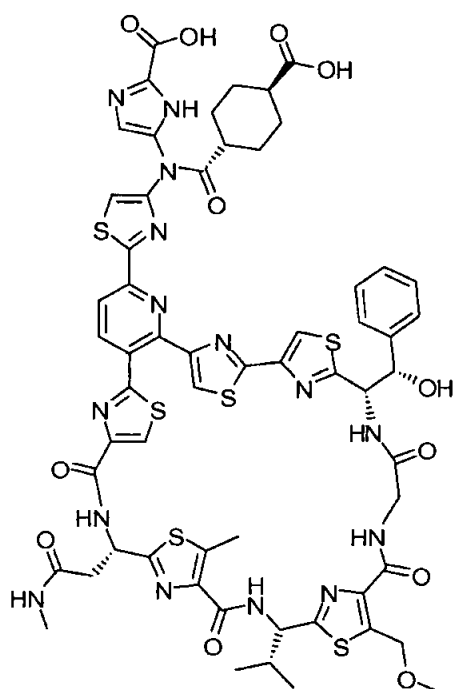


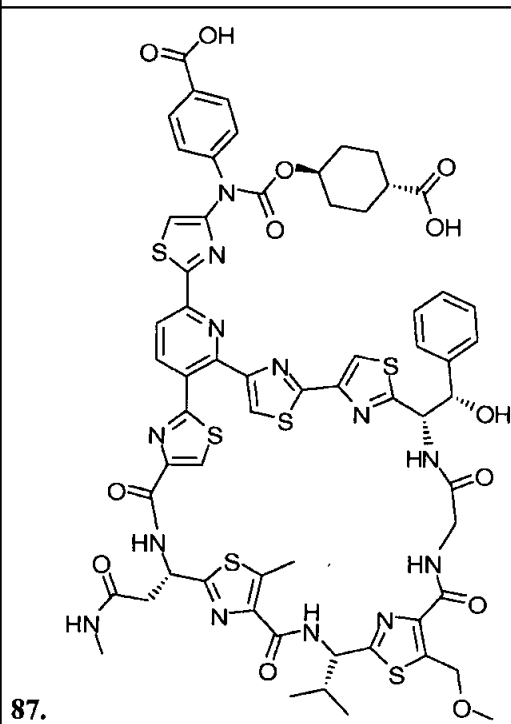
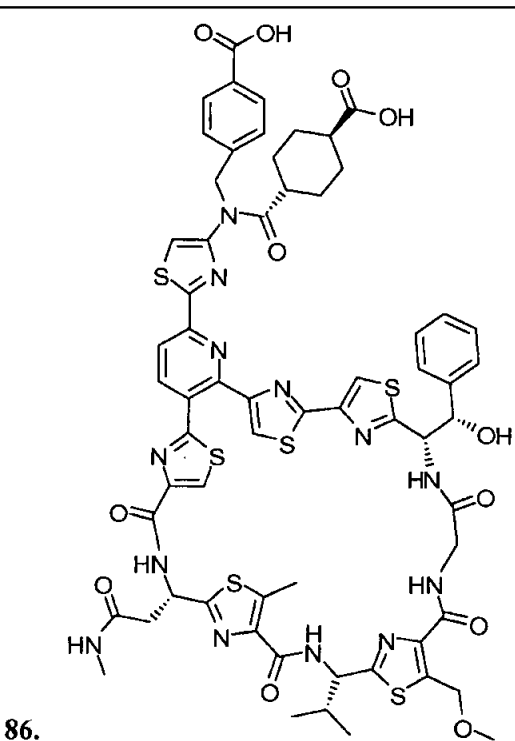
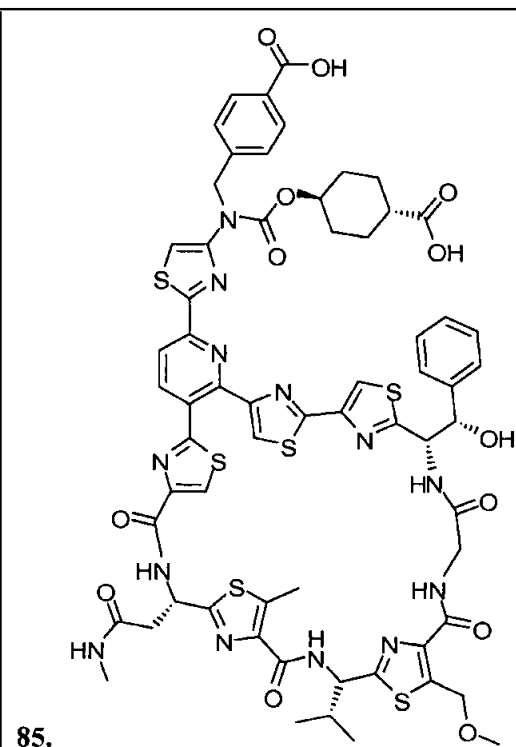
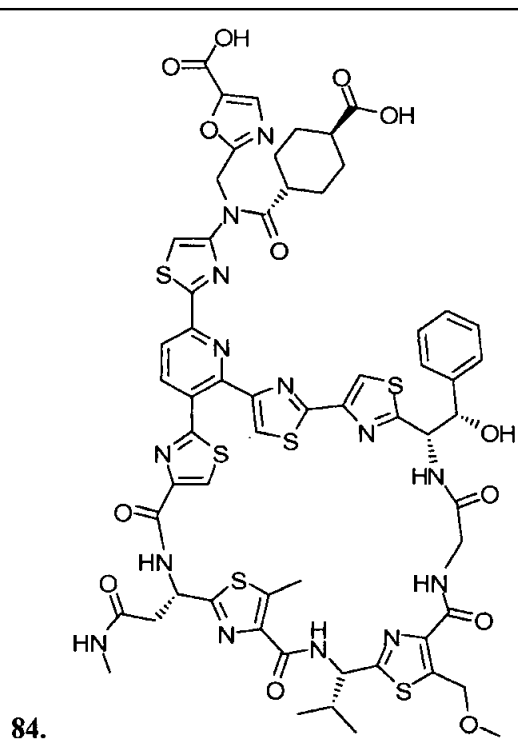
43



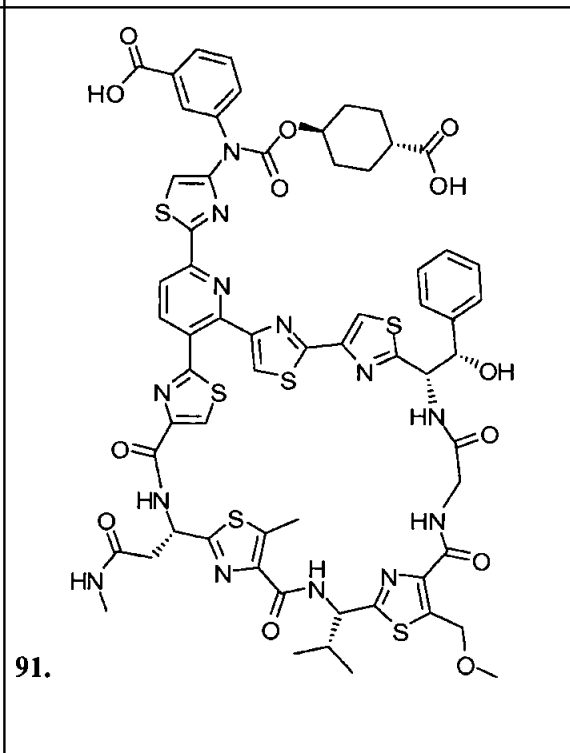
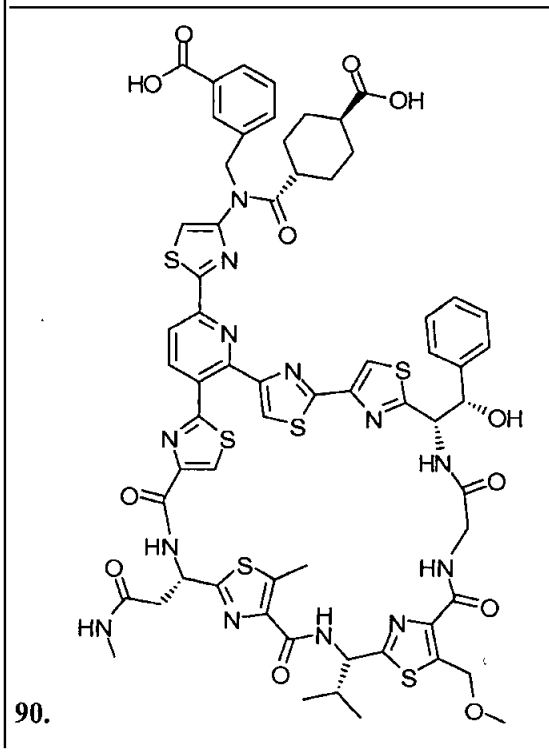
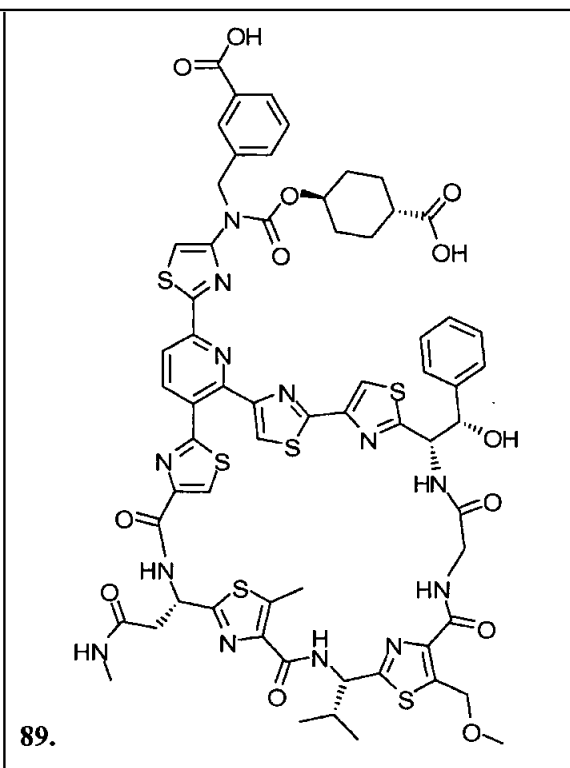
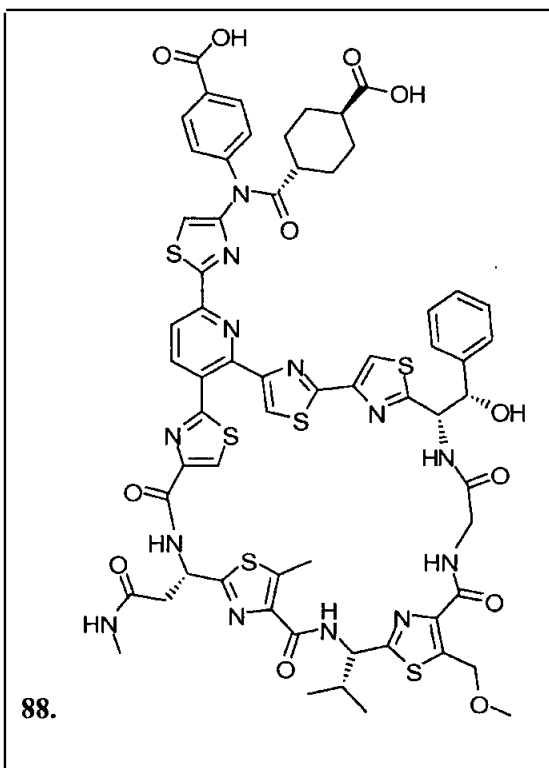
44



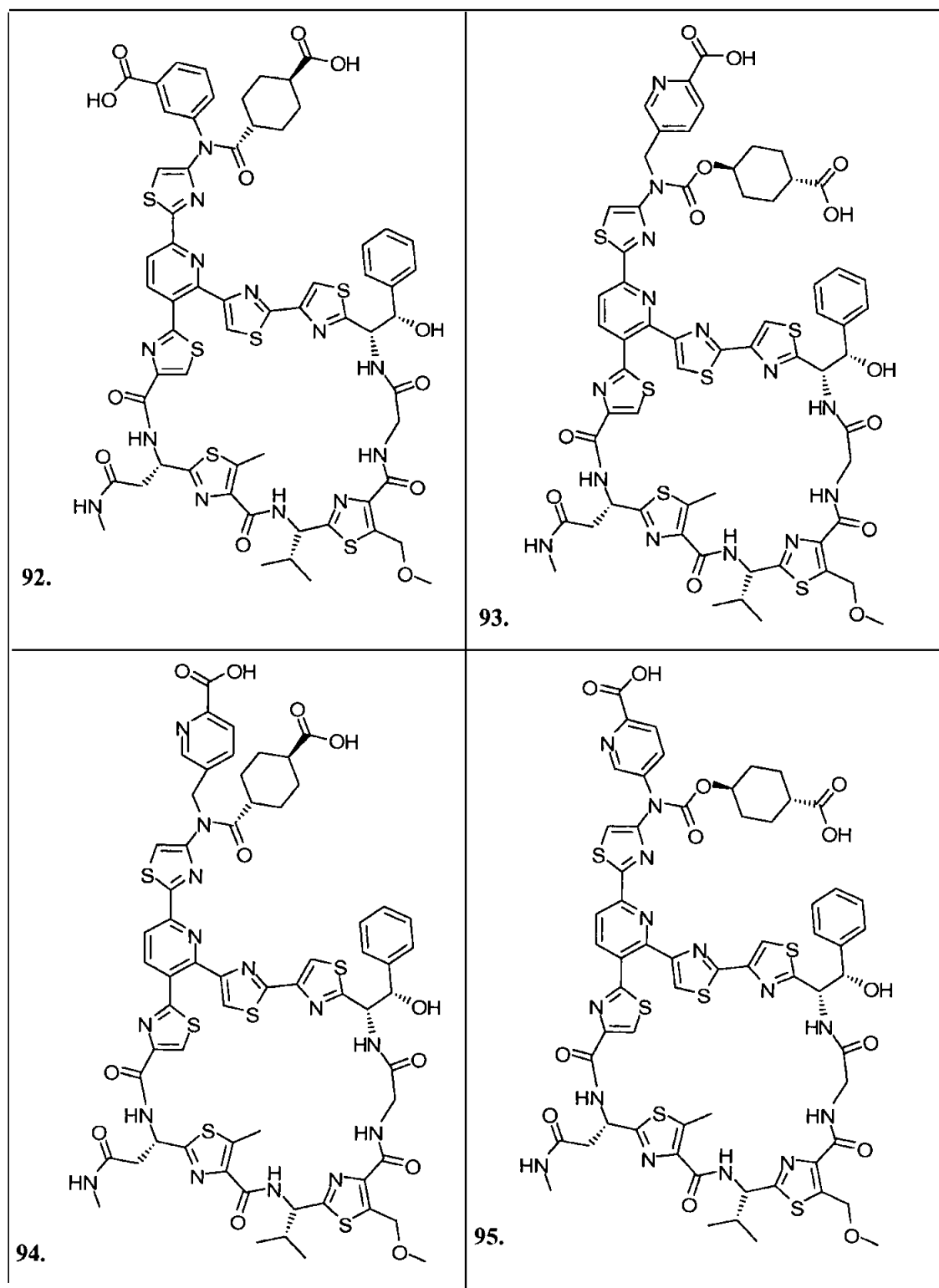




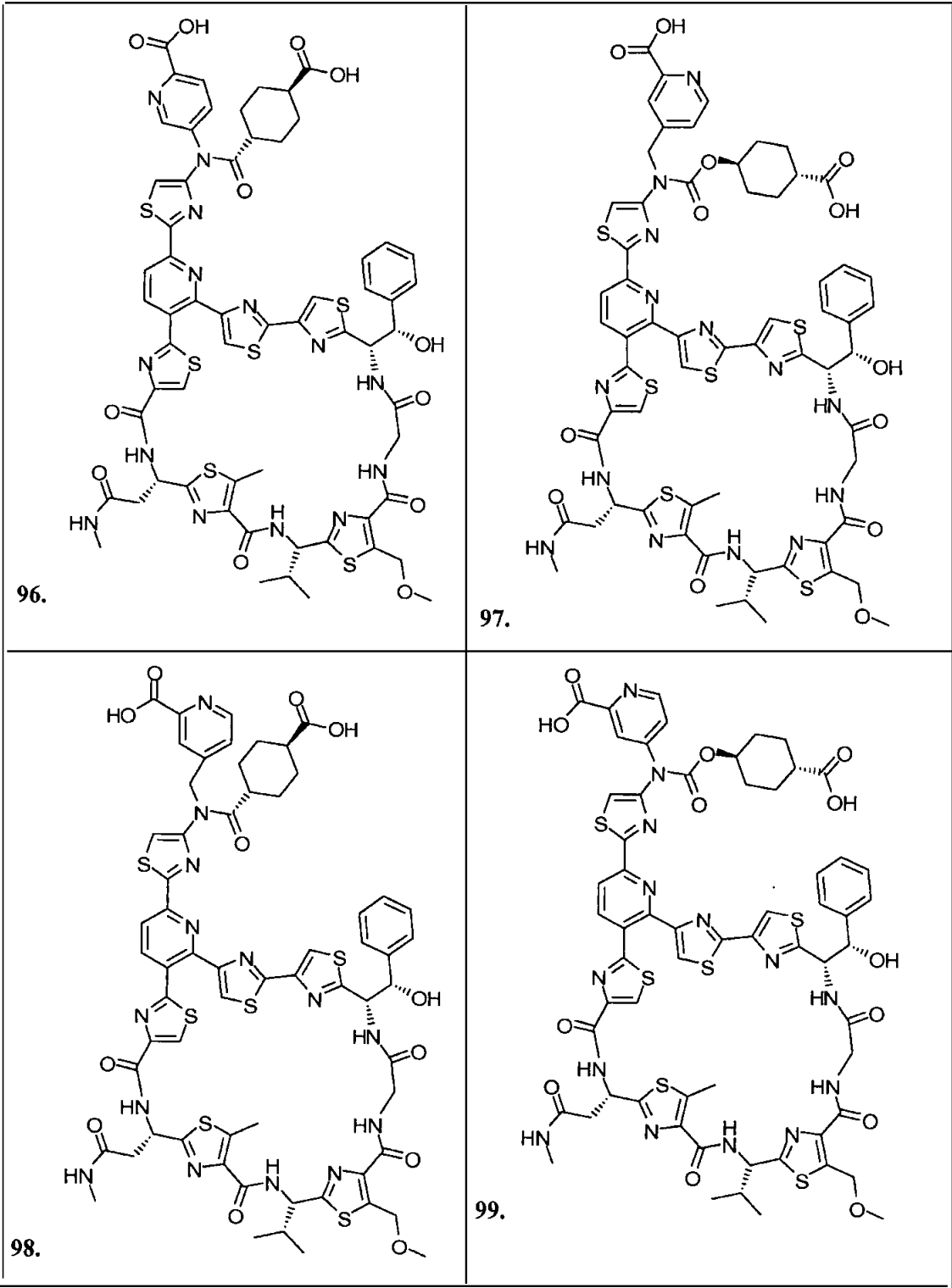
Handwritten signature



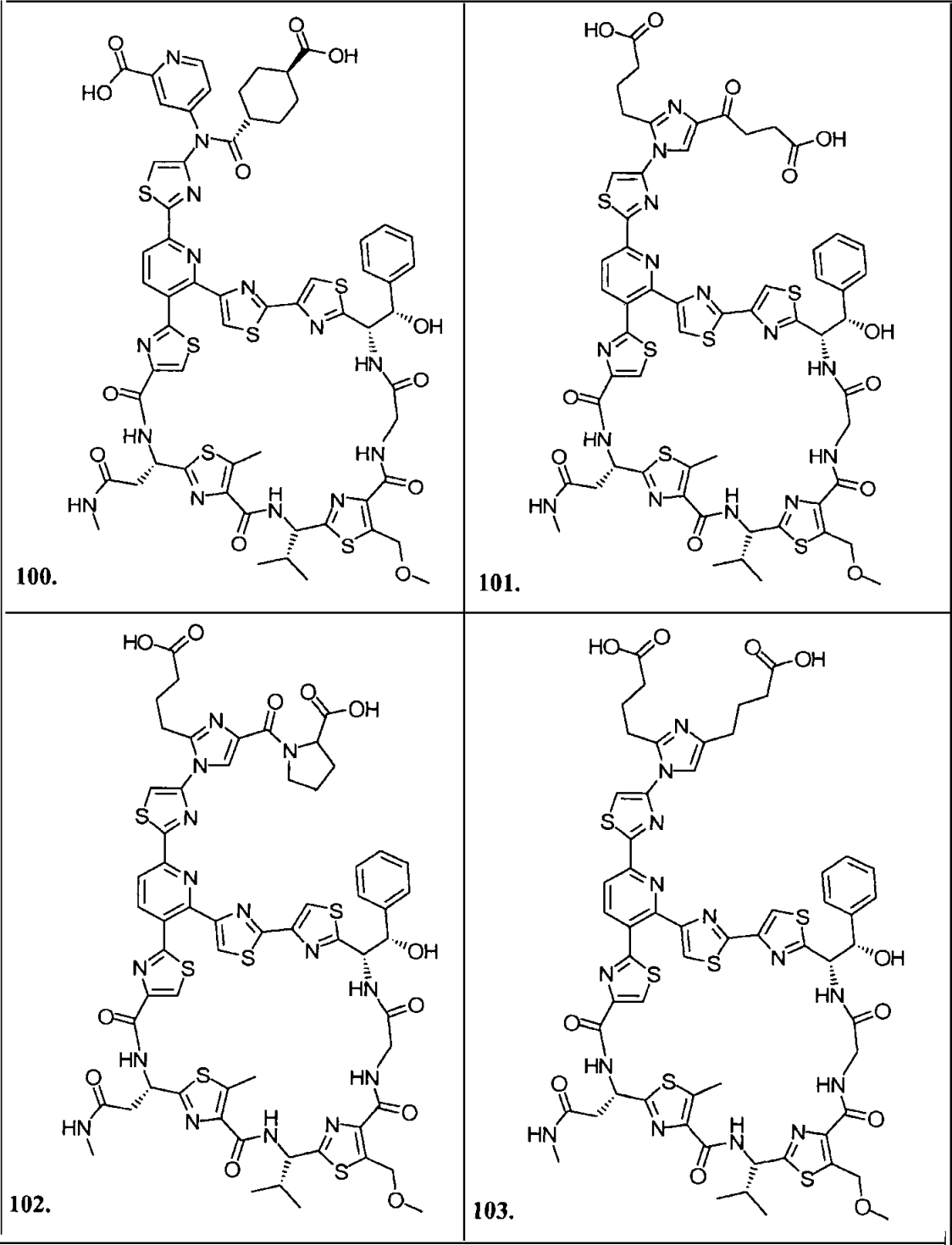
48

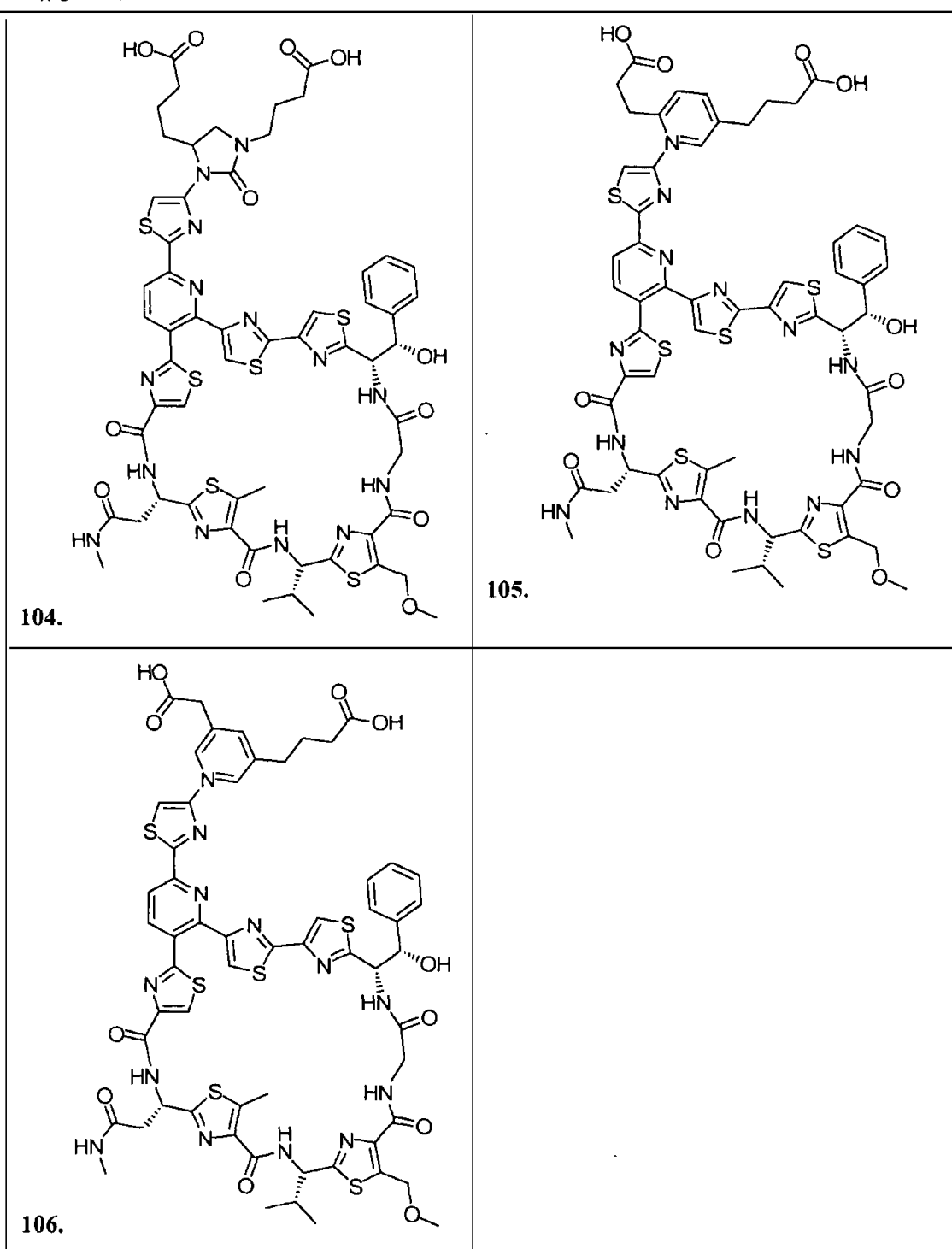


49



30





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.

5 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

5 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

10 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*,

15 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*,

20 *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*

25 *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 dacryocystitis related to infection by *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S.*

30 *pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, or *Listeria* spp.; disseminated *Mycobacterium 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

35 *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
- 5 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
- 10 *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
- 15 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., *Porphfyromonas* spp., *Campylobacter* spp.,
- 20 *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,
- 25 (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,
- 30 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 in immunosuppressed patients, such as patients receiving cancer chemotherapy, or organ transplant patients and chronic
- 35 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
5 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
10 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.

15 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.

20 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.

25 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.
30 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.*,
35 inhibition of proliferation of a bacterium, or of any other bacterial infection.

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, II, III, IV and V, as well as Table A and Table B (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, II, III, IV and V, as well as Table A and Table B (including pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as enantiomers, stereoisomers,

cb

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 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 C_1 - C_4 -alkyl includes, but is not limited to, methyl, ethyl, propyl, butyl, isopropyl, *tert*-butyl, isobutyl and *sec*-butyl. Moreover, the term C_{3-6} -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. " C_0 - C_n alkyl" refers to a single covalent bond (C_0) or an alkyl group having from 1 to n carbon atoms; for example " C_0 - C_4 alkyl" refers to a single covalent bond or a C_1 - C_4 alkyl group; " C_0 - C_8 alkyl" refers to a single covalent bond or a C_1 - C_8 alkyl group. In some instances, a substituent of an alkyl group is specifically indicated. For example, " C_1 - C_4 hydroxyalkyl" refers to a C_1 - C_4 alkyl group that has at least one hydroxy substituent.

"Alkylene" refers to a divalent alkyl group, as defined above. C_0 - C_4 alkylene is a single covalent bond or an alkylene group having from 1 to 4 carbon atoms; and C_0 - C_6 alkylene is a single covalent bond or an alkylene group having from 1 to 6 carbon atoms. "Alkenylene" and "Alkynylene" refer to divalent alkenyl and alkynyl groups respectively, as defined above.

A "cycloalkyl" is a group that comprises one or more saturated and/or partially saturated rings in which all ring members are carbon, such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, adamantyl, decahydro-naphthalenyl, octahydro-indenyl, and partially saturated variants of the foregoing, such as cyclohexenyl. Cycloalkyl groups do not comprise an aromatic ring or a heterocyclic ring. Certain cycloalkyl groups are C_3 - C_8 cycloalkyl, in which the group contains a single ring with from 3 to 8 ring members. A " $(C_3$ - C_8 cycloalkyl) C_0 - C_4 alkyl" is a C_3 - C_8 cycloalkyl group linked via a single covalent bond or a C_1 - C_4 alkylene group. In certain aspects, C_{3-6} -cycloalkyl groups are substituted one or more times (or preferably between one and five times) with substituents independently selected from a halogen atom, aryl, heteroaryl, trihalomethyl, C_{1-4} -alkoxy or C_{1-4} -alkyl.

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, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfenyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, morpholino, phenol, benzyl, phenyl, piperizine, 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.*, phenoxyalkyl), arylacetamidoyl, alkylaryl, heteroaralkyl, alkylcarbonyl and arylcarbonyl or other such acyl group, heteroarylcarbonyl, or heteroaryl group, (CR'R'')₀₋₃NR'R'' (*e.g.*, -NH₂), (CR'R'')₀₋₃CN (*e.g.*, -CN), -NO₂, halogen (*e.g.*, -F, -Cl, -Br, or -I), (CR'R'')₀₋₃C(halogen)₃ (*e.g.*, -CF₃), (CR'R'')₀₋₃CH(halogen)₂, (CR'R'')₀₋₃CH₂(halogen), (CR'R'')₀₋₃CONR'R'', (CR'R'')₀₋₃(CNH)NR'R'', (CR'R'')₀₋₃S(O)₁₋₂NR'R'', (CR'R'')₀₋₃CHO, (CR'R'')₀₋₃O(CR'R'')₀₋₃H, (CR'R'')₀₋₃S(O)₀₋₃R' (*e.g.*, -SO₃H, -OSO₃H), (CR'R'')₀₋₃O(CR'R'')₀₋₃H (*e.g.*, -CH₂OCH₃ and -OCH₃), (CR'R'')₀₋₃S(CR'R'')₀₋₃H (*e.g.*, -SH and -SCH₃), (CR'R'')₀₋₃OH (*e.g.*, -OH), (CR'R'')₀₋₃COR', (CR'R'')₀₋₃(substituted or unsubstituted phenyl), (CR'R'')₀₋₃(C₃-C₈ cycloalkyl), (CR'R'')₀₋₃CO₂R' (*e.g.*, -CO₂H), or (CR'R'')₀₋₃OR' group, or the side chain of any naturally occurring amino acid; wherein R' and R'' are each independently hydrogen, a C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, or aryl group. Such substituents can include, for example, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato,

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, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, or an aromatic or heteroaromatic moiety, and any combination thereof. In certain embodiments, a carbonyl moiety (C=O) may be further derivatized with an oxime moiety, *e.g.*, an aldehyde moiety may be derivatized as its oxime (-C=N-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.*, C₂-C₆ for straight chain, C₃-C₆ 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 C₂-C₆ includes alkenyl groups containing 2 to 6 carbon atoms.

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, aryloxy carbonyloxy, 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.

5 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,
10 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
15 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, aryloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonate, phosphinate, cyano, amino (including
20 alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylaryl amino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonate, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

25 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,"
30 "alkylaryl amino," "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
35 least one or two aryl groups, respectively. The term "alkylaryl amino," "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,” “arylaminoalkyl,” “alkylcarbonylamino,” “alkenylcarbonylamino,” “alkynylcarbonylamino,” and “arylcabonylamino” 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, aryloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, alkylamino, arylamino, alkylaminocarbonyl, alkenylaminocarbonyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkylcarbonyl, 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, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonate, 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 tetrathydro 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, indolazinyl, 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, azetidiny, 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, dihydroazetidiny, 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 hydrogen atoms are replaced by for example, alkyl groups, alkynyl groups, halogens, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxy carbonyloxy, 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 urcido), 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 urcido 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, aryloxy carbonyloxy, 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

13

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

5 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 bond to the carbon of the carbonyl group (*e.g.*, also referred to as a "carbamate"). Furthermore, aminocarbonylamino groups (*e.g.*, ureas) are also include as well as other combinations of carbonyl groups bound to heteroatoms (*e.g.*,

10 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,

15 "thiocarbonyl" moieties include aminothiocabonyl, 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), aminothiocabonylamino 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

20 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.

25

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

30 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⁻.

35

"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.*, 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, 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, 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, 2*H*-tetrazole, 3*H*-tetrazole, 4*H*-tetrazole and 5*H*-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 subject. The effective amount can vary depending on such

5 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.

10 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

15 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

20 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

25 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,

30 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

35 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
5 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
10 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
15 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, ,
20 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
25 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
30 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
35 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, 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

64

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 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.

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 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
5 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
10 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,
15 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.

20 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
25 the absence or, 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
30 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.

35 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.

5 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 alkanooates, 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-
10 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 alkanooic acid anhydrides, for example acetic anhydride, cyclic, linear or branched hydrocarbons, such as cyclohexane, hexane or
15 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
20 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
25 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.

Prodrugs

 This invention also encompasses pharmaceutical compositions containing, and methods of treating bacterial infections through administering, pharmaceutically acceptable
30 prodrugs of compounds of the 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
35 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 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.

10 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),
15 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, dapsone,
20 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,
25 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 pharmitex, CS-87, penciclovir, famciclovir, acyclovir, cytofovir, ganciclovir, dextran sulfate, D-penicillamine trisodium phosphonate, fusidic
30 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
35 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,

5 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
10 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
15 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,
20 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 synthesize the compounds of the present invention are either commercially available or can be produced by organic synthesis methods known to one
25 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.

EXAMPLES

30 **Definitions**

A, Å	Angstrom
ACN	acetonitrile
AcOH	acetic acid



	aq	aqueous
	bnBr	benzylbromide
	boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
	C	Celsius
5	cat.	catalytic
	CDI	carbonyldiimidazole
	CSA	camphorsulfonic acid
	conc.	concentrated
	C ₂ CO ₃	cesium carbonate
10	Da	Daltons
	deg	degrees
	DIBAL, DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride
	DIPEA	diisopropylethylamine
	DIPC	N,N'-diisopropylcarbodiimide
15	DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
	DMI	1,3 dimethyl-2-imidazolidinone
	DMP	Dess-Martin periodinane
	DCC	<i>N,N</i> -dicyclohexylcarbodiimide
	DCE	dichloroethane
20	DCM	dichloromethane
	DMAP	4-dimethylaminopyridine
	DMSO	dimethylsulfoxide
	EtOAc	ethyl acetate
	EtOH	ethanol
25	eq	equivalents
	g	gas



	Grubbs II	1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-(imidazolidinylidene)(dichlorophenylmethylene)(tricyclohexylphosphine)ruthenium
	h	hours
5	HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate
	HMPA	hexamethylphosphoramide
	hep	heptane
	HCl	hydrochloric acid
10	inh.	inhibition
	imid.	Imidazole
	K	Kelvin
	KHMDS	potassium hexamethyldisilylazide
	K ₂ CO ₃	potassium carbonate
15	LDA	lithiumdiisopropylamine
	LiBH ₄	lithium borohydride
	LHMDS	lithiumhexamethyldisilylazide
	LC	liquid chromatography
	LC/MS	liquid chromatography mass spectrum
20	M	molar
	MeCN	acetonitrile
	MeOH	methanol
	MgSO ₄	magnesium sulfate
	MHz	megahertz
25	min	minutes
	mol. sieves	molecular sieves
	NaBH ₄	sodium borohydride
	N	normal



	NMR	nuclear magnetic resonance
	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;
5		AVERAGE MW = 750
	PS	polystyrene
	Py	pyridine
	PPM	parts per million
	RP	reverse phase
10	RT	room temperature
	R _t	retention time
	s	solid
	sat.	saturated
	TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
15	TMS	trimethylsilyl
	TBAF	tetrabutylammonium fluoride
	TBTU	<i>O</i> -benzotriazol-1-yl- <i>N, N, N', N'</i> -tetramethyluronium tetrafluoroborate
	TLC	thin-layer chromatography
20	TEA	triethylamine
	TFA	trifluoroacetic acid
	THF	tetrahydrofuran
	h	hours
	min	minutes
25	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 unless otherwise noted. Chemical shifts are reported in ppm 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.

10 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, 3 cm x 33 mm x 3.0 μ m, 40 deg C.

15 Method 6: GENERAL LC/MS method with neutral mobile phase (5 mM NH₄⁺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/H₂O in 2 min (2 mL/min), 2 μ L injection. Column: Inertsil ODS3 C-18, 3 cm x 33 mm x 3.0 μ m, 40 deg C.

20 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/H₂O in 2 min (2 mL/min), 2 μ L injection. Column: Inertsil C8-3, 3 cm x 33 mm x 3.0 μ m, 40 deg C.

25 Method 8: LC/MS method for NON-POLAR (greasy) compounds with neutral mobile phase (5mM NH₄⁺HCOO⁻) and fast (40-90%) gradient. Electrospray mass spectra (+) and (-), DAD-UV chromatogram 200-400nm, scan range 120-1500 Da. Gradient: 40-90% MeCN/H₂O in 2 min (2 mL/min), 2 μ L injection. Column: Inertsil C8-3, 3.0 cm x 33 mm x 3.0 μ m, 40 deg C.

30 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/H₂O in 2 min (2 mL/min), 2 μ L injection. Column: Inertsil C8-3, 3.0 cm x 33 mm x 3.0 μ m, 40 deg C.

Method 10: LC/MS method with broad range (5-95%) gradient with neutral mobile phase (5 mM NH₄⁺HCOO⁻). Electrospray mass spectra (+) and (-), DAD-UV chromatogram 200-400

nm, scan range 120-1500 Da. Gradient: 5-95% MeCN/H₂O in 2 min (2 mL/min), 2 µL injection. Column: Inertsil C8-3, 3 cm x 433 mm 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/H₂O in 2 min (2 mL/min), 2 µL injection. Column: Inertsil ODS3 (C-18, 3 cm x 33 mm x 3.0 µm, 40 degree C.)

Method 12: LC/MS method for POLAR compounds with neutral mobile phase (5mM NH₄⁺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/H₂O in 2 min (2 mL/min), 2 µL injection. Column: Inertsil ODS-3 (C-18, 3 cm x 33 mm x 3.0 µm, 40 deg C.

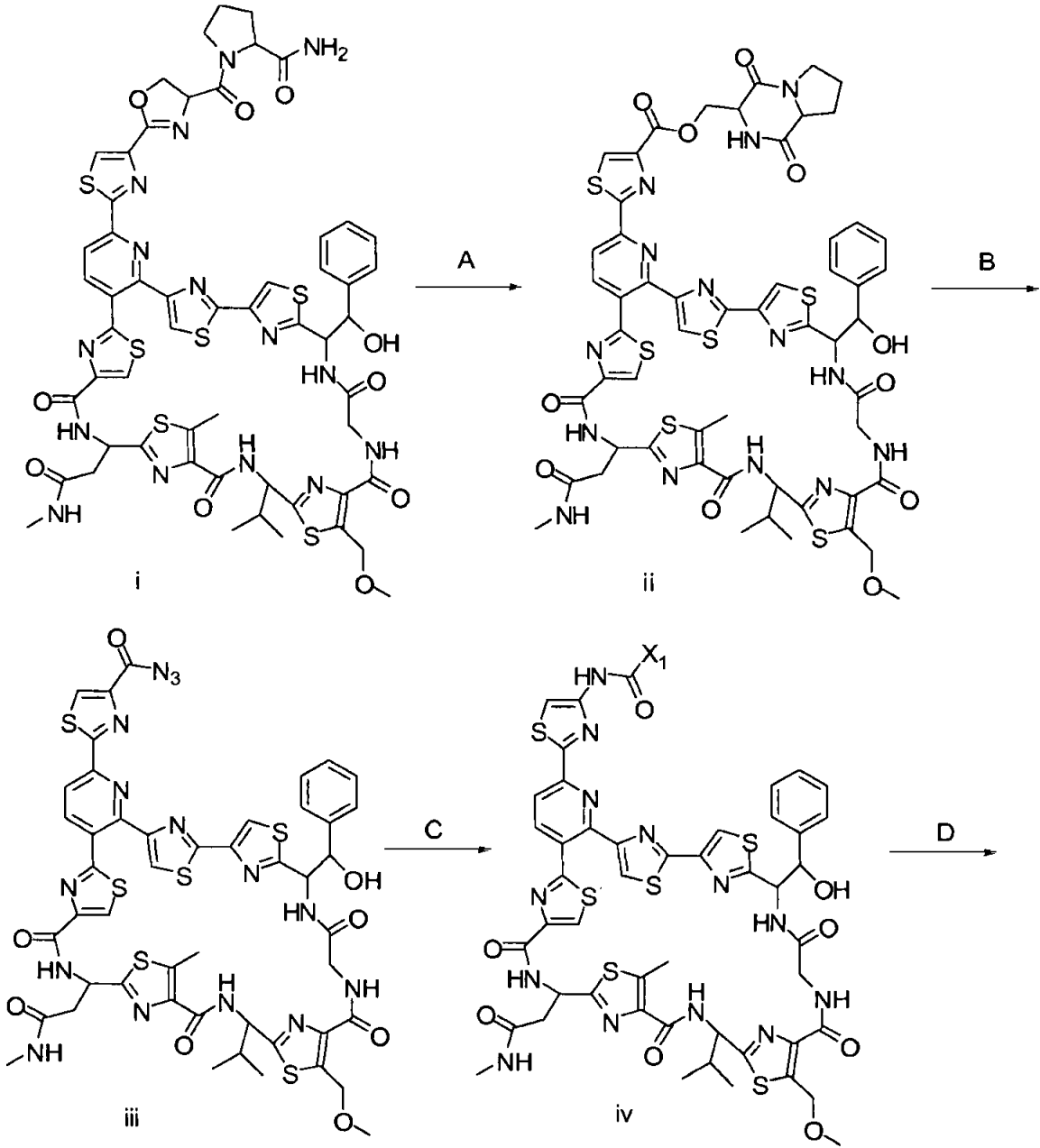
Method 13: Compounds are analyzed on an Inertsil ODS-3 column (C8, 30mm x 3.0 mm, 3.0 µm) with a 2 min gradient elution (5-90% acetonitrile/H₂O/5 mM ammonium formate) and a flow rate of 2 mL/min.

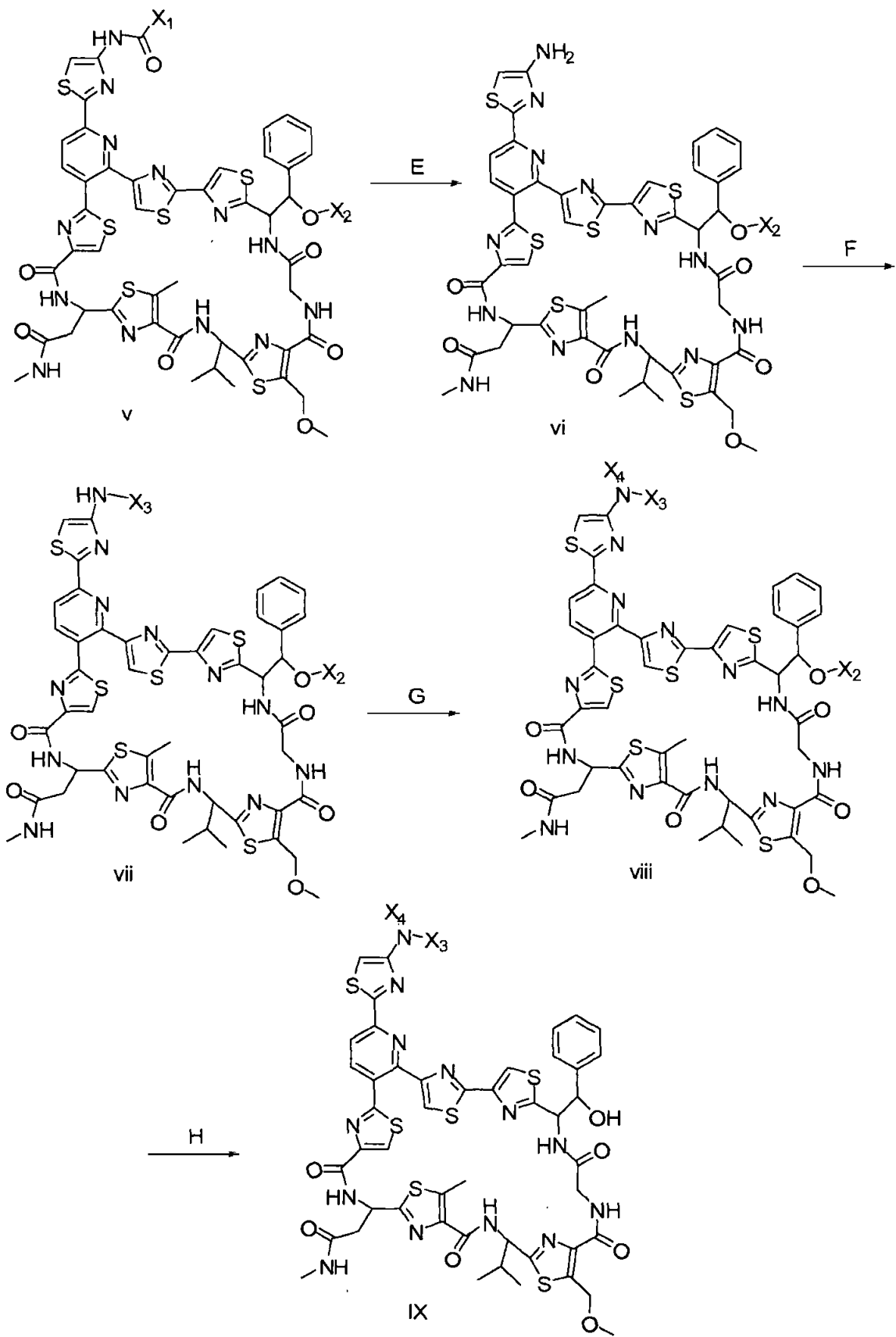
Method 14: Compounds are analyzed on an Inertsil ODS-3 column (C8, 30mm x 3.0 mm, 3.0 µm) with a 2 min gradient elution (5-90% acetonitrile/H₂O/0.1% formic acid) and a flow rate of 2 mL/min.

HPLC purification utilizes a C8 or C18 column (30 x 100mm, 5 µm, brand: Sunfire or XTerra) and is performed with an appropriate gradient using 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 are as follows: column: Atlantis C18 (Waters, Inc.), 15 cm x 4.6 mm x 5 µm; column temperature: ambient; flow rate: 1.4 mL/min; injection volume: 3.0 µL; 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:

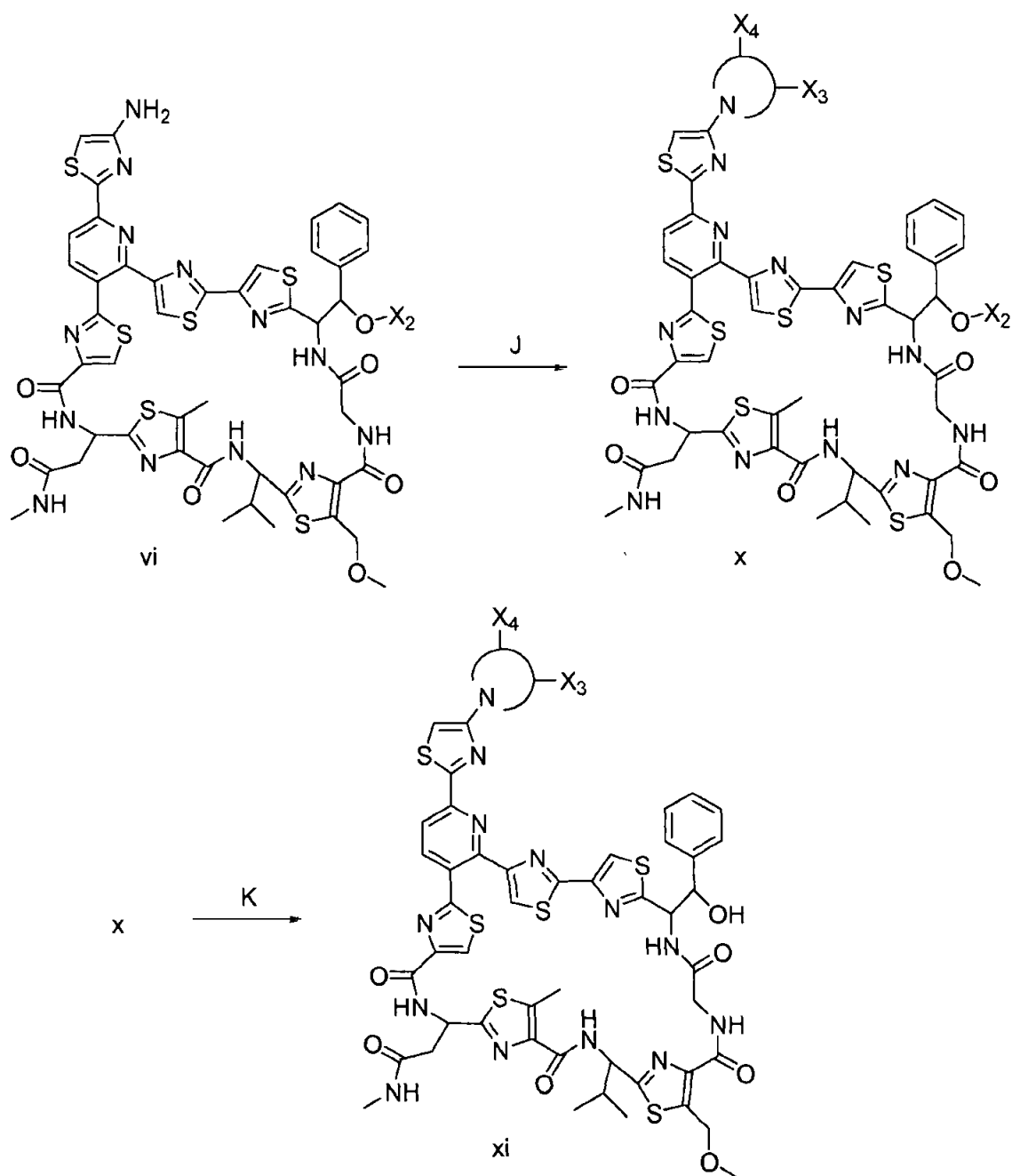




The compound of general formula (i) may be prepared via synthetic methods well known to those skilled in the art, or alternatively isolated from a fermentation broth. See, for example,

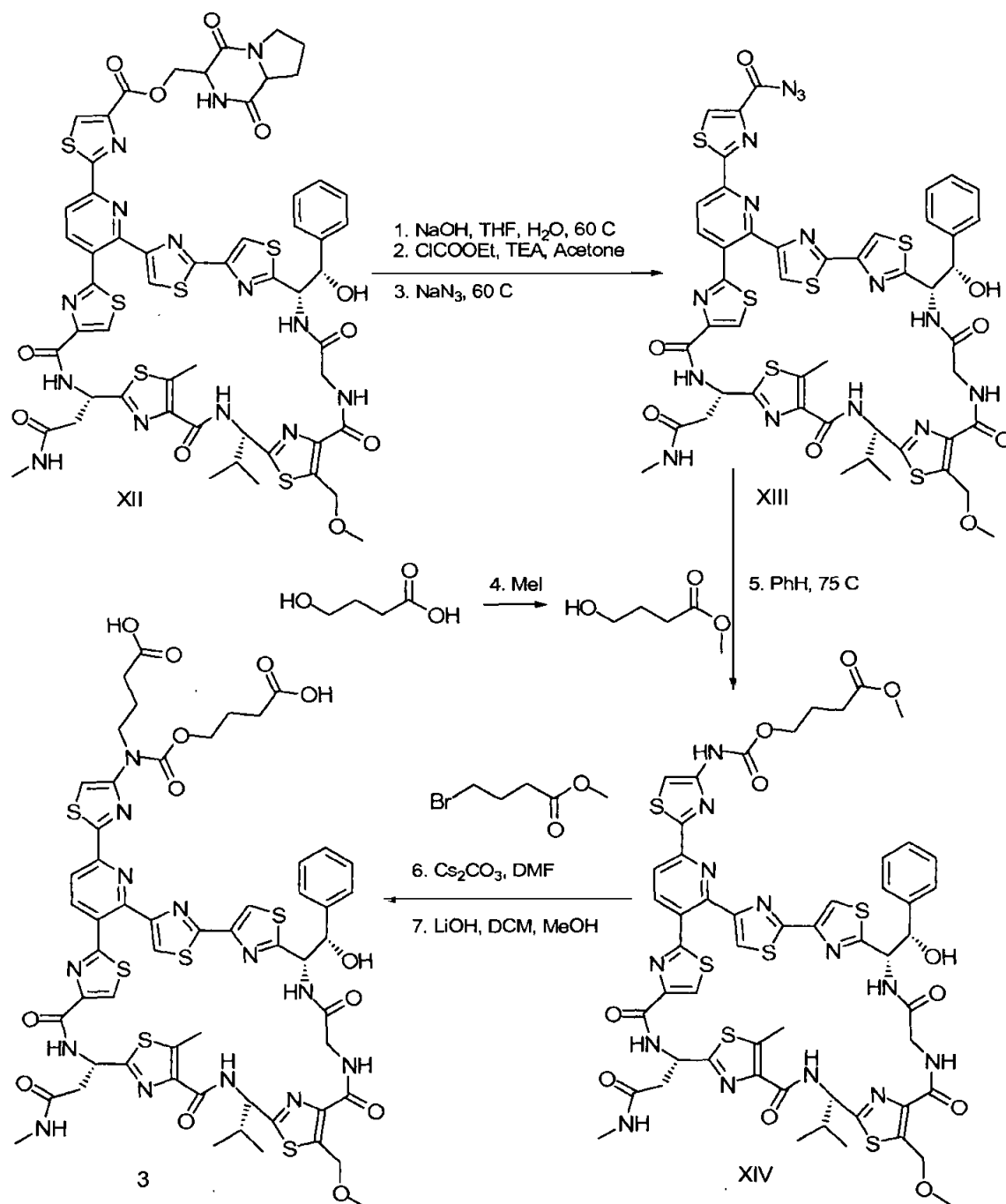
U.S. Patent 5,202,241. The compound of general structural formula (ii) may be prepared by process A by the acid or base mediated rearrangement of compound (i) in the presence of water and a suitable acid or base. The compound of general formula (iii) may be prepared in process B from (ii) directly via reaction with azide or alternatively through a multi step process which includes removal of the ester functionality through hydrolysis with a suitable base or acid, activation of the carboxylic acid moiety using a suitable activation agent, and reaction with a suitable reagent such as azide. Azides represented by formula (iii) are known in the art and are readily synthesized by standard procedures commonly employed in the art. The compound of general formula (iv) may be prepared by reaction of the azide (iii) with a nucleophile, alcohol, amine, or protecting group (X₁). 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). The compound of general structural formula (v) may be prepared by reacting compound (iv) with a reactive reagent such as an electrophile, alkylating agent, acylating agent, or protecting group (X₂) to afford compound (v). The compound of general structure (vi) can be prepared by reacting compound (v) with acid, base, a nucleophile, or electrophile to remove the protecting group (X₁). The compound of general structure (vii) can be prepared by reacting compound (vi) with a suitable electrophile, alkylating agent, or acylating agent (X₃). The compound of general structure (viii) can be prepared by reacting compound (vii) with a suitable electrophile, alkylating agent, or acylating agent (X₄). The compound of general structure (ix) can be prepared by reacting compound (viii) with acid, base, a nucleophile, or electrophile to remove any remaining protecting groups. Alternatively, any of these steps (A-H) may be performed in a different order, or with some steps removed or slightly altered, which is obvious to those skilled in the art.

General Scheme 2:



Intermediate **vi** can also be cyclized to form a heterocycle or heteroaromatic ring according to process **J** through an alkylation, acylation, cyclization, transition metal-mediated coupling, or condensation which may be acid or base catalyzed to form **x**. Compound **x** can be further
5 derivitized through alkylation, acylation, transition metal-mediated coupling, etc. and the protecting groups removed through process **K** to provide **xi**.

Example 1: Preparation of Diacid **3** of Table A:

Scheme 3: Preparation of Diacid Compound 3 of Table A:**Steps 1-3:**

To a solution of **XII** (3.1 g, 2.4 mmol) in (CH₃)₂CO (350 mL) and H₂O (40 mL), is added NaOH crystals (0.192 g, 4.8 mmol). The reaction mixture is sonicated and stirred at 22 °C for 1 hour (LC/MS: *m/z* [M+H]⁺ 1125, R_t = 1.12 min, method 1). The reaction mixture is then cooled to 0 °C and EtOCOCCl (17.8 mL, 192 mmol) is added *via* syringe. After stirring reaction mixture at 0 °C for 1.5 hours, the reaction shows the acyl carbonate intermediate (MS *m/z* 1197 [M + H]⁺). NaN₃ solid (6.3 g, 96 mmol) is added to the reaction mixture and

is stirred at 22 °C for 12 hours. 15 g of SiO₂ is added and all solvents are evaporated *in vacuo*. The solid is purified by flash chromatography, eluting with 100 % EtOAc to provide 3.4 g (quant yield), of a cream solid, **XIII**. MS *m/z* 1167 (M + H₂O).

Step 4:

5 To a solution of the acid sodium salt (8 g, 63 mmol) in DMF (100 mL) is added MeI (7.9 mL, 126 mmol) and reaction mixture is stirred for 5 days at 22 °C. The excess solvents are removed under reduced pressure. The residue is diluted with EtOAc and washed with aqueous brine solution. The organic layers are combined and dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to provide 6.2 g (83 %) of a yellow oil, 4-hydroxy-butyric acid methyl ester.

10 Step 5:

To a solution of **XIII** (3 g, 2.6 mmol) in PhMe (100 mL) is added 4-hydroxy-butyric acid methyl ester (1.2 g, 10.4 mmol) and the reaction mixture is stirred at 75 °C for 12 hours. 7 g of SiO₂ is added to the mix and the solvents are concentrated under reduced pressure. The solid is purified by flash chromatography, eluting with 100 % EtOAc to provide 3.82 g (quant. yield), of a yellow solid, **XIV**. MS *m/z* 1240 (M + H)⁺.

Step 6:

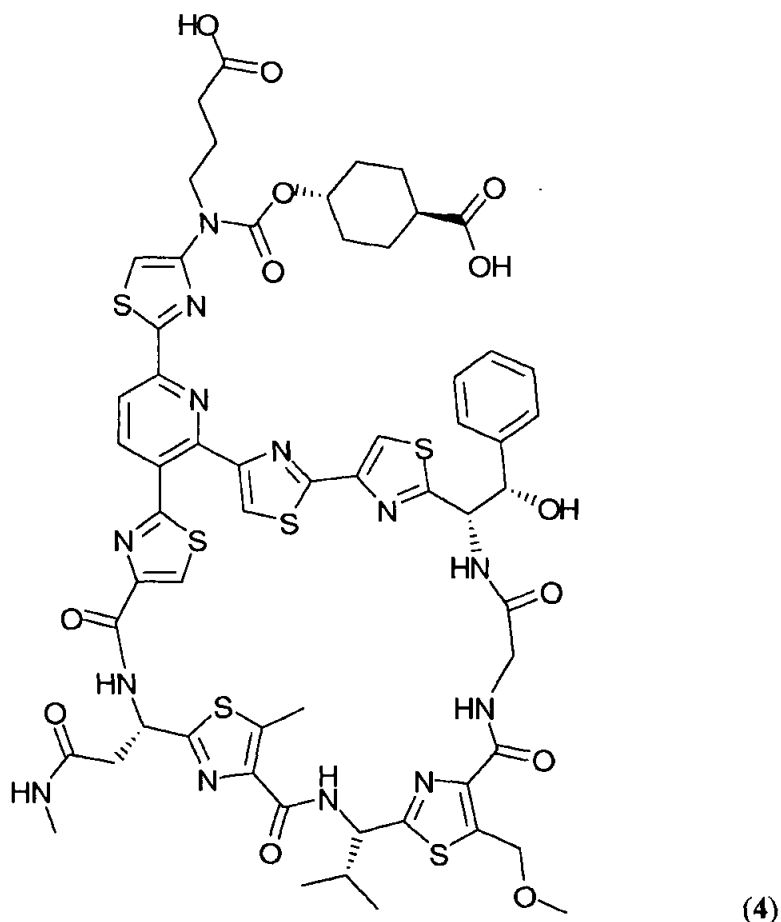
To a solution of **XIV** (1.8 g, 0.15 mmol) in DMF (50 mL), is added 4-bromo-butyric acid methyl ester (1 g, 0.87 mmol) and Cs₂CO₃ (800 mg, 0.48 mmol). The reaction is stirred at 22 °C for 48 hours. 5 g SiO₂ is added and all solvents are evaporated *in vacuo*. The solid is purified by flash chromatography, eluting with MeOH/DCM (0-10 %) to provide 1.5 g (75 %), of a yellow solid. MS *m/z* 1357 (M + H₂O).

Step 7:

To a solution of the diester (250 mg, 0.187 mmol) in MeOH (10 mL) and H₂O (2 mL) is added NaOH crystals (37 mg, 0.933 mmol) and the reaction mixture is stirred for 72 hours at 22 °C. 6 g of SiO₂ is added and the solvents are concentrated under reduced pressure. The solid is purified by flash chromatography, eluting with MeOH/DCM (5-10 %) then to 10 % MeOH/DCM with 1 % AcOH to provide 0.2 g of a yellow oil. The yellow oil is purified by Gilson HPLC eluting with ACN/H₂O (5-50 %) with 3 % n-propanol. Lyophilization for 12 h provides 4 mg (16 %) of a white solid, **3**. LC/MS: *m/z* 1329 [M+H₂O]⁺, method 1. LC: R_t = 8.84 min, HRMS (ES⁺) C₅₆H₅₇N₁₃O₁₃S₆: Calc.: 1312.2601 [M + H]⁺; Found: 1312.2637. ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz, 300 K) δ 9.047 (d, 1 H), 8.698 (d, 1 H), 8.683 (d, 1 H), 8.605 (s, 1 H), 8.459 (dd, 1 H), 8.381 (d, 1H), 8.265 (s, 1 H), 8.238 (d, 1 H), 7.758 (s, 1 H), 7.388 (m, 1 H), 7.361 (s, 1 H), 7.321 (m, 1 H), 7.289 (m, 1 H), 7.239 (m, 1 H), 6.06 (b, 1 H), 5.295 (m, 1 H), 5.237 (t, 1 H), 5.211 (dd, 1 H), 4.998 (d, 1 H), 4.979 (s, 2 H), 4.272-3.787 (dd, 2 H), 4.163 (t, 2 H), 4.007 (b, 2 H), 3.391 (s, 3 H), 2.717-

1.298 (dd, 2 H), 2.589 (s, 3 H), 2.479 (d, 3 H), 2.336 (t, 2 H), 2.303 (t, 2 H), 2.169 (m, 1 H), 1.900 (m, 2 H), 1.878 (m, 2 H), 0.881-0.846 (d, 3 H).

Example 2: Preparation of Diacid 4 of Table A:



5 Step 1:

To a suspension of acylazide (**XIII**, 0.600 g, 0.522 mmol) in toluene (20 mL) is added trans-4-hydroxy-cyclohexane carboxylic acid ethyl ester (0.134 g, 0.778 mmol) and the mixture is stirred at 80 °C for 5 h. The reaction is concentrated *in vacuo* and the crude product is purified by flash chromatography (MeOH/DCM) to yield 0.236 g (0.182 mmol, 35%) of the ester.

10 Step 2:

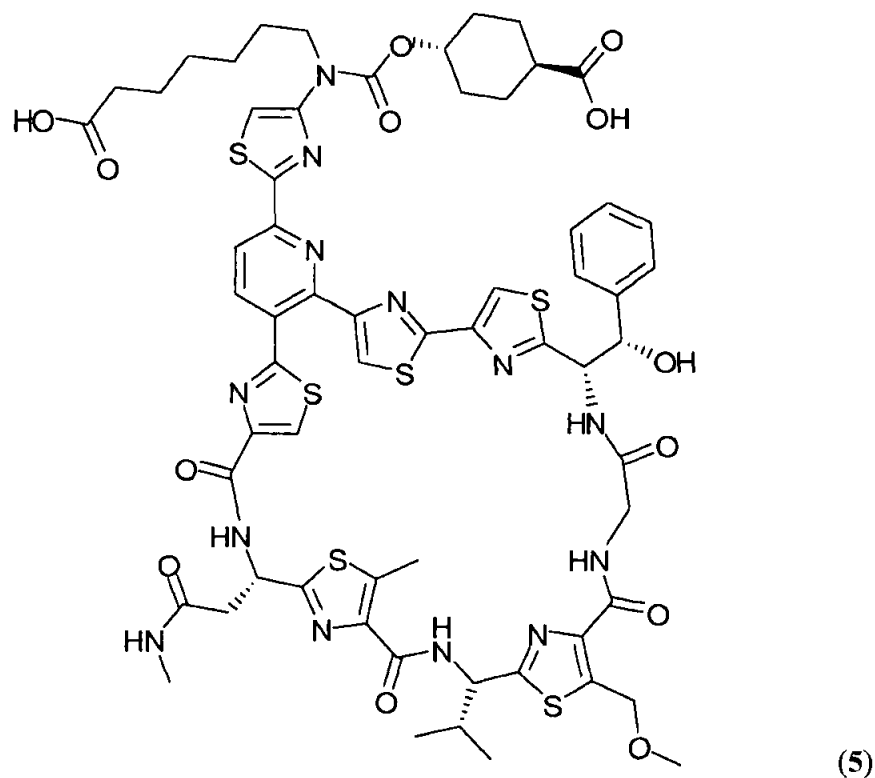
To a solution of the ester (125mg, 0.098 mmol) in DMF (0.8 mL), is added methyl 4-bromobutyrate (67uL, 0.588 mmol) and Cs₂CO₃ (112 mg, 0.341 mmol). The reaction is stirred at rt for 18 hours. The reaction mixture is concentrated, and the residue is purified by

15 flash chromatography, eluting with MeOH/DCM (0-10 %) to provide 100 mg (74.2 %), of a yellow solid, the diester. MS, *m/z* 1381 (M+H)⁺.

Step 3:

To a solution of the diester (180 mg, 0.130 mmol) in MeOH (3.6 mL) and THF (0.9 mL) is added 3 N NaOH (0.45 mL, 1.30 mmol) and the reaction mixture is stirred for 7 hours at rt. The reaction mixture is neutralized with solid NH₄Cl (70 mg, 1.30 mmol). The mixture is then concentrated under reduced pressure. The yellow solid is purified by Gilson HPLC eluting with ACN/H₂O with 0.1 % TFA (gradient elution: 30-80%). Lyophilization for 12 h provides 54 mg of light yellow solid, **4**. LC: R_t = 11.68 min; HRMS (ES⁺) C₅₉H₆₁N₁₃O₁₃S₆: Calc.: 1352.2914 [M+H]⁺; Found: 1352.2878.

Example 3, Preparation of Diacid 5 of Table A:



10 Step 1:

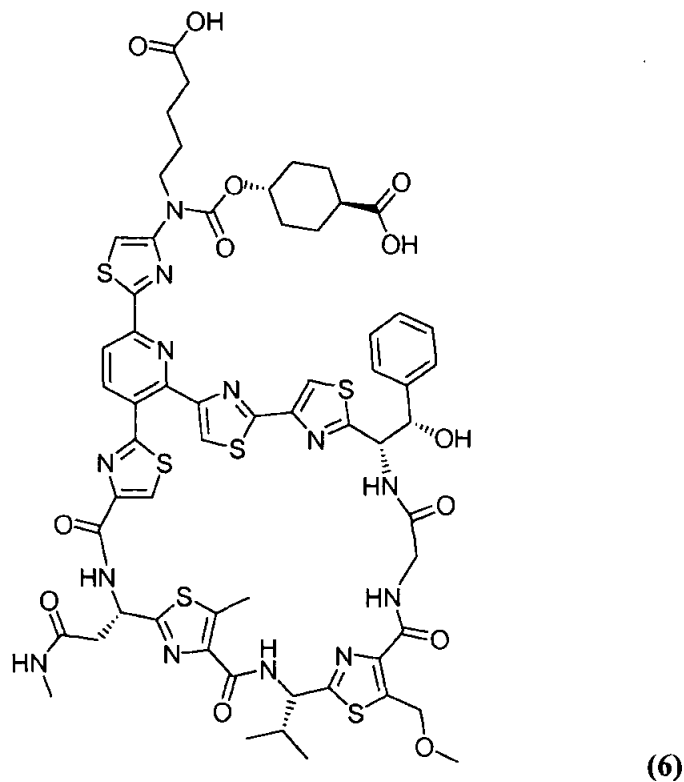
To a solution of the cyclohexyl ester (Example 2, step 1, 300 mg, 0.234 mmol) in DMF (2.1 mL), is added ethyl 7-bromo-heptanoate (282 μ L, 1.40 mmol) and Cs₂CO₃ (267 mg, 0.819 mmol). The reaction is stirred at rt for 18 hours. The reaction mixture is concentrated, and the residue is purified by flash chromatography, eluting with MeOH/DCM (0-10%) to provide 210 mg of diester. MS *m/z* 1437 (M+H)⁺.

Step 2:

To a solution of the diester (210 mg, 0.146 mmol) in MeOH (4.5 mL) and THF (1.5 mL) is added 3N NaOH (0.49 mL, 1.46 mmol) and the reaction mixture is stirred for 18 hours at rt. The reaction mixture is neutralized with solid NH₄Cl (81mg, 1.50 mmol), and is

concentrated under reduced pressure. The yellow solid is purified by Gilson HPLC eluting with ACN/H₂O with 0.1 % TFA (30-80 %). Lyophilization for 12 h provides 86 mg of light yellow solid, **5**. LC: R_t=12.82 min, HRMS (ES⁺) C₆₂H₆₇N₁₃O₁₃S₆: Calc.:1394.3384 [M + H]⁺; Found: 1394.3356.

5 Example 4, Preparation of Diacid 6 of Table A:



Compound **6** is prepared according to example 1 and scheme 3.

Step 1:

To a solution of **XIII** (1 g, 0.87 mmol) in dioxane (80 mL) is added *trans*-4-hydroxy cyclohexane carboxylic acid methyl ester (0.46 g, 2.9 mmol) and the reaction mixture is stirred at 80 °C for 4 h. SiO₂ is added to the mix and the solvents are concentrated under reduced pressure. The solid is purified by flash chromatography, eluting with 10% DCM/MeOH to provide 530 mg (47.7% yield), of a yellow solid, the urethane. MS *m/z* 1280 (M + H)⁺.

Step 2:

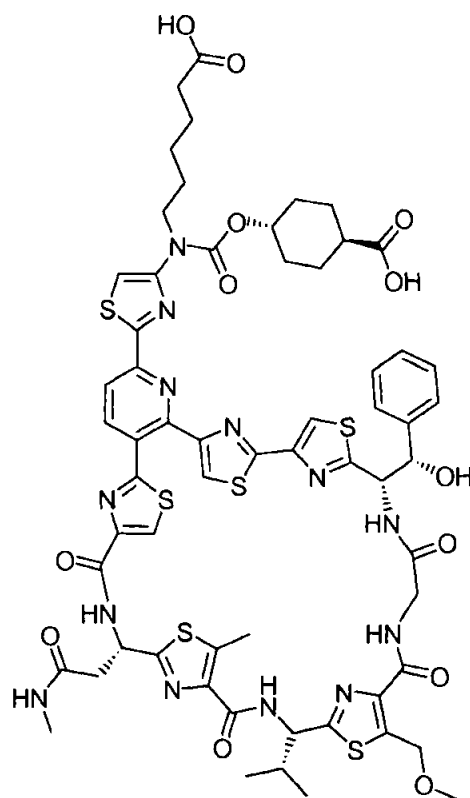
To a solution of the urethane (300 mg, 0.234 mmol) and Cs₂CO₃ (267 mg, 0.820 mmol) in DMF (2 mL), is added methyl 5-bromovalerate (0.20 mL, 1.404 mmol). The reaction is stirred at rt for 12 h, filtered and concentrated. The residue is purified by flash chromatography, eluting with MeOH/DCM (gradient: 0-10%) to provide 270 mg (82.5 %), of a yellow solid. MS *m/z* 1395 (M+H)⁺.

Step 3:

ypl

To a solution of the diester (270 mg, 0.194 mmol) in MeOH (6.5 mL) and THF (2.5 mL) is added 3 N NaOH (0.65 mg, 1.94 mmol) and the reaction mixture is stirred for 12 h at rt. The reaction is neutralized with NH₄Cl until pH = 6-7. The reaction is concentrated under vacuum. The residue is dissolved in DMF/H₂O, purified with HPLC (gradient elution MeCN/H₂O, 0.1% TFA modifier), and lyophilized for 12 h to provide 98.5 mg (37.2 %) of a light yellow solid, **6**. HRMS (ES⁺) C₆₀H₆₃N₁₃O₁₃S₆: Calc.: 1366.3071 [M + H]⁺; Found: 1366.3009. LC/MS: *m/z* [M + 2H]⁺ 1367, *R*_t = 1.41 min (method 14). ¹H NMR: (600MHz, DMSO-d₆) δ 9.132 (d, 1 H), 8.707 (d, 1 H), 8.681 (d, 1 H), 8.604 (s, 1 H), 8.465 (dd, 1 H), 8.387 (d, 1 H), 8.257 (s, 1 H), 8.217 (d, 1 H), 7.713 (s, 1 H), 7.394 (m, 1 H), 7.354 (s, 1 H), 7.322 (d, 2 H), 7.285 (t, 2 H), 7.235 (t, 1 H), 6.175 (b, 1 H), 5.294 (m, 1 H), 5.239 (t, 1 H), 5.213 (dd, 1 H), 5.007 (d, 1 H), 4.983 (d, 2 H), 4.666 (m, 1 H), 4.287-3.796 (dd, 2 H), 3.982 (b, 2 H), 3.392 (s, 3 H), 2.794-1.285 (dd, 2 H), 2.592 (s, 3 H), 2.479 (d, 3 H), 2.277 (t, 2 H), 2.256 (m, 1 H), 2.170 (m, 1 H), 2.010-1.476 (m, 4H), 1.931-1.476 (m, 4 H), 1.686 (m, 2 H), 1.575 (m, 2 H), 0.885 (d, 3 H), 0.848 (d, 3 H).

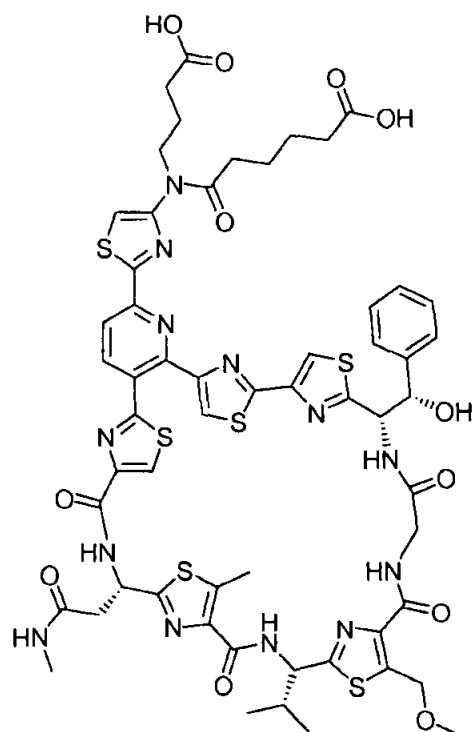
Example 5, Preparation of Diacid 7 of Table A:



(7)

Compound 7 is prepared according to the procedures described in example 2. LC/MS: *m/z* [M + 2H]⁺ 1381, *R*_t = 1.43 min (method 14).

Example 6, Preparation of Diacid 8 of Table A:

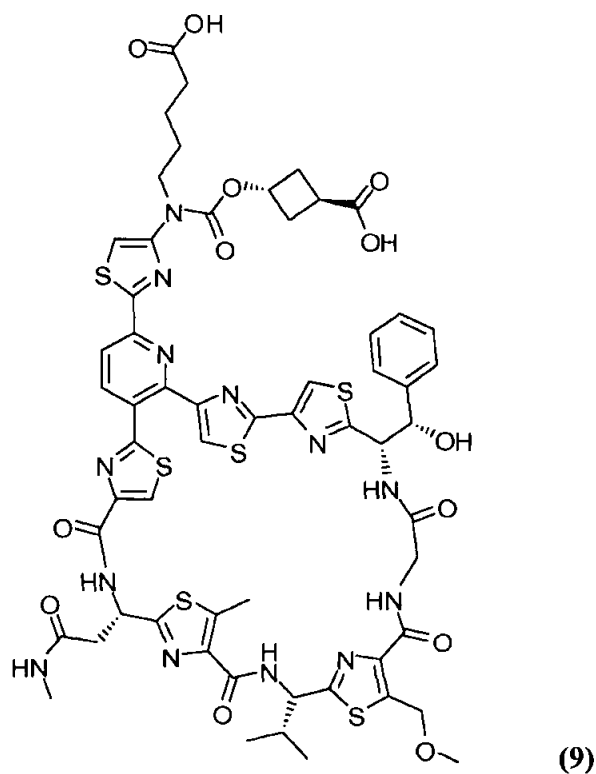


(8)

Compound **8** is prepared according to the procedures described in example 8. LC/MS: m/z $[M + H]^+$ 1310, R_t = 1.2 min (method 5). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 0.78 - 0.94 (m, 6 H) 1.22 - 1.32 (br, 1 H), 1.40-1.60 (br, 4 H), 1.70-1.85 (br, 2 H), 2.10-2.37 (m, 7 H),
5 2.48 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.65-2.78 (m, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.69-3.85 (m, 3 H), 4.21-4.35 (m, 1 H), 4.96-5.03 (br, 3 H), 5.17-5.35 (m, 3 H), 6.00-6.12 (br, 1 H), 7.22-7.44 (m, 7 H), 7.96 (s, 1 H), 8.20-8.31 (m, 2 H), 8.36-8.43 (m, 1 H), 8.43-8.51 (m, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.64-8.76 (m, 2 H), 9.05 (d, J = 7.71 Hz, 1 H), 11.87-12.22 (br, 2 H).

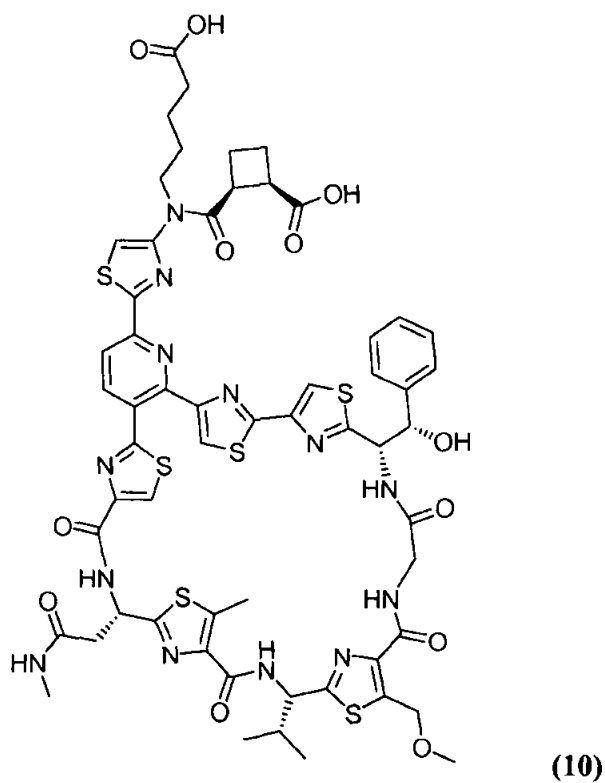
Example 7, Preparation of Diacid **9** of Table A:

ab



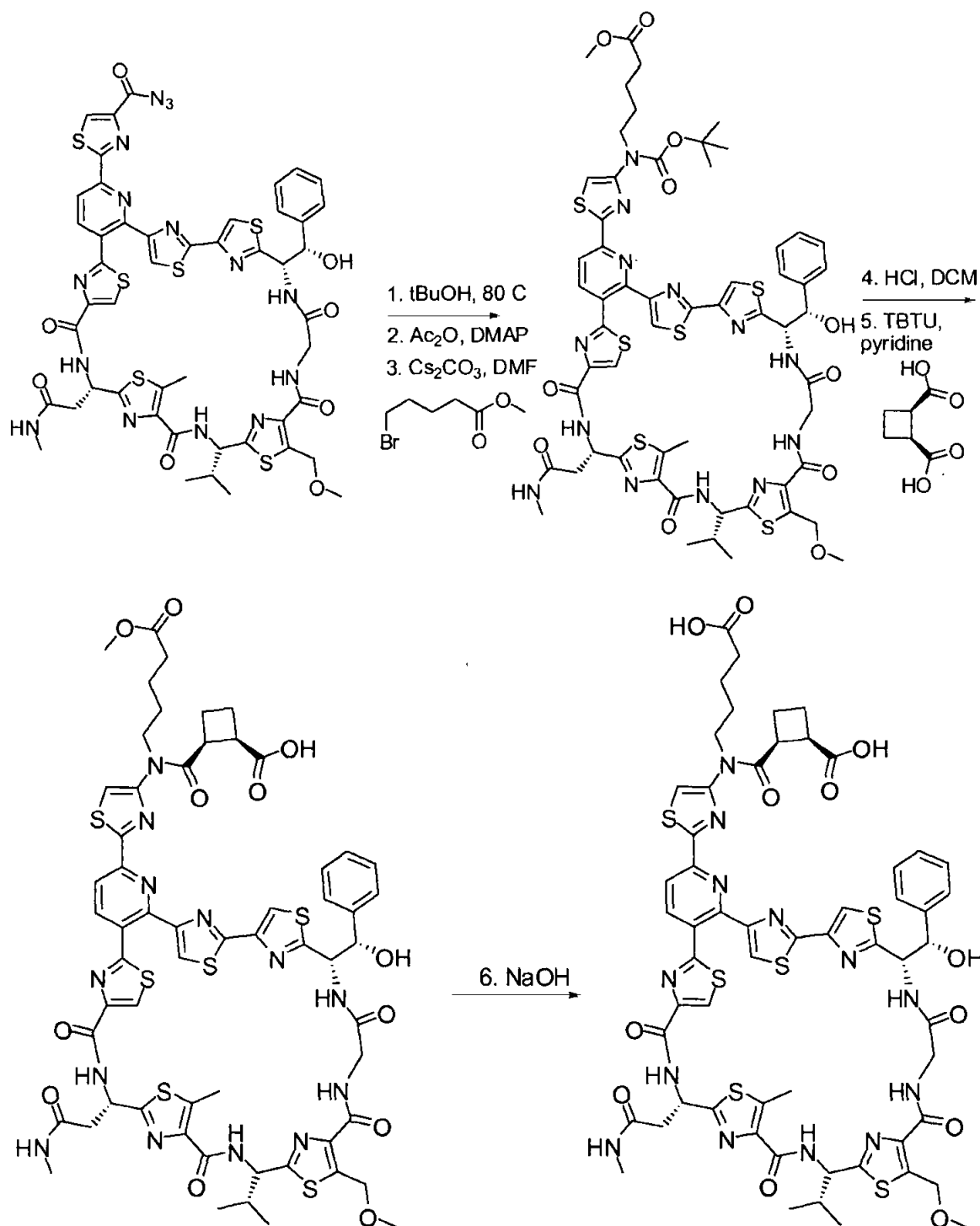
Compound 9 is prepared according to the procedures described in example 2. LC/MS: m/z $[M + H]^+$ 1338, $R_t = 1.3$ (method 5).

Example 8, Preparation of Diacid 10 of Table A:



5

Scheme 4:



Step 1:

- A suspension of acyl-azide (**XIII**, 920 mg) is heated (80 °C) in *t*-BuOH (100 g).
- 5 After 2 h complete dissolution occurs and after 12 h the reaction appears complete by LC/MS. The solution is concentrated directly onto SiO₂ and chromatographed (gradient elution: 50-70% EtOAc/hexanes) which affords 600 mg of the boc-amine, a white solid. LC/MS: *m/z* [M+H]⁺ 1196, R_t = 1.72 min, (method 1).

Step 2:

To a solution of the boc-amine (540 mg, 0.451 mmol) in DCM (250 mL) is added acetic anhydride (0.100 mL, 0.979 mmol), pyridine (1.0 mL, 12.4 mmol) and DMAP (20 mg, 0.169 mmol). The reaction is stirred for 3 h, concentrated directly onto SiO₂ and chromatographed (gradient elution: 50-70% EtOAc/hexanes) which provides 465 mg of boc-amine-acetate. LC/MS (method 1): R_t = 1.81 min, [M+H]⁺ 1238.

Step 3:

To a solution of the boc-amine-acetate (1 g, 0.836 mmol) in DMF (10 mL) is added cesium carbonate (> 10 fold excess). The reaction is stirred for 12 h and concentrated onto SiO₂. The crude material is purified by flash column chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH in DCM) to afford 700 mg of the alkylated product (with the acetate removed).

Step 4:

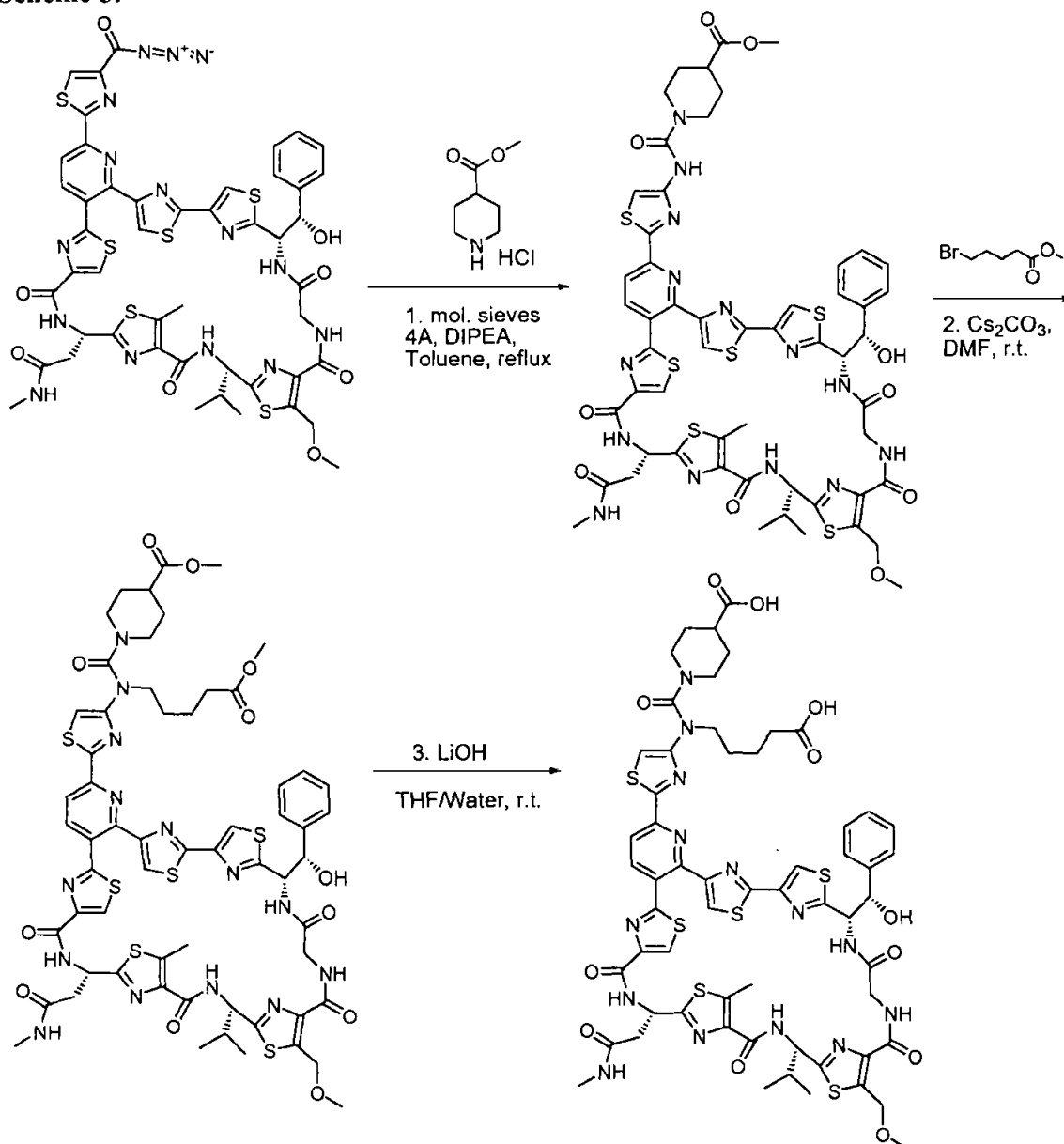
To a solution of the alkylated boc-amine (100 mg, 0.076 mmol) in DCM (15 mL) is added HCl (g) via a stream. After 10 min, the reaction appeared complete by LC/MS and the reaction is concentrated 3x from DCM.

Step 5-6:

To a solution of the amine salt in DCM (15 mL) is added excess TBTU (> 10 equivalents) 50 uL of pyridine, and 50 uL of the diacid. The reaction is stirred for 12 h and NaOH (100 mg), 10 mL of MeOH, and 1 mL H₂O are added. The reaction stirred 24 h and is concentrated and purified by HPLC (gradient elution, 20-40% MeCN in H₂O + 5% isopropanol). LC/MS: m/z [M + H]⁺ 1322, R_t = 1.2 (method 10).

Example 9, Preparation of Diacid 21 of Table A:

Scheme 5:



Step 1:

5 To a solution of azide (100 mg, 0.087 mmol) in toluene (5 mL) is added methyl isonipecotinate hydrochloride (17.2 mg, 0.096 mmol) and molecular sieves at ambient temperature. The mixture is then heated to 70 °C and stirs for 12 h. The reaction is cooled to ambient temperature, concentrated and purified by flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM) which affords 90 mg of methyl ester. LC/MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1265.6, R_t = 1.49 min (method 10).

Step 2:

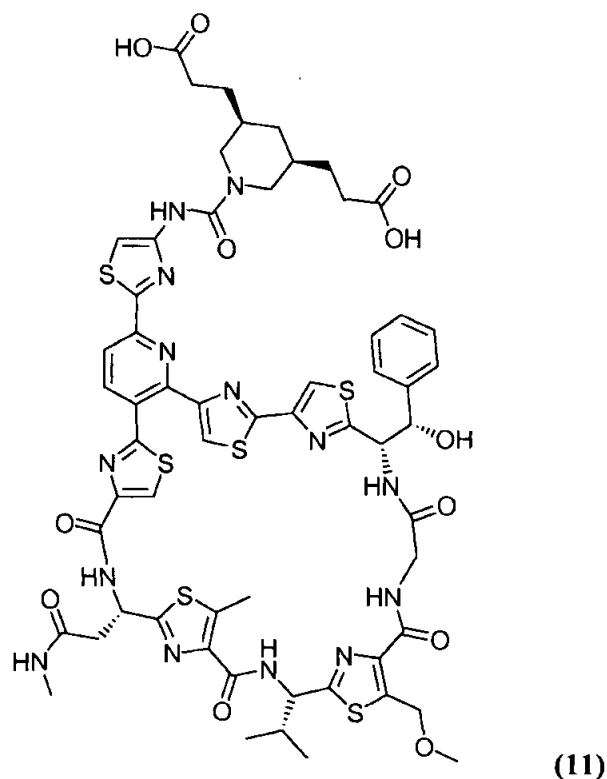
To a solution of methyl ester (60 mg, 0.047 mmol) in DMF (2 mL) is added methyl bromoacetate (28 mg, 0.142 mmol) and cesium carbonate (46 mg, 0.142 mmol) at ambient

temperature. The mixture stirs at ambient temperature for 4 days. Water is added to quench the reaction, the aqueous phase is extracted with 5% MeOH/DCM three times. Organic phases are combined and dried over sodium sulfate, filtered, concentrated and purified by flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM) which affords 20 mg of dimethyl ester. LC/MS: m/z $[M+2H]^{2+}$ 691, R_t = 1.58 min (method 10).

Step 3:

To a solution of the dimethyl ester (20 mg, 0.015 mmol) in THF (2 mL) / water (0.4 mL) is added LiOH (0.6 mL, 0.06 mmol, 0.1 M). The reaction is stirred at ambient temperature for 4 h. 0.6 mL 0.1 M HCl is added to quench the reaction, the mixture is concentrated and diluted with MeOH, the residue is purified by HPLC (10-60% acetonitrile in H_2O + 0.1% ammonium hydroxide) furnishing 4.3 mg compound **21**. LC/MS: m/z $[M+2H]^{2+}$ 676, R_t = 1.35 min (method 10).

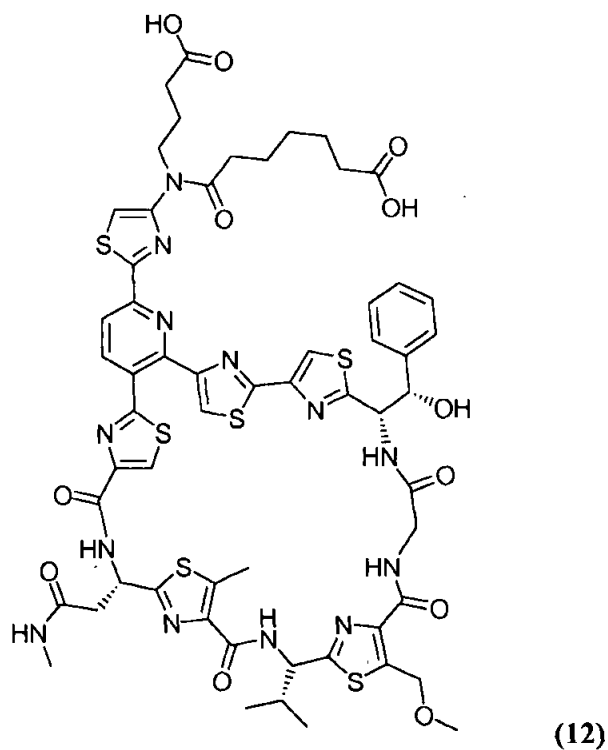
Example 10, Preparation of Diacid **11** of Table A:



- Compound **11** is prepared according to the procedures described in example 9. LC/MS: m/z $[M+H]^+$ 1353, R_t = 1.3 min (method 10). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.73 (d, J = 13.14 Hz, 1 H), 0.87 (dd, J = 12.38, 6.82 Hz, 6 H), 1.28 - 1.57 (m, 8 H), 1.88 (d, J = 11.87 Hz, 1 H), 2.12 - 2.23 (m, 1 H), 2.24 - 2.40 (m, 7 H), 2.60 (s, 3 H), 2.65 - 2.83 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.80 (dd, J = 16.80, 3.92 Hz, 1 H), 4.17 - 4.37 (m, 3 H), 4.96 - 5.07 (m, 3 H), 5.17 - 5.35 (m, 3 H), 6.11 (br s, 1 H), 7.19 - 7.35 (m, 5 H), 7.37 (s, 1 H), 7.38 - 7.47 (m, 1 H), 7.59

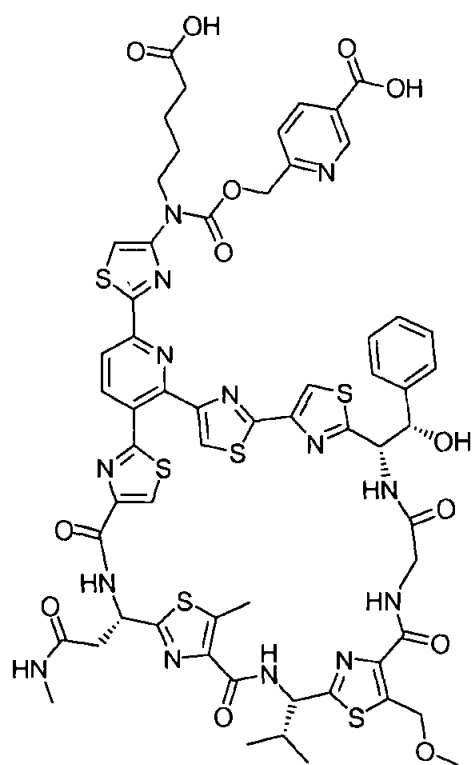
(s, 1 H), 8.20 (d, $J = 8.08$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.40 (d, $J = 8.08$ Hz, 1 H), 8.42 - 8.49 (m, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.69 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 9.01 - 9.10 (m, 1 H), 9.84 (s, 1 H).

Example 11, Preparation of Diacid **12** of Table A:



- 5 Compound **12** is prepared according to the procedures described in example 8. LC/MS: m/z $[M+2H]^+$ 1325, $R_t = 1.3$ min (method 10).

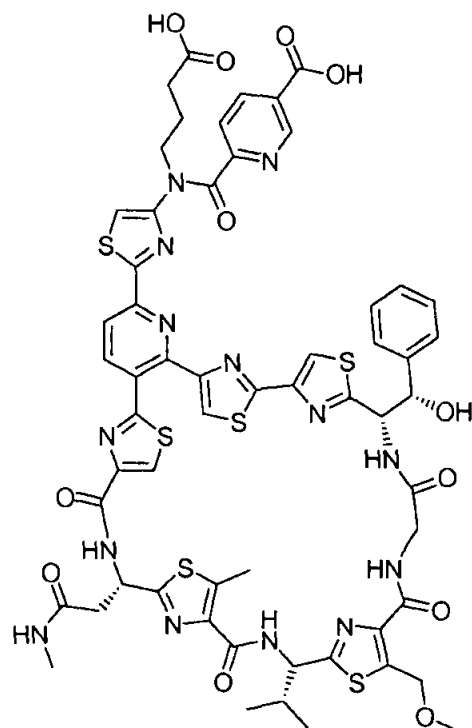
Example 12, Preparation of Diacid **13** of Table A:



(13)

Compound 13 is prepared according to the procedures described in example 2. LC/MS: m/z $[M+H]^+$ 1375, R_t = 0.64 min (method 10).

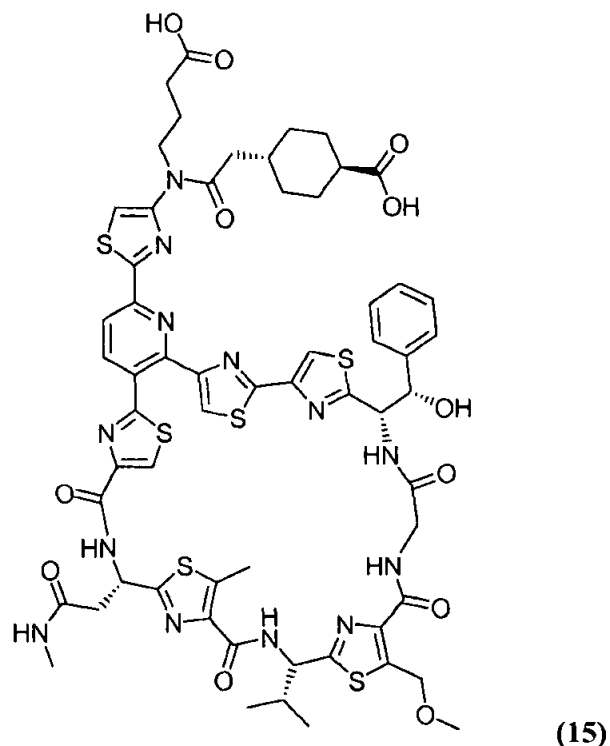
Example 13, Preparation of Diacid 14 of Table A:



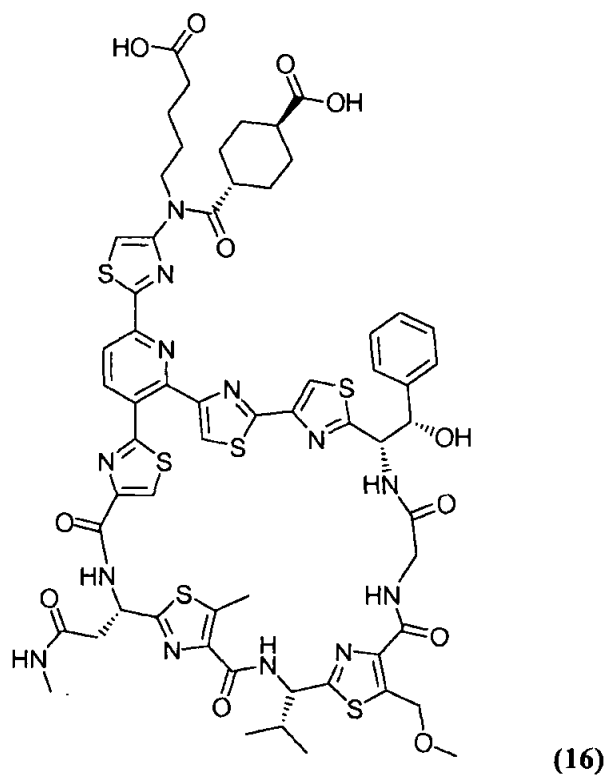
(14)

5

Compound 14 is prepared according to the procedures described in example 8. LC/MS: m/z $[M+2H]^+$ 1332, R_t = 1.18 min (method 10).

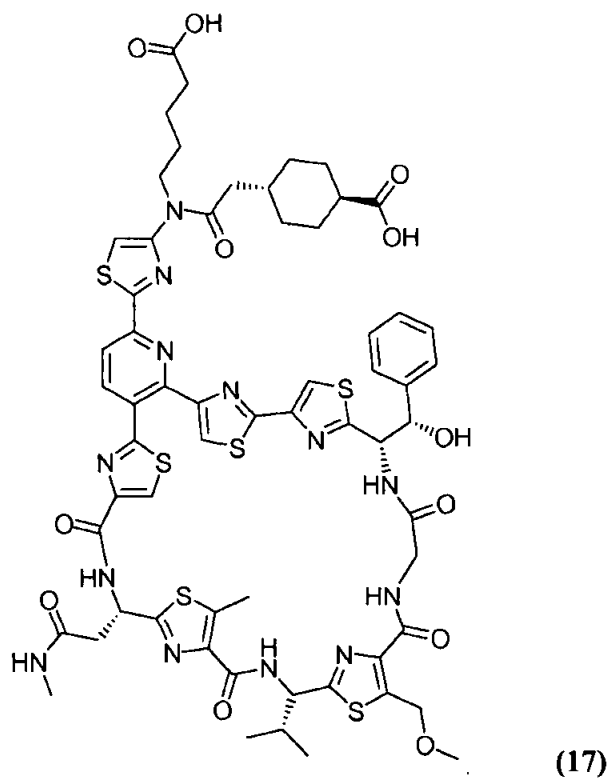
Example 14, Preparation of Diacid 15 of Table A:

Compound **15** is prepared according to the procedures described in example 8. LC/MS: $[M+2H]^+$ 1351, $R_t = 1.31$ min (method 10).

5 Example 15, Preparation of Diacid 16 of Table A:

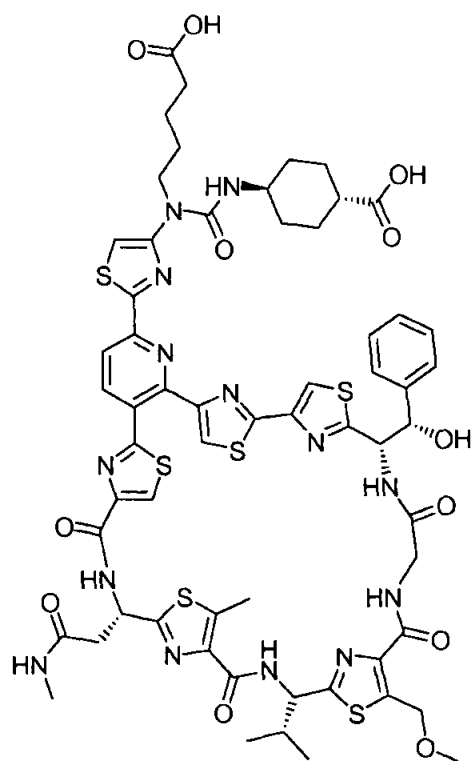
Compound **16** is prepared according to the procedures described in example 8. LC/MS: m/z $[M+2H]^+$ 1351, $R_t = 1.22$ min (method 10).

