

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

Carrera 9 No. 74-08 Of. 504
Bogotá, D.C. Colombia
Teléfono: +57(1)376 4200
Fax: +57(1)376 1707
pre@pre-laws.com

Bogotá, D.C., 9 de Agosto de 2004

MEMORIAL DE PRESENTACIÓN
Radicación: 03.050.487 00000004 Folios: 163
Fecha (día): 2004-08-10 15:27:49
Tramite: 011 PAT-PATENT 4/9 FASE INCI 2/3 Completado
Dependencia: 2003 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señora Jefe

División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Patente: INHIBIDORES DE GIRASA Y USO DE LOS MISMOS

Solicitante: VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

Expediente: 03.050.487

Helena Camargo Williamson, mayor de edad, vecina de Bogotá, identificada como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de Apoderada de la sociedad VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED, de la manera más atenta me permito modificar la solicitud de patente de la referencia así:

En la Descripción

Comendidamente solicito reemplazar las páginas 10, 39, 43, 55, 58 y 61 de la descripción, por las páginas modificadas de la descripción 10, 10 A, 39, 39 A, 43, 43 A, 55, 55 A, 58, 58 A, 61 y 61 A presentadas con este memorial.

Anexo una copia de la descripción original, con las modificaciones subrayadas para adicionar texto.

En las Reivindicaciones

Comendidamente solicito reemplazar las antiguas reivindicaciones 1, 2, 7, 12, 19-20