Example 16, Preparation of Diacid **17** of Table A:



- 5 Compound **17** is prepared according to the procedures described in example 8. LC/MS: m/z $[M+2H]^+$ 1365, $R_t = 1.31$ min (method 10).

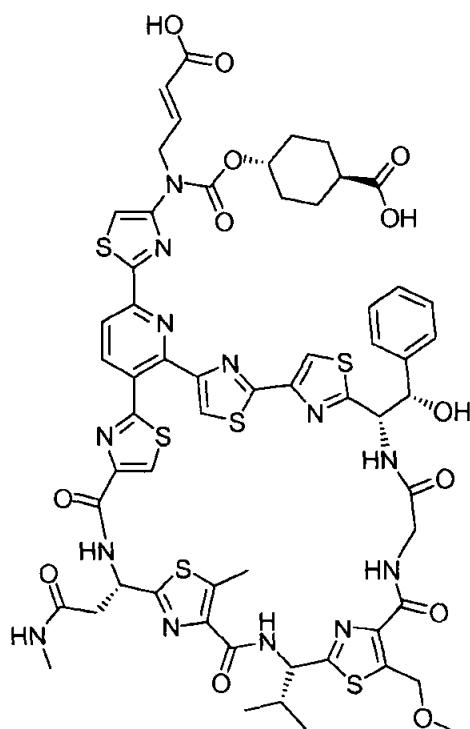
Example 17, Preparation of Diacid **18** of Table A:



(18)

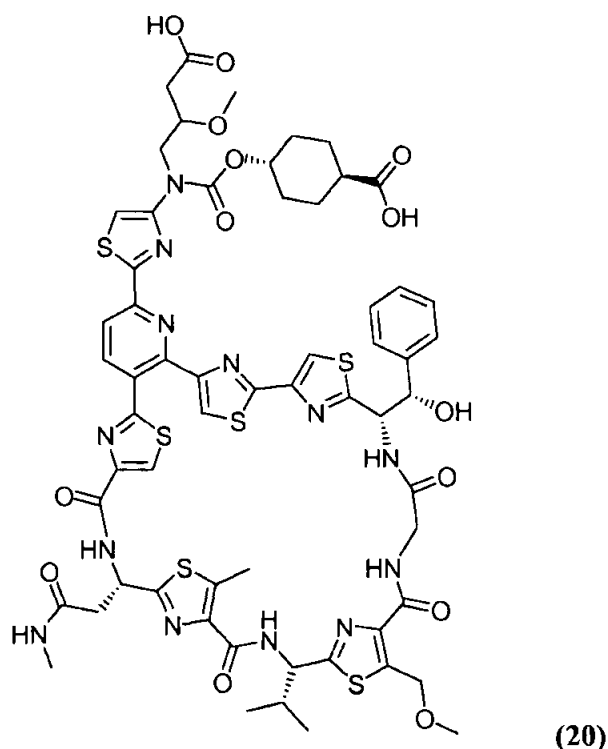
Compound 18 is prepared according to the procedures described in example 9. LC/MS: m/z $[M+2H]^+$ 1366, $R_t = 1.48$ min (method 10).

Example 18, Preparation of Diacid 19 of Table A:

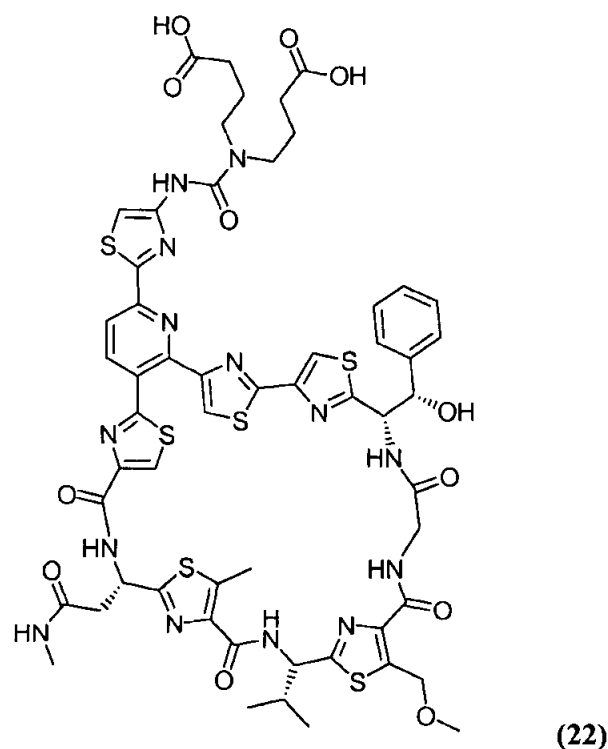


(19)

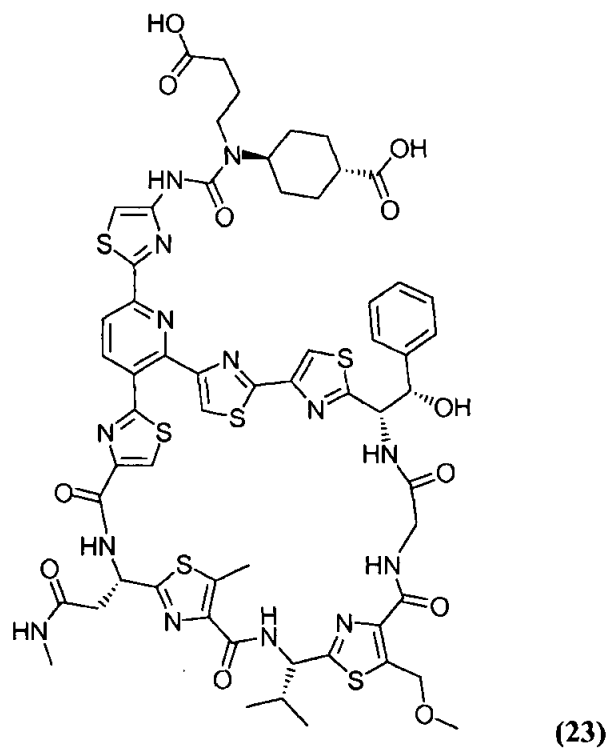
Compound 19 is prepared according to the procedures described in example 2. LC/MS: m/z $[M+H]^+$ 1350, $R_t = 1.3$ min (method 5).

Example 19, Preparation of Diacid 20 of Table A:

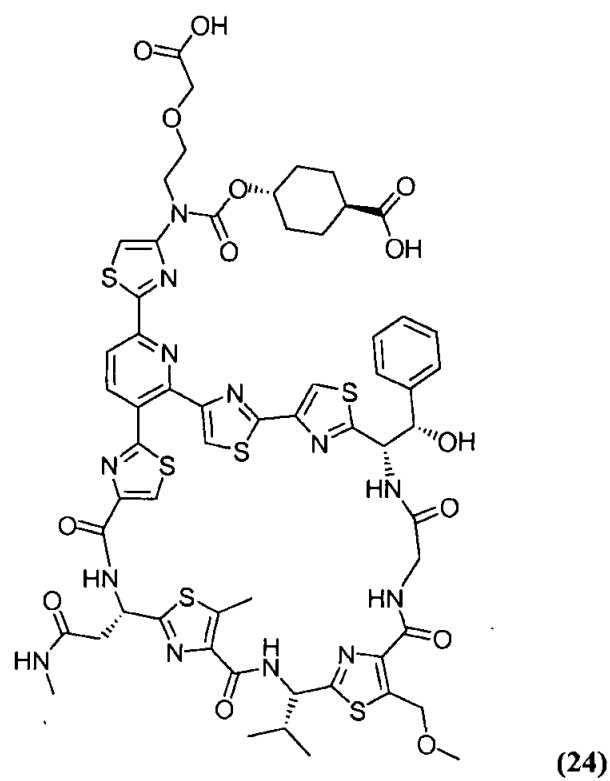
Compound 20 is prepared according to the procedures described in example 2. LC/MS: m/z $[M+H]^+$ 1382, R_t = 1.2 min (method 5).

5 Example 20, Preparation of Diacid 22 of Table A:

Compound 22 is prepared according to the procedures described in example 9. LC/MS: m/z $[M+2H]^{2+}$ 656, R_t = 1.34 min (method 10).

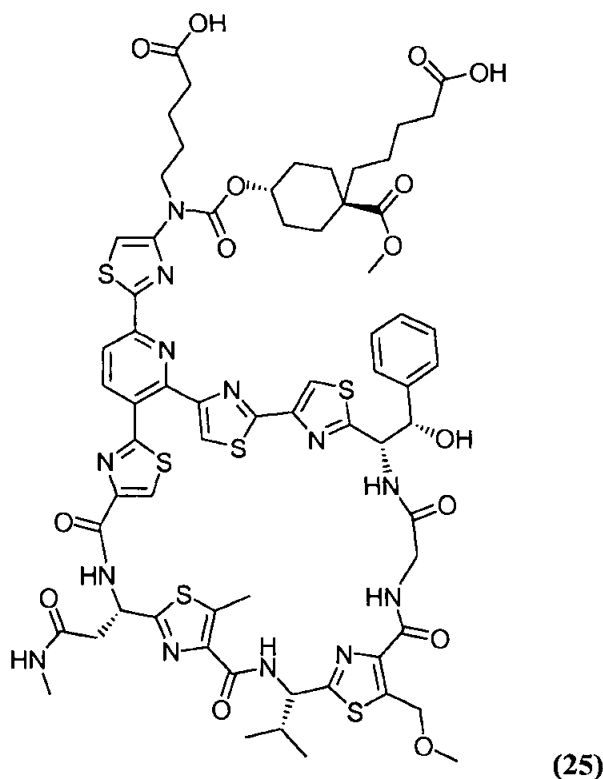
Example 21, Preparation of Diacid 23 of Table A:

Compound 23 is prepared according to the procedures described in example 9. LC/MS: m/z $[M+2H]^+$ 1352, R_t = 1.47 min (method 10).

5 Example 22, Preparation of Diacid 24 of Table A:

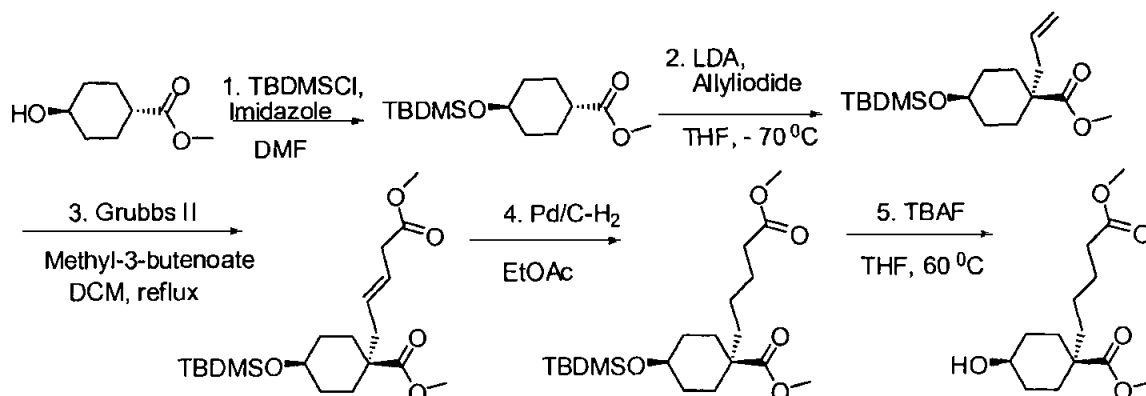
Compound **24** is prepared according to the procedures described in example 2. LC/MS: m/z $[M+2H]^+$ 1368, R_t = 1.28 min (method 5). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 0.78-0.98 (m, 6 H), 1.21-1.36 (br, 1 H), 1.39-1.55 (br, 4 H), 1.85-2.08 (br, 4 H), 2.09-2.21 (m, 1 H), 2.22-2.30 (br, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.68-2.76 (br, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.71-3.85 (m, 3 H), 4.06 (s, 2 H), 4.12-4.20 (br, 2 H), 4.22-4.33 (m, 1 H), 4.61-4.71 (br, 1 H), 4.94-5.03 (m, 3 H), 5.17-5.34 (m, 3 H), 5.96-6.10 (br, 1 H), 7.18-7.43 (m, 7 H), 7.72 (s, 1 H), 8.19-8.29 (m, 2 H), 8.36-8.41 (m, 1 H), 8.42-8.48 (m, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.69 (t, J = 7.8, 7.8 Hz, 2 H), 9.04 (d, J = 7.70 Hz, 1 H), 12.04-12.81 (br, 2 H).

Example 23, Preparation of Diacid **25** of Table A:



Compound **25** is prepared according to the procedures described in example 2, using the alcohol prepared in scheme 6. LC/MS: m/z $[M+H]^+$ 1480, R_t = 1.39 min (method 6).

Scheme 6:



Step 1:

Chloro (1,1-dimethylethyl)dimethylsilane (1.10 g, 7.1 mmol) is added in portions over 5 min. to a solution of the alcohol (1.0 g, 6.30 mmol), imidazole (959 mg, 14.08 mmol) and DMF (4.2 mL) and the mixture is stirred under an atmosphere of N₂ for 3 h. The reaction mixture is then poured into 10 % citric acid (18 mL) and extracted with ethyl acetate. The organic extracts are washed with water, brine, and then dried (Na₂SO₄) and purified by flash chromatography (eluent: ethyl acetate/heptane, gradient) to afford the TBS ether (quant.). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.61 (s, 3 H), 2.20 (m, 1 H), 1.85 (m, 4 H), 1.50-1.20 (m, 4 H), 0.83 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H).

Step 2:

To a solution of LDA (367 μL, 0.734 mmol, 2 M in heptane/THF/ethyl benzene) in THF (1 mL) cooled to -70 °C, the TBS ether (100 mg, 0.367 mmol) is added in THF (1 mL). After 1 h at -70 °C, allyl iodide (101 μL, 1.10 mmol) is added and the solution is allowed to warm to room temperature and stirred for 2 h. It is then partitioned between ammonium chloride and ethyl acetate. The organic layer is dried (Na₂SO₄) and purified by flash chromatography (eluent: ethyl acetate/heptane, gradient) to afford the olefin (100 mg, 87 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.70 (m, 1 H), 4.98 (m, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 3.45 (m, 1 H), 2.17 (m, 2 H), 1.58-1.10 (m, 7 H), 0.84 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H).

Step 3:

To a solution of Grubbs II (11 mg, 0.013 mmol) in DCM (1.5 mL) are added simultaneously via syringe methyl-3-butenate (139 μL, 1.29 mmol) and the olefin (81 mg, 0.26 mmol). The reaction mixture is heated to 40 °C and is stirred for 12 h. The solvent is concentrated and purified by flash chromatography (eluent: ethyl acetate/heptane, gradient) to afford the diester (75 mg, 75 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.50-5.35 (m, 2 H), 3.64 (s,

6 H), 3.50 (m, 1 H), 3.00 (d, 2 H), 2.15 (br, 4 H), 1.80-1.10 (m, 6 H), 0.85 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H).

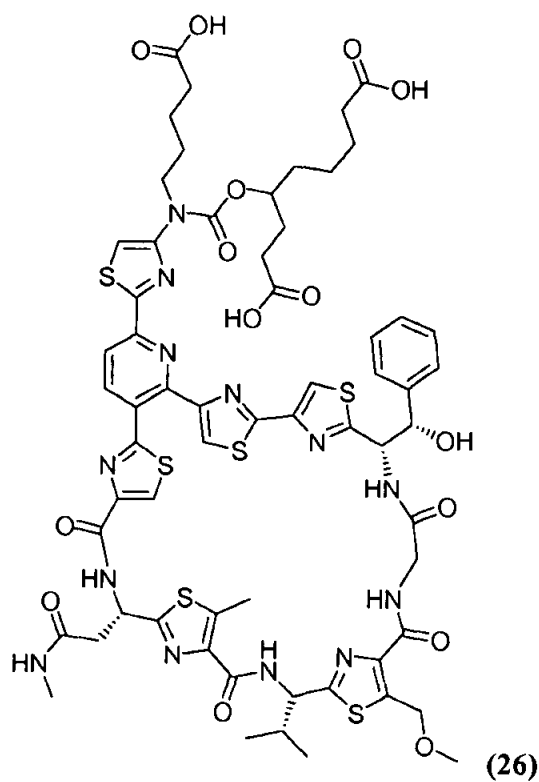
Step 4:

To a solution of the diester (200 mg, 0.52 mmol) in ethyl acetate (2.5 mL) is added Pd/C (80 mg) under N₂ atmosphere. The reaction mixture is charged with H₂ (balloon) and stirred for 2 h after which the reaction mixture is filtered through celite and concentrated to afford saturated diester (172 mg, 86 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.63 (d, 6 H), 3.50 (m, 1 H), 3.50 (m, 1 H), 2.24 (t, 2 H), 2.15 (d, 2 H), 1.70-1.10 (m, 8 H), 0.85 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H).

10 Step 5:

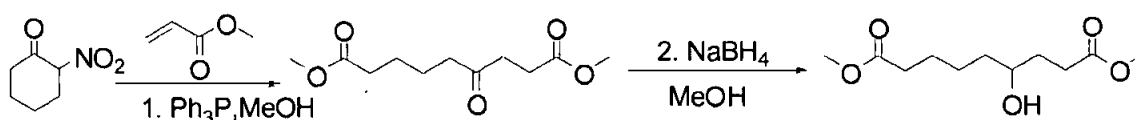
To a solution of saturated diester (172 mg, 0.45 mmol) in THF (2 mL) is added TBAF (890 mL, 0.89 mmol, 1 M solution in THF) and heated to 60 °C for 5 h. The reaction mixture is then concentrated and purified by flash chromatography (eluent: ethyl acetate/heptane, gradient) to afford the alcohol (90 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.62 (s, 3 H), 3.60 (s, 3 H), 3.50 (m, 1 H), 2.18 (m, 4 H), 1.8 (br, 2 H), 1.80-1.10 (m, 10 H).

Example 24, Preparation of Triacid 26 of Table A:



Compound **26** is prepared according to the procedures described in example 2, using the alcohol prepared in scheme 7. LC/MS: m/z $[M+H_2O]^+$ 1443, R_t = 1.14 min (method 6).

Scheme 7:



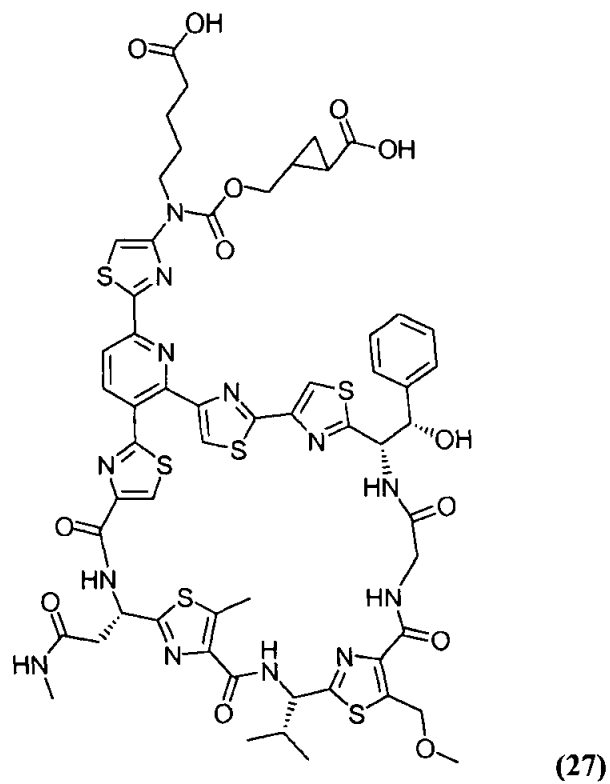
Step 1:

To a solution of 2-nitrocyclohexanone (2.0 g, 18.97 mmol) in MeOH (28 mL) is added methyl acrylate (1.4 mL, 15.37 mmol) and a catalytic amount of Ph₃P (10 %). After stirring at room temperature for 12 h, an alcoholic solution (209 mL) of KOH (20.9 mmol) is added and the solution is heated at reflux for 8 h. After cooling to 0 °C, an aqueous solution (209 mL) of KMnO₄ (16.70 mmol) and MgSO₄ (20.95 mmol) is slowly added, and after the complete addition, the reaction mixture is stirred for 18 h at room temperature, and then filtered through celite. After extraction with ethyl acetate, the organic phase is dried, evaporated and the crude product is purified by flash chromatography (eluent: ethyl acetate/heptane, gradient) to afford 1.37 g of the ketone: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.69 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 2.72 (m, 2 H), 2.59 (m, 2 H), 2.48 (br, 2 H), 2.33 (br, 2 H), 1.63 (m, 4 H).

Step 2:

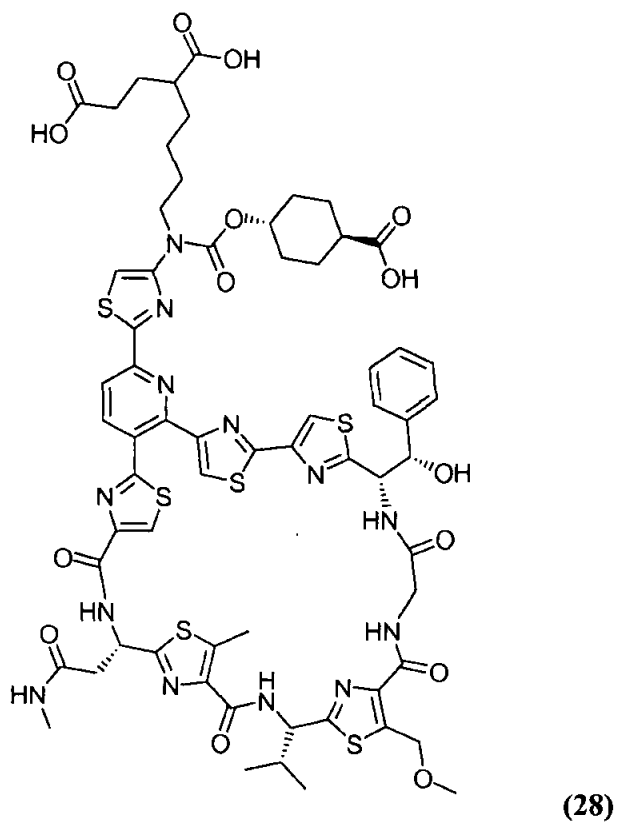
To a solution of the ketone dimethylester (500 mg, 2.17 mmol) in MeOH (11 mL) is added NaBH₄ (41 mg, 1.08 mmol) at 0 °C. The reaction temperature is warmed to room temperature and stirred for 30 min. TLC (EtOAc/heptane, 6:4) showed complete conversion. The reaction mixture is concentrated and purified by flash chromatography (eluent: EtOAc/heptane, gradient) to afford the alcohol (444 mg, 88 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.42 (m, 1 H), 3.60 (s, 6 H), 1.81 (m, 4 H), 1.75-1.43 (m, 8 H).

Example 25, Preparation of Diacid 27 of Table A:



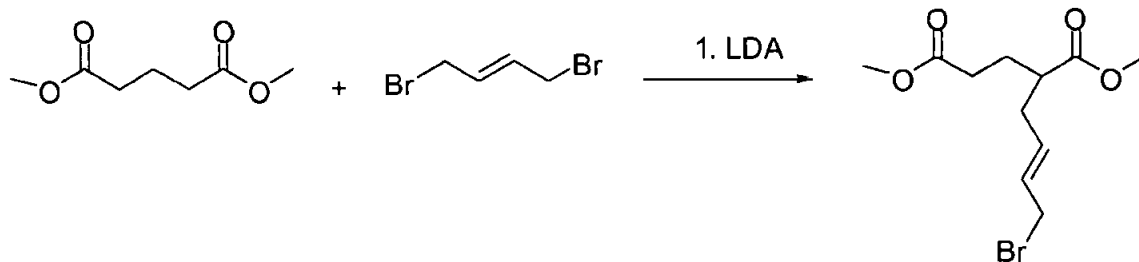
Compound **27** is prepared according to the procedures described in example 2. LC/MS: *m/z* [M+2H]⁺ 1339, R_t = 1.28 min (method 5).

Example 26, Preparation of Triacid 28 of Table A:



5

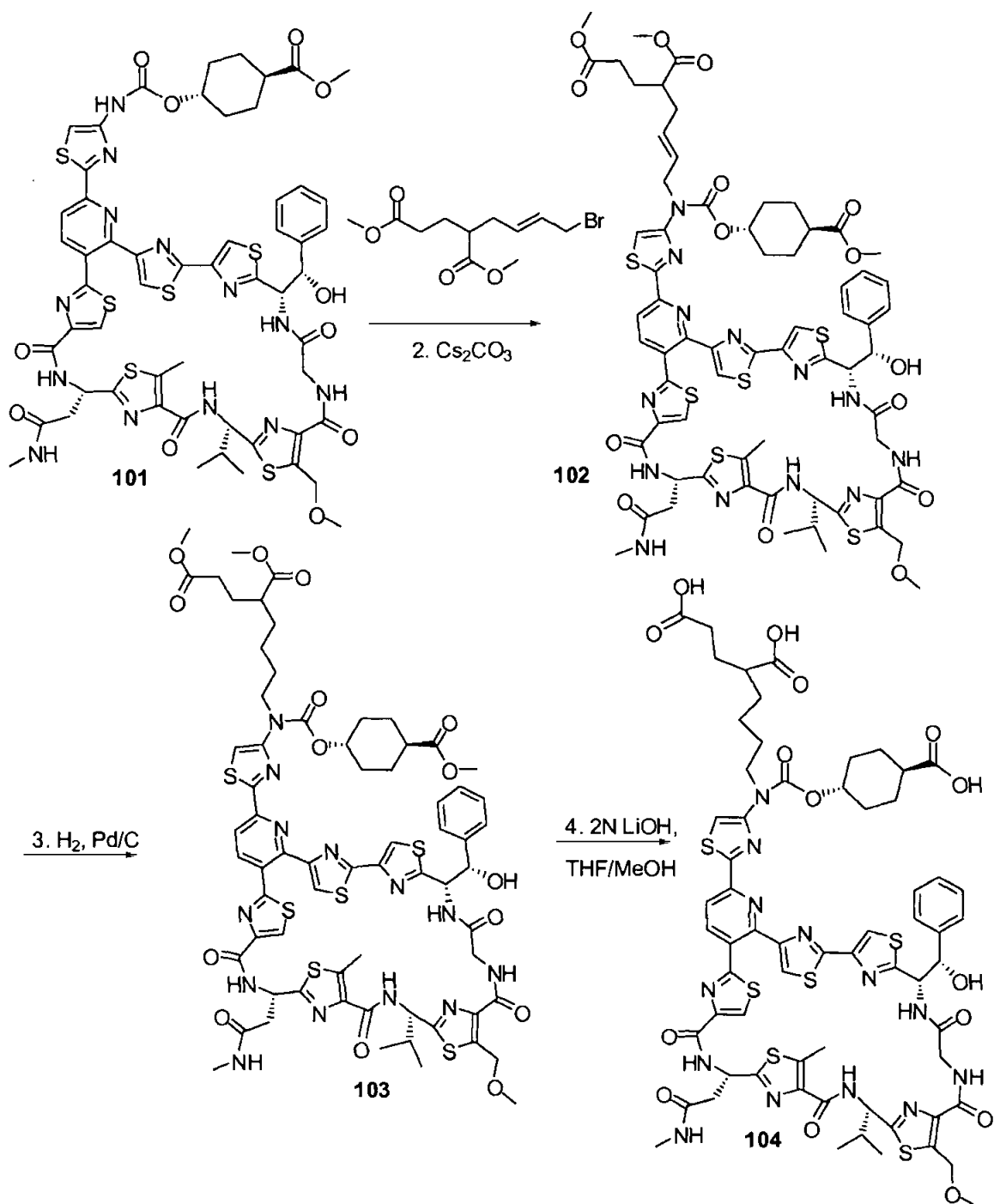
Scheme 8



Step 1:

- To a solution of diisopropylamine (3.46 mL, 24.54 mmol) in THF (110 mL), is added n-BuLi (15.22 mL, 24.35 mmol) at 0 °C under nitrogen. The resulting mixture is stirred for 15 mins at 0 °C. To this solution at -78 °C is added dropwise a solution of dimethyl glutarate in THF (9 mL), and the resulting mixture is stirred for 5 min. A solution of 1,4-dibromobutene in THF (9 mL) and HMPA (9 mL) is then added at -78 °C, and the stirring is continued for 2 h at -78 °C. The reaction is quenched with 30 mL saturated aq NH₄Cl aqueous solution. The THF is removed, and the material extracted with DCM (3 x 50 mL).
- The combined organic layers are concentrated, and the residue is purified by flash chromatography, eluting with heptane/EtOAc to afford 600 mg of the bromide. LC/MS: *m/z* [M+H]⁺ 293, R_t = 1.12 min (method 5).

Scheme 9:



Step 2:

To a solution of **101** (416 mg, 0.325 mmol) and Cs_2CO_3 (371 mg, 1.137 mmol) in DMF (4.2 mL), is added the bromide (616 mg, 2.094 mmol). The reaction is stirred at rt for 12 h, filtered (Cs_2CO_3), and concentrated. The residue is purified by flash chromatography, eluting with DCM/MeOH (gradient: 0-10%) to provide 290 mg (60%) of **102** as a yellow solid. LC/MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1492, R_t = 1.73 min (method 5).

Step 3:

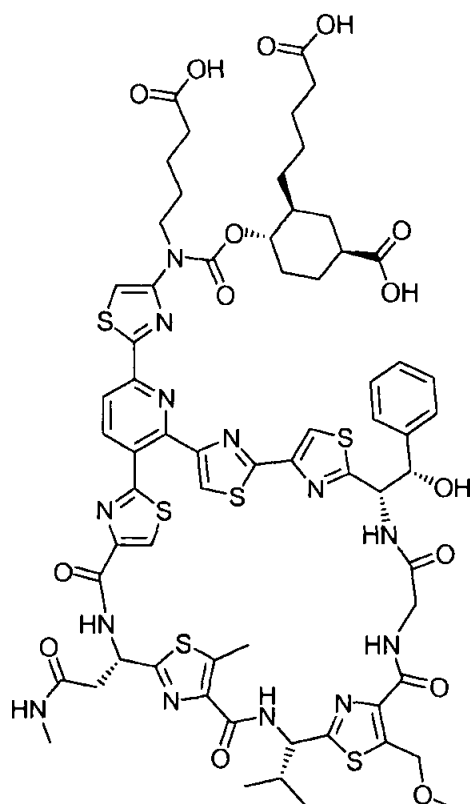
To a solution of **102** (290 mg, 0.194 mmol) in DCM (5 mL) and MeOH (16 mL), is added 10 % Pd/C (82 mg, 0.078 mmol), degassed and hydrogenated at 50 psi for 12 h. The reaction is filtered, and additional 10 % Pd/C (82 mg, 0.078 mmol) and ammonium formate (240 mg, 3.82 mmol) are added. The reaction stirred at reflux for two days and is filtered and purified by flash chromatography, then purified by HPLC (gradient elution, MeCN/H₂O, 0.1% TFA) to afford 50 mg of **103**. LC/MS: m/z [M+H]⁺ 1494, R_t = 1.75 min (method 5).

Step 4:

To a solution of **103** (50 mg, 0.033 mmol) in THF (0.5 mL) and H₂O (0.3 mL) is added 2 N LiOH (0.188 mL, 0.377 mmol) and the reaction mixture is stirred at rt for 25 h.

The reaction is neutralized with NH₄Cl until pH = 6-7. The reaction mixture is concentrated under vacuum. The residue is dissolved in DMF/H₂O, purified with HPLC (0.1% TFA modified), and lyophilized for 12 h to provide 15 mg (30 %) of **104**, a light yellow solid. LC/MS: m/z [M+2H]⁺ 1453, R_t = 1.29 min (method 5).

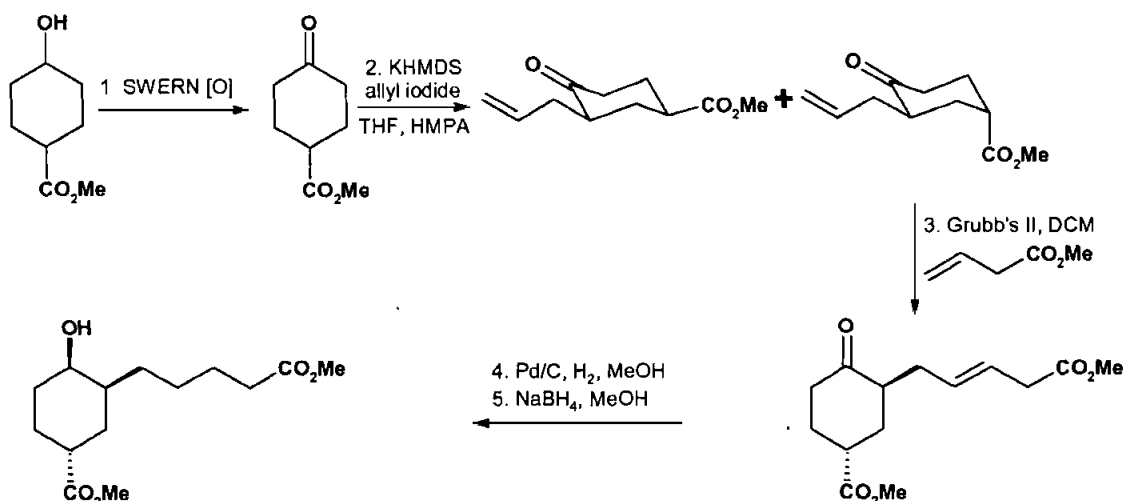
Example 27, Preparation of Triacid **29** of Table A:



(29)

Compound **29** is prepared according to the procedures described in example 2, using the alcohol prepared in scheme 10. LC/MS: m/z [M+H]⁺ 1466, R_t = 1.18 min (method 6).

Scheme 10:



Step 1:

To a solution of oxalyl chloride (2.92 mL, 33.4 mmol) in DCM (139 mL) at -78°C is added DMSO (4.74 mL, 66.8 mmol) and the mixture is stirred for 30 minutes. A solution of alcohol (4.4 g, 27.8 mmol) in DCM (5 mL) is then added and the mixture is stirred for an additional 45 minutes. Finally, Et₃N (18.61 mL, 134 mmol) is added and the white solution is allowed to stir at -78°C for 30 minutes before being warmed to 0°C over 30 minutes. Saturated aqueous NH₄Cl is added to quench the reaction and the resulting mixture is extracted with DCM (3×100 mL). The combined organic extracts are dried (MgSO₄), filtered, and concentrated and the residue is purified by flash chromatography (gradient elution: 0–50% EtOAc/heptane) furnishing 4.1 g of the ketone. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 3.85 (s, 3 H), 2.90 (m, 1 H), 2.64–2.57 (m, 2 H), 2.52–2.44 (m, 2 H), 2.37–2.32 (m, 2 H), 2.20–2.10 (m, 2 H).

Step 2:

To a solution of ketone (3.8 g, 24.3 mmol) in THF (57.9 mL) at -78°C is added HMPA (23.2 mL), followed by KHMDS (51.1 mL, 25.5 mmol, 0.5 M solution in toluene) and the resulting yellow solution is stirred for 30 minutes. Allyl iodide (2.45 mL, 26.8 mmol) is added dropwise and the reaction mixture is allowed to stir at -78°C for 30 minutes before being warmed to room temperature over 10 minutes. Saturated aqueous NaHCO₃ is added to quench the reaction and the resulting mixture is extracted with EtOAc (3×100 mL). The combined organic extracts are washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated and the residue is purified by flash chromatography (gradient elution: 0–50% EtOAc/heptane) furnishing 3.3 g of the olefin, ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 5.81–5.70 (m, 1 H), 5.11–5.02 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 2.84 (t, 4.8 Hz, 1 H), 2.61–2.30 (m, 6 H), 2.07–1.93 (m, 2 H), 1.73–1.66 (ddd, 13.8, 10.4, 4.7 Hz, 1 H), followed by 985 mg of the isomer: ¹H NMR

(400 MHz; CDCl₃) δ 5.81–5.73 (m, 1 H), 5.07–5.02 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 2.82 (t, 4.8 Hz, 1 H), 2.61–2.30 (m, 6 H), 2.09–1.81 (m, 2 H), 1.61–1.50 (m, 1 H).

Step 3:

To a solution of the olefin (310 mg, 1.58 mmol) and methyl-3-butenolate (843 μL, 7.90 mmol) in DCM (10 mL) at reflux is added a solution of Grubb's II (67 mg, 5 mol %) and the resulting red mixture is stirred for 3 hours. The solvent is evaporated and the residue is purified by flash chromatography (gradient elution: 0–50% EtOAc/heptane) furnishing 315 mg of the diester. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 5.66–5.47 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.04 (d, 5.8 Hz, 2 H), 2.86 (qd, 4.6 Hz, 1 H), 2.60–2.30 (m, 6 H), 2.13–1.88 (m, 2 H), 1.74–1.60 (m, 1 H).

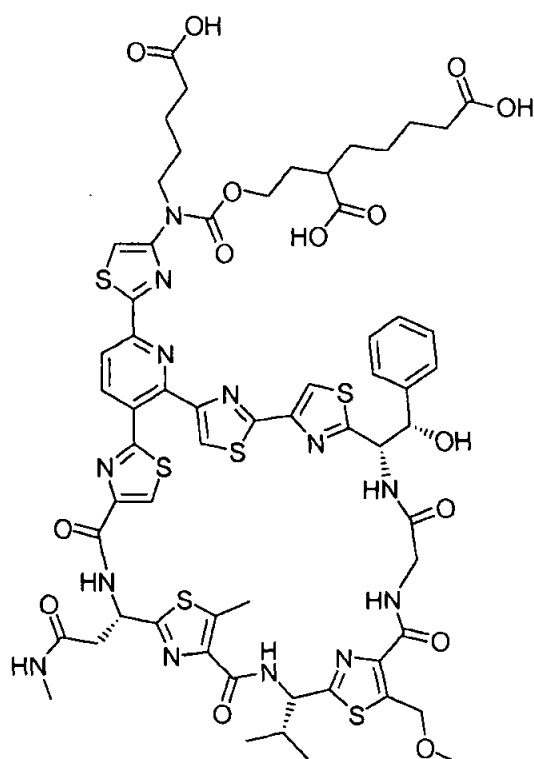
Step 4:

A solution of the diester (260 mg, 0.97 mmol) in EtOH (10 mL) is purged with N₂, and 10 % Pd/C (26 mg, 10 % w/w) is added. The mixture is again purged with N₂, followed by H₂ and then maintained under an atmosphere of H₂ (balloon) for 1 hour. The reaction mixture is purged with N₂, filtered through a pad of celite and the filtrate concentrated to furnish 261 mg of the saturated diester, which is used without further purification.

Step 5:

To a solution of the saturated diester (261 mg, 0.97 mmol) in MeOH (10 mL) at 0 °C is added NaBH₄ (18 mg, 0.49 mmol) and the resulting mixture is allowed to stir for 30 minutes. Saturated aqueous NH₄Cl is added to quench the reaction and the resulting mixture is extracted with EtOAc (3 × 100 mL). The combined organic extracts are washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated and the residue is purified by flash chromatography (gradient elution: 0–50% EtOAc/heptane) furnishing 200 mg of the alcohol. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 3.86–3.80 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 2.58 (t, 4.8 Hz, 1 H), 2.37–2.28 (m, 2 H), 1.96–1.83 (m, 1 H), 1.76–1.22 (m, 13 H).

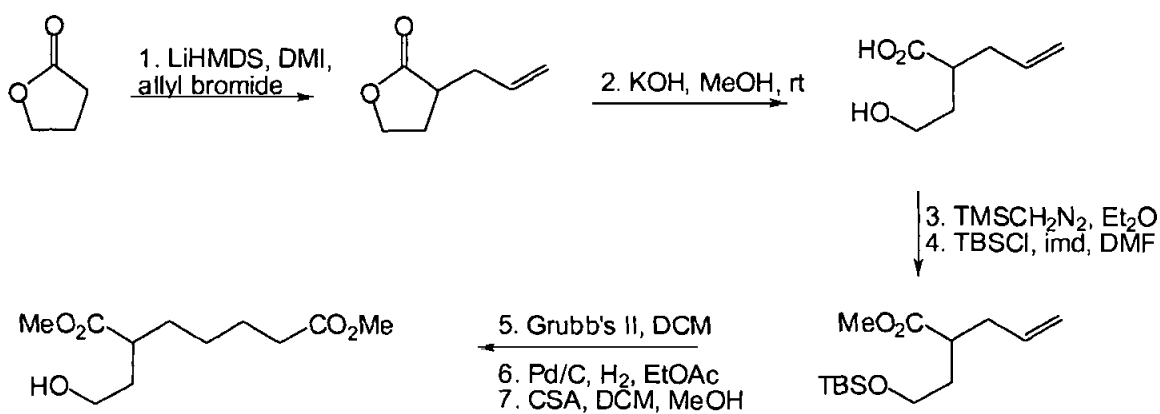
Example 28, Preparation of Triacid **30** of Table A:



(30)

Compound **30** is prepared according to the procedures described in example 2, using the alcohol prepared in scheme 11. LC/MS: m/z $[M+H]^{2+}$ 714, R_t = 1.18 min (method 6). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.69 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 8.61 (s, 1 H), 8.50–8.44 (m, 1 H), 8.39 (d, 8.0 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.43–7.24 (m, 7 H), 5.35–5.20 (m, 3 H), 4.98 (br s, 3 H), 4.33–3.75 (br m, 8 H), 3.39 (s, 3 H), 2.79–2.66 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.28 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 2.19 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 2.19–2.12 (m, 1 H), 1.94–1.85 (m, 1 H), 1.83–1.73 (m, 1 H), 1.73–1.62 (m, 3 H), 1.62–1.40 (m, 8 H), 1.34–1.11 (m, 4 H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 3 H).

10 **Scheme 11:**



Step 1:



To a solution of γ -butyrolactone (10 g, 116 mmol) in THF (200 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ is added LiHMDS (122 mL, 122 mmol, 1.0 M solution in THF). After stirring for 30 minutes 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone (15.1 mL, 139 mmol), followed by allyl bromide (11.1 mL, 128 mmol) are added and the resulting mixture is allowed to stir for 1 hour. Saturated aqueous NH_4Cl is added to quench the reaction and the resulting mixture is extracted with EtOAc ($3 \times 100\text{ mL}$). The combined organic extracts are washed with brine, dried (MgSO_4), filtered and concentrated and the residue is purified by flash chromatography (gradient elution: 0–50% EtOAc/heptane) furnishing 14.6 g of the olefin.

Step 2:

To a solution of the olefin (14.6 g, 116 mmol) in MeOH (100 mL) at room temperature is added KOH (13.0 g, 232 mmol) and the resulting mixture is stirred for 3 hours. The solvent is removed from the reaction and the residue is partitioned between H_2O and Et_2O . The layers are separated and the aqueous phase is extracted with Et_2O ($2 \times 50\text{ mL}$). The aqueous phase is then acidified to pH 3 with HCl (1 M) and extracted with EtOAc ($3 \times 100\text{ mL}$). The combined organic extracts are washed with brine, dried (MgSO_4), filtered and concentrated furnishing 16.6 g of the acid which is used without further purification.

Step 3:

To a solution of the acid (16.6 g, 116 mmol) in MeOH (200 mL) and Et_2O (500 mL) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ is added (trimethylsilyl)diazomethane (76 mL, 151 mmol, 2.0 M solution in Et_2O , enough to maintain a yellow color in the reaction mixture). The solvent is removed from the reaction mixture and the residue is purified by flash chromatography (gradient elution: 0–60% EtOAc/heptane) furnishing 18.3 g of the ester.

Step 4:

To a solution of the ester (18.3 g, 116 mmol) in DMF (150 mL) at room temperature is added imidazole (9.49 g, 139 mmol), followed by TBSCl (19.3 g, 128 mmol) and the resulting mixture is stirred for 8 hours. The reaction mixture is diluted with H_2O , extracted with Et_2O ($3 \times 100\text{ mL}$) and the combined extracts are washed with H_2O ($2 \times 100\text{ mL}$), saturated aqueous NaHCO_3 and brine, then dried (MgSO_4), filtered and concentrated. The residue is purified by flash chromatography (gradient elution: 0–30% EtOAc/heptane) furnishing 30.6 g of the TBS ether. ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 5.82–5.63 (m, 1 H), 5.14–4.94 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.67–3.58 (m, 2 H), 2.73–2.57 (m, 1 H), 2.38–2.18 (m, 2 H), 1.96–1.79 (m, 1 H), 1.79–1.58 (m, 1 H), 0.89 (s, 9 H), -0.04 (s, 6 H).

Step 5:

The olefin is prepared in an identical manner to that described previously for example 27 and purified by flash chromatography (gradient elution: 0–30% EtOAc/heptane)

furnishing 420 mg. ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 5.65–5.43 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 3.66–3.54 (m, 2 H), 3.04 (d, 6.6 Hz, 2 H), 2.68–2.57 (m, 1 H), 2.41–2.21 (m, 2 H), 1.94–1.81 (m, 1 H), 1.74–1.51 (m, 1 H), 0.89 (s, 9 H), –0.03 (s, 6 H).

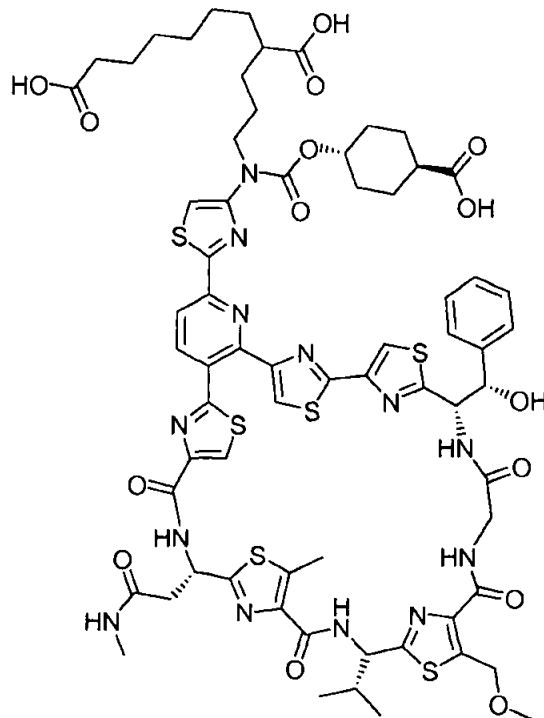
Step 6:

5 The saturated diester is prepared in an identical manner to that described previously for example 27 and purified by flash chromatography (gradient elution: 0–30% EtOAc/heptane) furnishing 340 mg. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 3.67 (s, 6 H), 3.65–3.54 (m, 2 H), 2.59–2.48 (m, 1 H), 2.30 (t, 7.5 Hz, 2 H), 1.92–1.80 (m, 1 H), 1.71–1.43 (m, 3 H), 1.39–1.19 (m, 4 H), 0.89 (s, 9 H), –0.04 (s, 6 H).

10 Step 7:

To a solution of the saturated diester (289 mg, 0.83 mmol) in DCM (8 mL) and MeOH (8 mL) at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ is added CSA (213 mg, 0.92 mmol) and the resulting mixture is stirred for 1 hour. Saturated aqueous NaHCO_3 is added to quench the reaction and the resulting mixture is extracted with DCM ($3 \times 20\text{ mL}$). The combined organic extracts are washed with saturated aqueous NaHCO_3 , brine, dried (MgSO_4), filtered and concentrated and the residue is purified by flash chromatography (gradient elution: 0–80% EtOAc/heptane) furnishing 190 mg of the alcohol. ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 3.69 (s, 3 H), 3.69–3.63 (m, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 2.61–2.48 (m, 1 H), 2.30 (t, 7.5 Hz, 2 H), 1.95–1.80 (m, 1 H), 1.80–1.56 (m, 4 H), 1.56–1.39 (m, 1 H), 1.39–1.17 (m, 2 H).

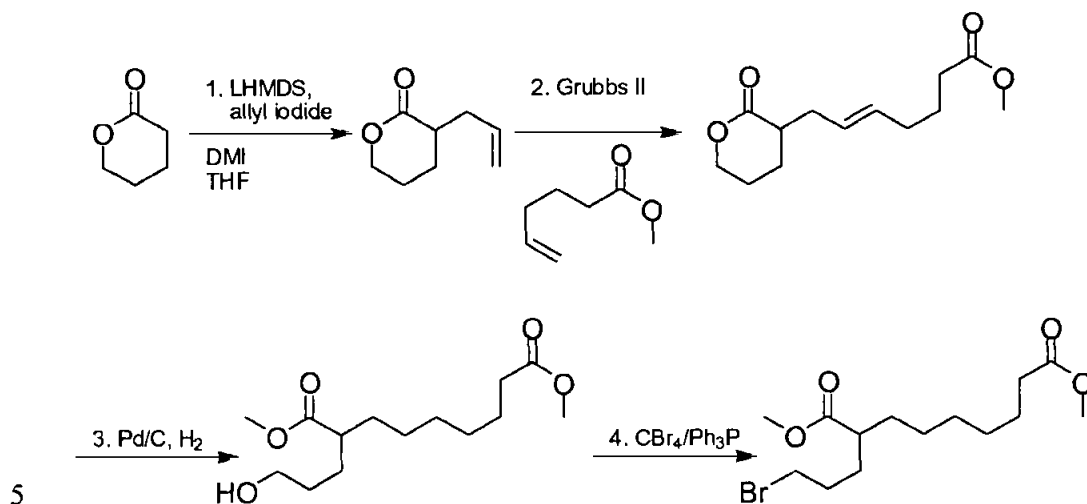
20 Example 29, Preparation of Triacid 31 of Table A:



(31)

Compound **31** is prepared according to the procedures described in example 2, using the alcohol prepared in scheme 12. LC/MS: m/z $[M+2H]^+$ 1495, $R_t = 1.44$ (method 5).

Scheme 12:



Step 1:

To a solution of valerolactone (containing 25% polymer, 5 g, 37.5 mmol) in THF (100 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, is added LHMDS (52.4 mL) over 20 min. The solution is stirred for 0.5 h, then 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone (6.84 g, 59.9 mmol) and allyl iodide (5.02 mL, 54.9 mmol) is added, and the reaction is stirred for 1 h. The reaction is quenched with saturated NH_4Cl aqueous solution (50 mL). The mixture is extracted by EtOAc (250 mL), washed with saturated NaHCO_3 and brine. The EtOAc layer is concentrated and the residue is purified by flash chromatography, eluting with heptane/EtOAc to afford 3.4 g (64.8 % yield) of the olefin.

Step 2:

To a solution of the olefin (1.1 g, 7.854 mmol) and 5-hexenoic acid methylester (5.03 g, 39.226 mmol) in DCM (110 mL) at reflux is added a solution of Grubbs II (332 mg, 0.392 mmol) in DCM (11 mL) and the resulting mixture is stirred for 1 hour at reflux. The residue is purified with flash chromatography, eluting with heptane/EtOAc to afford 1.227 g (65 % yield) of the lactone.

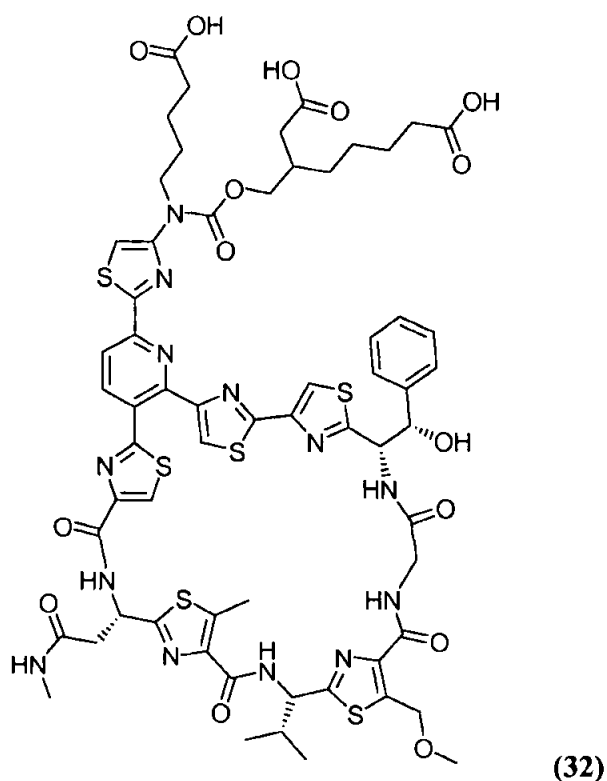
Step 3:

The lactone (1.227 g, 5.11 mmol) and 10 % Pd/C (0.893 g, 0.842 mmol) are mixed in MeOH (60 mL). The reaction is degassed and hydrogenated for 2 h. TLC showed disappearance of starting material. The reaction is filtered and concentrated to afford 1.2 g of crude diester-alcohol.

Step 4:

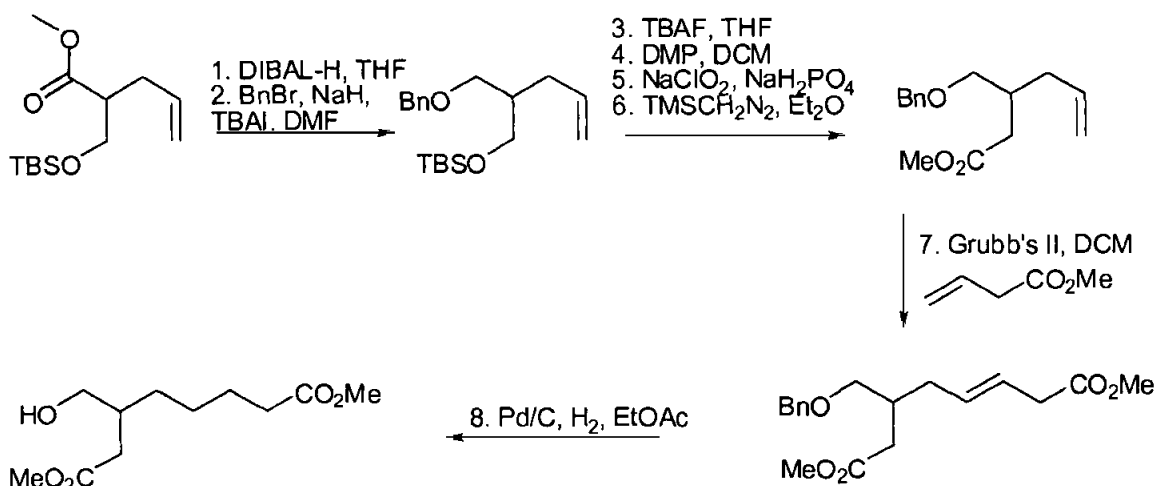
The diester-alcohol (300 mg, 1.093 mmol) and Ph_3P (315 mg, 1.203 mmol) are dissolved in CH_2Cl_2 (13 mL), and cooled in an ice bath. CBr_4 (363 mg, 1.083 mmol) is added with stirring. The mixture is allowed to warm to rt and is stirred for 12 h. The reaction mixture is concentrated and purified with flash chromatography, eluting by heptane/EtOAc to afford 220 mg (60% yield) of the bromide. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.30 (broad, 6 H) 1.45 (broad, 1 H) 1.63 (broad, 5 H) 1.85 (m, 2 H) 2.30 (t, 2 H) 2.35 (m, 1 H) 3.40 (t, 2 H) 3.67 (s, 6 H).

Example 30, Preparation of Triacid 32 of Table A:



10 Compound **32** is prepared according to the procedures described in example 2, using the alcohol prepared in scheme 13. LC/MS: m/z $[M+H]^+$ 1426, R_t = 1.05 min (method 6).

Scheme 13:



Step 1:

To a solution of the ester (1.0 g, 3.7 mmol) in THF (20 mL) at -10°C is added DIBAL-H (8.44 mL, 8.4 mmol, 1.0 M solution in hexanes) dropwise and the resulting mixture is stirred for 1 hour. MeOH (10 mL), Rochelle's Salt (100 mL) and EtOAc (100 mL) are added and the biphasic mixture is stirred vigorously for 3 h. The layers are separated and the aqueous phase is extracted with EtOAc (3×100 mL). The combined extracts are washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated furnishing 895 mg of the alcohol, which is used without further purification. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 5.86–5.71 (m, 1 H), 5.09–4.98 (m, 2 H), 3.78 (ddd, 10.4, 6.2, 4.0 Hz, 1 H), 3.71–3.57 (m, 2 H), 3.52–3.43 (m, 1 H), 3.11–2.82 (br s, 1 H), 2.18–1.97 (m, 2 H), 1.82–1.63 (m, 2 H), 1.59–1.47 (m, 1 H), 0.91 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H).

Step 2:

To a solution of the alcohol (895 mg, 3.7 mmol) in DMF (12 mL) at room temperature is added NaH (220 mg, 5.5 mmol). After stirring for 30 minutes, benzyl bromide (524 μL , 4.4 mmol) and tetrabutylammonium iodide (678 mg, 1.8 mmol) are added and the resulting mixture is allowed to stir 12 h. Saturated aqueous NH₄Cl is added to quench the reaction and the resulting mixture is diluted with EtOAc (100 mL). The layers are separated and the organic phase is washed with H₂O (3×30 mL), brine, then dried (MgSO₄), filtered and concentrated and the residue is purified by flash chromatography (gradient elution: 0–30% EtOAc/heptane) furnishing 1.22 g of the benzyl ether. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 7.43–7.24 (m, 5 H), 5.86–5.70 (m, 1 H), 5.11–4.96 (m, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 3.73–3.61 (m, 1 H), 3.61–3.45 (m, 1 H), 3.45–3.34 (m, 1 H), 2.28–2.00 (m, 2 H), 1.95–1.83 (m, 1 H), 1.77–1.49 (m, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.05 (s, 6 H).

Step 3:

To a solution of the benzyl ether (1.32 g, 4.0 mmol) in THF (20 mL) at 0 °C is added TBAF (5.92 mL, 5.9 mmol, 1.0 M solution in THF) and the resulting mixture is allowed to warm to room temperature and stirred for 2 hours. Saturated aqueous NH₄Cl is added to quench the reaction and the resulting mixture is diluted with EtOAc (50 mL). The layers are separated and the aqueous phase is extracted with EtOAc (3 × 30 mL). The combined organic extracts are washed with brine, then dried (MgSO₄), filtered and concentrated and the residue is purified by flash chromatography (gradient elution: 0–80% EtOAc/heptane) furnishing 865 mg of the alcohol. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 7.41–7.24 (m, 5 H), 5.84–5.68 (m, 1 H), 5.09–4.94 (m, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 3.76–3.58 (m, 2 H), 3.49 (dd, 9.2, 7.2 Hz, 1 H), 3.37 (dd, 9.2, 7.2 Hz, 1 H), 2.56 (br s, 1 H), 2.21–2.01 (m, 2 H), 1.98–1.84 (m, 1 H), 1.79–1.65 (m, 1 H), 1.65–1.52 (m, 1 H).

Step 4:

To a solution of the alcohol (600 mg, 2.7 mmol) in DCM (14 mL) at room temperature is added Dess-Martin periodinane (1.4 g, 3.3 mmol) and the resulting mixture is stirred for 1 hour. The reaction mixture is diluted with Et₂O (50 mL) and a solution of Na₂S₂O₃ (5.5 g) in saturated aqueous Na₂CO₃ (10 mL) is added and the biphasic mixture is stirred until clear. The layers are separated and the organic phase is washed with saturated aqueous Na₂CO₃, brine, then dried (MgSO₄), filtered and concentrated and the residue is purified by flash chromatography (gradient elution: 0–30% EtOAc/heptane) furnishing 535 mg of the aldehyde. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 9.77 (s, 1 H), 7.38–7.27 (m, 5 H), 5.80–5.69 (m, 1 H), 5.10–5.03 (m, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 3.49 (dd, 9.2, 4.7 Hz, 1 H), 3.33 (dd, 9.2, 6.7 Hz, 1 H), 2.51–2.37 (m, 2 H), 2.32–2.16 (m, 1 H), 2.12–2.02 (m, 1 H), 1.33–1.22 (m, 1 H).

Step 5:

To a solution of the aldehyde (535 mg, 2.5 mmol) and 2-methyl-2-butene (2.6 mL, 24.5 mmol) in H₂O (6 mL) and *tert*-butanol (6 mL) at room temperature is added a solution of NaH₂PO₄ (1.47 g, 12.3 mmol) in H₂O (500 μL) followed by a solution of NaClO₂ (665 mg, 7.4 mmol) in H₂O (500 μL). The resulting mixture is allowed to stir for 15 minutes, then brine (10 mL) is added and the mixture is extracted with CHCl₃ (3 × 15 mL). The combined organic extracts are dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated furnishing 574 mg of the acid which is used without further purification.

Step 6:

The ester is prepared in an identical manner to that described previously for example 28 and purified by flash chromatography (gradient elution: 0–30% EtOAc/heptane) furnishing 470 mg. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 7.37–7.26 (m, 5 H), 5.81–5.70 (m, 1 H),

5.09–5.01 (m, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.46 (dd, 9.3 5.1 Hz, 1 H), 3.38 (dd, 9.3, 6.3 Hz, 1 H), 2.45–2.18 (m, 3 H), 2.13–2.08 (m, 1 H), 1.35–1.24 (m, 1 H).

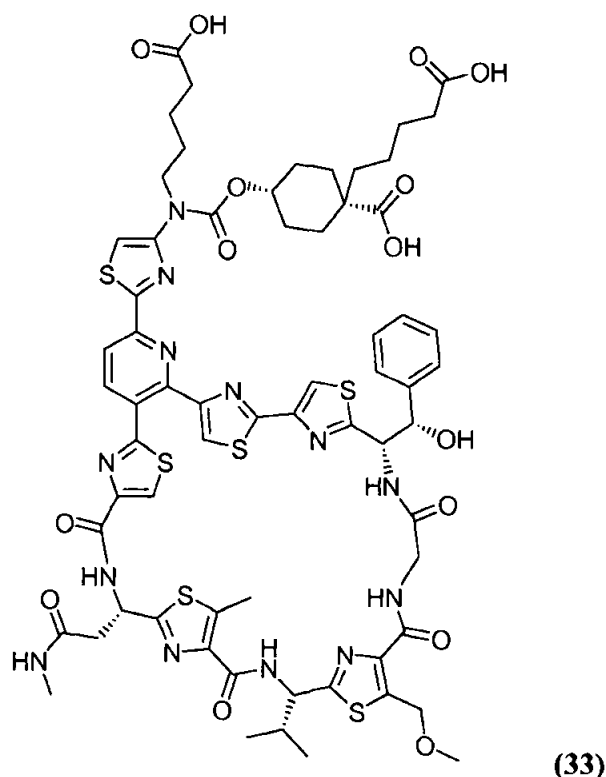
Step 7:

The olefin metathesis product is prepared in an identical manner to that described previously for example 27 and purified by flash chromatography (gradient elution: 0–30% EtOAc/heptane) furnishing 500 mg. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 7.37–7.26 (m, 5 H), 5.62–5.43 (m, 2 H), 4.52–4.43 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 3.43 (dd, 9.2, 4.8 Hz, 1 H), 3.36 (dd, 9.2, 5.9 Hz, 1 H), 2.43–2.06 (m, 7 H).

Step 8:

10 The alcohol is prepared in an identical manner to that described previously in example 27 and purified by flash chromatography (gradient elution: 0–80% EtOAc/heptane) furnishing 200 mg. ¹H NMR (400 MHz; C₆D₆) δ 3.37 (dd, 10.6, 4.5 Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.33 (s, 3 H), 3.25 (dd, 10.6, 6.3 Hz, 1 H), 2.29 (dd, 15.7, 7.6 Hz, 1 H), 2.12 (dd, 15.7, 5.8 Hz, 1 H), 2.05 (t, 7.5 Hz, 2 H), 1.92–1.85 (m, 1 H), 1.49–1.36 (m, 3 H), 1.19–1.02 (m, 3 H).

15 **Example 31, Preparation of Triacid 33 of Table A:**

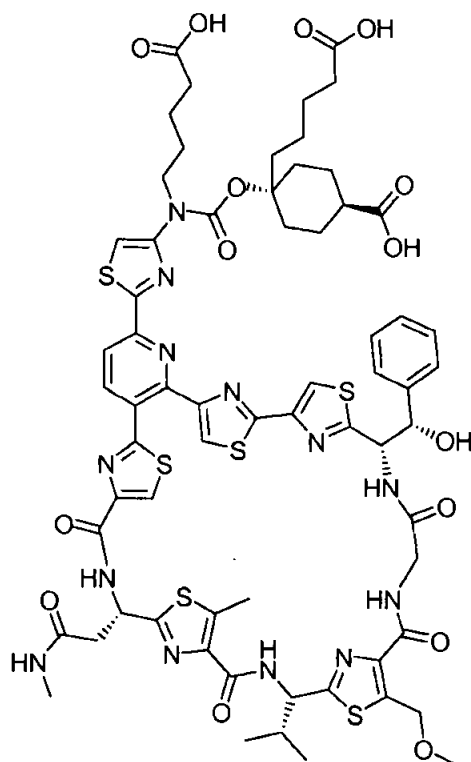


Compound **33** is prepared according to the procedures described in example 23, using the following deprotection conditions (MgI₂).

To the suspension of the triester (24 mg, 0.016 mmol) in toluene is added
20 magnesium iodide (27 mg, 0.095 mmol) and the reaction mixture is heated to 100 °C for 12

h. The reaction mixture is concentrated and re-dissolved in DMF and filtered, purified by HPLC (40 to 80 % CAN in water, 01 % TFA). The fractions are collected and lyophilized to afford **33** (1.3 mg). LC/MS: m/z $[M+2H]^+$ 1467, R_t = 1.05 min (method 6). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.10 (d, 2 H), 8.54 (t, 2 H), 8.52 (s, 3 H), 8.49 (m, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.2 (d, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.4-7.2 (m, 7 H), 6.05 (s, 1 H), 5.35-5.15 (m, 3 H), 4.9 (m, 3 H), 4.65 (s, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 3.9 (s, 1 H), 3.8 (d, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 2.65 (m, 1 H), 2.6 (s, 3 H), 2.35-1.75 (m, 10 H), 1.70-1.10 (m, 16 H), 0.85 (m, 6 H).

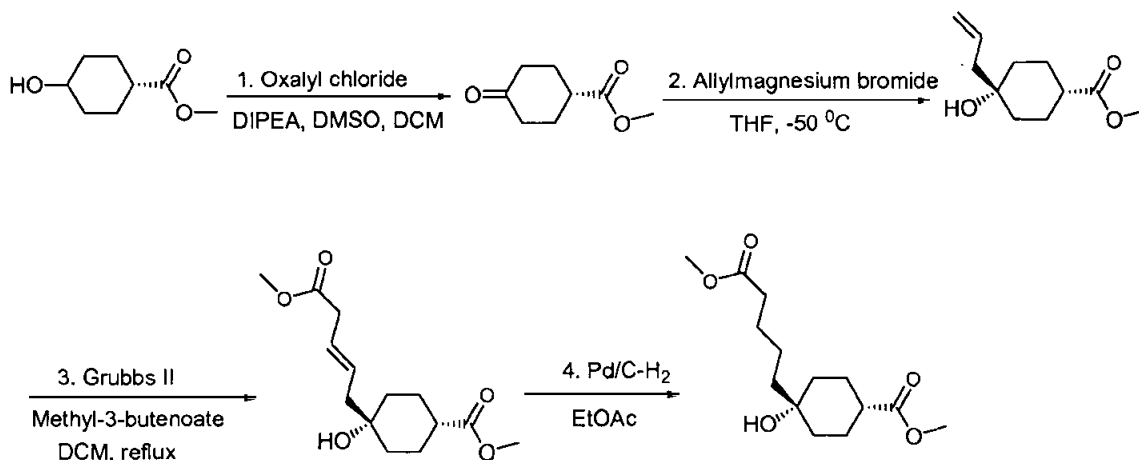
Example 32, Preparation of Triacid 34 of Table A:



34

10 Compound **34** is prepared according to the procedures described in example 2, using the alcohol prepared in scheme 14. LC/MS: m/z $[M+H]^+$ 1467, R_t = 1.45 min (method 6).

Scheme 14:



Step 1:

To a solution of oxalyl chloride in DCM (120 mL) at -70 °C is added DMSO (5.60 mL, 79 mmol). Then to the mixture, a solution of the alcohol (5.0 g, 31.6 mmol) in DCM (940 mL) is added dropwise within 2 min. The mixture is stirred for 15 min. at -70 °C. After addition of *i*-Pr₂EtN, the mixture is allowed to reach room temperature and poured in to water (300 mL). The aqueous phase is extracted with DCM (30 mL). The combined extracts are dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and then purified by flash chromatography (eluent: EtOAc/heptane, gradient) to afford the ketone (2.8 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.80 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.15 (m, 2H).

Step 2:

A solution of the ketone (500 mg, 3.20 mmol) in THF (20 mL) is cooled to -50 °C and allyl magnesium bromide (3.2 mL, 3.20 mmol) is added and the reaction stirred for 30 min. To the reaction mixture is added sat. aq NH₄Cl and the product is extracted with ethyl acetate, dried over Na₂SO₄, and purified by flash chromatography (eluent: EtOAc/heptane, gradient) to afford the alcohol (150 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.89 (m, 1 H), 5.19 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 2.47 (m, 1 H), 2.29 (d, 2 H), 1.74 (m, 3 H), 1.51-1.40 (m, 3 H).

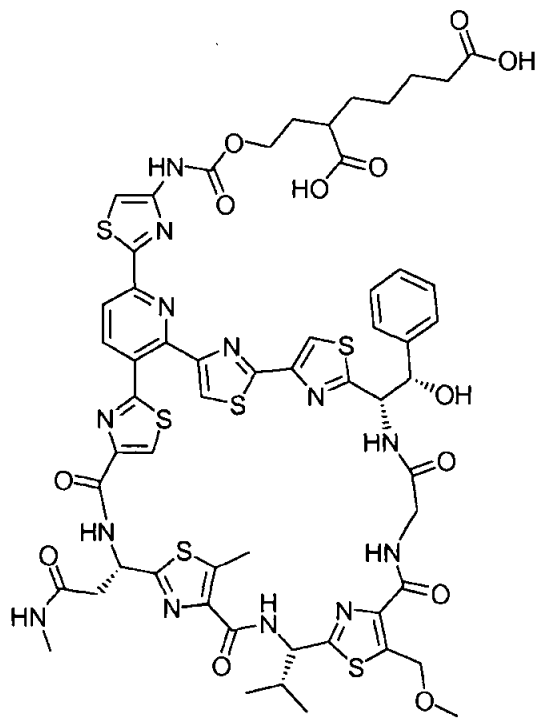
Step 3:

The diester is synthesized according to the procedure described in example 27. Obtained 122 mg, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.67 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.17 (d, 2 H), 2.30 (m, 1 H), 2.29 (d, 2 H), 1.91 (m, 2 H), 1.69 (m, 3 H), 1.47 (m, 2 H).

Step 4:

The saturated diester-alcohol is synthesized according to the procedure described in example 27. Obtained 120 mg: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.61 (s, 6 H), 2.35 (m, 1 H), 2.25 (m, 4 H), 1.8 (m, 2 H), 1.80-1.10 (m, 10 H).

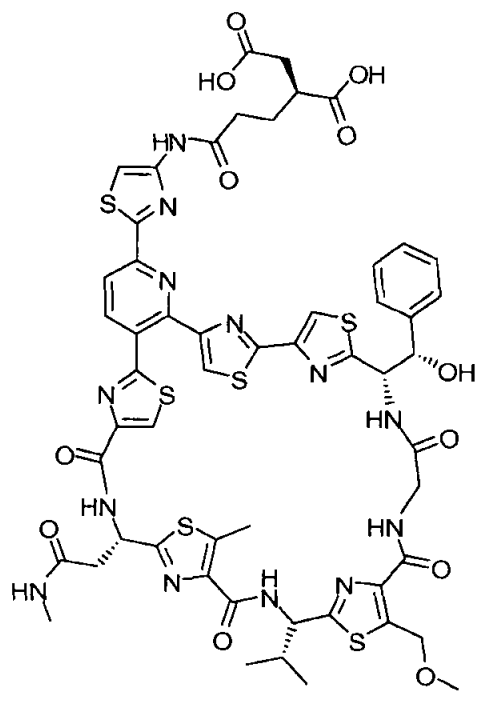
Example 33, Preparation of Diacid **35** of Table A:



(35)

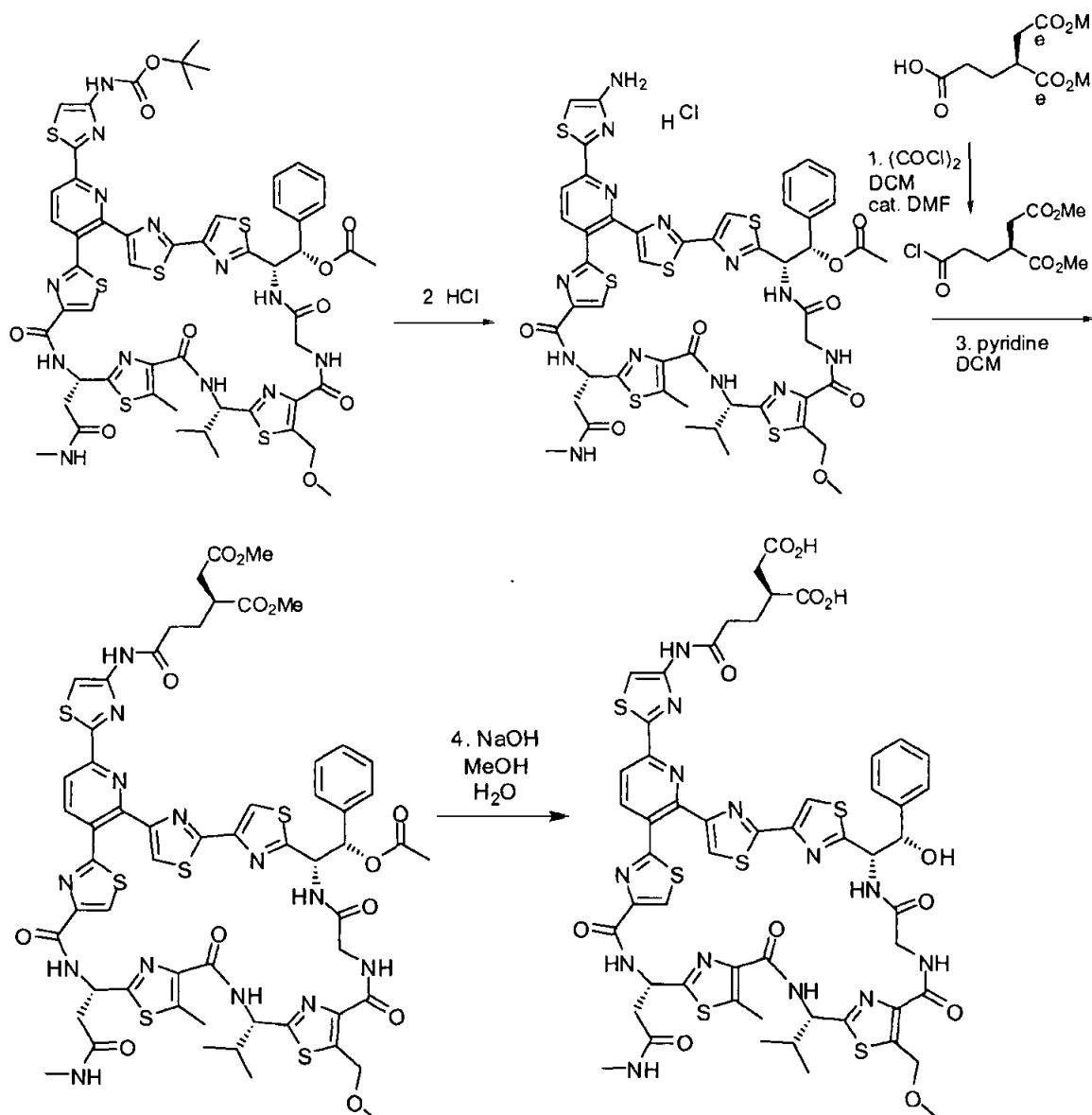
Compound **35** is prepared according to the procedures described in example 2, using the alcohol prepared in scheme 11. LC/MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1326, R_t = 1.04 min (method 6).

Example 34, Preparation of Diacid **2** of Table A:



(2)

Scheme 15:



Step 1:

- 5 To a solution of the diester-acid (1 g, 4.6 mmol) in DCM (20 mL) is added oxalyl chloride (1.9 mL, 22.2 mmol), followed by 20 μL of DMF. The reaction is stirred for 90 min at 22 $^{\circ}\text{C}$. Reaction proceeds to a clear solution after 60 min. Volatiles are removed by concentration with DCM to afford 1.08 g (4.6 mmol, quant.) of a pale yellow solid that is used without further handling.

10 Step 2:

Hydrochloric acid is bubbled through a solution of acetate protected boc-amine (as prepared in example 8, scheme 4; 1.4 g, 1.1 mmol) in DCM (20 mL) for thirty min. The reaction mixture is then tightly capped and stirred for thirty minutes after which the reaction mixture is sparged with nitrogen. The mixture loses its gel like appearance. DCM (5 mL) is

added to the solution, and HCl gas is bubbled through it for an additional 20 min, followed by nitrogen for 30 min. Crude product (1.32 g) is obtained after concentration as a bright orange solid, and taken on to the next step with no further purification. LC/MS: m/z $[M+H]^+$ 1138, R_t = 1.5 min (method 1).

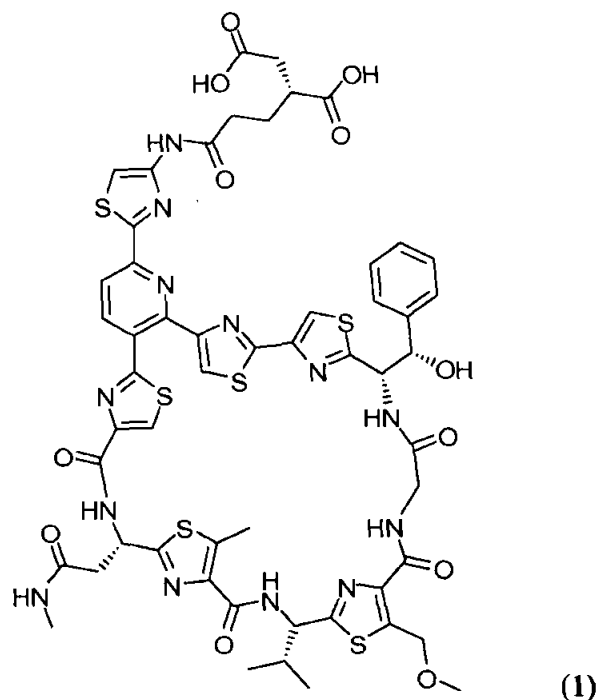
5 Step 3:

To a solution of the amine (1.24 g, 1.1 mmol) in DCM (120 mL), is added pyridine (445 μ L, 5.5 mmol), followed by the acid chloride (0.510 g, 2.2 mmol). The reaction is stirred at 22 °C for 20 minutes. Subsequently, SiO₂ is added, and the resulting mix is concentrated to afford a slurry. Purification using flash column chromatography (elution
10 with 500 mL of 50% EtOAc/heptane, 500 mL 75% EtOAc/heptane, to 1L 100% EtOAc) affords 1.29 g (0.97 mmol, 88 % yield) of a pale yellow solid that is used without further modification.

Step 4:

To a solution of the diester (0.42 g, 0.31 mmol) in MeOH (30 mL) and H₂O (10 mL)
15 is added NaOH crystals (53 mg, 1.3 mmol) and this mixture is stirred at 22 °C for 24 hrs. The mixture is then concentrated to dryness. HPLC purification (30-100% ACN/H₂O in 0.1% TFA, 10 min) then lyophilization affords 300 mg (0.24 mmol, 77 %) as a pale yellow solid, LC: R_t = 10.24 min. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 11.15 (s, 2 H), 9.12 (s, 1 H), 8.69 (d, 1 H), 8.68 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.37 (d, 1 H), 8.25
20 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.29 (t, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 5.30 (m, 1 H), 5.24 (t, 1 H), 5.21 (dd, 1 H), 5.01 (d, 1 H), 4.98 (s, 2 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.80 (dd, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 2.78 (m, 1 H), 2.71 (m, 2 H), 2.70 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.49 (d, 3 H), 2.45 (m, 1 H), 2.32 (m, 2 H), 2.17 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 1.64 (m, 1 H), 1.37 (m, 1 H), 0.88 (d, 3 H), 0.86 (d, 3 H). HRMS (ES⁺) for C₅₄H₅₃N₁₃O₁₂S₆: Calc:
25 $[M+2H]^{2+}$ 634.6198; Found: 634.6197.

Example 35, Preparation of Diacid 1 of Table A:



Compound 1 is prepared according to the procedures described in example 34. LC: R_t =

10.05 min. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 13.5 (s, 2 H), 9.24 (s, 1 H), 8.73 (d, 1 H), 8.68 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.37 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.29 (t, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 5.30 (m, 1 H), 5.25 (t, 1 H), 5.21 (dd, 1 H), 5.01 (d, 1 H), 4.98 (s, 2 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.81 (dd, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 2.78 (m, 1 H), 2.71 (m, 2 H), 2.70 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.49 (d, 3 H), 2.45 (m, 1 H), 2.32 (m, 2 H), 2.17 (m, 1 H), 2.09 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.31 (m, 1 H), 0.88 (d, 3 H), 0.86 (d, 3 H). HRMS (ES $^+$) for $\text{C}_{54}\text{H}_{53}\text{N}_{13}\text{O}_{12}\text{S}_6$: Calc:

$[\text{M}+2\text{H}]^{2+} = 634.6198$; Found: 634.6197.

Biological Results:

Using the standard MIC test described above with the bacteria *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* or *Staphylococcus aureus*, compounds 1-35 demonstrate a minimum inhibitory concentration ranging from 0.0010 $\mu\text{g/mL}$ to 128 $\mu\text{g/mL}$.

In vitro assay for inhibition of prokaryotic transcription-translation [as described in the following references: 1. Zubay, G. (1973) In vitro synthesis of protein in microbial systems. *Annu. Rev. Genet.* 7, 267.87. 2. Zubay, G. (1980) The isolation and properties of CAP, the catabolite gene activator. *Meth. Enzymol.* 65, 856.77]. Antibiotic and compound dilutions: stock solutions of compound to be assayed at 2 μM are 80 μM in 40% DMSO.

Stock solutions of compounds to be assayed at 10 μM are 400 μM in 40% DMSO.

Assay setup and protocol for Promega *E. coli* S30 Extract System

33

Table 1 *E. coli* S30 Extract system master mix

Component	Final volume (16 µl)
“Methionine minus” amino acid mix	1.0 µl
“Cysteine minus” amino acid mix	1.0 µl
S30 premix	8.0 µl
S30 extract	6.0 µl

Table 2 *E. coli* S30 Extract system assay components

Components/Reagents	Final volume (20µl total volume)
Template (pBEST _{luc} TM) 286ng/µl	3.5 µl
Compound (40x final concentration) in 40%	0.5 µl
DMSO	
Master mix (see table 1)	16 µl

The assay is performed as follows: pipet 3.5 µl of 286 ng/µl template DNA (pBEST_{luc}TM) into assay wells. Negative control wells receive sdH₂O only. Transfer 0.5 µl of 40x compound stock solution to assay wells. Positive control wells (no compound) receive 0.5 µl 40% DMSO sdH₂O. Pipet 16 µl of master mix into assay wells. Incubate plate for two hours at 37°C. Rapidly chill the assay plate on ice for five minutes to stop the reaction. Add an equal volume (20 µl) of room temperature Steady-Glo[®] Luciferase assay reagent to all assay wells. Incubate 20 minutes and read light emitted with luminometer.

Results are reported as % inhibition @ 2µM or 10 µM.

Table 2					
(1)	%inh. @ 2uM = 65.4	(2)	%inh. @ 2uM = 72.8	(3)	%inh. @ 2uM = 67.8
(4)	%inh. @ 2uM = 85.3	(5)	%inh. @ 2uM = 78.5	(6)	%inh. @ 2uM = 86.8
(7)	%inh. @ 2uM = 86.0	(8)	%inh. @ 2uM = 59.7	(9)	%inh. @ 2uM = 67.1
(10)	%inh. @ 2uM = 2.0	(11)	%inh. @ 2uM = 92.3	(12)	%inh. @ 2uM = 82.4
(13)	%inh. @ 2uM = 74.9	(14)	%inh. @ 2uM = 55.5	(15)	%inh. @ 2uM = 64.5
(16)	%inh. @ 2uM = 64.3	(17)	%inh. @ 2uM = 63.9	(18)	%inh. @ 2uM = 52.7
(19)	%inh. @ 2uM = 76.4	(20)	%inh. @ 2uM = 80.6	(21)	%inh. @ 2uM = 37.4
(22)	%inh. @ 2uM = 79.8	(23)	%inh. @ 2uM = 79.8	(24)	%inh. @ 2uM = 70.3
(25)	%inh. @ 2uM = 83.7	(26)	%inh. @ 2uM = 68.2	(27)	%inh. @ 2uM = 81.9

34

(28)	%inh. @ 2uM = 77.0	(29)	%inh. @ 2uM = 79.6	(30)	%inh. @ 2uM = 83.93
(31)	%inh. @ 2uM = 79.4	(32)	%inh. @ 2uM = 78.0	(33)	%inh. @ 2uM = 46.8
(34)	%inh. @ 2uM = 63.1	(35)	%inh. @ 2uM = 87.0		

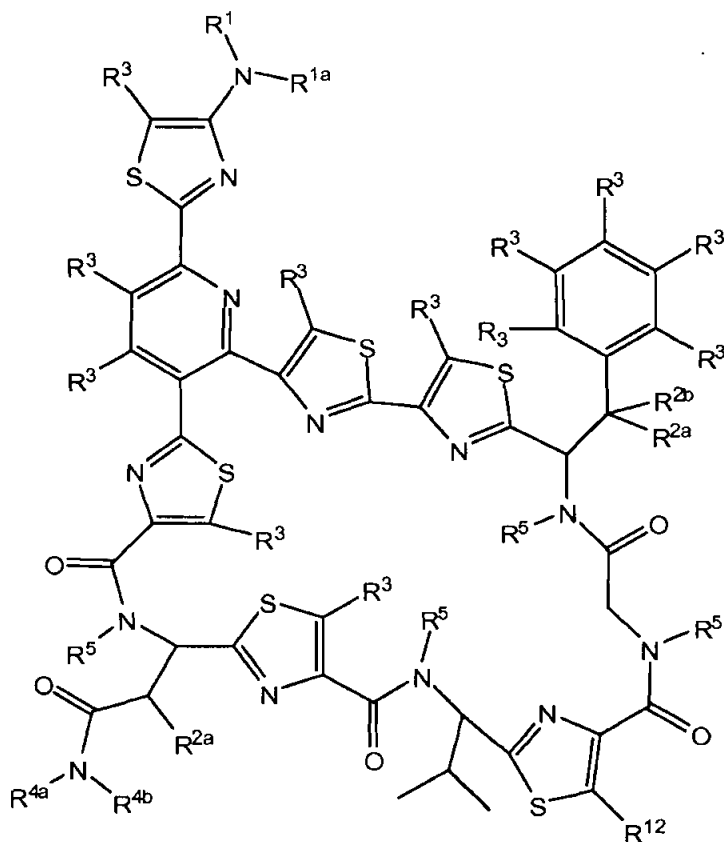
Equivalents

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

5 described herein. Such equivalents are intended to be encompassed by the scope of the following claims.

What is claimed is:

1. A compound of the formula I:



I

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

wherein

R¹ is -Z-CO₂H and -A-Z-CO₂H;

R^{1a} is hydrogen, -Z-CO₂H, and -A-Z-CO₂H, wherein if R^{1a} is hydrogen, then the Z residue of R¹ is substituted by at least two CO₂H groups; or

R¹ and R^{1a}, taken in combination, form a saturated, partially unsaturated or aromatic heterocycle having 4 to 7 ring atoms and having 0-3 additional ring heteroatoms selected from N, O and S, wherein the heterocycle is substituted by at least two residues independently selected from CO₂H, -Z-CO₂H, and -A-Z-CO₂H;

A is independently selected at each occurrence from the group consisting of a -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^{8a})-, -S(O)₂-, -S(O)-, -C(H)=N-, -S(O)₂N(R^{8a})-, and -S(O)N(R^{8a})-;

36

Z is C₁-C₁₀alkylene, 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;

5 R^{2a} is selected from the group consisting of H, substituted or unsubstituted alkyl, OH, OR^{4a}, OC(O)R^{4a}, OC(O)N(R^{8a})₂ and N(R^{8a})₂;

R^{2b} is selected from the group consisting of absent, H and alkyl, or R^{2a} and R^{2b} may together form =O or =NH;

10 R³ and R¹² are each, independently, selected from the group consisting of H, halogen, OR^{4b}, -A-J, and N(R^{8a})₂;

R^{4a} is selected from the group consisting of H, and alkyl;

15 R^{4b} is selected from the group consisting of alkyl and -(CH₂-CH₂-O)_n-R⁹, wherein n is an integer of 1-500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, or 60,000 or is a mean of a plurality of integers having a value of 1-500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, or 60,000;

R⁵ is selected from the group consisting of H, alkyl, and R^{4b};

J is selected from the group consisting of H, F, O-alkyl, N(R^{8a})₂, N⁺(R^{8a})₃, N(R^{8a})C(O)alkyl, CO₂H, C(=O)N(R^{8a})₂, CO₂-alkyl, P(O)(OH)₂, P(O)(O-alkyl)₂, and a substituted nitrogen-containing heterocycle;

20 R^{8a} is absent, or selected from the group consisting of H, -(alkyl)-, -(cycloalkyl)-, C(alkyl)₂-J, -R^{4b}, wherein R^{8a} can also cyclize with the atom to which R^{8a} is bonded to form a 3, 4, 5, 6 or 7-membered ring that is aromatic or non-aromatic and may contain one or more heteroatoms, wherein the ring may be further substituted one or more times with substituents that are the same or different; and

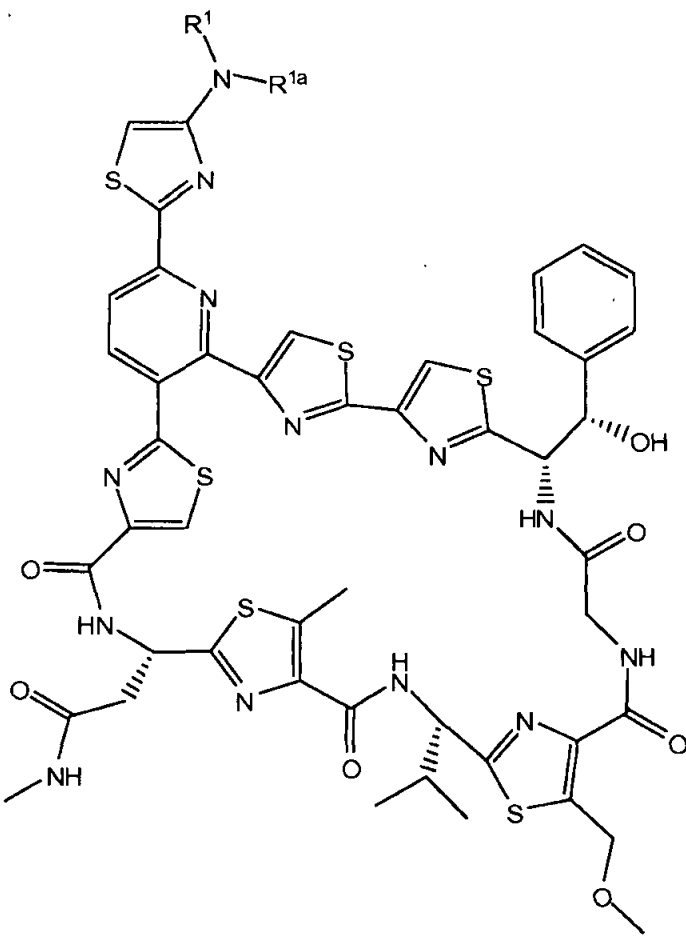
25 R⁹ is selected from the group consisting of H, alkyl and CH₂CO₂H.

2. The compound of claim 1, wherein R^{2b}, R^{4b} and R⁵ are H, and R^{4a} is CH₃.

3. The compound of claim 1, wherein R^{2b}, R^{4b} and R⁵ are H, R^{4a} is CH₃, and R¹²
30 is CH₂-O-CH₃.

4. The compound of claim 1, wherein formula I is represented by a compound of formula II:

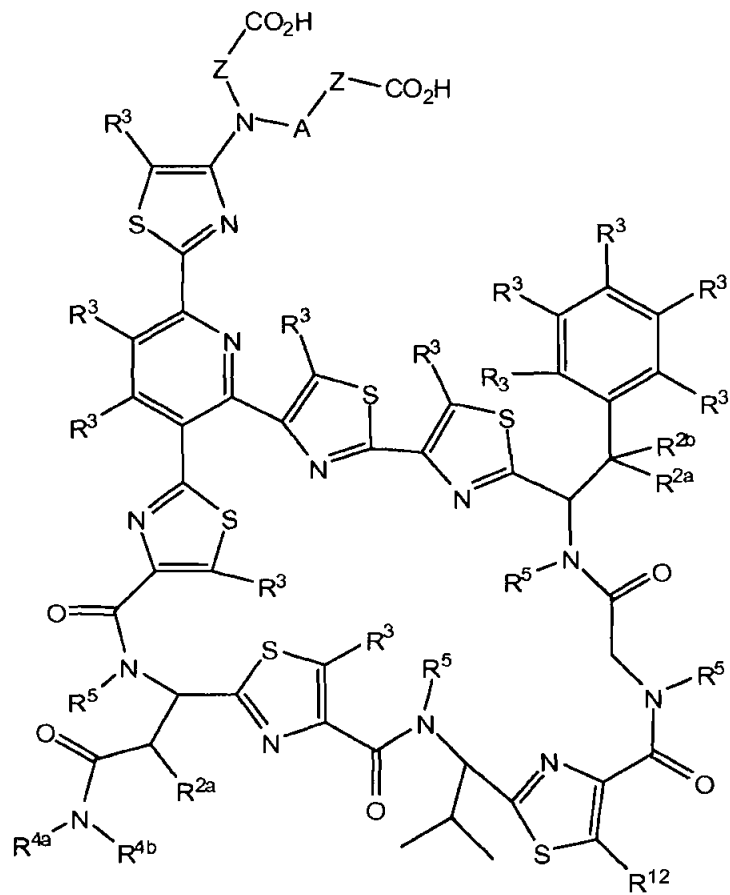
3



II

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

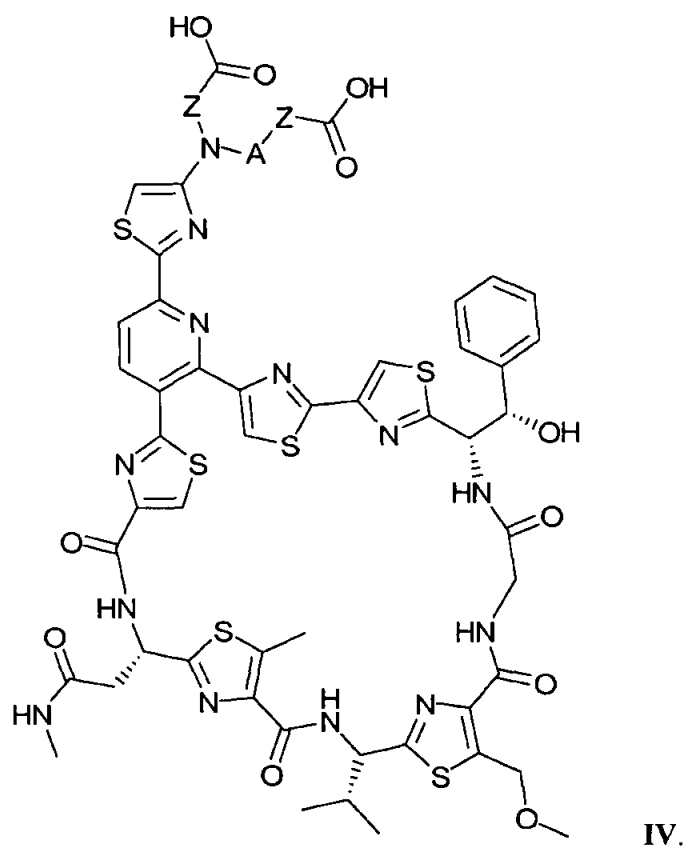
5 5. The compound of claim 1, wherein formula I is represented by a compound of formula III:



III

and pharmaceutically acceptable salts, enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, atropisomers or racemates thereof, including the pyridine N-oxide thereof.

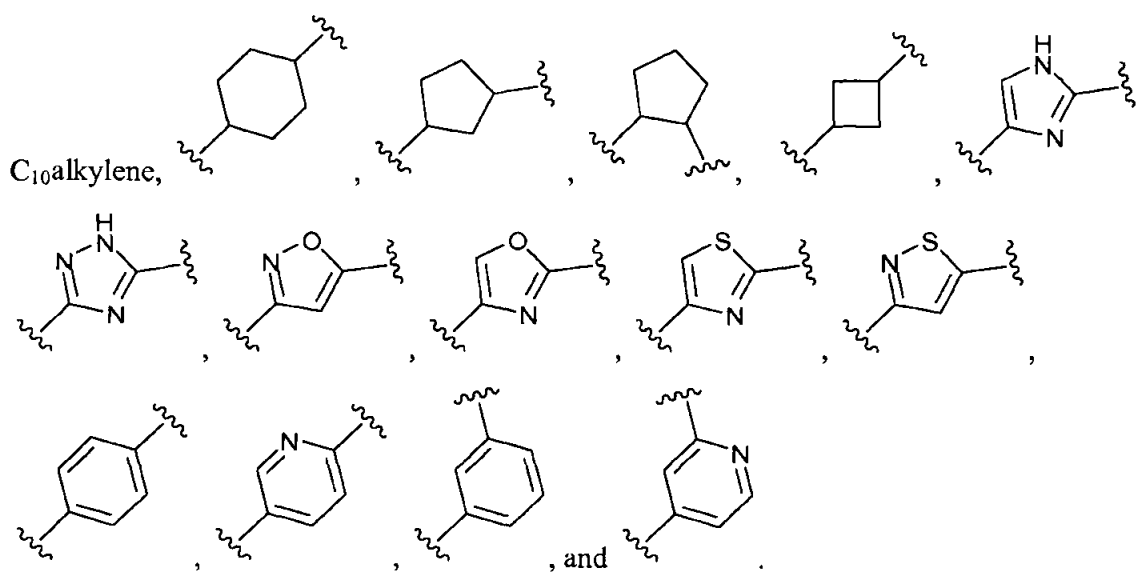
- 6. The compound of claim 5, wherein R^{2b} , R^{4b} and R^5 are H, and R^{4a} is CH_3 .
- 7. The compound of claim 5, wherein R^{2b} , R^{4b} and R^5 are H, R^{4a} is CH_3 , and R^{12} is CH_2-O-CH_3 .
- 8. The compound of claim 5, wherein formula III is represented by a compound of formula IV:



9. The compound of claim 8, wherein

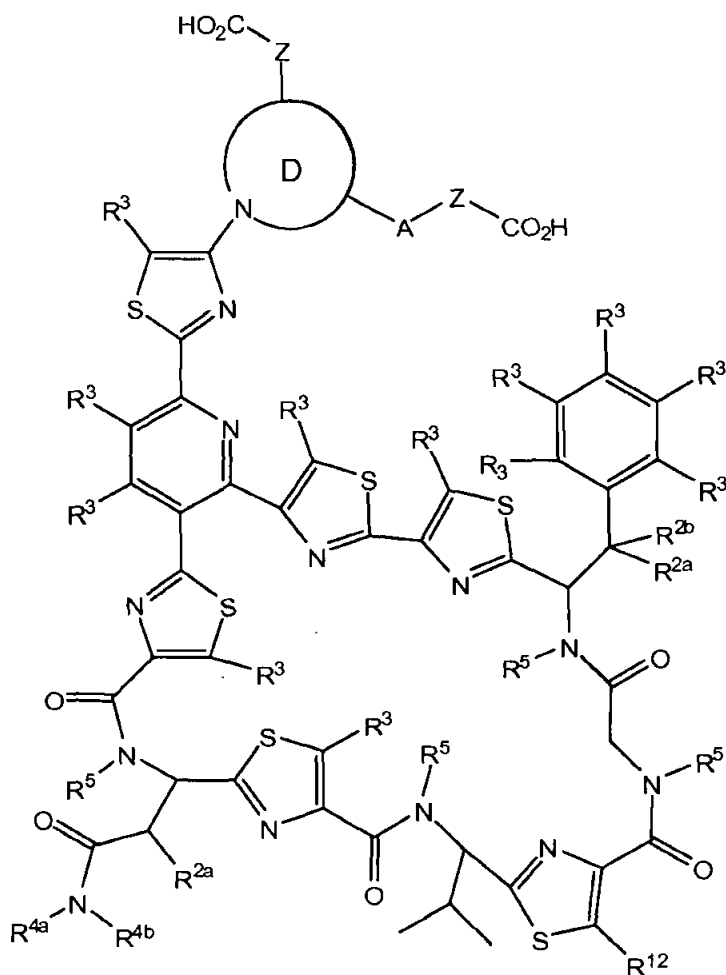
A is selected from the group consisting of $-C(O)O-$, $C(O)-NH-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, and
5 $-S(O)_2NH-$; and

Z is independently selected at each occurrence from the group consisting of C₁-



10 10. The compound of claim 1, wherein formula I is represented by a
compound of formula V:

140



V

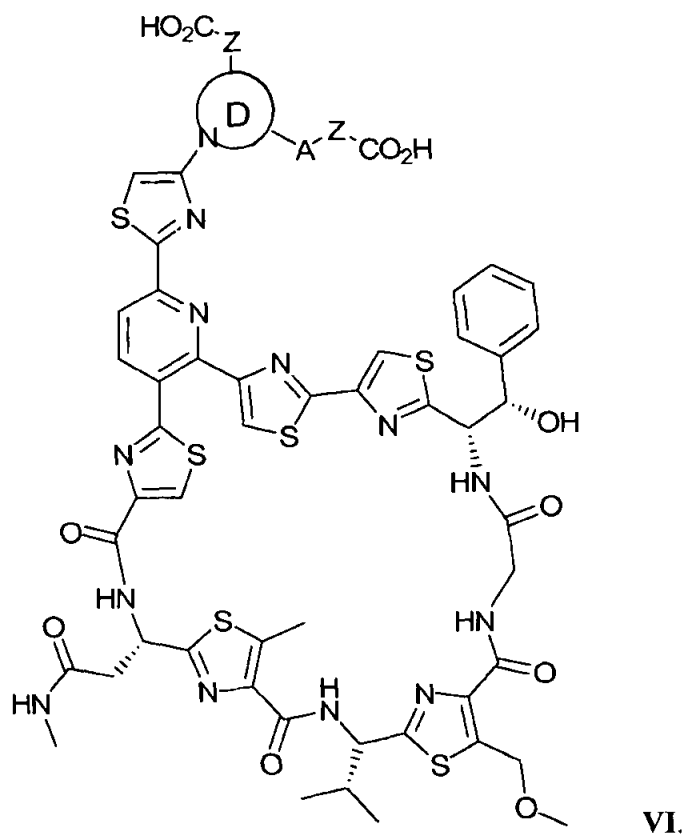
and pharmaceutically acceptable salts, enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, atropisomers or racemates thereof, including the pyridine N-oxide thereof, wherein

D represents a five or six membered heterocyclic ring which is saturated or aromatic, which ring comprises 0 - 2 additional ring heteroatoms selected from N, O or S.

11. The compound of claim 10, wherein R^{2b}, R^{4b} and R⁵ are H, and R^{4a} is CH₃.

12. The compound of claim 10, wherein R^{2b}, R^{4b} and R⁵ are H, R^{4a} is CH₃, and R¹² is CH₂-O-CH₃.

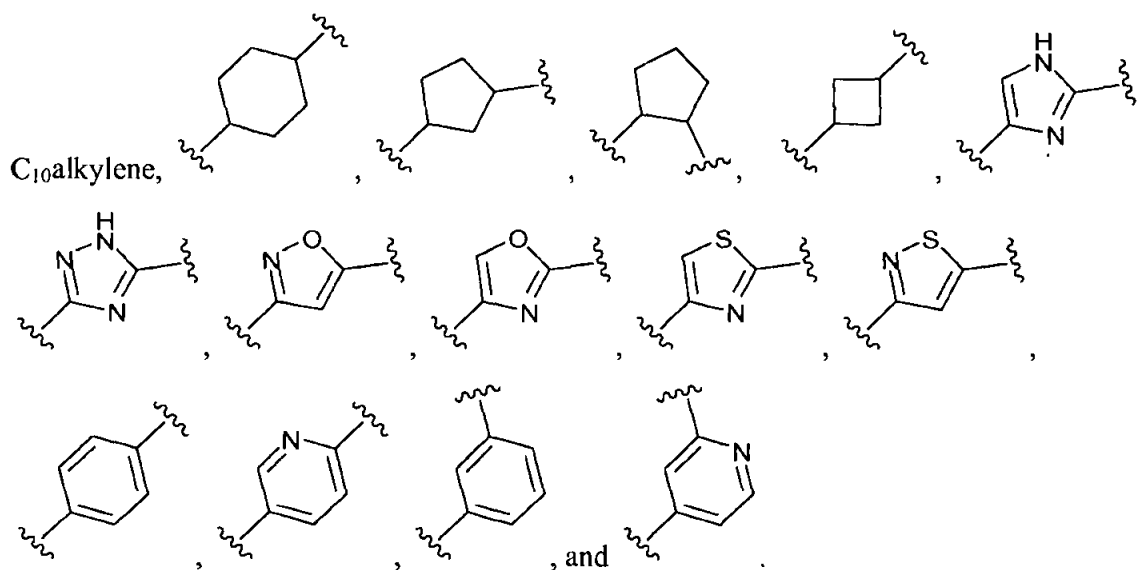
13. The compound of claim 10, wherein formula V is represented by a compound of formula VI:



14. The compound of claim 13, wherein

A is selected from the group consisting of $-C(O)O-$, $C(O)-NH-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, and
5 $-S(O)_2NH-$; and

Z is independently selected at each occurrence from the group consisting of C₁-

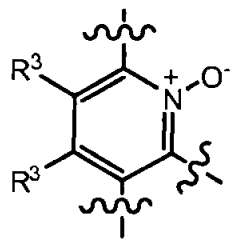


10

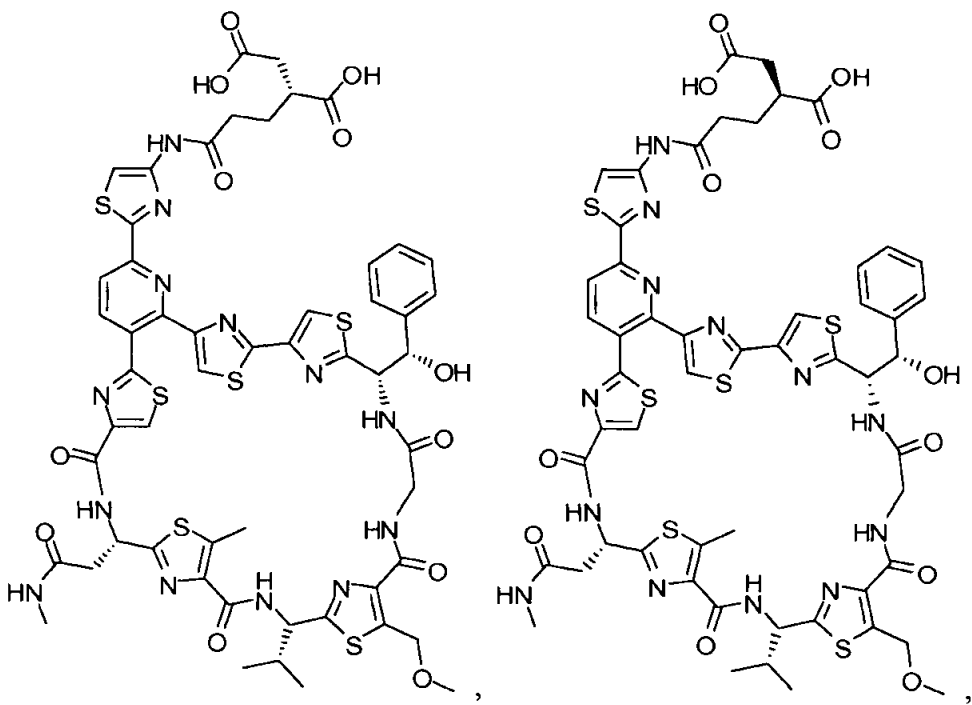
15. The compound of claim 1, wherein R^{2a} is OH or OAc.

142

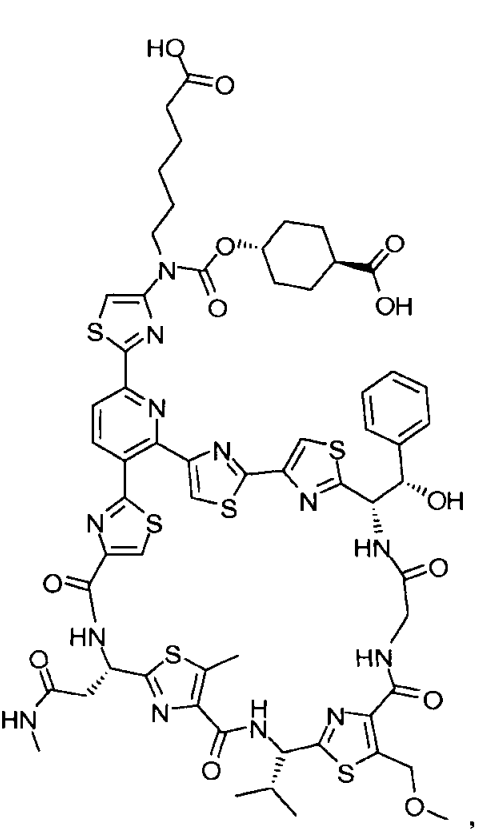
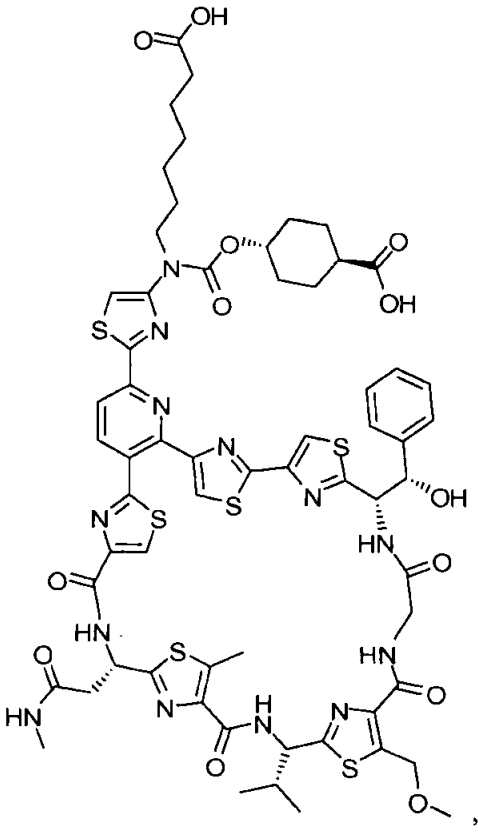
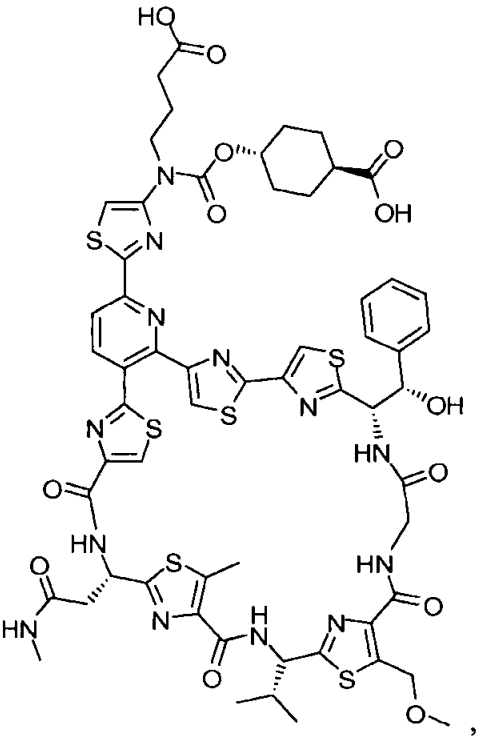
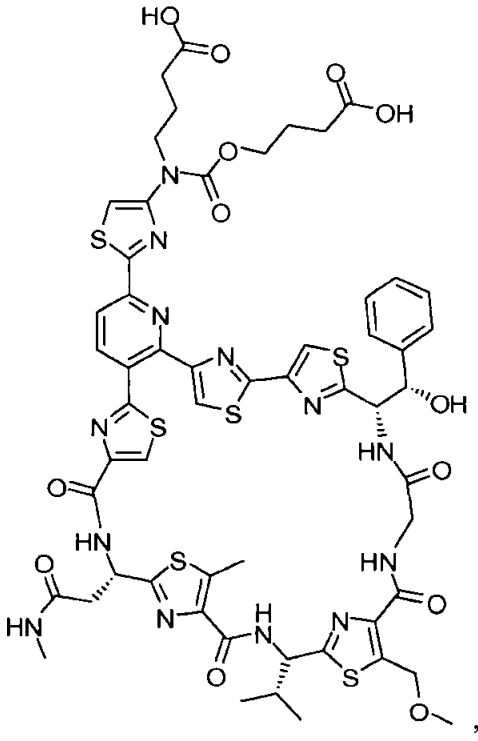
16. The compound of claim 1, wherein the core pyridine functionality is of the following N-oxide formula:



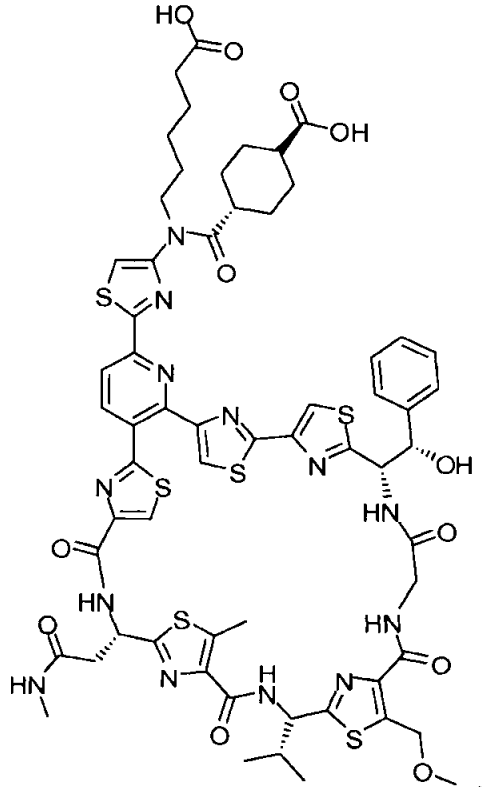
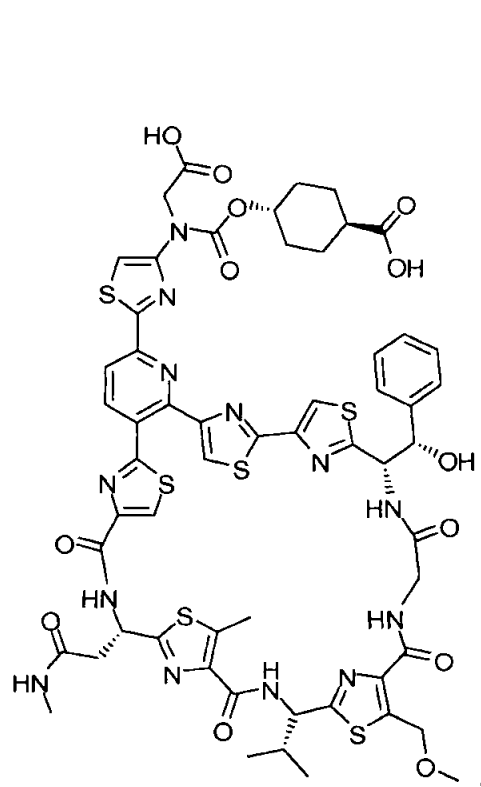
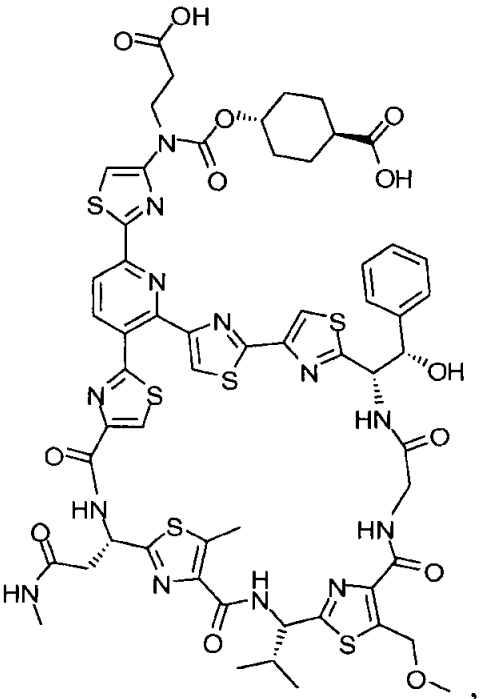
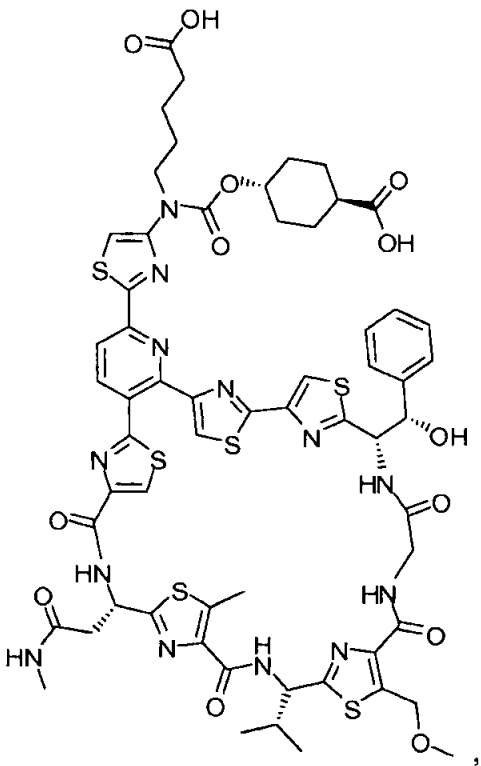
5 17. A compound selected from the group consisting of:



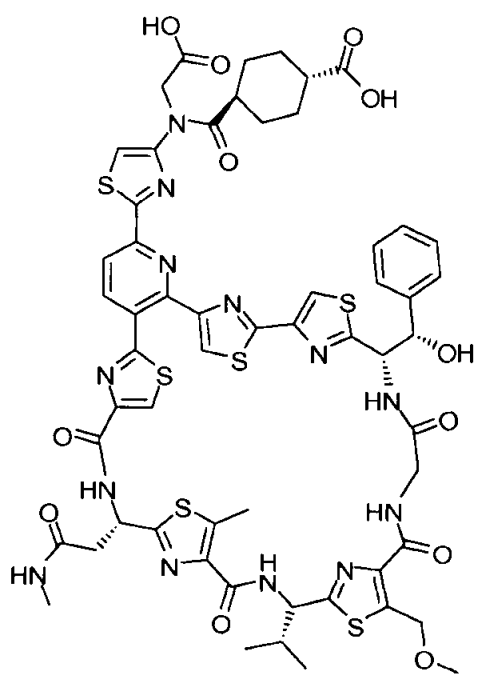
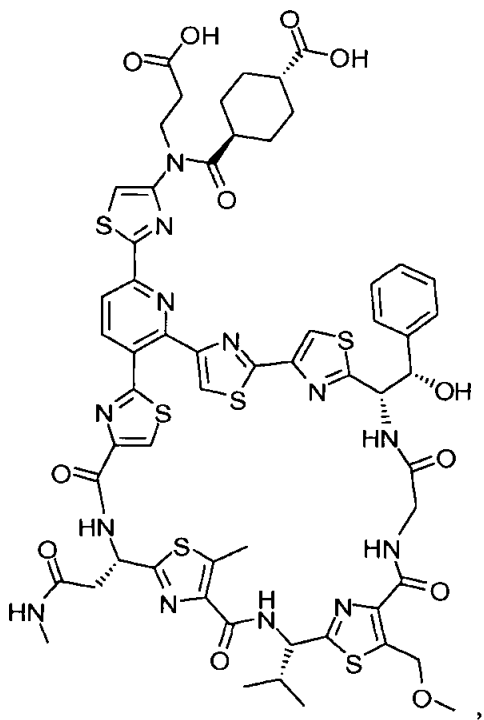
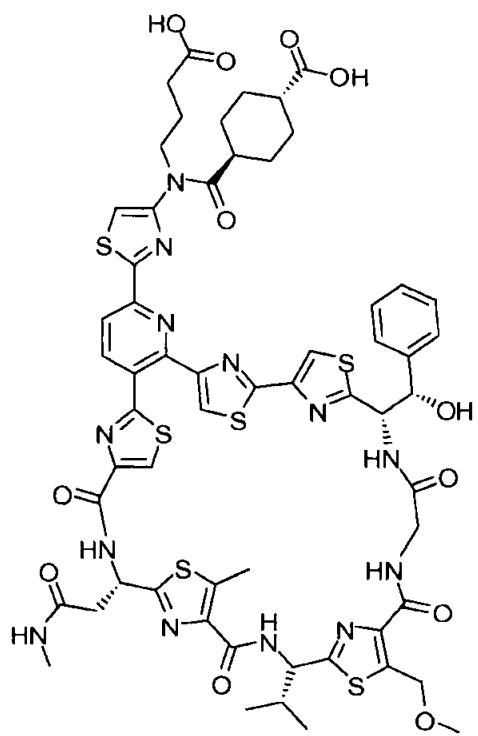
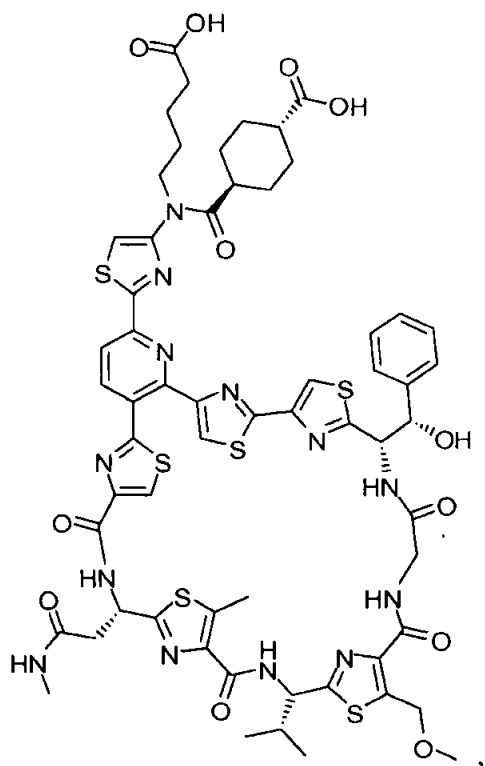
143



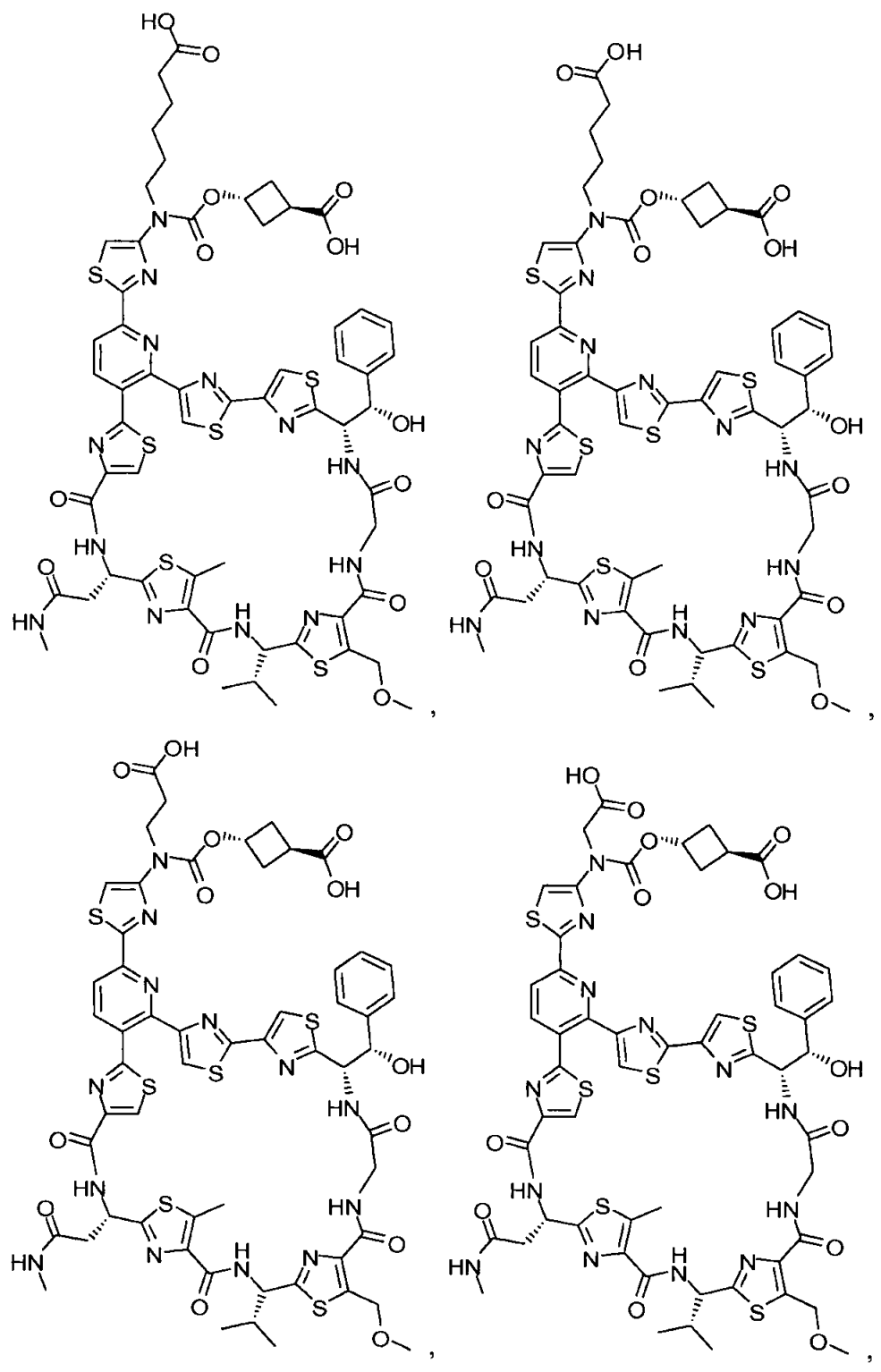
148



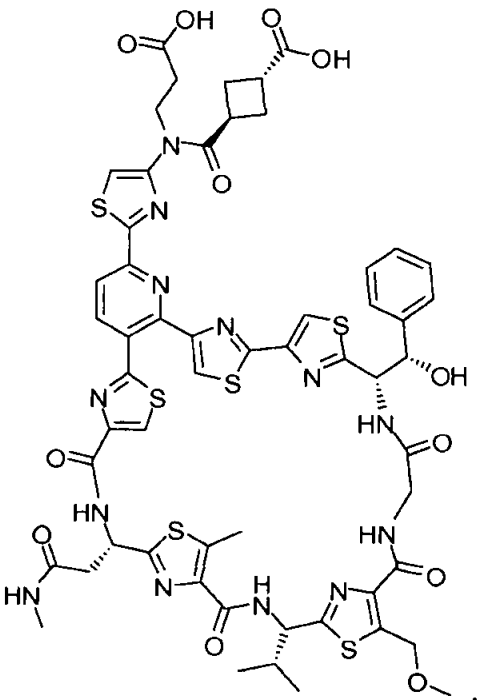
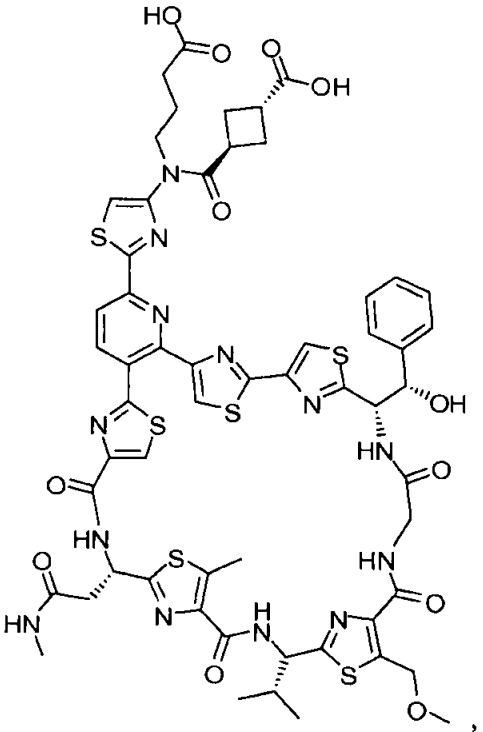
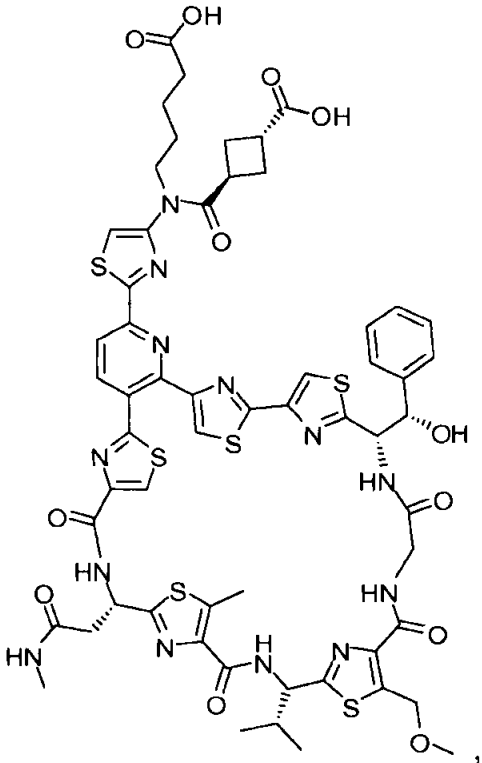
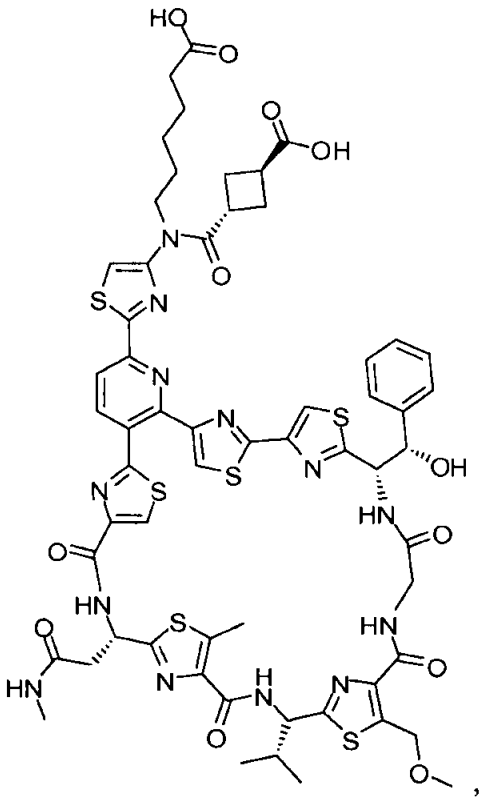
145



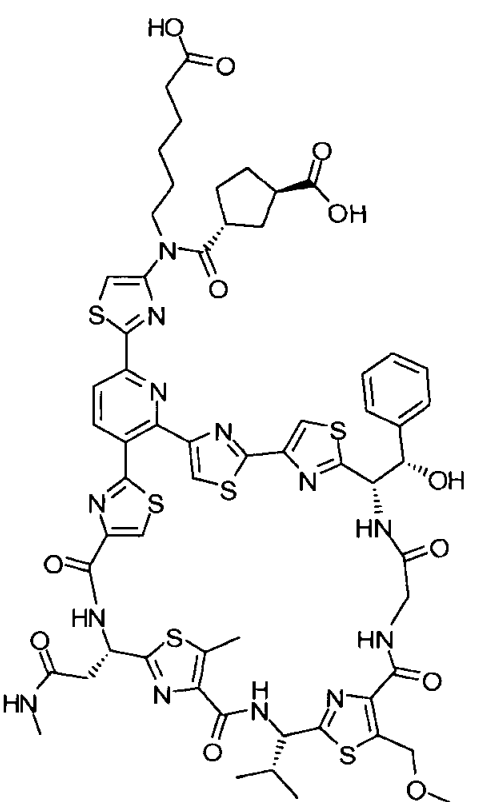
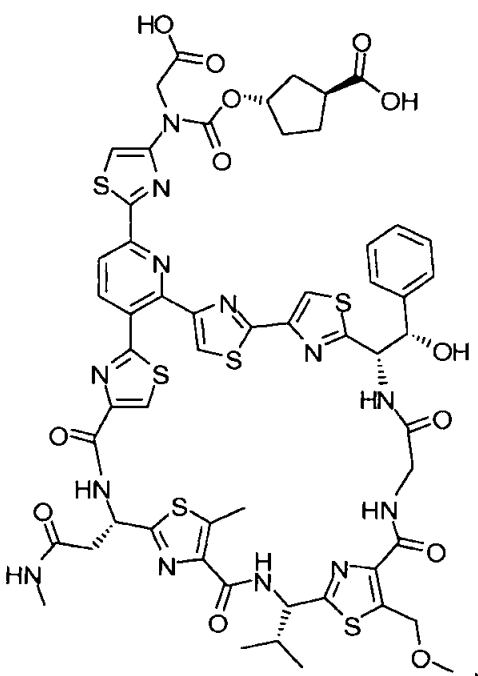
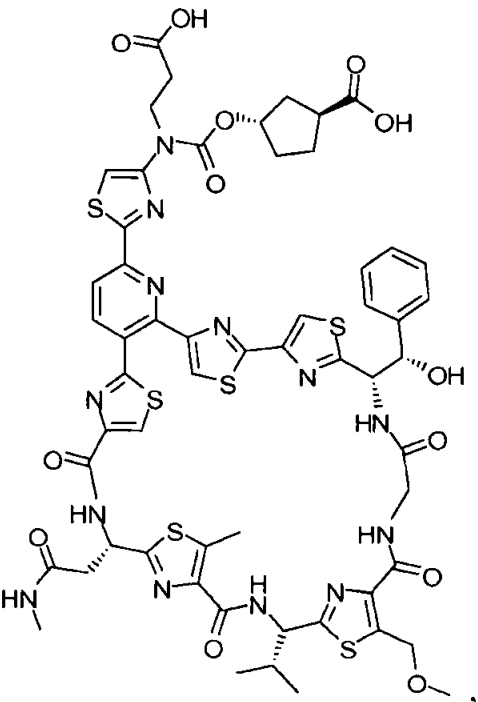
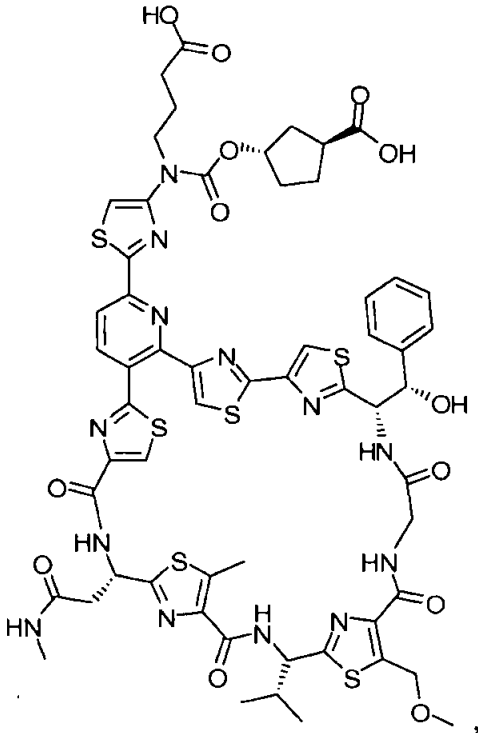
146



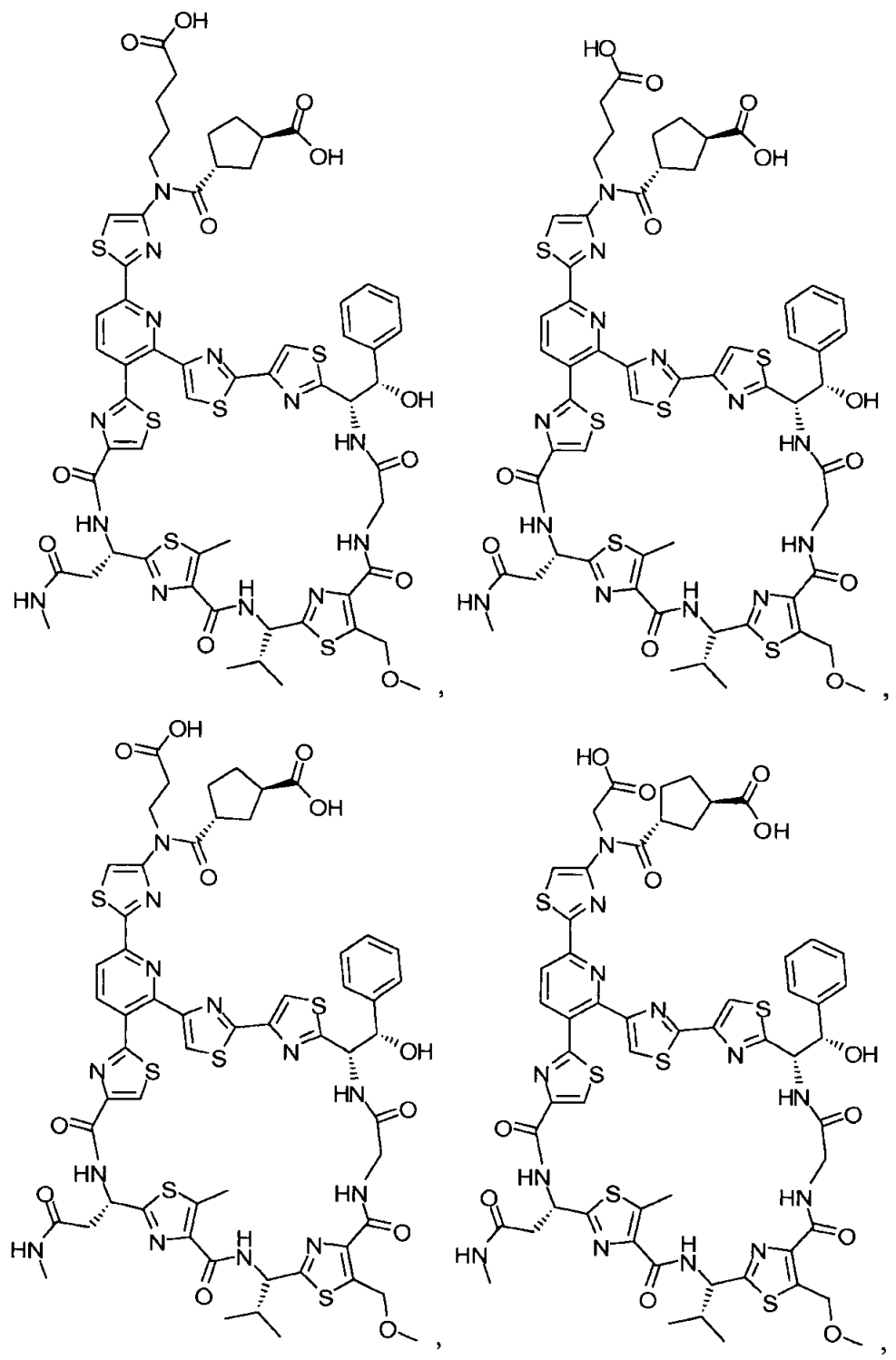
147



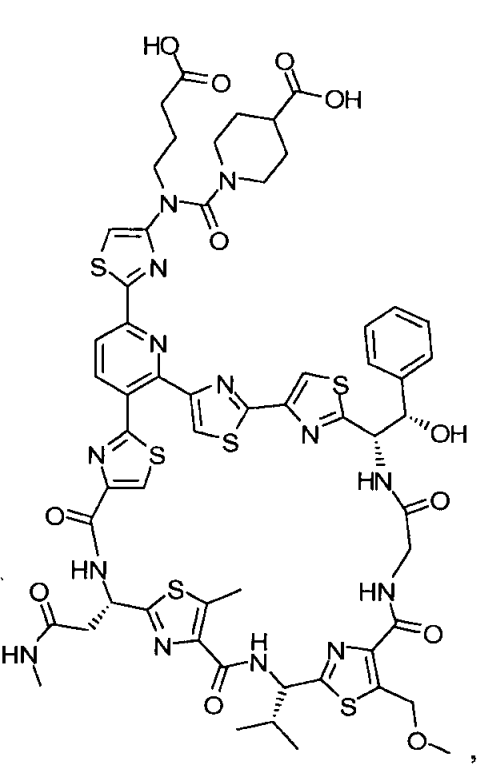
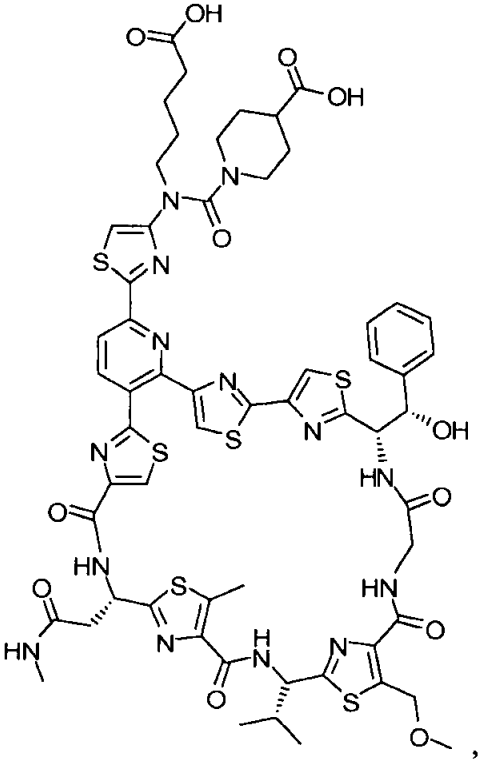
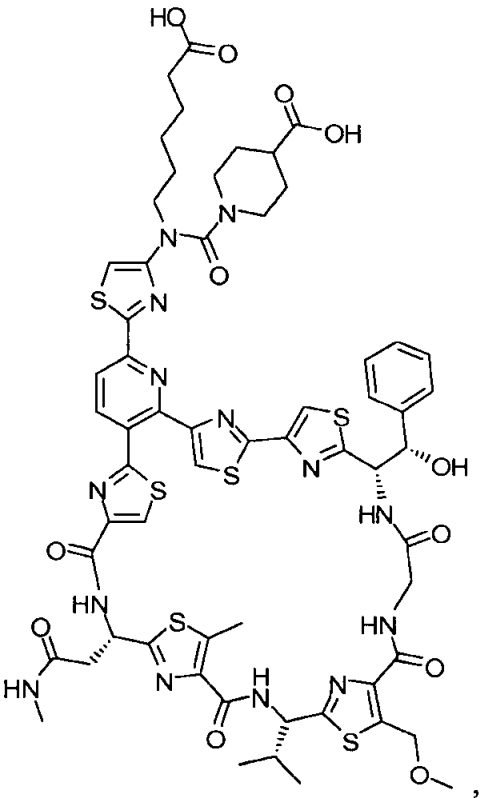
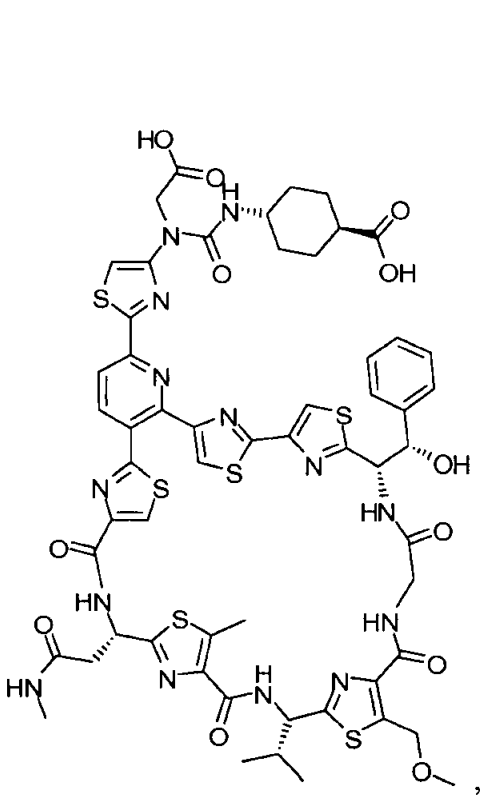
149



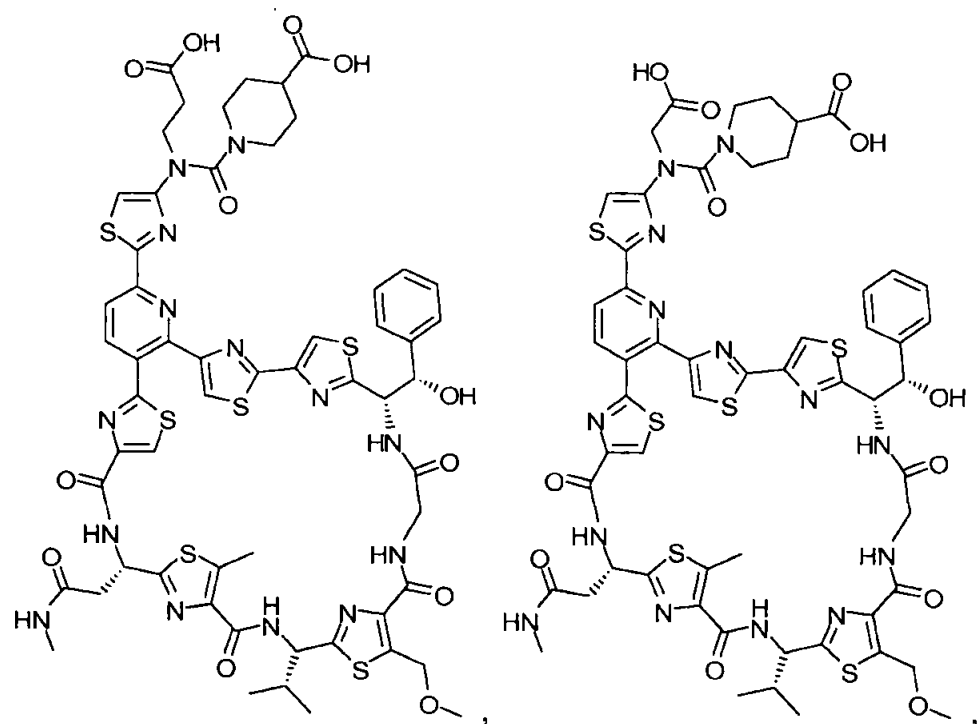
150



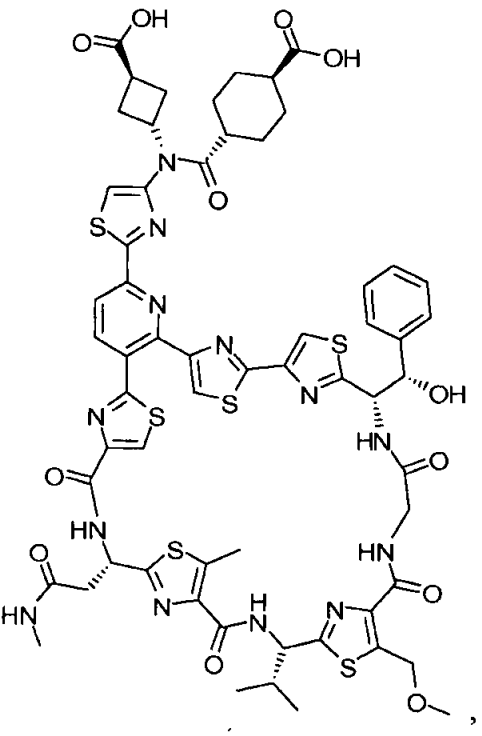
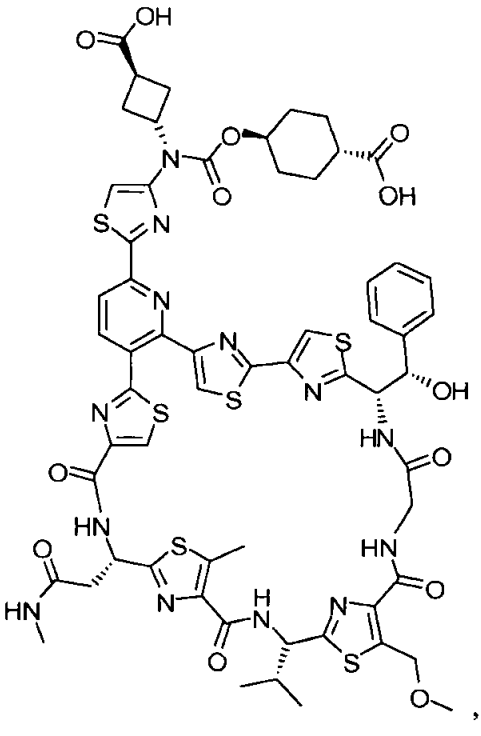
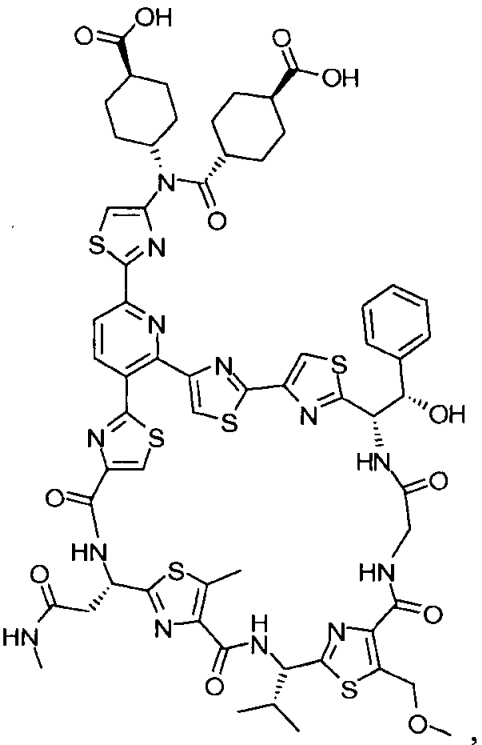
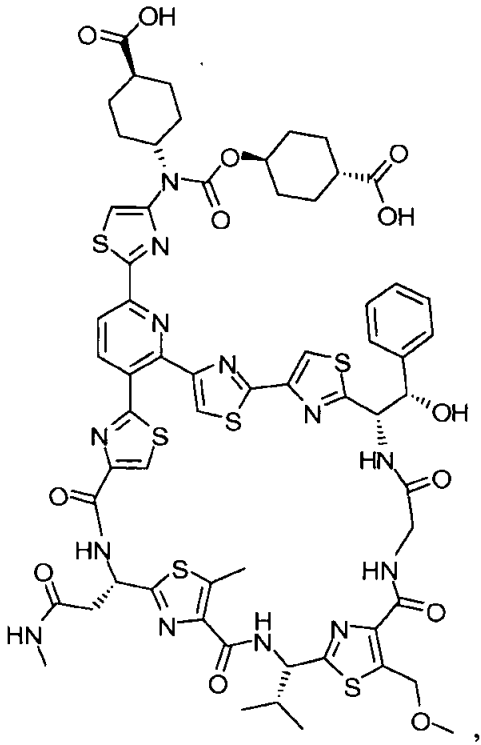
52



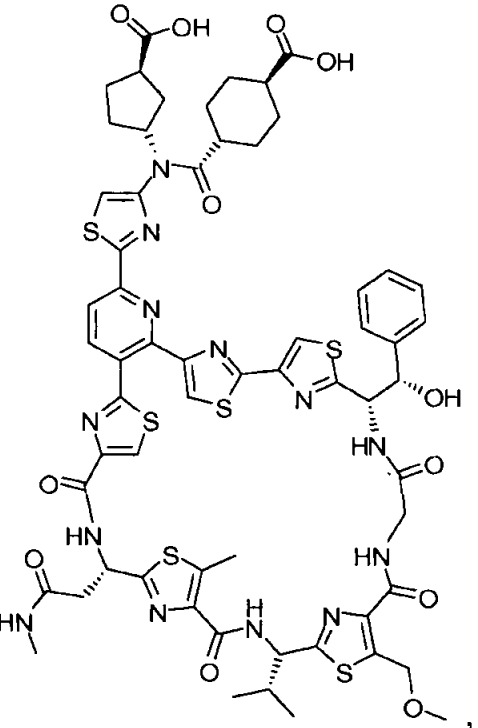
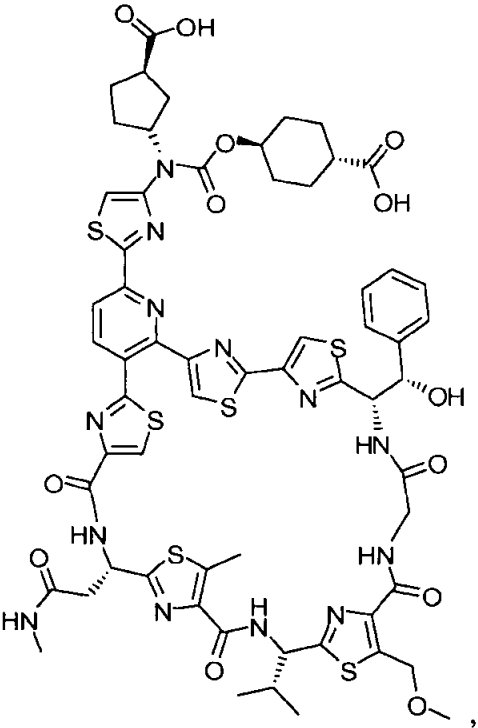
13



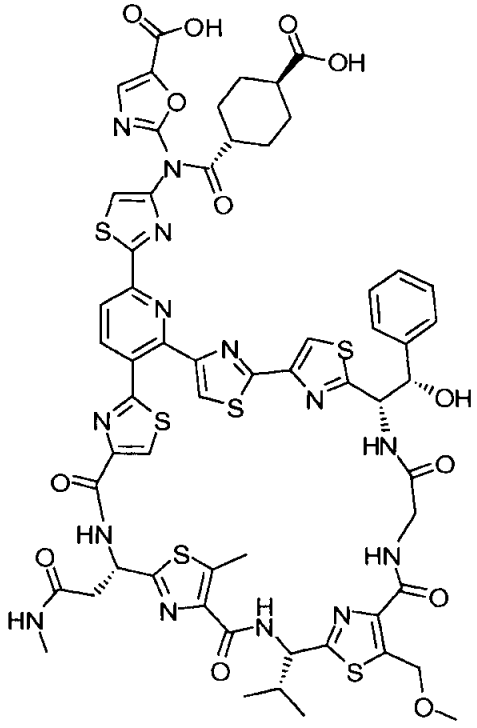
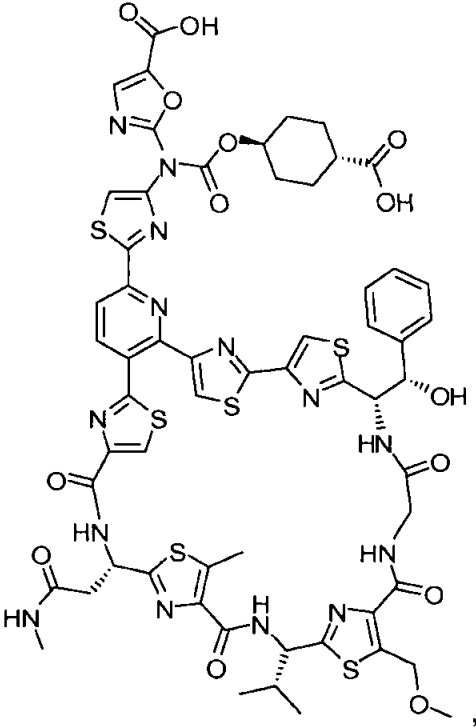
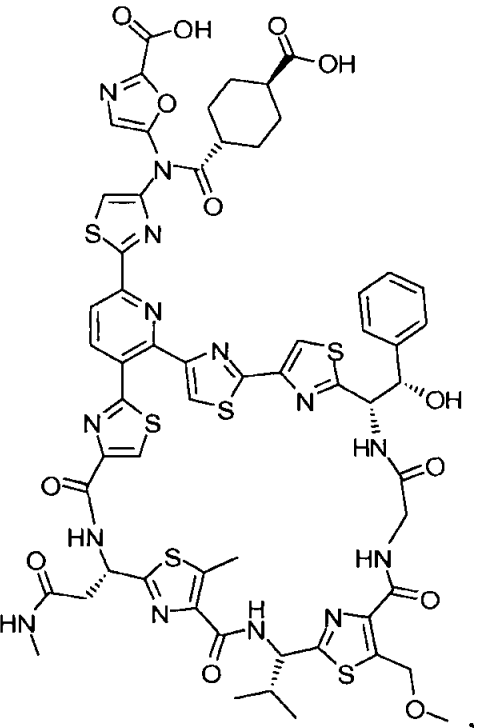
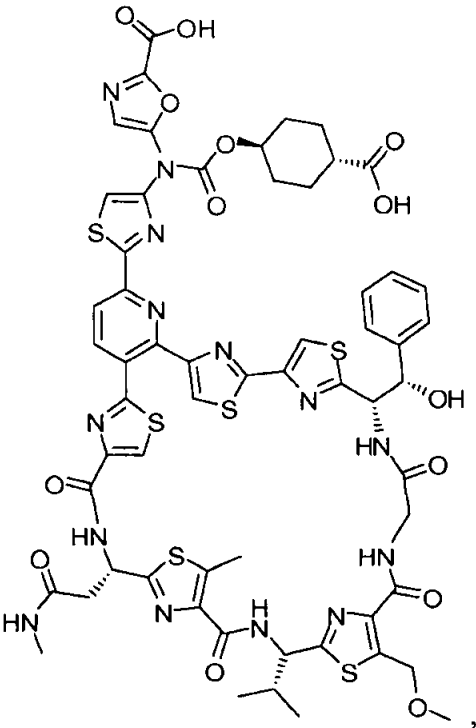
154



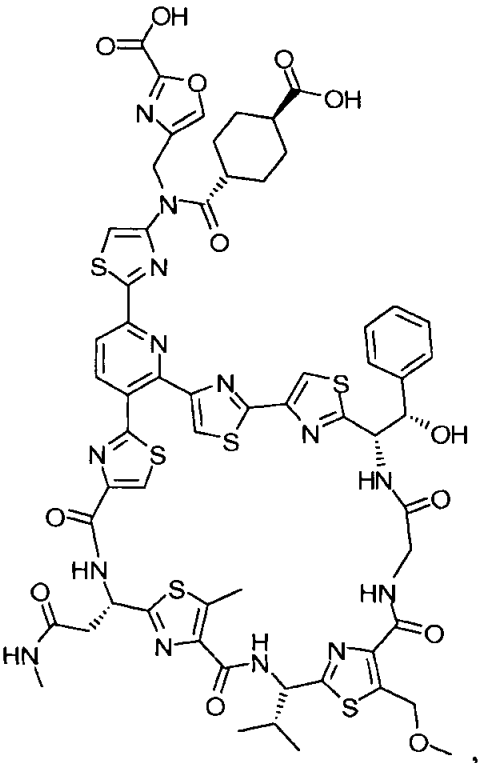
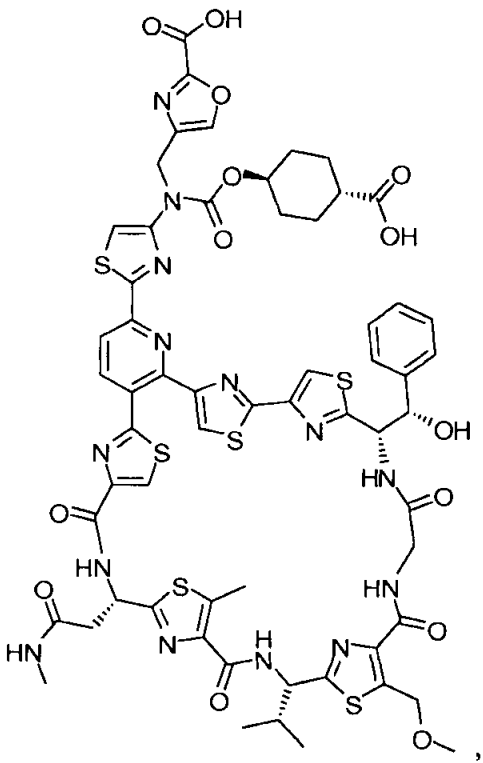
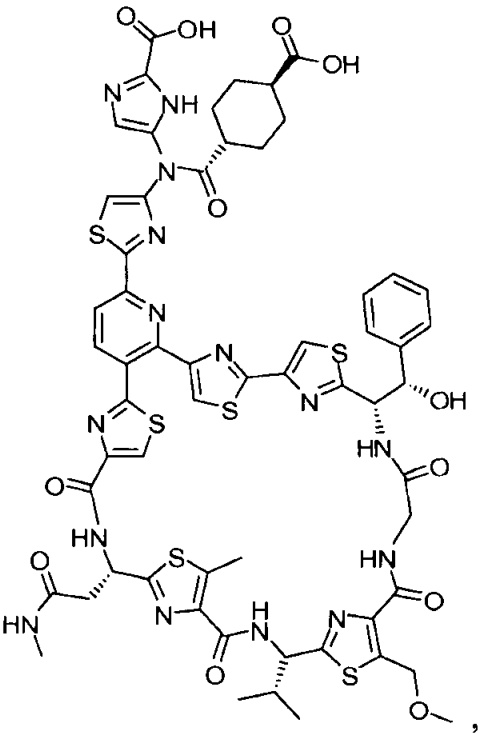
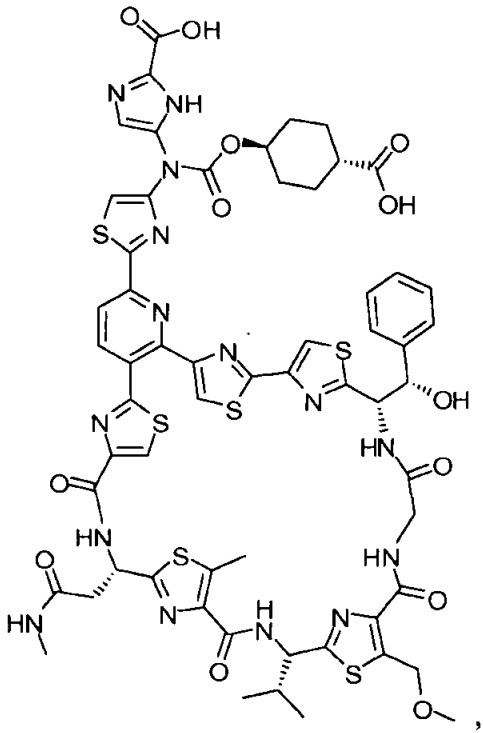
5



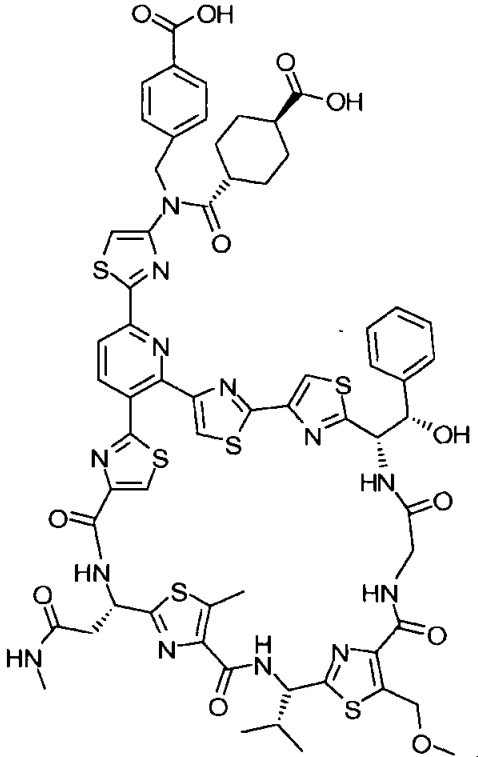
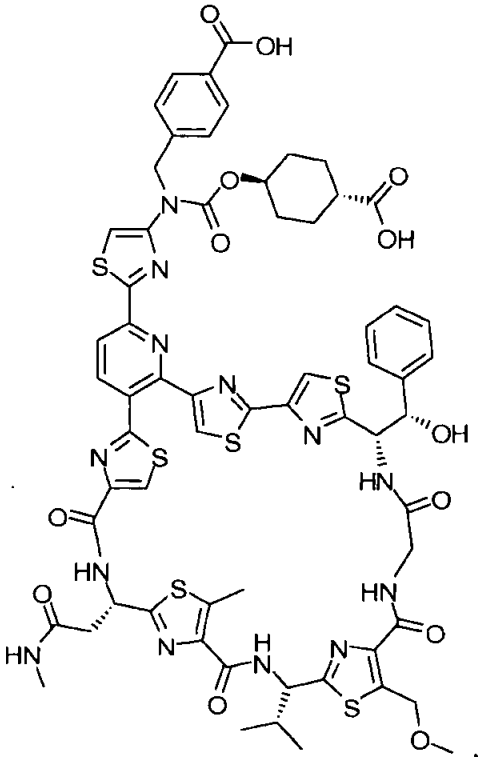
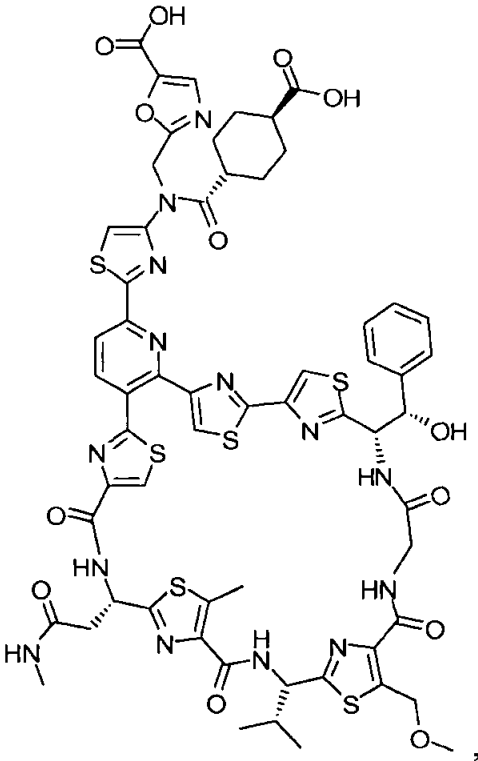
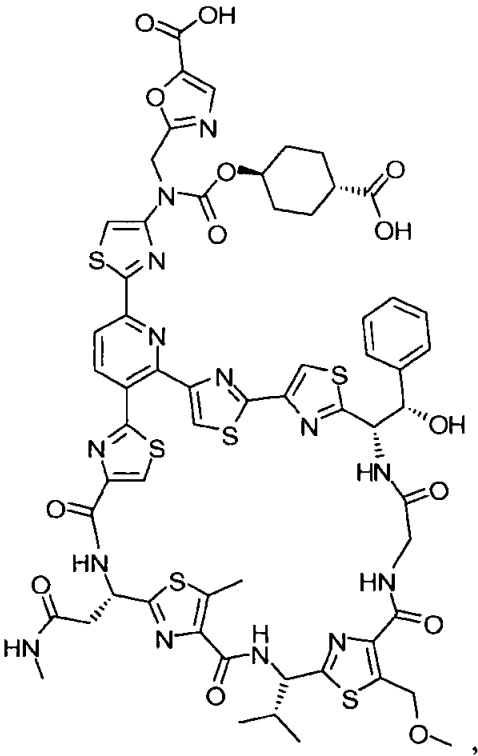
18



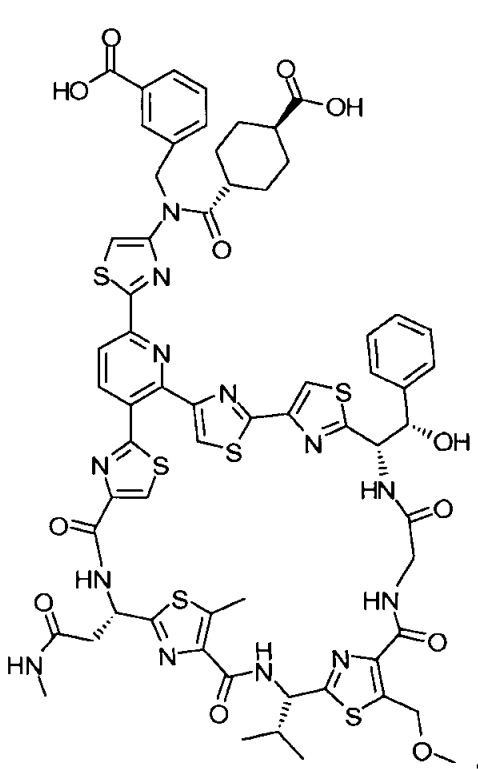
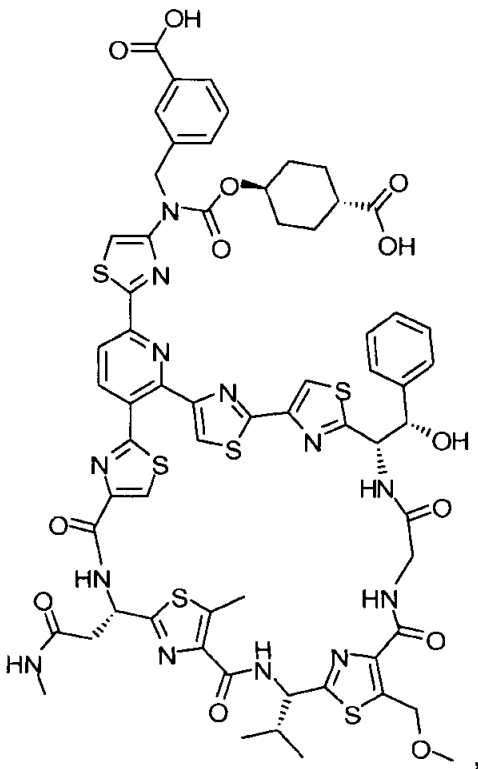
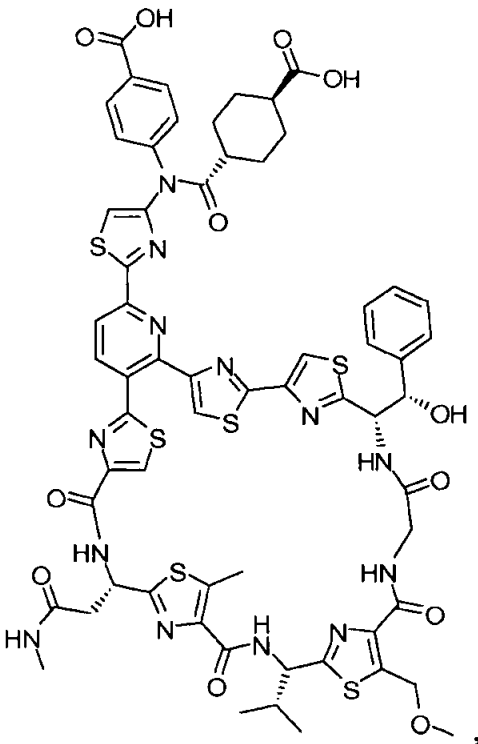
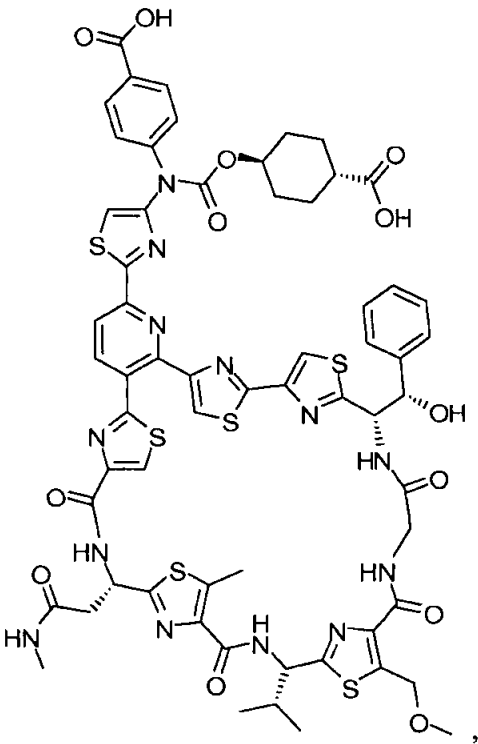
52



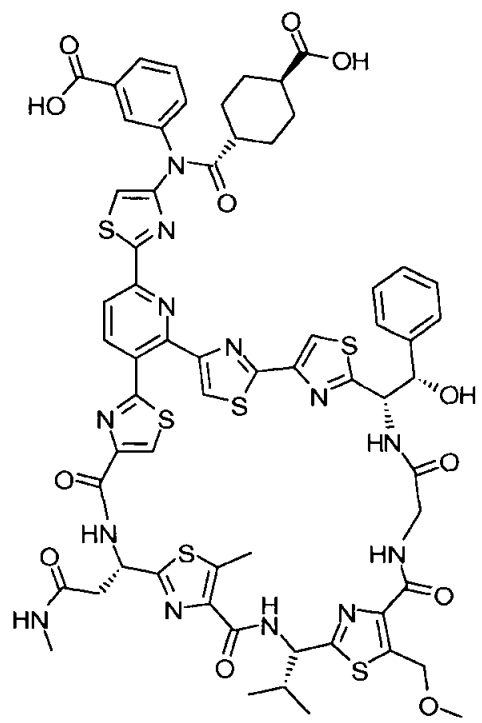
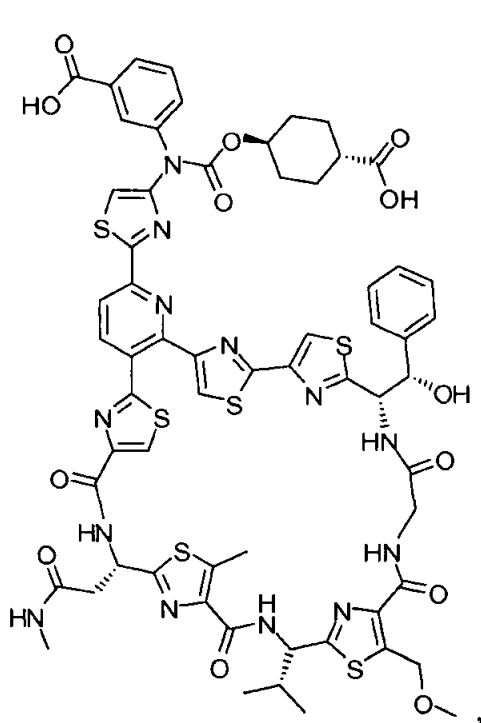
158



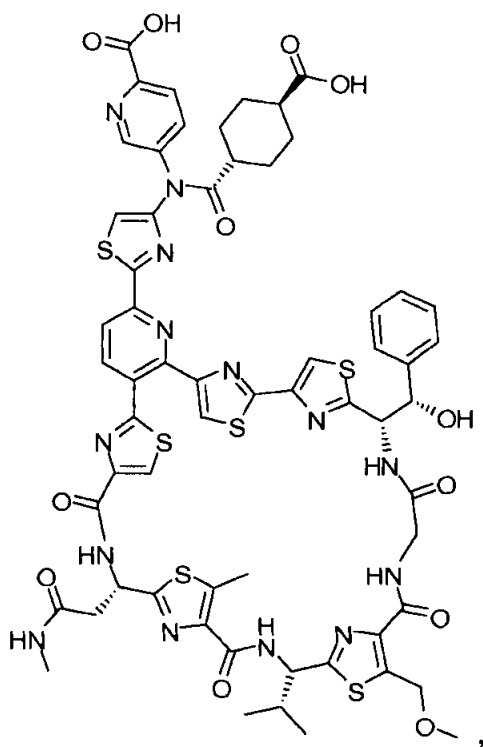
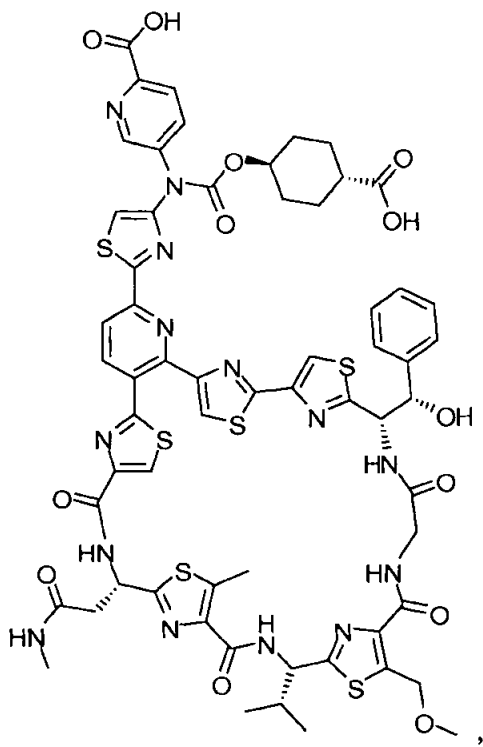
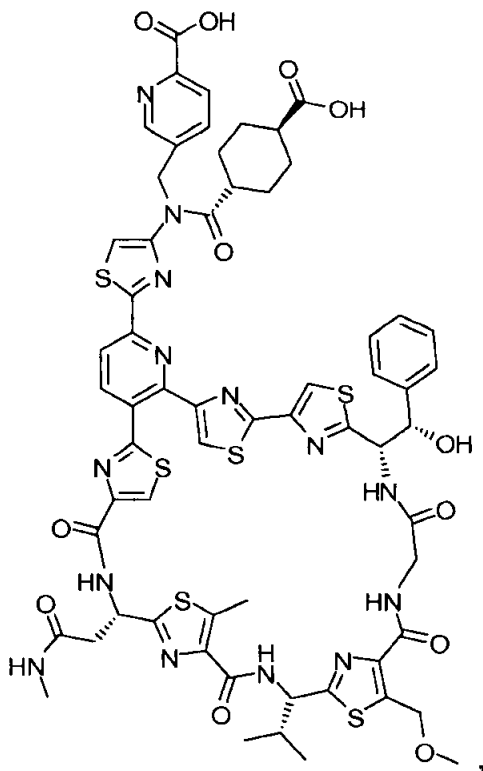
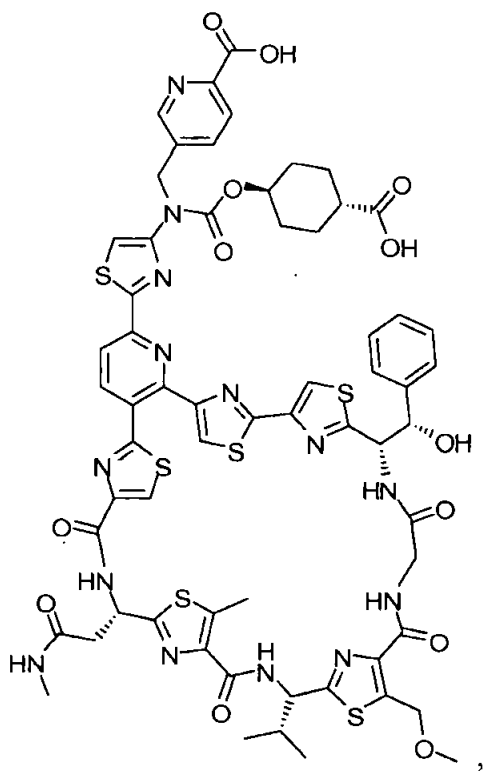
154



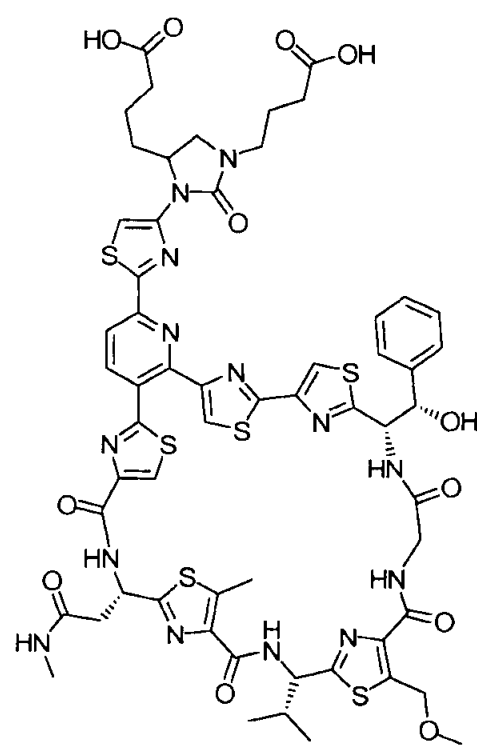
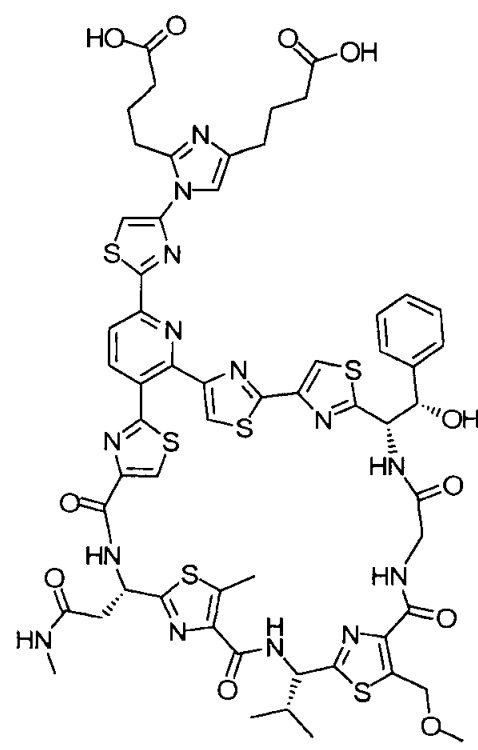
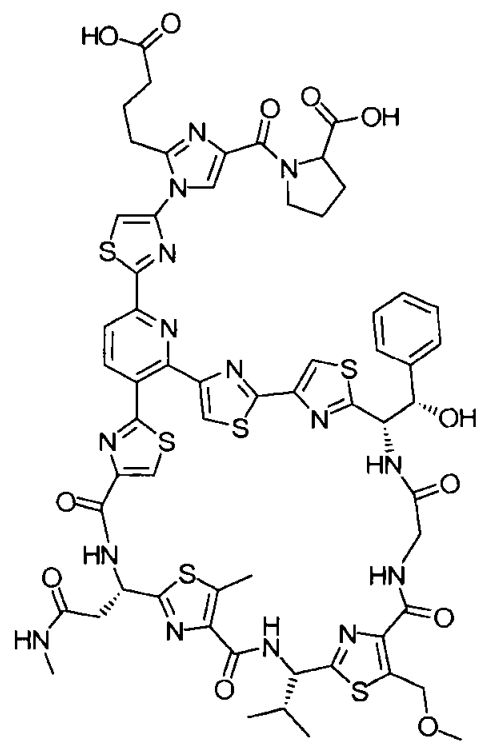
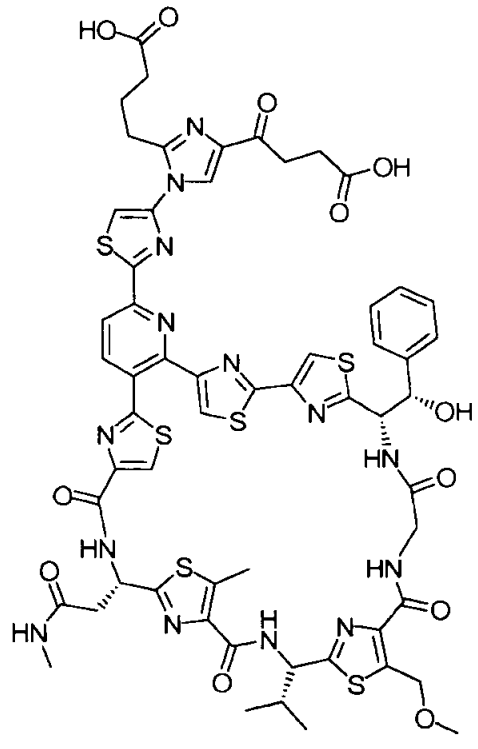
160



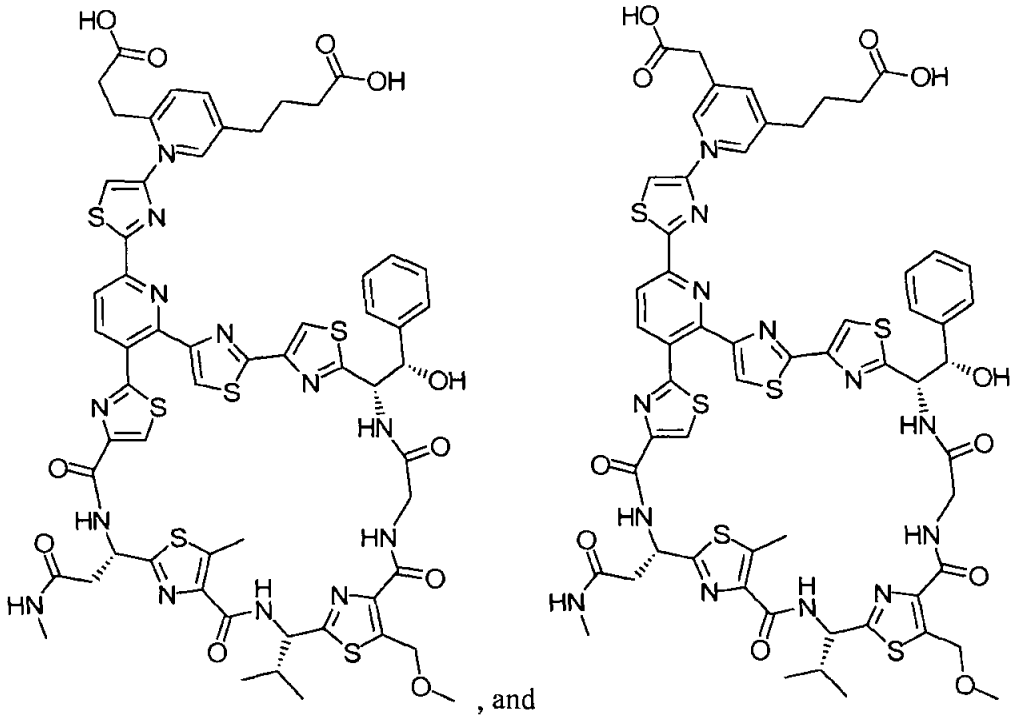
161



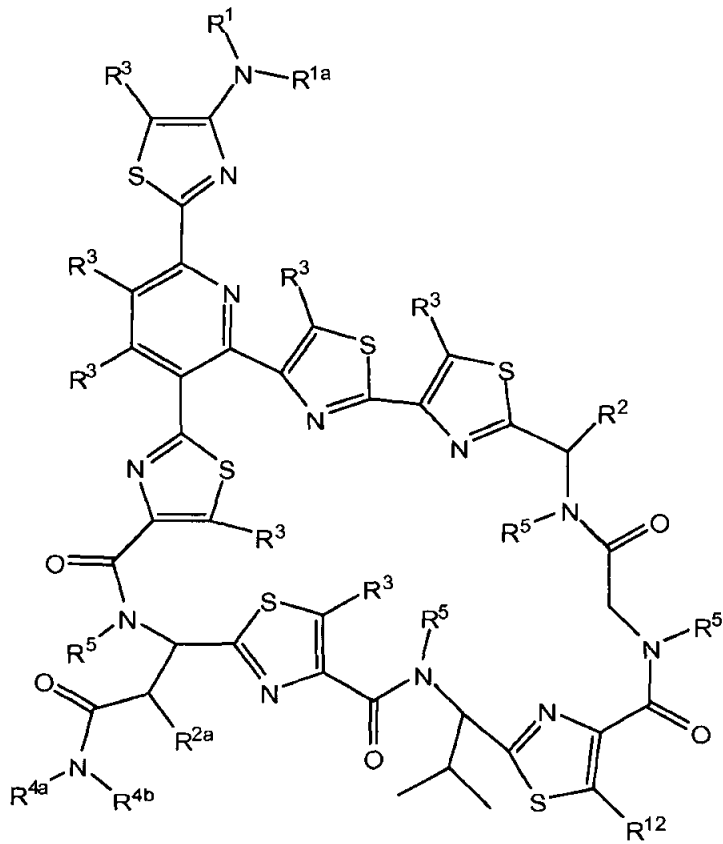
163



169



18. A compound of formula VII:



5 and pharmaceutically acceptable salts, enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, atropisomers or racemates thereof, including the pyridine N-oxide

thereof;

wherein

R^1 is $-Z-CO_2H$ and $-A-Z-CO_2H$;

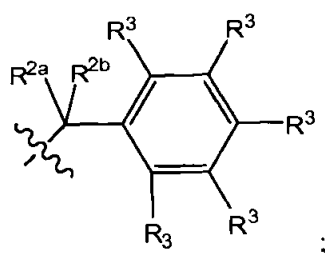
R^{1a} is hydrogen, $-Z-CO_2H$, and $-A-Z-CO_2H$, wherein if R^{1a} is hydrogen, then the Z residue of R^1 is substituted by at least two CO_2H groups; or

R^1 and R^{1a} , taken in combination, form a saturated, partially unsaturated or aromatic heterocycle having 4 to 7 ring atoms and having 0-3 additional ring heteroatoms selected from N, O and S, wherein the heterocycle is substituted by at least two residues independently selected from CO_2H , $-Z-CO_2H$, and $-A-Z-CO_2H$;

A is independently selected at each occurrence from the group consisting of a $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{8a})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-C(H)=N-$, $-S(O)_2N(R^{8a})-$, and $-S(O)N(R^{8a})-$;

Z is C_1-C_{10} 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;

R^2 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy C_{0-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{0-4} alkyl, aryl C_{0-4} alkyl, or a residue of the formula:



R^{2a} is selected from the group consisting of H, substituted or unsubstituted alkyl, OH, OR^{4a} , $OC(O)R^{4a}$, $OC(O)N(R^{8a})_2$ and $N(R^{8a})_2$;

R^{2b} is selected from the group consisting of absent, H and alkyl, or R^{2a} and R^{2b} may together form $=O$ or $=NH$;

R^3 and R^{12} are each, independently, selected from the group consisting of H, halogen, OR^{4b} , $-A-J$, and $N(R^{8a})_2$;

R^{4a} is selected from the group consisting of H, and alkyl;

R^{4b} is selected from the group consisting of alkyl and $-(CH_2-CH_2-O)_n-R^9$, wherein n is an integer of 1-500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, or 60,000 or is a mean of a plurality of integers having a value of 1-500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, or 60,000;

R^5 is selected from the group consisting of H, alkyl, and R^{4b} ;

J is selected from the group consisting of H, F, O-alkyl, $N(R^{8a})_2$, $N^+(R^{8a})_3$, $N(R^{8a})C(O)alkyl$, CO_2H , $C(=O)N(R^{8a})_2$, $CO_2-alkyl$, $P(O)(OH)_2$, $P(O)(O-alkyl)_2$, and a substituted nitrogen-containing heterocycle;

R^{8a} is absent, or selected from the group consisting of H, -(alkyl)-, -(cycloalkyl)-, $C(alkyl)_2-J$, $-R^{4b}$, wherein R^{8a} can also cyclize with the atom to which R^{8a} is bonded to form a 3, 4, 5, 6 or 7-membered ring that is aromatic or non-aromatic and may contain one or more heteroatoms, wherein the ring may be further substituted one or more times with substituents that are the same or different; and

R^9 is selected from the group consisting of H, alkyl and CH_2CO_2H .

10

19. 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 1-18, such that the bacterial infection is treated.

15

20. 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 1-18, such that the EF-Tu associated state is treated.

20

21. 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 1-18.

25

22. The method of claim 20, wherein a bacterial infection is treated in a subject in need thereof.

30

23. 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 1-18, wherein the compound interacts with any target in the life cycle of the bacteria.

24. The method of claim 22, wherein the target is EF-Tu.

25. 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 the any one of claims 1-18, and a pharmaceutically acceptable carrier, such that the bacterial infection is treated.

26. A method of treating a bacterial infection comprising administering to a
5 subject in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of any one of
claims 1-18, in combination with a pharmaceutically effective amount of an additional
therapeutic agent, such that the bacterial infection is treated.

27. The method of claim 25, wherein the compound of any one of claims 1-18 and
10 the other pharmaceutical agent are administered as part of the same pharmaceutical
composition.

28. The method of claim 25, wherein the compound of any one of claims 1-18 and
the other therapeutic agent are administered as separate pharmaceutical compositions, and the
15 compound is administered prior to, at the same time as, or following administration of the
other agent.

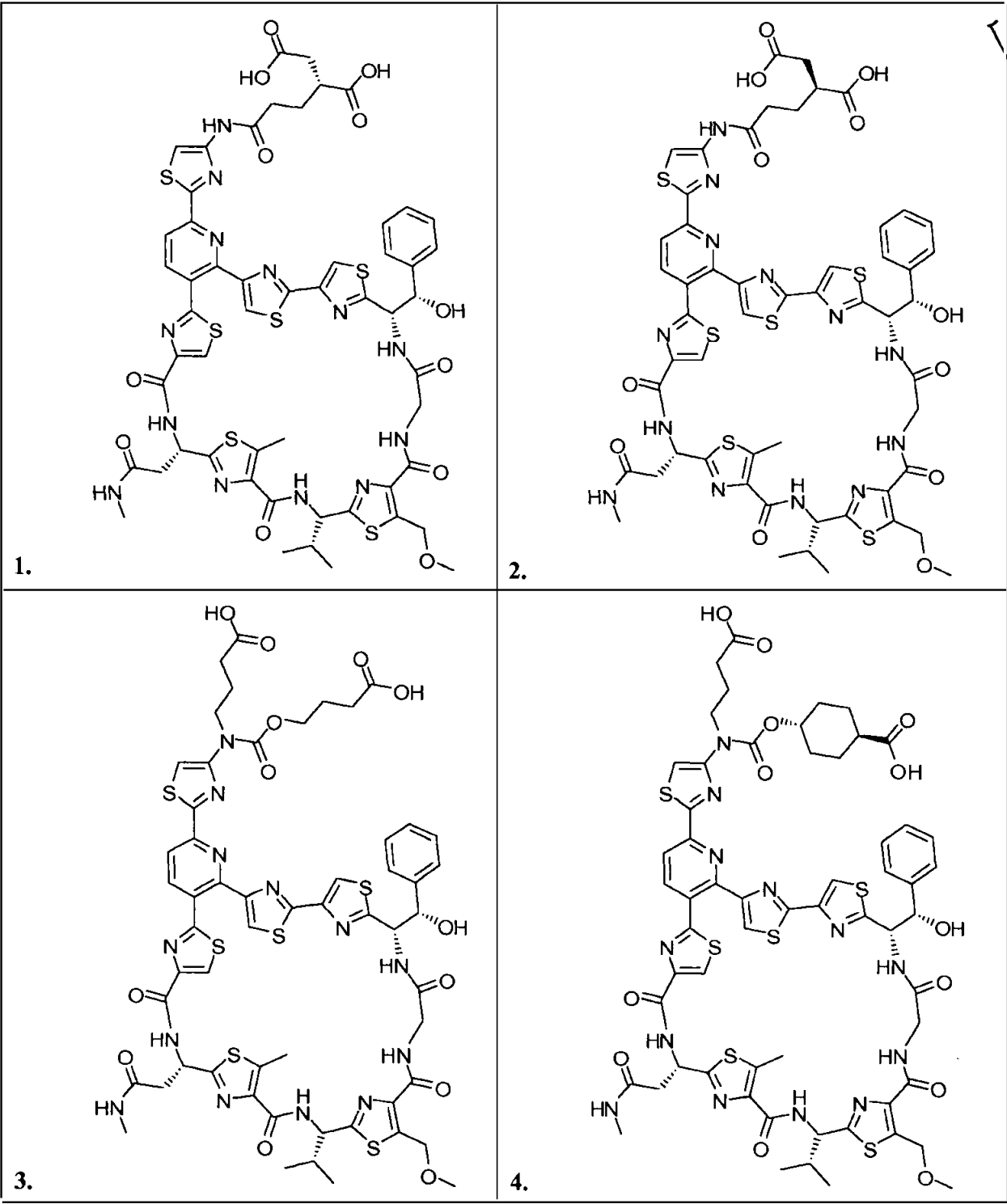
29. A packaged bacterial infection treatment, comprising a compound of any one
of claims 1-18, packaged with instructions for using an effective amount of the compound to
20 treat a bacterial infection.

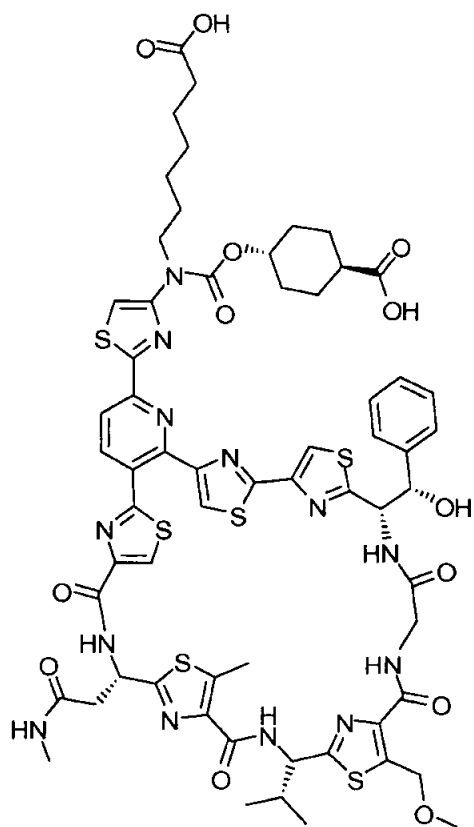
30. A method of treating acne in subject in need thereof comprising administering
to the subject a pharmaceutically acceptable amount of a compound of any one of claims 1-
18.

25 31. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of claims
1-18, and at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

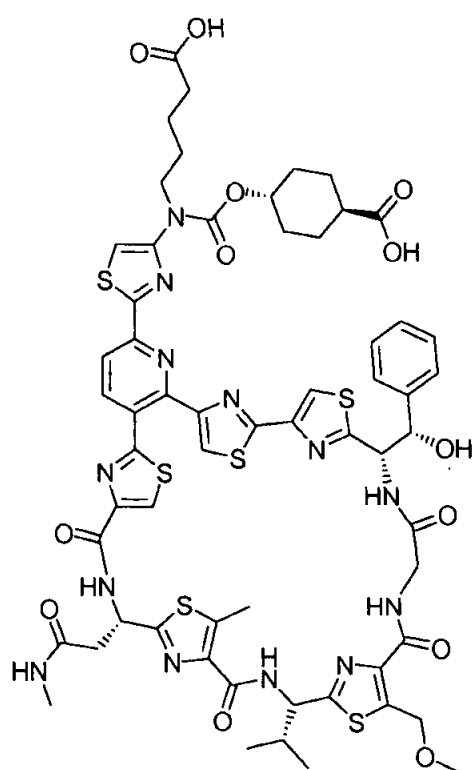
30 32. The compound of claim 1, or a salt thereof, which is selected from the group
consisting of

108

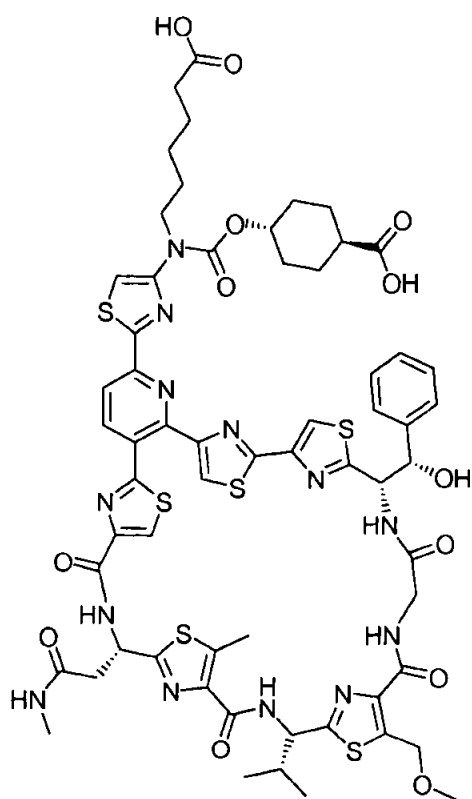




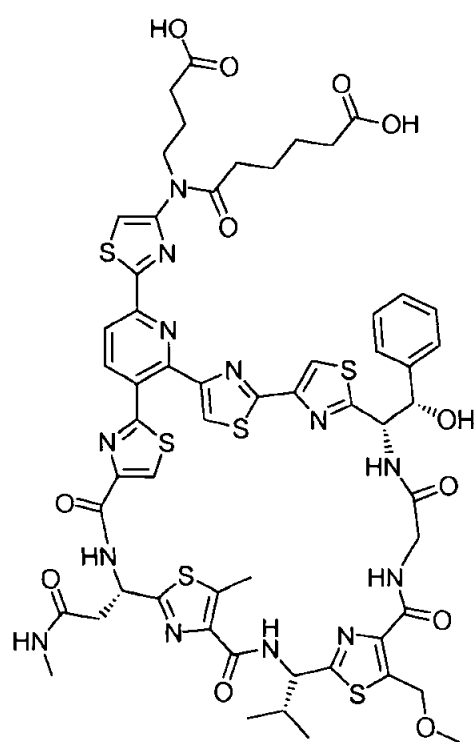
5.



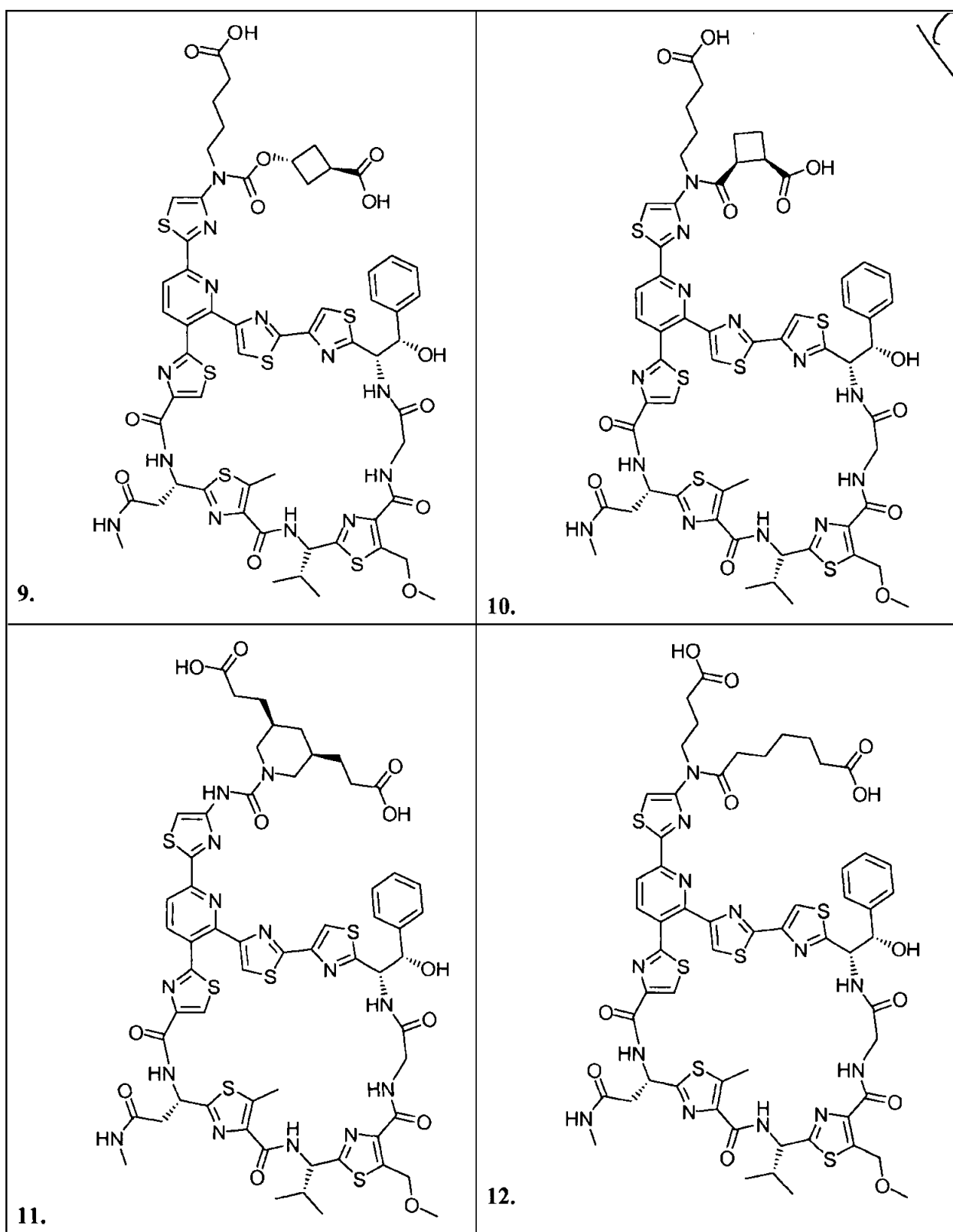
6.



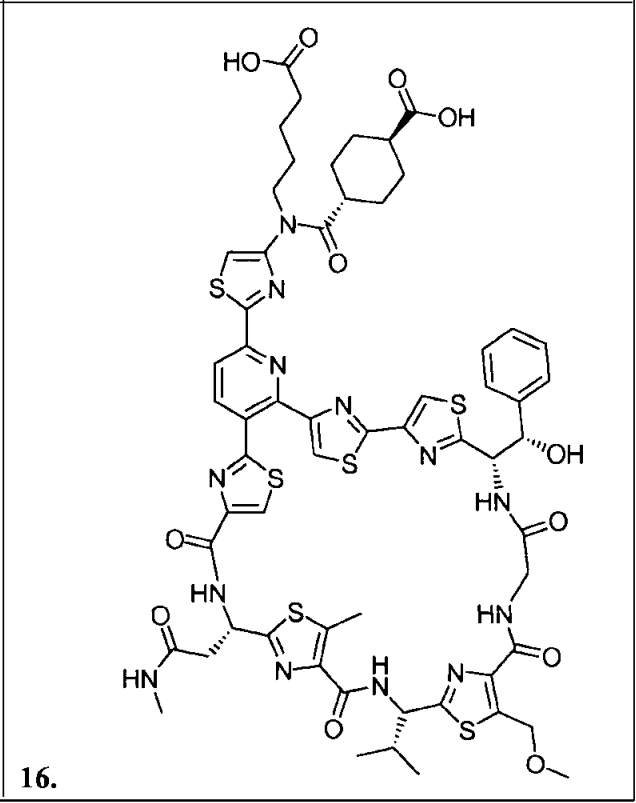
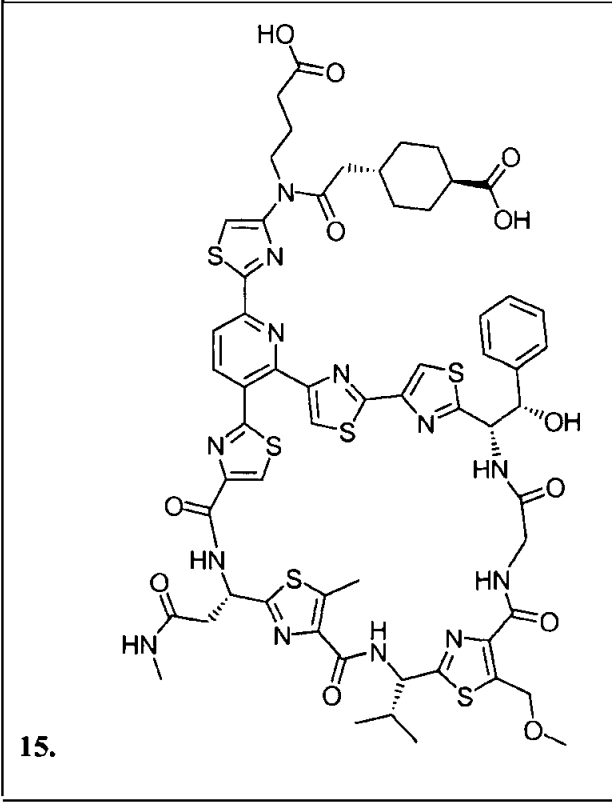
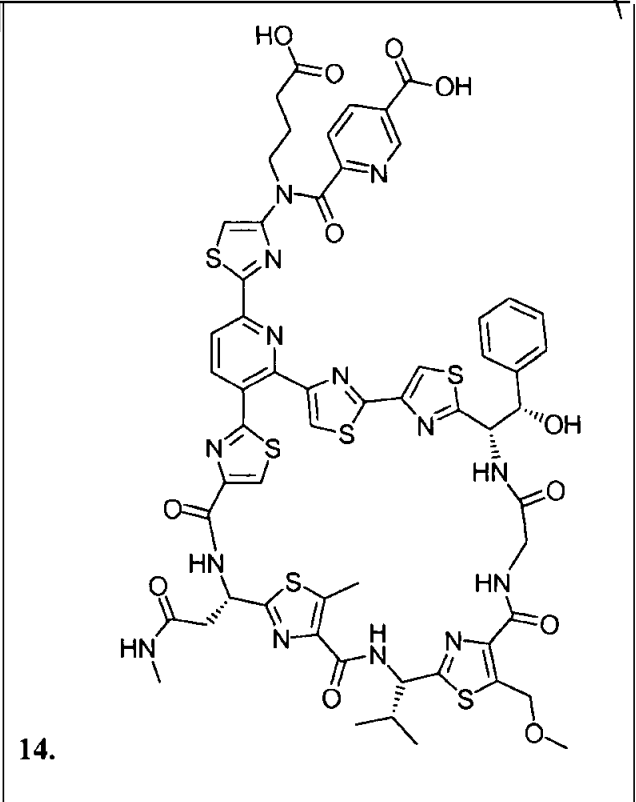
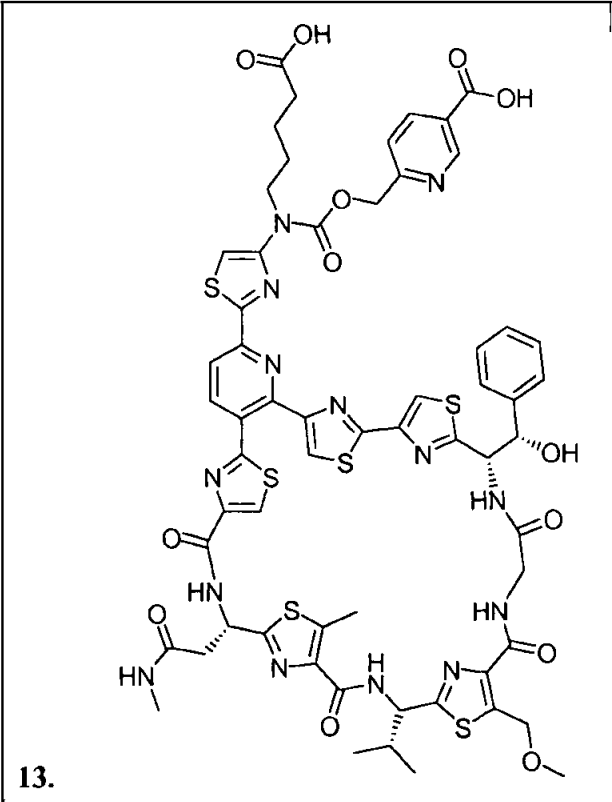
7.

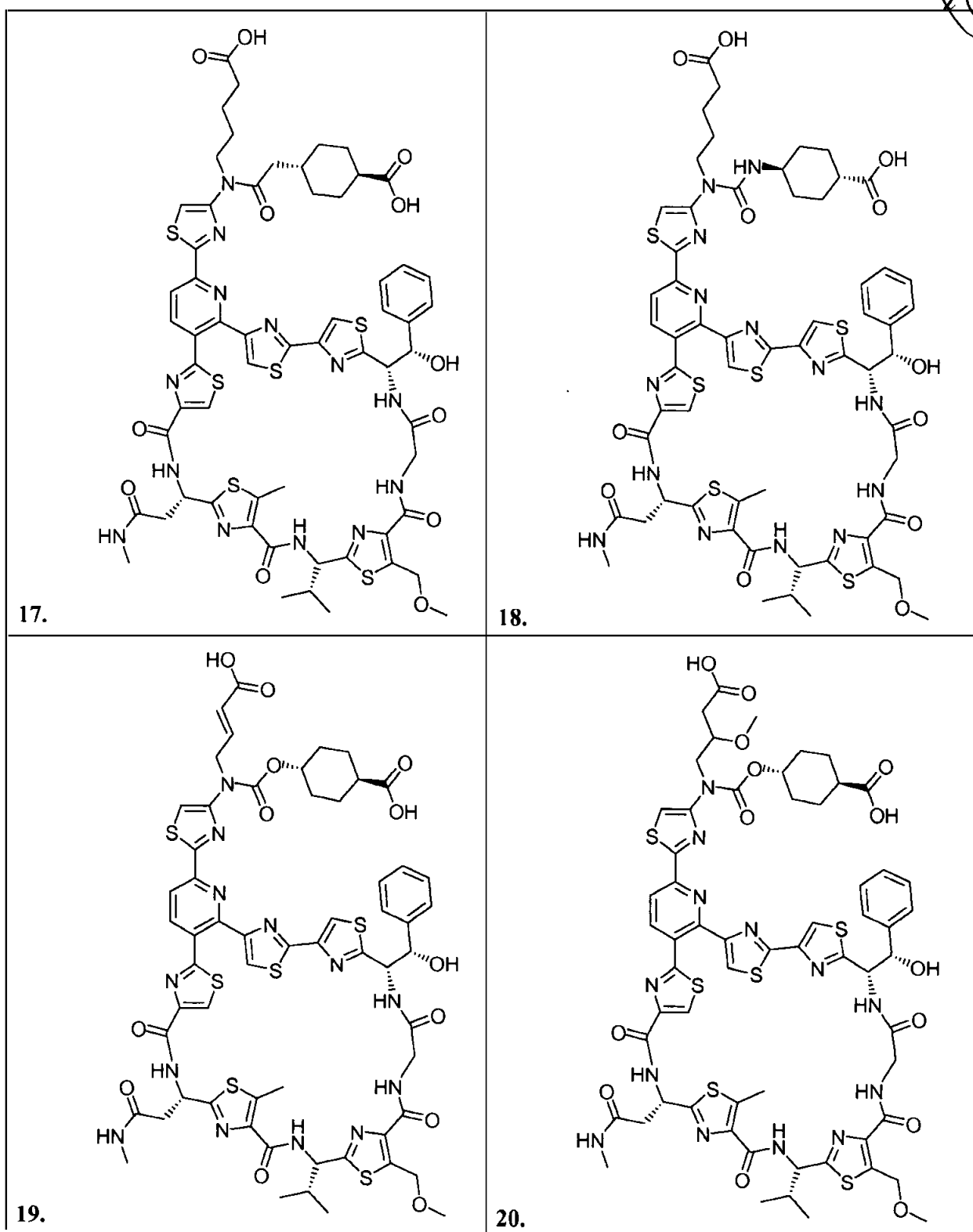


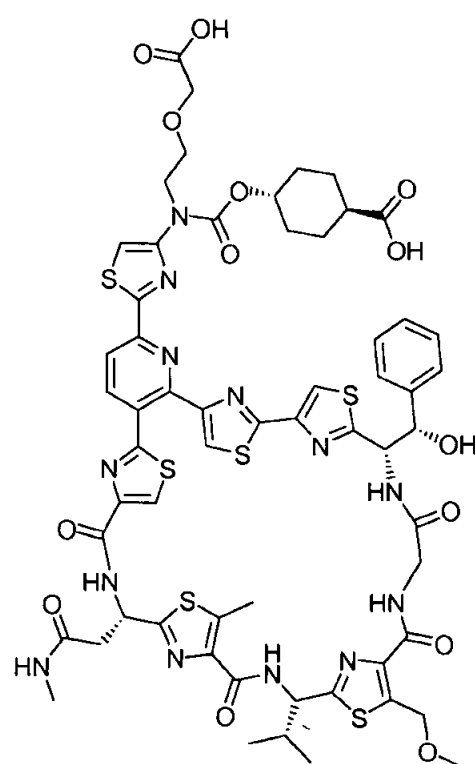
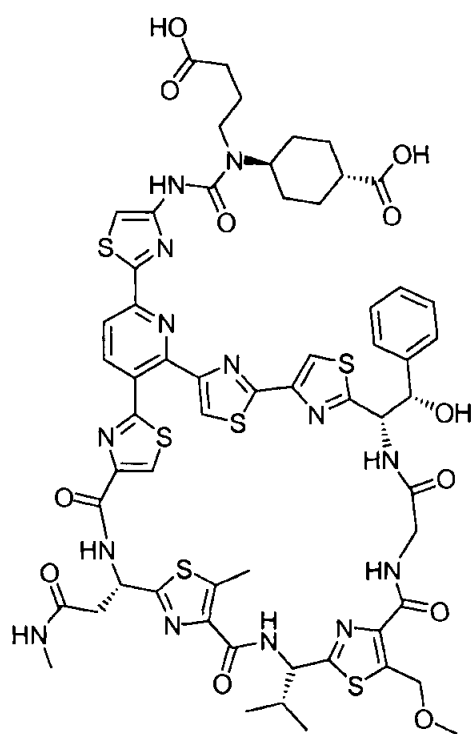
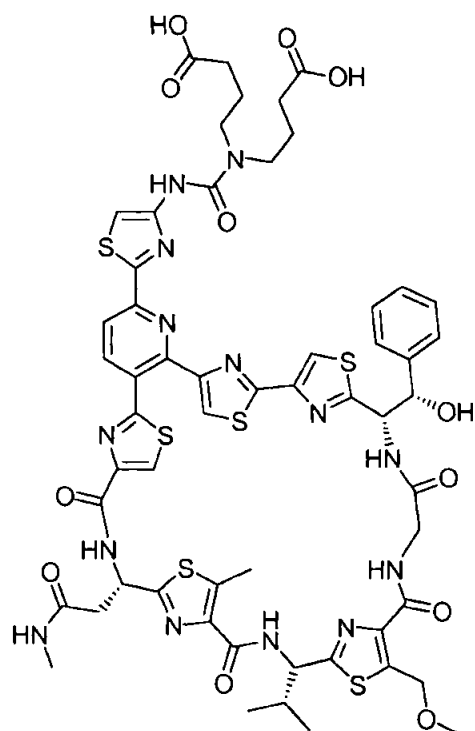
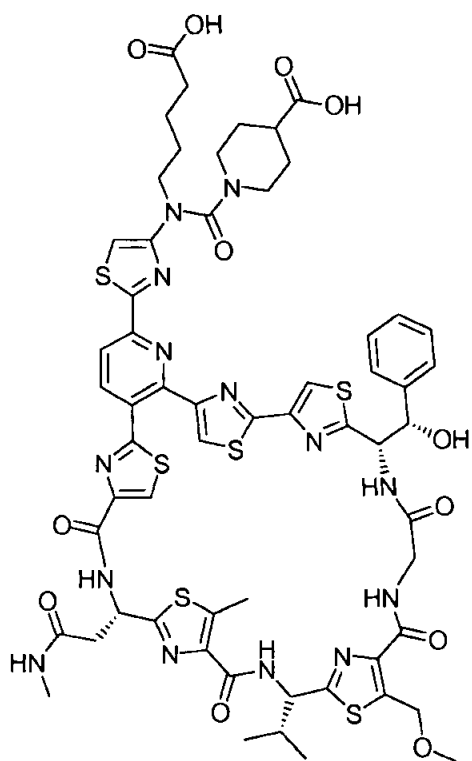
8.

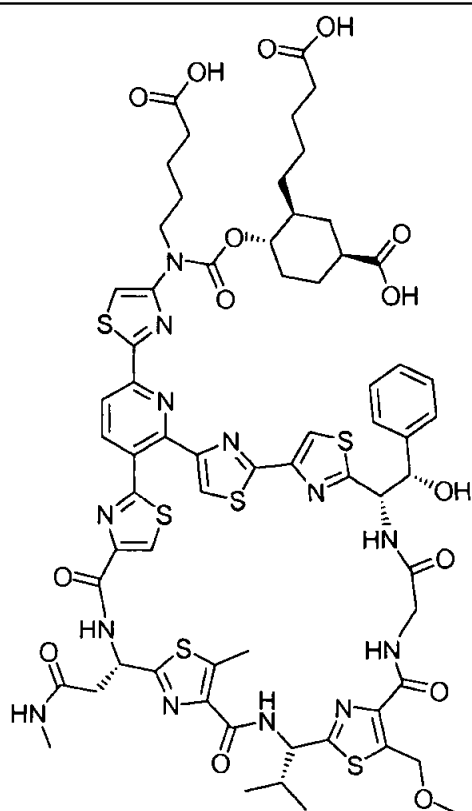


PM

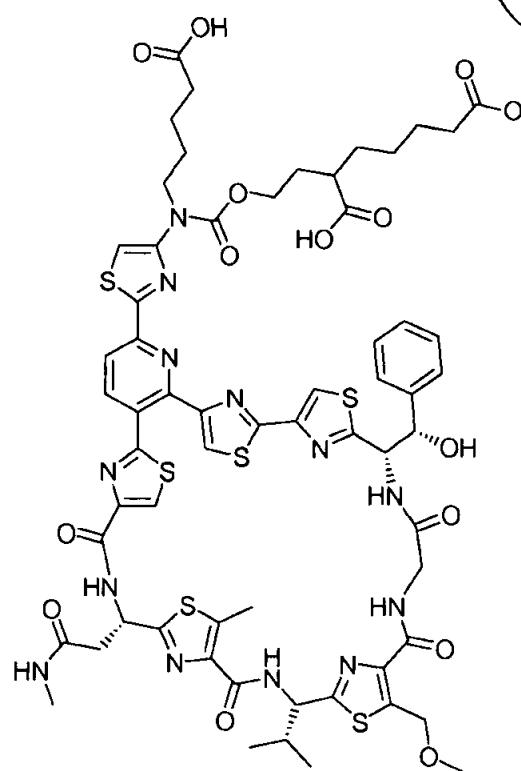




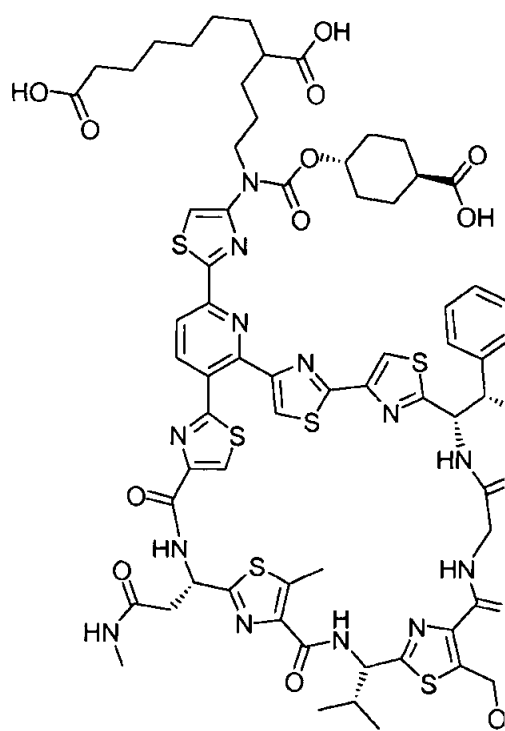




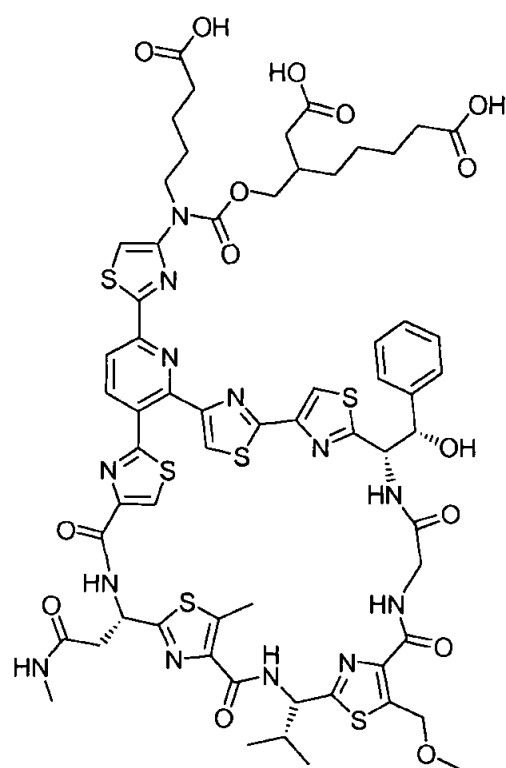
29.



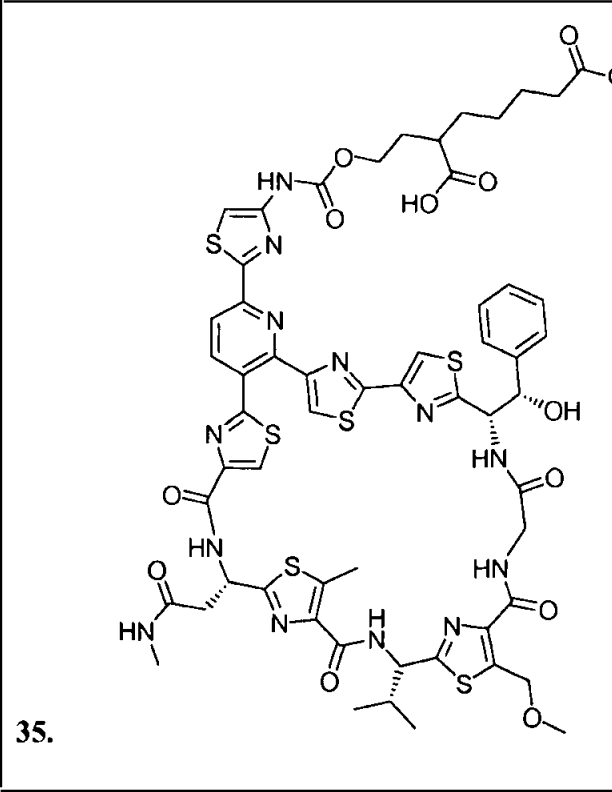
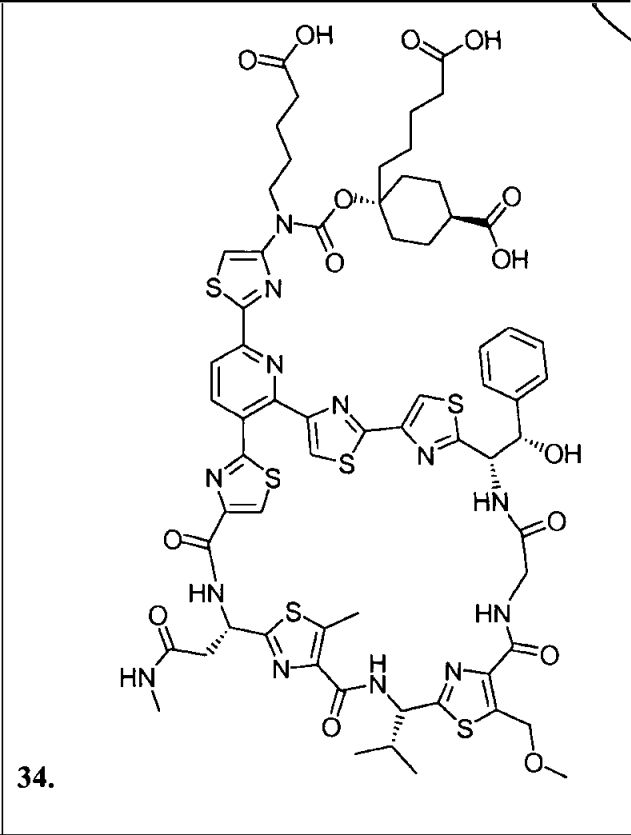
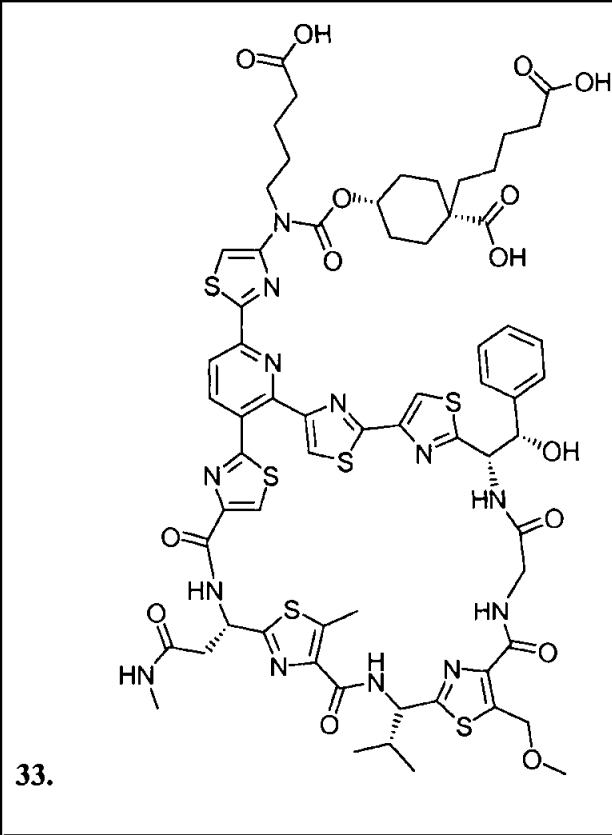
30.



31.



32.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/067220

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D417/04 A61K31/427 A61P31/00

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, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	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	1-32
A	WO 2007/007399 A (TAISHO PHARMA CO LTD [JP]; SICHUAN IND I OF ANTIBIOTICS O [CN]; NOZAWA) 18 January 2007 (2007-01-18) claim 1 ----- -/--	1-32



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

2 March 2009

Date of mailing of the international search report

17/03/2009

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

Baston, Eckhard

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/067220

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2007/142986 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; LAMARCHE MATTHEW J [US];) 13 December 2007 (2007-12-13) claim 1	1-32
A	SÜSSMUTH, R.D.: "VANCOMYCIN RESISTANCE: SMALL MOLECULE APPROACHES TARGETING THE BACTERIAL CELL WALL BIOSYNTHESIS" CHEMBIOCHEM, vol. 3, 2002, pages 295-298, XP002517317 *Scheme 1*	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2008/067220

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007007399	A	18-01-2007	NONE
WO 2007142986	A	13-12-2007	AR 060977 A1 23-07-2008
		AU 2007255025 A1 13-12-2007	
		CA 2650133 A1 13-12-2007	
		CL 15422007 A1 14-03-2008	
		US 2008221142 A1 11-09-2008	



AMINOTIAZOLES 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 varios 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 la mutación que conduce al aislamiento clínico más virulento. Tal vez la presentación más perturbadora ha sido la adquisición de resistencia a vancomicina, un antibiótico generalmente considerado como el agente de último recurso para las infecciones gram-positivas graves.

Esto es cierto en especial en algunos grupos de patógenos gram-positivos, tales como *staphylococci*, *pneumococci*, y *enterococci* (S. Ewig y colaboradores; Antibiotika-Resistenz bei Erregern ambulant erworbener Atemwegsinfektionen (resistencia a antibióticos en patógenos de infecciones del tracto respiratorio adquiridos por pacientes externos); Chemother. J. 2002, 11, 12-26; F. Tenover; Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: an overview; Clin. Infect. Dis. 15 de septiembre de 2001, 33 Suplemento 3, 108-115), así como *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Mycobacterium*, *Enterococcus*,

Corynebacterium, Borrelia, Bacillus, Chlamydia, Mycoplasma, y similares.

Un problema de dimensiones igualmente grandes, es la creciente incidencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la met icilina (MRSA) más virulenta entre los aislados clínicos encontrados 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 al problema creciente de la resistencia bacteriana, existe una necesidad urgente de nuevas entidades moleculares efectivas contra los organismos gram-positivos que están surgiendo y que actualmente son problemáticos.

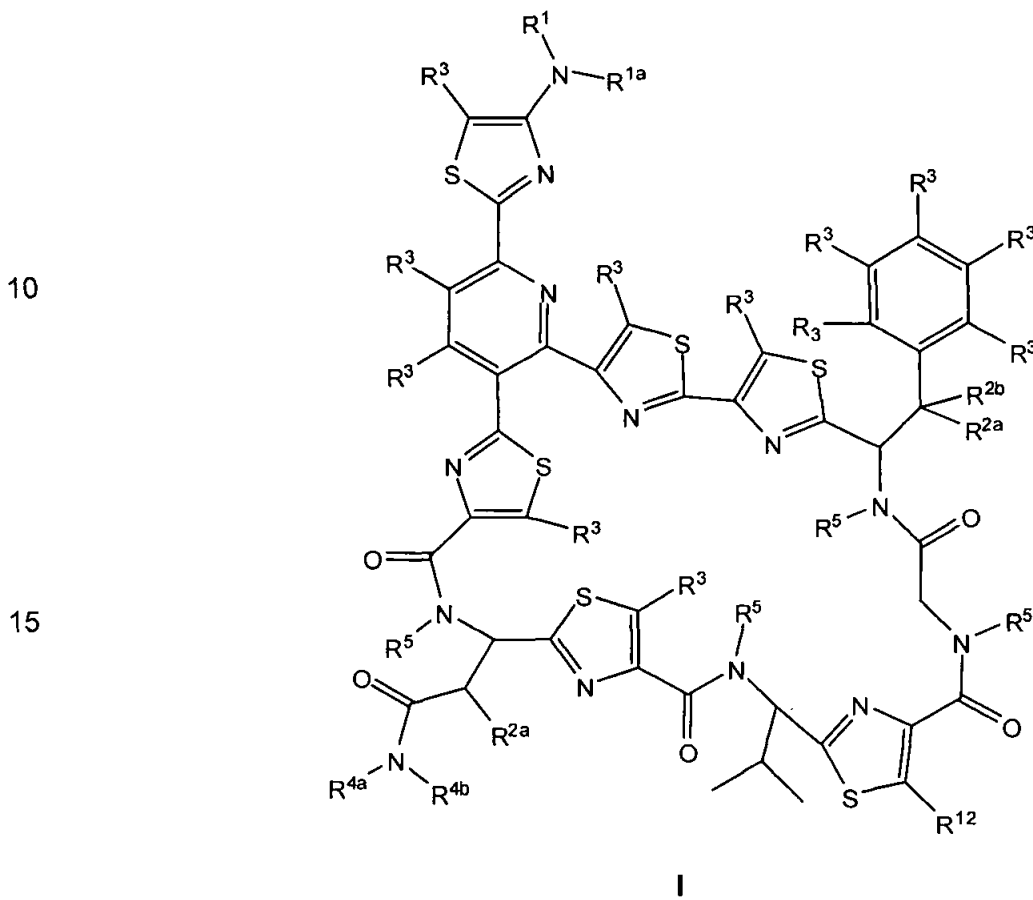
Esta resistencia a múltiples fármacos creciente ha dirigido recientemente el interés hacia la búsqueda de nuevas clases estructurales de antibióticos que inhiban o aniquilen estas bacterias.

Breve Descripción de la Invención

Sigue existiendo una necesidad de nuevos tratamientos y terapias para las infecciones bacterianas. También existe una necesidad de compuestos útiles en el tratamiento o en la prevención o en la 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
5 Fórmula I:



20 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, IV, V, ó VI, de tal manera que se trate la infección bacteriana.

25 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, IV, V, ó VI, de tal manera que se trate el estado
5 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
10 compuesto de la Fórmula I, II, III, IV, V, ó VI. 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 de
bacteria en un sujeto que lo necesite, el cual incluye administrar al
15 sujeto una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto
de la Fórmula I, II, III, IV, V, ó VI, 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
20 tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, 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, IV, V, ó VI, y un vehículo farmacéuticamente
aceptable, de tal manera que se trate la infección bacteriana.

25 En todavía 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 efectiva de un compuesto de la Fórmula I, II, III, IV, V, ó VI, en combinación con una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente terapéutico adicional, de tal manera que se trate la infección bacteriana. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I, II, III, IV, V, ó VI, 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, IV, V, ó VI, 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 para infección bacteriana empacado, comprendido de la Fórmula I, II, III, IV, V, ó VI, empacado con instrucciones para utilizar una cantidad efectiva del compuesto para tratar una infección bacteriana.

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, IV, V, ó VI.

En todavía otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual incluye un compuesto de la

Fórmula I, II, III, IV, V, ó VI, y cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

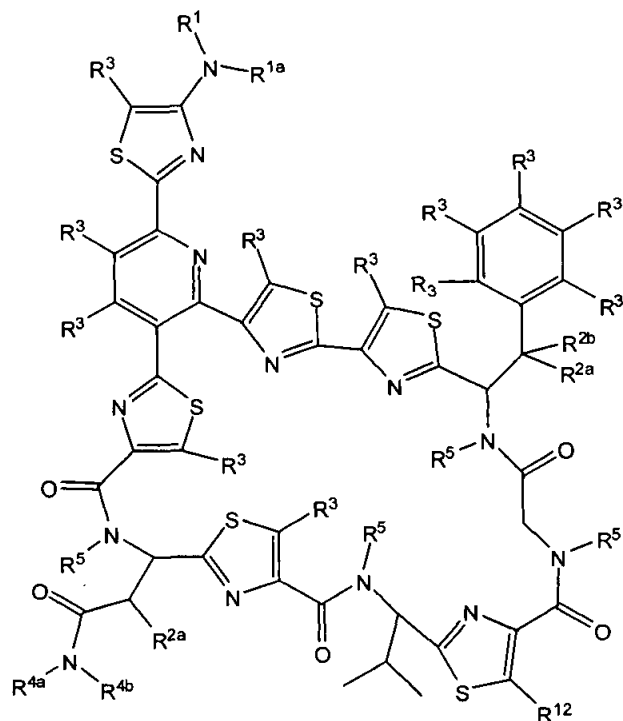
Descripción Detallada de la Invención

5 Esta invención se refiere a compuestos, por ejemplo compuestos de tiopéptido, 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
10 la invención, o a composiciones de los mismos, como moduladores del factor de elongación EF-Tu. Los compuestos son particularmente útiles para interferir con el ciclo de vida de las bacterias, y para el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana o condiciones fisiológicas asociadas con la misma. La
15 presente invención también se refiere a métodos de terapia de combinación para inhibir la actividad de EF-Tu en las células, o para el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana en los pacientes, utilizando los compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas, o kits de los mismos.

20 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula I:

5

10



I

15

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

en donde:

R^1 es $-Z-CO_2H$ y $-A-Z-CO_2H$;

20

R^{1a} es hidrógeno, $-Z-CO_2H$, y $-A-Z-CO_2H$, en donde, si R^{1a} es hidrógeno, entonces el residuo Z de R^1 está sustituido por cuando menos dos grupos CO_2H ; o

25

R^1 y R^{1a} , tomados en combinación, forman un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático, que tiene de 4 a 7 átomos del anillo, y que tiene de 0 a 3 átomos heterogéneos adicionales del anillo seleccionados a partir de N, O y S, en donde

el heterociclo está sustituido por cuando menos dos residuos seleccionados independientemente a partir de CO_2H , $-\text{Z}-\text{CO}_2\text{H}$, y $-\text{A}-\text{Z}-\text{CO}_2\text{H}$;

A se selecciona independientemente en cada presentación, a partir del grupo que consiste en un $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{H})=\text{N}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{8a})-$, y $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})-$;

Z es alquileno de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquileno de 3 a 8 átomos de carbono, heterociclo-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, $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, o halógeno;

R^{2a} se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, OH, OR^{4a} , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{4a}$, $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})_2$, y $\text{N}(\text{R}^{8a})_2$;

R^{2b} se selecciona a partir del grupo que consiste en ausente, H, y alquilo, o R^{2a} y R^{2b} pueden formar juntos $=\text{O}$ ó $=\text{NH}$;

R^3 y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en H, halógeno, OR^{4b} , $-\text{A}-\text{J}$, y $\text{N}(\text{R}^{8a})_2$;

R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo;

R^{4b} se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo y $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{R}^9$, en donde n es un entero de 1 a 500, 1,000,

2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, ó 60,000 o es un promedio de una pluralidad de enteros que tiene un valor de 1 a 500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, ó 60,000;

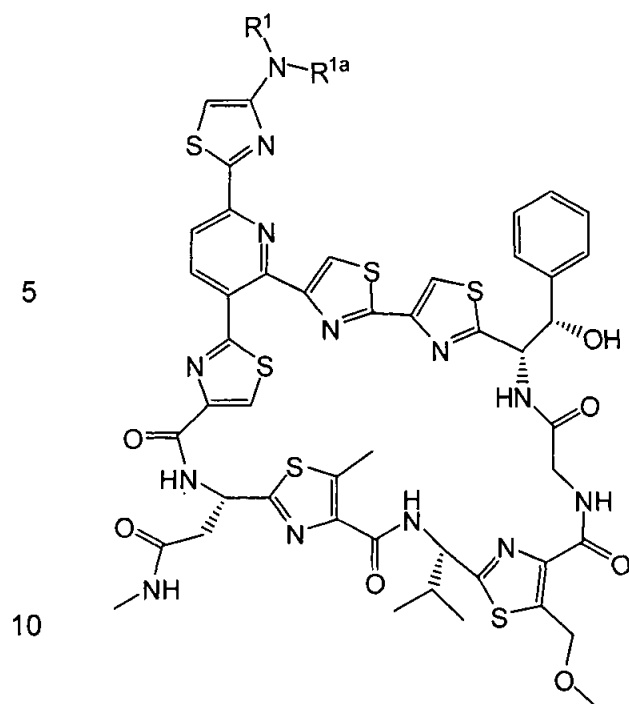
5 R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo, y R^{4b} ;

 J se selecciona a partir del grupo que consiste en H, F, O-alquilo, $N(R^{8a})_2$, $N+(R^{8a})_3$, $N(R^{8a})C(O)$ alquilo, CO_2H , $C(=O)N(R^{8a})_2$, CO_2 -alquilo, $P(O)-(OH)_2$, $P(O)-(O)$ -alquilo $_2$, y un heterociclo que
10 contiene nitrógeno sustituido;

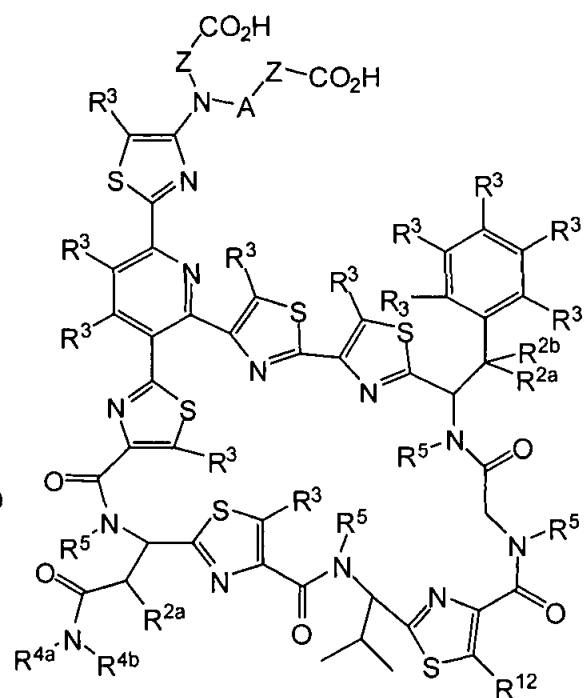
R^{8a} está ausente, o se selecciona a partir del grupo que consiste en H, -(alquilo)-, -(cicloalquilo)-, $-C(alquilo)_2-J$, $-R^{4b}$, en donde R^{8a} también puede ciclarse con el átomo con el que está
 enlazado R^{8a} para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, ó 7 miembros, que
15 es aromático o no aromático, y puede contener uno o más átomos heterogéneos, en donde el anillo puede estar adicionalmente sustituido una o más veces con sustituyentes que sean iguales o diferentes; y

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo
20 y CH_2CO_2H .

 Ciertos compuestos de la fórmula I proporcionados en la presente incluyen los compuestos de la fórmula II y de la fórmula III:



II

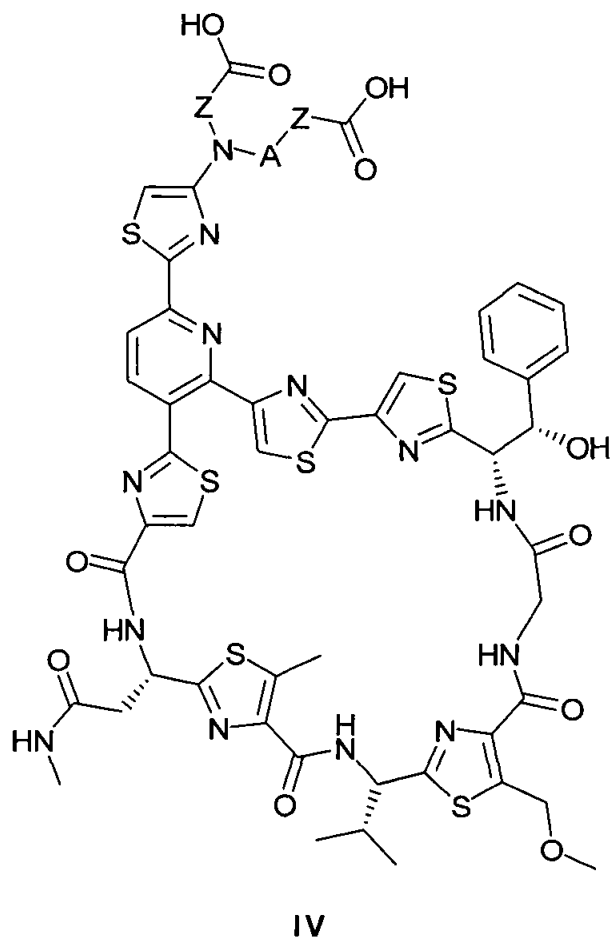


III

15 y las sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, atropisómeros, o racematos de los mismos, incluyendo el N-óxido de piridina de los mismos.

Ciertos compuestos de la fórmula III incluyen estos
20 compuestos representados por la fórmula IV:

190



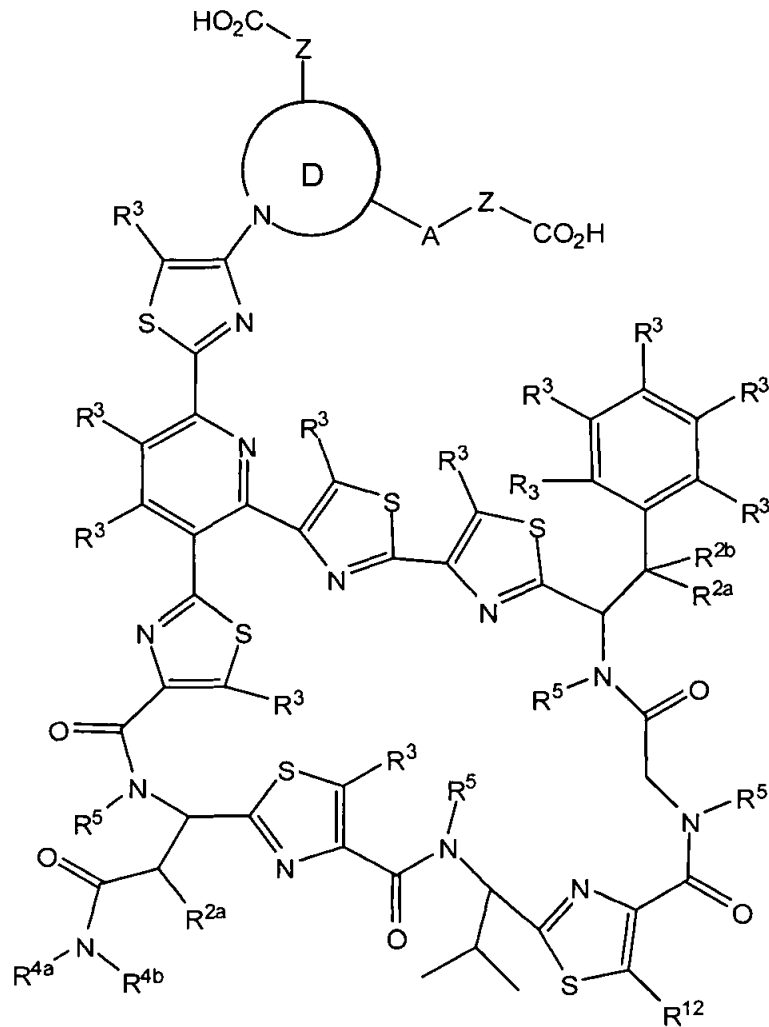
Ciertos compuestos de la fórmula I incluyen estos compuestos representados por la fórmula V:

cal

5

10

15



V

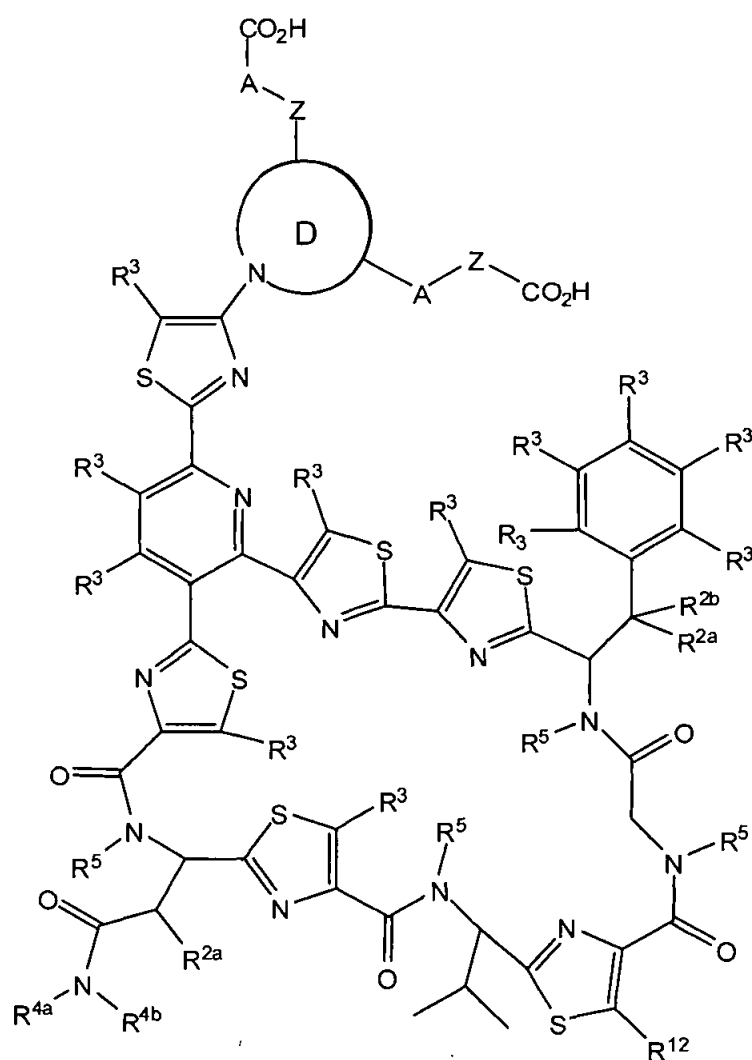
y las sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros,
 20 estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros,
 atropisómeros, o racematos de los mismos, incluyendo el N-óxido
 de piridina de los mismos, en donde:

D representa un anillo heterocíclico de cinco o seis
 miembros, el cual está saturado o es aromático, cuyo anillo
 25 comprende de 0 a 2 átomos heterogéneos adicionales del anillo

792

seleccionados a partir de N, O, o S.

Ciertos compuestos de la fórmula IV incluyen estos compuestos representados por la fórmula V-a:



V-a

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

5



20

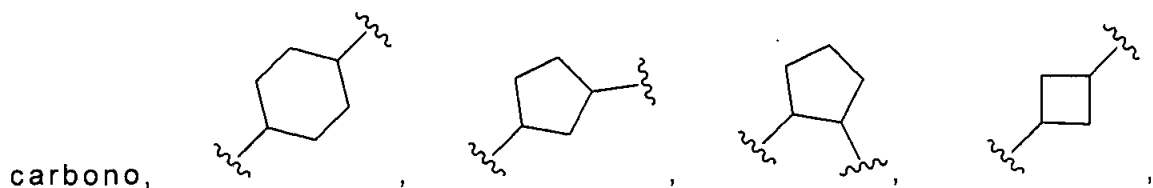
25

D representa un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros, el cual está saturado o es aromático, cuyo anillo comprende de 0 a 2 átomos heterogéneos adicionales del anillo seleccionados a partir de N, O, o S.

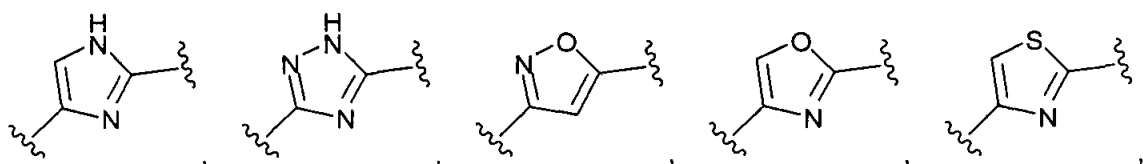
Ciertos compuestos preferidos de la fórmula III, IV, V, VI-a, VI, VI-a incluyen estos compuestos en donde:

A se selecciona a partir del grupo que consiste en $-C(O)O-$, $C(O)-NH-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, y $-S(O)_2NH-$; y

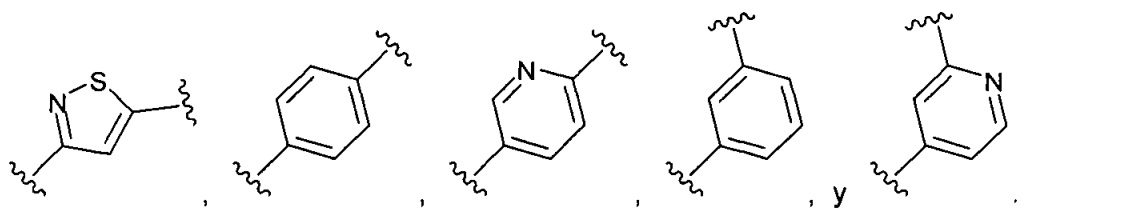
5 Z se selecciona independientemente en cada presentación, a partir del grupo que consiste en alquileo de 1 a 10 átomos de



10



15

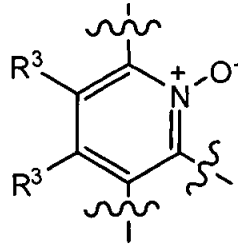


Todavía otros compuestos de la fórmula I proporcionados en la presente incluyen estos compuestos en donde R^{2a} es OH u OAc.

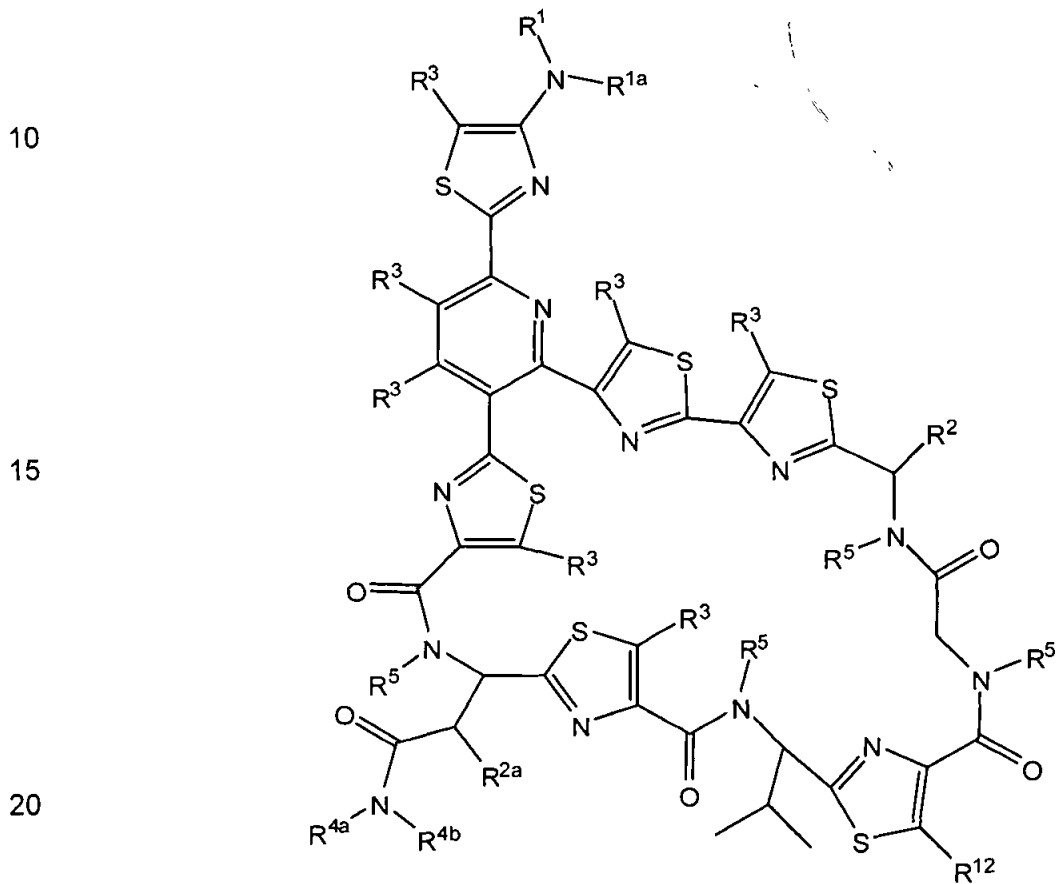
Todavía otros los compuestos de la fórmula I proporcionados en la presente incluyen estos compuestos en donde la funcionalidad de piridina del núcleo es de la siguiente fórmula de N-óxido:

25

ab



5 En todavía otro aspecto, la invención proporciona los compuestos de la fórmula VII:



VII

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

M7

de piridina de los mismos;

en donde:

R^1 es $-Z-CO_2H$ y $-A-Z-CO_2H$;

R^{1a} es hidrógeno, $-Z-CO_2H$, y $-A-Z-CO_2H$, en donde, si R^{1a} es
5 hidrógeno, entonces el residuo Z de R^1 está sustituido por cuando
menos dos grupos CO_2H ; o

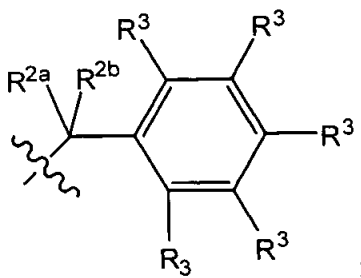
R^1 y R^{1a} , tomados en combinación, forman un heterociclo
saturado, parcialmente insaturado o aromático, que tiene de 4 a 7
átomos del anillo, y que tiene de 0 a 3 átomos heterogéneos
10 adicionales del anillo seleccionados a partir de N, O y S, en donde
el heterociclo está sustituido por cuando menos dos residuos
seleccionados independientemente a partir de CO_2H , $-Z-CO_2H$, y
 $-A-Z-CO_2H$;

A se selecciona independientemente en cada presentación, a
15 partir del grupo que consiste en un $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{8a})-$,
 $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-C(H)=N-$, $-S(O)_2N(R^{8a})-$, y $-S(O)N(R^{8a})-$;

Z es alquileno de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquileno
de 3 a 8 átomos de carbono, heterociclo-alquileno de 3 a 8 átomos
de carbono, fenileno, o hetero-arileno de 5 a 6 miembros, cada uno
20 de 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;

25 R^2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidróxi-

alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, aril-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, o un residuo de la fórmula:



R^{2a} se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, OH, OR^{4a} , $OC(O)R^{4a}$, $OC(O)N(R^{8a})_2$ y $N(R^{8a})_2$;

R^{2b} se selecciona a partir del grupo que consiste en ausente, H y alquilo, o R^{2a} y R^{2b} pueden formar juntos $=O$ o $=NH$;

R^3 y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en H, halógeno, OR^{4b} , -A-J, y $N(R^{8a})_2$;

R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste en H, y alquilo;

R^{4b} se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo y $-(CH_2-CH_2-O)_n-R^9$, en donde n es un entero de 1 a 500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, ó 60,000, o es un promedio de una pluralidad de enteros que tiene un valor de 1 a 500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, ó 60,000;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en H,

alquilo, y R^{4b} ;

J se selecciona a partir del grupo que consiste en H, F, O-alquilo, $N(R^{8a})_2$, $N+(R^{8a})_3$, $N(R^{8a})C(O)$ alquilo, CO_2H , $C(=O)N(R^{8a})_2$, CO_2 -alquilo, $P(O)-(OH)_2$, $P(O)-(O$ -alquilo) $_2$, y un heterociclo que
5 contiene nitrógeno sustituido;

R^{8a} está ausente, o se selecciona a partir del grupo que consiste en H, -(alquil)-, -(cicloalquil)-, $C(alquilo)_2$ -J, $-R^{4b}$, en donde R^{8a} también puede ciclarse con el átomo con el que está
10 enlazado R^{8a} , para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros que es aromático o no aromático, y puede contener uno o más átomos heterogéneos, en donde el anillo puede estar adicionalmente sustituido una o más veces con sustituyentes que son iguales o diferentes; y

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo
15 y CH_2CO_2H .

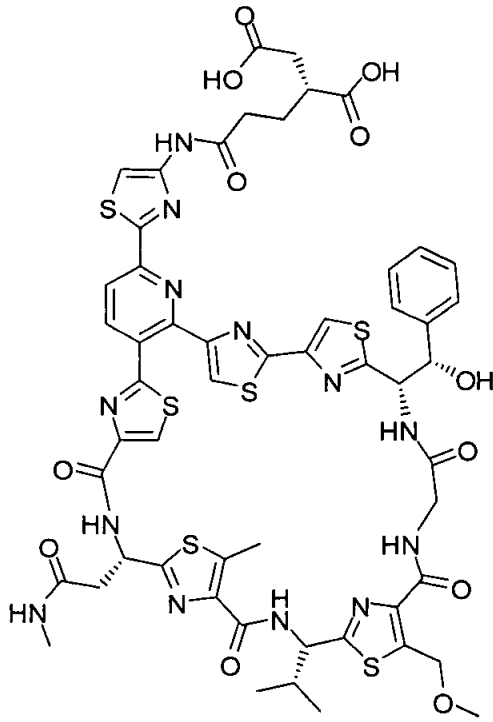
Las modalidades preferidas de los compuestos de la invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, o racematos de los
20 mismos) se muestran más adelante en el Cuadro A y en el Cuadro B, y son también se consideran como "compuestos de la invención."

CUADRO A

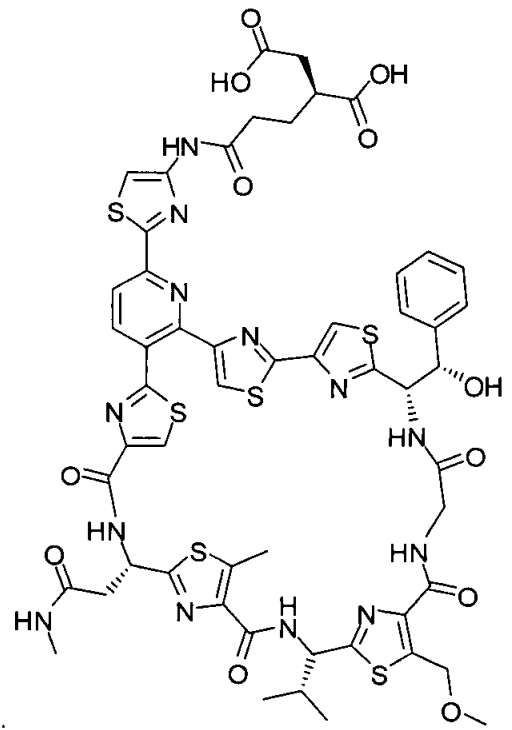
5

10

1.



2.

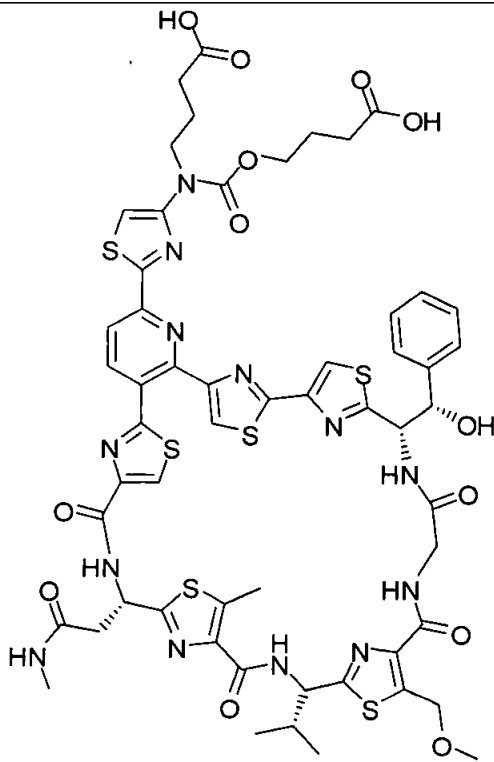


15

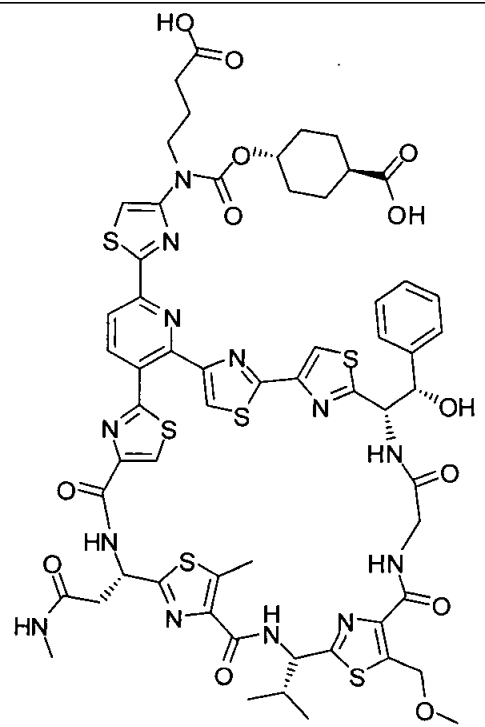
20

25

3.

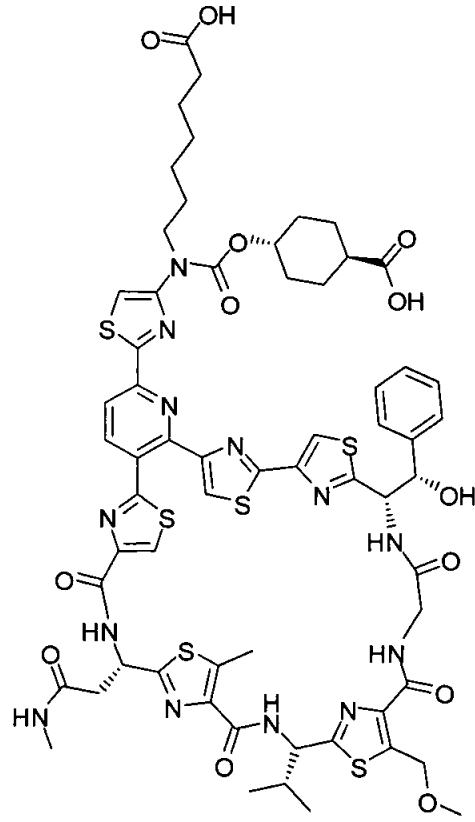


4.



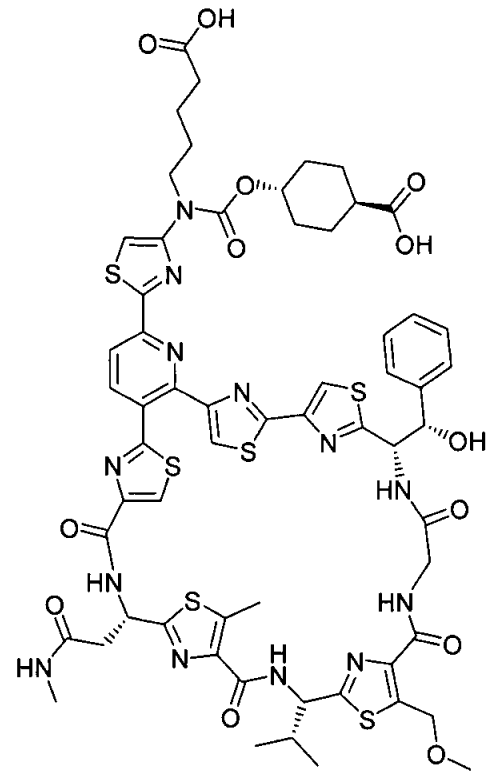


5

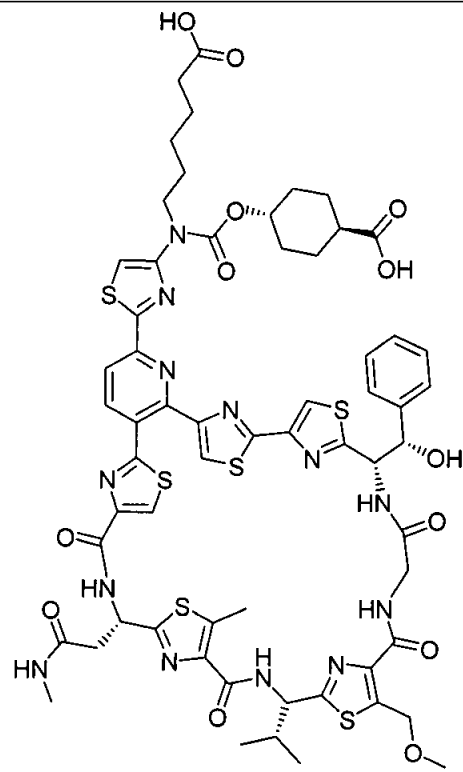


10

6.



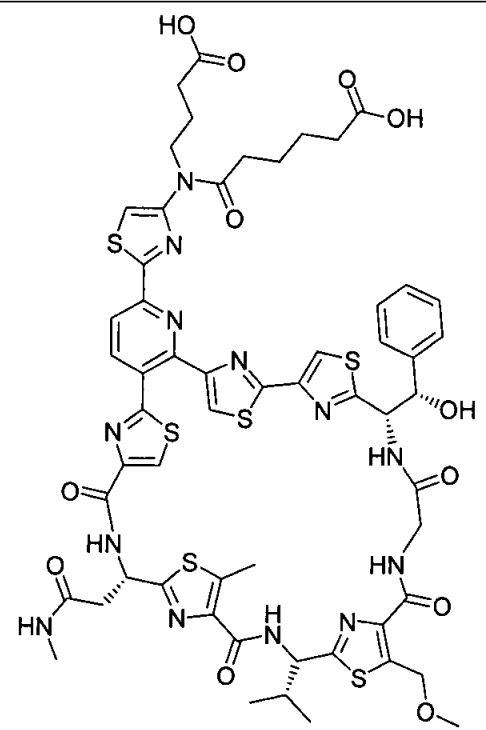
15



20

25

8.



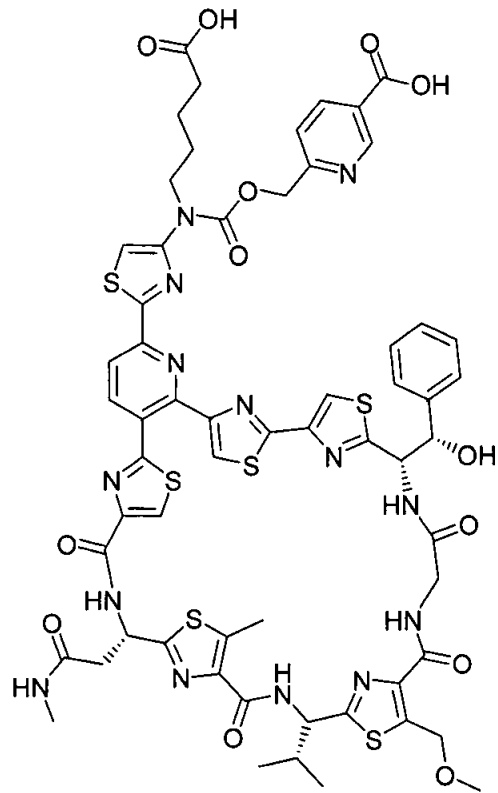


203

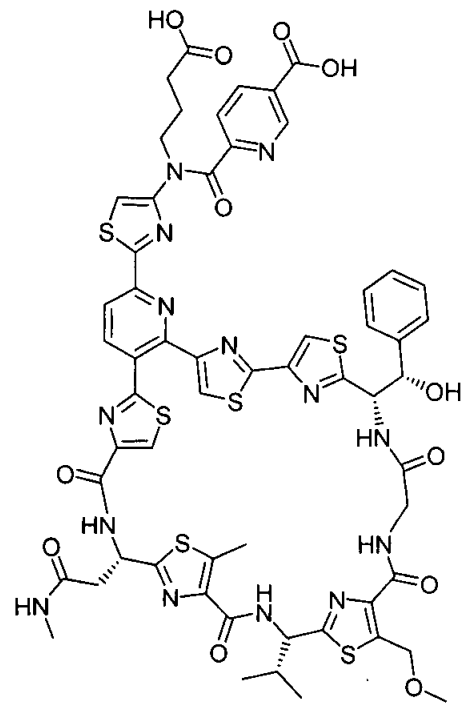
5

10

13.



14.

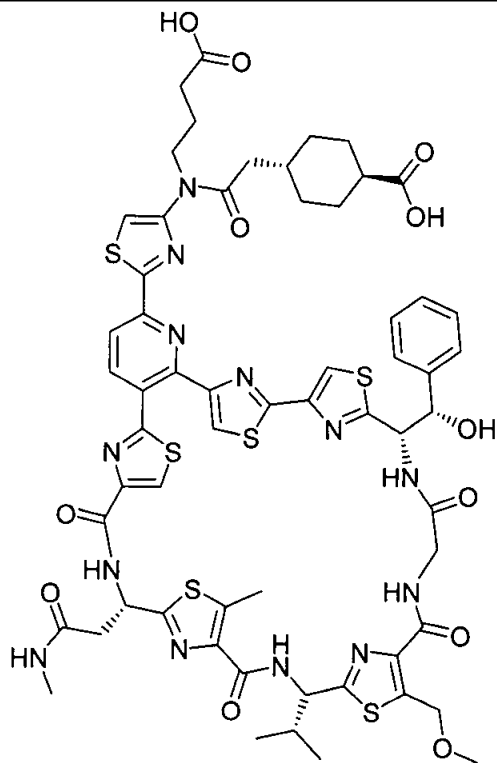


15

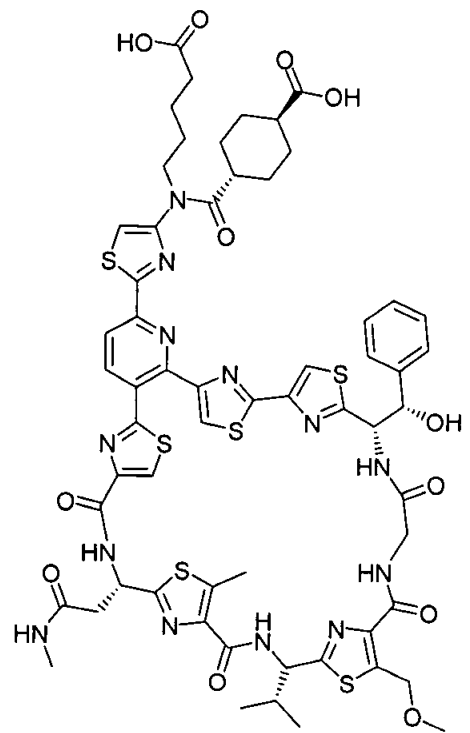
20

25

15.



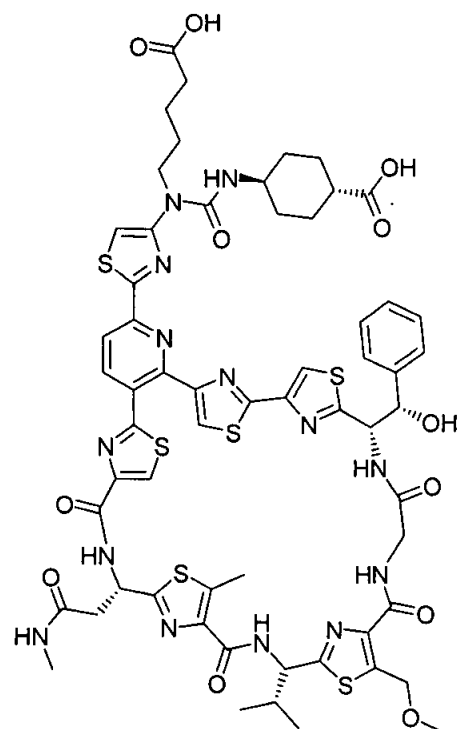
16.



10



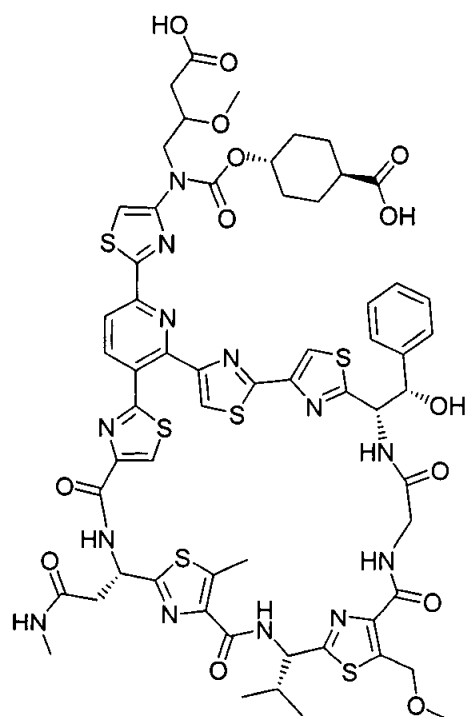
18.



20



20.



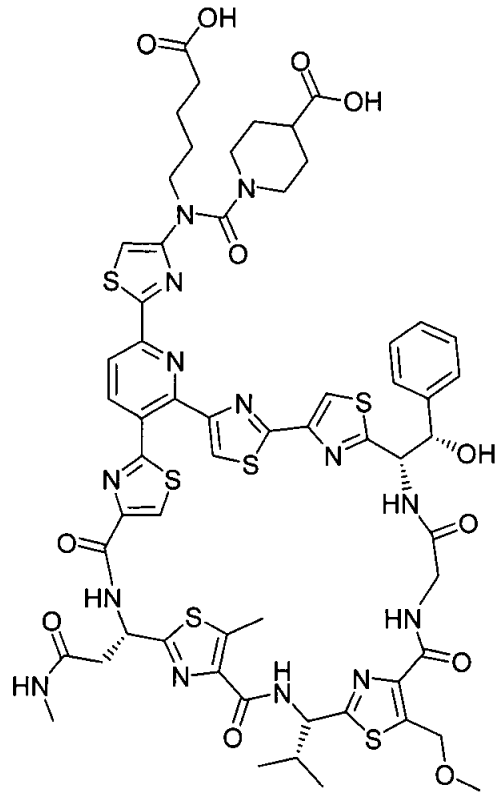
25

105

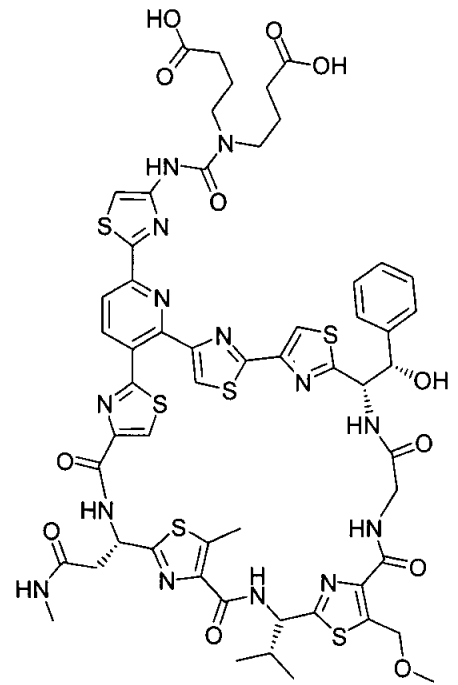
5

10

21.



22.

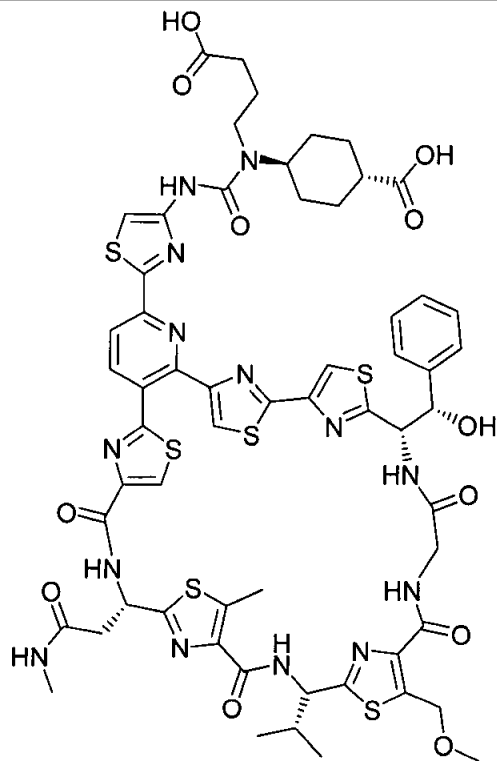


15

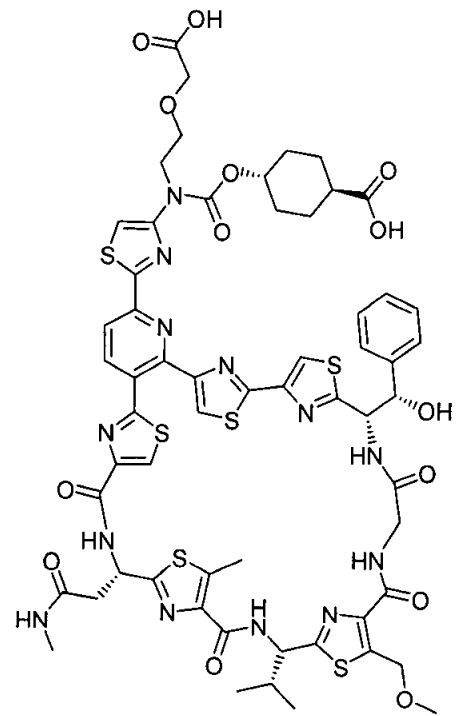
20

25

23.



24.



10



20



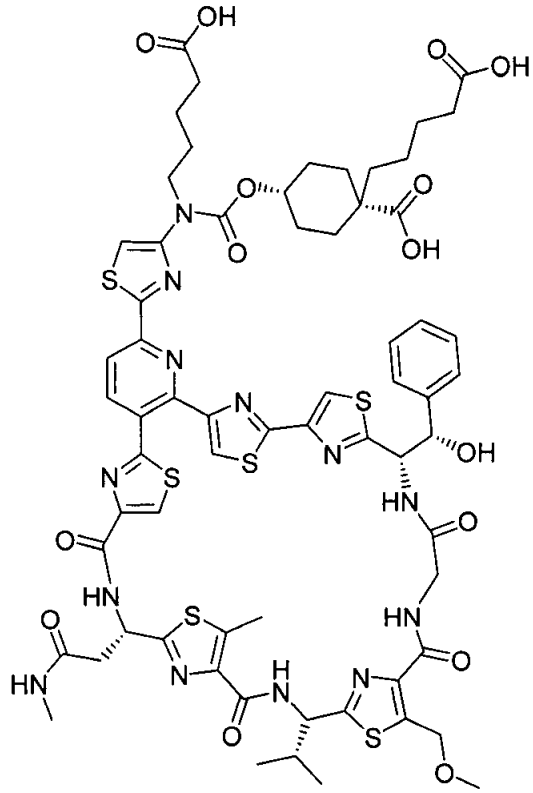


25

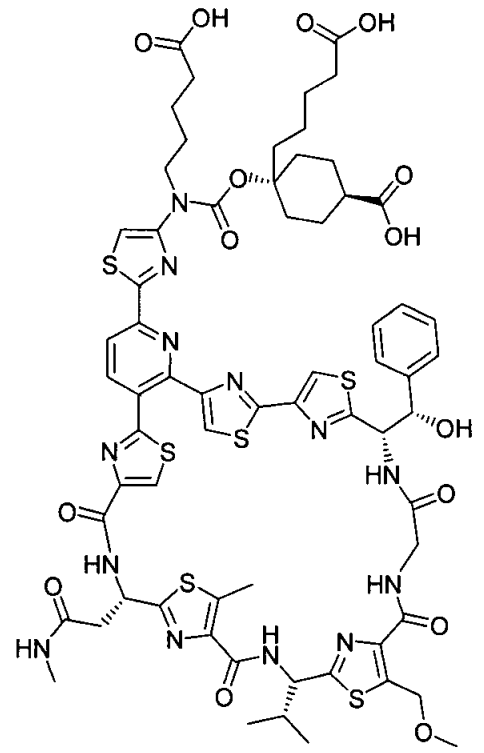
5

10

33.



34

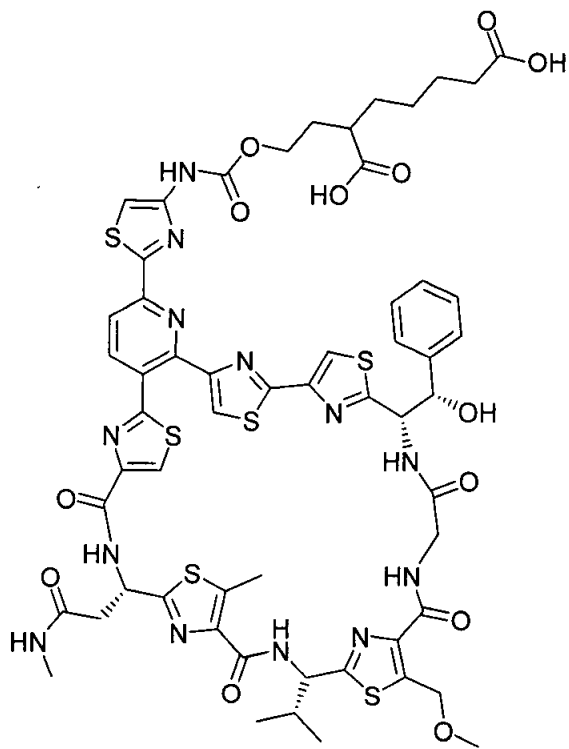


15

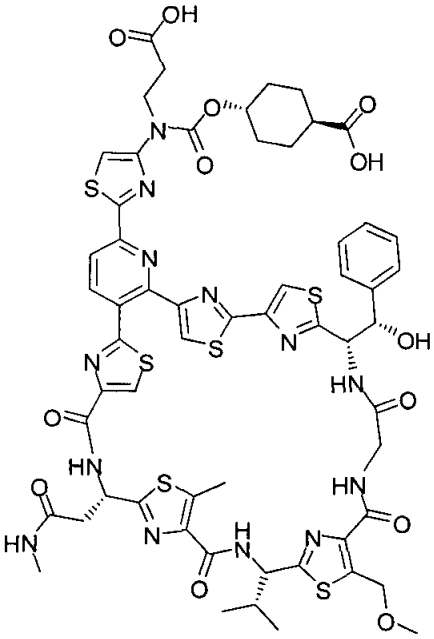
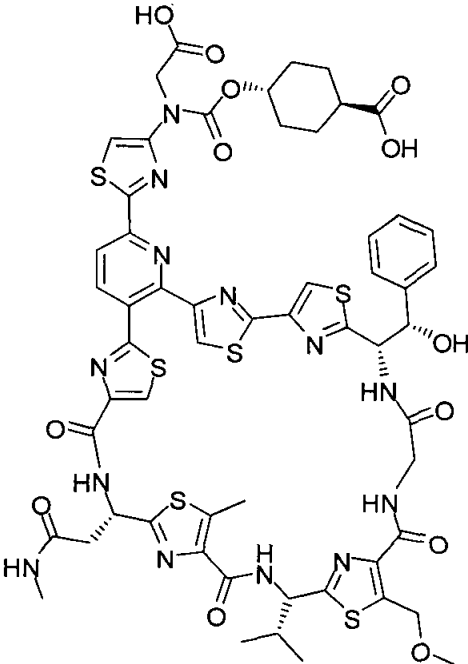
20

25

35



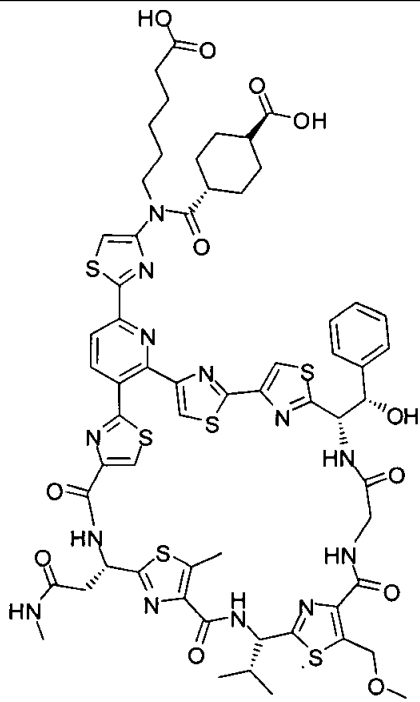
[Handwritten signature]

CUADRO B	
5 10 15 36. 	5 10 15 37. 

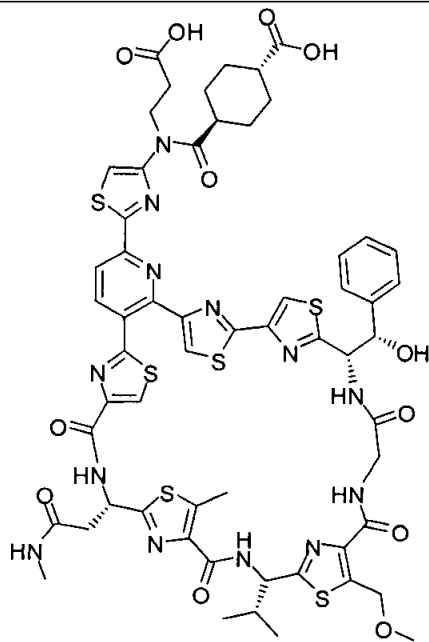
20

25

10

[illegible]

20

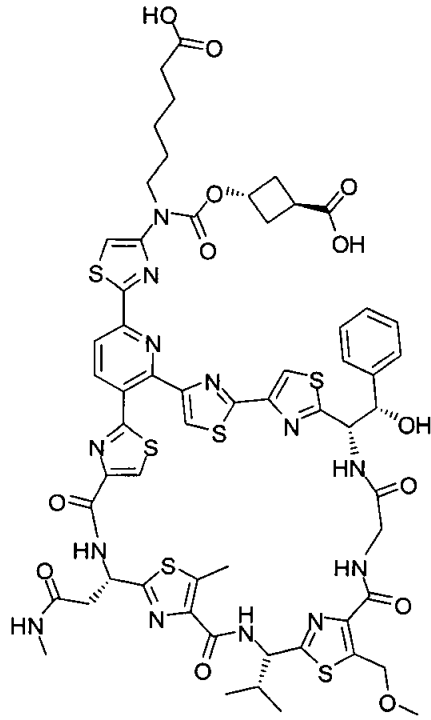
CN(C)C(=O)[C@H](c1nc(C)c2sc(NC(=O)CCNC(=O)c3cc4n(c5c(s3)nc(C)s5)nc4n6c7ccc(O)cc7)n6)c8c9c(ncn8)nc(C)s9

201

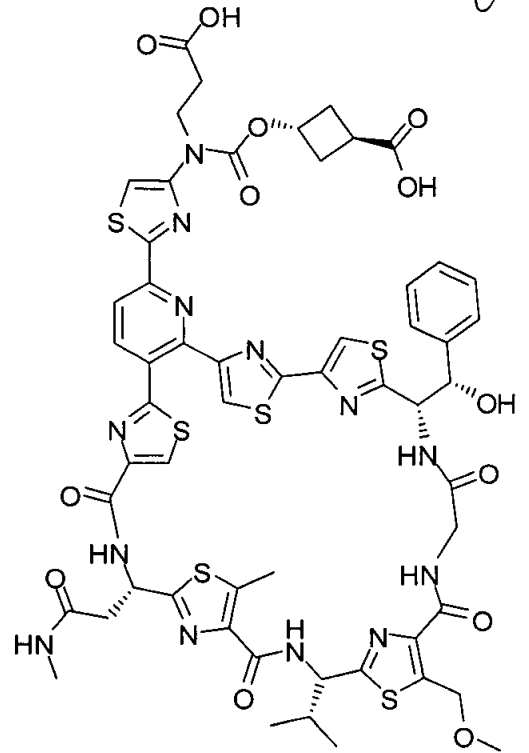
5

10

42.



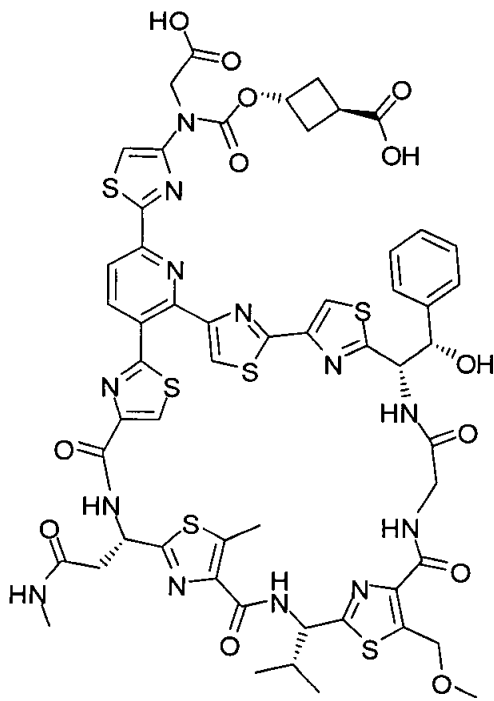
43.



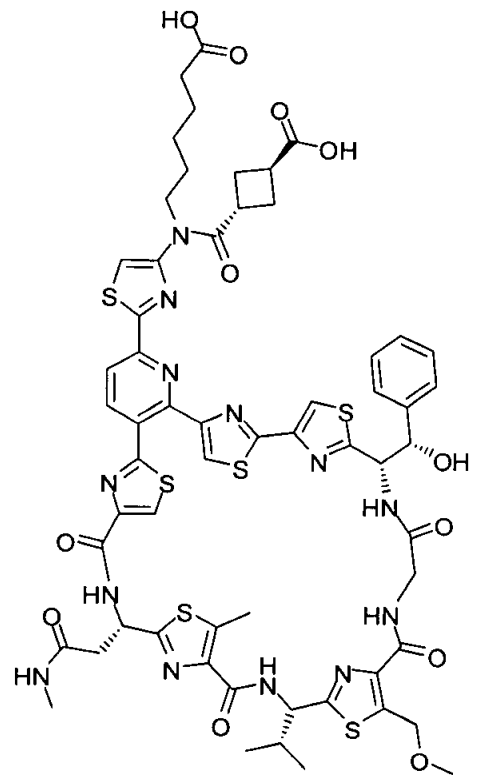
15

20

44.



45.



25

5

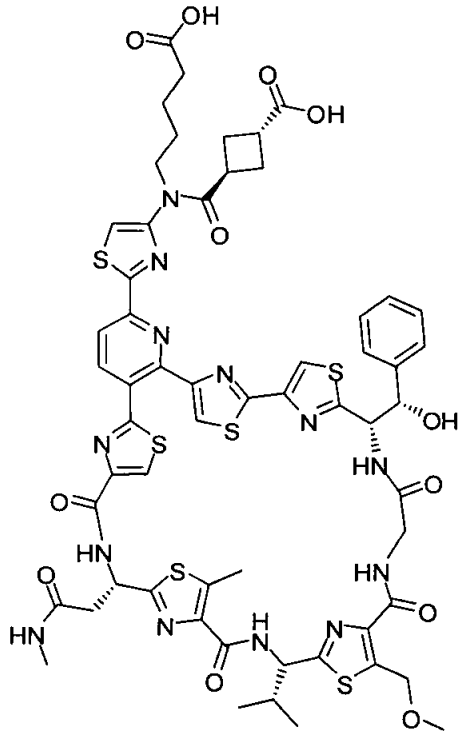
10

15

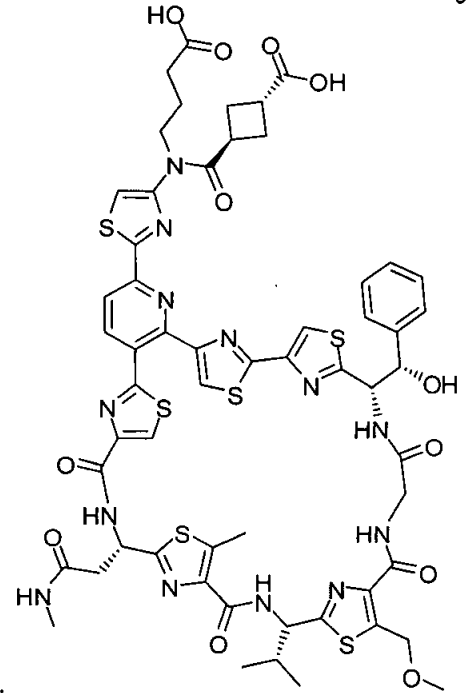
20

25

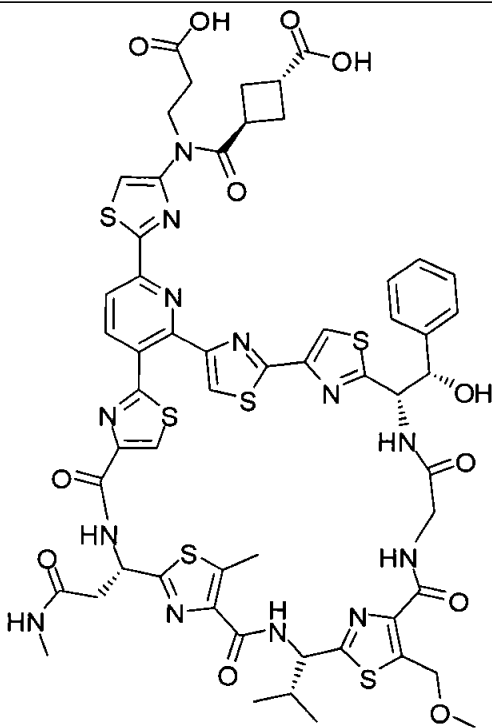
46.



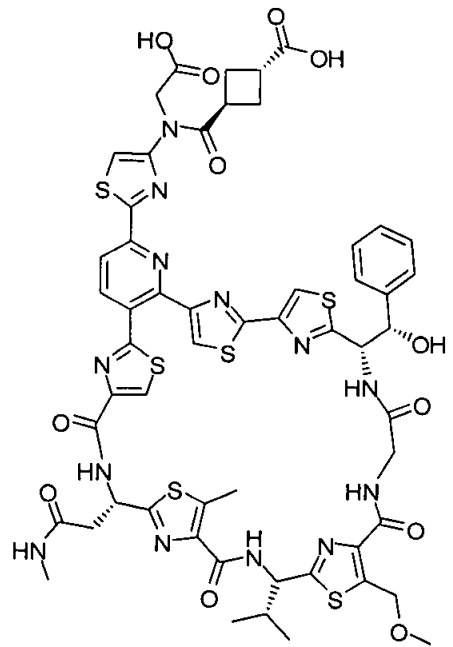
47.



48.



49.

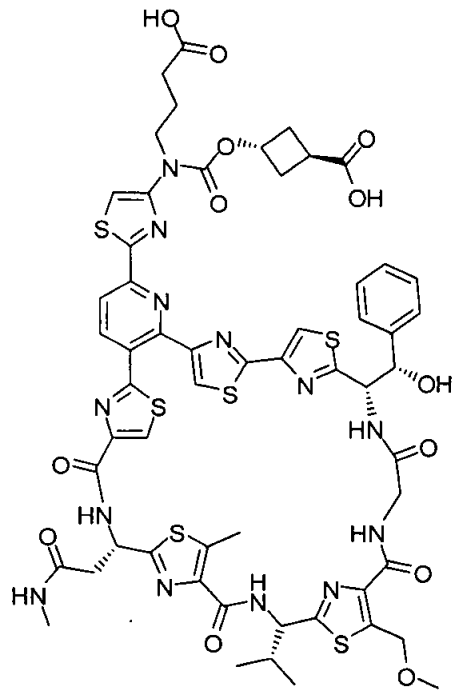


23

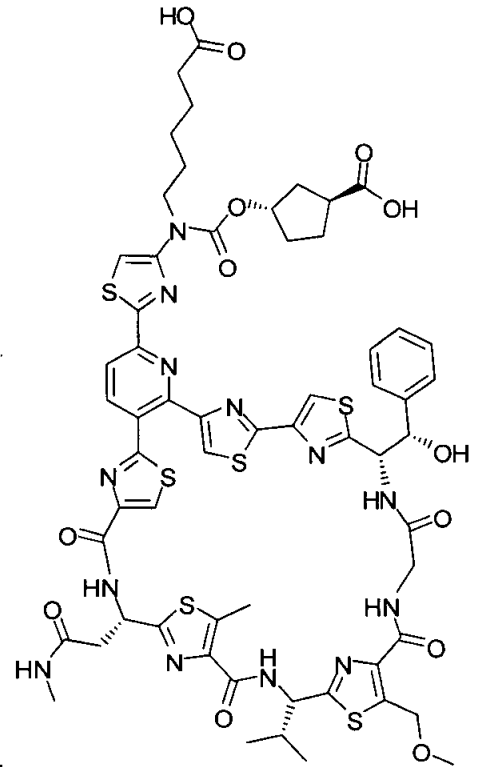
5

10

50.



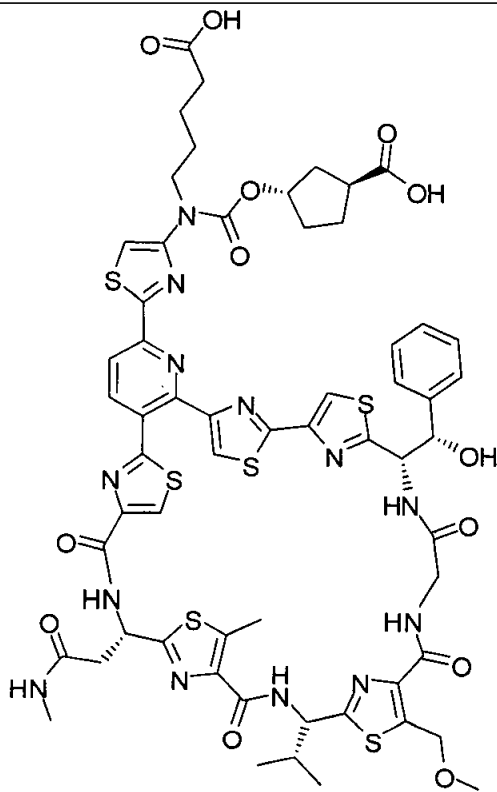
51.



15

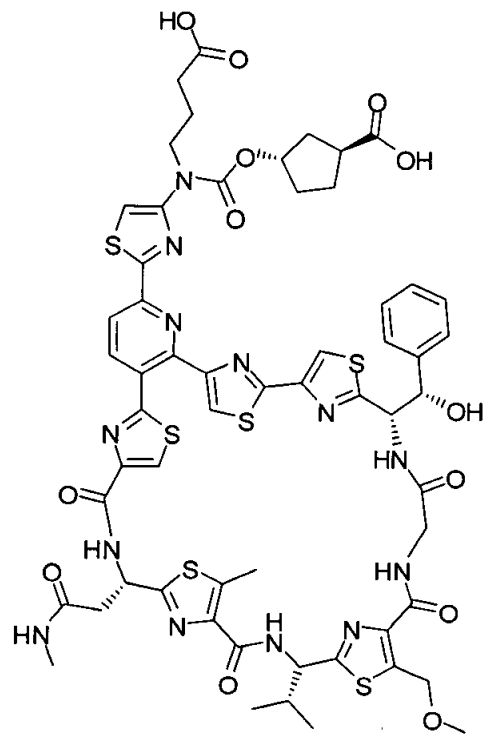
20

52.



25

53.



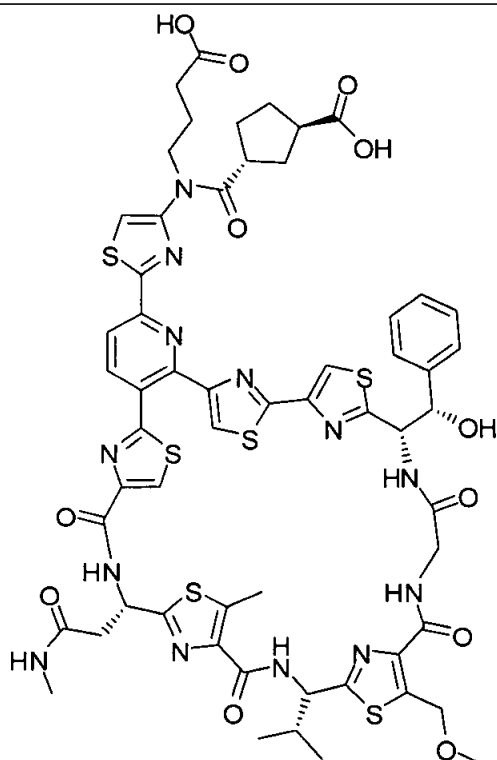
10



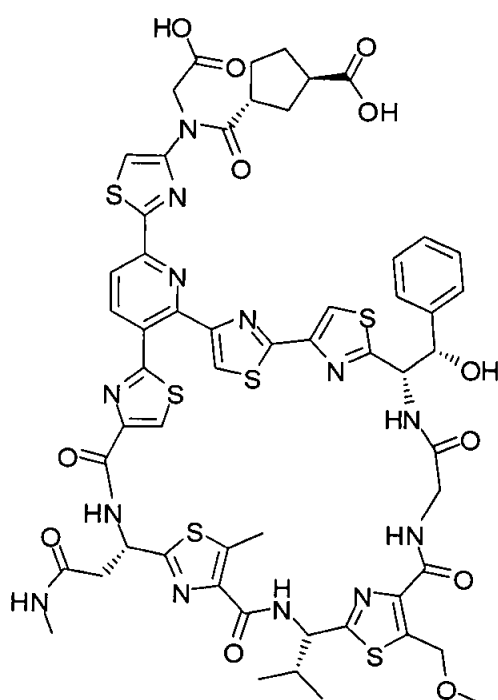
20



10

CC(C)[C@H](NC(=O)c1csc(COC)c1n2cnc(C[C@@H](C2)C[C@H](C)C)nc3csc(C(=O)NCC(=O)N[C@@H](C3)C(=O)O)c4ccc5c(c4)nc6c(c5)c7cnc(C(=O)NCC(=O)N[C@@H](C7)C(=O)O)c78cnc(C(=O)NCC(=O)N[C@@H](C8)C(=O)O)c78)c6

20

CC(C)[C@H](NC(=O)c1nc(CO)nc1C(=O)N[C@@H](C)C)C(=O)c2nc(C)nc(C)[C@H](N)C(=O)CC(=O)N[C@@H](Cc3c[nH]c3)C(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c4)C(=O)N[C@@H](Cc5c[nH]c5)C(=O)N[C@@H](Cc6c[nH]c6)C(=O)N[C@@H](Cc7c[nH]c7)C(=O)N[C@@H](Cc8c[nH]c8)C(=O)N[C@@H](Cc9c[nH]c9)C(=O)N[C@@H](Cc10c[nH]c10)C(=O)N[C@@H](Cc11c[nH]c11)C(=O)N[C@@H](Cc12c[nH]c12)C(=O)N[C@@H](Cc13c[nH]c13)C(=O)N[C@@H](Cc14c[nH]c14)C(=O)N[C@@H](Cc15c[nH]c15)C(=O)N[C@@H](Cc16c[nH]c16)C(=O)N[C@@H](Cc17c[nH]c17)C(=O)N[C@@H](Cc18c[nH]c18)C(=O)N[C@@H](Cc19c[nH]c19)C(=O)N[C@@H](Cc20c[nH]c20)C(=O)N[C@@H](Cc21c[nH]c21)C(=O)N[C@@H](Cc22c[nH]c22)C(=O)N[C@@H](Cc23c[nH]c23)C(=O)N[C@@H](Cc24c[nH]c24)C(=O)N[C@@H](Cc25c[nH]c25)C(=O)N[C@@H](Cc26c[nH]c26)C(=O)N[C@@H](Cc27c[nH]c27)C(=O)N[C@@H](Cc28c[nH]c28)C(=O)N[C@@H](Cc29c[nH]c29)C(=O)N[C@@H](Cc30c[nH]c30)C(=O)N[C@@H](Cc31c[nH]c31)C(=O)N[C@@H](Cc32c[nH]c32)C(=O)N[C@@H](Cc33c[nH]c33)C(=O)N[C@@H](Cc34c[nH]c34)C(=O)N[C@@H](Cc35c[nH]c35)C(=O)N[C@@H](Cc36c[nH]c36)C(=O)N[C@@H](Cc37c[nH]c37)C(=O)N[C@@H](Cc38c[nH]c38)C(=O)N[C@@H](Cc39c[nH]c39)C(=O)N[C@@H](Cc40c[nH]c40)C(=O)N[C@@H](Cc41c[nH]c41)C(=O)N[C@@H](Cc42c[nH]c42)C(=O)N[C@@H](Cc43c[nH]c43)C(=O)N[C@@H](Cc44c[nH]c44)C(=O)N[C@@H](Cc45c[nH]c45)C(=O)N[C@@H](Cc46c[nH]c46)C(=O)N[C@@H](Cc47c[nH]c47)C(=O)N[C@@H](Cc48c[nH]c48)C(=O)N[C@@H](Cc49c[nH]c49)C(=O)N[C@@H](Cc50c[nH]c50)C(=O)N[C@@H](Cc51c[nH]c51)C(=O)N[C@@H](Cc52c[nH]c52)C(=O)N[C@@H](Cc53c[nH]c53)C(=O)N[C@@H](Cc54c[nH]c54)C(=O)N[C@@H](Cc55c[nH]c55)C(=O)N[C@@H](Cc56c[nH]c56)C(=O)N[C@@H](Cc57c[nH]c57)C(=O)N[C@@H](Cc58c[nH]c58)C(=O)N[C@@H](Cc59c[nH]c59)C(=O)N[C@@H](Cc60c[nH]c60)C(=O)N[C@@H](Cc61c[nH]c61)C(=O)N[C@@H](Cc62c[nH]c62)C(=O)N[C@@H](Cc63c[nH]c63)C(=O)N[C@@H](Cc64c[nH]c64)C(=O)N[C@@H](Cc65c[nH]c65)C(=O)N[C@@H](Cc66c[nH]c66)C(=O)N[C@@H](Cc67c[nH]c67)C(=O)N[C@@H](Cc68c[nH]c68)C(=O)N[C@@H](Cc69c[nH]c69)C(=O)N[C@@H](Cc70c[nH]c70)C(=O)N[C@@H](Cc71c[nH]c71)C(=O)N[C@@H](Cc72c[nH]c72)C(=O)N[C@@H](Cc73c[nH]c73)C(=O)N[C@@H](Cc74c[nH]c74)C(=O)N[C@@H](Cc75c[nH]c75)C(=O)N[C@@H](Cc76c[nH]c76)C(=O)N[C@@H](Cc77c[nH]c77)C(=O)N[C@@H](Cc78c[nH]c78)C(=O)N[C@@H](Cc79c[nH]c79)C(=O)N[C@@H](Cc80c[nH]c80)C(=O)N[C@@H](Cc81c[nH]c81)C(=O)N[C@@H](Cc82c[nH]c82)C(=O)N[C@@H](Cc83c[nH]c83)C(=O)N[C@@H](Cc84c[nH]c84)C(=O)N[C@@H](Cc85c[nH]c85)C(=O)N[C@@H](Cc86c[nH]c86)C(=O)N[C@@H](Cc87c[nH]c87)C(=O)N[C@@H](Cc88c[nH]c88)C(=O)N[C@@H](Cc89c[nH]c89)C(=O)N[C@@H](Cc90c[nH]c90)C(=O)N[C@@H](Cc91c[nH]c91)C(=O)N[C@@H](Cc92c[nH]c92)C(=O)N[C@@H](Cc93c[nH]c93)C(=O)N[C@@H](Cc94c[nH]c94)C(=O)N[C@@H](Cc95c[nH]c95)C(=O)N[C@@H](Cc96c[nH]c96)C(=O)N[C@@H](Cc97c[nH]c97)C(=O)N[C@@H](Cc98c[nH]c98)C(=O)N[C@@H](Cc99c[nH]c99)C(=O)N[C@@H](Cc100c[nH]c100)C(=O)N[C@@H](Cc101c[nH]c101)C(=O)N[C@@H](Cc102c[nH]c102)C(=O)N[C@@H](Cc103c[nH]c103)C(=O)N[C@@H](Cc104c[nH]c104)C(=O)N[C@@H](Cc105c[nH]c105)C(=O)N[C@@H](Cc106c[nH]c106)C(=O)N[C@@H](Cc107c[nH]c107)C(=O)N[C@@H](Cc108c[nH]c108)C(=O)N[C@@H](Cc109c[nH]c109)C(=O)N[C@@H](Cc110c[nH]c110)C(=O)N[C@@H](Cc111c[nH]c111)C(=O)N[C@@H](Cc112c[nH]c112)C(=O)N[C@@H](Cc113c[nH]c113)C(=O)N[C@@H](Cc114c[nH]c114)C(=O)N[C@@H](Cc115c[nH]c115)C(=O)N[C@@H](Cc116c[nH]c116)C(=O)N[C@@H](Cc117c[nH]c117)C(=O)N[C@@H](Cc118c[nH]c118)C(=O)N[C@@H](Cc119c[nH]c119)C(=O)N[C@@H](Cc120c[nH]c120)C(=O)N[C@@H](Cc121c[nH]c121)C(=O)N[C@@H](Cc122c[nH]c122)C(=O)N[C@@H](Cc123c[nH]c123)C(=O)N[C@@H](Cc124c[nH]c124)C(=O)N[C@@H](Cc125c[nH]c125)C(=O)N[C@@H](Cc126c[nH]c126)C(=O)N[C@@H](Cc127c[nH]c127)C(=O)N[C@@H](Cc128c[nH]c128)C(=O)N[C@@H](Cc129c[nH]c129)C(=O)N[C@@H](Cc130c[nH]c130)C(=O)N[C@@H](Cc131c[nH]c131)C(=O)N[C@@H](Cc132c[nH]c132)C(=O)N[C@@H](Cc133c[nH]c133)C(=O)N[C@@H](Cc134c[nH]c134)C(=O)N[C@@H](Cc135c[nH]c135)C(=O)N[C@@H](Cc136c[nH]c136)C(=O)N[C@@H](Cc137c[nH]c137)C(=O)N[C@@H](Cc138c[nH]c138)C(=O)N[C@@H](Cc139c[nH]c139)C(=O)N[C@@H](Cc140c[nH]c140)C(=O)N[C@@H](Cc141c[nH]c141)C(=O)N[C@@H](Cc142c[nH]c142)C(=O)N[C@@H](Cc143c[nH]c143)C(=O)N[C@@H](Cc144c[nH]c144)C(=O)N[C@@H](Cc145c[nH]c145)C(=O)N[C@@H](Cc146c[nH]c146)C(=O)N[C@@H](Cc147c[nH]c147)C(=O)N[C@@H](Cc148c[nH]c148)C(=O)N[C@@H](Cc149c[nH]c149)C(=O)N[C@@H](Cc150c[nH]c150)C(=O)N[C@@H](Cc151c[nH]c151)C(=O)N[C@@H](Cc152c[nH]c152)C(=O)N[C@@H](Cc153c[nH]c153)C(=O)N[C@@H](Cc154c[nH]c154)C(=O)N[C@@H](Cc155c[nH]c155)C(=O)N[C@@H](Cc156c[nH]c156)C(=O)N[C@@H](Cc157c[nH]c157)C(=O)N[C@@H](Cc158c[nH]c158)C(=O)N[C@@H](Cc159c[nH]c159)C(=O)N[C@@H](Cc160c[nH]c160)C(=O)N[C@@H](Cc161c[nH]c161)C(=O)N[C@@H](Cc162c[nH]c162)C(=O)N[C@@H](Cc163c[nH]c163)C(=O)N[C@@H](Cc164c[nH]c164)C(=O)N[C@@H](Cc165c[nH]c165)C(=O)N[C@@H](Cc166c[nH]c166)C(=O)N[C@@H](Cc167c[nH]c167)C(=O)N[C@@H](Cc168c[nH]c168)C(=O)N[C@@H](Cc169c[nH]c169)C(=O)N[C@@H](Cc170c[nH]c170)C(=O)N[C@@H](Cc171c[nH]c171)C(=O)N[C@@H](Cc172c[nH]c172)C(=O)N[C@@H](Cc173c[nH]c173)C(=O)N[C@@H](Cc174c[nH]c174)C(=O)N[C@@H](Cc175c[nH]c175)C(=O)N[C@@H](Cc176c[nH]c176)C(=O)N[C@@H](Cc177c[nH]c177)C(=O)N[C@@H](Cc178c[nH]c178)C(=O)N[C@@H](Cc179c[nH]c179)C(=O)N[C@@H](Cc180c[nH]c180)C(=O)N[C@@H](Cc181c[nH]c181)C(=O)N[C@@H](Cc182c[nH]c182)C(=O)N[C@@H](Cc183c[nH]c183)C(=O)N[C@@H](Cc184c[nH]c184)C(=O)N[C@@H](Cc185c[nH]c185)C(=O)N[C@@H](Cc186c[nH]c186)C(=O)N[C@@H](Cc18

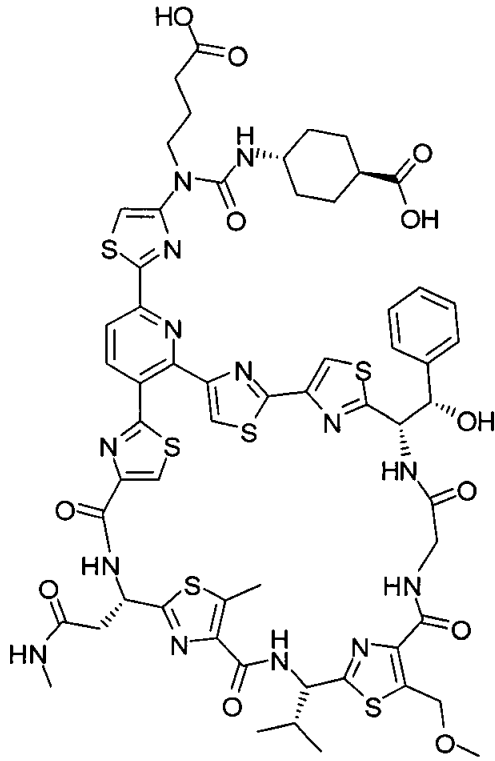
25

26

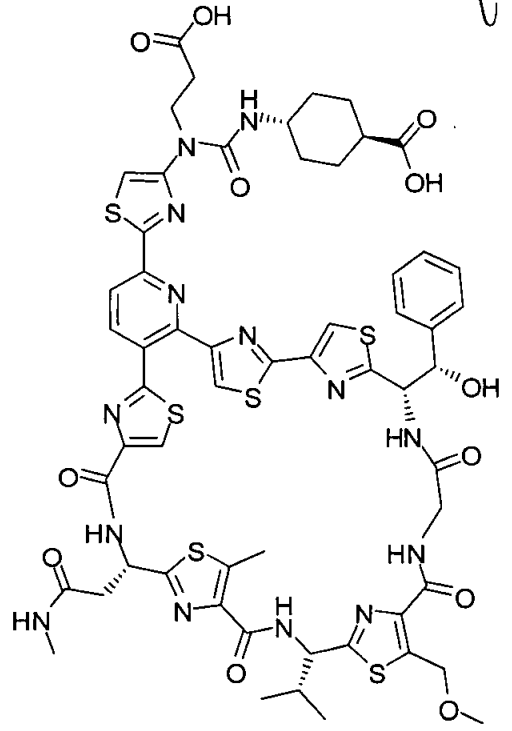
5

10

62.



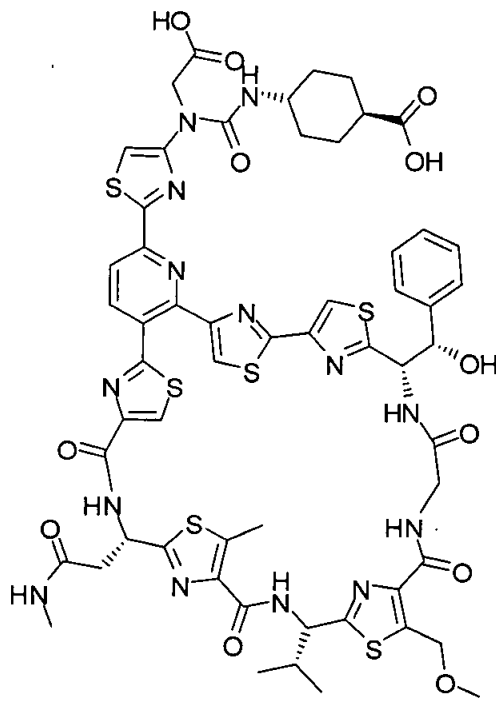
63.



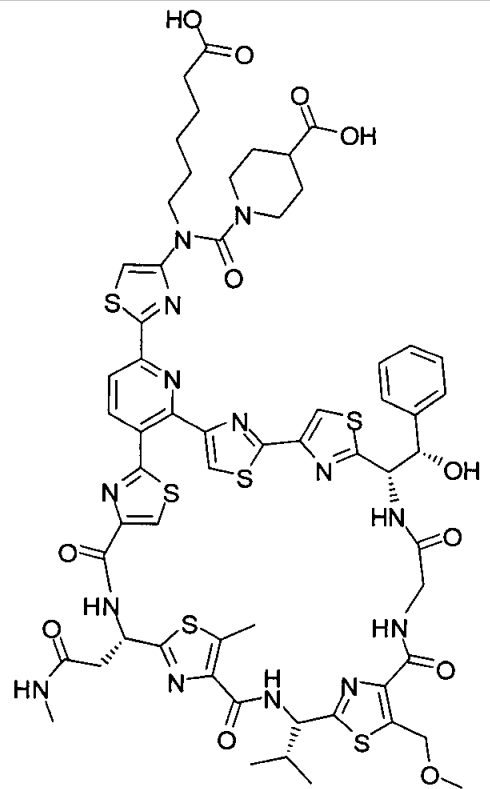
15

20

64.

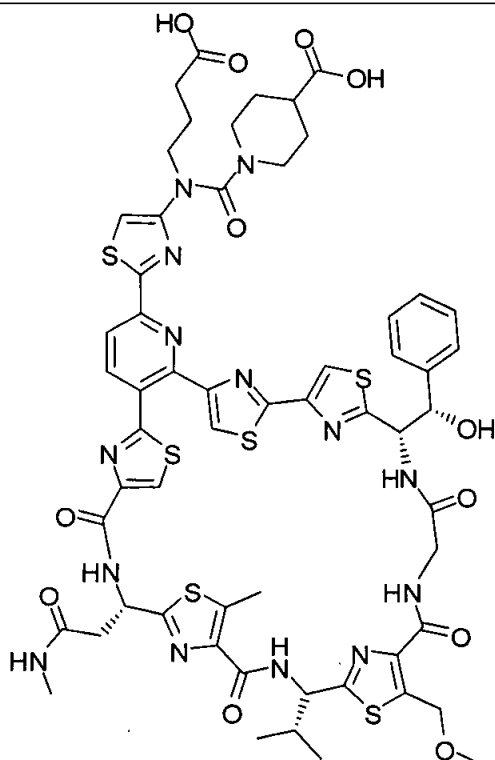


65.

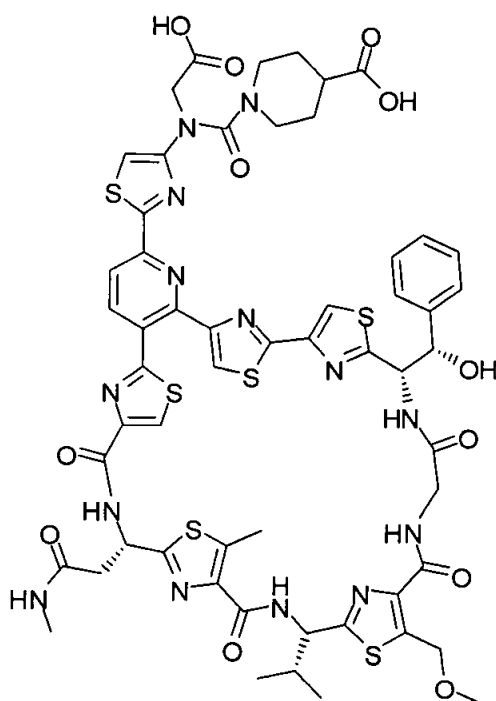


25

10

[illegible]

20

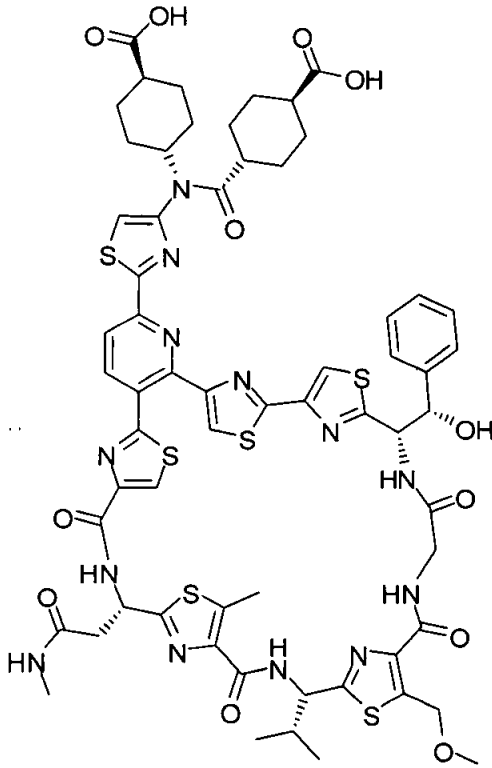
CN(C)C(=O)NC[C@H](c1nc(s1)C(=O)NC(=O)[C@@H](O)CC)C(=O)c2nc(s2)C(=O)NC(=O)[C@@H](O)CC

25

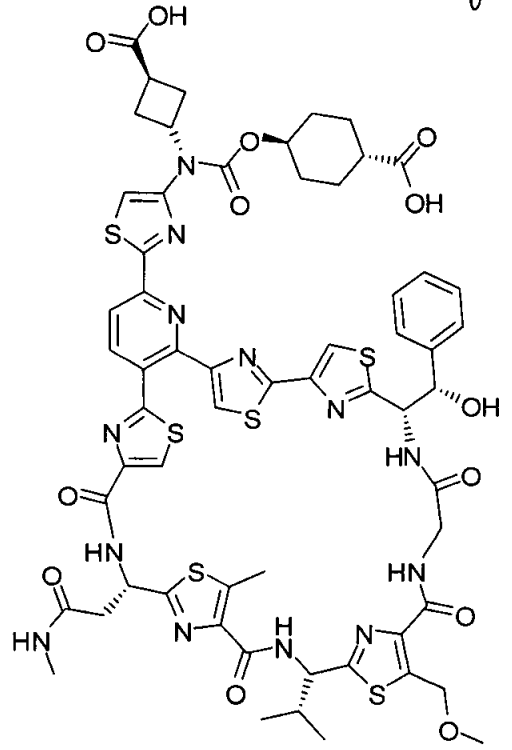
5

10

70.



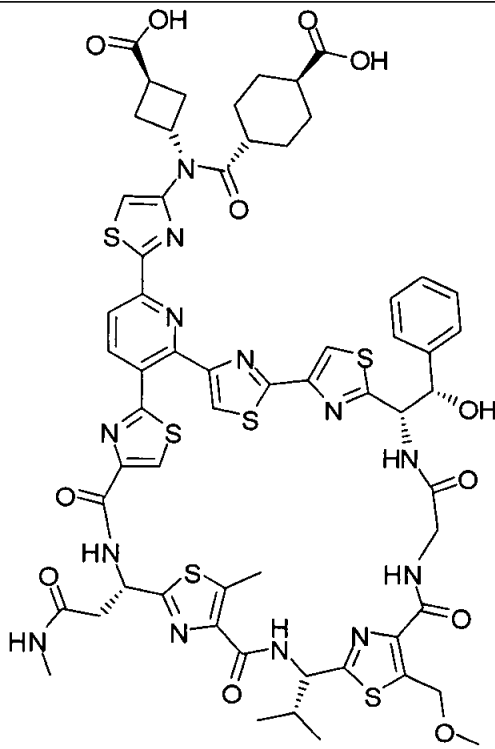
71.



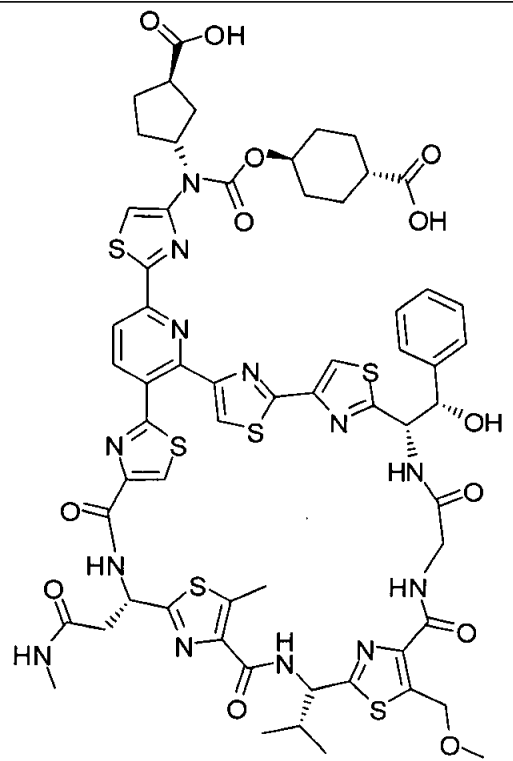
15

20

72.



73.

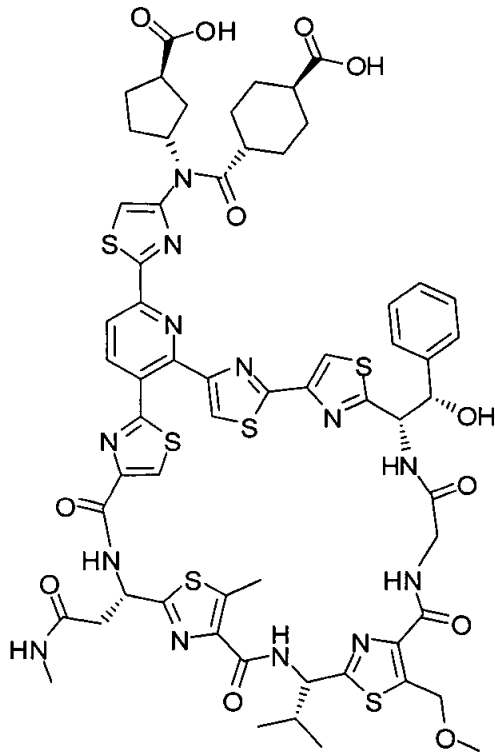


25

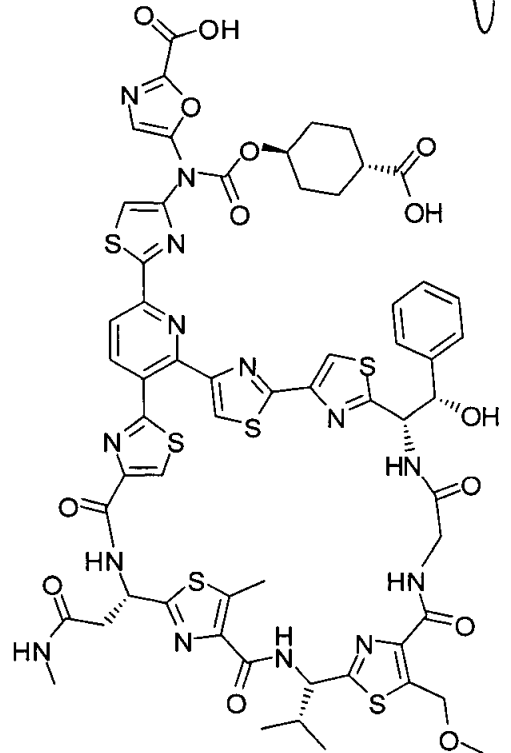
5

10

74.



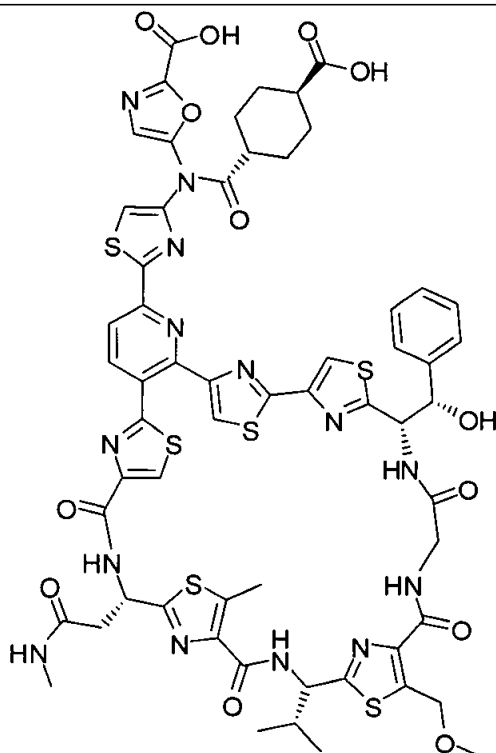
75.



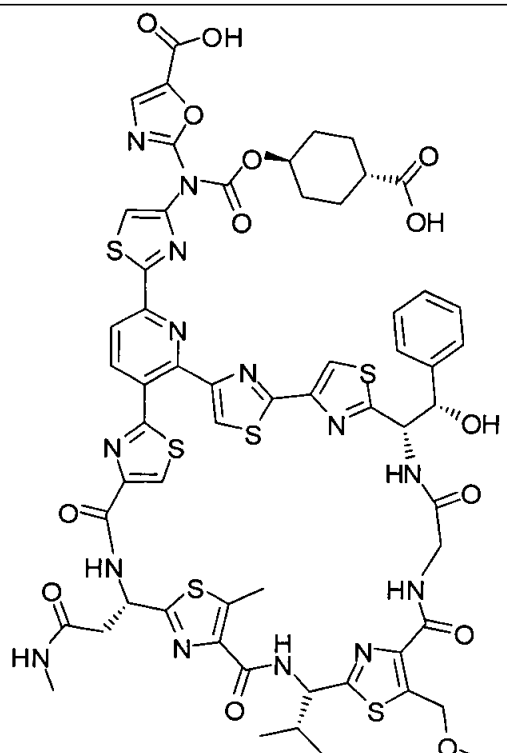
15

20

76.



77.



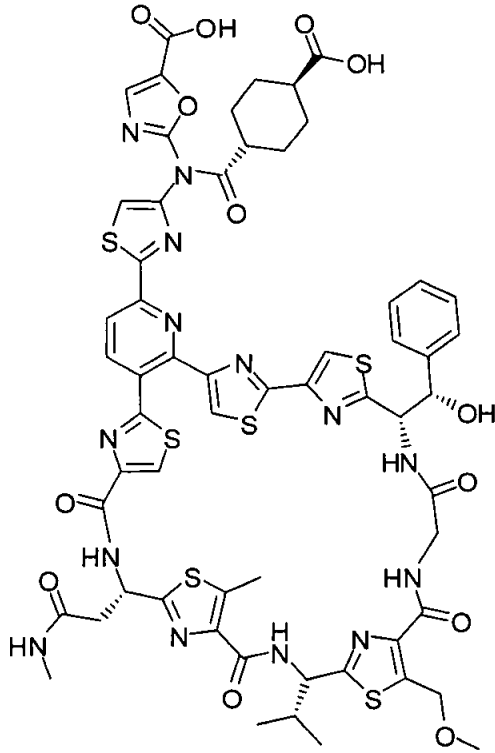
25



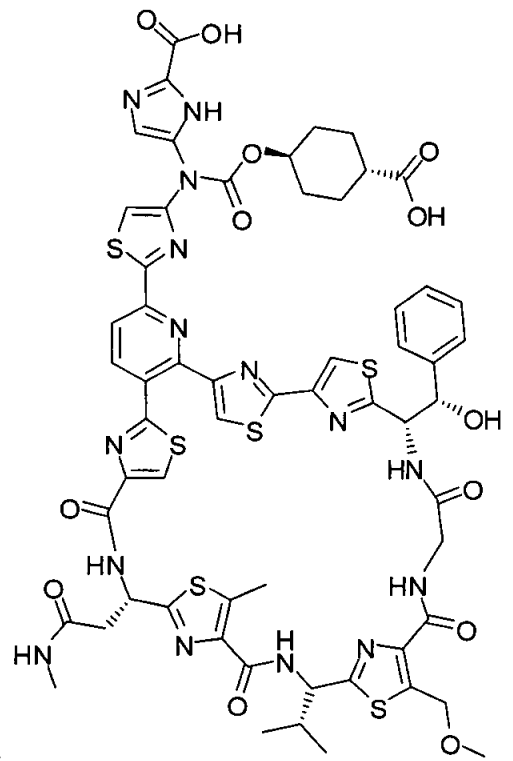
5

10

78.



79.

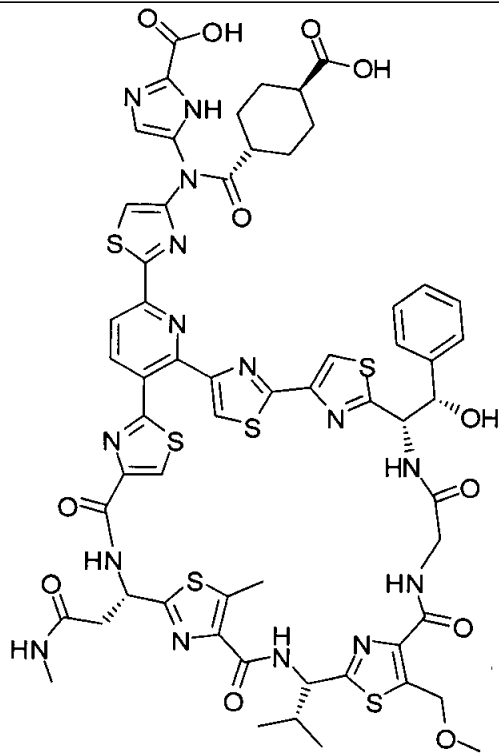


15

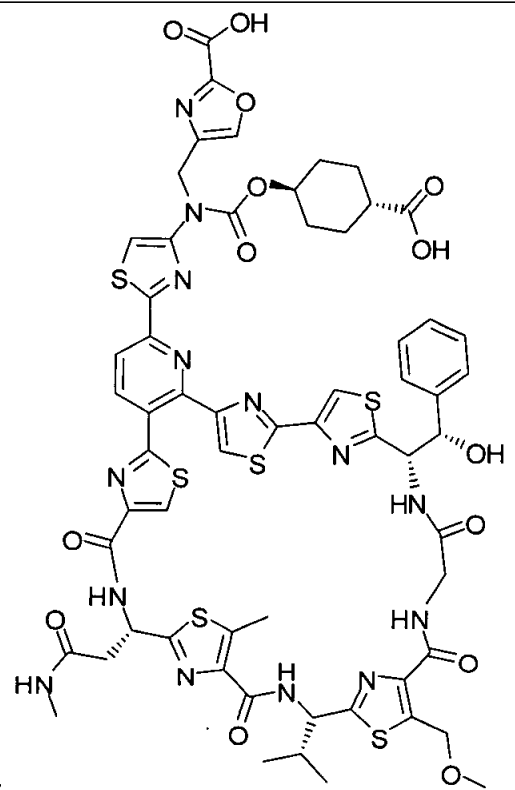
20

25

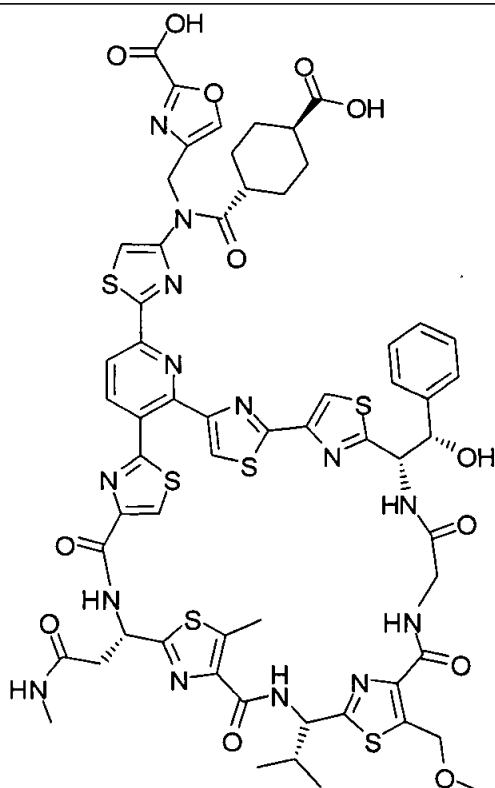
80.



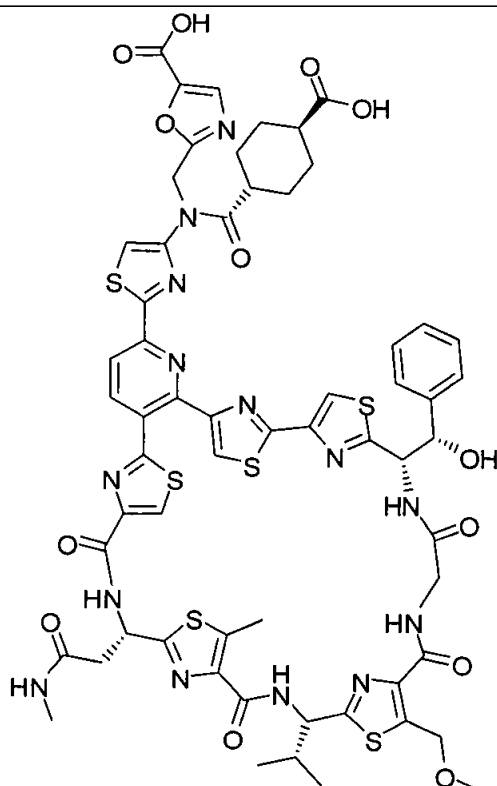
81.



10

[illegible]

20

CC1(C)C(=O)NC(C1)C2=NC(=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C(=O)OC)C4=CC=C(C=C4)C(=O)O

25

5

10

15

20

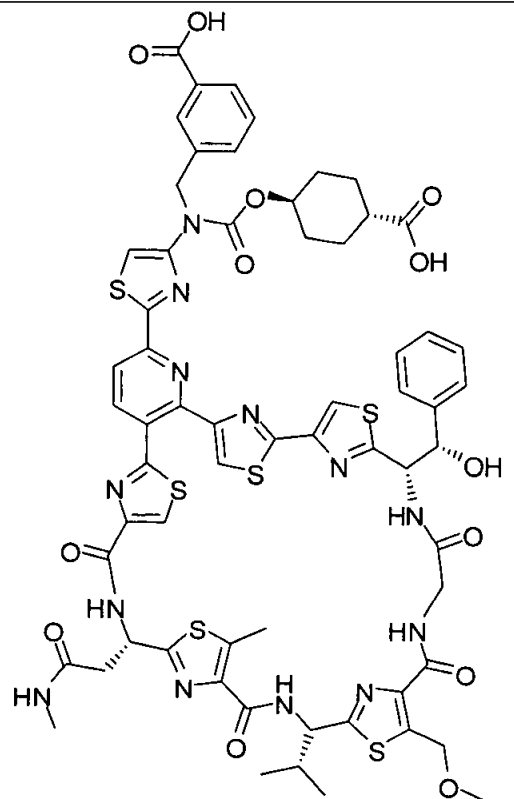
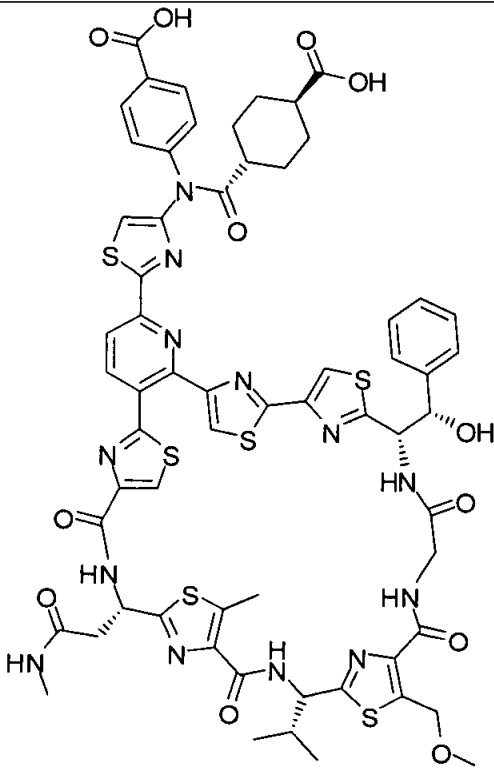
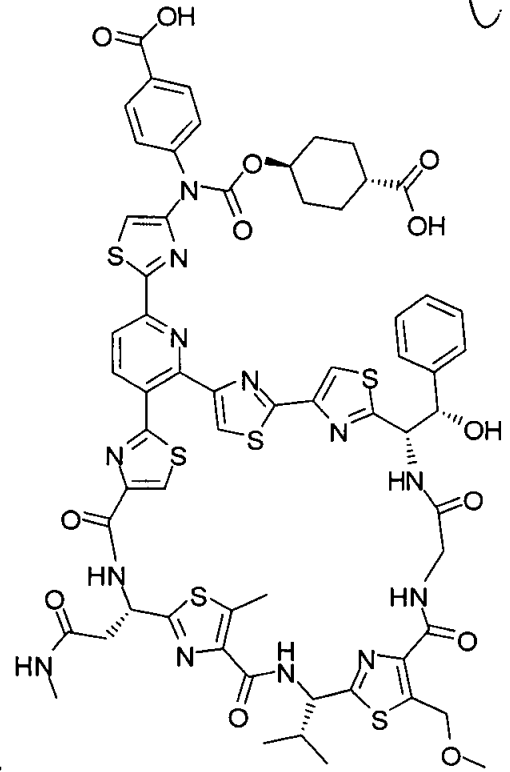
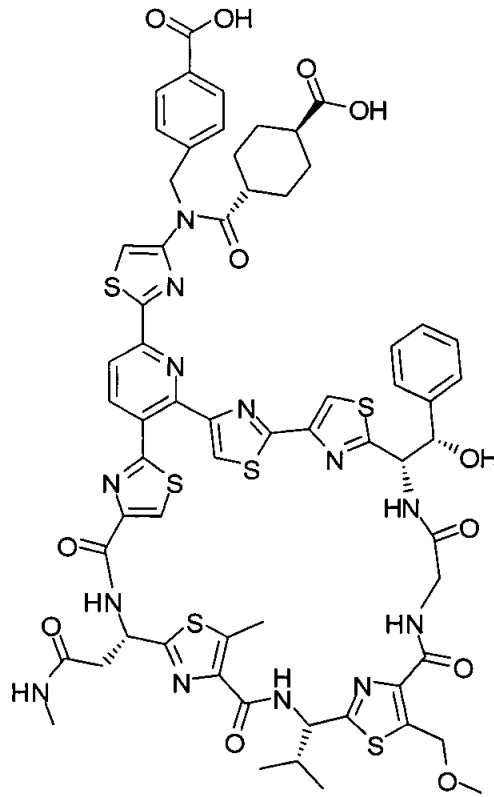
25

86.

87.

88.

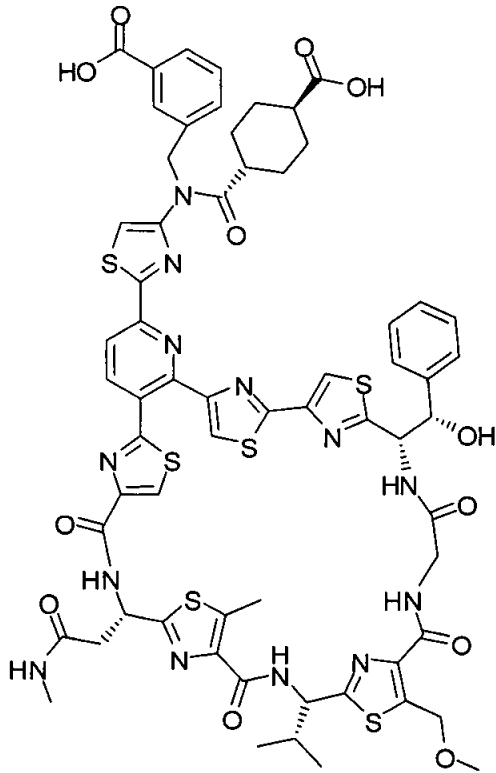
89.



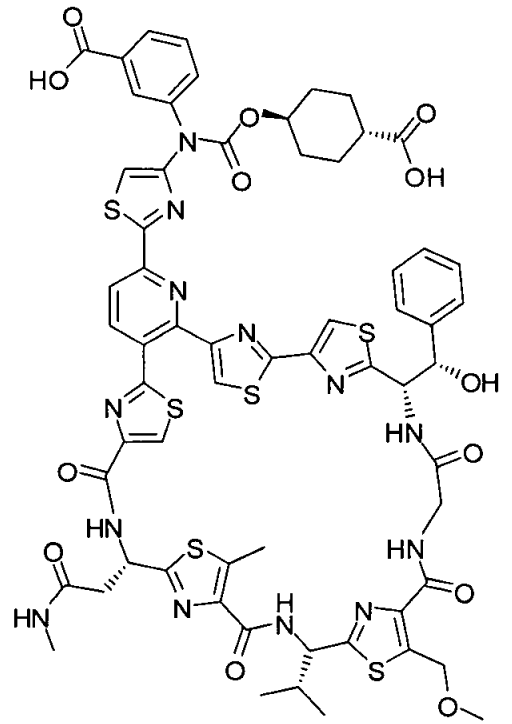
5

10

90.



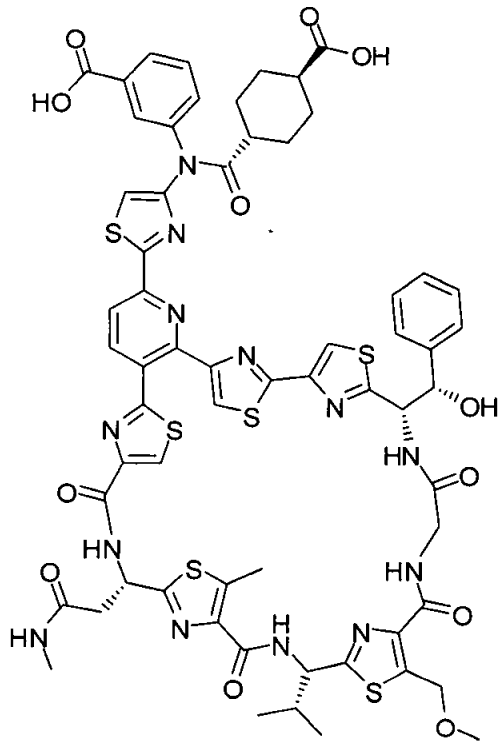
91.



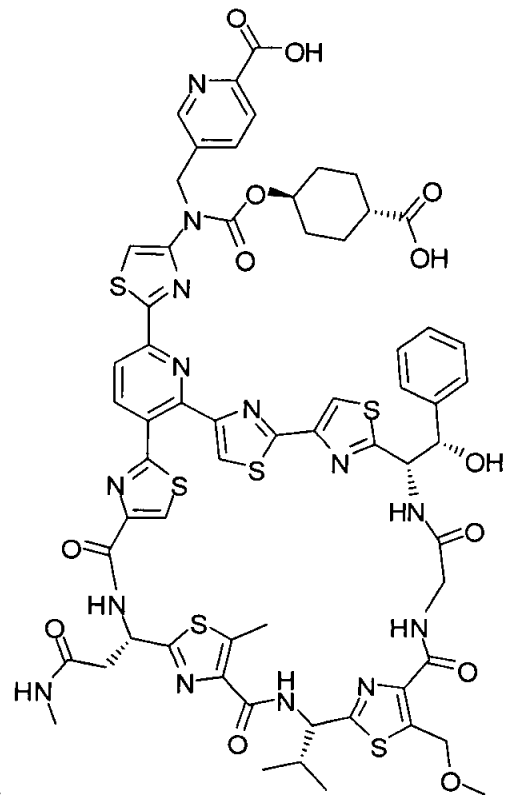
15

20

92.



93.

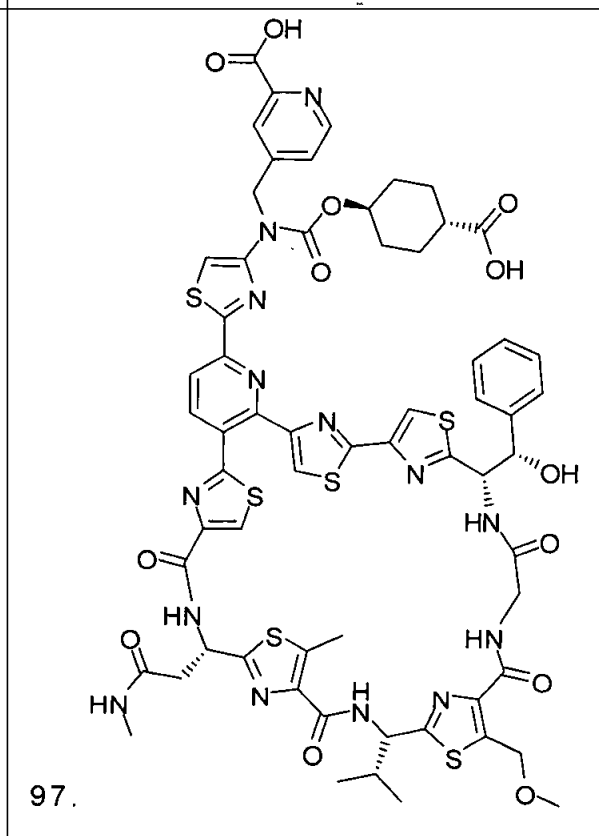
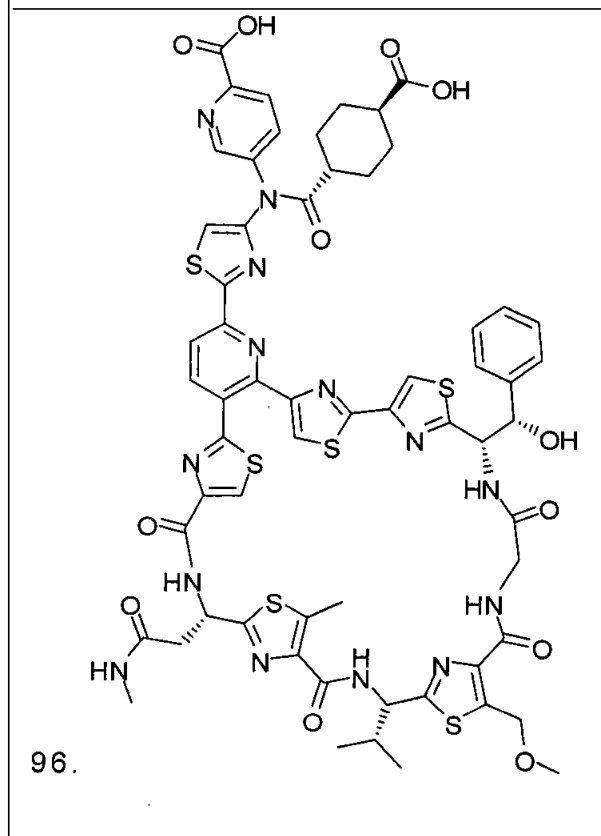
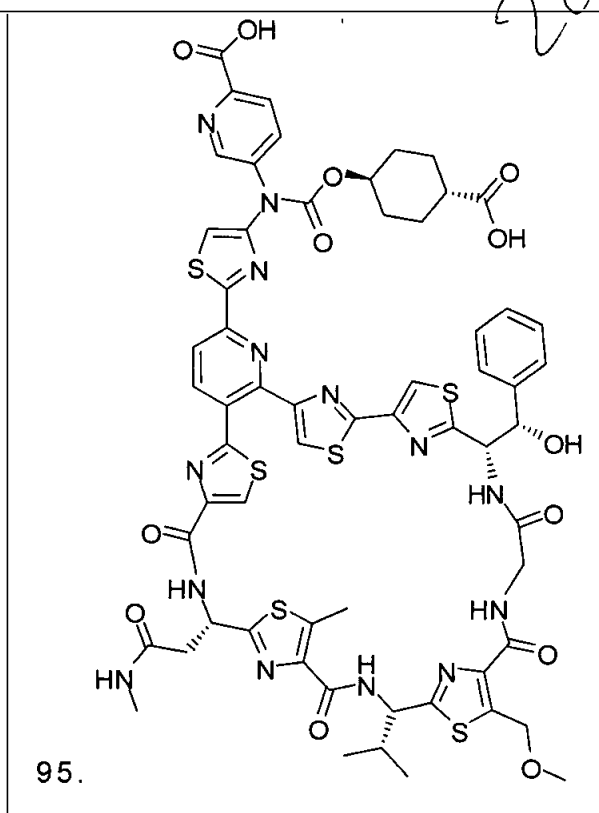
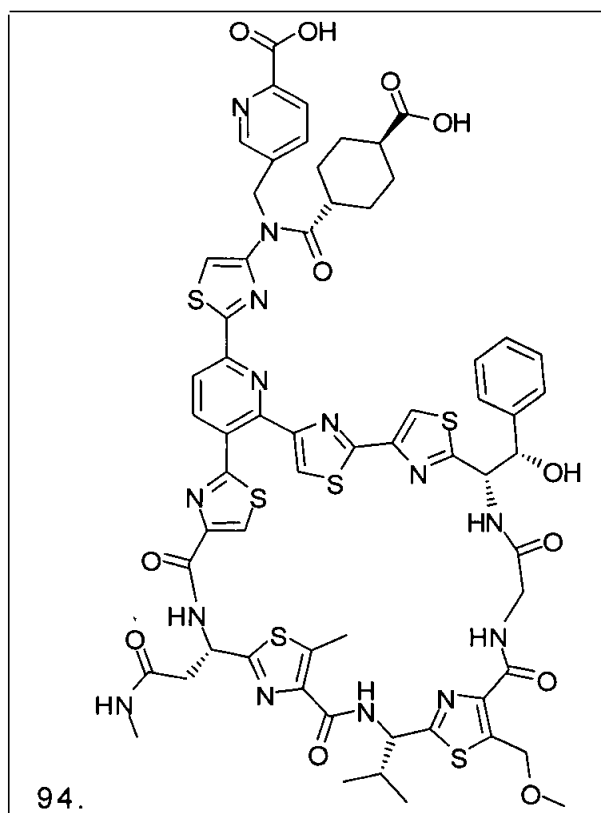


25

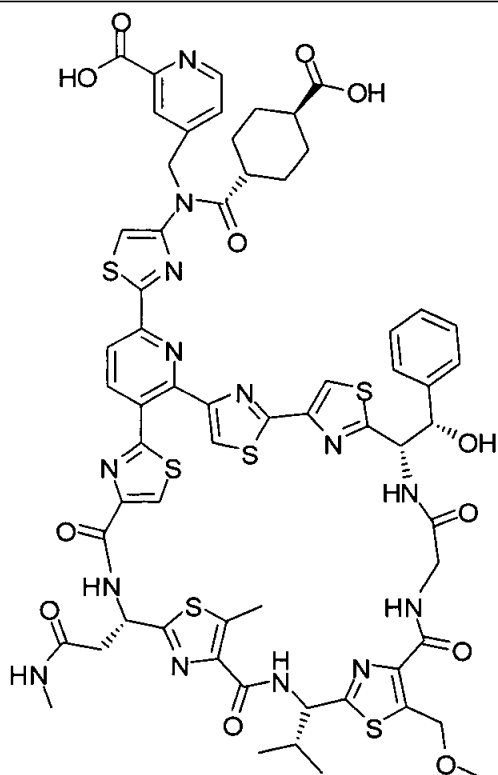
10

20

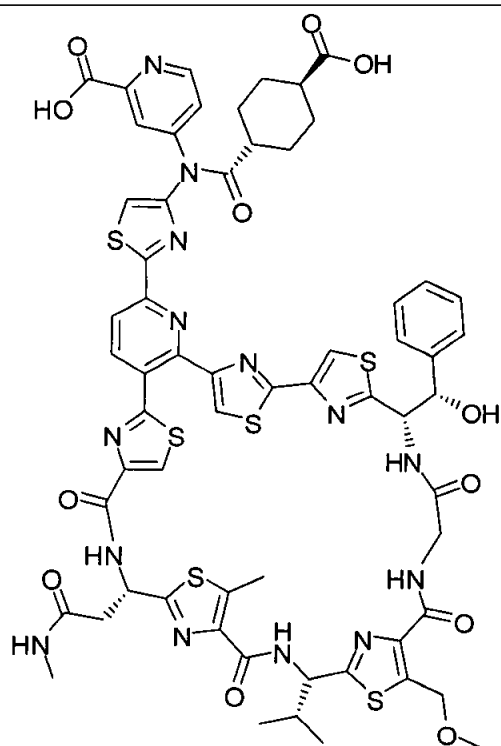
25



10

CN(C)C(=O)[C@H](c1nc(C)c(s1)NC(=O)CCNC(=O)c2cc3sc(NC(=O)Cc4ccc(cc4)N[C@@H](Cc5c[nH]cn5)C6=CC=CC=C6)s3n2)C(=O)Nc7cc8c(nc(s8)C)C9=CC=C(C=C9)C(=O)Nc10cc(n(c10)C(=O)O)C(=O)Nc11cc2c(nc(s11)C)C12=CC=CC=C12

20

CC1=NC(=C(C=C1)C2=NC(=C(C=C2)C3=NC(=C(C=C3)C4=NC(=C(C=C4)C5=NC(=C(C=C5)C6=NC(=C(C=C6)C7=NC(=C(C=C7)C8=NC(=C(C=C8)C9=NC(=C(C=C9)C10=NC(=C(C=C10)C11=NC(=C(C=C11)C12=NC(=C(C=C12)C13=NC(=C(C=C13)C14=NC(=C(C=C14)C15=NC(=C(C=C15)C16=NC(=C(C=C16)C17=NC(=C(C=C17)C18=NC(=C(C=C18)C19=NC(=C(C=C19)C20=NC(=C(C=C20)C21=NC(=C(C=C21)C22=NC(=C(C=C22)C23=NC(=C(C=C23)C24=NC(=C(C=C24)C25=NC(=C(C=C25)C26=NC(=C(C=C26)C27=NC(=C(C=C27)C28=NC(=C(C=C28)C29=NC(=C(C=C29)C30=NC(=C(C=C30)C31=NC(=C(C=C31)C32=NC(=C(C=C32)C33=NC(=C(C=C33)C34=NC(=C(C=C34)C35=NC(=C(C=C35)C36=NC(=C(C=C36)C37=NC(=C(C=C37)C38=NC(=C(C=C38)C39=NC(=C(C=C39)C40=NC(=C(C=C40)C41=NC(=C(C=C41)C42=NC(=C(C=C42)C43=NC(=C(C=C43)C44=NC(=C(C=C44)C45=NC(=C(C=C45)C46=NC(=C(C=C46)C47=NC(=C(C=C47)C48=NC(=C(C=C48)C49=NC(=C(C=C49)C50=NC(=C(C=C50)C51=NC(=C(C=C51)C52=NC(=C(C=C52)C53=NC(=C(C=C53)C54=NC(=C(C=C54)C55=NC(=C(C=C55)C56=NC(=C(C=C56)C57=NC(=C(C=C57)C58=NC(=C(C=C58)C59=NC(=C(C=C59)C60=NC(=C(C=C60)C61=NC(=C(C=C61)C62=NC(=C(C=C62)C63=NC(=C(C=C63)C64=NC(=C(C=C64)C65=NC(=C(C=C65)C66=NC(=C(C=C66)C67=NC(=C(C=C67)C68=NC(=C(C=C68)C69=NC(=C(C=C69)C70=NC(=C(C=C70)C71=NC(=C(C=C71)C72=NC(=C(C=C72)C73=NC(=C(C=C73)C74=NC(=C(C=C74)C75=NC(=C(C=C75)C76=NC(=C(C=C76)C77=NC(=C(C=C77)C78=NC(=C(C=C78)C79=NC(=C(C=C79)C80=NC(=C(C=C80)C81=NC(=C(C=C81)C82=NC(=C(C=C82)C83=NC(=C(C=C83)C84=NC(=C(C=C84)C85=NC(=C(C=C85)C86=NC(=C(C=C86)C87=NC(=C(C=C87)C88=NC(=C(C=C88)C89=NC(=C(C=C89)C90=NC(=C(C=C90)C91=NC(=C(C=C91)C92=NC(=C(C=C92)C93=NC(=C(C=C93)C94=NC(=C(C=C94)C95=NC(=C(C=C95)C96=NC(=C(C=C96)C97=NC(=C(C=C97)C98=NC(=C(C=C98)C99=NC(=C(C=C99)C100=NC(=C(C=C100)C101=NC(=C(C=C101)C102=NC(=C(C=C102)C103=NC(=C(C=C103)C104=NC(=C(C=C104)C105=NC(=C(C=C105)C106=NC(=C(C=C106)C107=NC(=C(C=C107)C108=NC(=C(C=C108)C109=NC(=C(C=C109)C110=NC(=C(C=C110)C111=NC(=C(C=C111)C112=NC(=C(C=C112)C113=NC(=C(C=C113)C114=NC(=C(C=C114)C115=NC(=C(C=C115)C116=NC(=C(C=C116)C117=NC(=C(C=C117)C118=NC(=C(C=C118)C119=NC(=C(C=C119)C120=NC(=C(C=C120)C121=NC(=C(C=C121)C122=NC(=C(C=C122)C123=NC(=C(C=C123)C124=NC(=C(C=C124)C125=NC(=C(C=C125)C126=NC(=C(C=C126)C127=NC(=C(C=C127)C128=NC(=C(C=C128)C129=NC(=C(C=C129)C130=NC(=C(C=C130)C131=NC(=C(C=C131)C132=NC(=C(C=C132)C133=NC(=C(C=C133)C134=NC(=C(C=C134)C135=NC(=C(C=C135)C136=NC(=C(C=C136)C137=NC(=C(C=C137)C138=NC(=C(C=C138)C139=NC(=C(C=C139)C140=NC(=C(C=C140)C141=NC(=C(C=C141)C142=NC(=C(C=C142)C143=NC(=C(C=C143)C144=NC(=C(C=C144)C145=NC(=C(C=C145)C146=NC(=C(C=C146)C147=NC(=C(C=C147)C148=NC(=C(C=C148)C149=NC(=C(C=C149)C150=NC(=C(C=C150)C151=NC(=C(C=C151)C152=NC(=C(C=C152)C153=NC(=C(C=C153)C154=NC(=C(C=C154)C155=NC(=C(C=C155)C156=NC(=C(C=C156)C157=NC(=C(C=C157)C158=NC(=C(C=C158)C159=NC(=C(C=C159)C160=NC(=C(C=C160)C161=NC(=C(C=C161)C162=NC(=C(C=C162)C163=NC(=C(C=C163)C164=NC(=C(C=C164)C165=NC(=C(C=C165)C166=NC(=C(C=C166)C167=NC(=C(C=C167)C168=NC(=C(C=C168)C169=NC(=C(C=C169)C170=NC(=C(C=C170)C171=NC(=C(C=C171)C172=NC(=C(C=C172)C173=NC(=C(C=C173)C174=NC(=C(C=C174)C175=NC(=C(C=C175)C176=NC(=C(C=C176)C177=NC(=C(C=C177)C178=NC(=C(C=C178)C179=NC(=C(C=C179)C180=NC(=C(C=C180)C181=NC(=C(C=C181)C182=NC(=C(C=C182)C183=NC(=C(C=C183)C184=NC(=C(C=C184)C185=NC(=C(C=C185)C186=NC(=C(C=C186)C187=NC(=C(C=C187)C188=NC(=C(C=C188)C189=NC(=C(C=C189)C190=NC(=C(C=C190)C191=NC(=C(C=C191)C192=NC(=C(C=C192)C193=NC(=C(C=C193)C194=NC(=C(C=C194)C195=NC(=C(C=C195)C196=NC(=C(C=C196)C197=NC(=C(C=C197)C198=NC(=C(C=C198)C199=NC(=C(C=C199)C200=NC(=C(C=C200)C201=NC(=C(C=C201)C202=NC(=C(C=C202)C203=NC(=C(C=C203)C204=NC(=C(C=C204)C205=NC(=C(C=C205)C206=NC(=C(C=C206)C207=NC(=C(C=C207)C208=NC(=C(C=C208)C209=NC(=C(C=C209)C210=NC(=C(C=C210)C211=NC(=C(C=C211)C212=NC(=C(C=C212)C213=NC(=C(C=C213)C214=NC(=C(C=C214)C215=NC(=C(C=C215)C216=NC(=C(C=C216)C217=NC(=C(C=C217)C218=NC(=C(C=C218)C219=NC(=C(C=C219)C220=NC(=C(C=C220)C221=NC(=C(C=C221)C222=NC(=C(C=C222)C223=NC(=C(C=C223)C224=NC(=C(C=C224)C225=NC(=C(C=C225)C226=NC(=C(C=C226)C227=NC(=C(C=C227)C228=NC(=C(C=C228)C229=NC(=C(C=C229)C230=NC(=C(C=C230)C231=NC(=C(C=C231)C232=NC(=C(C=C232)C233=NC(=C(C=C233)C234=NC(=C(C=C234)C235=NC(=C(C=C235)C236=NC(=C(C=C236)C237=NC(=C(C=C237)C238=NC(=C(C=C238)C239=NC(=C(C=C239)C240=NC(=C(C=C240)C241=NC(=C(C=C241)C242=NC(=C(C=C242)C243=NC(=C(C=C243)C244=NC(=C(C=C244)C245=NC(=C(C=C245)C246=NC(=C(C=C246)C247=NC(=C(C=C247)C248=NC(=C(C=C248)C249=NC(=C(C=C249)C250=NC(=C(C=C250)C251=NC(=C(C=C251)C252=NC(=C(C=C252)C253=NC(=C(C=C253)C254=NC(=C(C=C254)C255=NC(=C(C=C255)C256=NC(=C(C=C256)C257=NC(=C(C=C257)C258=NC(=C(C=C258)C259=NC(=C(C=C259)C260=NC(=C(C=C260)C261=NC(=C(C=C261)C262=NC(=C(C=C262)C263=NC(=C(C=C263)C264=NC(=C(C=C264)C265=NC(=C(C=C265)C266=NC(=C(C=C266)C267=NC(=C(C=C267)C268=NC(=C(C=C268)C269=NC(=C(C=C269)C270=NC(=C(C=C270)C271=NC(=C(C=C271)C272=NC(=C(C=C272)C273=NC(=C(C=C273)C274=NC(=C(C=C274)C275=NC(=C(C=C275)C276=NC(=C(C=C276)C277=NC(=C(C=C277)C278=NC(=C(C=C278)C279=NC(=C(C=C279)C280=NC(=C(C=C280)C281=NC(=C(C=C281)C282=NC(=C(C=C282)C283=NC(=C(C=C283)C284=NC(=C(C=C284)C285=NC(=C(C=C285)C286=NC(=C(C=C286)C287=NC(=C(C=C287)C288

25

20

5

10

15

20

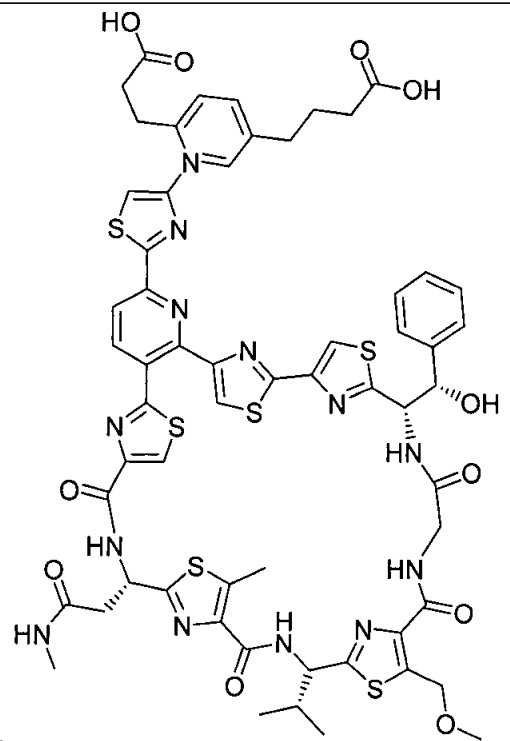
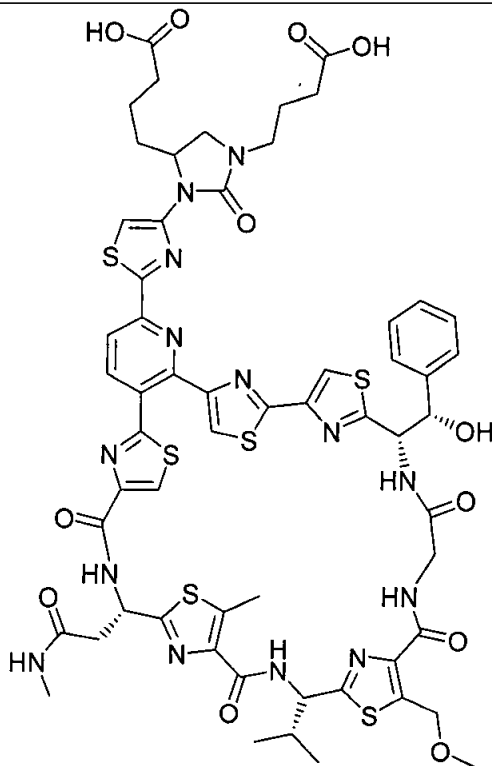
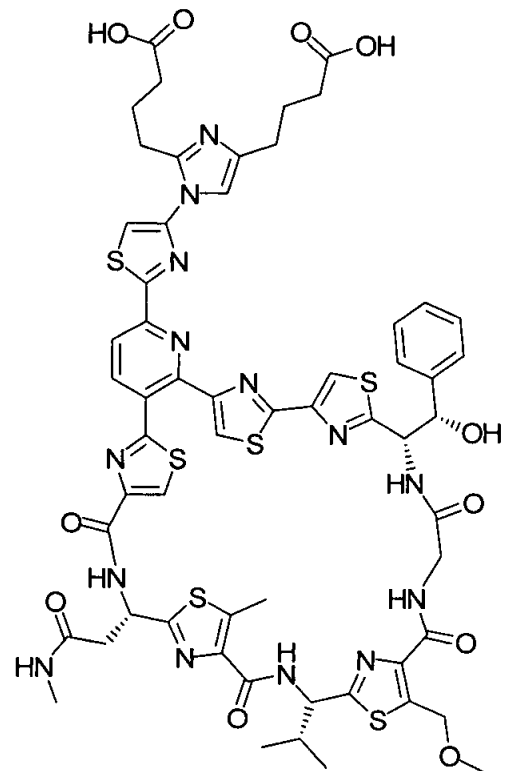
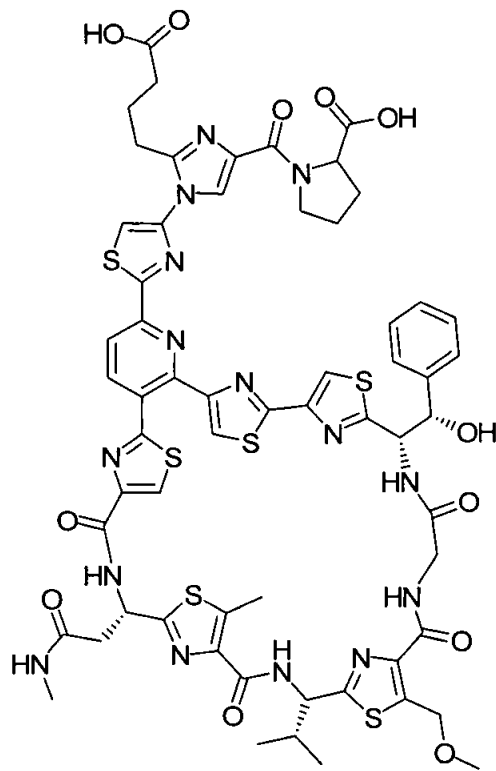
25

102.

103.

104.

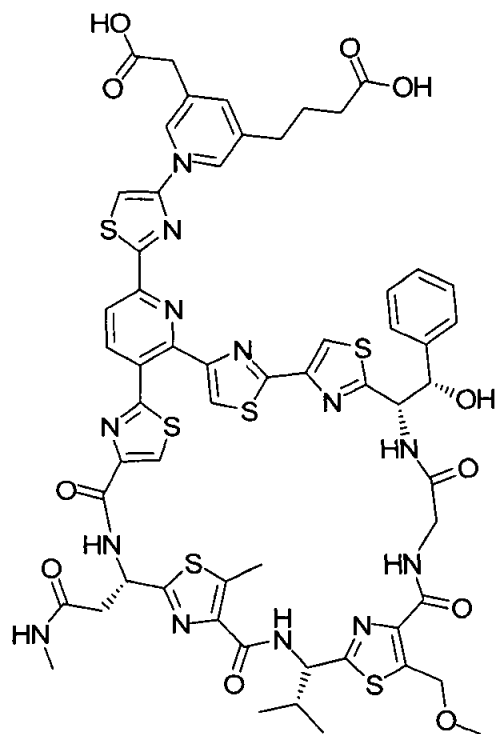
105.



5

10

106.



15

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.

20

25

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 las infecciones bacterianas que se pueden 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,
5 incluyendo, pero no limitándose a, *Clostridium difficile*,
Propionibacterium acnes, *Bacteroides fragilis*, *Neisseria*
gonorrhoeae, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *E.*
coli, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella*
pneumonia, y *Chlamydia trachomatis*.

10 Estas infecciones bacterianas y trastornos relacionados con
las infecciones incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acné,
rosácea, infección de la piel, neumonía, otitis media, sinusitis,
bronquitis, tonsilitis, y mastoiditis relacionada con infección por
Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella*
15 *catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Peptostreptococcus spp.* o
Pseudomonas spp.; faringitis, fiebre reumática, y glomerulonefritis
relacionada con infección por *Streptococcus pyogenes*,
estreptococos de los grupos C y G, *Clostridium diphtheriae*, o
Actinobacillus haemolyticum; infecciones del tracto respiratorio
20 relacionadas con infección por *Mycoplasma pneumoniae*,
Legionella pneumophila, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus*
influenzae, o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones de la piel y del
tejido blando no complicadas, abscesos y osteomielitis, y fiebre
puerperal relacionada con infección *Staphylococcus aureus*,
25 estafilococos positivos para coagulasa (es decir, *S. epidermidis*, *S.*

hemolyticus, etc.), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, los grupos estreptocócicos C-F (estreptococos de colonias diminutas), estreptococos viridans, *Corynebacterium spp.*, *Clostridium spp.*, o *Bartonella henselae*; infecciones del tracto urinario agudas no complicadas relacionadas con infección por *S. saprophyticus* o *Enterococcus spp.*; uretritis y cervicitis; enfermedades sexualmente transmitidas relacionadas con infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, o *Nisseria gonorrhoeae*; enfermedades por toxinas relacionadas con infección por *S. aureus* (envenenamiento por alimento y síndrome de choque tóxico), o estreptococos de los Grupos A, S, y C; 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 relacionada con infección por *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, o *Listeria spp.*; enfermedad por complejo de *Mycobacterium avium* (MAC) diseminada relacionada con infección por *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare*; gastroenteritis relacionada con infección por *Campylobacter jejuni*; protozoarios intestinales relacionados con infección por *Cryptosporidium spp.*, infección odontogénica relacionada con infección por estreptococos viridans; tos persistente relacionada con infección por *Bordetella pertussis*; gangrena de gas

relacionada con infección por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides spp.*; infección de la piel por *S. aureus*, acné por *Propionibacteria*; aterosclerosis relacionada con infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*; o similares.

- 5 Otras infecciones bacterianas y trastornos relacionados con estas infecciones que se pueden tratar o prevenir en los 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
- 10 entérica de vaca relacionada con infección por *E. coli* o por protozoarios (es decir, coccidios, Criptosporidios, 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
- 15 con infección por *A. pleuropneumoniae.*, *P. multocida*, o *Mycoplasma spp.*; enfermedad entérica de cerdo relacionada con infección por *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella spp.*, o *Serpulina hyodysenteriae*; putrefacción de la pata de res relacionada con infección por *Fusobacterium spp.*; metritis de vaca
- 20 relacionada con infección por *E. coli*; verrugas pilosas de vaca relacionadas con infección por *Fusobacterium necrophorum* o *Bacteroides nodosus*; ojo rosado de vaca relacionada con infección por *Moraxella bovis*, aborto prematuro de vaca relacionado con infección por protozoarios (es decir, *neosporium*); infección del
- 25 tracto urinario en perros y gatos, relacionada con infección por *E.*

231

coli; infecciones de la piel y del tejido blando en perros y gatos relacionada con infección por *S. epidermidis*, *S. intermedius*, *Staphylococcus* negativa para coagulasa, o *P. multocida*; infecciones dentales o de la boca en perros y cabras, relacionadas con infección por *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.* o *Prevotella spp.* Otras infecciones bacterianas y trastornos relacionados con estas infecciones que se pueden tratar o prevenir de acuerdo con el método de la presente invención, son referidas en J. P. Sanford y colaboradores, "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy," 26^a Edición, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

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 infecciones de los dientes, de las encías, y de 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, endocarditis bacteriana, quemaduras, profilaxis antibacteriana de cirugía, profilaxis antibacteriana en pacientes inmunosuprimidos, tales como pacientes que reciben quimioterapia de cáncer, o pacientes de trasplante de órganos, y enfermedades crónicas causadas por organismos infecciosos, por ejemplo arterioesclerosis.

La síntesis de proteína bacteriana requiere de las 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, la EF-Tu puede formar un complejo con la mayoría de los ARNts aminoacilados, cargando el ARNc 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 alteración de la actividad de la proteína EF-Tu mediante los compuestos de la invención, interferirá con la síntesis de la proteína, y por lo tanto, 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 las 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

233

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 los trastornos asociados con EF-Tu, como se describen anteriormente, pero la invención no pretende limitarse a la manera mediante la cual 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 ocurra el tratamiento, por ejemplo de infección bacteriana.

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 ciertas modalidades, la invención incluye los compuestos como entidades químicas novedosas.

En una modalidad, la invención incluye un tratamiento empacado para infección bacteriana. El tratamiento empacado incluye un compuesto de la invención empacado con instrucciones para utilizar 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 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 necesaria para administrarse 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.

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 cantidad efectiva para inhibir selectivamente la actividad de una proteína EF-Tu.

En otras modalidades, la presente invención proporciona el uso de cualquiera de los compuestos de la invención, para la fabricación de un medicamento para tratar una infección bacteriana 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 sujeto.

Definiciones

5 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. En ciertas modalidades, el tratamiento comprende la inducción de una infección bacteriana, seguida por la activación
10 del compuesto de la invención, lo cual a su vez disminuiría o aliviaría 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.

15 El término "sujeto" pretende incluir organismos, por ejemplo procariotes y eucariotes, los cuales son capaces de sufrir de, o de ser afligidos con, una infección bacteriana. Los ejemplos de los sujetos incluyen mamíferos, por ejemplo seres humanos, perros, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, gatos, ratones, conejos,
20 ratas, y animales no humanos transgénicos. En ciertas modalidades, el sujeto es un ser humano, por ejemplo un ser humano que sufre de, o que está en riesgo de sufrir de, o que es potencialmente capaz de sufrir de, una infección bacteriana, o para las enfermedades o condiciones descritas en la presente. En
25 otra modalidad, el sujeto es una célula.

El lenguaje "compuesto modulador de EF-Tu", "modulador de EF-Tu", o "inhibidor de EF-Tu", se refiere a los compuestos que modulan, por ejemplo inhiben, o alteran de otra manera, la actividad de EF-Tu. Los ejemplos de los compuestos moduladores de EF-Tu incluyen los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV, y V, así como los del Cuadro A y del Cuadro B (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 las Fórmulas I, II, III, IV, y V, así como del Cuadro A y del Cuadro B (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 los grupos alifáticos saturados, incluyendo los grupos alquilo de cadena recta (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc.), los grupos alquilo de cadena ramificada (isopropilo, butilo terciario, isobutilo, etc.), los grupos cicloalquilo (alíciclicos) (ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclo-octilo), los grupos cicloalquilo sustituido por alquilo, y los grupos alquilo sustituido por cicloalquilo. El término "alquilo" también incluye los

grupos alqueno y los grupos alquino. Adicionalmente, la expresión "alquilo- C_x-C_y ", 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 de átomos de carbono particular. 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, isobutilo, y butilo secundario. 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 sustituidos. "Alquilo de 0 a n átomos de carbono" se refiere a un solo enlace covalente (C_0), o a un grupo alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono; por ejemplo, "alquilo de 0 a 4 átomos de carbono" se refiere a un solo enlace covalente, o a un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; "alquilo de 0 a 8 átomos de carbono" se refiere a un solo enlace covalente, o a un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono. En algunas instancias, se indica específicamente un sustituyente de un grupo alquilo. Por ejemplo, "hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" se refiere a un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono que tiene cuando menos un sustituyente de hidroxilo.

"Alquileo" se refiere a un grupo alquilo divalente, como se define en lo anterior. Alquileo de 0 a 4 átomos de carbono es un solo enlace covalente, o un grupo alquileo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y alquileo de 0 a 6 átomos de carbono es un

solo enlace covalente, o un grupo alquileo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquenileno" y "alquinileno" se refieren a los grupos alquenilo y alquinilo divalentes, respectivamente, como se definen en lo anterior.

- 5 Un "cicloalquilo" es un grupo que comprende uno o más anillos saturados y/o parcialmente saturados, en donde todos los miembros de los anillos son átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclo-octilo, adamantilo, decahidro-naftalenilo, octahidro-indenilo,
- 10 y las variantes parcialmente saturadas de los anteriores, tales como ciclohexenilo. Los grupos cicloalquilo no comprenden un anillo aromático o un anillo heterocíclico. Ciertos grupos cicloalquilo son cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, en donde el grupo contiene un solo anillo con de 3 a 8 miembros del anillo.
- 15 Un "(cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono)-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono" es un grupo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono enlazado por medio de un solo enlace covalente o un grupo alquileo de 1 a 4 átomos de carbono. En ciertos aspectos, los grupos cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono están
- 20 sustituídos una o más veces (o de preferencia entre 1 y 5 veces) con sustituyentes independientemente seleccionados a partir de un átomo de halógeno, arilo, heteroarilo, trihalo-metilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

25 Más aún, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, etc.), incluye tanto "alquilo no sustituido" como

23d

"alquilo sustituido", el último de los cuales se refiere a las fracciones de alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan a un átomo de hidrógeno sobre uno o más átomos de carbono de la estructura base de hidrocarburo, que permiten que la molécula
5 lleve a cabo su función pretendida.

El término "sustituidas" pretende describir las fracciones que tienen sustituyentes que reemplazan a un átomo de hidrógeno sobre uno o más átomos, por ejemplo C, O, ó N, de una molécula. Estos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, oxo, alquilo,
10 alcoxi, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquil-carboniloxi, aril-carboniloxi, alcoxi-carboniloxi, ariloxi-carboniloxi, carboxilato, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, dialquil-amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo
15 alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-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,
20 heterociclilo, alquil-arilo, morfolino, fenol, bencilo, fenilo, piperazina, ciclopentano, ciclohexano, piridina, 5H-tetrazol, triazol, piperidina, o una fracción aromático o heteroaromática, y cualquier combinación de los mismos.

Otros ejemplos de sustituyentes de la invención, que no
25 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), alcoxi (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), ariloxi (por ejemplo, fenoxi), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxi-alquilo (por ejemplo, feniloxi-alquilo), aril-acetamidoilo, alquil-arilo, heteroaralquilo, alquil-carbonilo, y aril-carbonilo, u otro grupo acilo, heteroaril-carbonilo, o un grupo heteroarilo, $(CR'R'')_{0-3}NR'R''$ (por ejemplo, $-NH_2$), $(CR'R'')_{0-3}CN$ (por ejemplo, $-CN$), $-NO_2$, halógeno (por ejemplo, $-F$, $-Cl$, $-Br$, o $-I$), $(CR'R'')_{0-3}C(halógeno)_3$ (por ejemplo, $-CF_3$), $(CR'R'')_{0-3}CH(halógeno)_2$, $(CR'R'')_{0-3}CH_2(halógeno)$, $(CR'R'')_{0-3}CONR'R''$, $(CR'R'')_{0-3}(CNH)NR'R''$, $(CR'R'')_{0-3}S(O)_{1-2}NR'R''$, $(CR'R'')_{0-3}CHO$, $(CR'R'')_{0-3}O(CR'R'')_{0-3}H$, $(CR'R'')_{0-3}S(O)_{0-3}R'$ (por ejemplo, $-SO_3H$, $-OSO_3H$), $(CR'R'')_{0-3}O(CR'R'')_{0-3}H$ (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, $-OH$), $(CR'R'')_{0-3}COR'$, $(CR'R'')_{0-3}(fenilo$ sustituido o no sustituido), $(CR'R'')_{0-3}(cicloalquilo$ 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 cadena lateral de cualquier aminoácido que se presente naturalmente; en 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, hidroxilo, alquil-carboniloxi, aril-carboniloxi, alcoxi-carboniloxi, ariloxi-carboniloxi, carboxilato, alquil-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo, alcóxido, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-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 heteroaromática, y cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades, una fracción de carbonilo ($C=O$) puede además derivarse 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 ellas mismas estar sustituidas, si es apropiado. Los cicloalquilos pueden estar además 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 posible sustitución a 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 (alícíclicos) (ciclopropenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclo-octenilo), los grupos cicloalquenilo sustituidos por alquilo o por alquenilo, y los grupos alquenilo sustituidos por cicloalquilo o por 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 del 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, de 3 a 6 átomos de carbono para la cadena ramificada). De la misma manera, los grupos cicloalquenilo pueden tener de 3 a 8 átomos de carbono en su estructura de anillo, y más preferiblemente tienen 5 ó 6 átomos de carbono en su estructura de 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 a los "alquenos no sustituidos" como a los "alquenos sustituidos", los últimos de los cuales se refieren a las fracciones de alquenilo que

243

5 tienen sustituyentes reemplazando a un hidrógeno sobre uno o más átomos de carbono de la estructura base del hidrocarburo. Estos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquil-carboniloxi, aril-carboniloxi, alcoxi-carboniloxi, ariloxi-carboniloxi, 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 alquil-aril-amino),
10 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, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquil-arilo, o una fracción aromática o
15 heteroaromática.

El término "alquinilo" incluye los grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y en posibles sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen cuando menos un triple enlace.

20 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 por cicloalquenilo. El término
25 "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 del 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, 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.

10 Más aún, el término "alquinilo" incluye tanto los "alquínulos no sustituidos" como los "alquínulos sustituidos", los últimos de los cuales se refieren a las fracciones de alquilo que tienen sustituyentes reemplazando a un hidrógeno sobre uno o más átomos de carbono de la estructura base de hidrocarburo. Estos

15 sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquil-carboniloxi, aril-carboniloxi, alcoxi-carboniloxi, ariloxi-carboniloxi, carboxilato, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, dialquil-amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo, alcóxido,

20 fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoilo, y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato,

25 sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido,

245

heterociclilo, alquil-arilo, o una fracción aromática o heteroaromática.

El término "amina" o "amino" debe entenderse como ampliamente aplicado tanto a una molécula como a una fracción o a un grupo funcional, como es entendido generalmente en la materia, y puede ser primaria, secundaria, o terciaria. El término "amina" o "amino" incluye los compuestos en donde el átomo de nitrógeno se enlaza covalentemente con cuando menos un átomo de carbono, hidrógeno, o un átomo heterogéneo. Los términos incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, "alquil-amino", "aril-amino", "diaril-amino", "alquil-aril-amino", "alquil-amino-arilo", "aril-amino-alquilo", "alcamino-alquilo", "amida", "amido", y "amino-carbonilo". El término "alquil-amino" comprende los grupos y compuestos en donde el átomo de nitrógeno está enlazado con cuando menos un grupo alquilo adicional. El término "dialquil-amino" incluye los grupos en donde el átomo de nitrógeno está enlazado con cuando menos dos grupos alquilo adicionales. El término "aril-amino" y "diaril-amino" incluye los grupos en donde el átomo de nitrógeno está enlazado con cuando menos uno o dos grupos arilo, respectivamente. El término "alquil-aril-amino", "alquil-amino-arilo", o "aril-amino-alquilo", se refiere a un grupo amino que está enlazado con cuando menos un grupo alquilo y con cuando menos un grupo arilo. El término "alcamino-alquilo" se refiere a un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo enlazado con un átomo de nitrógeno que también está enlazado con un grupo

alquilo.

El término "amida", "amido", o "amino-carbonilo", incluye los compuestos o fracciones que contienen un átomo de nitrógeno que está enlazado 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 heteroarilo enlazadas con un grupo amino que está enlazado con el 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 grupos urea (amino-carbonil-amino), y carbamatos (oxi-carbonil-amino).

El término "arilo" incluye los grupos que incluyen grupos aromáticos de un solo anillo de 5 y 6 miembros, que pueden incluir de 0 a 4 átomos heterogéneos, por ejemplo fenilo, pirrol, furano, 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, benzoimidazol,

benzotiofeno, metilendioxi-fenilo, quinolina, isoquinolina, antrilo, fenantrilo, naftiridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, desazapurina, o indolizina. Los grupos arilo que tienen átomos heterogéneos en la estructura del anillo también pueden ser

5 requeridos como "aril-heterociclos", "heterociclos", o "heteroarilos", o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con sustituyentes tales como los descritos anteriormente, como por ejemplo, alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, alquil-carboniloxi,

10 aril-carboniloxi, alcoxi-carboniloxi, ariloxi-carbonilo, 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

15 (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-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, trifluorometilo,

20 ciano, azido, heterociclilo, alquil-arilo, o una fracción aromática o heteroaromática. Los grupos arilo también se pueden fusionar o puentear con anillos alicíclicos o heterocíclicos que no sean aromáticos, para formar un policiclo (por ejemplo, tetralina).

El término "heteroarilo", como se utiliza en la presente,

25 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 átomos heterogéneos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, N, y S. Los grupos heteroarilo dentro del alcance de esta definición incluyen, pero no se limitan a: acridinilo, carbazolilo, cinolinilo, quinoxalinilo, pirazolilo, indolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrahydroquinolina. Como con la definición de heterociclo más adelante, también se entiende que "heteroarilo" incluye el derivado de N-óxido de cualquier heteroarilo que contenga nitrógeno. En los casos en donde el sustituyente de heteroarilo es bicíclico, y un anillo es no aromático o no contiene átomos heterogéneos, se entiende que la unión es por medio del anillo aromático o por medio del anillo que contiene átomo heterogéneo, respectivamente.

El término "heterociclo" 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 átomos heterogéneos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, N, y S, e incluye los grupos bicíclicos. Por consiguiente, "heterociclilo" incluye los heteroarilos anteriormente mencionados, así como los análogos de dihidro y tetrahydro de los mismos. Otros ejemplos de "heterociclo" incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo,

benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo,
carbazolilo, carbolinilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo,
indolilo, indolazinilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo,
isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftpiridinilo, oxadiazolilo,
5 oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, oxetanilo, piranilo, pirazinilo,
pirazolilo, piridazinilo, pirido-piridinilo, piridazinilo, piridilo,
pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo,
tetrahydro-piranilo, tetrazolilo, tetrazolo-piridilo, tiadiazolilo,
tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidinilo, 1,4-dioxanilo, hexahidro-
10 azepinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo,
morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidro-benzoimidazolilo, dihidro-
benzofuranilo, dihidro-benzotiofenilo, dihidro-benzoxazolilo,
dihidro-furanilo, dihidro-imidazolilo, dihidro-indolilo, dihidro-iso-
oxazolilo, dihidro-isotiazolilo, dihidro-oxadiazolilo, dihidro-
15 oxazolilo, dihidro-pirazinilo, dihidro-pirazolilo, dihidro-piridinilo,
dihidro-pirimidinilo, dihidro-pirrolilo, dihidro-quinolinilo, dihidro-
tetrazolilo, dihidro-tiadiazolilo, dihidro-tiazolilo, dihidro-tienilo,
dihidro-triazolilo, dihidro-azetidinilo, metilen-dioxibenzoílo,
tetrahydro-furanilo, y tetrahydro-tienilo, y los N-óxidos de los
20 mismos. La unión de un sustituyente de heterociclilo puede
presentarse por medio de un átomo de carbono o por medio de un
átomo heterogéneo.

El término "acilo" incluye los compuestos y fracciones que
contienen el radical de acilo ($\text{CH}_3\text{CO}-$) o un grupo carbonilo. El
25 término "acilo sustituido" incluye uno o más de los átomos de



hidrógeno son reemplazados, por ejemplo, por grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquil-carboniloxi, aril-carboniloxi, alcoxi-carboniloxi, ariloxi-carboniloxi, 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 alquil-aril-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, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquil-arilo, o una fracción aromática o heteroaromática.

El término "acil-amino" incluye las fracciones en donde una fracción de acilo está enlazada con un grupo amino. Por ejemplo, el término incluye los grupos alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoilo, y ureido.

El término "alcoxi" incluye los grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo sustituidos e no sustituidos covalentemente enlazados a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de los grupos alcóxido incluyen los grupos metóxido, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi, y pentoxi, y pueden incluir grupos cíclicos, tales como ciclopentoxi. Los ejemplos de los grupos alcóxido sustituido incluyen los grupos alcóxido halogenados. Los grupos alcóxido pueden estar sustituidos con grupos tales como alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo,

alquil-carboniloxi, aril-carboniloxi, alcoxi-carboniloxi, ariloxi-carboniloxi, 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 alquil-aril-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, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquil-arilo, o fracciones aromáticas o heteroaromáticas. Los ejemplos de los grupos alcoxilo sustituido por halógeno incluyen, pero no se limitan a, fluoro-metoxilo, difluoro-metoxilo, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, etc.

El término "carbonilo" o "carboxi" incluye los 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 carbonilo incluyen aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anhídridos, etc. El término "fracción de carboxi" o "fracción de carbonilo" se refiere a grupos tales como los grupos "alquil-carbonilo", en donde un grupo alquilo está enlazado covalentemente con un grupo carbonilo, los grupos "alquenil-carbonilo", en donde un grupo alquenilo está enlazado covalentemente con un grupo carbonilo, los grupos "alquinil-

carbonilo", en donde un grupo alquinilo está enlazado covalentemente con un grupo carbonilo, los grupos "aril-carbonilo", en donde un grupo arilo está unido covalentemente al grupo carbonilo. Adicionalmente, el término también se refiere a los grupos en donde uno o más átomos heterogéneos están enlazados 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 está enlazado con el átomo de carbono del grupo carbonilo, por ejemplo una amida), las fracciones de amino-carboniloxi, en donde un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno están ambos enlazados con el átomo del grupo carbonilo (por ejemplo, también referido como un "carbamato"). Adicionalmente, los grupos amino-carbonil-amino (por ejemplo, ureas) también están incluidos, así como otras combinaciones de grupos carbonilo enlazados con átomos heterogéneos (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, etc., así como átomos de carbono). Además, el átomo heterogéneo puede estar adicionalmente sustituido con una o más fracciones de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, acilo, etc.

El término "tiocarbonilo" o "tiocarboxi" 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 análogos a las fracciones de carbonilo. Por ejemplo, las fracciones de "tiocarbonilo" incluyen amino-tiocarbonilo, en donde un grupo

amino está enlazado al átomo de carbono del grupo tiocarbonilo, además otras fracciones de tiocarbonilo incluyen los oxitiocarbonilos (oxígeno enlazado al átomo de carbono), los grupos amino-tiocarbonil-amino, etc.

5 El término "éter" incluye los compuestos o fracciones que contienen un átomo de oxígeno enlazado a dos átomos de carbono diferentes o átomos heterogéneos. Por ejemplo, el término incluye "alcoxi-alquilo", que se refiere a un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo covalentemente enlazado a un átomo de oxígeno que está
10 covalentemente enlazado a otro grupo alquilo.

El término "éster" incluye los compuestos y fracciones que contienen un átomo de carbono o un átomo heterogéneo enlazado a un átomo de oxígeno que está enlazado al átomo de carbono de un grupo carbonilo. El término "éster" incluye los grupos alcoxi-
15 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 diferentes o átomos heterogéneos. Los ejemplos de los tioéteres incluyen, pero no se limitan a, alqtioalquilos, alqtioalquenilos, y alqtioalquinilos. El término "alqtioalquilos" 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
20 similar, los términos "alqtioalquenilos" y "alqtioalquinilos" se
25

refieren a los compuestos o fracciones en donde un grupo alquilo, alqueno, o alquino está enlazado a un átomo de azufre que está covalentemente enlazado a un grupo alquino.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" incluye los grupos con un
5 -OH u -O⁻.

El término "halógeno" incluye flúor, bromo, cloro, yodo, etc. El término "perhalogenado" se refiere en general a una fracción en donde todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por átomos de halógeno.

10 Los términos "policíclico" o "radical policíclico" incluyen las fracciones con dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos, y/o heterocíclicos), en donde dos o más átomos de carbono son comunes a dos anillos adjuntos, por ejemplo, los anillos son "anillos fusionados". Los anillos que
15 están unidos a través de átomos no adyacentes se denominan como anillos "puenteados". Cada uno de los anillos del policíclico puede estar sustituido con sustituyentes tales como se describen anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, alcoxi-carbonilo, ariloxi-carbonilo, carboxilato, alquil-carbonilo, alcoxi-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, aralquil-amino-carbonilo, alqueno-amino-carbonilo, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, aralquil-carbonilo, alqueno-carbonilo, amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo, alcóxido, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino,
20 dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-amino), acil-

25

amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoilo, y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilo, alquil-arilo, o una fracción aromática o heteroaromática.

El término "átomo heterogéneo" incluye los átomos de cualquier elemento diferente de carbono o hidrógeno. Los átomos heterogéneos preferidos son nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo.

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 pueden 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 átomos de hidrógeno, como se requiera para satisfacer la valencia de cada átomo.

Se debe entender que todos los compuestos de la invención descritos anteriormente incluirán además 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 para cada uno de los siguientes tipos de átomos: carbono: cuatro enlaces; nitrógeno: tres enlaces; oxígeno: dos enlaces; y azufre: de dos a seis enlaces.

Se observará que las estructuras de algunos de los compuestos de esta invención incluyen átomos de carbono asimétricos. De conformidad con lo anterior, se debe entender que los isómeros que se presenten de esta 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 discutidas en esta solicitud también incluyen todos los tautómeros de los mismos. Los compuestos descritos en la presente se pueden obtener a través de las estrategias de síntesis reconocidas en la técnica.

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 se incluyen los isómeros constitucionales de los sustituyentes particulares 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 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 conveniente, si no se menciona de otra manera. En particular, las enfermedades que se van a tratar, y por lo tanto, las preferidas para el uso de un compuesto de la presente invención, se seleccionan a partir de infecciones bacterianas, así como las enfermedades que dependan de la actividad de EF-Tu. El término "uso" incluye además las modalidades de las composiciones de la presente que se enlazan con una proteína EF-Tu suficientemente para servir como rastreadores o marcas, de tal manera que, cuando se acoplan con un flúor o con una marca, o se hacen radioactivas, se pueden utilizar como un reactivo de

investigación o como un agente de diagnóstico o de toma 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 de las proteínas EF-Tu. Se prevé que un uso puede ser un tratamiento para inhibir una o más isoformas de EF-Tu.

10 **Ensayos**

La inhibición de la actividad antibacteriana mediante los compuestos de la invención se puede medir utilizando un número de ensayos disponibles en este campo. Un ejemplo de estos ensayos es la prueba de concentración inhibidora mínima (MIC) convencional conducida de acuerdo con los lineamientos de CSLI.

Composiciones Farmacéuticas

El lenguaje "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 el 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 a lo que constituya una "cantidad efectiva". Un experto ordinario en la materia sería capaz
5 de 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 constituya una cantidad efectiva. El compuesto de la invención se puede
10 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
15 dosificaciones de los compuestos de la invención se pueden aumentar o disminuir proporcionalmente, como sea indicado 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
20 describen en la presente, o para la fabricación de composiciones farmacéuticas para utilizarse en el tratamiento de estas enfermedades. Los métodos de uso de los compuestos de la presente invención en el tratamiento de estas enfermedades, o las preparaciones farmacéuticas que tienen los compuestos de la
25 presente invención para el tratamiento de estas enfermedades.

El lenguaje "composición farmacéutica" incluye las preparaciones adecuadas para administrarse a mamíferos, por ejemplo a seres humanos. Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos a mamíferos, por ejemplo a seres humanos, se pueden dar por sí mismos o como una composición farmacéutica que contenga, 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" es reconocida en la técnica, e incluye un material, composición, o vehículo farmacéuticamente aceptable, adecuado para administrar los compuestos de la presente invención a mamíferos. Los vehículos incluyen rellenos líquidos o sólidos, diluyentes, excipientes, solventes, o materiales encapsulantes, involucrados en la portación o la transportación del presente agente desde un órgano, o una porción del cuerpo, hasta otro órgano, u otra 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 los 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, etilcelulosa, y acetato de celulosa; tragacanto en polvo;

261

malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de azafrán, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de semilla de soya; 5 glicoles, tales como propilen glicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol, y polietilen glicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes reguladores del pH, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógeno; suero isotónico; solución de Ringer, 10 alcohol etílico; soluciones reguladoras de fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en las formulaciones farmacéuticas.

También puede haber agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril-sulfato de sodio y estearato de 15 magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y proporcionadores de perfume, conservadores y antioxidantes, presentes en las composiciones.

Los ejemplos de los antioxidantes farmacéuticamente 20 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, 25 galato de propilo, α -tocoferol, y similares; y agentes quelatadores

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 aquéllas
5 adecuadas para administración oral, nasal, tópica, bucal,
sublingual, rectal, vaginal, y/o parenteral. Las formulaciones se
pueden presentar convenientemente 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
10 activo que se puede combinar con un material de vehículo para
producir una sola forma de dosificación, será en general la
cantidad del compuesto que produzca un efecto terapéutico. En
términos generales, del 100 por ciento, esta cantidad estará en el
intervalo de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente
15 el 99 por ciento del 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 la preparación de estas formulaciones o
20 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 de una manera
uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con
25 vehículos líquidos, o 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, 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 de agua o de agua en aceite, o como un elixir 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 uno 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 sólida de la invención para administración oral (cápsulas, tabletas, píldoras, grageas, polvos, 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, carboxi-metil-celulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes de desintegración, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o de tapioca, ácido algínico,

ciertos silicatos, y carbonato de sodio; agentes retardadores de solución, tales como parafina; 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, polietilen glicoles sólidos, lauril-sulfato de sodio, y mezclas de los mismos; y agentes colorantes. En el caso de las cápsulas, tabletas, y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes reguladores del pH. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en las cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras utilizando excipientes tales como lactosa o azúcares de leche, así como polietilen glicoles 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 un aglutinante (por ejemplo, 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 moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las tabletas, y otras formas de dosificación sólida de las



composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos, opcionalmente se pueden marcar o preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en las mismas, utilizando, por ejemplo, hidroxipropil-metil-celulosa en diferentes proporciones para proporcionar el 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 composiciones sólidas estériles que se puedan disolver en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril, inmediatamente antes de usarse. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacadores, y pueden ser de una composición tal que liberen los ingredientes activos solamente, o preferencialmente, en cierta porción del tracto gastrointestinal, 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 microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente descritos.

Las formas de dosificación líquida para administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones

farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires. En adición al ingrediente activo, las formas de dosificación líquida pueden contener un diluyente inerte comúnmente utilizado en la técnica, tal como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilen glicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino, y de ajonjolí), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilen glicoles, y ésteres de ácidos grasos 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, agentes proporcionadores de perfume, y conservadores.

Las suspensiones, en adición a los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, 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 o vaginal se pueden presentar

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 que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilen glicol, una cera para supositorio, o un salicilato, y que sean sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a 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 para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o formulaciones en aerosol que contengan los vehículos conocidos en la técnica como 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 condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualesquiera conservadores, reguladores del pH, o propulsores que se puedan requerir.

Los ungüentos, pastas, cremas, y geles pueden contener, en adición a un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilen glicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco, y óxido de zinc, o

26

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 pueden contener adicionalmente los propulsores acostumbrados, tales como cloro-fluoro-hidrocarburos, e hidrocarburos no sustituidos 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 mediante la disolución o dispersión del 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 en un gel.

También se contemplan las formulaciones oftálmicas, ungüentos para los ojos, polvos, soluciones, y similares, 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
polvos estériles que se puedan reconstituir en soluciones o
dispersiones inyectables estériles justo antes de usarse, los
cuales pueden contener antioxidantes, reguladores del pH,
5 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
10 farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales
como glicerol, propilen glicol, polietilen glicol, 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,
15 mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como
lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partículas
requerido en el caso de las dispersiones, y mediante el uso de
tensoactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes,
20 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, paraben, cloro-butanol, ácido sórbico de fenol, y
25 similares. También puede ser recomendable 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 retarden la absorción, tales como

5 monoestearato de aluminio y gelatina.

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

10 material cristalino o amorfo que tenga una pobre solubilidad al agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, que a su vez puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. De una manera alternativa, la absorción retardada de un fármaco parenteralmente

15 administrado se lleva a cabo mediante la disolución o suspensión del fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectables se hacen mediante la formación de matrices microencapsuladas de los presentes compuestos en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción del fármaco al

20 polímero, y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli-(orto-ésteres) y poli-(anhídridos). Las formulaciones inyectables de

25 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 formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en tabletas o en forma de cápsulas, mediante inyección, inhalación, loción para los ojos, ungüento, supositorio, etc., administración mediante inyección, infusión, o inhalación; tópica mediante loción o ungüento; y rectalmente mediante supositorios. Se prefiere la administración oral y/o intravenosa.

Las frases "administración parenteral" y "administrado parenteralmente", como se utilizan en la presente, significan 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, subcápsulas, subaracnoide, intraespinal, e intraesternal.

Las frases "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica", y "administrado periféricamente", 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 entra al sistema del paciente, y por lo tanto, está sujeto al metabolismo y a otros procesos similares, por ejemplo, la

administración subcutánea.

Estos compuestos se pueden administrar a seres humanos y a otros animales para terapia por cualquier vía de administración adecuada, incluyendo oralmente, nasalmente, como por ejemplo, un aerosol, rectalmente, intravaginalmente, 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 presente invención, los cuales se pueden utilizar en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en este campo.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar 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.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o el éster, sal, o amida del mismo, de la vía de administración, del tiempo de administración, de la velocidad de excreción del compuesto

particular que se esté empleando, de la duración del tratamiento, de otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con el compuesto particular empleado, de la edad, sexo, peso, condición, salud general, e historia médica previa del paciente que se esté tratando, y de factores similares bien conocidos en la técnica médica.

Un médico o veterinario que tenga una experiencia ordinaria en la materia, puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría empezar con dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica en niveles más bajo que el requerido con el objeto de lograr el efecto terapéutico deseado, y aumentar gradualmente 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 más baja efectiva para producir un efecto terapéutico. Esta dosis efectiva generalmente dependerá de los factores descritos anteriormente. En términos generales, las dosis intravenosa y subcutánea de los compuestos de esta invención para un paciente, cuando se utilizan para los efectos analgésicos indicados, estarán en el intervalo de aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal al día, más preferiblemente de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 miligramos por kilogramo al día, y todavía de una manera muy

preferible 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.

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 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-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania, 2005. página 41627 (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 Weyl, 4ª Edición, Volumen 15/1, 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 reacción 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 los ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal sódica del ácido 2-etilhexanoico, 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 con un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Las 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, se pueden formar, por ejemplo, mediante la neutralización de las sales, tales como las sales de adición de ácido, hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante su tratamiento con intercambiadores de iones.

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 su tratamiento con ácidos adecuados, y las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante su tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros que se puedan 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, mediante división entre mezclas de solventes polifásicas, recristalización, y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice, o mediante, por ejemplo, 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 separación de la mezcla de diaestereoisómeros que se pueda obtener 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 y/o purificar de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo, empleando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-)cristalización, y similares.

Condiciones Generales del Proceso

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados a través de toda esta memoria descriptiva.

Los pasos del proceso para sintetizar los compuestos de la

invención se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas por sí mismas, incluyendo las mencionadas de una manera específica, en ausencia, o por costumbre en la presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, los 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 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, 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 en los diaestereoisómeros o enantiómeros, o en cualesquiera mezclas de isómeros deseadas, por ejemplo racematos o mezclas de diaestereoisómeros, por ejemplo de una manera análoga a los métodos descritos en Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular

Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania, 2005.

Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar los solventes que sean adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados de una manera específica, 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, tales 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, tales como dimetilformamida 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 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

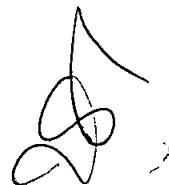


haber diferentes formas cristalinas presentes.

La invención también se refiere a las formas del proceso en donde se utiliza un compuesto que se pueda obtener como un intermediario en cualquier etapa del proceso como material de
5 partida, y se llevan a cabo los pasos del proceso restantes, 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 puede obtener mediante el proceso de acuerdo
10 con la invención bajo las condiciones del proceso, y se procesa adicionalmente *in situ*.

Profármacos

Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas
15 que contienen, y métodos para el tratamiento de infecciones bacterianas a través de la administración de, profármacos 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
20 en profármacos. Los profármacos 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 unen covalentemente a través de un enlace de amida o éster con un grupo amino, hidroxilo, o de ácido carboxílico
25 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 incluyen 4-hidroxi-prolina, hidroxi-lisina, demosina, isodemosina, 3-metil-histidina, norvalina, beta-alanina, gamma-ácido 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 como alquil-ésteres. Los grupos hidroxilo libres se pueden derivar utilizando grupos que incluyen, pero no se limitan a, hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetil-amino-acetatos, y fosforiloxi-metiloxi-carbonilos, como se ilustra en *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115. También se incluyen los profármacos de carbamato de los grupos hidroxilo y amino, así como los profármacos 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 éteres de (aciloxi)-metilo y de (aciloxi)-etilo, en donde el grupo acilo puede ser un alquil-éster, opcionalmente sustituidos 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 profármacos 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 profármaco pueden incorporar grupos que incluyen,

pero no se limitan a, las funcionalidades de éter, amina, y ácido carboxílico.

Por consiguiente, se debe entender que cualquier referencia a un compuesto de la presente invención también se refiere a los profármacos correspondientes del compuesto de la presente invención, como sea apropiado y conveniente.

Combinaciones

Un compuesto de la presente invención también se puede utilizar en combinación con otros agentes, por ejemplo un compuesto antibacteriano adicional que sea o no un compuesto de la invención, para el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto.

El término "combinación" significa ya sea una combinación fija en una forma unitaria de dosificación, o un kit o equipo de partes para la administración combinada, en donde se pueden administrar un compuesto de la presente invención y un componente de combinación de una manera independiente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo que permitan en especial que los componentes de la 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 antibacteriano" se refiere a cualquier sustancia que sea



bactericida o bacteriostática, es decir, capaz de aniquilar o inhibir el crecimiento de las células bacterianas. Los agentes antibacterianos incluyen antibióticos, biocidas, antimicrobianos, y agentes bacteriostáticos. Los tipos conocidos de antibióticos incluyen, por ejemplo, inhibidores de la síntesis de la pared celular, inhibidores de la membrana celular, inhibidores de la síntesis de proteína, e inhibidores que se enlazan con, o afectan a, la síntesis del ADN o del 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 The 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 de 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/5amcq/amcq.html>; Introduction on the Use of the Antibiotics Guideline, of Specific Antibiotic Classes, Thomas Jefferson University, http://jeffine.tiu.edu/CWIS/OAC/antibiotics_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, quinolona, macrólido, 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),
5 cefalosporinas (cefaclor, cefadroxil, cefamandol, cefazolina, cefdinir, cefditoreno, cefepima, cefixima, cefonicida, cefoperazona, cefotaxima, cefotetano, cefoxitina, cefpodoxima, cefprozil, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefalexina, cefalotina, cefapirina, cefradina), aminoglicósidos
10 (incluyendo gentamicina, estreptomina, amikacina, kanamicina, viomicina, capreomicina), etionamida, protionamida, cicloserina, dapsona, clofazimina, tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, minociclina, desmeclociclina),
15 oxazolidinonas (linezolida, eperezolida), metronidazol, rifabutina, isoniazonida, etambutol, y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de los agentes antivirales 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, tenofovir, adefovir, atazanavir, fosamprenavir, hidroxí-urea, AL-721, ampligeno, hidroxí-tolueno butilado; polimanoacetato, castano-espermina; contracano; crema farmatex, CS-87,
20 penciclovir, famciclovir, aciclovir, citofovir, ganciclovir, sulfato de
25

dextrano, fosfonoformato trisódico de D-penicilamina, ácido fusídico, HPA-23, eflornitina, nonoxinol, isetionato de pentamidina, péptido T, fenitoína, isoniazida, ribavirina, rifabutina, ansamicina, trimetrexato, SK-818, suramina, UA001, enfuvirtida, péptidos
5 derivados de gp41, anticuerpos para CD4, CD4 soluble, moléculas que contienen CD4, IgG2 de CD4, y combinaciones de los mismos.

Otros ejemplos de los agentes de los compuestos de la presente invención con los que se pueden utilizar en combinación incluyen, pero no se limitan a, eliminadores de radicales libres,
10 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
15 monoclonal, minoxidil para aplicación tópica para crecimiento de pelo, diuréticos, inmunosupresores, linfocinas, α - y β -interferón, y combinaciones de los mismos.

El compuesto de la invención y cualquier agente adicional se pueden formular en formas de dosificación separadas. De una
20 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 del inhibidor de la invención se puede formular en una forma de dosificación, y
25 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, en composiciones de combinación, o en una sola composición.

Ejemplificación de la Invención

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes Ejemplos, los cuales no deben interpretarse como una limitación adicional. La práctica de la presente invención empleará, a menos 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.

MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes, y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención, están comercialmente disponibles, o bien se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weyl, 4ª Edición, 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen



21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en la materia, como se muestra en los siguientes Ejemplos.

5

EJEMPLOS

Definiciones

	A, Å	Angstrom
	ACN	acetonitrilo
10	AcoH	ácido acético
	aq	acuoso
	bnBr	bromuro de bencilo
	boc	ter-butoxicarbonilo
	C	Celsius
15	cat.	catalítico
	CDI	carbonildiimidazol
	CSA	ácido canforsulfónico
	conc.	concentrado
	C ₂ CO ₃	carbonato de cesio
20	Da	Dáltones
	grd	grados
	DIBAL, DIBAL-H	hidruro de di-isobutil-aluminio
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DIPC	N,N'-diisopropilcarbodiimida
25	DMF	N,N-dimetilformamida

	DMI	1,3 dimetil-2-imidazolidinona
	DMP	periodinano Dess-Martin
	DCC	N,N-diciclohexilcarbodiimida
	DCE	dicloroetano
5	DCM	diclorometano
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
10	eq	equivalentes
	g	gas
	Grubbs II	1,3-bis(2,4,6-trimetil-fenil)-2-(imidazolidiniliden)-(diclorofenilmetilen)-(triciclohexilfosfina)-rutenio
15	h	horas
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HMPA	hexametilfosforamida
	hep	heptano
20	HCl	ácido clorhídrico
	inh.	inhibición
	imid.	imidazol
	K	Kelvin
	KHMDS	hexametildisililazida de potasio
25	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio

	LDA	diisopropilamina de litio
	LiBH ₄	borohidruro de litio
	LHMDS	hexametildisililazida de litio
	LC	cromatografía de líquido
5	LC/MS	cromatografía de líquido con espectro de masas
	M	molar
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
10	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	MHz	megahertz
	min	minutos
	tamices mol.	tamices moleculares
	NaBH ₄	borohidruro de sodio
15	N	normal
	RMN	resonancia magnética nuclear
	Pd/C	paladio sobre carbón
	PEG(750)	O-(2-amino-etil)-O'-metil-polietilenglicol 750; NH ₂ (CH ₂ CH ₂ O) _n CH ₃ ; CAS# [80506-64-5]; Fluka 07964; Peso Molecular Promedio =
20		750
	PS	poliestireno
	Py	piridina
	PPM	partes por millón
25	RP	fase inversa

	RT	temperatura ambiente
	Rt	tiempo de retención
	s	sólido
	sat.	saturado
5	TBS	ter-butildimetilsililo
	TMS	trimetilsililo
	TBAF	fluoruro de tetrabutylamonio
	TBTU	tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il- N,N,N',N'-tetrametiluronio
10	TLC	cromatografía de capa delgada
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	h	horas
15	min	minutos
	m/z	masa a carga
	MS	espectro de masas
	HRMS	espectro de masas de alta resolución
	RMN	resonancia magnética nuclear

20

25

MÉTODOS ANALÍTICOS

RMN: Los espectros de protones se registran en un espectrómetro Ultrashield Bruker de 400 MHz, a menos que se observe de otra manera. Los cambios químicos se reportan en partes por millón (ppm) en relación con metanol (δ 3.31), sulfóxido de dimetilo (δ 2.50), o cloroformo (δ 7.26).

LCMS:

Método 1: Los compuestos se analizan sobre una columna Inertsil ODS-3 (C18, 50 x 4.6 milímetros, 3 micras), con una elución en gradiente de 2 minutos (del 20 al 80 por ciento de acetonitrilo/ H₂O/5 mM, formato de amonio 5 mM), y una velocidad de flujo de 4 mililitros/minuto.

Método 5: Método general de LC/MS con fase móvil de ácido (ácido fórmico al 0.1 por ciento) y gradiente rápido. Espectros de masas con electropulverización (+) y (-), cromatograma DAD-UV de 200 a 400 nanómetros, intervalo de exploración de 120 a 1500 Da. Gradiente: del 20 al 80 por ciento de MeCN/H₂O en 2 minutos (2 mililitros/minuto), inyección de 2 microlitros. Columna: Inertsil ODS3 C-18, 3 centímetros x 33 milímetros x 3.0 micras, 40°C.

Método 6: Método general de LC/MS con fase móvil neutra (NH₄+HCOO⁻ 5 mM), y gradiente rápido (del 20 al 80 por ciento). Espectros de masas con electropulverización (+) y (-),

cromatograma DAD-UV de 200 a 400 nanómetros, intervalo de exploración de 120 a 1500 Da. Gradiente: del 20 al 80 por ciento de MeCN/H₂O en 2 minutos (2 mililitros/minuto), inyección de 2 microlitros. Columna: Inertsil ODS3 C-18, 3 centímetros x 33 milímetros x 3.0 micras, 40°C.

Método 7: Método de LC/MS para compuestos no polares (grasos) con fase móvil de ácido (ácido fórmico al 0.1 por ciento) y gradiente rápido (del 40 al 90 por ciento). Espectros de masas con electropulverización (+) y (-), cromatograma DAD-UV de 200 a 400 nanómetros, intervalo de exploración de 120 a 1500 Da. Gradiente: del 40 al 90 por ciento de MeCN/H₂O en 2 minutos (2 mililitros/ minuto), inyección de 2 microlitros. Columna: Inertsil C8-3, 3 centímetros x 33 milímetros x 3.0 micras, 40°C.

Método 8: Método de LC/MS para compuestos no polares (grasos) con fase móvil neutra (NH₄+HCOO⁻ 5 mM), y gradiente rápido (del 40 al 90 por ciento). Espectros de masas con electropulverización (+) y (-), cromatograma DAD-UV de 200 a 400 nanómetros, intervalo de exploración de 120 a 1500 Da. Gradiente: del 40 al 90 por ciento de MeCN/H₂O en 2 minutos (2 mililitros/ minuto), inyección de 2 microlitros. Columna: Inertsil C8-3, 3.0 centímetros x 33 milímetros x 3.0 micras, 40°C.

Método 9: Método de LC/MS con gradiente de intervalo amplio (del 5 al 95 por ciento) con fase móvil de ácido (ácido

fórmico al 0.1 por ciento). Espectros de masas con electropulverización (+) y (-), cromatograma DAD-UV de 200 a 400 nanómetros, intervalo de exploración de 120 a 1500 Da. Gradiente: del 5 al 95 por ciento de MeCN/H₂O en 2 minutos (2 mililitros/minuto), inyección de 2 microlitros. Columna: Inertsil C8-3, 3.0 centímetros x 33 milímetros x 3.0 micras, 40°C.

Método 10: Método de LC/MS con gradiente de intervalo amplio (del 5 al 95 por ciento) con fase móvil neutra (NH₄+HCOO- 5 mM). Espectros de masas con electropulverización (+) y (-), cromatograma DAD-UV de 200 a 400 nanómetros, intervalo de exploración de 120 a 1500 Da. Gradiente: del 5 al 95 por ciento de MeCN/H₂O en 2 minutos (2 mililitros/minuto), inyección de 2 microlitros. Columna: Inertsil C8-3, 3 centímetros x 433 milímetros x 3.0 micras, 40°C.

Método 11: Método de LC/MS para compuestos polares con fase móvil de ácido (ácido fórmico al 0.1 por ciento) y gradiente lento (del 0 al 100 por ciento). Espectros de masas con electropulverización (+) y (-), cromatograma DAD-UV de 200 a 400 nanómetros, intervalo de exploración de 120 a 1500 Da. Gradiente: del 0 al 100 por ciento de MeCN/H₂O en 2 minutos (2 mililitros/minuto), inyección de 2 microlitros. Columna: Inertsil ODS3 (C-18, 3 centímetros x 33 milímetros x 3.0 micras, 40°C).

Método 12: Método de LC/MS para compuestos polares con fase móvil neutra (NH_4HCOO^- 5 mM) y gradiente lento (del 0 al 100 por ciento). Espectros de masas con electropulverización (+) y (-), cromatograma DAD-UV de 200 a 400 nanómetros, intervalo de exploración de 120 a 1500 Da. Gradiente: del 0 al 100 por ciento de MeCN/ H_2O en 2 minutos (2 mililitros/minuto), inyección de 2 microlitros. Columna: Inertsil ODS-3 (C-18, 3 centímetros x 33 milímetros x 3.0 micras, 40°C).

10 Método 13: Los compuestos se analizan sobre una columna Inertsil ODS-3 (C8, 30 milímetros x 3.0 milímetros x 3.0 micras) con una elución en gradiente de 2 minutos (del 5 al 90 por ciento de acetonitrilo/ H_2O /formato de amonio 5 mM) y a velocidad de flujo de 2 mililitros/minuto.

15

Método 14: Los compuestos se analizan sobre una columna Inertsil ODS-3 (C8, 30 milímetros x 3.0 milímetros x 3.0 micras) con una elución en gradiente de 2 minutos (del 5 al 90 por ciento de acetonitrilo/ H_2O /ácido fórmico al 0.1 por ciento) y a velocidad de flujo de 2 mililitros/minuto.

20

La purificación de HPLC utiliza una columna C8 o C18 (30 x 100 milímetros, 5 micras, marca: Sunfire o XTerra), y se lleva a cabo con un gradiente apropiado, empleando dos métodos (a menos que se observe de otra manera). El Método 1 consiste en ácido trifluoroacético al 0.1 por ciento en del 5 por ciento al 95 por

25

ciento de ACN en H₂O. El Método 2 consiste en NH₄OH 10 mM en del 5 por ciento al 95 por ciento de ACN en H₂O.

El análisis de LC utiliza una cromatografía de líquidos-
detección ultravioleta (LC-UV), utilizando un cromatógrafo de
5 líquidos Agilent 1100. Las condiciones de LC son como siguen:
columna: Atlantis C18 (Waters, Inc.), 15 centímetros x 4.6
milímetros x 5 micras; temperatura de la columna: ambiente;
velocidad de flujo: 1.4 mililitros/minuto; volumen de inyección: 3.0
microlitros; gradiente: A= ácido trifluoroacético al 0.1 por ciento
10 (TFA) en agua, B = ácido trifluoroacético al 0.05 por ciento (TFA)
en acetonitrilo, del 0 al 95 por ciento de B en 19.0 minutos,
sostenimiento de 1.8 minutos.

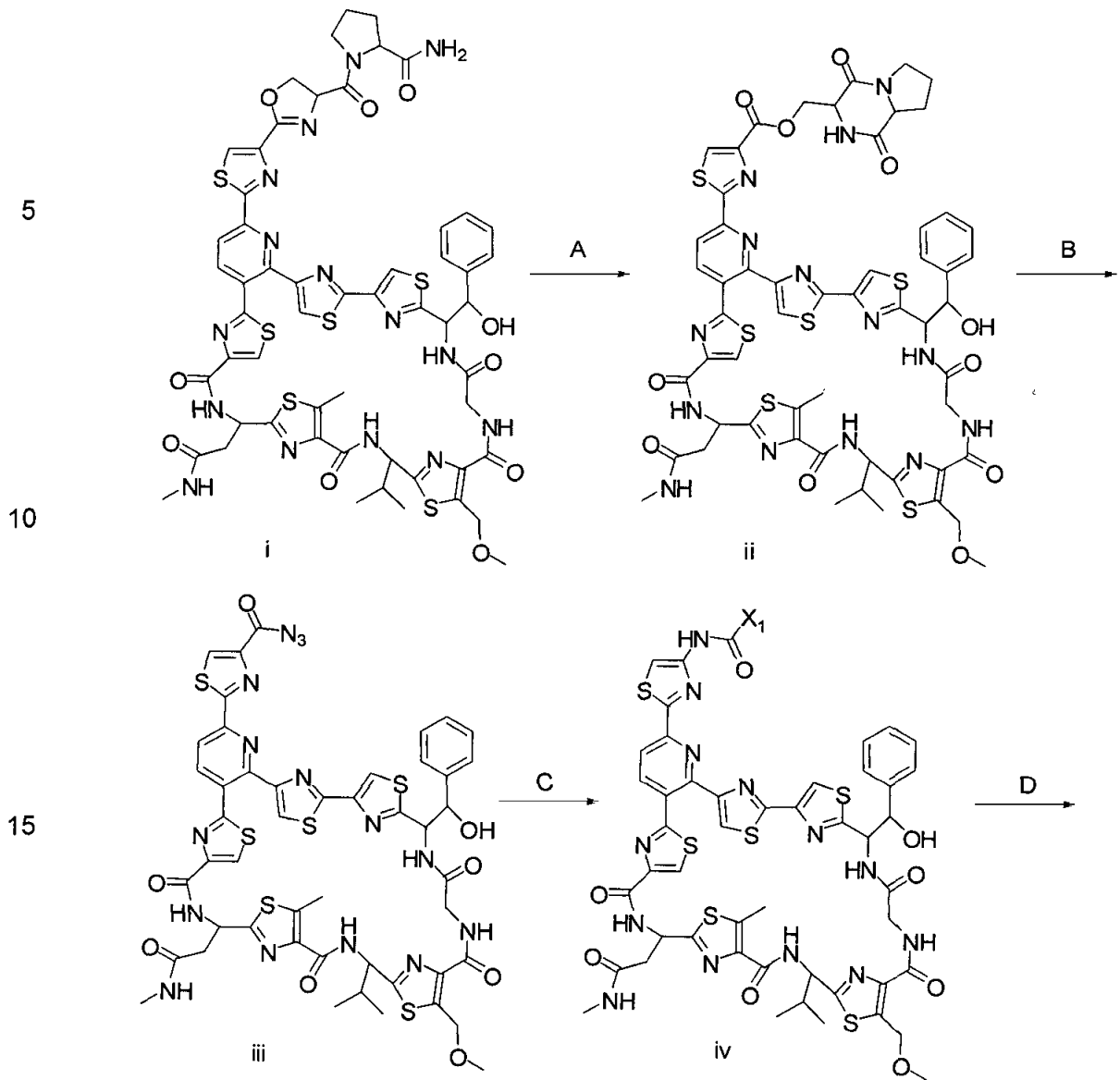
15

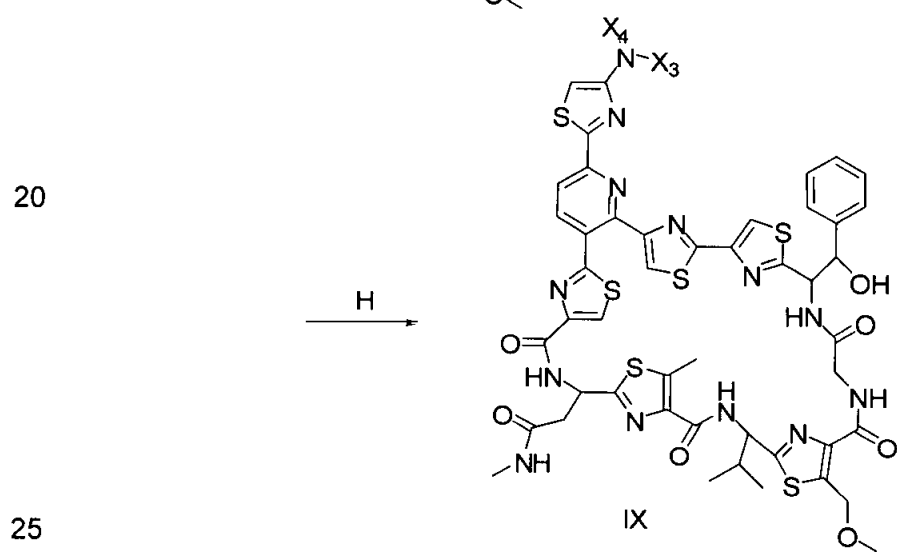
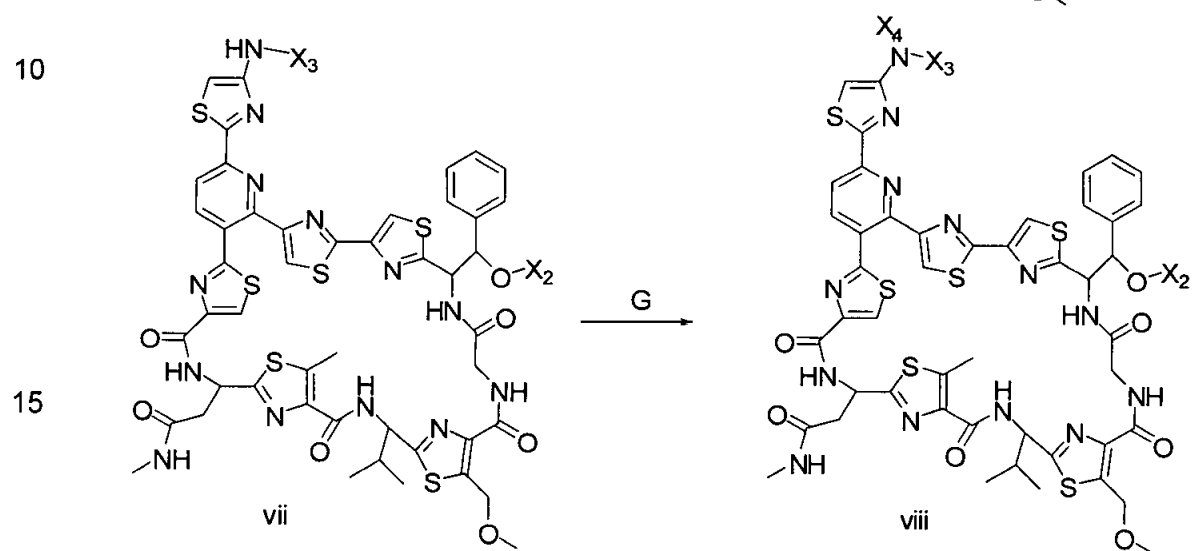
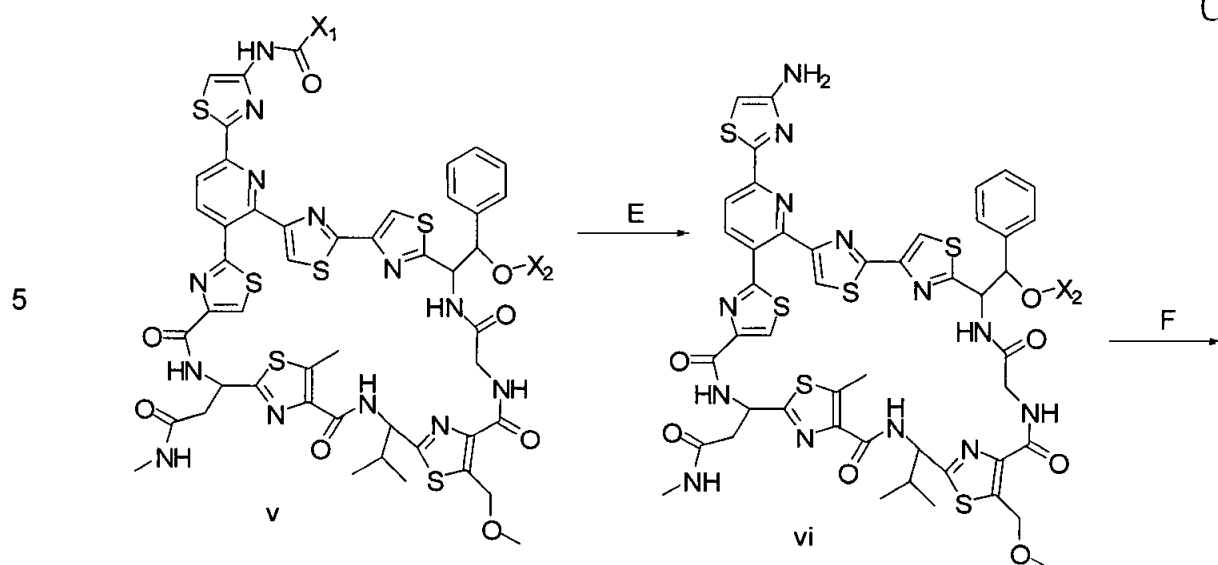
20

25

gab

Esquema General 1



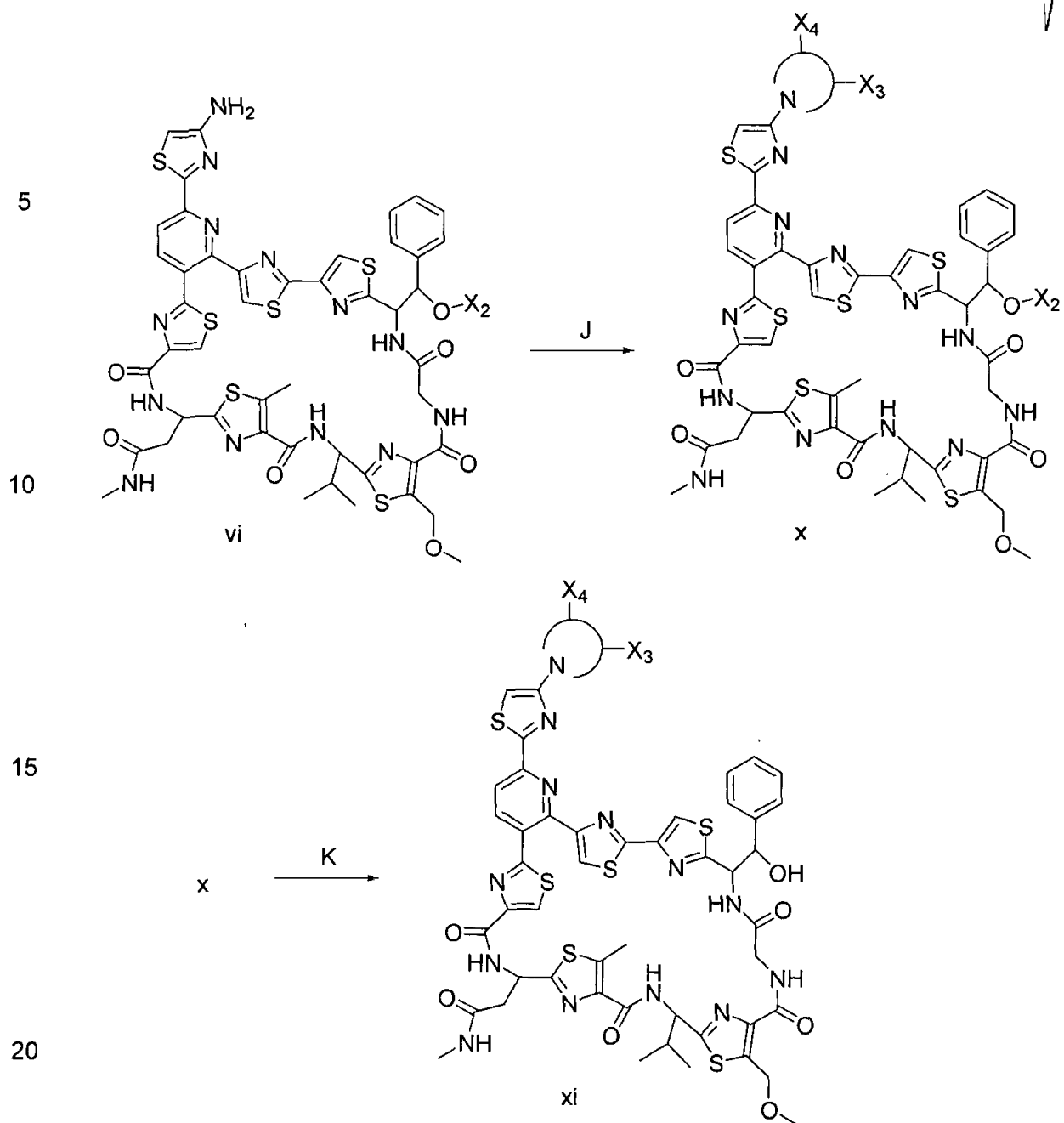




El compuesto de la fórmula general (i) se puede preparar por medio de los métodos sintéticos bien conocidos por los expertos en este campo, o de una manera alternativa, se aísla a partir de un caldo de fermentación. Véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,202,241. El compuesto de la fórmula estructural general (ii) se puede preparar mediante el proceso A, mediante reconfiguración mediada por ácido o por base del compuesto (i) en la presencia de agua y un ácido o base adecuados. El compuesto de la Fórmula General (iii) se puede preparar en el proceso B a partir del (ii) directamente mediante su reacción con azida, o de una manera alternativa, a través de un proceso de múltiples pasos, el cual incluye la remoción de la funcionalidad de éster a través de hidrólisis con una base o un ácido adecuado, la activación de la fracción de ácido carboxílico utilizando un agente de activación adecuado, y la reacción con un reactivo adecuado tal como azida. Las azidas representadas por la Fórmula (iii) son conocidas en la materia, y se sintetizan fácilmente mediante procedimientos convencionales comúnmente empleados en este campo. El compuesto de la Fórmula General (iv) se puede preparar mediante la reacción de la azida (iii) con un nucleófilo, alcohol, amina, o grupo protector (X_1). Un grupo protector adecuado puede ser seleccionado por los expertos en la técnica. Los grupos protectores se seleccionan de tal manera que sean adecuados para las transformaciones ilustradas, y que se puedan remover en seguida de la síntesis con poca o ninguna

pérdida de rendimiento. La introducción y la remoción selectiva de los grupos protectores se enseñan en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons (1991). El compuesto de la Fórmula Estructural General (v) se puede preparar mediante la reacción del compuesto (iv) con un reactivo tal como un electrófilo, un agente alquilante, un agente acilante, o un grupo protector (X_2), para proporcionar el compuesto (v). El compuesto de la Fórmula General (vi) se puede preparar mediante la remoción del compuesto (v) con ácido, base, un nucleófilo, o un electrófilo, para remover el grupo protector (X_1). El compuesto de la estructura general (vii) se puede preparar mediante la reacción del compuesto (vi) con un electrófilo adecuado, agente alquilante, o agente acilante (X_3). El compuesto de la estructura general (viii) se puede preparar mediante la reacción del compuesto (vii) con un electrófilo, agente alquilante, o agente acilante adecuado (X_4). El compuesto de la estructura general (ix) se puede preparar mediante la reacción del compuesto (viii) con ácido, base, un nucleófilo, o un electrófilo, para remover cualesquiera grupos protectores restantes. De una manera alternativa, cualquiera de estos pasos (A-H) se puede llevar a cabo en un orden diferente, o removiendo o alterando ligeramente algunos pasos, lo cual es obvio para los expertos en la materia.

Esquema General 2



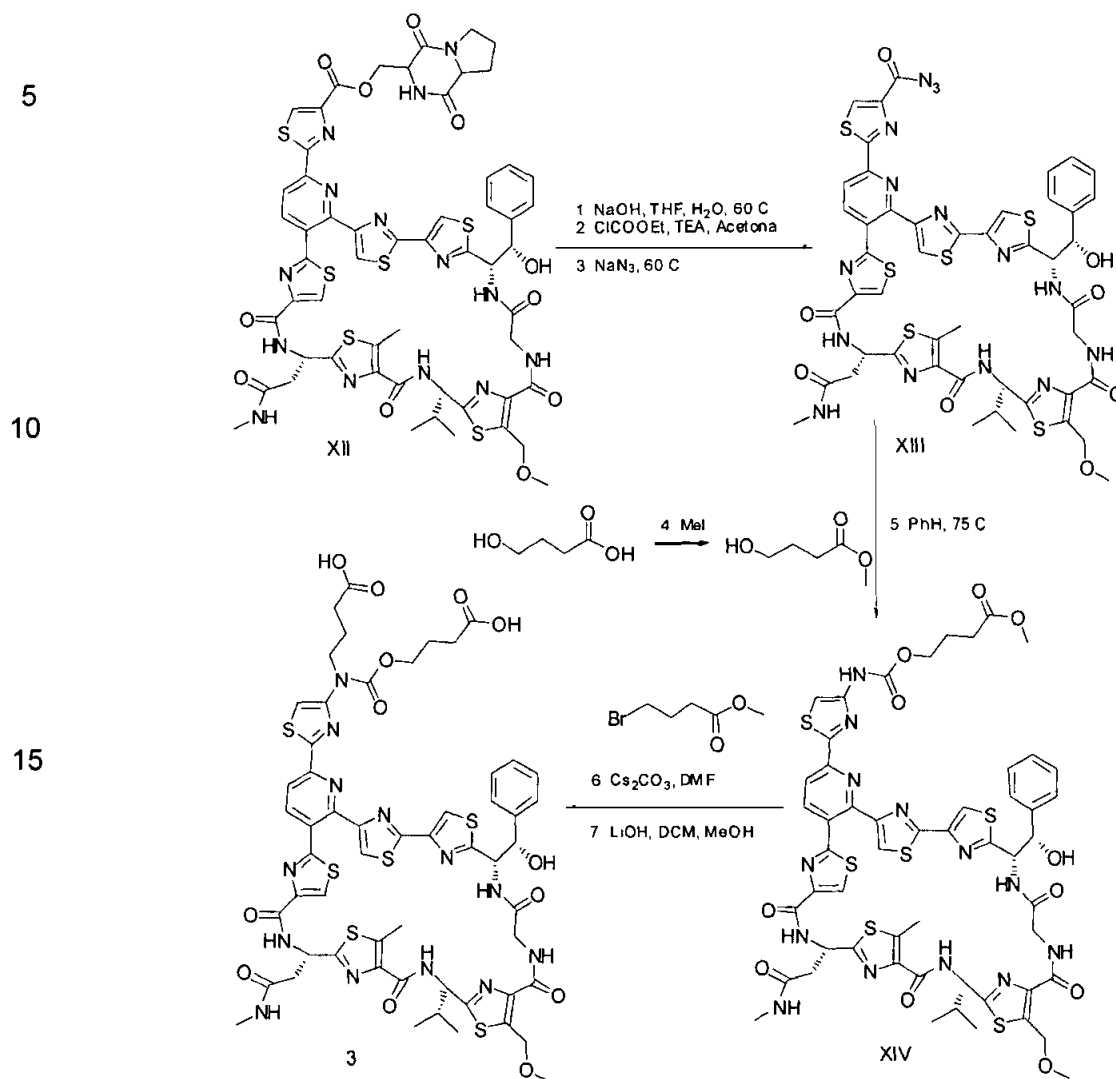
El Intermediario vi también se puede ciclar para formar un heterociclo o anillo heteroaromático de acuerdo con el proceso J a través de una alquilación, acilación, ciclación, acoplamiento

5

Ejemplo 1:



Esquema 3: Preparación del compuesto de diácido 3 del
Cuadro A:



Pasos 1-3:

A una solución del XII (3.1 gramos, 2.4 milimoles) en (CH₃)₂CO (350 mililitros), y H₂O (40 mililitros), se le agregan
 25 cristales de NaOH (0.192 gramos, 4.8 milimoles). La mezcla de

reacción se sonifica y se agita a 22°C durante 1 hora (LC/MS: m/z [M+H]⁺+1125, Rt = 1.12 minutos, método 1). La mezcla de reacción se enfría entonces a 0°C y se agrega EtOCOCI (17.8 mililitros, 192 milimoles) mediante una jeringa. Después de agitar la mezcla de reacción a 0°C durante 1.5 horas, la reacción muestra el intermediario de carbonato de acilo (MS m/z 1197 [M + H]⁺). Se agrega NaN₃ sólido (6.3 gramos, 96 milimoles) a la mezcla de reacción, y se agita a 22°C durante 12 horas. Se agregan 15 gramos de SiO₂, y todos los solventes se evaporan al vacío. El sólido se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea, eluyendo con el 100 por ciento de EtOAc, para proporcionar 3.4 gramos (rendimiento cuantitativo), de un sólido color crema, XIII. MS m/z 1167 (M + H₂O).

15 Paso 4:

A una solución del la sal sódica del ácido (8 gramos, 63 milimoles) en N,N-dimetilformamida (100 mililitros), se le agrega MeI (7.9 mililitros, 126 milimoles), y la mezcla de reacción se agita durante 5 días a 22°C. El exceso de solventes se remueve bajo presión reducida. El residuo se diluye con EtOAc, y se lava con una solución de salmuera acuosa. Las capas orgánicas se combinan y se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran, para proporcionar 6.2 gramos (83 por ciento) de un aceite amarillo, el metil-éster del ácido 4-hidroxi-butírico.

Paso 5:

A una solución del XIII (3 gramos, 2.6 milimoles) en PhMe (100 mililitros), se le agrega el metil-éster del ácido 4-hidroxi-butírico (1.2 gramos, 10.4 milimoles), y la mezcla de reacción se
5 agita a 75°C durante 12 horas. Se agregan 7 gramos de SiO₂ a la mezcla, y los solventes se concentran bajo presión reducida. El sólido se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea, eluyendo con el 100 por ciento de EtOAc, para proporcionar 3.82 gramos (rendimiento cuantitativo), de un sólido
10 amarillo, XIV. MS m/z 1240 (M + H)+.

Paso 6:

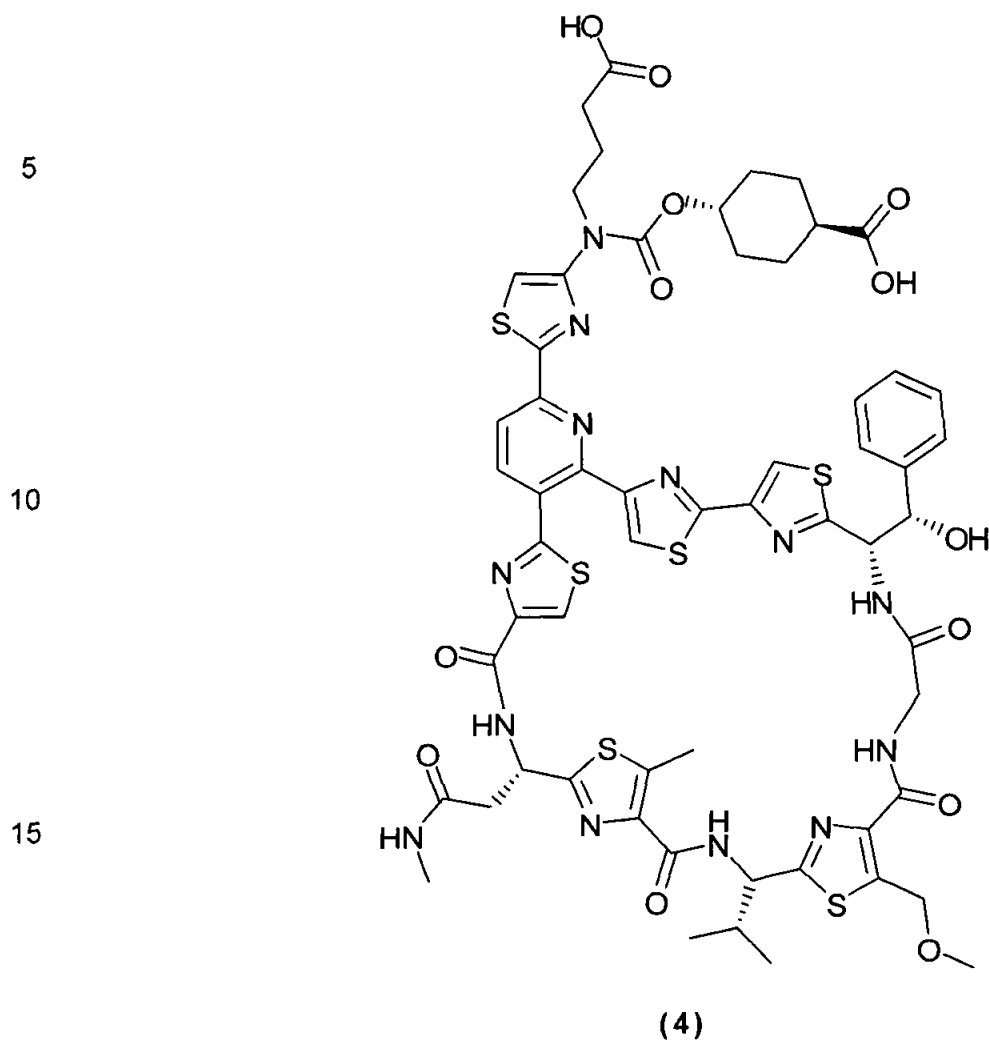
A una solución del XIV (1.8 gramos, 0.15 milimoles) en N,N-dimetilformamida (50 mililitros), se le agregan el metil-éster del
15 ácido 4-bromo-butírico (1 gramo, 0.87 milimoles), y Cs₂CO₃ (800 miligramos, 0.48 milimoles). La reacción se agita a 22°C durante 48 horas. Se agregan 5 gramos de SiO₂, y todos los solventes se evaporan al vacío. El sólido se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea, eluyendo con metanol/diclorometano (del
20 0 al 10 por ciento), para proporcionar 1.5 gramos (75 por ciento) de un sólido amarillo. MS m/z 1357 (M + H₂O).

Paso 7:

A una solución del diéster (250 miligramos, 0.187 milimoles)
25 en metanol (10 mililitros), y H₂O (2 mililitros), se le agregan

cristales de NaOH (37 miligramos, 0.933 milimoles), y la mezcla de
reacción se agita durante 72 horas a 22°C. Se agregan 6 gramos
de SiO₂, y los solventes se concentran bajo presión reducida. El
sólido se purifica mediante cromatografía por evaporación
5 instantánea, eluyendo con metanol/diclorometano (del 5 al 10 por
ciento), luego hasta el 10 por ciento de metanol/diclorometano con
AcOH al 1 por ciento, para proporcionar 0.2 gramos de un aceite
amarillo. El aceite amarillo se purifica mediante HPLC de Gilson,
eluyendo con ACN/H₂O (del 5 al 50 por ciento) con propanol
10 normal al 3 por ciento. La liofilización durante 12 horas
proporciona 4 miligramos (16 por ciento) de un sólido blanco, 3.
LC/MS: m/z 1329 [M+H₂O]⁺, método 1. LC: Rt = 8.84 minutos,
HRMS (ES⁺) C₅₆H₅₇N₁₃O₁₃S₆: Calculado: 1312.2601 [M + H]⁺;
Encontrado: 1312.2637. ¹H RMN (DMSO-d₆, 600 MHz, 300 K) δ
15 9.047 (d, 1H), 8.698 (d, 1H), 8.683 (d, 1H), 8.605 (s, 1H), 8.459
(dd, 1H), 8.381 (d, 1H), 8.265 (s, 1H), 8.238 (d, 1H), 7.758 (s, 1H),
7.388 (m, 1H), 7.361 (s, 1H), 7.321 (m, 1H), 7.289 (m, 1H), 7.239
(m, 1H), 6.06 (b, 1H), 5.295 (m, 1H), 5.237 (t, 1H), 5.211 (dd, 1H),
4.998 (d, 1H), 4.979 (s, 2H), 4.272-3.787 (dd, 2H), 4.163 (t, 2H),
20 4.007 (b, 2H), 3.391 (s, 3H), 2.717-1.298 (dd, 2H), 2.589 (s, 3H),
2.479 (d, 3H), 2.336 (t, 2H), 2.303 (t, 2H), 2.169 (m, 1H), 1.900
(m, 2H), 1.878 (m, 2H), 0.881-0.846 (d, 3H).

206

Ejemplo 2: Preparación del Diácido 4 del Cuadro A:**Paso 1:**

20 A una suspensión de la acil-azida (XIII, 0.600 gramos, 0.522 milimoles) en tolueno (20 mililitros), se le agrega el etil-éster del ácido trans-4-hidroxi-ciclohexan-carboxílico (0.134 gramos, 0.778 milimoles), y la mezcla se agita a 80°C durante 5 horas. La reacción se concentra al vacío, y el producto crudo se purifica

25 mediante cromatografía por evaporación instantánea (MeOH/DCM),

para proporcionar 0.236 gramos (0.182 milimoles, 35 por ciento) del éster.

Paso 2:

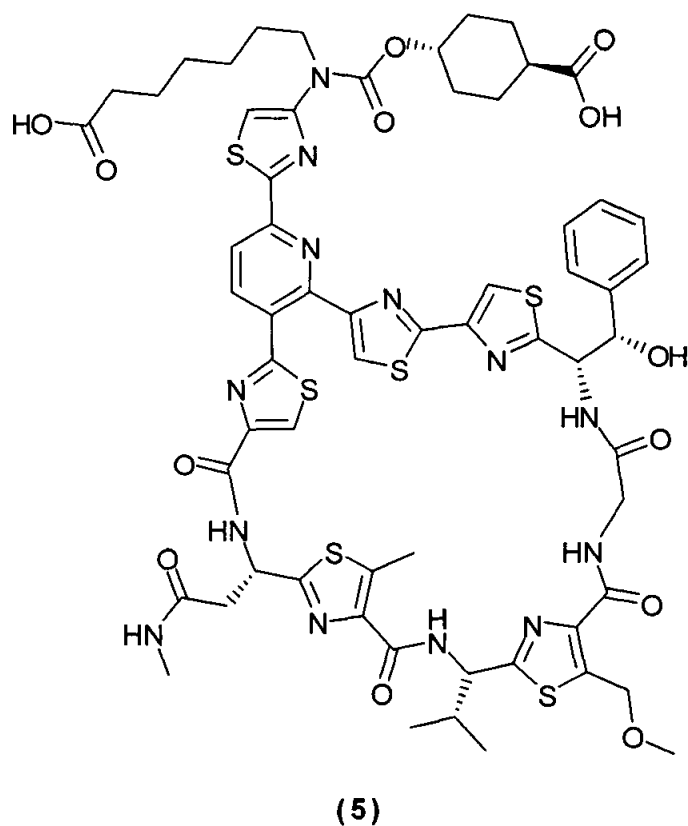
5 A una solución del éster (125 miligramos, 0.098 milimoles) en N,N-dimetilformamida (0.8 mililitros), se le agrega 4-bromo-butirato de metilo (67 microlitros, 0.588 milimoles), y Cs_2CO_3 (112 miligramos, 0.341 milimoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentra, y
10 el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea, eluyendo con metanol/diclorometano (del 0 al 10 por ciento), para proporcionar 100 miligramos (74.2 por ciento), de un sólido amarillo, el diéster. MS, m/z 1381 ($M+H$) $^+$.

15 Paso 3:

 A una solución del diéster (180 miligramos, 0.130 milimoles) en metanol (3.6 mililitros), y tetrahidrofurano (0.9 mililitros), se le agrega NaOH 3 N (0.45 mililitros, 1.30 milimoles), y la mezcla de reacción se agita durante 7 horas a temperatura ambiente. La
20 mezcla de reacción se neutraliza con NH_4Cl sólido (70 miligramos, 1.30 milimoles). La mezcla se concentra entonces bajo presión reducida. El sólido amarillo se purifica mediante HPLC de Gilson, eluyendo con ACN/ H_2O con ácido trifluoroacético al 0.1 por ciento (elución en gradiente: del 30 al 80 por ciento). La liofilización
25 durante 12 horas proporciona 54 miligramos de un sólido amarillo

claro, 4. LC: Rt = 11.68 minutos; HRMS (ES+) $C_{59}H_{61}N_{13}O_{13}S_6$:
 Calculado: 1352.2914 [M+H]⁺; Encontrado: 1352.2878.

Ejemplo 3: Preparación del Diácido 5 del Cuadro A:



20 Paso 1:

A una solución del ciclohexil-éster (Ejemplo 2, paso 1, 300 miligramos, 0.234 milimoles) en N,N-dimetilformamida (2.1 mililitros), se le agregan 7-bromo-heptanoato de etilo (282 microlitros, 1.40 milimoles), y Cs_2CO_3 (267 miligramos, 0.819 milimoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante

18 horas. La mezcla de reacción se concentra, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea, eluyendo con metanol/diclorometano (del 0 al 10 por ciento), para proporcionar 210 miligramos del diéster. MS m/z 1437 (M+H)+.

5

Paso 2:

A una solución del diéster (210 miligramos, 0.146 milimoles) en metanol (4.5 mililitros), y tetrahidrofurano (1.5 mililitros), se le agrega NaOH 3N (0.49 mililitros, 1.46 milimoles), y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutraliza con NH₄Cl sólido (81 miligramos, 1.50 milimoles), y se concentra bajo presión reducida. El sólido amarillo se purifica mediante HPLC de Gilson, eluyendo con ACN/H₂O con ácido trifluoroacético al 0.1 por ciento (del 30 al 80 por ciento). La liofilización durante 12 horas proporciona 86 miligramos de un sólido amarillo claro, 5. LC: Rt=12.82 minutos, HRMS (ES+) C₆₂H₆₇N₁₃O₁₃S₆: Calculado: 1394.3384 [M + H]⁺; Encontrado: 1394.3356.

20

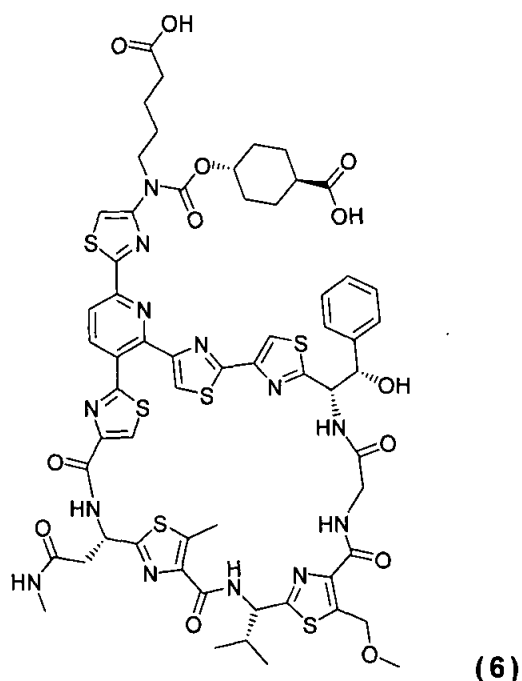
25

310

Ejemplo 4: Preparación del Diácido 6 del Cuadro A:

5

10



El compuesto 6 se prepara de acuerdo con el Ejemplo 1 y el Esquema 3.

15

Paso 1:

20

25

A una solución del XIII (1 gramo, 0.87 milimoles) en dioxano (80 mililitros), se le agrega el metil-éster del ácido trans-4-hidroxiciclohexan-carboxílico (0.46 gramos, 2.9 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a 80°C durante 4 horas. A la mezcla se le agrega SiO₂, y los solventes se concentran bajo presión reducida. El sólido se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea, eluyendo con el 10 por ciento de diclorometano/metanol, para proporcionar 530 miligramos (rendimiento del 47.7 por ciento) de un sólido amarillo, el uretano. MS m/z 1280 (M + H)+.

31

Paso 2:

A una solución del uretano (300 miligramos, 0.234 milimoles), y Cs_2CO_3 (267 miligramos, 0.820 milimoles) en N,N-dimetilformamida (2 mililitros), se le agrega 5-bromo-valerato de metilo (0.20 mililitros, 1.404 milimoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea, eluyendo con metanol/diclorometano (gradiente: del 0 al 10 por ciento), para proporcionar 270 miligramos (82.5 por ciento) de un sólido amarillo. MS m/z 1395 (M+H)+.

Paso 3:

A una solución del diéster (270 miligramos, 0.194 milimoles) en metanol (6.5 mililitros) y tetrahidrofurano (2.5 mililitros), se le agrega NaOH 3 N (0.65 miligramos, 1.94 milimoles), y la mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se neutraliza con NH_4Cl hasta un pH = 6-7. La reacción se concentra al vacío. El residuo se disuelve en N,N-dimetilformamida/ H_2O , se purifica mediante HPLC (elución en gradiente de MeCN/ H_2O , modificador de ácido trifluoroacético al 0.1 por ciento), y se liofiliza durante 12 horas, para proporcionar 98.5 miligramos (37.2 por ciento) de un sólido amarillo claro, 6. HRMS (ES+) $\text{C}_{60}\text{H}_{63}\text{N}_{13}\text{O}_{13}\text{S}_6$: Calculado: 1366.3071 [M + H]+; Encontrado: 1366.3009. LC/MS: m/z [M + 2H]+ 1367, Rt = 1.41 minutos (método 14). ^1H RMN: (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.132 (d,

1H), 8.707 (d, 1H), 8.681 (d, 1H), 8.604 (s, 1H), 8.465 (dd, 1H),
8.387 (d, 1H), 8.257 (s, 1H), 8.217 (d, 1H), 7.713 (s, 1H), 7.394
(m, 1H), 7.354 (s, 1H), 7.322 (d, 2H), 7.285 (t, 2H), 7.235 (t, 1H),
6.175 (b, 1H), 5.294 (m, 1H), 5.239 (t, 1H), 5.213 (dd, 1H), 5.007
5 (d, 1H), 4.983 (d, 2H), 4.666 (m, 1H), 4.287-3.796 (dd, 2H), 3.982
(b, 2H), 3.392 (s, 3H), 2.794-1.285 (dd, 2H), 2.592 (s, 3H), 2.479
(d, 3H), 2.277 (t, 2H), 2.256 (m, 1H), 2.170 (m, 1H), 2.010-1.476
(m, 4H), 1.931-1.476 (m, 4H), 1.686 (m, 2H), 1.575 (m, 2H), 0.885
(d, 3H), 0.848 (d, 3H).

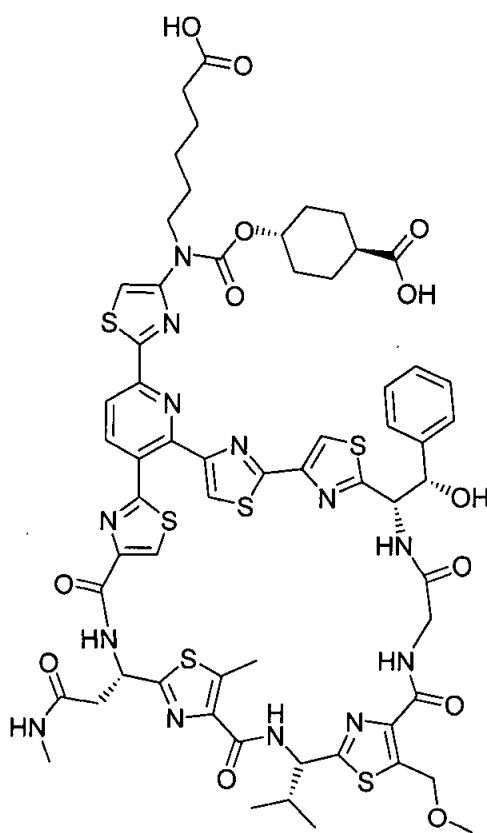
10

Ejemplo 5, Preparación del Diácido 7 del Cuadro A:

15

20

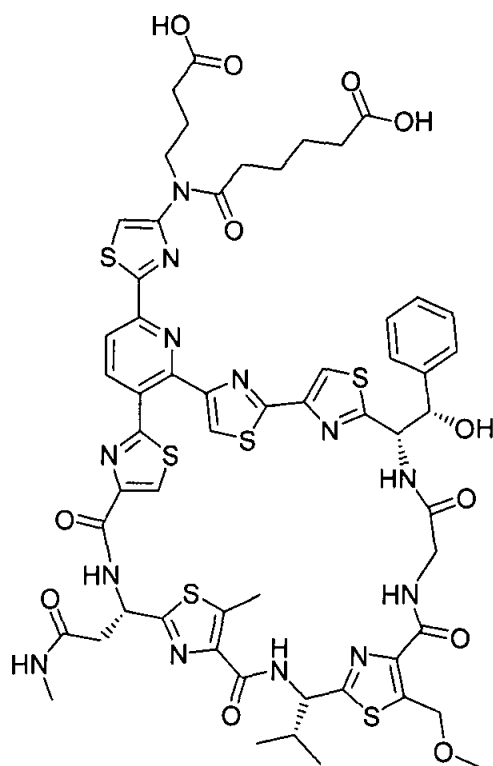
25



(7)

El compuesto 7 se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. LC/MS: m/z $[M + 2H]^+$ 1381, R_t = 1.43 minutos (método 14).

5 **Ejemplo 6, Preparación del Diácido 8 del Cuadro A:**



(8)

20 El compuesto 8 se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 8. LC/MS: m/z $[M + H]^+$ 1310, R_t = 1.2 minutos (método 5). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 0.78 - 0.94 (m, 6H) 1.22 - 1.32 (br, 1H), 1.40-1.60 (br, 4H), 1.70-1.85 (br, 2H), 2.10-2.37 (m, 7H), 2.48 (s, 3H), 2.59 (s, 3H),
25 2.65-2.78 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.69-3.85 (m, 3H), 4.21-4.35 (m,

1H), 4.96-5.03 (br, 3H), 5.17-5.35 (m, 3H), 6.00-6.12 (br, 1H), 7.22-7.44 (m, 7H), 7.96 (s, 1H), 8.20-8.31 (m, 2H), 8.36-8.43 (m, 1H), 8.43-8.51 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.64-8.76 (m, 2H), 9.05 (d, J = 7.71Hz, 1H), 11.87-12.22 (br, 2H).

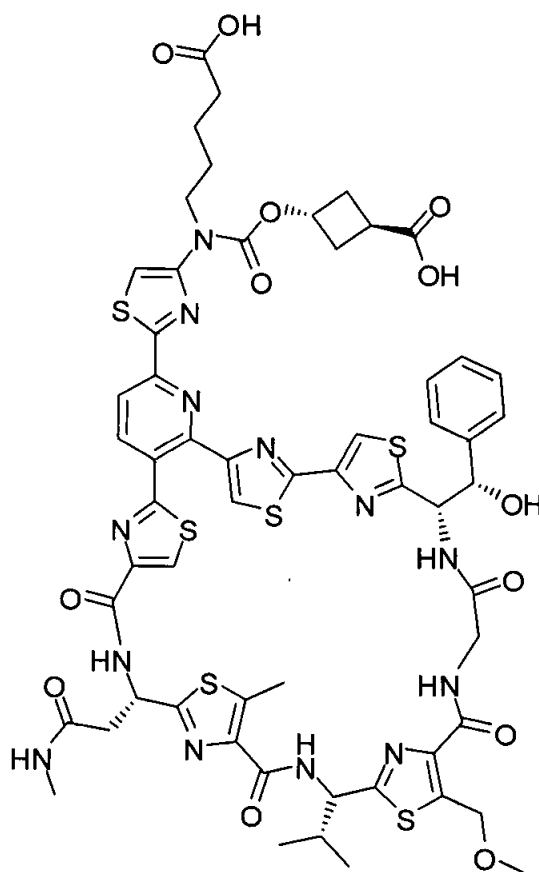
5

Ejemplo 7, Preparación del Diácido 9 del Cuadro A:

10

15

20



(9)

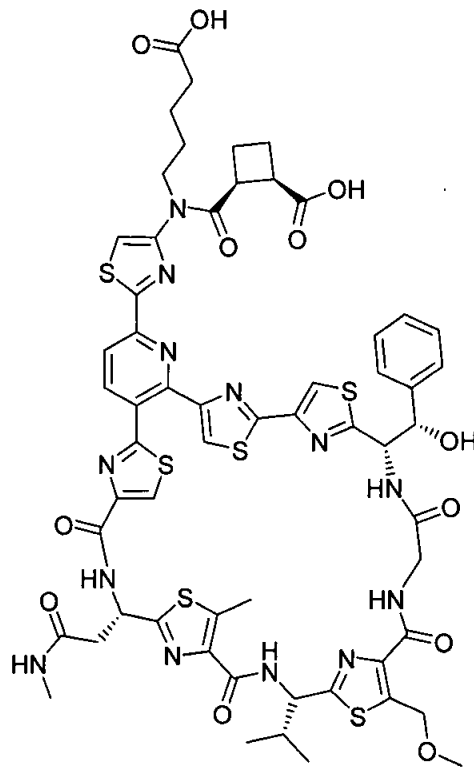
El compuesto 9 se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. LC/MS: m/z [M + H]⁺ 1338, Rt = 1.3 (método 5).

25

Ejemplo 8, Preparación del Diácido 10 del Cuadro A:

5

10

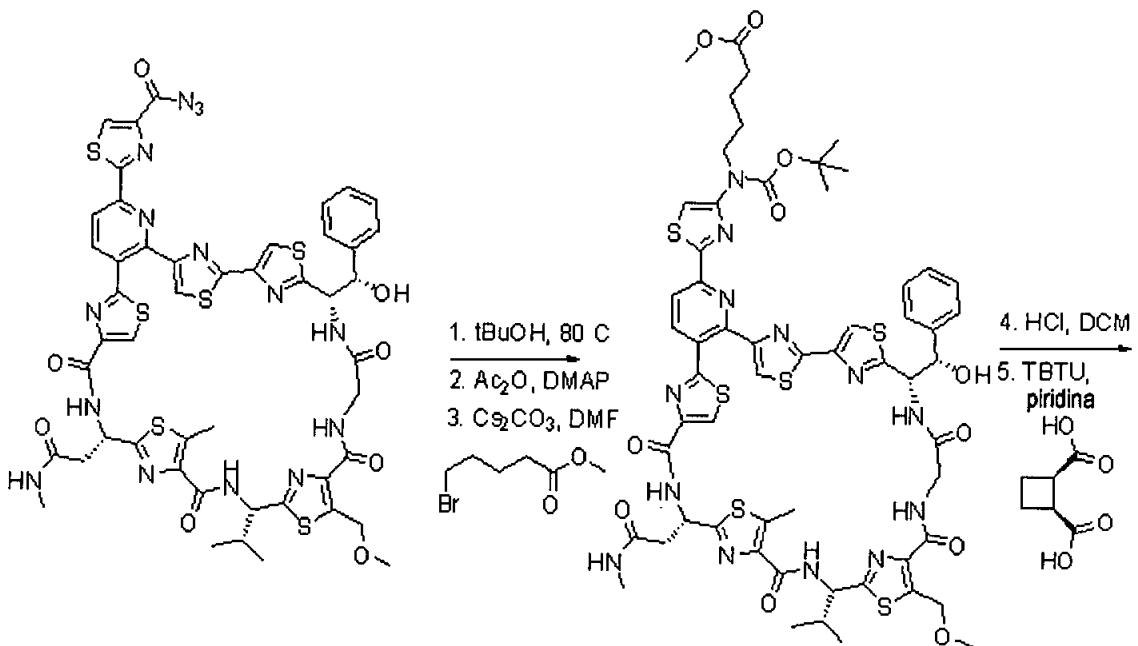


(10)

15

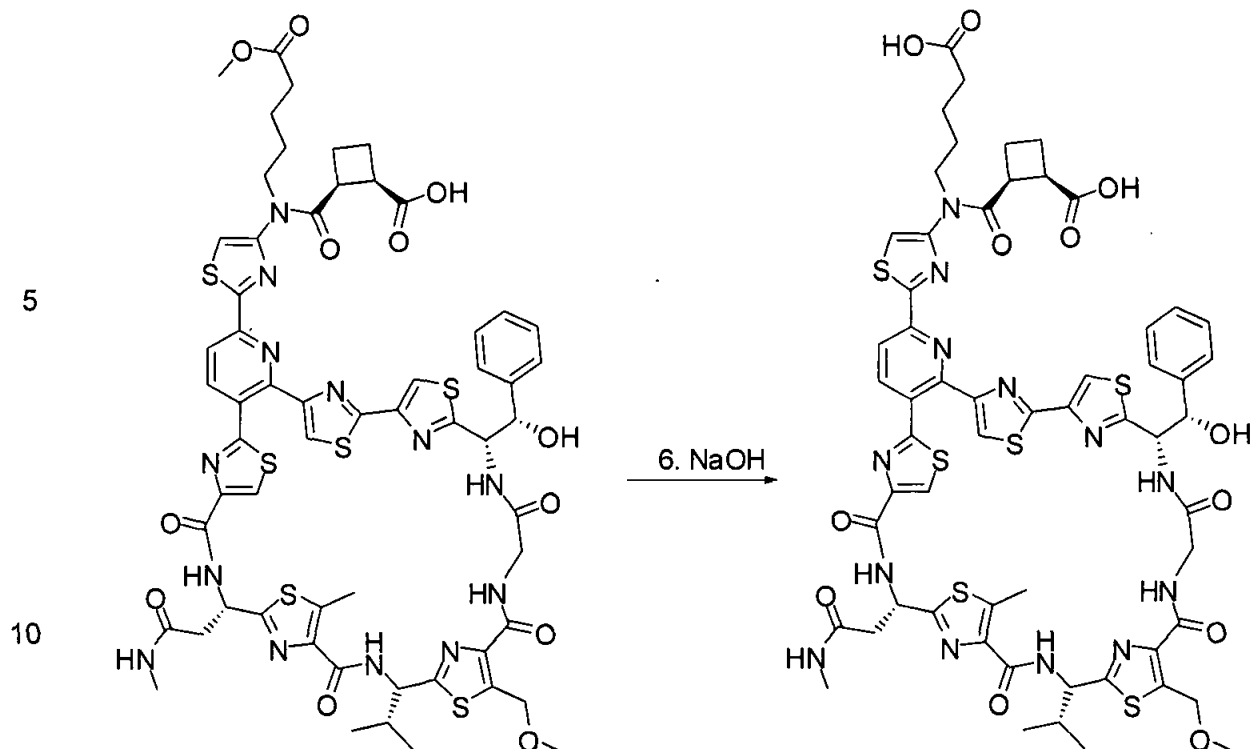
Esquema 4:

20



25

26



Paso 1:

15 Una suspensión de la acil-azida (XIII, 920 miligramos) se calienta (80°C) en t-BuOH (100 gramos). Después de 2 horas, se presenta la disolución completa, y después de 12 horas, se determina que la reacción está completa mediante LC/MS. La solución se concentra directamente sobre SiO₂, y se pasa por

20 cromatografía (elución en gradiente: del 50 al 70 por ciento de EtOAc/hexanos), la cual proporciona 600 miligramos de la bocamina, un sólido blanco. LC/MS: m/z [M+H]⁺1196, Rt = 1.72 minutos, (método 1).

Paso 2:

A una solución de la boc-amina (540 miligramos, 0.451 milimoles) en diclorometano (250 mililitros), se le agregan anhídrido acético (0.100 mililitros, 0.979 milimoles), piridina (1.0 mililitros, 12.4 milimoles), y DMAP (20 miligramos, 0.169 milimoles). La reacción se agita durante 3 horas, se concentra directamente sobre SiO₂, y se pasa por cromatografía (elución en gradiente: del 50 al 70 por ciento de EtOAc/hexanos), la cual proporciona 465 miligramos de acetato de boc-amina. LC/MS (método 1): Rt = 1.81 minutos, [M+H]⁺1238.

Paso 3:

A una solución del acetato de boc-amina (1 gramo, 0.836 milimoles) en N,N-dimetilformamida (10 mililitros), se le agrega carbonato de cesio (exceso > 10 veces). La reacción se agita durante 12 horas y se concentra sobre SiO₂. El material crudo se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 0 al 10 por ciento de metanol en diclorometano), para proporcionar 700 miligramos del producto alquilado (con el acetato removido).

Paso 4:

A una solución de la boc-amina alquilada (100 miligramos, 0.076 milimoles) en diclorometano (15 mililitros), se le agrega HCl (g) por medio de una corriente. Después de 10 minutos, se

...

318

determina que la reacción está completa mediante LC/MS, y la reacción se concentra 3 veces a partir de diclorometano.

Pasos 5-6:

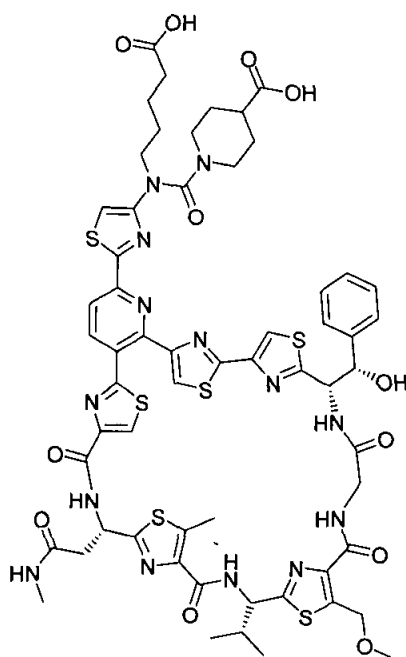
5 A una solución de la sal de amina en diclorometano (15 mililitros), se le agrega un exceso de TBTU (> 10 equivalentes) 50 microlitros de piridina, y 50 microlitros del diácido. La reacción se agita durante 12 horas, y se agregan NaOH (100 miligramos), 10 mililitros de MeOH, y 1 mililitro H₂O. La reacción se agita durante 10 24 horas, y se concentra y se purifica mediante HPLC (elución en gradiente, del 20 al 40 por ciento de MeCN en H₂O + isopropanol al 5 por ciento). LC/MS: m/z [M + H]⁺ 1322, Rt = 1.2 (método 10).

Ejemplo 9, Preparación del Diácido 21 del Cuadro A:

15

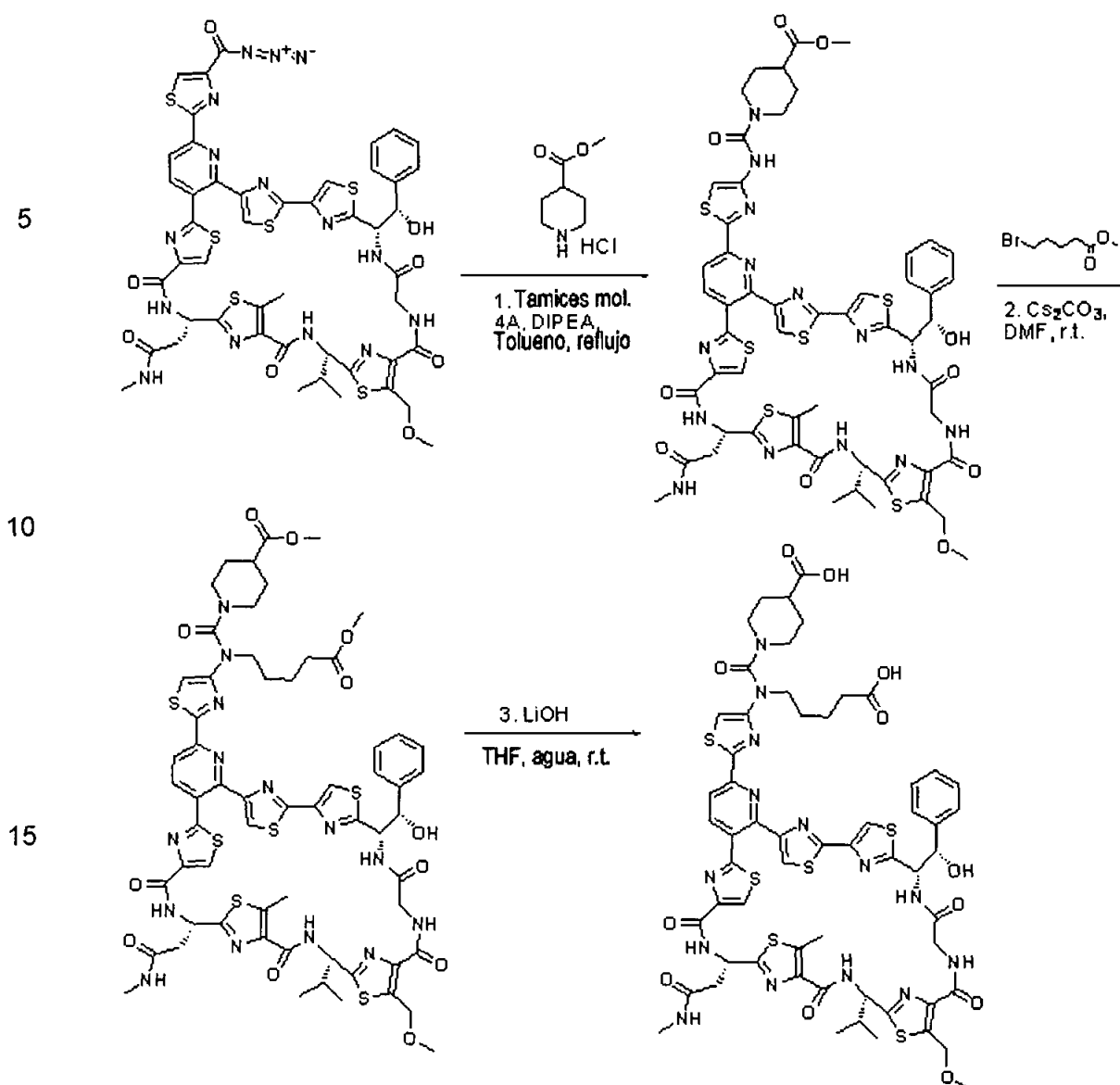
20

25



(21)

3/9

Esquema 5:**Paso 1:**

A una solución de la azida (100 miligramos, 0.087 milimoles) en tolueno (5 mililitros), se le agrega clorhidrato de isonipecotinato de metilo (17.2 miligramos, 0.096 milimoles), y tamices moleculares, a temperatura ambiente. La mezcla entonces se calienta a 70°C, y se agita durante 12 horas. La reacción se

320

enfria a temperatura ambiente, se concentra, y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 0 al 10 por ciento de MeOH/DCM), la cual proporciona 90 miligramos del metil-éster. LC/MS: m/z [M+H]⁺ 1265.6, Rt = 1.49 minutos (método 10).

Paso 2:

A una solución del metil-éster (60 miligramos, 0.047 milimoles) en N,N-dimetilformamida (2 mililitros), se le agrega bromo-valerato de metilo (28 miligramos, 0.142 milimoles), y carbonato de cesio (46 miligramos, 0.142 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 días. Se agrega agua para apagar la reacción, y la fase acuosa se extrae con 5 por ciento de metanol/diclorometano tres veces. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, se concentran y se purifican mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 0 al 10 por ciento de MeOH/DCM), la cual proporciona 20 miligramos del dimetil-éster. LC/MS: m/z [M+2H]²⁺ 691, Rt = 1.58 minutos (método 10).

Paso 3:

A una solución del dimetil-éster (20 miligramos, 0.015 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros) / agua (0.4 mililitros), se le agrega LiOH (0.6 mililitros, 0.06 milimoles, 0.1 M). La

5

10



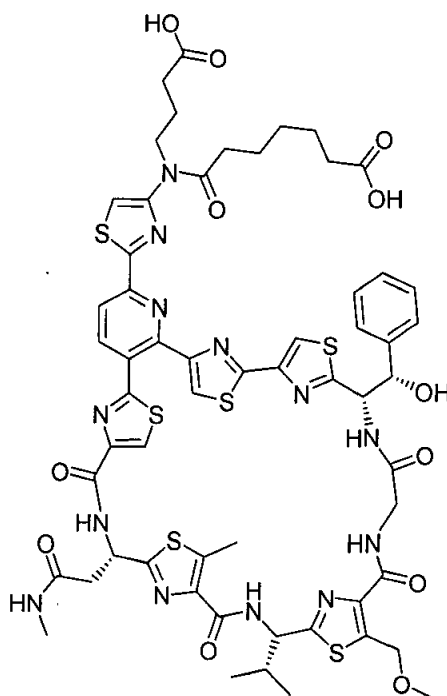
20

25

22

1353, $R_t = 1.3$ minutos (método 10). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6)
 δ ppm 0.73 (d, $J = 13.14\text{Hz}$, 1H), 0.87 (dd, $J = 12.38, 6.82\text{Hz}$, 6H),
1.28 - 1.57 (m, 8H), 1.88 (d, $J = 11.87\text{Hz}$, 1H), 2.12 - 2.23 (m, 1H),
2.24 - 2.40 (m, 7H), 2.60 (s, 3H), 2.65 - 2.83 (m, 2H), 3.40 (s, 3H),
5 3.80 (dd, $J = 16.80, 3.92\text{Hz}$, 1H), 4.17 - 4.37 (m, 3H), 4.96 - 5.07
(m, 3H), 5.17 - 5.35 (m, 3H), 6.11 (br s, 1H), 7.19 - 7.35 (m, 5H),
7.37 (s, 1H), 7.38 - 7.47 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.08\text{Hz}$,
1H), 8.25 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 8.08\text{Hz}$, 1H), 8.42 - 8.49 (m, 1H),
10 8.60 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 8.34\text{Hz}$, 2H), 9.01 - 9.10 (m, 1H), 9.84 (s,
1H).

Ejemplo 11, Preparación del Diácido 12 del Cuadro A:



(12)

El compuesto 12 se prepara de acuerdo con los

procedimientos descritos en el Ejemplo 8. LC/MS: m/z $[M+2H]^+$ 1325, R_t = 1.3 minutos (método 10).

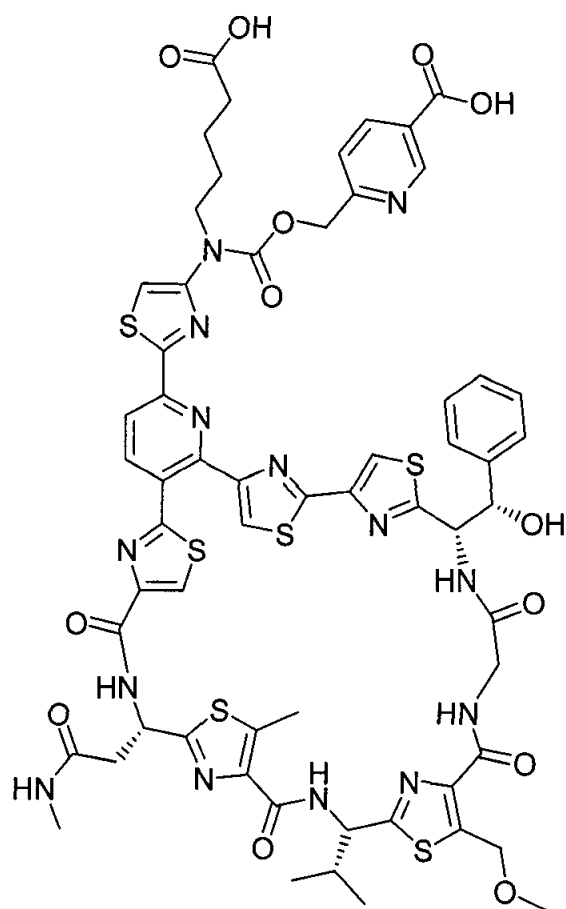
Ejemplo 12, Preparación del Diácido 13 del Cuadro A:

5

10

15

20



(13)

El compuesto 13 se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. LC/MS: m/z $[M+H]^+$ 1375, R_t = 0.64 minutos (método 10).

25

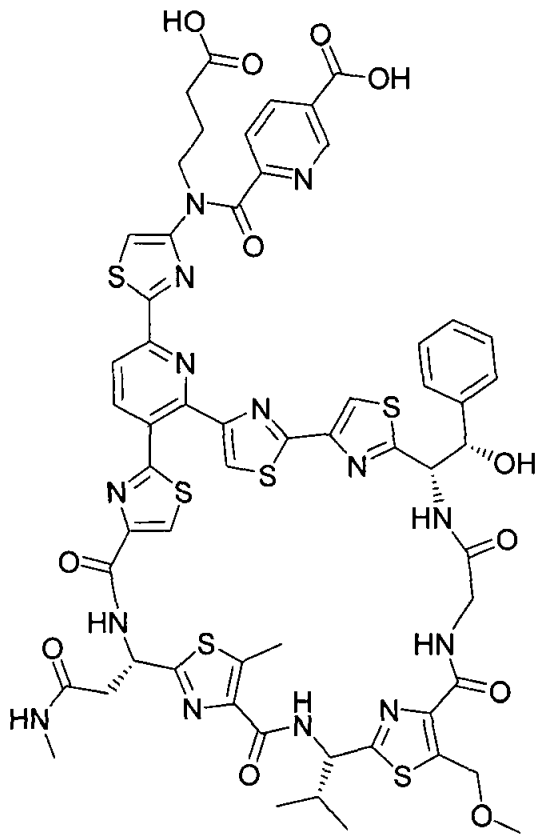
324

Ejemplo 13, Preparación del Diácido 14 del Cuadro A:

5

10

15



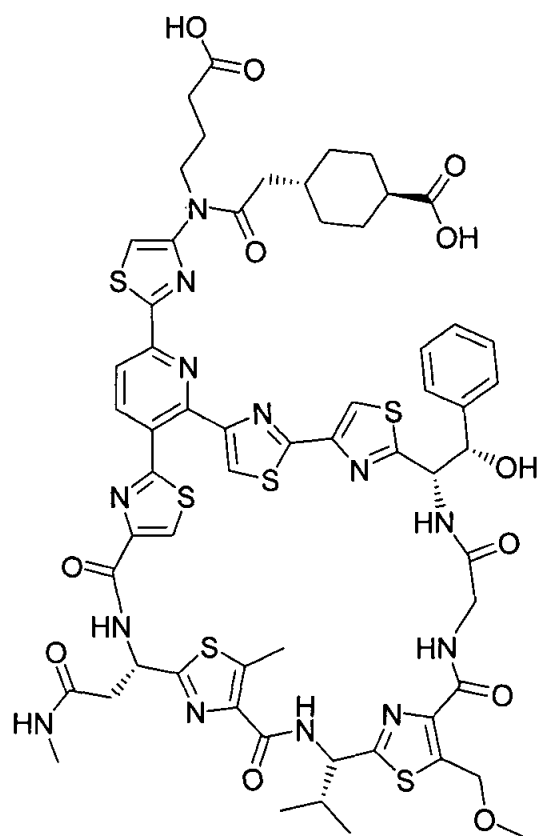
(14)

20

25

El compuesto 14 se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 8. LC/MS: m/z [M+2H]⁺ 1332, Rt = 1.18 minutos (método 10).

5



15

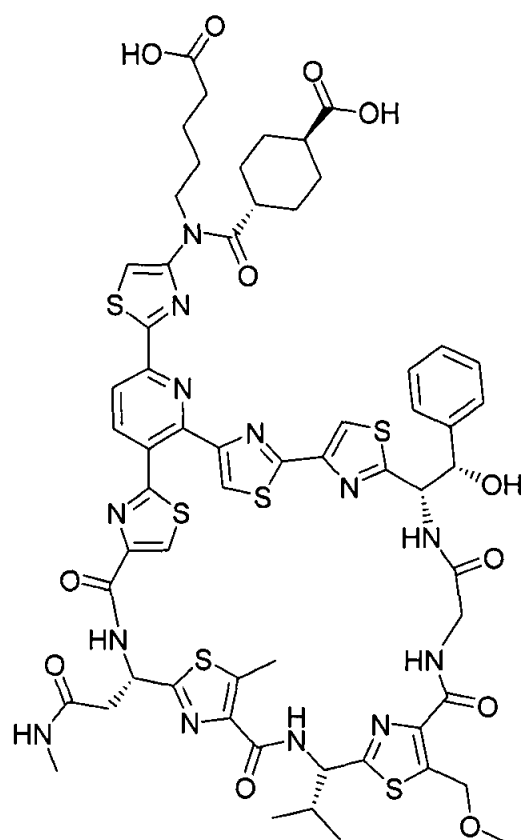
20

**Ejemplo 15, Preparación del Diácido 16 del Cuadro A:**

5

10

15

**(16)**

20

El compuesto 16 se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 8. LC/MS: m/z $[M+2H]^+$ 1351, R_t = 1.22 minutos (método 10).

25

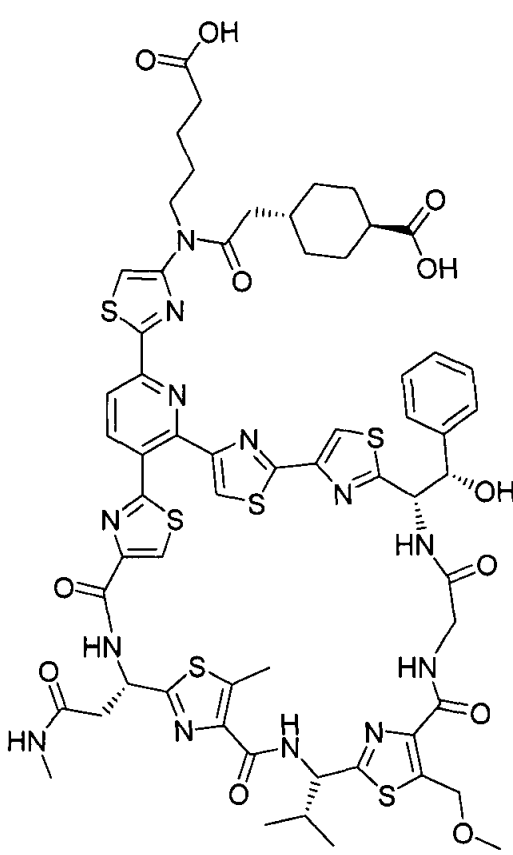
322

Ejemplo 16, Preparación del Diácido 17 del Cuadro A:

5

10

15



(17)

20

El compuesto 17 se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 8. LC/MS: m/z [M+2H]⁺ 1365, Rt = 1.31 minutos (método 10).

25

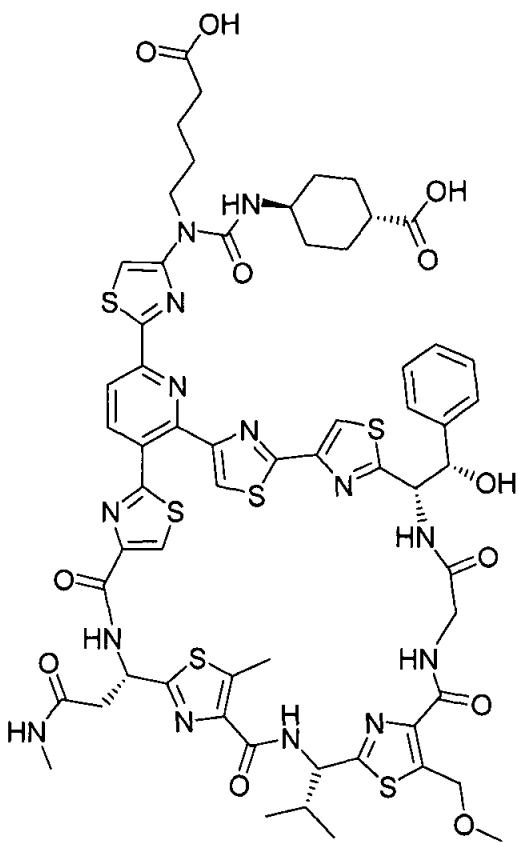
328

Ejemplo 17, Preparación del Diácido 18 del Cuadro A:

5

10

15



(18)

20

25

El compuesto 18 se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 9. LC/MS: m/z [M+2H]⁺ 1366, Rt = 1.48 minutos (método 10).

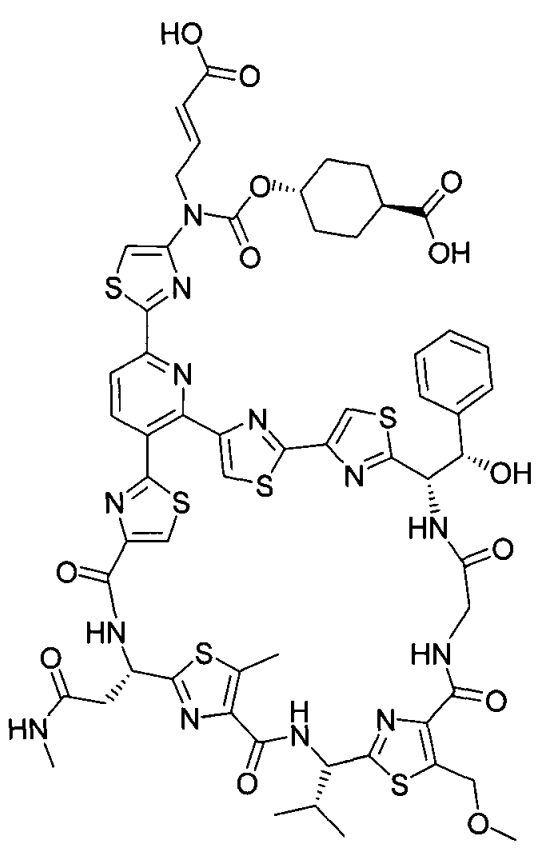
32d

Ejemplo 18, Preparación del Diácido 19 del Cuadro A:

5

10

15



(19)

20

25

El compuesto 19 se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. LC/MS: m/z [M+H]⁺ 1350, Rt = 1.3 minutos (método 5).

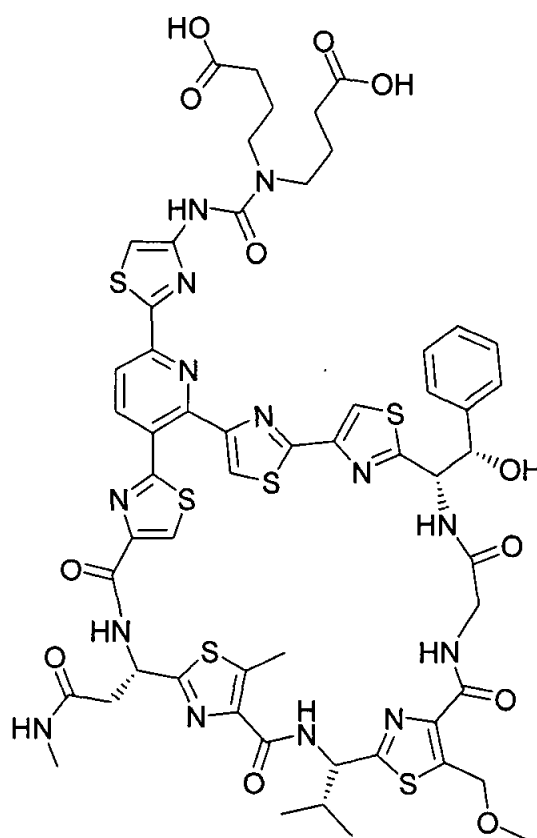
5



15

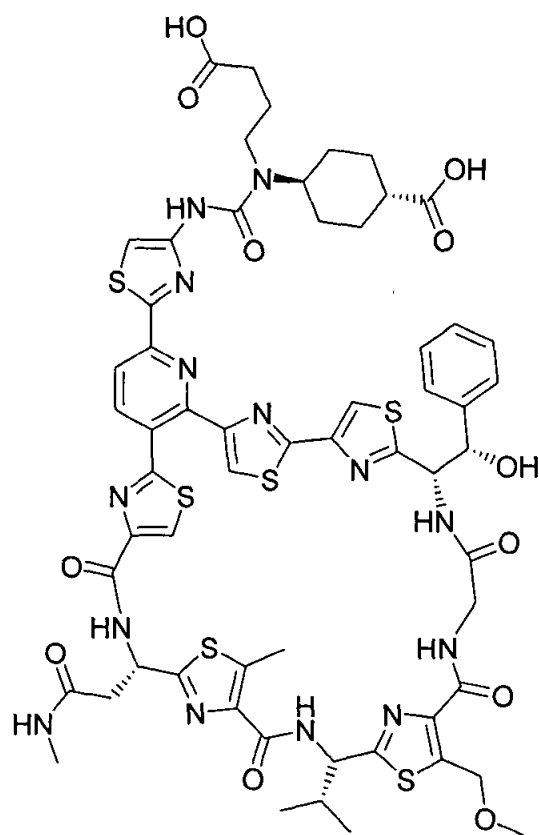
20

31

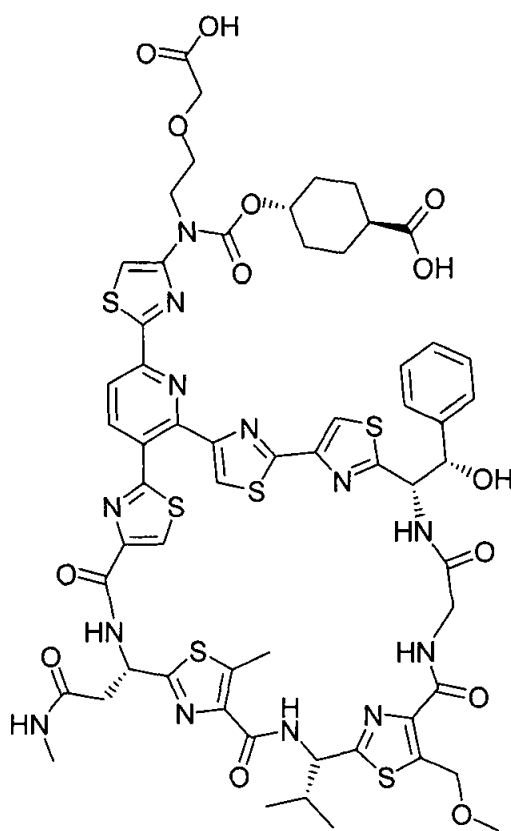
Ejemplo 20, Preparación del Diácido 22 del Cuadro A:**(22)**

El compuesto 22 se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 9. LC/MS: m/z $[M+2H]^{2+}$ 656, R_t = 1.34 minutos (método 10).

23

Ejemplo 21, Preparación del Diácido 23 del Cuadro A:**(23)**

El compuesto 23 se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 9. LC/MS: m/z $[M+2H]^+$ 1352, R_t = 1.47 minutos (método 10).

Ejemplo 22, Preparación del Diácido 24 del Cuadro A:**(24)**

El compuesto 24 se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. LC/MS: m/z $[M+2H]^+$ 1368, R_t = 1.28 minutos (método 5). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 0.78-0.98 (m, 6H), 1.21-1.36 (br, 1H), 1.39-1.55 (br, 4H), 1.85-2.08 (br, 4H), 2.09-2.21 (m, 1H), 2.22-2.30 (br, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.68-2.76 (br, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.71-3.85 (m, 3H), 4.06 (s, 2H), 4.12-4.20 (br, 2H), 4.22-4.33 (m, 1H), 4.61-4.71 (br, 1H), 4.94-5.03 (m, 3H), 5.17-5.34 (m, 3H), 5.96-6.10 (br, 1H).

234

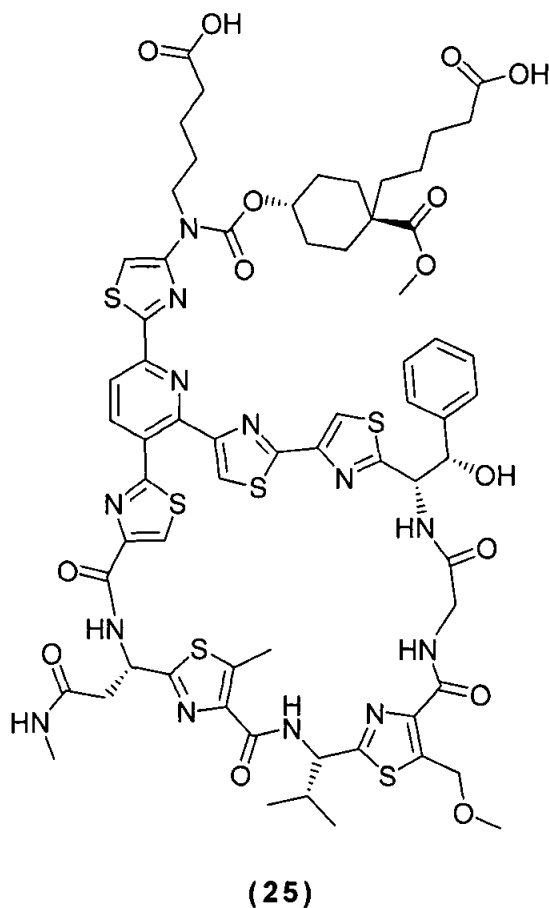
7.18-7.43 (m, 7H), 7.72 (s, 1H), 8.19-8.29 (m, 2H), 8.36-8.41 (m, 1H), 8.42-8.48 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.69 (t, J = 7.8, 7.8Hz, 2H), 9.04 (d, J = 7.70 Hz, 1H), 12.04-12.81 (br, 2H).

5 **Ejemplo 23, Preparación del Diácido 25 del Cuadro A:**

10

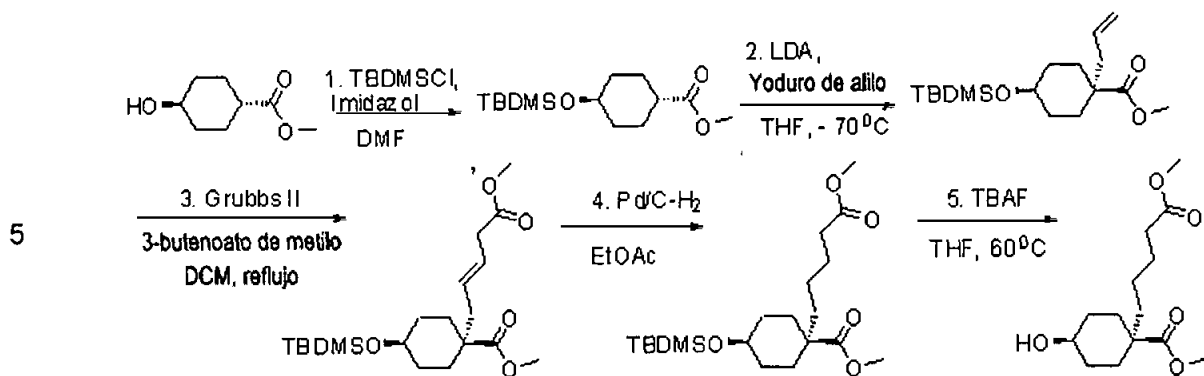
15

20



25

El compuesto 25 se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2, utilizando el alcohol preparado en el Esquema 6. LC/MS: m/z [M+H]⁺ 1480, Rt = 1.39 minutos (método 6).

Esquema 6:Paso 1:

10 El cloro-(1,1-dimetiletil)-dimetilsilano (1.10 gramos, 7.1 milimoles) se agrega en porciones durante 5 minutos a una solución del alcohol (1.0 gramos, 6.30 milimoles), imidazol (959 miligramos, 14.08 milimoles), y dimetilformamida (4.2 mililitros), y la mezcla se agita bajo una atmósfera de N₂ durante 3 horas. La

15 mezcla de reacción se vierte entonces en ácido cítrico al 10 por ciento (18 mililitros), y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan con agua, salmuera, y entonces se secan (Na₂SO₄), y se purifican mediante cromatografía por evaporación instantánea (eluyente: acetato de etilo/heptano, gradiente), para proporcionar el ter-butil-silil-éter (cuantitativo). ¹H

20 RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.61 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.85 (m, 4H), 1.50-1.20 (m, 4H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

Paso 2:

25 A una solución de LDA (367 microlitros, 0.734 milimoles, 2 M

236

en heptano/tetrahidrofurano/etil-benceno) en tetrahidrofurano (1 mililitro) enfriada a -70°C , se le agregan el ter-butil-silil-éter (100 miligramos, 0.367 milimoles) en tetrahidrofurano (1 mililitro). Después de 1 hora a -70°C , y yoduro de alilo (101 microlitros, 1.10 milimoles), y la solución se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante 2 horas. Se divide entonces entre cloruro de amonio y acetato de etilo. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (eluyente: acetato de etilo/heptano, gradiente), para proporcionar la olefina (100 miligramos, 87 por ciento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.70 (m, 1H), 4.98 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.58-1.10 (m, 7H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

15 Paso 3:

A una solución de Grubbs II (11 miligramos, 0.013 milimoles) en diclorometano (1.5 mililitros) se le agregan simultáneamente, mediante una jeringa, 3-butenato de metilo (139 microlitros, 1.29 milimoles), y la olefina (81 miligramos, 0.26 milimoles). La mezcla de reacción se calienta a 40°C y se agita durante 12 horas. El solvente se concentra y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (eluyente: acetato de etilo/heptano, gradiente), para proporcionar el diéster (75 miligramos, 75 por ciento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.50-5.35 (m, 2H), 3.64 (s, 6H), 3.50 (m, 1H), 3.00 (d, 2H), 2.15 (br, 4H), 1.80-1.10 (m, 6H),

0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

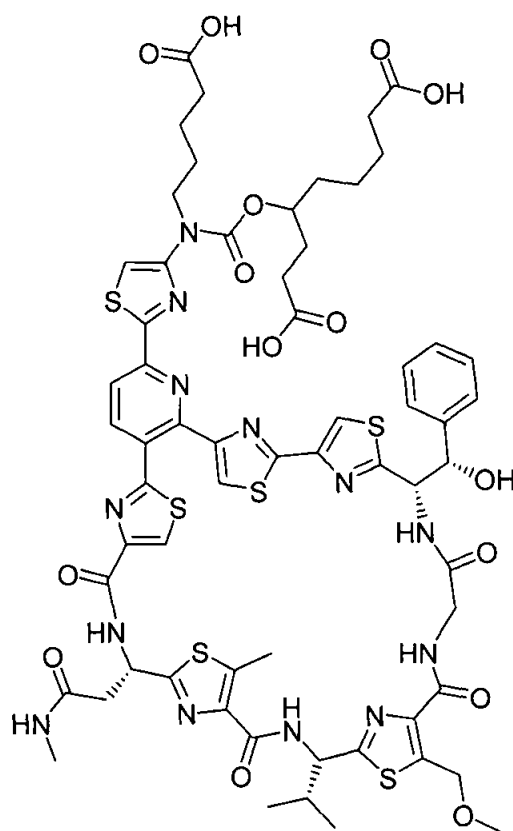
Paso 4:

A una solución del diéster (200 miligramos, 0.52 milimoles) en acetato de etilo (2.5 mililitros), se le agrega Pd/C (80 miligramos) bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se carga con H₂ (globo), y se agita durante 2 horas, después de lo cual, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite y se concentra, para proporcionar el diéster saturado (172 miligramos, 86 por ciento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.63 (d, 6H), 3.50 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.24 (t, 2H), 2.15 (d, 2H), 1.70-1.10 (m, 8H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

Paso 5:

A una solución del diéster saturado (172 miligramos, 0.45 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros), se le agrega TBAF (890 mililitros, 0.89 milimoles, solución 1M en tetrahidrofurano), y se calienta a 60°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentra entonces, y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (eluyente: acetato de etilo/heptano, gradiente), para proporcionar el alcohol (90 miligramos). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.62 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 2.18 (m, 4H), 1.8 (br, 2H), 1.80-1.10 (m, 10H).

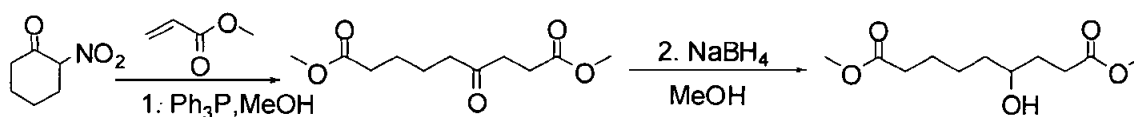
5



15

20

25



Paso 1:

A una solución de la 2-nitro-ciclohexanona (2.0 gramos, 18.97 milimoles) en metanol (28 mililitros), se le agrega acrilato de metilo (1.4 mililitros, 15.37 milimoles), y una cantidad catalítica de Ph_3P (10 por ciento). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas, se agrega una solución alcohólica (209 mililitros) de KOH (20.9 milimoles), y la solución se calienta a reflujo durante 8 horas. Después de enfriar a 0°C , se agrega lentamente una solución acuosa (209 mililitros) de KMnO_4 (16.70 milimoles), y MgSO_4 (20.95 milimoles), y después de que se termina la adición, la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente, y entonces se filtra a través de Celite. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se seca, se evapora, y el producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (eluyente: acetato de etilo/heptano, gradiente), para proporcionar 1.37 gramos de la cetona: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.48 (br, 2H), 2.33 (br, 2H), 1.63 (m, 4H).

20

Paso 2:

A una solución del dimetil-éster de cetona (500 miligramos, 2.17 milimoles) en metanol (11 mililitros), se le agrega NaBH_4 (41 miligramos, 1.08 milimoles) a 0°C . La temperatura de la reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos.

25

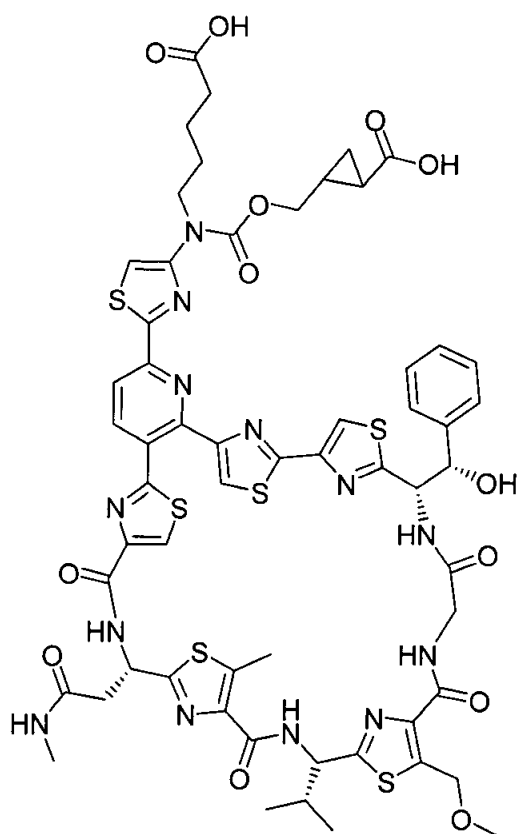
La TLC (EtOAc/heptano, 6:4) mostró una conversión completa. La mezcla de reacción se concentra y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (eluyente: EtOAc/heptano, gradiente), para proporcionar el alcohol (444 miligramos, 88 por ciento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.42 (m, 1H), 3.60 (s, 6H), 1.81 (m, 4H), 1.75-1.43 (m, 8H).

Ejemplo 25, Preparación del Diácido 27 del Cuadro A:

10

15

20



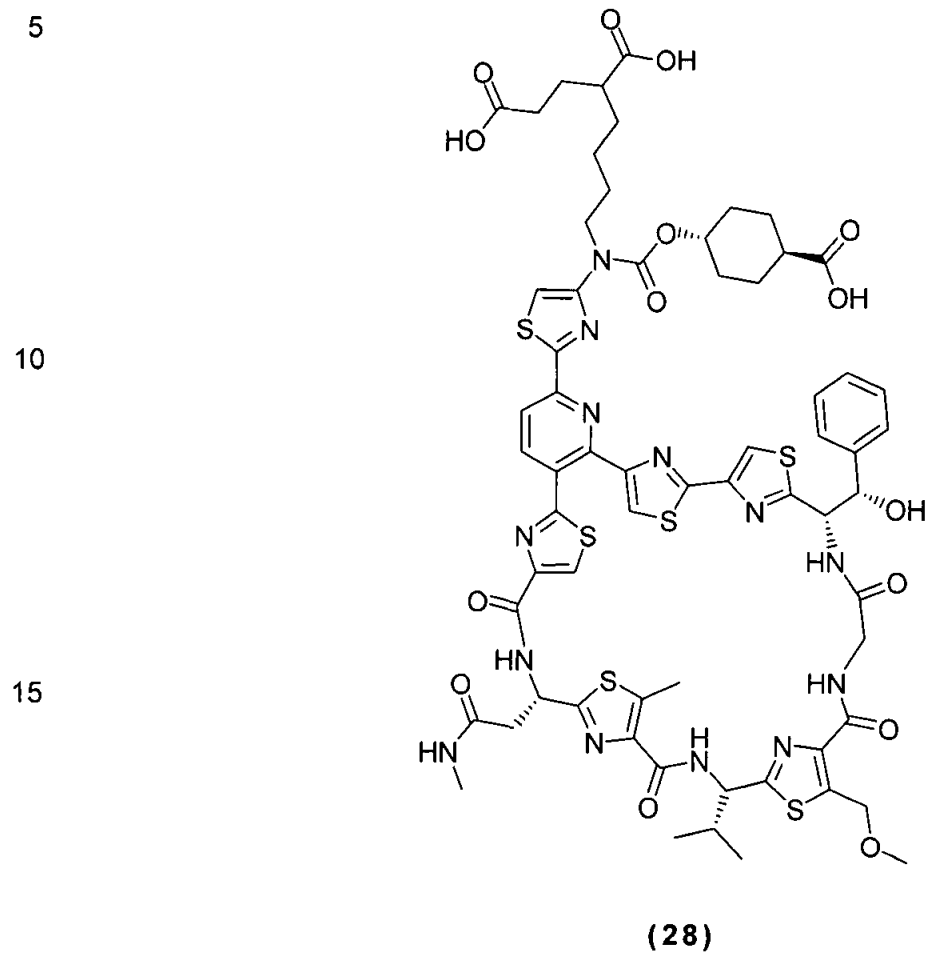
(27)

El compuesto 27 se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. LC/MS: m/z [M + 2H]⁺

1339, Rt = 1.28 minutos (método 5).

341

Ejemplo 26, Preparación del Triácido 28 del Cuadro A:



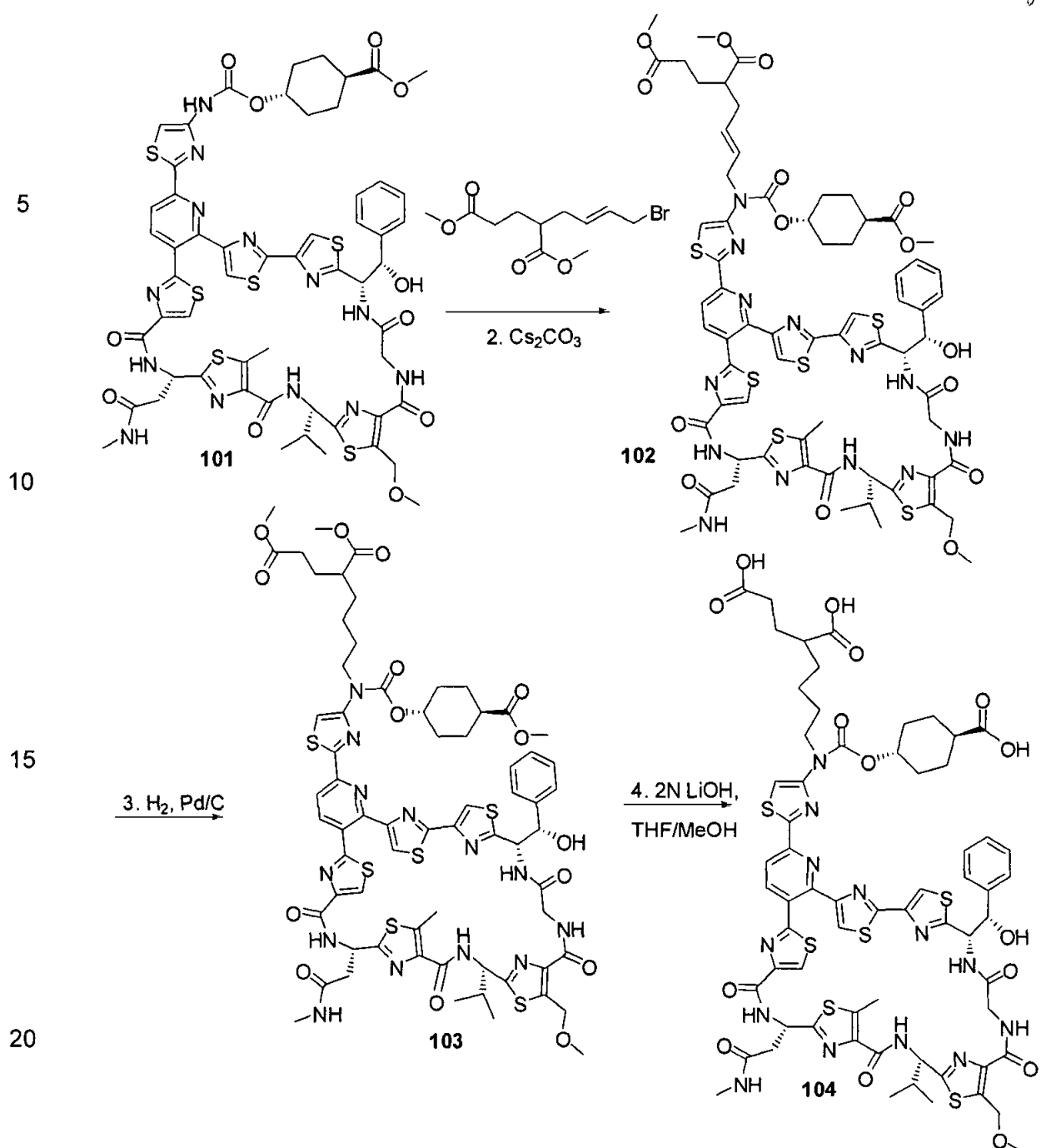
Paso 1:

A una solución de la diisopropilamina (3.46 mililitros, 24.54 milimoles) en tetrahidrofurano (110 mililitros), se le agrega n-BuLi (15.22 mililitros, 24.35 milimoles) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agita durante 15 minutos a 0°C. A esta solución a -78°C, se le agrega por goteo una solución de glutarato de dimetilo en tetrahidrofurano (9 mililitros), y la mezcla resultante se agita durante 5 minutos. Entonces se agrega una solución de 1,4-dibromobuteno en tetrahidrofurano (9 mililitros), y HMPA (9 mililitros) a -78°C, y se continúa la agitación durante 2 horas a -78°C. La reacción se apaga con 30 mililitros de una solución acuosa saturada de NH₄Cl. El tetrahidrofurano se remueve, y el material se extrae con diclorometano (50 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se concentran, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea, eluyendo con heptano/EtOAc, para proporcionar 600 miligramos del bromuro. LC/MS: m/z [M+H]⁺ 293, Rt = 1.12 minutos (método 5).

20

25

343

Esquema 9:**Paso 2:**

A una solución del 101 (416 miligramos, 0.325 milimoles), y
 25 Cs_2CO_3 (371 miligramos, 1.137 milimoles) en N,N-dimetilformamida

(4.2 mililitros), se le agrega el bromuro (616 miligramos, 2.094 milimoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas, se filtra (Cs_2CO_3), y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea, eluyendo con diclorometano/MeOH (gradiente: del 0 al 10 por ciento), para proporcionar 290 miligramos (60 por ciento) del 102 como un sólido amarillo. LC/MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1492, R_t = 1.73 minutos (método 5).

10 Paso 3:

A una solución del 102 (290 miligramos, 0.194 milimoles) en diclorometano (5 mililitros) y metanol (16 mililitros), se le agrega Pd/C al 10 por ciento (82 miligramos, 0.078 milimoles), se desgasifica y se hidrogena a 50 psi (3.5 kg/cm^2) durante 12 horas. La reacción se filtra, y se agregan Pd/C al 10 por ciento (82 miligramos, 0.078 milimoles) y formato de amonio (240 miligramos, 3.82 milimoles) adicionales. La reacción se agita a reflujo durante dos días, y se filtra y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea; luego se purifica mediante HPLC (elución en gradiente, MeCN/ H_2O , ácido trifluoroacético al 0.1 por ciento), para proporcionar 50 miligramos del 103. LC/MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1494, R_t = 1.75 minutos (método 5).

Paso 4:

25 A una solución del 103 (50 miligramos, 0.033 milimoles) en

5

15

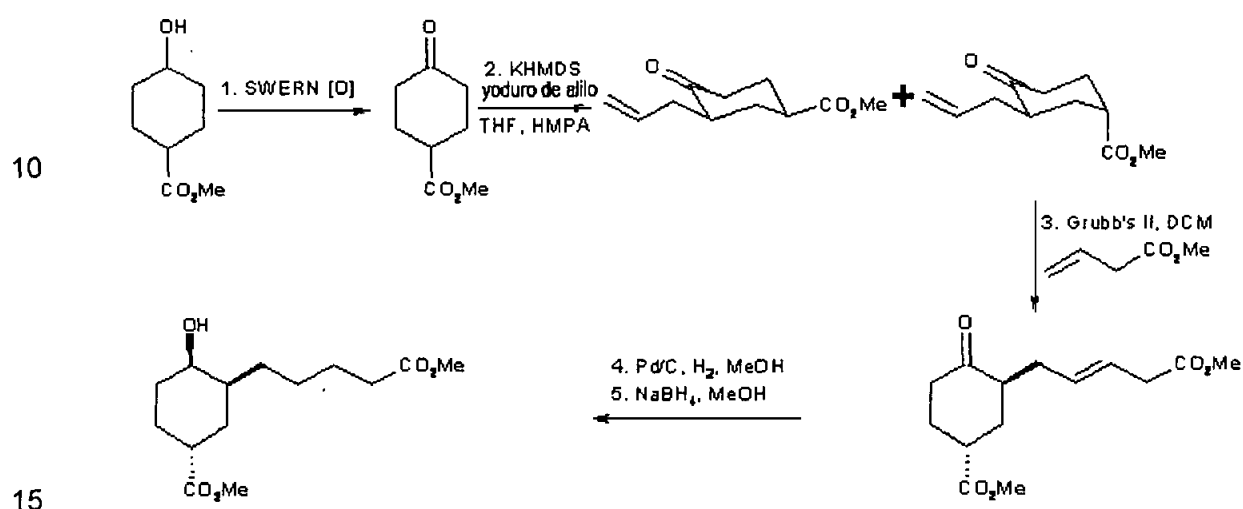


25

gub

El compuesto 29 se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2, utilizando el alcohol preparado en el Esquema 10. LC/MS: m/z $[M+H]^+$ 1466, R_t = 1.18 minutos (método 6).

5

Esquema 10:**Paso 1:**

A una solución del cloruro de oxalilo (2.92 mililitros, 33.4 milimoles) en diclorometano (139 mililitros) a -78°C , se le agrega sulfóxido de dimetilo (4.74 mililitros, 66.8 milimoles), y la mezcla se agita durante 30 minutos. Entonces se agrega una solución del alcohol (4.4 gramos, 27.8 milimoles) en diclorometano (5 mililitros), y la mezcla se agita durante 46 minutos adicionales. Finalmente, se agrega Et_3N (18.61 mililitros, 134 milimoles), y la solución blanca se deja agitándose a -78°C durante 30 minutos

20

25

antes de calentarse a 0°C durante 30 minutos. Se agrega NH_4Cl acuoso saturado para apagar la reacción, y la mezcla resultante se extrae con diclorometano (100 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO_4), se filtran, y se concentran, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 0 al 50 por ciento de EtOAc/heptano), proporcionando 4.1 gramos de la cetona. ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 3.85 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.64–2.57 (m, 2H), 2.52–2.44 (m, 2H), 2.37–2.32 (m, 2H), 2.20–2.10 (m, 2H).

Paso 2:

A una solución de la cetona (3.8 gramos, 24.3 milimoles) en tetrahidrofurano (57.9 mililitros) a -78°C , se le agrega HMPA (23.2 mililitros), seguido por KHMDs (51.1 mililitros, 25.5 milimoles, solución 0.5 M en tolueno), y la solución amarilla resultante se agita durante 30 minutos. Se agrega por goteo yoduro de alilo (2.45 mililitros, 26.8 milimoles), y la mezcla de reacción se deja agitándose a -78°C durante 30 minutos, antes de calentarse a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agrega NaHCO_3 acuoso saturado para apagar la reacción, y la mezcla resultante se extrae con EtOAc (100 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (MgSO_4), se filtran, y se concentran, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 0 al 50 por

ciento de EtOAc/heptano), proporcionando 3.3 gramos de la olefina, ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 5.81–5.70 (m, 1H), 5.11–5.02 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.84 (t, 4.8Hz, 1H), 2.61–2.30 (m, 6H), 2.07–1.93 (m, 2H), 1.73–1.66 (ddd, 13.8, 10.4, 4.7Hz, 1H), seguida por 5 985 miligramos del isómero: ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 5.81–5.73 (m, 1H), 5.07–5.02 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.82 (t, 4.8Hz, 1H), 2.61–2.30 (m, 6H), 2.09–1.81 (m, 2H), 1.61–1.50 (m, 1H).

Paso 3:

10 A una solución de la olefina (310 miligramos, 1.58 milimoles), y 3-butenato de metilo (843 microlitros, 7.90 milimoles) en diclorometano (10 mililitros) a reflujo, se le agrega una solución del II de Grubb (67 miligramos, 5 por ciento molar), y la mezcla roja resultante se agita durante 3 horas. El solvente se evapora, y 15 el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 0 al 50 por ciento de EtOAc/heptano), proporcionando 315 miligramos del diéster. ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 5.66–5.47 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.04 (d, 5.8Hz, 2H), 2.86 (qd, 4.6Hz, 1H), 2.60–2.30 (m, 6H), 20 2.13–1.88 (m, 2H), 1.74–1.60 (m, 1H).

Paso 4:

Una solución del diéster (260 miligramos, 0.97 milimoles) en EtOH (10 mililitros) se purga con N_2 , y se agrega Pd/C al 10 por 25 ciento (26 miligramos, 10 por ciento en peso/peso). La mezcla se

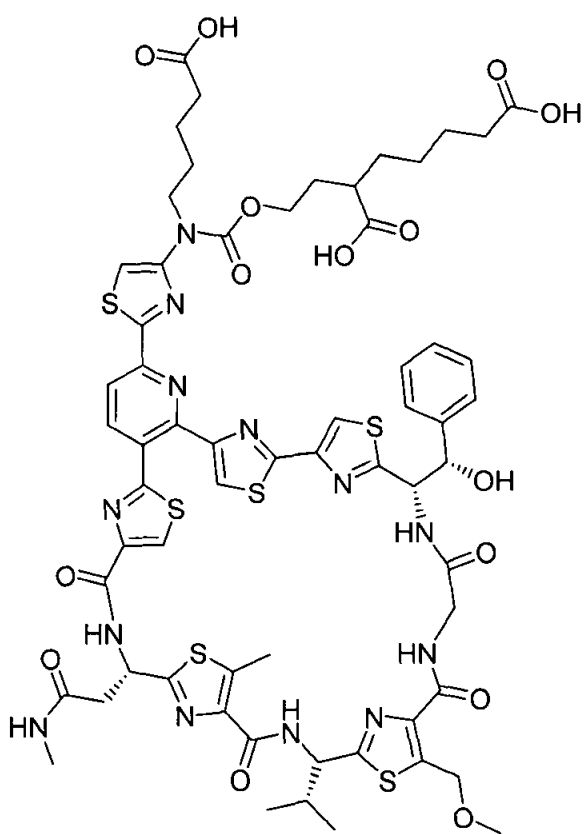
249

purga nuevamente con N_2 , seguido por H_2 , y entonces se mantiene bajo una atmósfera de H_2 (globo) durante 1 hora. La mezcla de reacción se purga con N_2 , se filtra a través de un cojín de Celite, y el filtrado se concentra para proporcionar 261 miligramos del diéster saturado, el cual se utiliza sin mayor purificación.

Paso 5:

A una solución del diéster saturado (261 miligramos, 0.97 milimoles) en metanol (10 mililitros) a $0^\circ C$, se le agrega $NaBH_4$ (18 miligramos, 0.49 milimoles), y la mezcla resultante se deja agitando durante 30 minutos. Se agrega NH_4Cl acuoso saturado para apagar la reacción, y la mezcla resultante se extrae con EtOAc (100 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan ($MgSO_4$), se filtran, y se concentran, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 0 al 50 por ciento de EtOAc/heptano), proporcionando 200 miligramos del alcohol. ^1H RMN (400 MHz; $CDCl_3$) δ 3.86–3.80 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.58 (t, 4.8Hz, 1H), 2.37–2.28 (m, 2H), 1.96–1.83 (m, 1H), 1.76–1.22 (m, 13H).

5



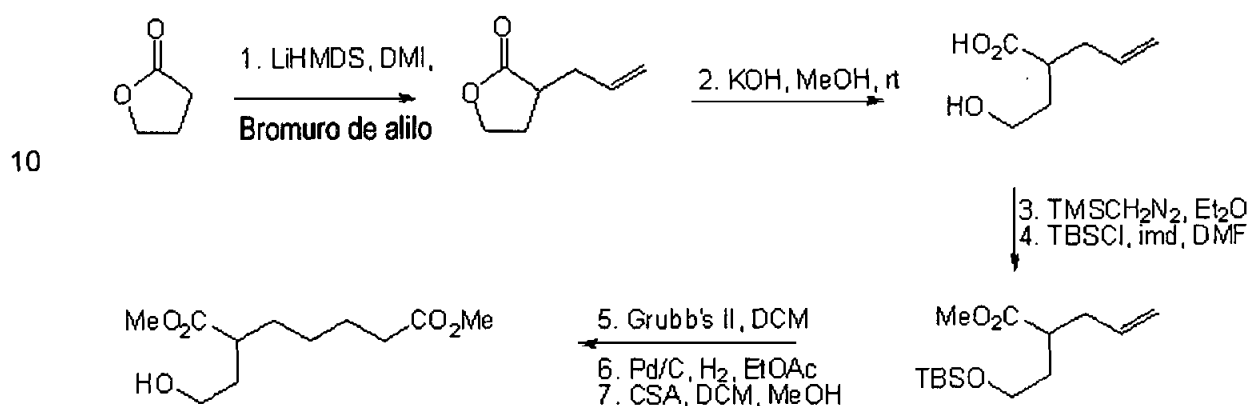
15

20

25

(s, 3H), 2.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.19–2.12 (m, 1H), 1.94–1.85 (m, 1H), 1.83–1.73 (m, 1H), 1.73–1.62 (m, 3H), 1.62–1.40 (m, 8H), 1.34–1.11 (m, 4H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

5

Esquema 11:**Paso 1:**

A una solución de la γ -butirolactona (10 gramos, 116 milimoles) en tetrahidrofurano (200 mililitros) a -78°C , se le agrega LiHMDS (122 mililitros, 122 milimoles, solución 1.0 M en tetrahidrofurano). Después de agitar durante 30 minutos, se agrega la 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (15.1 mililitros, 139 milimoles), seguida por bromuro de alilo (11.1 mililitros, 128 milimoles), y la mezcla resultante se deja agitándose durante 1 hora. Se agrega NH_4Cl acuoso saturado para apagar la reacción, y la mezcla resultante se extrae con EtOAc (100 mililitros, 3 veces).

20

25

Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (MgSO_4), se filtran, y se concentran, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 0 al 50 por ciento de EtOAc/heptano), proporcionando 14.6 gramos de la olefina.

Paso 2:

A una solución de la olefina (14.6 gramos, 116 milimoles) en metanol (100 mililitros) a temperatura ambiente, se le agrega KOH (13.0 gramos, 232 milimoles), y la mezcla resultante se agita durante 3 horas. El solvente se remueve a partir de la reacción, y el residuo se divide entre H_2O y Et_2O . Las capas se separan, y la fase acuosa se extrae con Et_2O (50 mililitros, 2 veces). La fase acuosa se acidifica entonces a un pH de 3 con HCl (1 M), y se extrae con EtOAc (100 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (MgSO_4), se filtran, y se concentran, proporcionando 16.6 gramo del ácido, el cual se utiliza sin mayor purificación.

Paso 3:

A una solución del ácido (16.6 gramos, 116 milimoles) en metanol (200 mililitros), y Et_2O (500 mililitros) a 0°C , se le agrega el (trimetilsilil)-diazometano (76 mililitros, 151 milimoles, solución 2.0 M en Et_2O , suficiente para mantener un color amarillo en la mezcla de reacción). El solvente se remueve a partir de la mezcla

de reacción, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 0 al 60 por ciento de EtOAc/heptano), proporcionando 18.3 gramos del éster.

5 Paso 4:

A una solución del éster (18.3 gramos, 116 milimoles) en N,N-dimetilformamida (150 mililitros) a temperatura ambiente, se le agrega imidazol (9.49 gramos, 139 milimoles), seguido por TBSCl (19.3 gramos, 128 milimoles), y la mezcla resultante se agita
10 durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluye con H₂O, se extrae con Et₂O (100 mililitros, 3 veces) y los extractos combinados se lavan con H₂O (100 mililitros, 2 veces), NaHCO₃ acuoso saturado, y salmuera, entonces se secan (MgSO₄), se filtran, y se concentran. El residuo se purifica mediante
15 cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 0 al 30 por ciento de EtOAc/heptano), proporcionando 30.6 gramos del ter-butil-silil-éter. ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 5.82–5.63 (m, 1H), 5.14–4.94 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.67–3.58 (m, 2H), 2.73–2.57 (m, 1H), 2.38–2.18 (m, 2H), 1.96–1.79 (m, 1H), 1.79–
20 1.58 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), –0.04 (s, 6H).

Paso 5:

La olefina se prepara de una manera idéntica a la descrita anteriormente para el Ejemplo 27, y se purifica mediante
25 cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente:

del 0 al 30 por ciento de EtOAc/heptano), proporcionando 420 miligramos. ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 5.65–5.43 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.66–3.54 (m, 2H), 3.04 (d, 6.6Hz, 2H), 2.68–2.57 (m, 1H), 2.41–2.21 (m, 2H), 1.94–1.81 (m, 1H), 1.74–1.51 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), –0.03 (s, 6H).

Paso 6:

El diéster saturado se prepara de una manera idéntica a la descrita anteriormente para el Ejemplo 27, y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 0 al 30 por ciento de EtOAc/heptano), proporcionando 340 miligramos. ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 3.67 (s, 6H), 3.65–3.54 (m, 2H), 2.59–2.48 (m, 1H), 2.30 (t, 7.5Hz, 2H), 1.92–1.80 (m, 1H), 1.71–1.43 (m, 3H), 1.39–1.19 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), –0.04 (s, 6H).

Paso 7:

A una solución del diéster saturado (289 miligramos, 0.83 milimoles) en diclorometano (8 mililitros), y metanol (8 mililitros) a -10°C , se le agrega CSA (213 miligramos, 0.92 milimoles), y la mezcla resultante se agita durante 1 hora. Se agrega NaHCO_3 acuoso saturado para apagar la reacción, y la mezcla resultante se extrae con diclorometano (20 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavan con NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera, se secan (MgSO_4), se filtran, y se concentran, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación

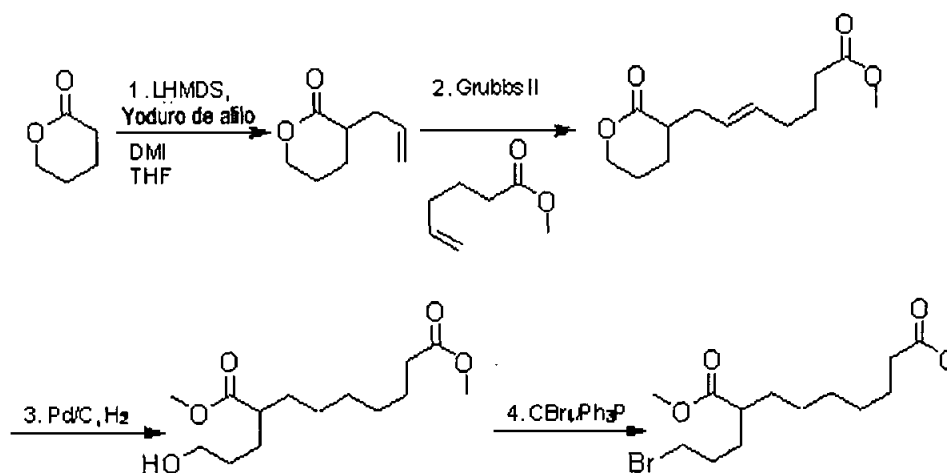
5

10



20

25

Esquema 12:**Paso 1:**

A una solución de la valerolactona (que contiene polímero al 25 por ciento, 5 gramos, 37.5 milimoles) en tetrahidrofurano (100 mililitros) a -78°C , se le agrega LHMDS (52.4 mililitros) durante 20 minutos. La solución se agita durante 0.5 horas, entonces se agregan 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (6.84 gramos, 59.9 milimoles), y yoduro de alilo (5.02 mililitros, 54.9 milimoles), y la reacción se agita durante 1 hora. La reacción se apaga con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 mililitros). La mezcla se extrae con EtOAc (250 mililitros), se lava con NaHCO_3 saturado, y salmuera. La capa de EtOAc se concentra, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea, eluyendo con heptano/EtOAc, para proporcionar 3.4 gramos (rendimiento del 64.8 por ciento) de la olefina.

Paso 2:

A una solución de la olefina (1.1 gramos, 7.854 milimoles), y el metil-éster del ácido 5-hexenoico (5.03 gramos, 39.226 milimoles) en diclorometano (110 mililitros) a reflujo, se le agrega una solución de Grubbs II (332 miligramos, 0.392 milimoles) en diclorometano (11 mililitros), y la mezcla resultante se agita durante 1 hora a reflujo. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea, eluyendo con heptano/EtOAc, para proporcionar 1.227 gramos (rendimiento del 65 por ciento) de la lactona.

Paso 3:

La lactona (1.227 gramos, 5.11 milimoles), y Pd/C al 10 por ciento (0.893 gramos, 0.842 milimoles) se mezclan en metanol (60 mililitros). La reacción se desgasifica y se hidrogena durante 2 horas. La TLC mostró la desaparición del material de partida. La reacción se filtra y se concentra para proporcionar 1.2 gramos del alcohol de diéster crudo.

Paso 4:

El alcohol de diéster (300 miligramos, 1.093 milimoles), y Ph_3P (315 miligramos, 1.203 milimoles) se disuelven en CH_2Cl_2 (13 mililitros), y se enfría en un baño de hielo. Se agrega CBr_4 (363 miligramos, 1.083 milimoles) con agitación. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 12 horas. La

5

Ejemplo 30, Preparación del Triácido 32 del Cuadro A:



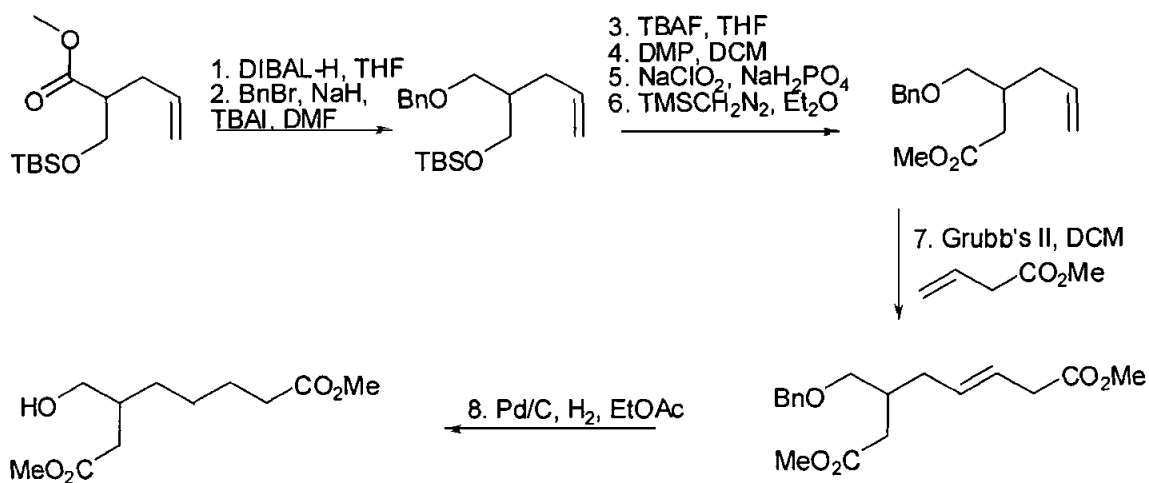
25

preparado en el Esquema 13. LC/MS: m/z $[M+H]^+$ 1426, R_t = 1.05 minutos (método 6).

Esquema 13:

5

10



15 Paso 1:

A una solución del éster (1.0 gramos, 3.7 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros) a -10°C , se le agrega por goteo DIBAL-H (8.44 mililitros, 8.4 milimoles, solución 1.0 M en Hexanos), y la mezcla resultante se agita durante 1 hora. Se agregan metanol (10 mililitros), Sal de Rochelle (100 mililitros), y EtOAc (100 mililitros), y la bifase se agita vigorosamente durante 3 horas. Las capas se separan, y la fase acuosa se extrae con EtOAc (100 mililitros, 3 veces). Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan (MgSO_4), se filtran, y se concentran, proporcionando 895 miligramos del alcohol, el cual se utiliza sin

mayor purificación. ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 5.86–5.71 (m, 1H), 5.09–4.98 (m, 2H), 3.78 (ddd, 10.4, 6.2, 4.0 Hz, 1H), 3.71–3.57 (m, 2H), 3.52–3.43 (m, 1H), 3.11–2.82 (br s, 1H), 2.18–1.97 (m, 2H), 1.82–1.63 (m, 2H), 1.59–1.47 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

5

Paso 2:

A una solución del alcohol (895 miligramos, 3.7 milimoles) en N,N-dimetilformamida (12 mililitros) a temperatura ambiente, se le agrega NaH (220 miligramos, 5.5 milimoles). Después de agitar
10 durante 30 minutos, se agregan bromuro de bencilo (524 microlitros, 4.4 milimoles), y yoduro de tetrabutilamonio (678 miligramos, 1.8 milimoles), y la mezcla resultante se deja agitándose durante 12 horas. Se agrega NH_4Cl acuoso saturado para apagar la reacción, y la mezcla resultante se diluye con
15 EtOAc (100 mililitros). Las capas se separan, y la fase orgánica se lava con H_2O (30 mililitros, 3 veces), salmuera, luego se seca (MgSO_4), se filtra, y se concentra, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 0 al 30 por ciento de EtOAc/heptano),
20 proporcionando 1.22 gramos del bencil-éter. ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 7.43–7.24 (m, 5H), 5.86–5.70 (m, 1H), 5.11–4.96 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.73–3.61 (m, 1H), 3.61–3.45 (m, 1H), 3.45–3.34 (m, 1H), 2.28–2.00 (m, 2H), 1.95–1.83 (m, 1H), 1.77–1.49 (m, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

25

Paso 3:

A una solución del bencil-éter (1.32 gramos, 4.0 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros) a 0°C, se le agrega TBAF (5.92 mililitros, 5.9 milimoles, solución 1.0 M en tetrahidrofurano), y la
5 mezcla resultante se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante 2 horas. Se agrega NH₄Cl acuoso saturado para apagar la reacción, y la mezcla resultante se diluye con EtOAc (50 mililitros). Las capas se separan, y la fase acuosa se extrae con EtOAc (30 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados
10 se lavan con salmuera, entonces se secan (MgSO₄), se filtran, y se concentran, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 0 al 80 por ciento de EtOAc/heptano), proporcionando 865 miligramos del alcohol. ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 7.41–7.24 (m, 5H), 5.84–5.68 (m, 1H), 5.09–4.94 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.76–3.58 (m, 2H), 3.49 (dd, 9.2, 7.2Hz, 1H), 3.37 (dd, 9.2, 7.2Hz, 1H), 2.56 (br s, 1H),
15 2.21–2.01 (m, 2H), 1.98–1.84 (m, 1H), 1.79–1.65 (m, 1H), 1.65–1.52 (m, 1H).

20 Paso 4:

A una solución del alcohol (600 miligramos, 2.7 milimoles) en diclorometano (14 mililitros) a temperatura ambiente, se le agrega periodinano Dess-Martin (1.4 gramos, 3.3 milimoles), y la mezcla resultante se agita durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye
25 con Et₂O (50 mililitros), y se agrega una solución de Na₂S₂O₃ (5.5

gramos) en Na_2CO_3 acuoso saturado (10 mililitros), y la bifase se agita hasta quedar transparente. Las capas se separan, y la fase orgánica se lava con Na_2CO_3 acuoso saturado, salmuera, luego se seca (MgSO_4), se filtra, y se concentra, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 0 al 30 por ciento de EtOAc/heptano), proporcionando 535 miligramos del aldehído. ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 9.77 (s, 1H), 7.38–7.27 (m, 5H), 5.80–5.69 (m, 1H), 5.10–5.03 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.49 (dd, 9.2, 4.7Hz, 1H), 3.33 (dd, 9.2, 6.7Hz, 1H), 2.51–2.37 (m, 2H), 2.32–2.16 (m, 1H), 2.12–2.02 (m, 1H), 1.33–1.22 (m, 1H).

Paso 5:

A una solución del aldehído (535 miligramos, 2.5 milimoles), 2-metil-2-butenol (2.6 mililitros, 24.5 milimoles) en H_2O (6 mililitros), y ter-butanol (6 mililitros) a temperatura ambiente, se le agrega una solución de NaH_2PO_4 (1.47 gramos, 12.3 milimoles) en H_2O (500 microlitros), seguida por una solución de NaClO_2 (665 miligramos, 7.4 milimoles) en H_2O (500 microlitros). La mezcla resultante se deja agitándose durante 15 minutos, luego se agrega salmuera (10 mililitros), y la mezcla se extrae con CHCl_3 (15 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secan (Na_2SO_4), se filtran, y se concentran, proporcionando 574 miligramos del ácido, el cual se utiliza sin mayor purificación.



Paso 6:

El éster se prepara de una manera idéntica a la descrita anteriormente para el Ejemplo 28, y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 0 al 30 por ciento de EtOAc/heptano), proporcionando 470 miligramos. ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 7.37–7.26 (m, 5H), 5.81–5.70 (m, 1H), 5.09–5.01 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.46 (dd, 9.3 5.1Hz, 1H), 3.38 (dd, 9.3, 6.3Hz, 1H), 2.45–2.18 (m, 3H), 2.13–2.08 (m, 1H), 1.35–1.24 (m, 1H).

10

Paso 7:

El producto de metátesis de olefina se prepara de una manera idéntica a la descrita anteriormente para el Ejemplo 27, y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 0 al 30 por ciento de EtOAc/heptano), proporcionando 500 miligramos. ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 7.37–7.26 (m, 5H), 5.62–5.43 (m, 2H), 4.52–4.43 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.43 (dd, 9.2, 4.8Hz, 1H), 3.36 (dd, 9.2, 5.9Hz, 1H), 2.43–2.06 (m, 7H).

20

Paso 8:

El alcohol se prepara de una manera idéntica a la descrita anteriormente en el Ejemplo 27, y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 0 al 80 por ciento de EtOAc/heptano), proporcionando 200

25

5

10



20

25

A la suspensión del triéster (24 miligramos, 0.016 milimoles) en tolueno, se le agrega yoduro de magnesio (27 miligramos, 0.095 milimoles), y la mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentra y se vuelve a disolver

10

15



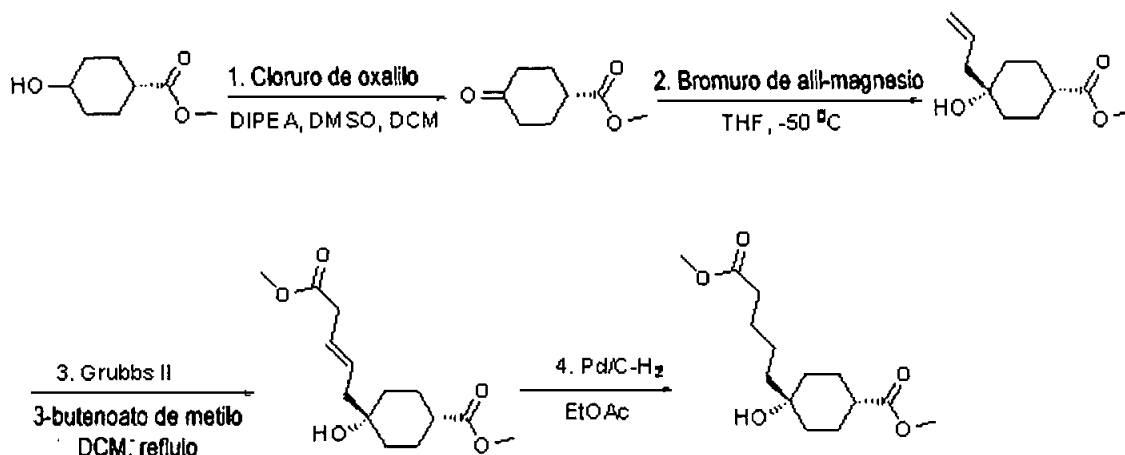
25

26

El compuesto 34 se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2, utilizando el alcohol preparado en el Esquema 14. LC/MS: m/z $[M+H]^+$ 1467, R_t = 1.45 minutos (método 6).

5

Esquema 14:



10

15

Paso 1:

A una solución del cloruro de oxalilo en diclorometano (120 mililitros) a -70°C , se le agrega sulfóxido de dimetilo (5.60 mililitros, 79 milimoles). Entonces a la mezcla se le agrega por goteo una solución del alcohol (5.0 gramos, 31.6 milimoles) en diclorometano (940 mililitros), dentro de 2 minutos. La mezcla se agita durante 15 minutos a -70°C . Después de la adición de $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$, se permite que la mezcla alcance la temperatura ambiente, y se vierte en agua (300 mililitros). La fase acuosa se extrae con diclorometano (30 mililitros). Los extractos combinados se secan

20

25

sobre Na_2SO_4 , se filtran, se concentran, y entonces se purifican mediante cromatografía por evaporación instantánea (eluyente: EtOAc/ heptano, gradiente), para proporcionar la cetona (2.8 gramos). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.80 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.15 (m, 2H).

Paso 2:

Una solución de la cetona (500 miligramos, 3.20 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros), se enfría a -50°C , se agrega bromuro de alil-magnesio (3.2 mililitros, 3.20 milimoles), y la reacción se agita durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le agrega NH_4Cl acuoso saturado, y el producto se extrae con acetato de etilo, se seca sobre Na_2SO_4 , y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (eluyente: EtOAc/heptano, gradiente), para proporcionar el alcohol (150 miligramos). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.89 (m, 1H), 5.19 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.29 (d, 2H), 1.74 (m, 3H), 1.51-1.40 (m, 3H).

Paso 3:

El diéster se sintetiza de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 27. Se obtienen 122 miligramos, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.67 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.17 (d, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.29 (d, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.69 (m, 3H), 1.47 (m, 2H).

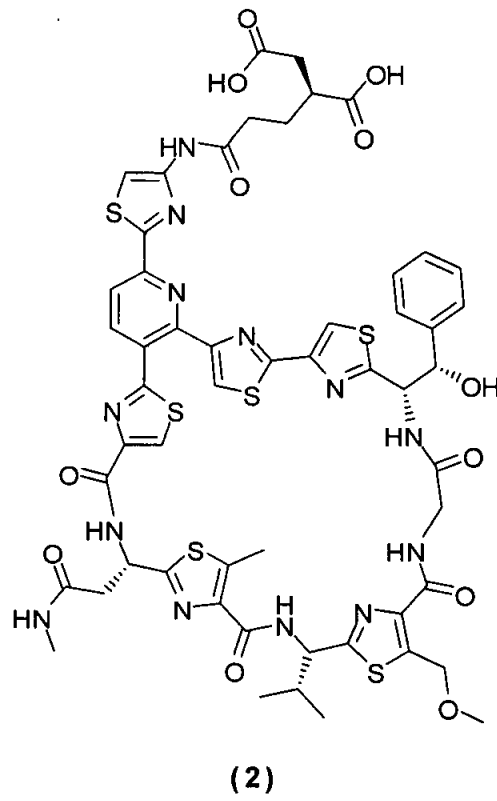
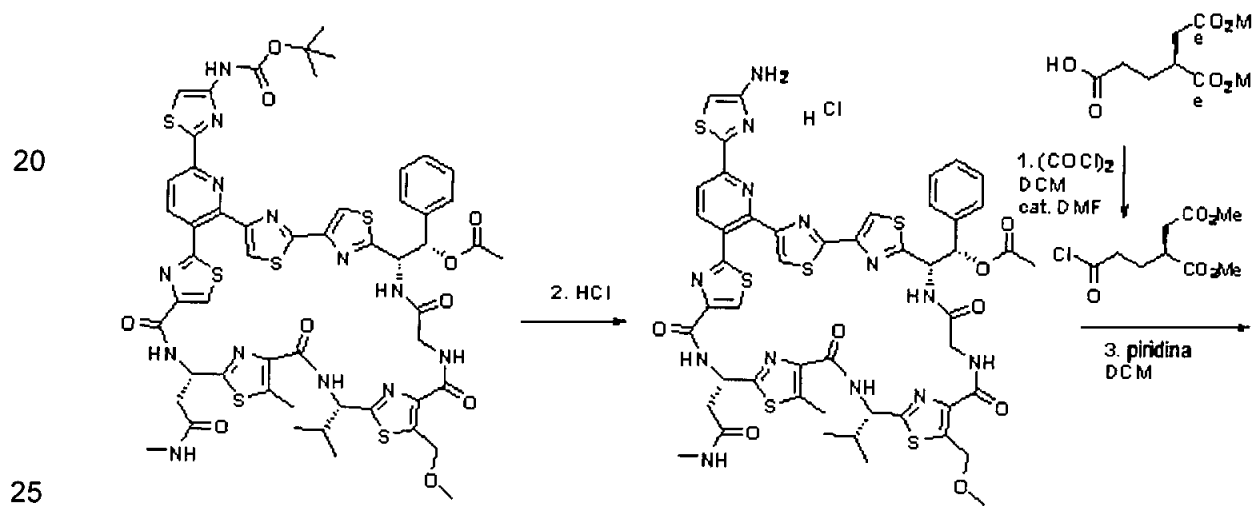
5

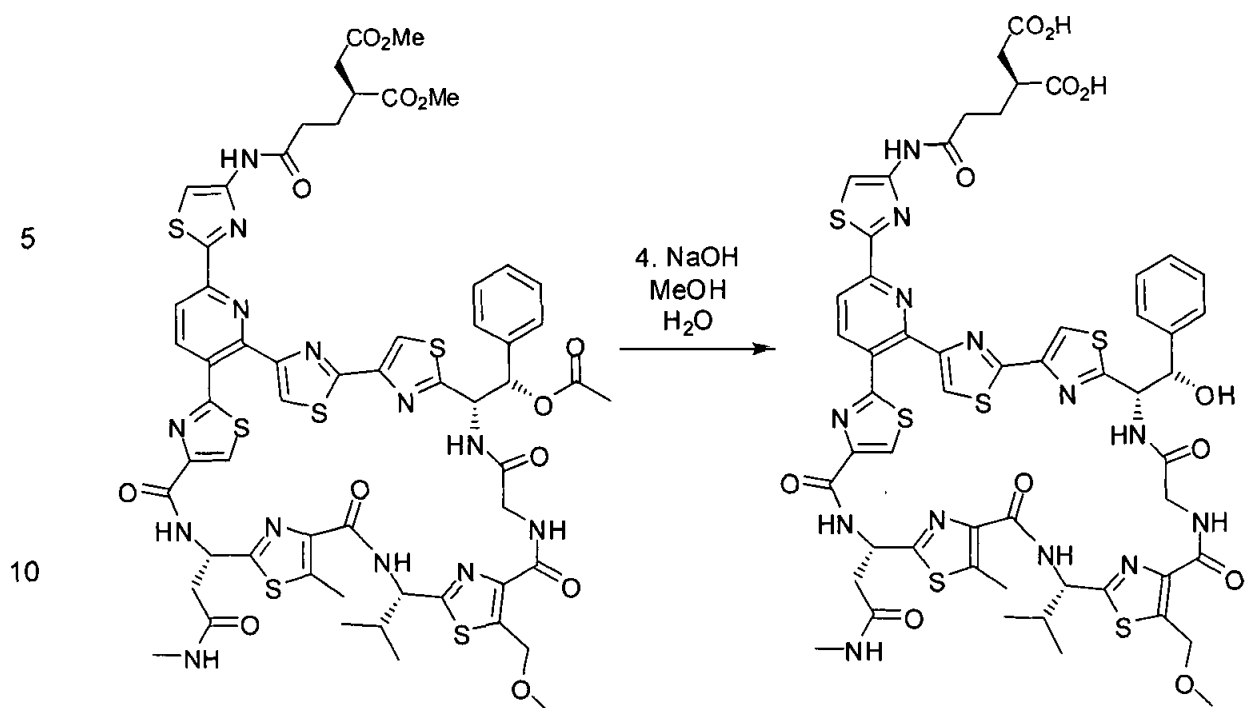
10

15



25

Ejemplo 34, Preparación del Diácido 2 del Cuadro A:**Esquema 15:**



Paso 1:

15 A una solución del diéster-ácido (1 gramo, 4.6 milimoles) en diclorometano (20 mililitros), se le agrega cloruro de oxalilo (1.9 mililitros, 22.2 milimoles), seguido por 20 microlitros de N,N-dimetilformamida. La reacción se agita durante 90 minutos a 22°C. La reacción procede hasta una solución transparente después de

20 60 minutos. Los volátiles se remueven mediante concentración con diclorometano, para proporcionar 1.08 gramos (4.6 milimoles, cuantitativo) de un sólido amarillo pálido, que se utiliza sin manejo adicional.

123

Paso 2:

Se burbujea ácido clorhídrico a través de una solución de boc-amina protegida por acetato (como se prepara en el Ejemplo 8, esquema 4; 1.4 gramos, 1.1 milimoles) en diclorometano (20 mililitros) durante treinta minutos. La mezcla de reacción se tapa entonces herméticamente, y se agita durante treinta minutos, después de los cuales, la mezcla de reacción se dispersa con diclorometano (5 mililitros), a la solución, y se burbujea gas de HCl a través de la misma durante 20 minutos adicionales, seguido por nitrógeno durante 30 minutos. El producto crudo (1.32 gramos) se obtiene después de la concentración como un sólido color naranja brillante, y se lleva adelante hasta el siguiente paso sin mayor purificación. LC/MS: m/z [M+H]⁺ 1138, Rt = 1.5 minutos (método 1).

Paso 3:

A una solución de la amina (1.24 gramos, 1.1 milimoles) en diclorometano (120 mililitros), se le agrega piridina (445 microlitros, 5.5 milimoles), seguida por el cloruro de ácido (0.510 gramos, 2.2 milimoles). La reacción se agita a 22°C durante 20 minutos. Subsiguientemente, se agrega SiO₂, y la mezcla resultante se concentra para proporcionar una pasta acuosa. La purificación utilizando cromatografía por evaporación instantánea en columna (elución con 500 mililitros de 50 por ciento de

EtOAc/heptano, 500 mililitros el 75 por ciento de EtOAc/heptano, hasta 1 litro del 100 por ciento de EtOAc), proporciona 1.29 gramos (0.97 milimoles, rendimiento del 88 por ciento) de un sólido amarillo pálido que se utiliza sin más modificación.

5

Paso 4:

A una solución del diéster (0.42 gramos, 0.31 milimoles) en metanol (30 mililitros), y H₂O (10 mililitros), se le agregan cristales de NaOH (53 miligramos, 1.3 milimoles), y esta mezcla se agita a 22°C durante 24 horas. La mezcla se concentra entonces a sequedad. La purificación mediante HPLC (del 30 al 100 por ciento de ACN/H₂O en ácido trifluoroacético al 0.1 por ciento, 10 minutos) y luego la liofilización, proporcionan 300 miligramos (0.24 milimoles, 77 por ciento) como un sólido amarillo pálido, LC: Rt = 10.24 minutos. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm) 11.15 (s, 2H), 9.12 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.24 (t, 1H), 5.21 (dd, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.28 (dd, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.49 (d, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 0.88 (d, 3H), 0.86 (d, 3H). HRMS (ES+) para C₅₄H₅₃N₁₃O₁₂S₆: Calculado: [M+2H]²⁺ 634.6198; Encontrado: 634.6197.

3248

2.32 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 0.88 (d, 3H), 0.86 (d, 3H). HRMS (ES+) para $C_{54}H_{53}N_{13}O_{12}S_6$:
Calculado: $[M+2H]^{2+} = 634.6198$; Encontrado: 634.6197.

5 Resultados Biológicos:

Empleando la prueba MIC estándar descrita anteriormente, con las bacterias *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* o *Staphylococcus aureus*, los compuestos 1 a 35 demuestran una concentración inhibidora mínima en el intervalo de 0.0010 microgramos/mililitro a 128 microgramos/mililitro.

Ensayo *in vitro* para la inhibición de la transcripción-traducción procariótica [como se describe en las siguientes referencias: 1. Zubay, G. (1973) In vitro synthesis of protein in microbial systems. *Annu. Rev. Genet.* **7**, 267.87. 2. Zubay, G. (1980) The isolation and properties of CAP, the catabolite gene activator. *Meth. Enzymol.* **65**, 856.77]. Diluciones de antibióticos y compuestos: Las soluciones de suministro del compuesto que se va a ensayar a 2 μM son de 80 μM en sulfóxido de dimetilo al 40 por ciento. Las soluciones de los compuestos que se van a ensayar a 10 μM son de 400 μM en sulfóxido de dimetilo al 40 por ciento.

Establecimiento del ensayo y protocolo para el Sistema de Extracto de *E. coli* S30 de Promega.

27

Cuadro 1 Mezcla maestra del Sistema de Extracto de *E. coli* S30

5

10

Componente	Volumen Final (16 microlitros)
Mezcla de "Metionina menos" aminoácido	1.0 microlitros
Mezcla de "Cisteína menos" aminoácido	1.0 microlitros
Premezcla S30	8.0 microlitros
Extracto S30	6.0 microlitros

Cuadro 2 Componentes de ensayo del Sistema de Extracto de *E.coli* S30

15

20

Componentes/Reactivos	Volumen Final (Volumen total de 20 microlitros)
Plantilla (pBESTluc ^{MR}) 286 ng/μl	3.5 microlitros
Compuesto (concentración final de 40x) en DMSO al 40 por ciento	0.5 microlitros
Mezcla maestra (véase Cuadro 1)	16 microlitros

El ensayo se lleva a cabo como sigue: pipeta de 3.5 microlitros de 286 nanogramos/microlitro de plantilla de ADN

Handwritten signature

(pBESTluc^{MR}) en pozos de ensayo. Las cavidades de control negativo reciben solamente sdH₂O. Se transfieren 0.5 microlitros de la solución de suministro del compuesto 40x a las cavidades de ensayo. Las cavidades de control positivo (sin compuesto) reciben 0.5 microlitros de sulfóxido de dimetilo al 40 por ciento • sdH₂O. Se pasan por pipeta 16 microlitros de la mezcla maestra hacia los pozos de ensayo. Se incuba la placa durante dos horas a 37°C. Se enfría rápidamente la placa de ensayo sobre hielo durante 5 minutos para detener la reacción. Se agrega un volumen igual (20 microlitros) de reactivo de ensayo de Luciferasa Steady-Glo® a temperatura ambiente a todos los pozos de ensayo. Se incuba durante 20 minutos, y se lee la luz emitida con un luminómetro. Los resultados se reportan como el porcentaje de inhibición @ 2µM o 10 µM.

15

20

25

Cuadro 3					
(1)	% inh. @ 2uM = 65.4	(2)	% inh. @ 2uM = 72.8	(3)	% inh. @ 2uM = 67.8
(4)	% inh. @ 2uM = 85.3	(5)	% inh. @ 2uM = 78.5	(6)	% inh. @ 2uM = 86.8
(7)	% inh. @ 2uM = 86.0	(8)	% inh. @ 2uM = 59.7	(9)	% inh. @ 2uM = 67.1

322

5

10

15

20

25

(10)	% inh. @ 2uM = 2.0	(11)	% inh. @ 2uM = 92.3	(12)	% inh. @ 2uM = 82.4
(13)	% inh. @ 2uM = 74.9	(14)	% inh. @ 2uM = 55.5	(15)	% inh. @ 2uM = 64.5
(16)	% inh. @ 2uM = 64.3	(17)	% inh. @ 2uM = 63.9	(18)	% inh. @ 2uM = 52.7
(19)	% inh. @ 2uM = 76.4	(20)	% inh. @ 2uM = 80.6	(21)	% inh. @ 2uM = 37.4
(22)	% inh. @ 2uM = 79.8	(23)	% inh. @ 2uM = 79.8	(24)	% inh. @ 2uM = 70.3
(25)	% inh. @ 2uM = 83.7	(26)	% inh. @ 2uM = 68.2	(27)	% inh. @ 2uM = 81.9
(28)	% inh. @ 2uM = 77.0	(29)	% inh. @ 2uM = 79.6	(30)	% inh. @ 2uM = 83.93
(31)	% inh. @ 2uM = 79.4	(32)	% inh. @ 2uM = 78.0	(33)	% inh. @ 2uM = 46.8
(34)	% inh. @ 2uM = 63.1	(35)	% inh. @ 2uM = 87.0		



Equivalentes

Los expertos en la materia reconocerán, o serán capaces de aseverar, empleando no más que experimentación de rutina, muchos equivalentes de las modalidades específicas y métodos descritos en la presente. Se pretende que estos equivalentes sean abarcados por el alcance de las siguientes reivindicaciones.

10

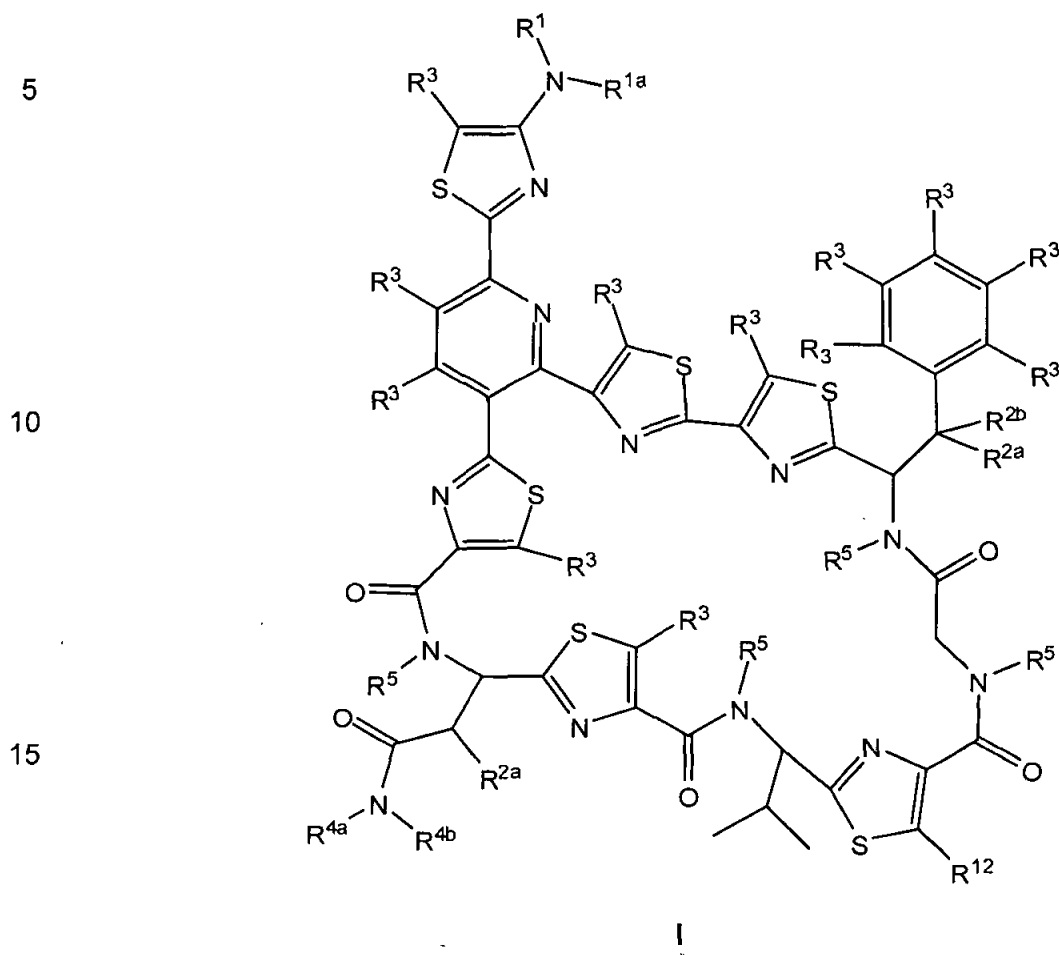
15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



20 y las sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, atropisómeros, o racematos del mismo, incluyendo el N-óxido de piridina del mismo;

en donde:

R^1 es $-Z-CO_2H$ y $-A-Z-CO_2H$;

25 R^{1a} es hidrógeno, $-Z-CO_2H$, y $-A-Z-CO_2H$, en donde, si R^{1a} es

hidrógeno, entonces el residuo Z de R^1 está sustituido por cuando menos dos grupos CO_2H ; o

R^1 y R^{1a} , tomados en combinación, forman un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático, que tiene de 4 a 7 átomos del anillo, y que tiene de 0 a 3 átomos heterogéneos adicionales del anillo seleccionados a partir de N, O y S, en donde el heterociclo está sustituido por cuando menos dos residuos seleccionados independientemente a partir de CO_2H , $-\text{Z}-\text{CO}_2\text{H}$, y $-\text{A}-\text{Z}-\text{CO}_2\text{H}$;

A se selecciona independientemente en cada presentación, a partir del grupo que consiste en un $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{H})=\text{N}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{8a})-$, y $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})-$;

Z es alquileno de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquileno de 3 a 8 átomos de carbono, heterociclo-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, $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, o halógeno;

R^{2a} se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, OH, OR^{4a} , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{4a}$, $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})_2$ y $\text{N}(\text{R}^{8a})_2$;

R^{2b} se selecciona a partir del grupo que consiste en ausente, H, y alquilo, o R^{2a} y R^{2b} pueden formar juntos $=\text{O}$ o $=\text{NH}$;

R^3 y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en H, halógeno, OR^{4b} , -A-J, y $N(R^{8a})_2$;

R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste en H, y alquilo;

5 R^{4b} se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo y $-(CH_2-CH_2-O)_n-R^9$, en donde n es un entero de 1 a 500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, ó 60,000 o es un promedio de una pluralidad de enteros que tiene un valor de 1 a 500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, ó 60,000;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo, y R^{4b} ;

J se selecciona a partir del grupo que consiste en H, F, O-alquilo, $N(R^{8a})_2$, $N^+(R^{8a})_3$, $N(R^{8a})C(O)$ alquilo, CO_2H , $C(=O)N(R^{8a})_2$, 15 CO_2 -alquilo, $P(O)-(OH)_2$, $P(O)-(O$ -alquilo) $_2$, y un heterociclo que contiene nitrógeno sustituido;

R^{8a} está ausente, o se selecciona a partir del grupo que consiste en H, -(alquil)-, -(cicloalquil)-, $C(alquil)_2$ -J, $-R^{4b}$, en donde R^{8a} también puede ciclarse con el átomo con el que está enlazado 20 R^{8a} , para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros que es aromático o no aromático, y puede contener uno o más átomos heterogéneos, en donde el anillo puede estar adicionalmente sustituido una o más veces con sustituyentes que son iguales o diferentes; y

25 R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo

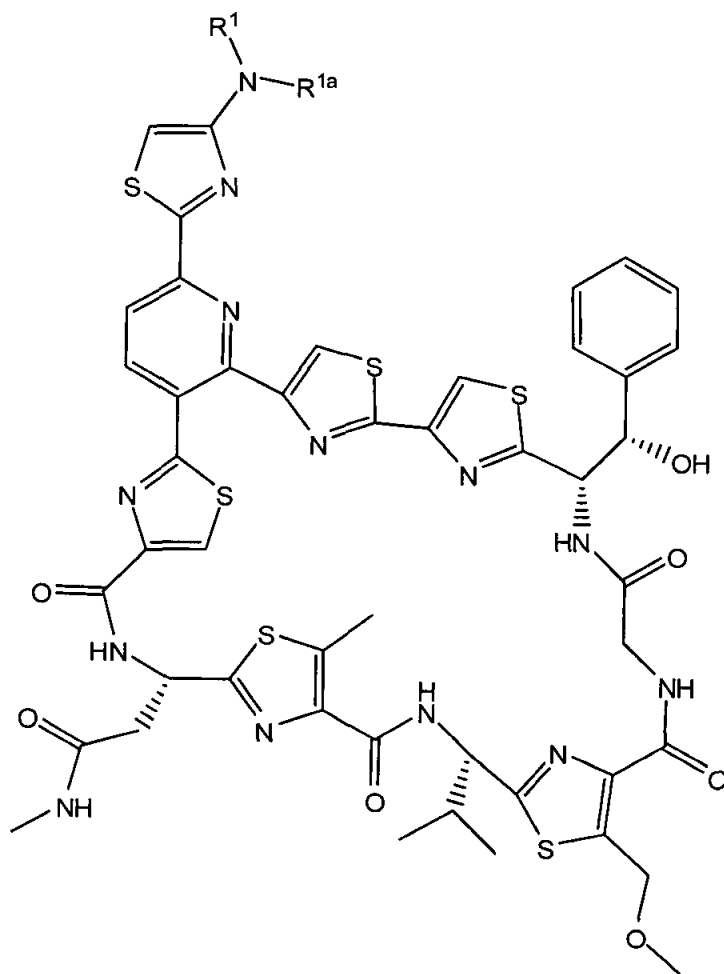
382

y $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{2b} , R^{4b} y R^5 son H, y R^{4A} es CH_3 .

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{2b} , R^{4b} y R^5 son H, R^{4A} es CH_3 , y R^{12} es $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$.

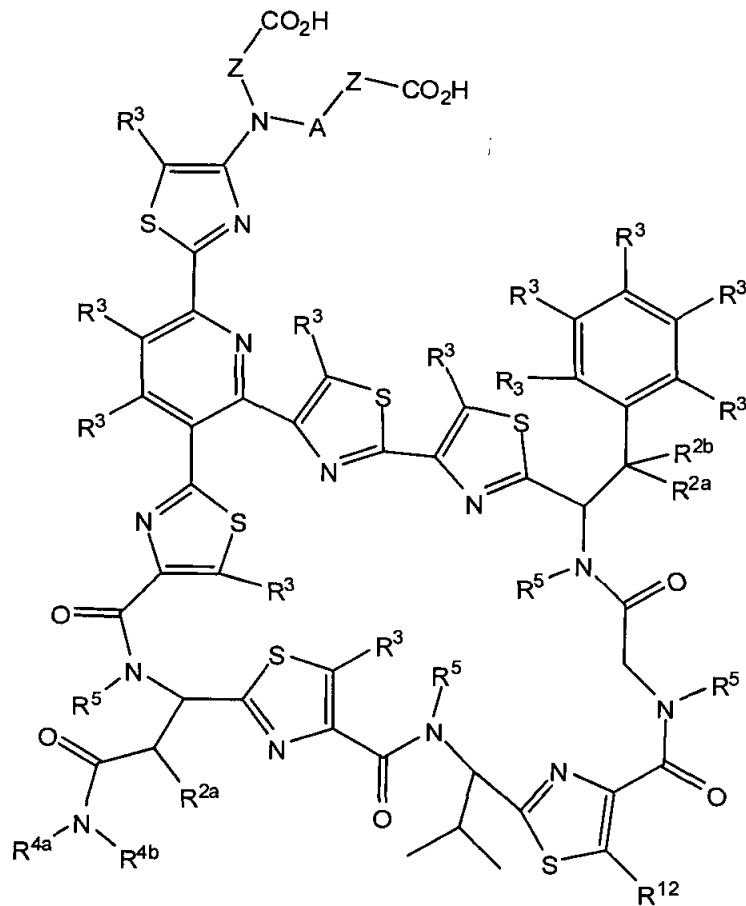
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la fórmula I está representada por un compuesto de la fórmula II:



II

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la fórmula I está representada por un compuesto de la fórmula III:



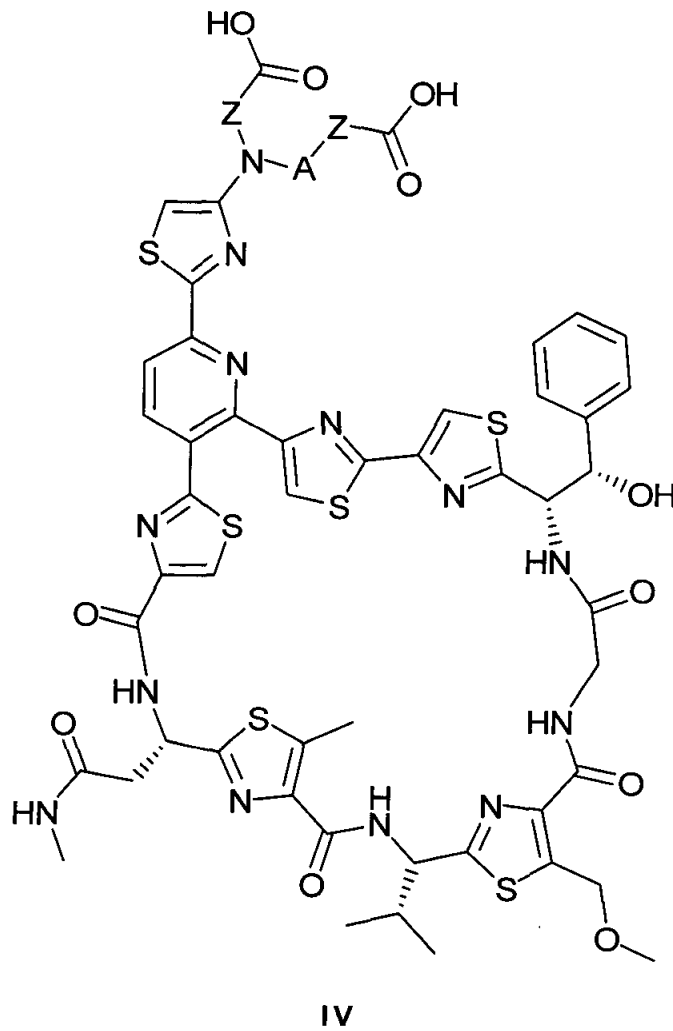
III

y las sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, atropisómeros, o racematos del mismo, incluyendo el N-óxido de piridina del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R^{2b} , R^{4b} y R^5 son H, y R^{4A} es CH_3 .

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R^{2b} , R^{4b} y R^5 son H, R^{4A} es CH_3 , y R^{12} es CH_2-O-CH_3 .

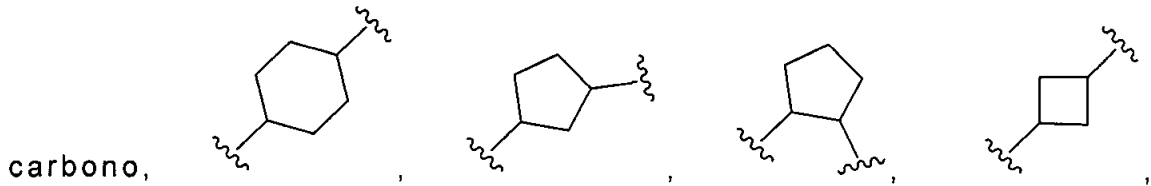
5 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la fórmula III está representada por un compuesto de la fórmula IV:



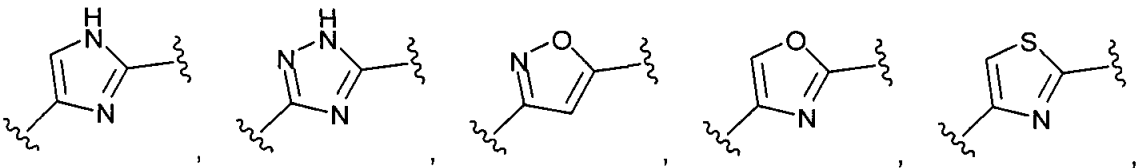
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde:

A se selecciona a partir del grupo que consiste en $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, y $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$; y

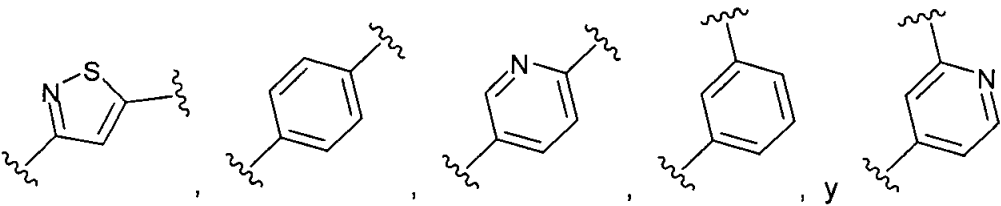
5 Z se selecciona independientemente en cada presentación, a partir del grupo que consiste en alquileo de 1 a 10 átomos de



10



15



10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la fórmula I está representada por un compuesto de la fórmula V:

20

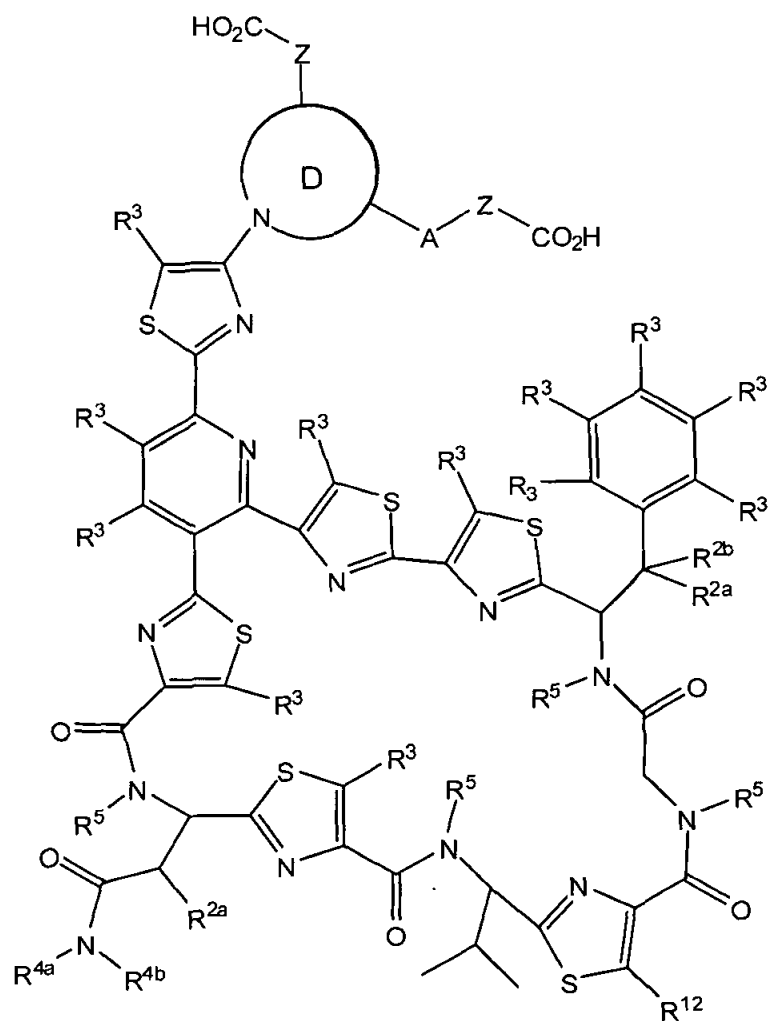
25

286

5

10

15



V

y las sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, atropisómeros, o racematos del mismo, incluyendo el N-óxido de piridina del mismo, en donde:

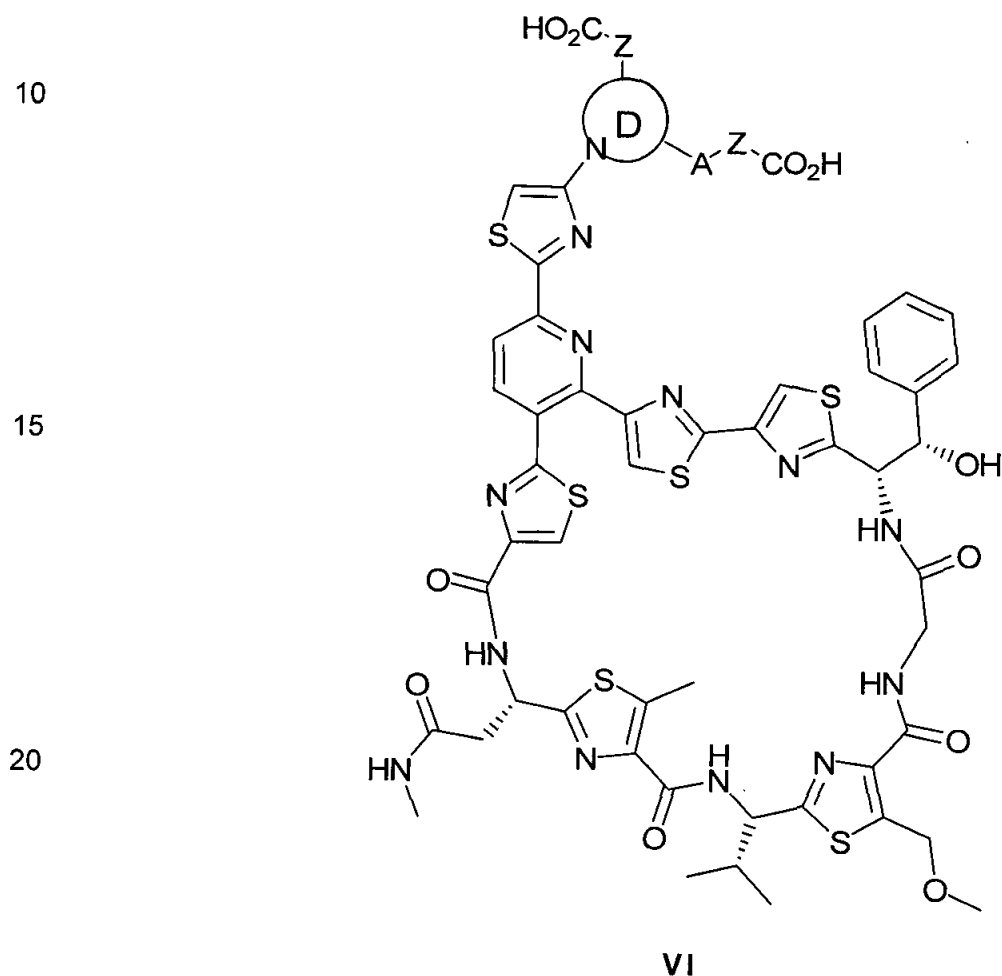
D representa un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros, el cual está saturado o es aromático, cuyo anillo comprende de 0 a 2 átomos heterogéneos adicionales del anillo

seleccionados a partir de N, O, o S.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R^{2b} , R^{4b} y R^5 son H, y R^{4A} es CH_3 .

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en
5 donde R^{2b} , R^{4b} y R^5 son H, R^{4A} es CH_3 , y R^{12} es CH_2-O-CH_3 .

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la fórmula V está representada por un compuesto de la fórmula VI:



280

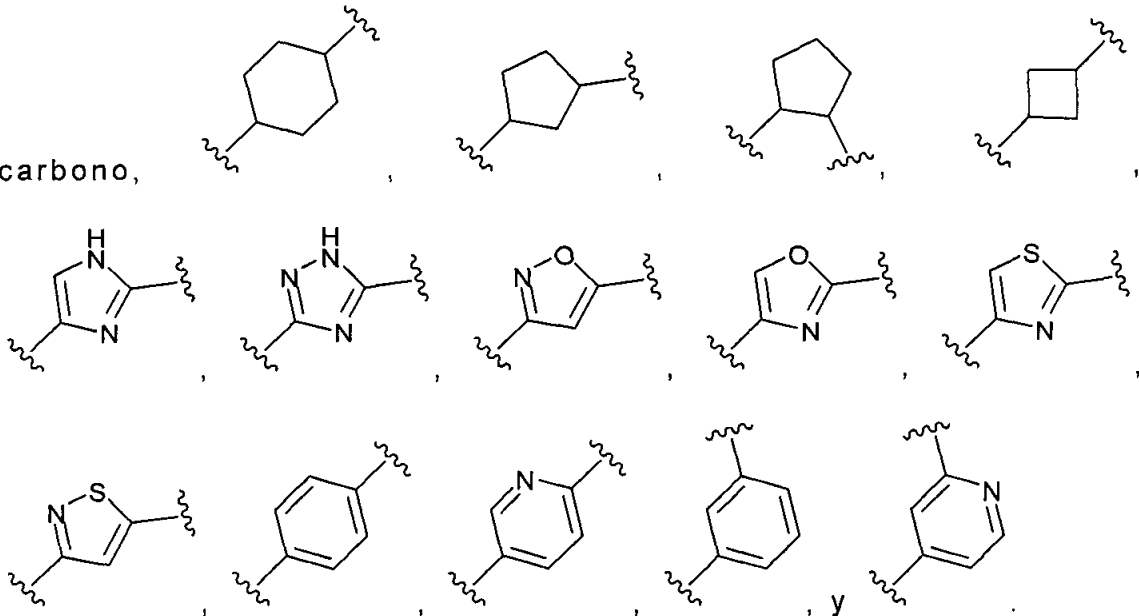
A se selecciona a partir del grupo que consiste en $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, y $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$; y

Z se selecciona independientemente en cada presentación, a partir del grupo que consiste en alquileo de 1 a 10 átomos de

5

carbono,

10

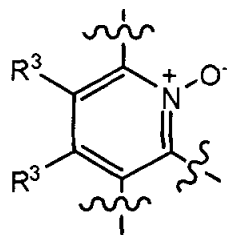


15

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{2a} es OH u OAc.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la funcionalidad de piridina del núcleo es de la siguiente fórmula de N-óxido:

20

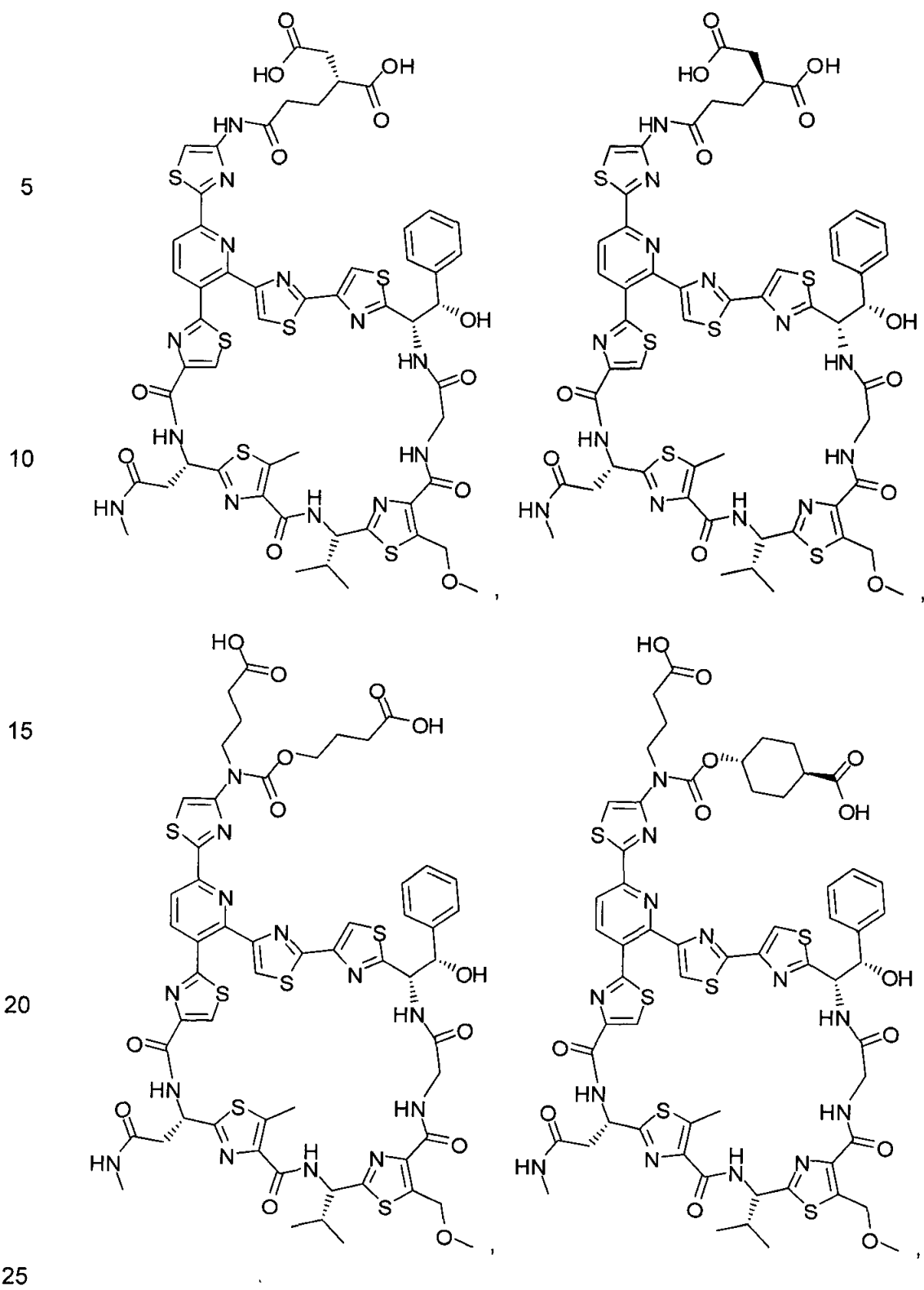


25

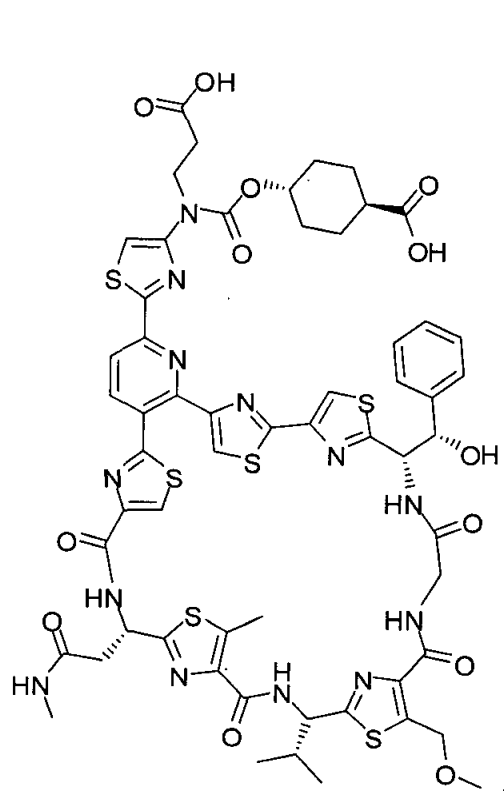
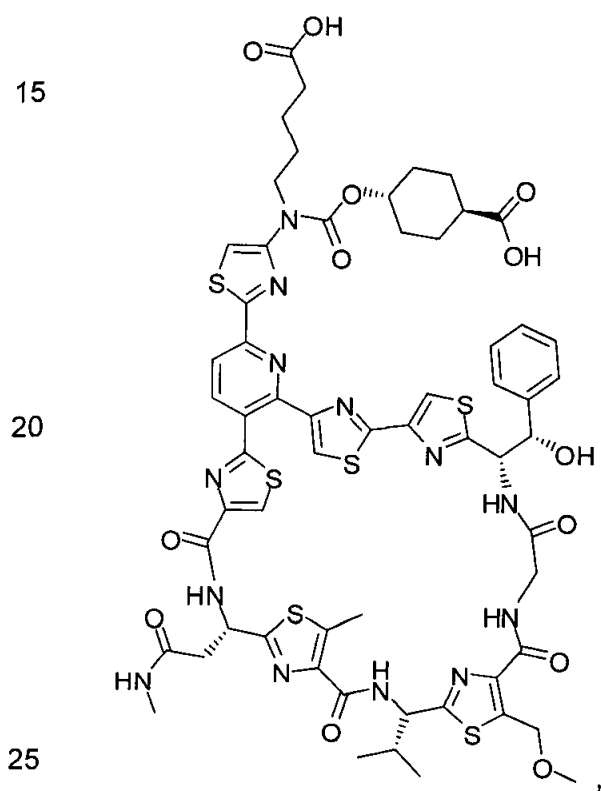
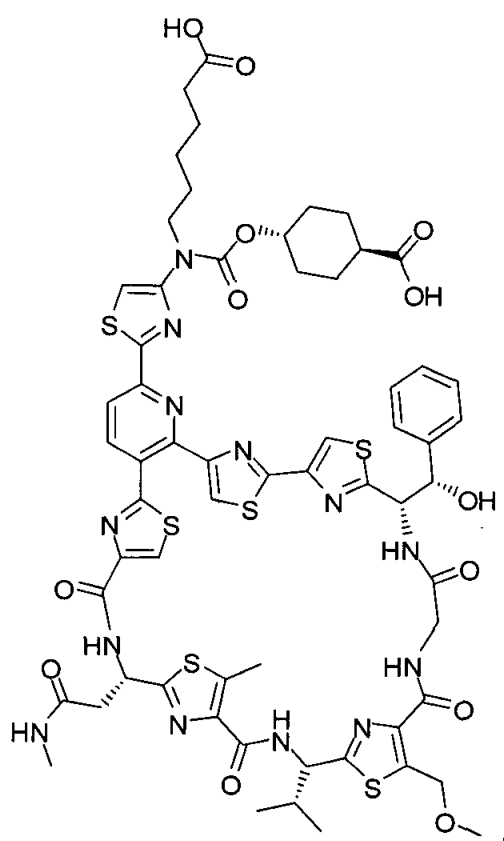
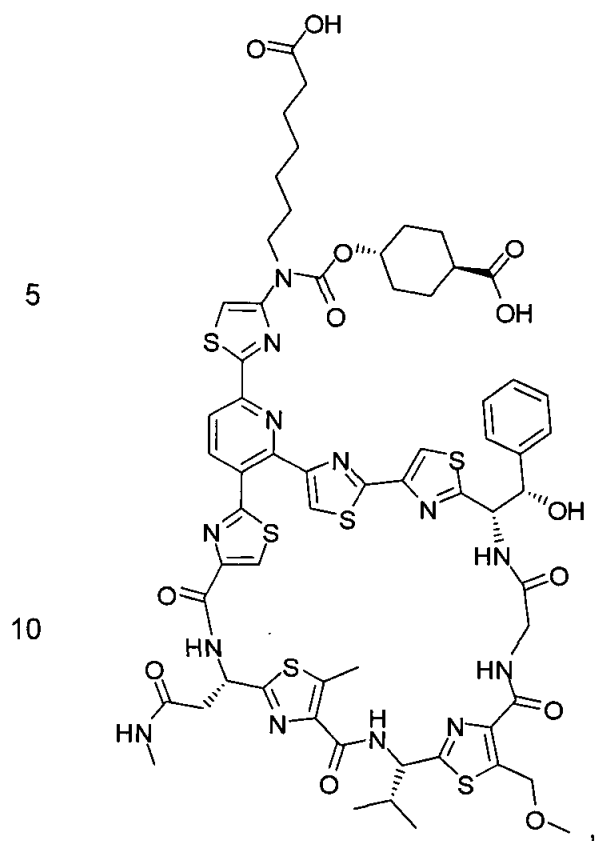
17. Un compuesto seleccionado a partir del grupo que

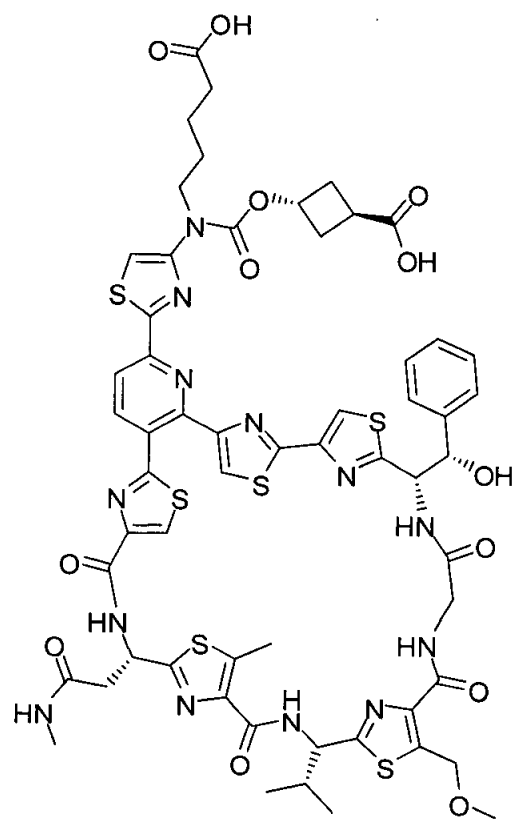
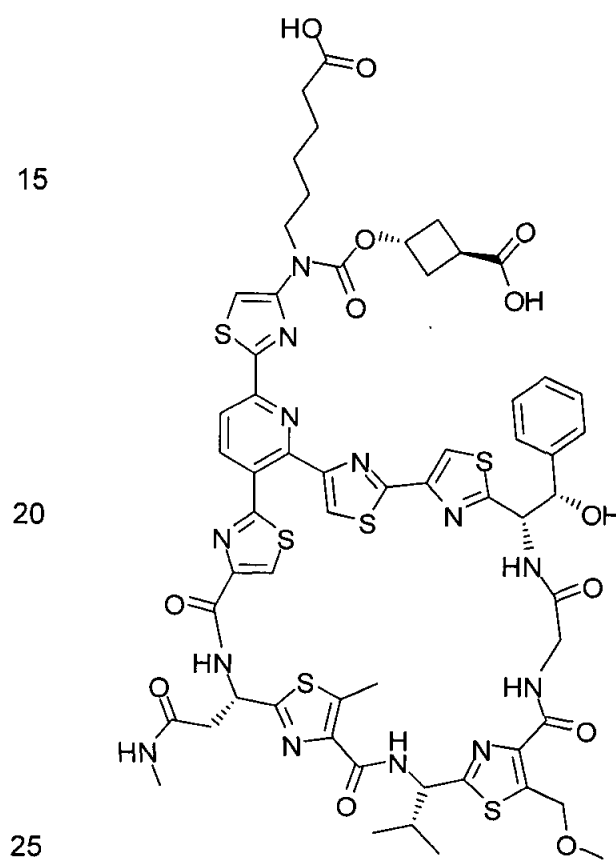
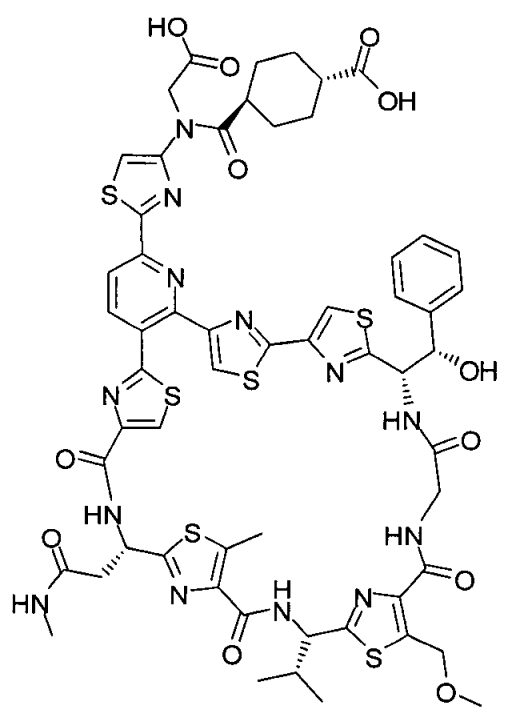
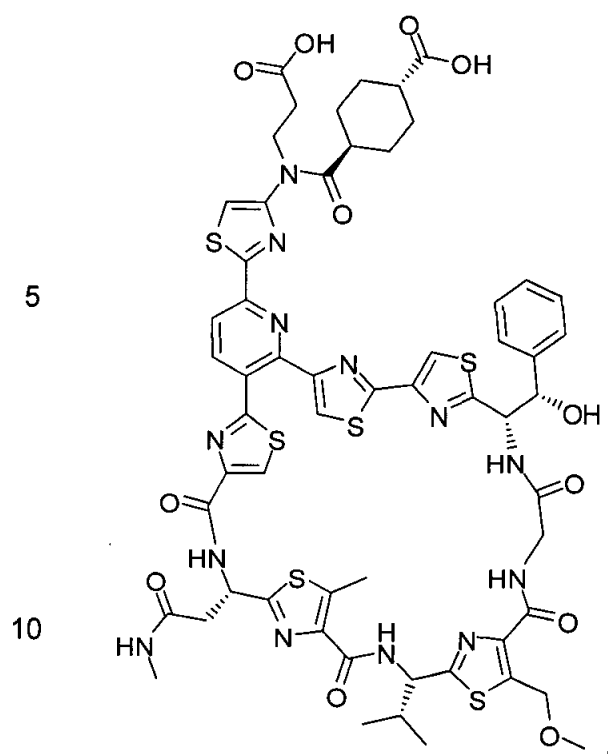
38

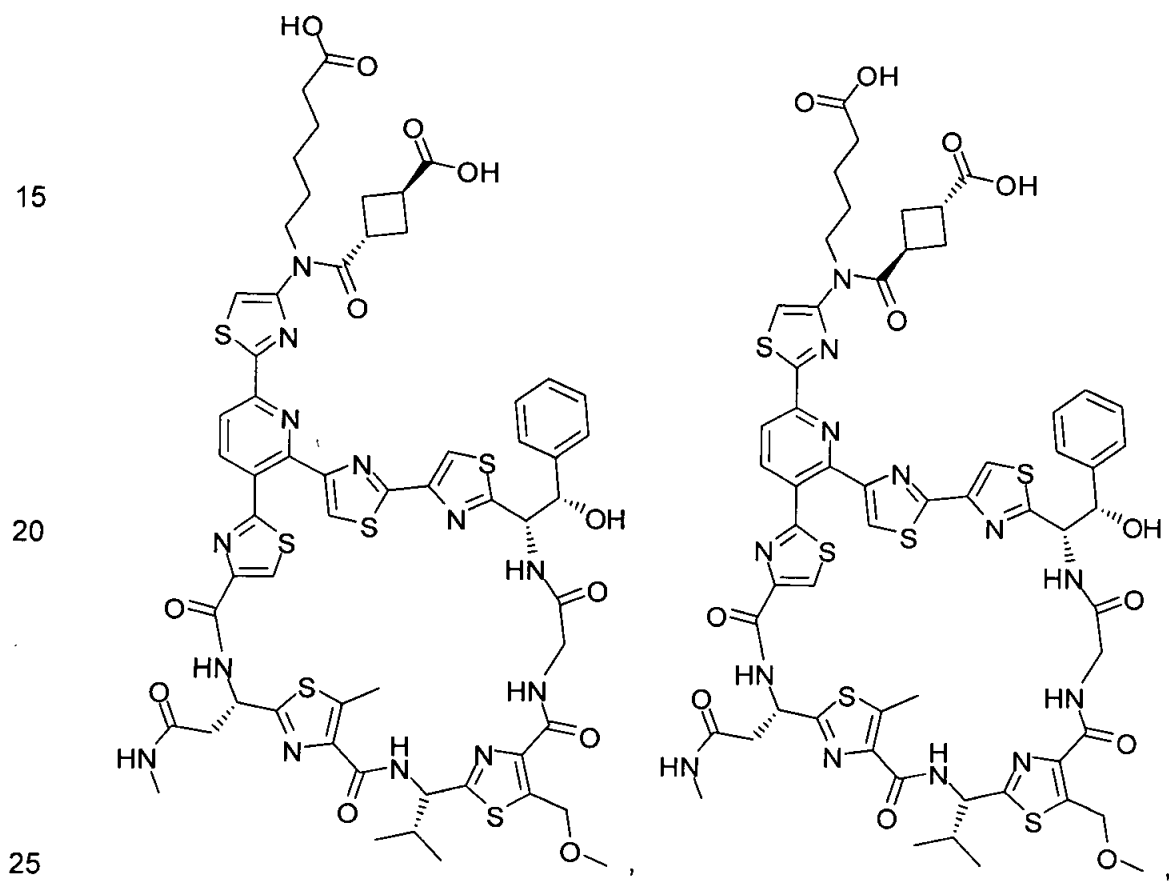
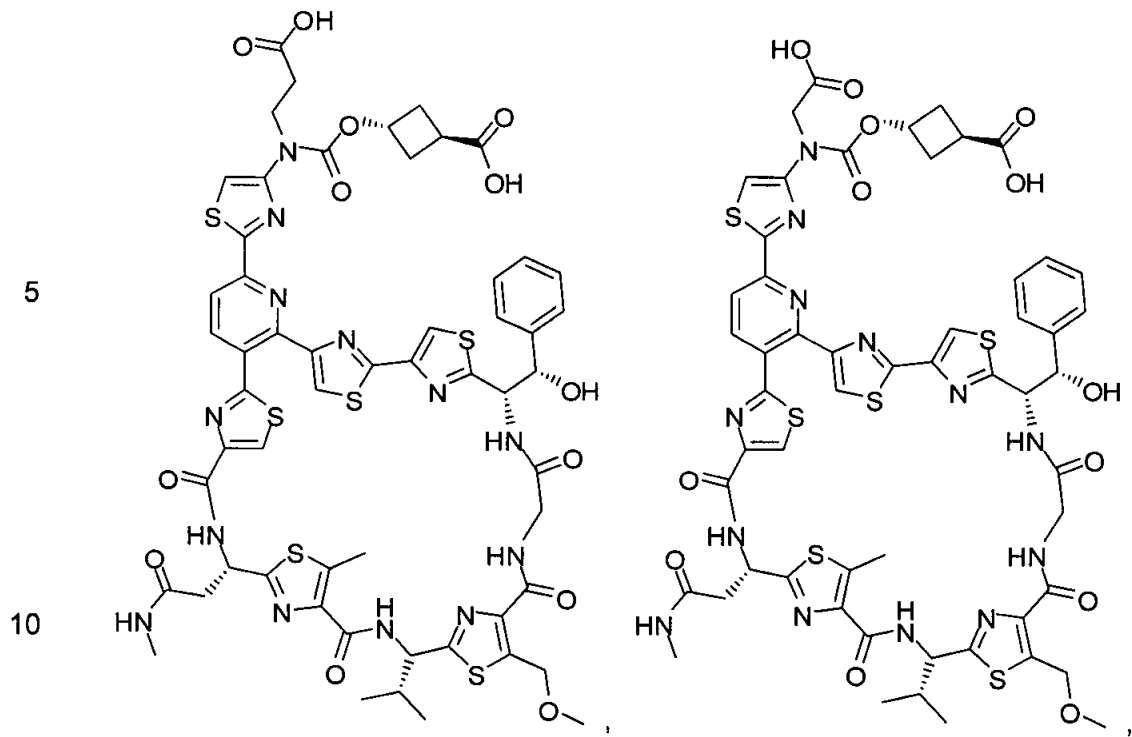
consiste en:



290







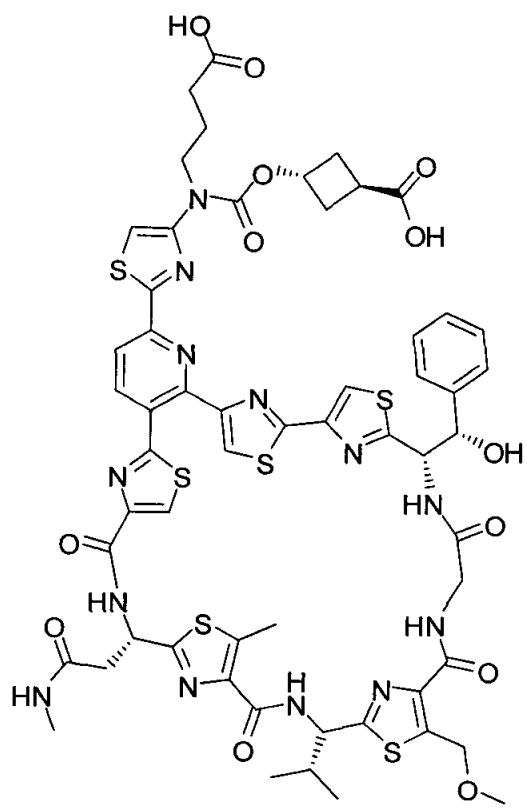
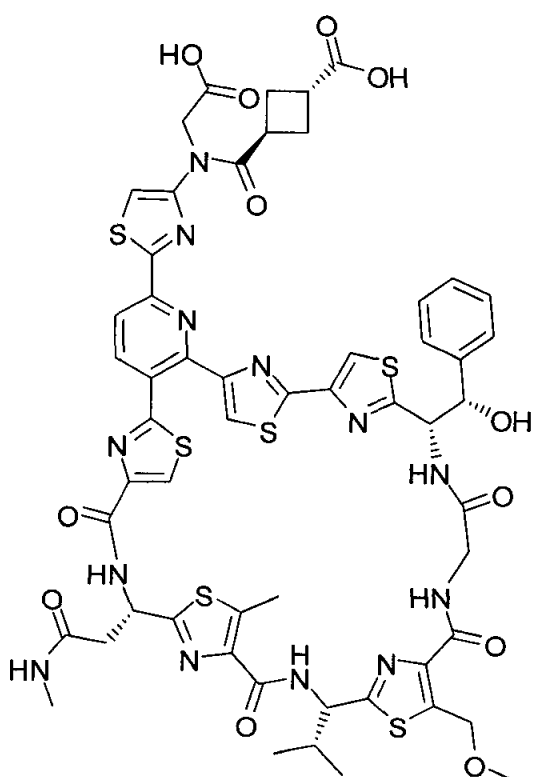
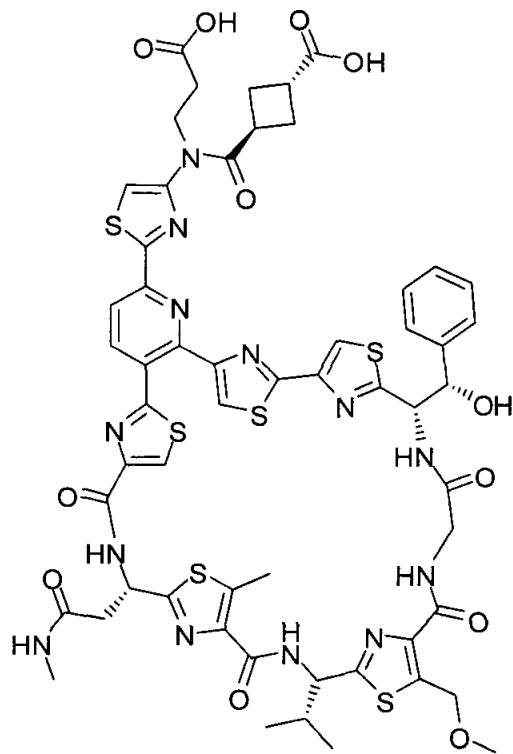
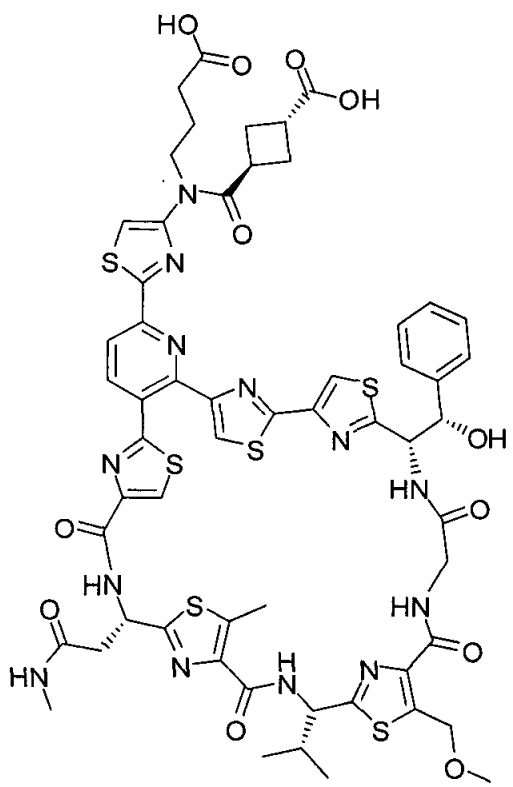
5

10

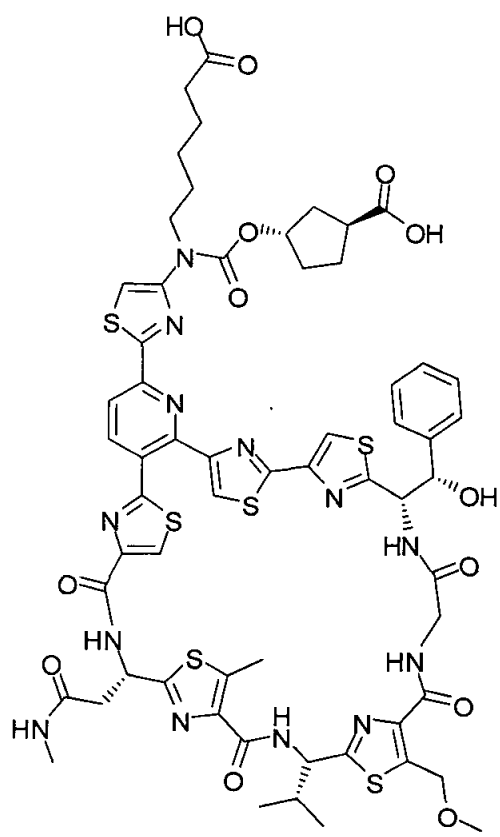
15

20

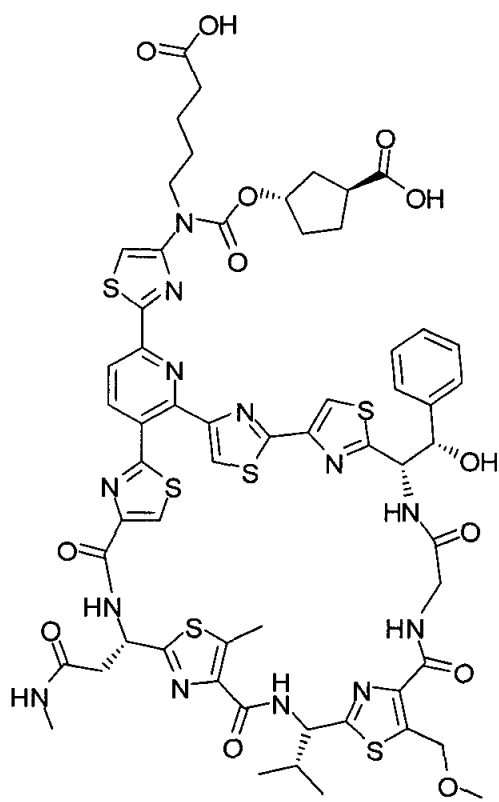
25



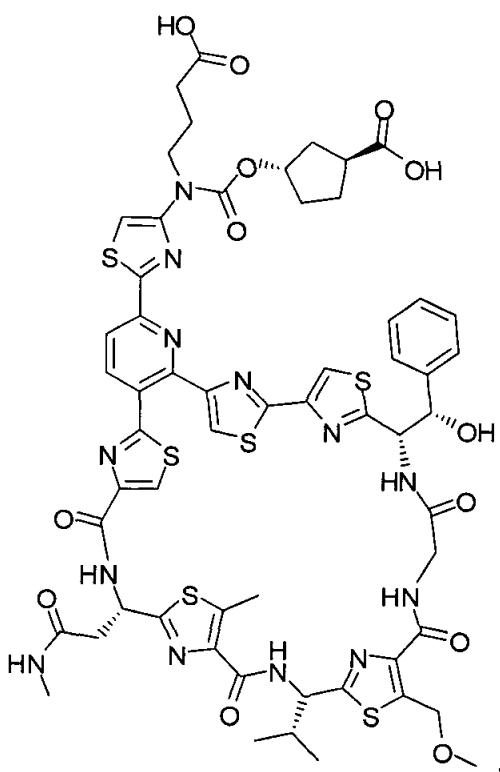
5



10

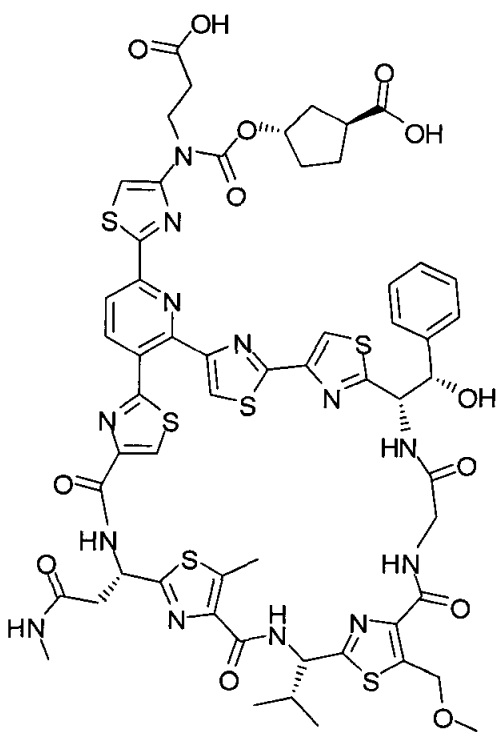


15

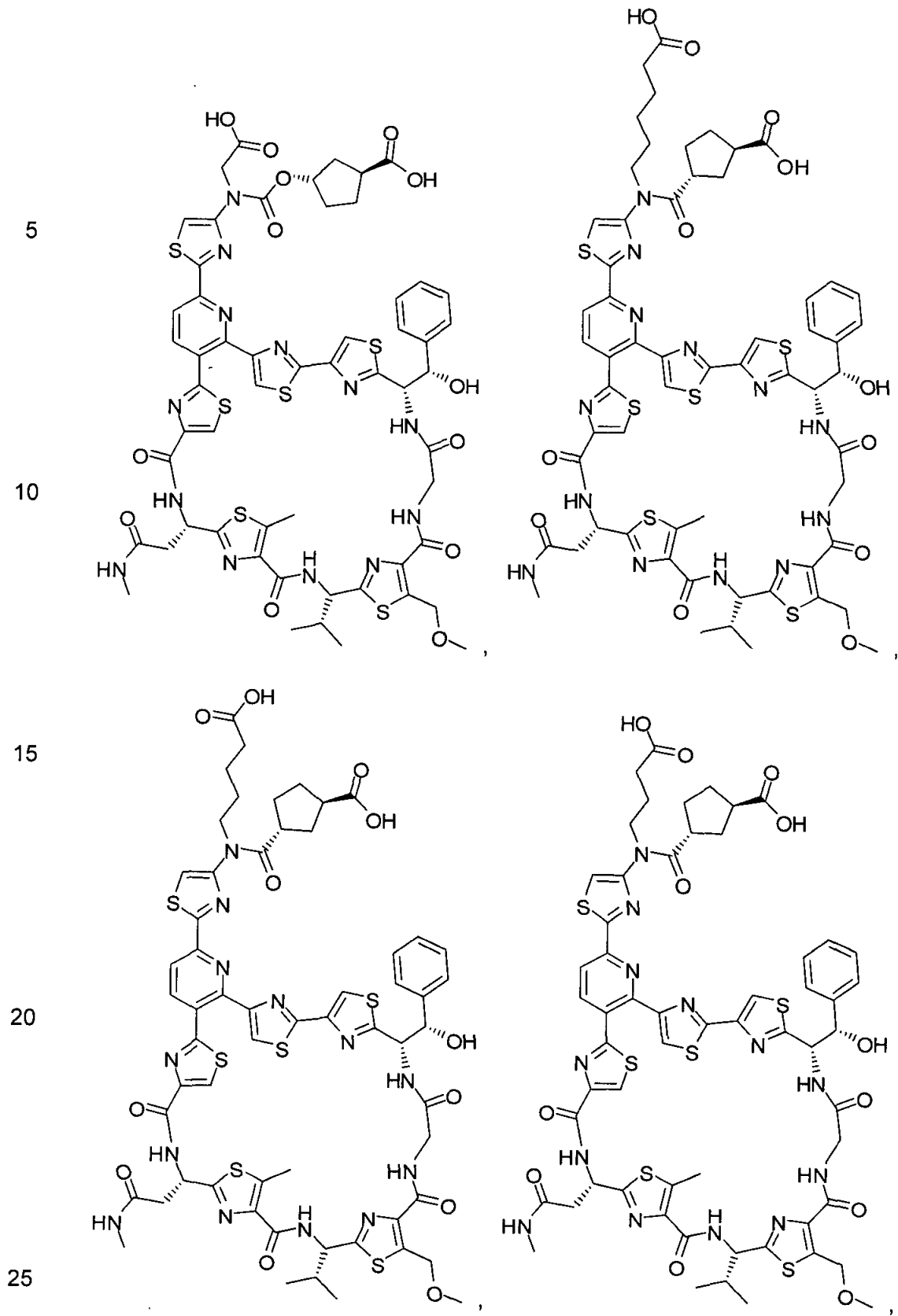


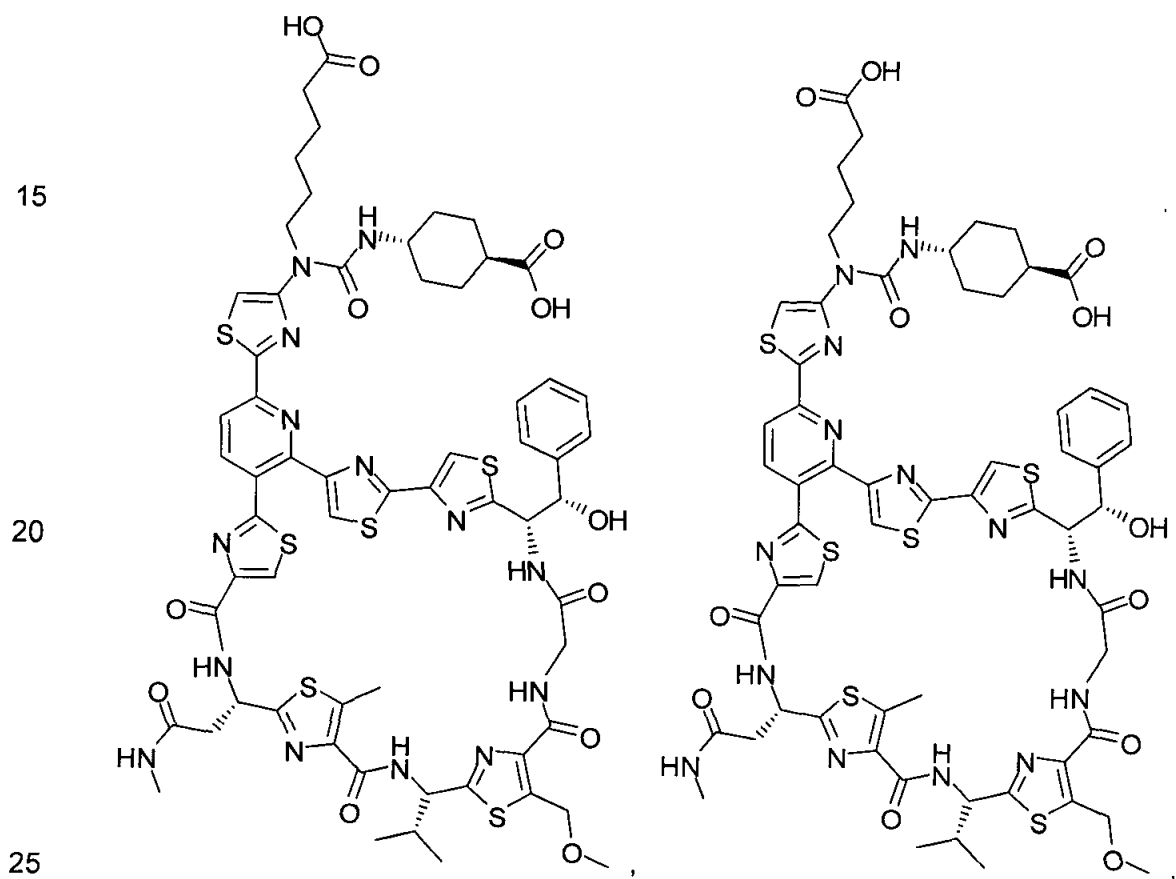
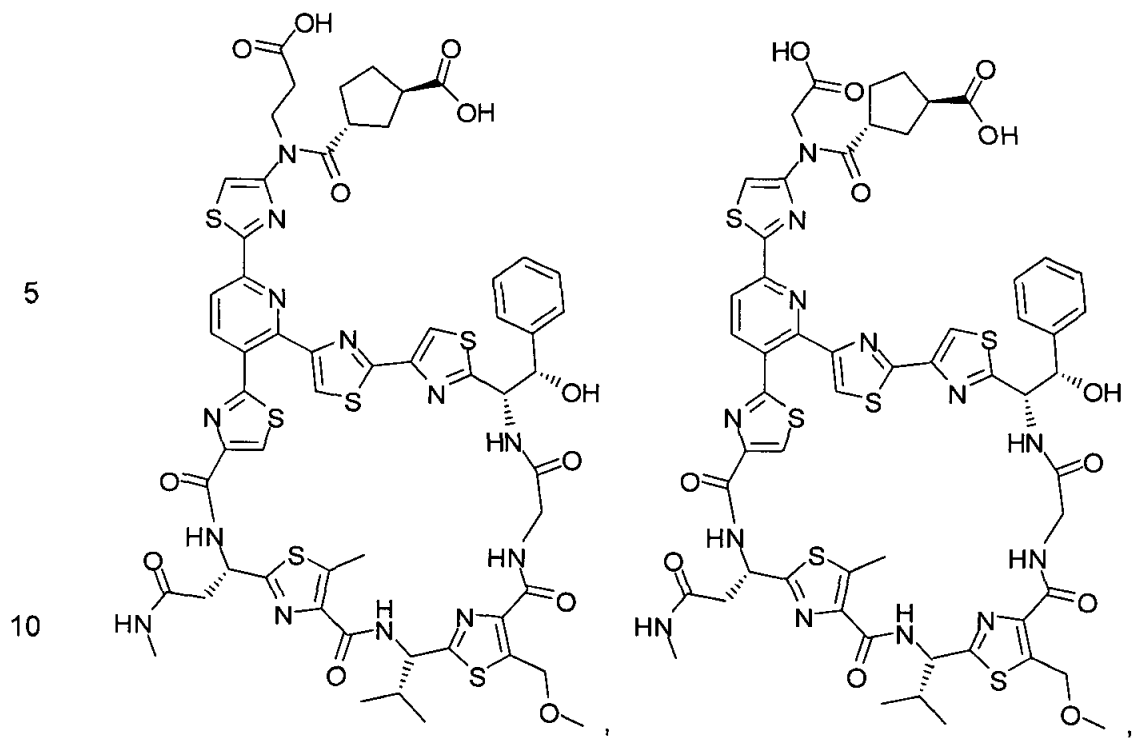
20

25



296







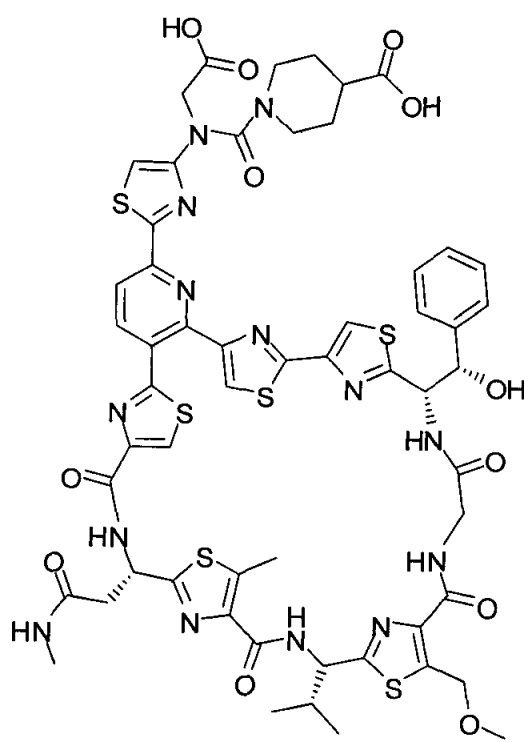
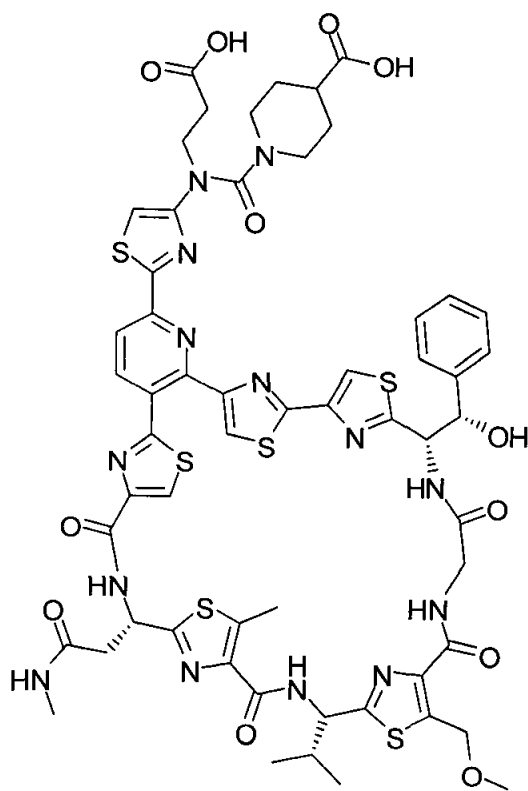
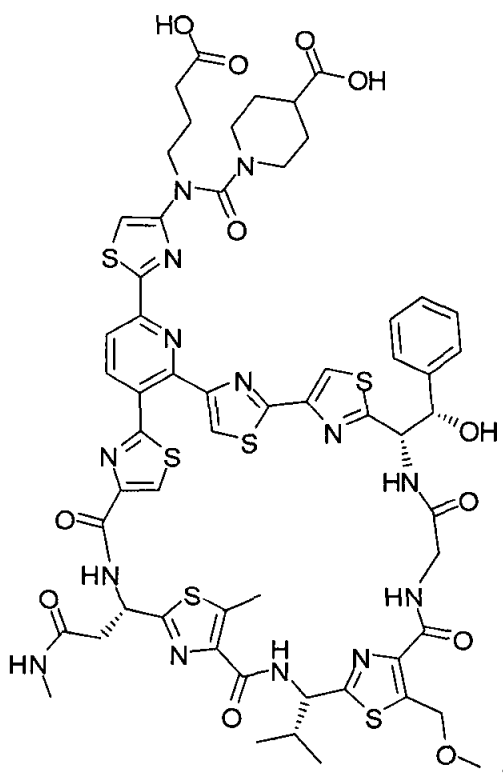
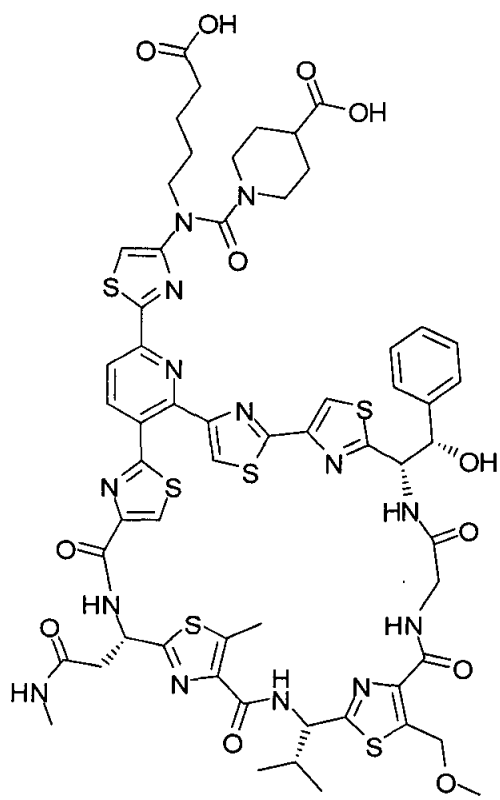
5

10

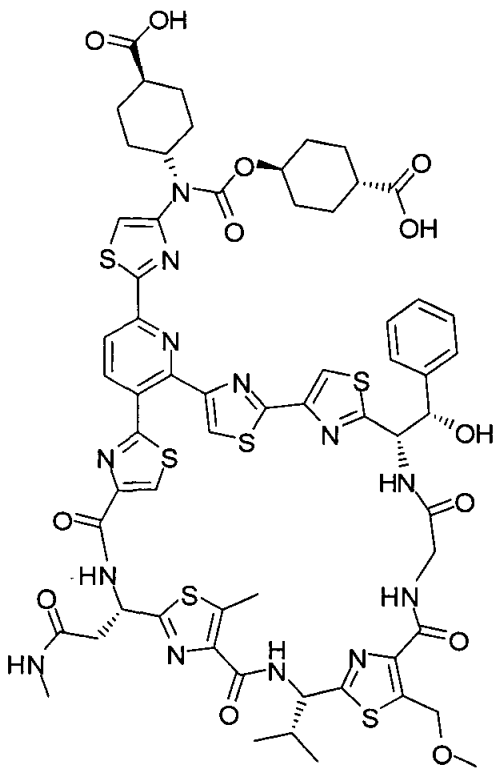
15

20

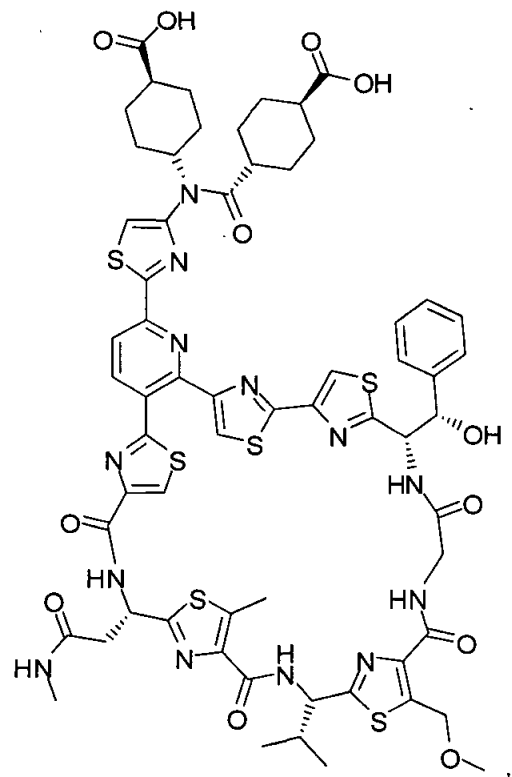
25



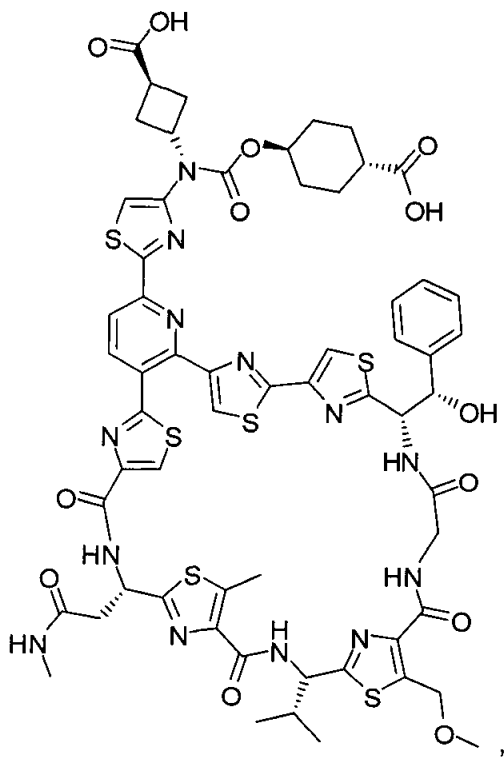
5



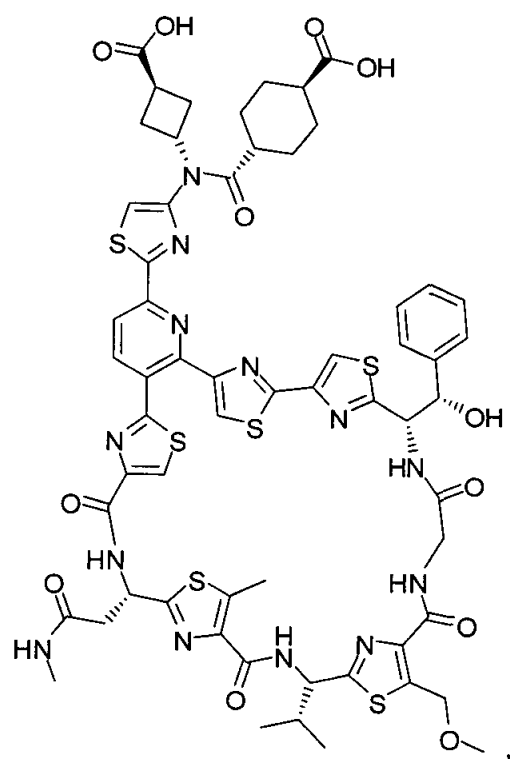
10



15

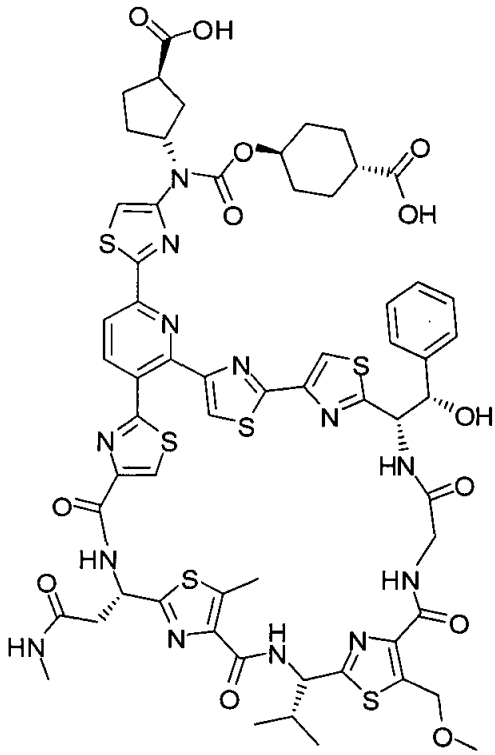


20

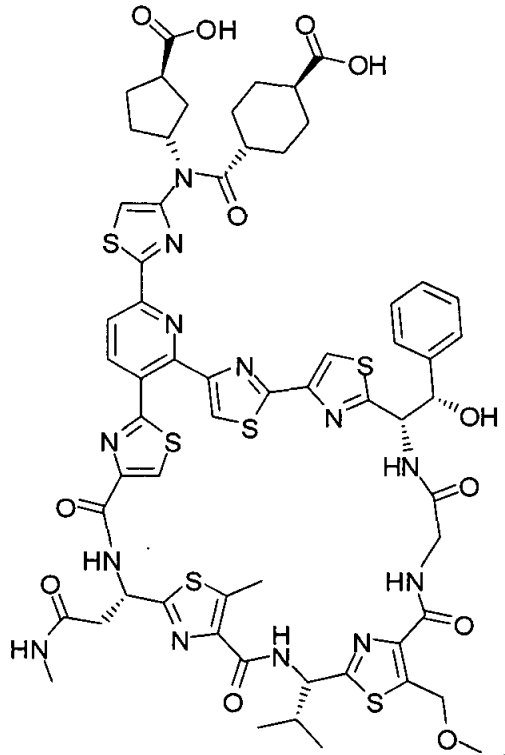


25

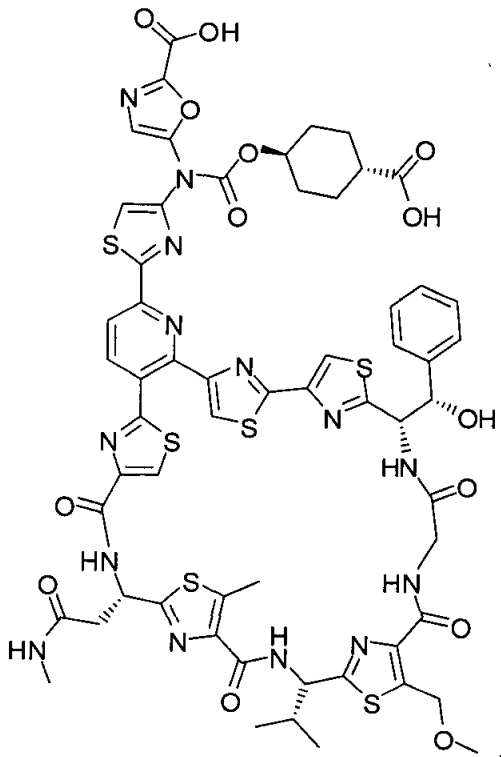
5



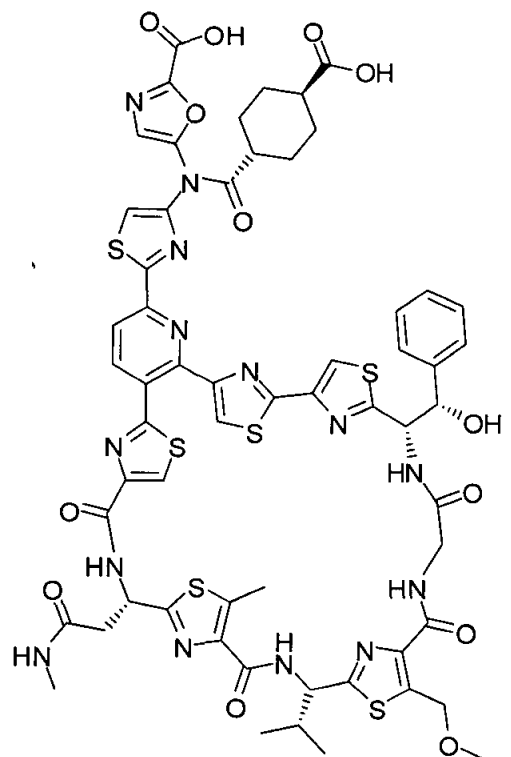
10



15



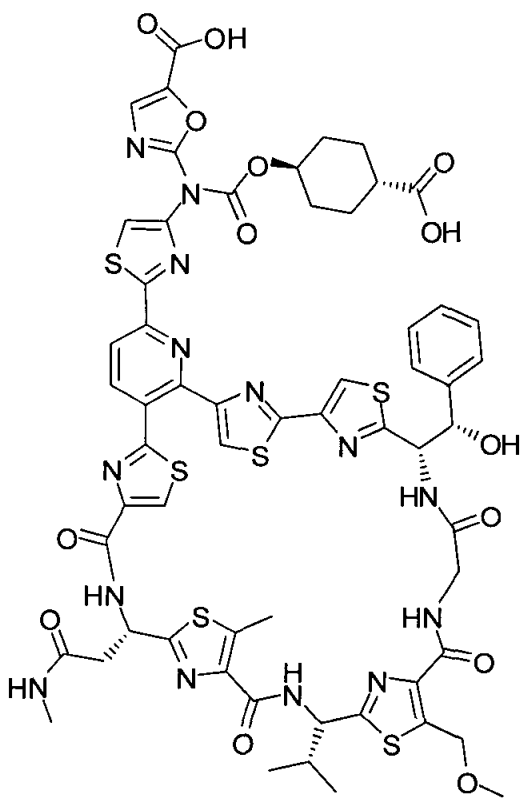
20



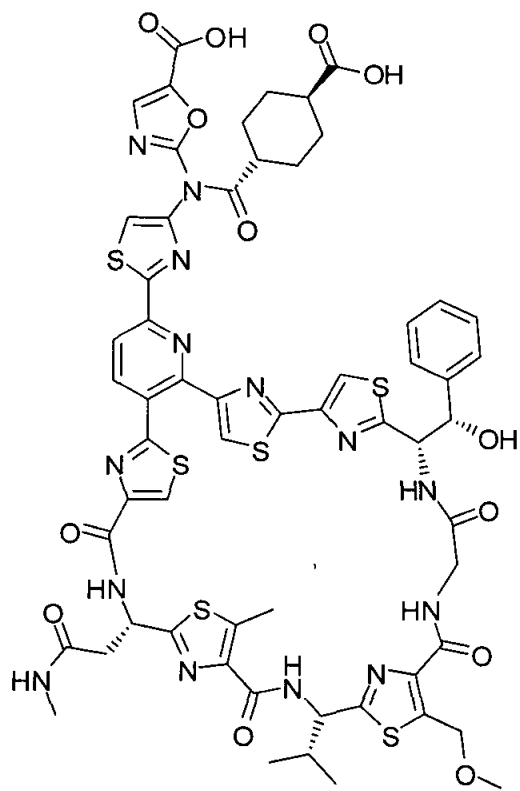
25

402

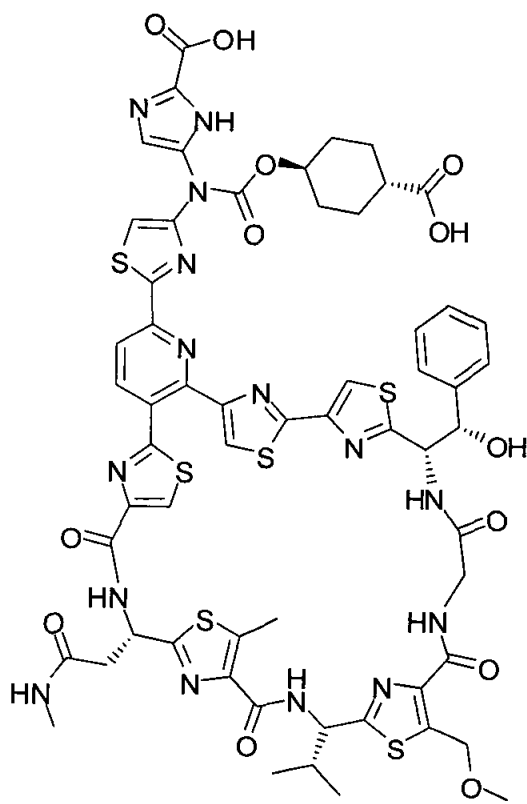
5



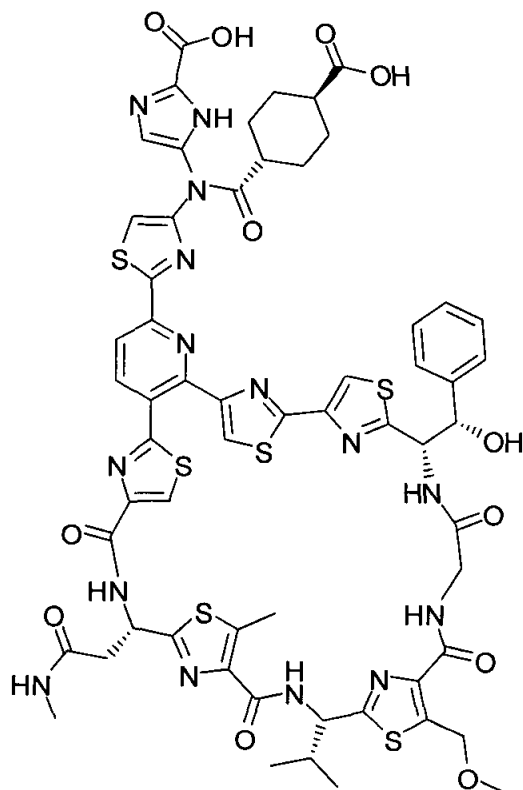
10



15

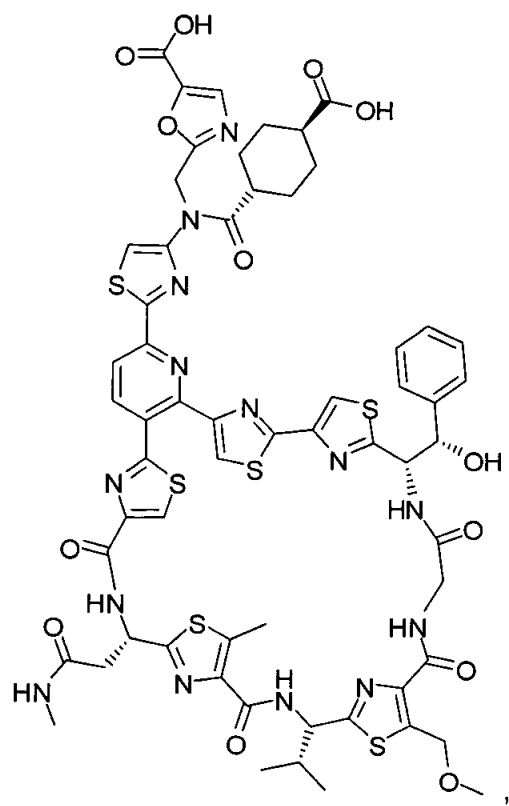
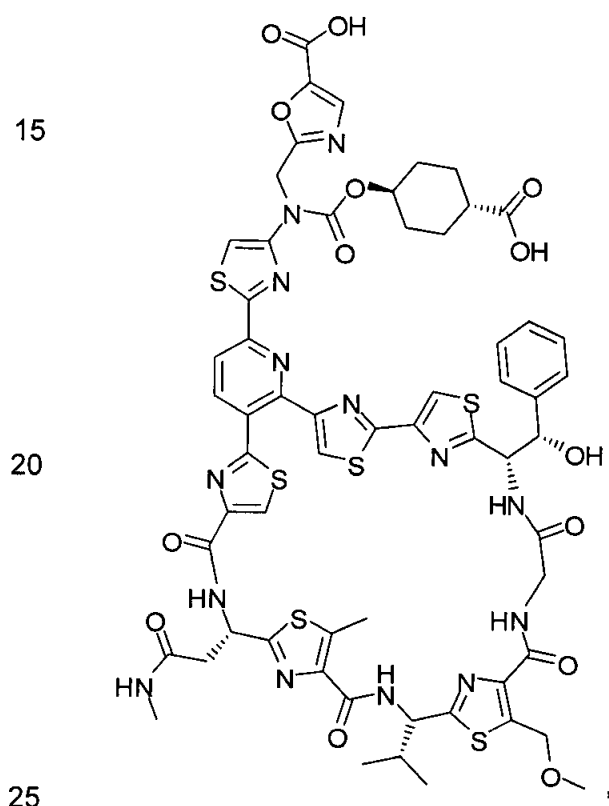
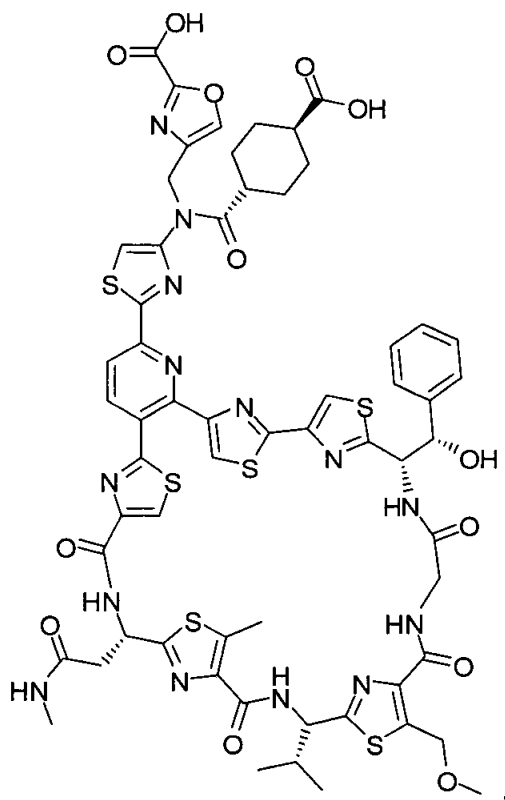
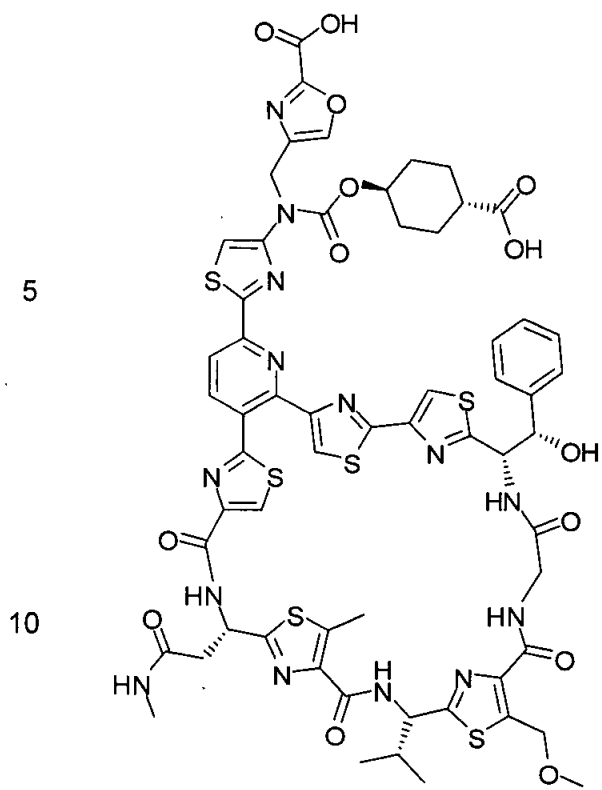


20

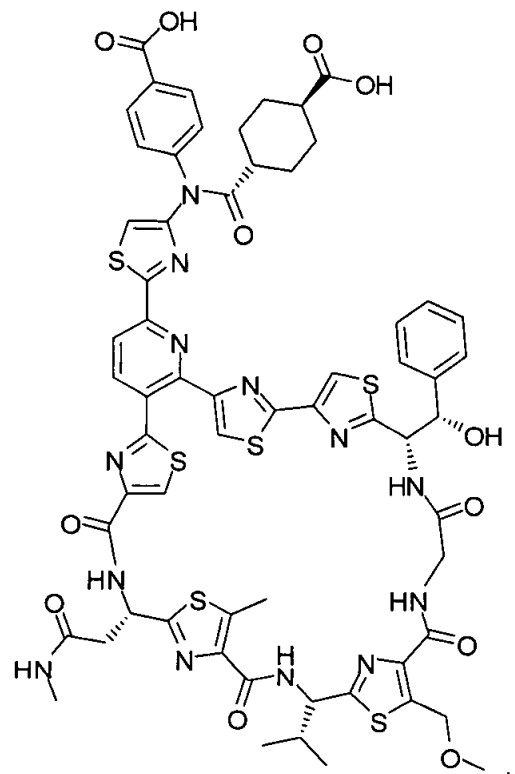
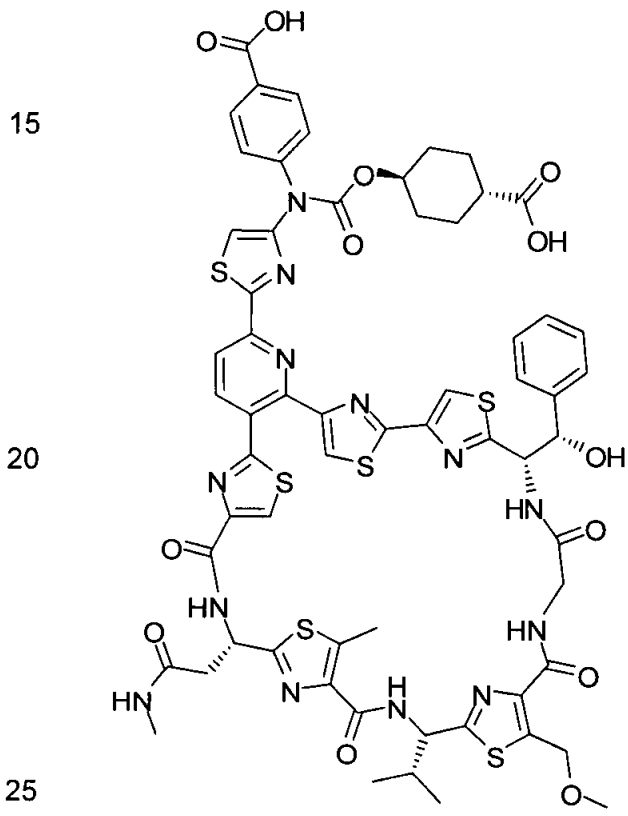
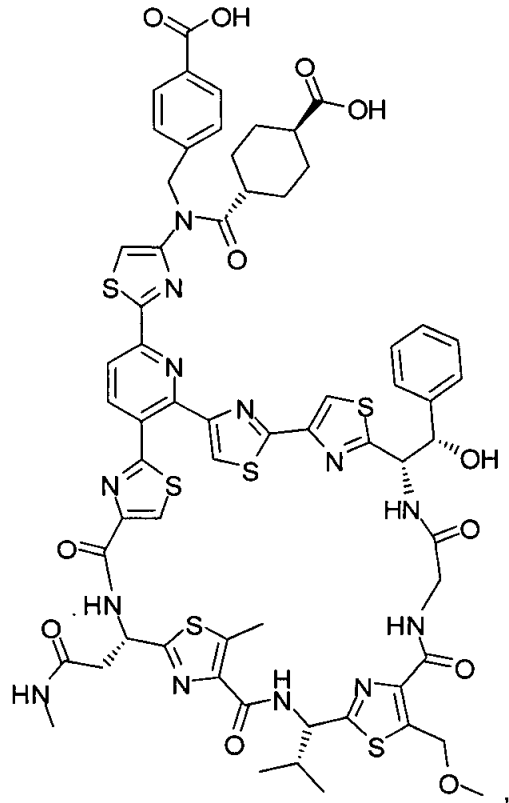
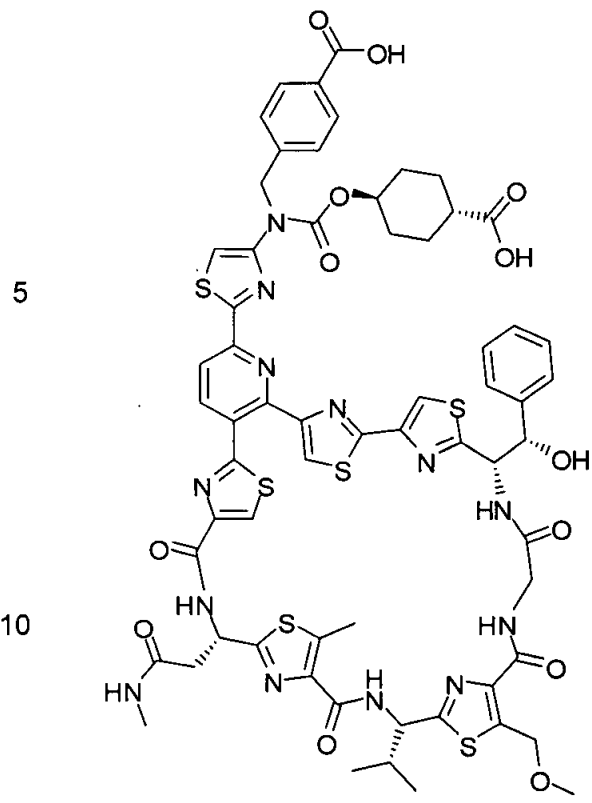


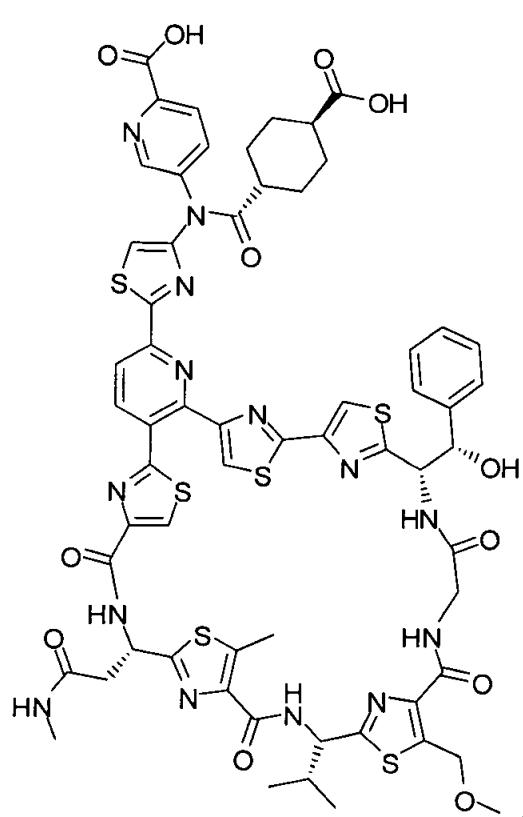
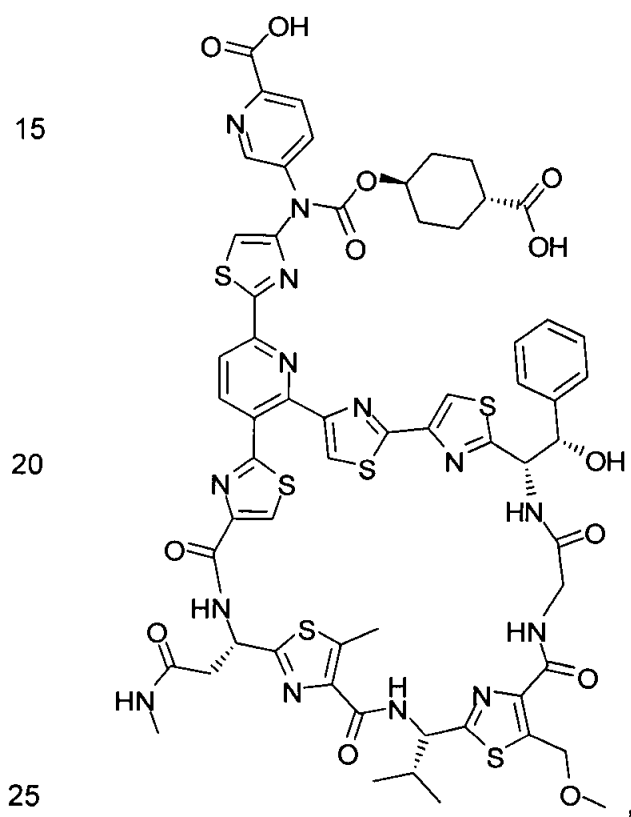
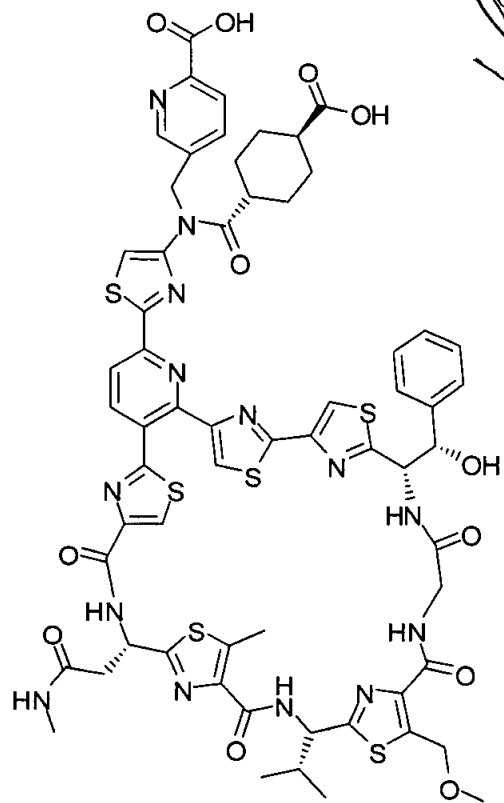
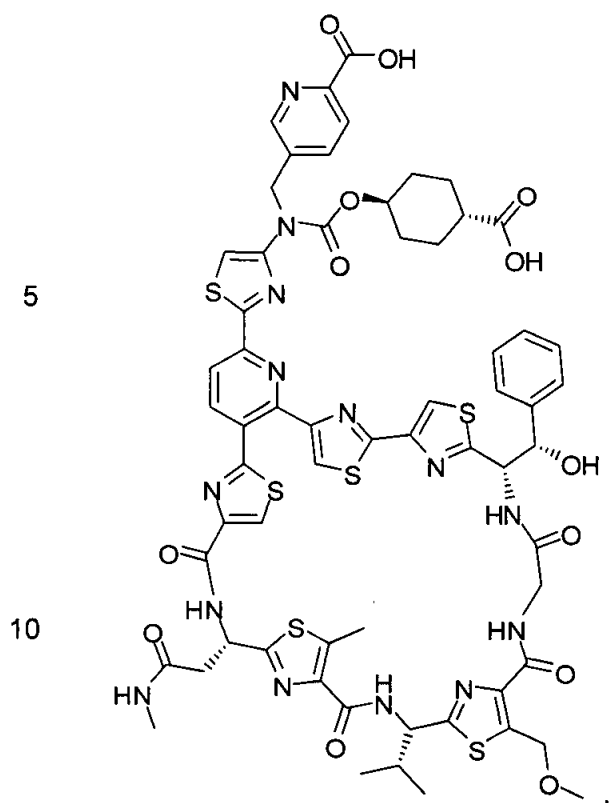
25

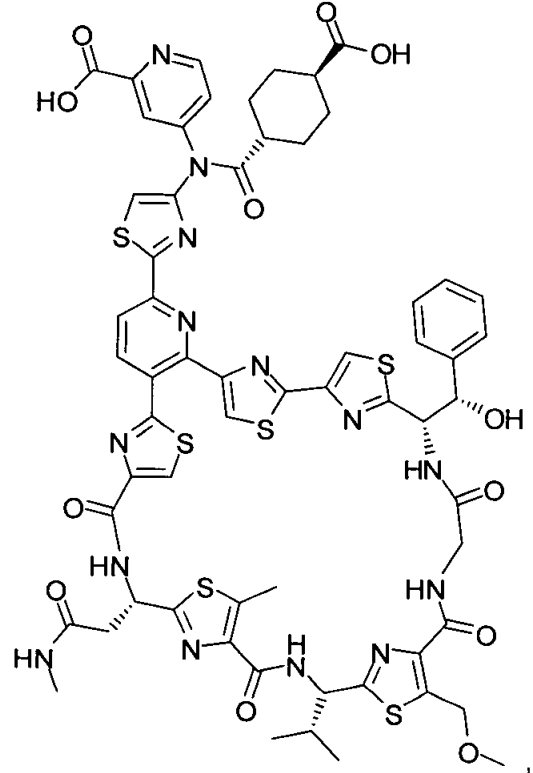
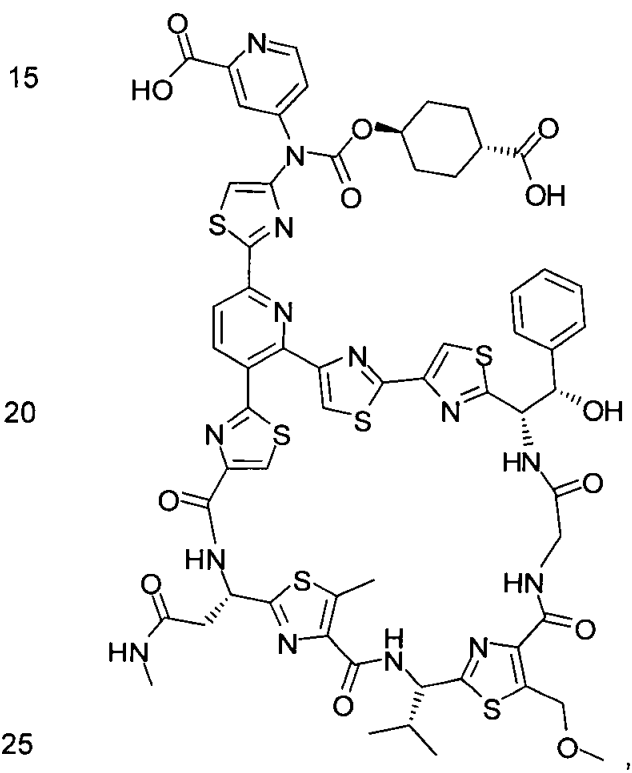
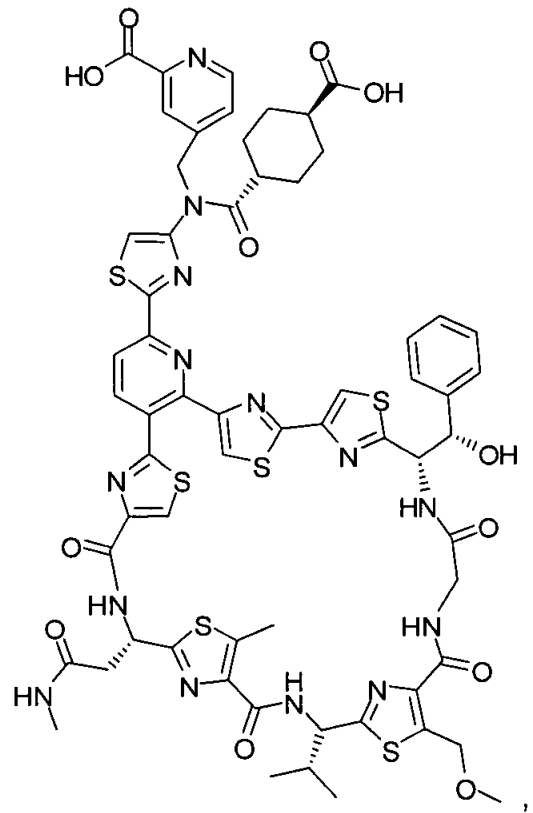
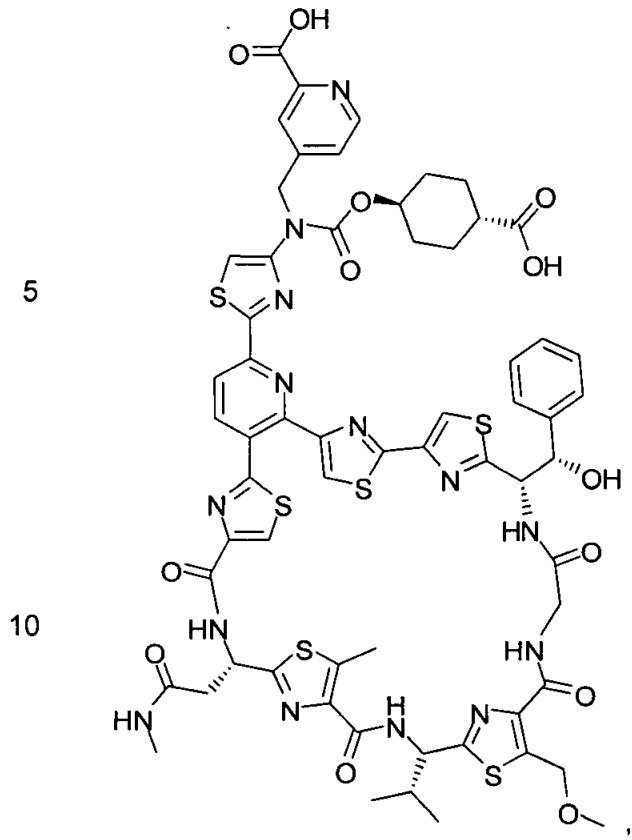
403



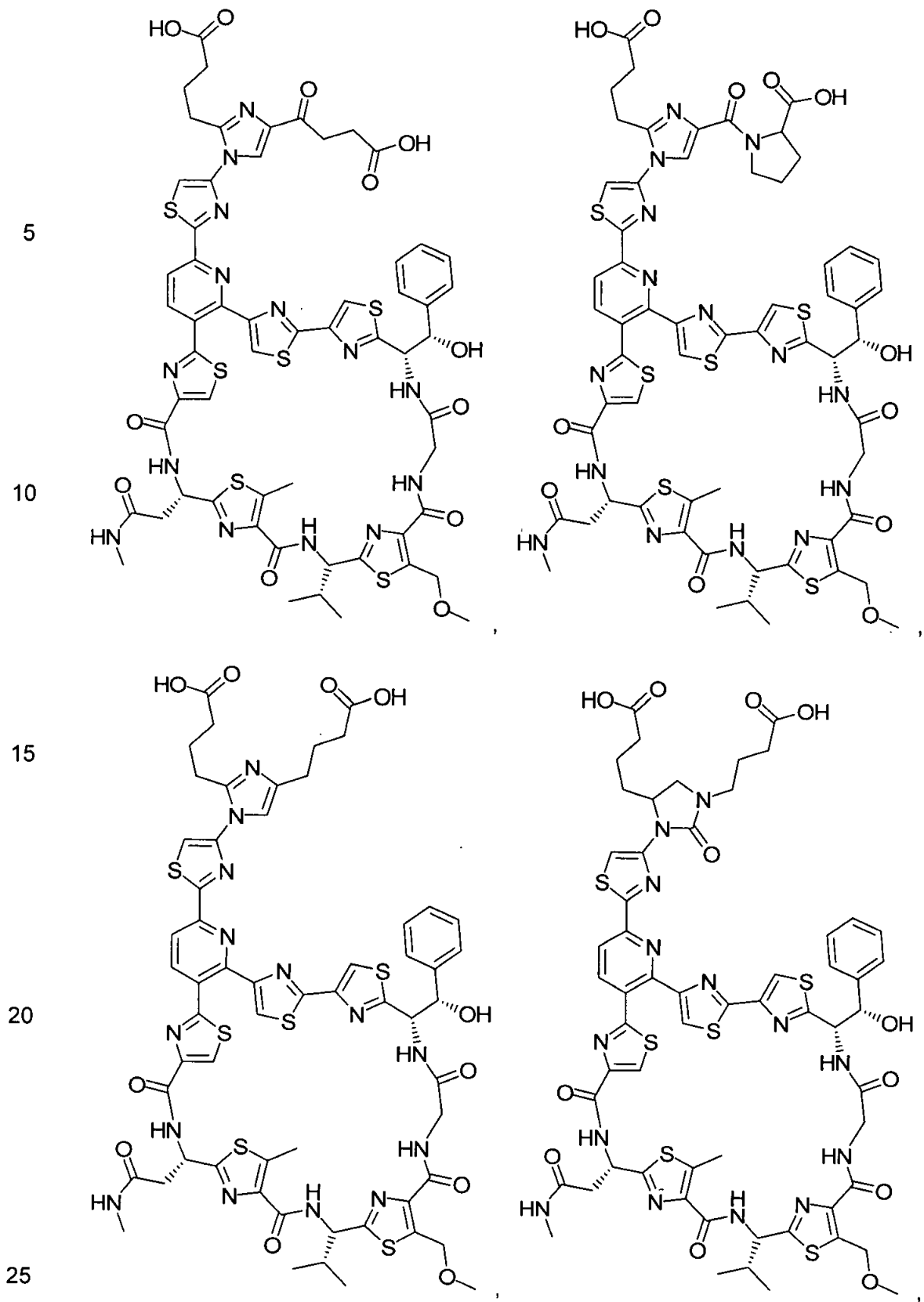
202



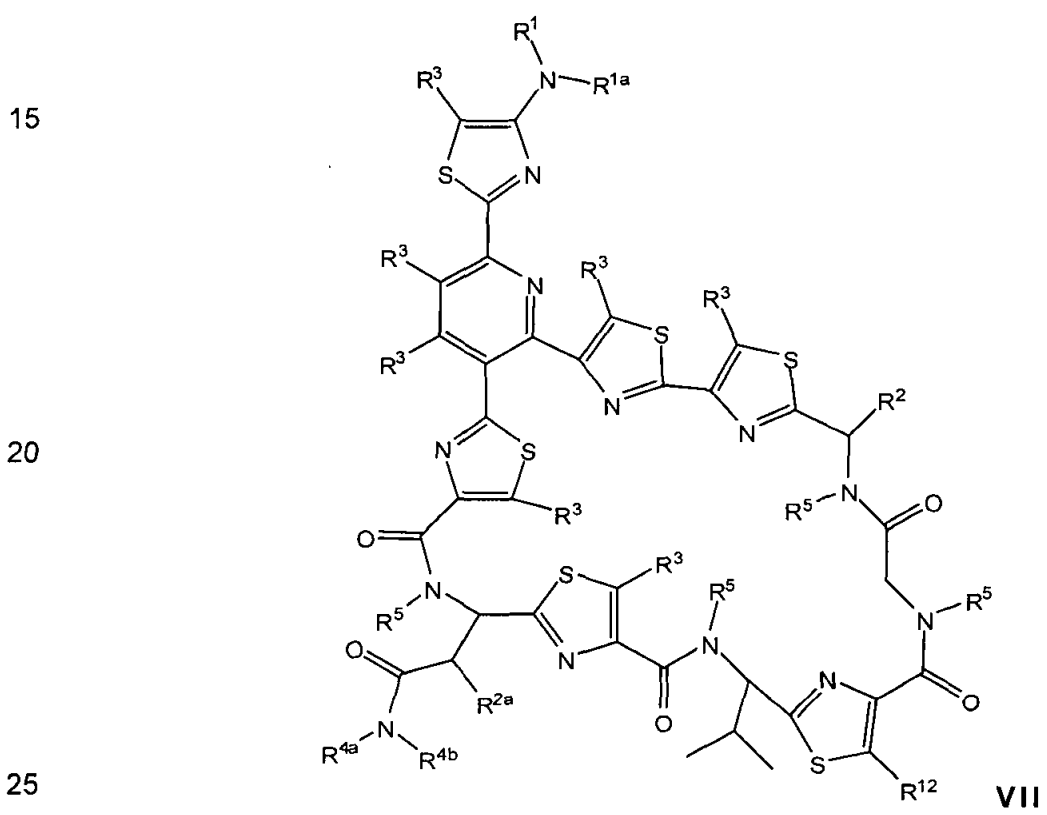
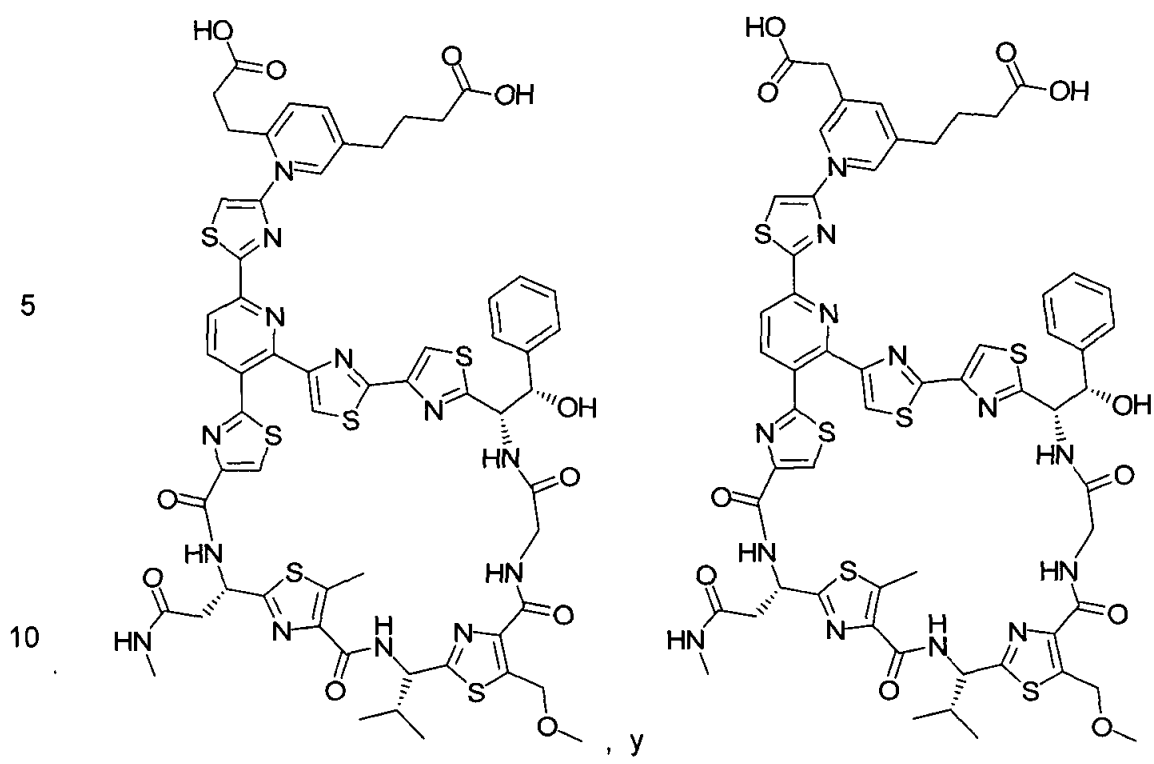




208



Handwritten signature



y las sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, atropisómeros, o racematos del mismo, incluyendo el N-óxido de piridina del mismo;

5 en donde:

R^1 es $-Z-CO_2H$ y $-A-Z-CO_2H$;

R^{1a} es hidrógeno, $-Z-CO_2H$, y $-A-Z-CO_2H$, en donde, si R^{1a} es hidrógeno, entonces el residuo Z de R^1 está sustituido por cuando menos dos grupos CO_2H ; o

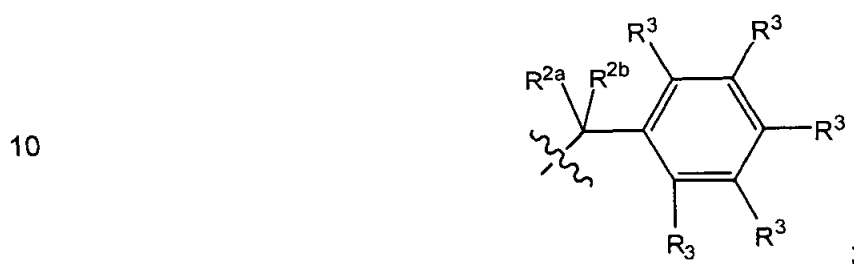
10 R^1 y R^{1a} , tomados en combinación, forman un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático, que tiene de 4 a 7 átomos del anillo, y que tiene de 0 a 3 átomos heterogéneos adicionales del anillo seleccionados a partir de N, O y S, en donde el heterociclo está sustituido por cuando menos dos residuos
15 seleccionados independientemente a partir de CO_2H , $-Z-CO_2H$, y $-A-Z-CO_2H$;

A se selecciona independientemente en cada presentación, a partir del grupo que consiste en un $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{8a})$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-C(H)=N-$, $-S(O)_2N(R^{8a})-$, y $-S(O)N(R^{8a})-$;

20 Z es alquileno de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquileno de 3 a 8 átomos de carbono, heterociclo-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
25 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;

R^2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, aril-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, o un residuo de la fórmula:



R^{2a} se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, OH, OR^{4a} , $OC(O)R^{4a}$, $OC(O)N(R^{8a})_2$ y $N(R^{8a})_2$;

R^{2b} se selecciona a partir del grupo que consiste en ausente, H y alquilo, o R^{2a} y R^{2b} pueden formar juntos $=O$ o $=NH$;

R^3 y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en H, halógeno, OR^{4b} , -A-J, y $N(R^{8a})_2$;

R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste en H, y alquilo;

R^{4b} se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo y $-(CH_2-CH_2-O)_n-R^9$, en donde n es un entero de 1 a 500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, ó 60,000 o es un promedio de una pluralidad de enteros

412

que tiene un valor de 1 a 500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, ó 60,000;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo, y R^{4b} ;

- 5 J se selecciona a partir del grupo que consiste en H, F, O-alquilo, $N(R^{8a})_2$, $N+(R^{8a})_3$, $N(R^{8a})C(O)$ alquilo, CO_2H , $C(=O)N(R^{8a})_2$, CO_2 -alquilo, $P(O)-(OH)_2$, $P(O)-(O)$ -alquilo $_2$, y un heterociclo que contiene nitrógeno sustituido;

- 10 R^{8a} está ausente, o se selecciona a partir del grupo que consiste en H, -(alquil)-, -(cicloalquil)-, $C(alquilo)_2$ -J, $-R^{4b}$, en donde R^{8a} también puede ciclarse con el átomo con el que está enlazado R^{8a} , para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros que es aromático o no aromático, y puede contener uno o más átomos heterogéneos, en donde el anillo puede estar adicionalmente
- 15 sustituido una o más veces con sustituyentes que son iguales o diferentes; y

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo y CH_2CO_2H .

19. Un método para el tratamiento de una infección
- 20 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 18, de tal manera que se trata la infección bacteriana.

20. Un método para el tratamiento de un estado asociado
- 25 con EF-Tu, el cual comprende administrar a un sujeto que lo

113

necesite, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, de tal manera que se trata el estado asociado con EF-Tu.

21. Un método para el tratamiento, la inhibición, o la
5 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 18.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en
10 donde se trata una infección bacteriana en un sujeto que lo necesite.

23. Un método para el tratamiento, la inhibición, o la
prevención de la actividad de bacterias en un sujeto que lo
necesite, el cual comprende administrar al sujeto una cantidad
15 farmacéuticamente aceptable de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde el compuesto interactúa con cualquier objetivo en el ciclo de vida de las bacterias.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 22, en
donde el objetivo es EF-Tu.

20 25. 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 18, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, de tal manera que se trata
25 la infección bacteriana.

26. 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 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en
5 combinación con una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente terapéutico adicional, de tal manera que se trata la infección bacteriana.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y
10 el otro agente farmacéutico se administran como parte de la misma composición farmacéutica.

28. El método de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y el otro agente terapéutico se administran como composiciones
15 farmacéuticas separadas, y el compuesto se administra antes de, al mismo tiempo que, o en seguida de la administración del otro agente.

29. Un tratamiento de infección bacteriana empacado, el cual comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, empacado con instrucciones para utilizar
20 una cantidad efectiva del compuesto para tratar una infección bacteriana.

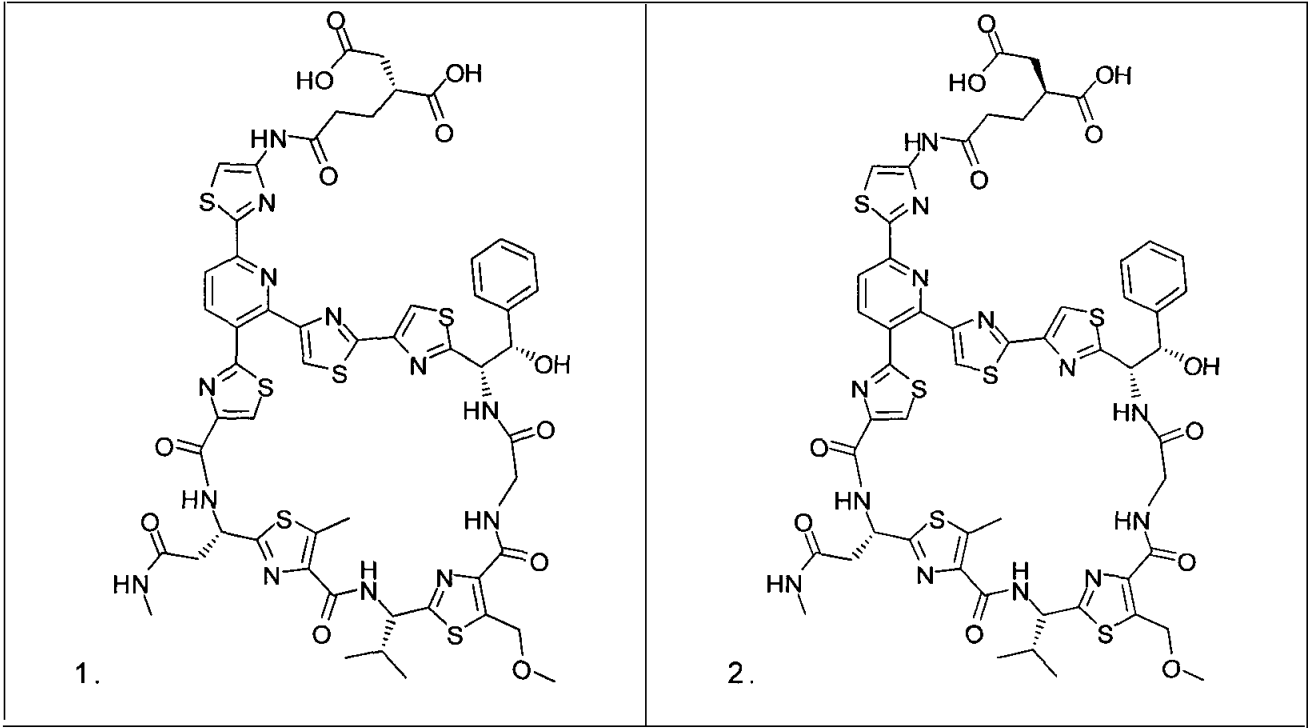
30. Un método para el tratamiento de acné en un sujeto que lo necesite, el cual comprende administrar al sujeto una cantidad
25 farmacéuticamente aceptable de un compuesto de cualquiera de

4/5

las reivindicaciones 1 a 18.

31. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, y cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, el cual se selecciona a partir del grupo que consiste en:

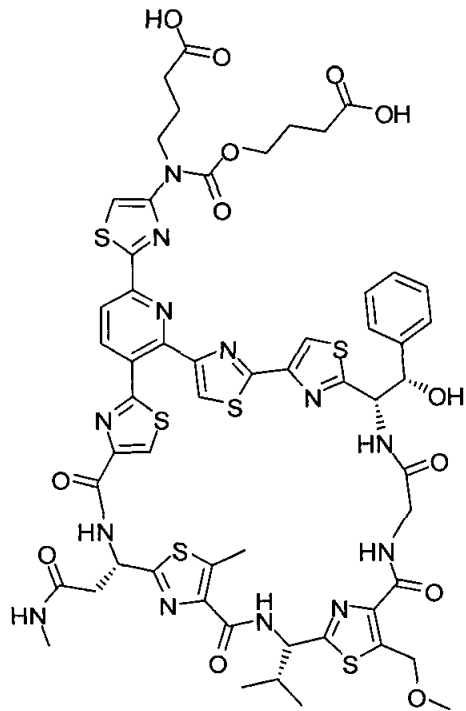


416

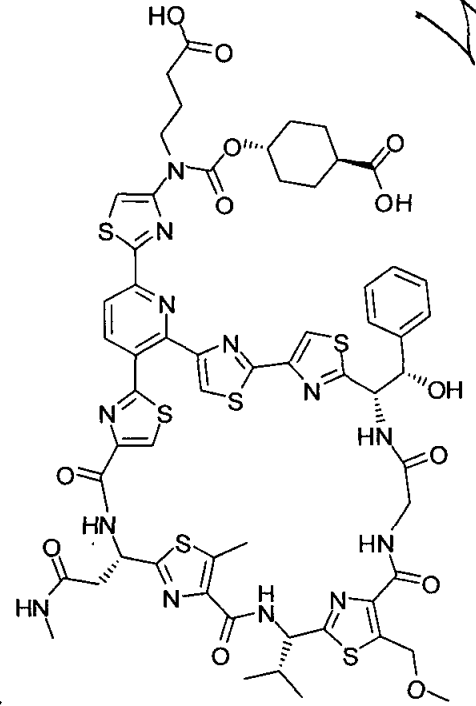
5

10

3.



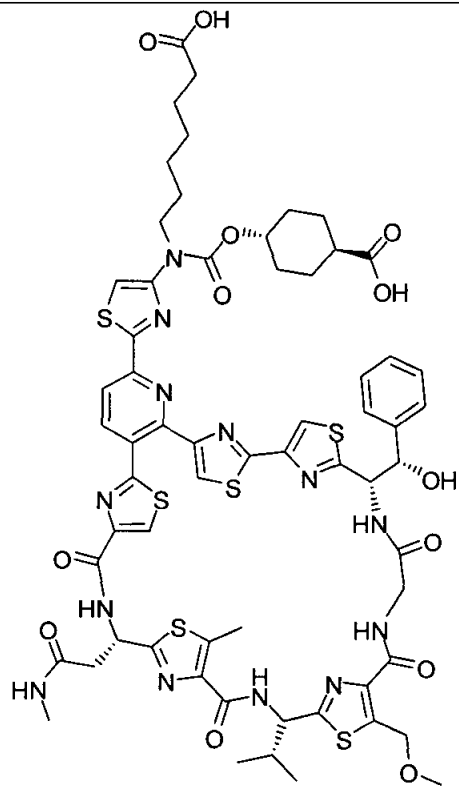
4.



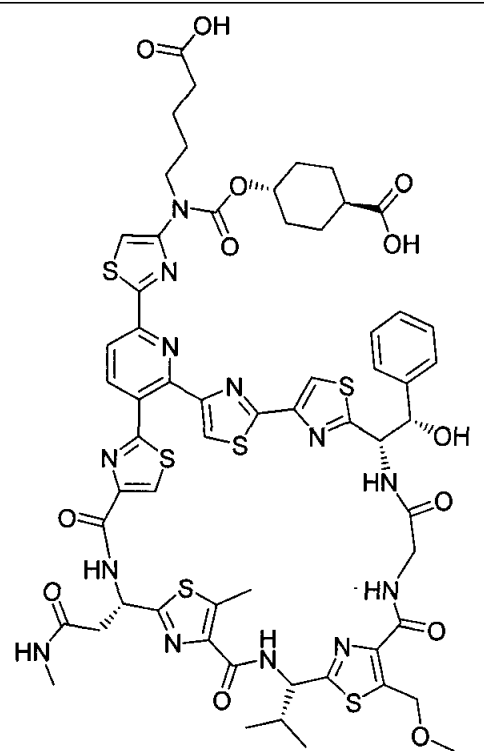
15

20

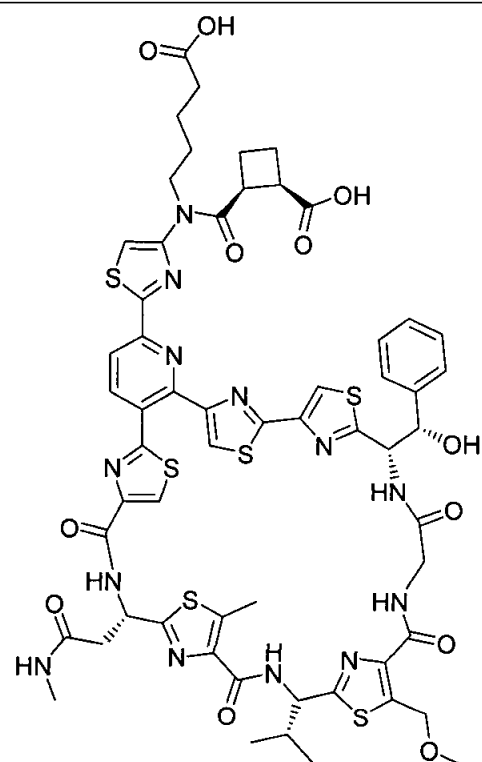
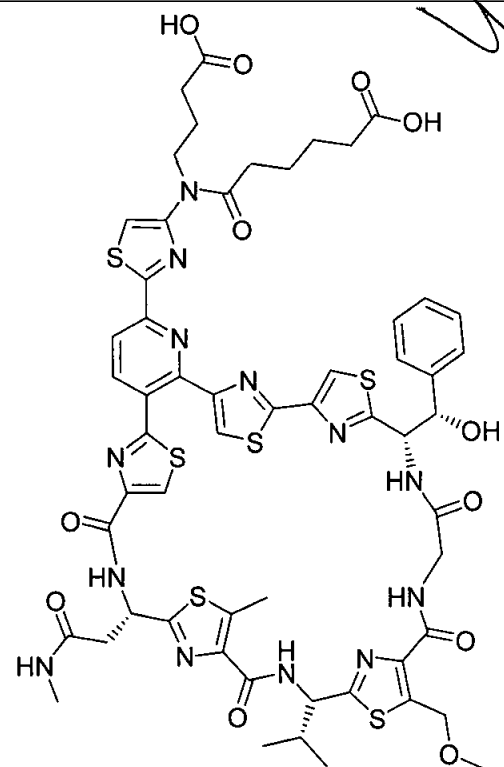
5.



6.



25

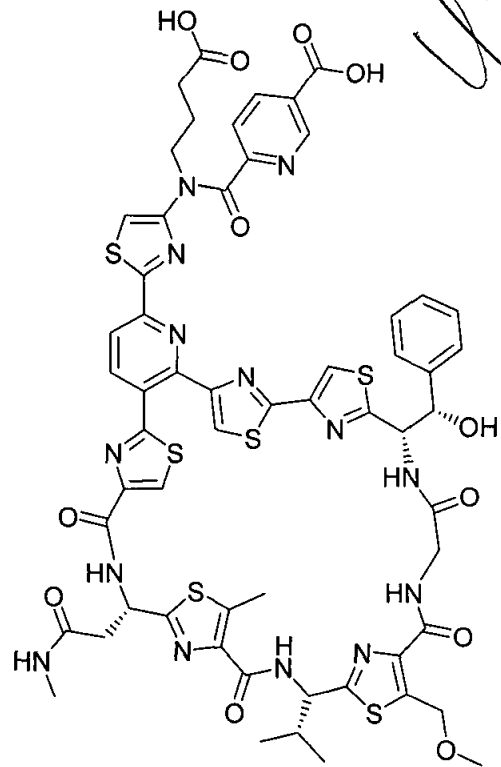


25

10



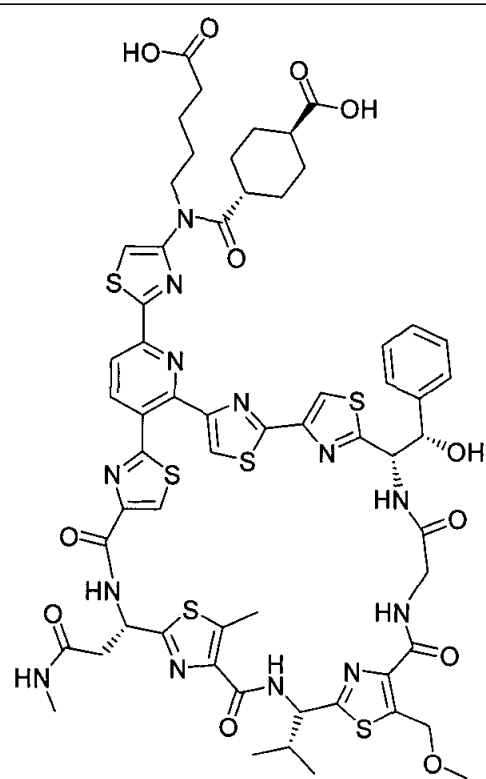
14.



20



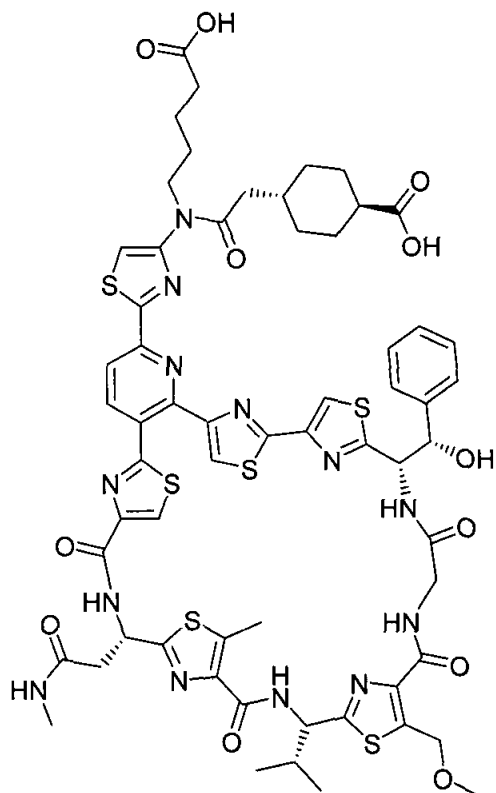
16.



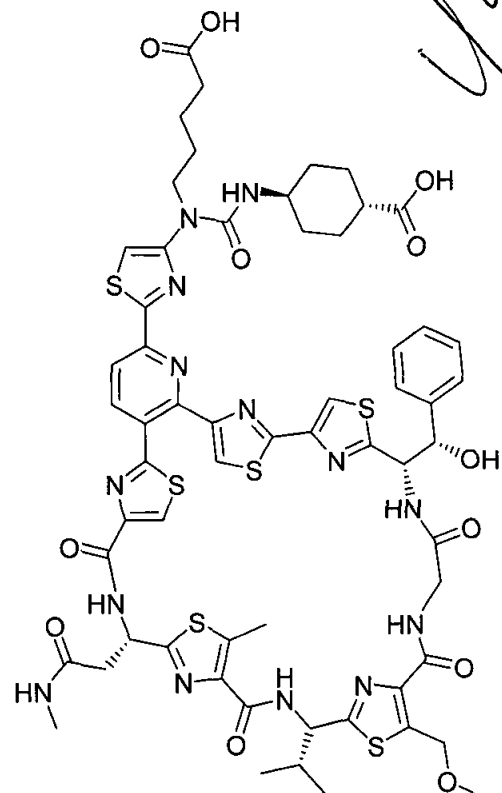
5

10

17.



18.

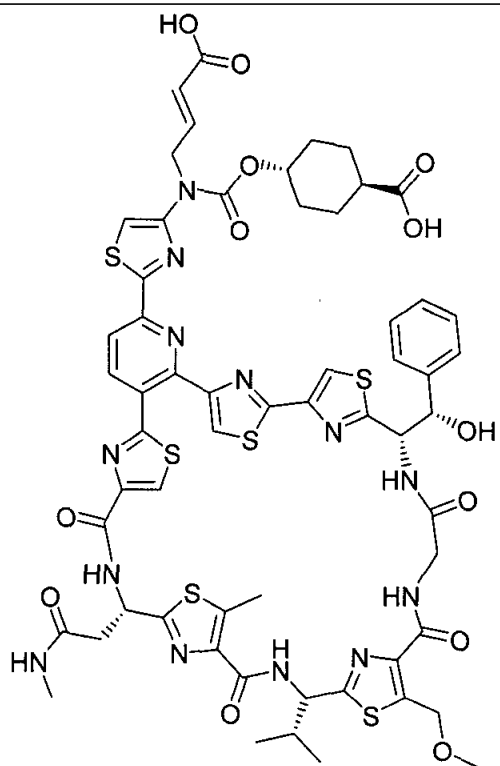


15

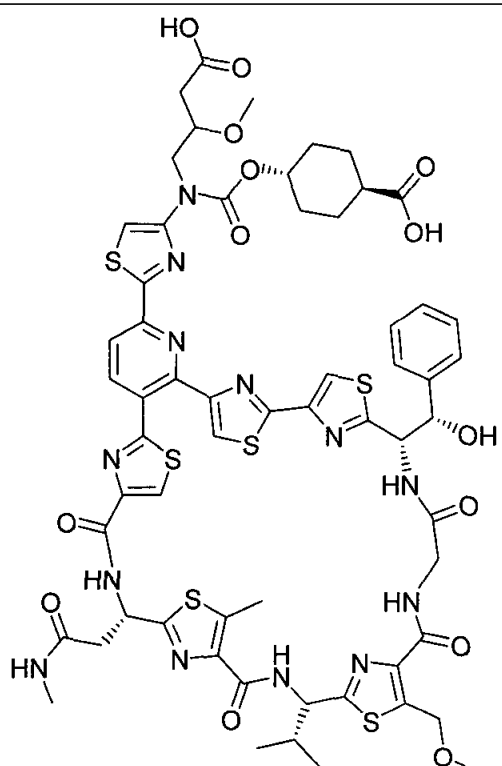
20

25

19.



20.



10



20



10

15

20

25



5

10

15

20

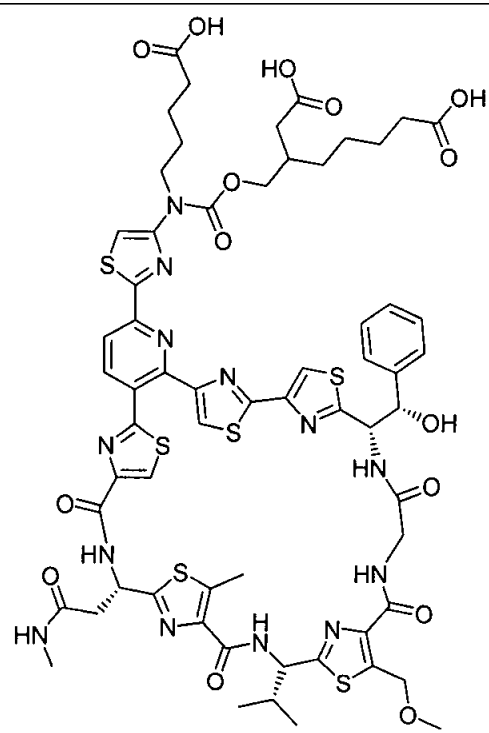
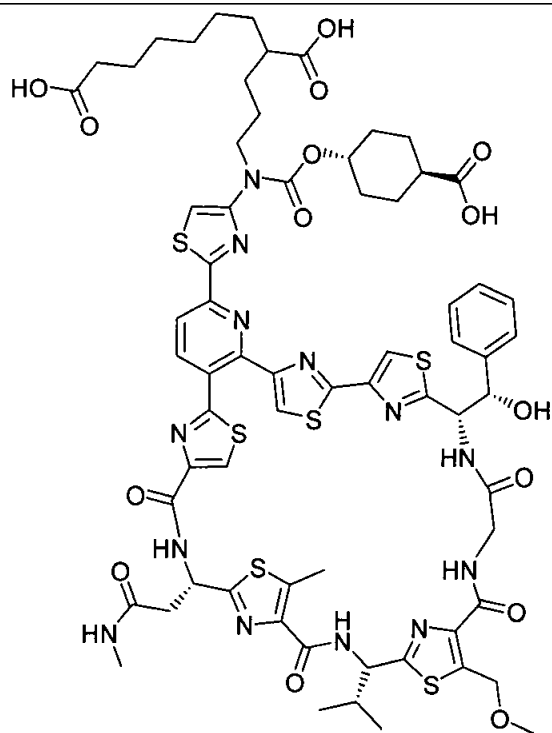
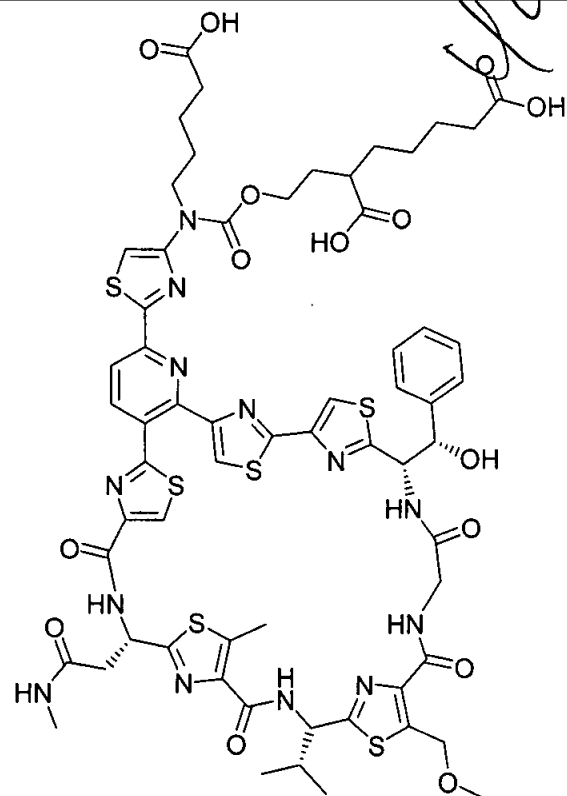
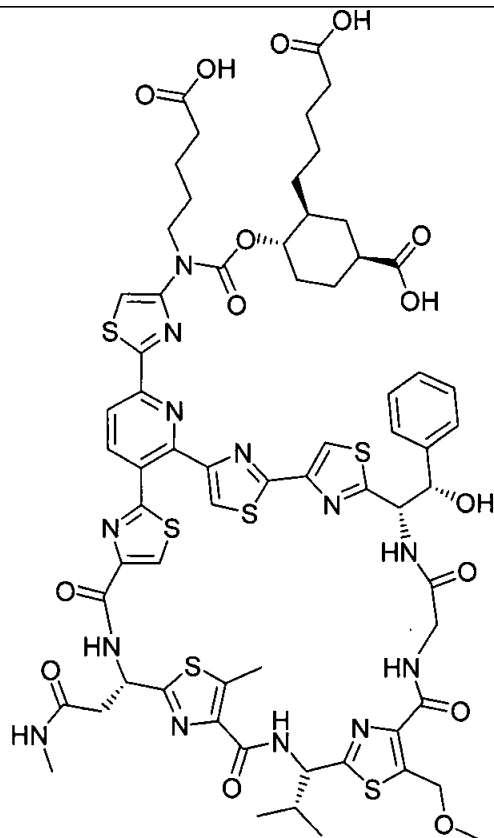
25

29.

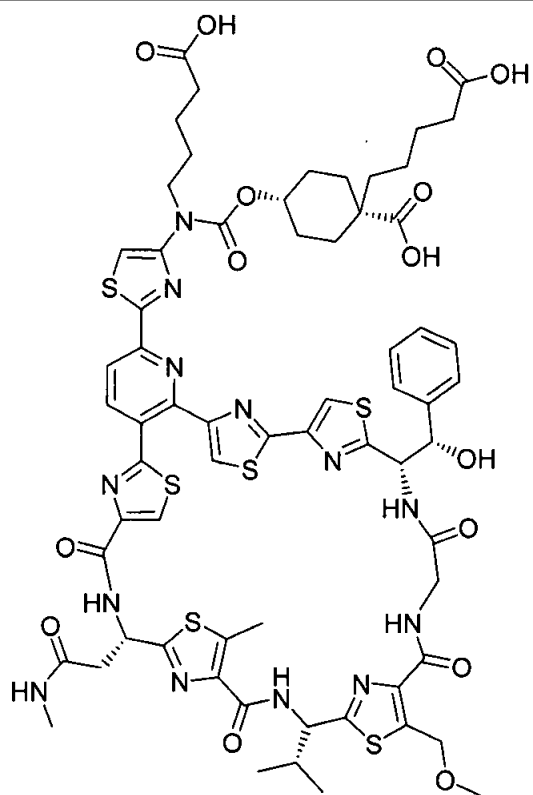
30.

31

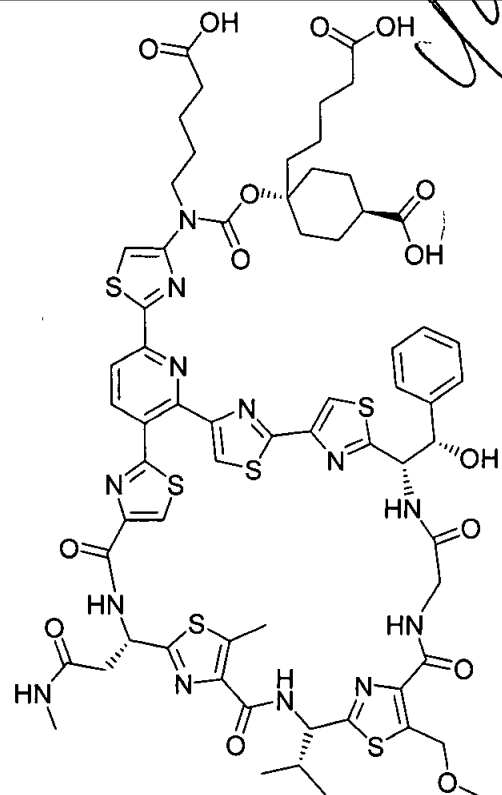
32.



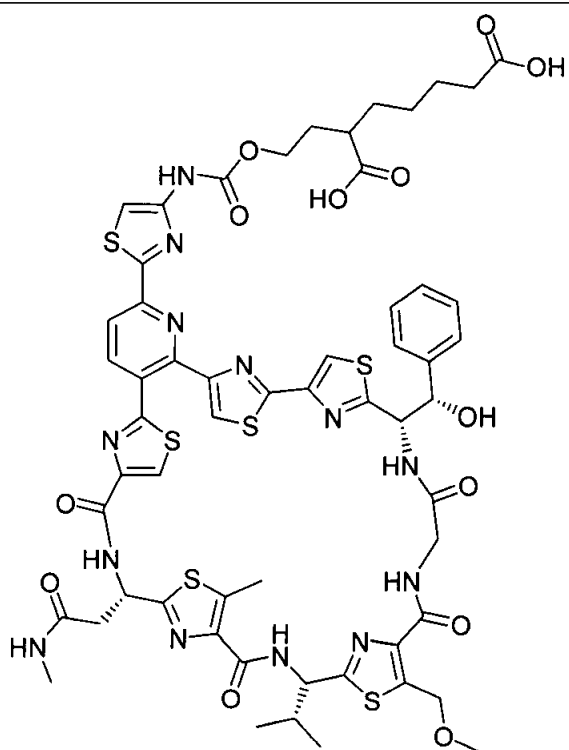
10



34.



20



25

RESUMEN

La presente solicitud describe compuestos orgánicos que son
útiles para el tratamiento, la prevención y/o la mejora de
5 enfermedades, en particular infecciones bacterianas, fórmula (I), y
sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros,
estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros,
atropisómeros o racematos de los mismos, incluyendo su N-óxido
de piridina.

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/067220

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D417/04 A61K31/427 A61P31/00

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, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	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	1-32
A	WO 2007/007399 A (TAISHO PHARMA CO LTD [JP]; SICHUAN IND I OF ANTIBIOTICS O [CN]; NOZAWA) 18 January 2007 (2007-01-18) claim 1 ----- -/--	1-32



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

2 March 2009

Date of mailing of the international search report

17/03/2009

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

Baston, Eckhard

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/067220

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2007/142986 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; LAMARCHE MATTHEW J [US];) 13 December 2007 (2007-12-13) claim 1	1-32
A	SÜSSMUTH, R.D.: "VANCOMYCIN RESISTANCE: SMALL MOLECULE APPROACHES TARGETING THE BACTERIAL CELL WALL BIOSYNTHESIS" CHEMBIOCHEM, vol. 3, 2002, pages 295-298, XP002517317 *Scheme 1*	1-32

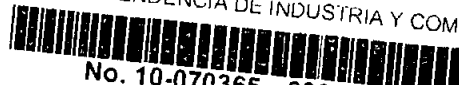
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/067220

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007007399	A	18-01-2007	NONE
WO 2007142986	A	13-12-2007	AR 060977 A1 23-07-2008
		AU 2007255025 A1 13-12-2007	
		CA 2650133 A1 13-12-2007	
		CL 15422007 A1 14-03-2008	
		US 2008221142 A1 11-09-2008	



No. 10-070365- -00000-0000

Fecha: 2010-06-10 17:33:50

Pla 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 428

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE U1

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

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 D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	10 070365
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/067220
	Fecha inicio fase nacional	12/07/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

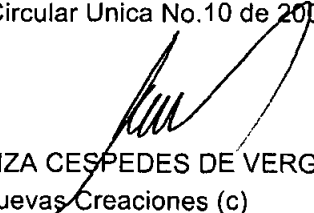
009416

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. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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)

30 JUL 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

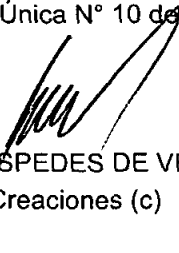
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	10 070365
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/067220
	Fecha inicio fase nacional	12/07/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	094171

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez 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
adpa11

30 JUL 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
CONSULTA DE DOCUMENTOS

PAGINA SIN DIGITALIZAR

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
CONSULTA DE DOCUMENTOS

PAGINA SIN DIGITALIZAR

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
CONSULTA DE DOCUMENTOS

PAGINA SIN DIGITALIZAR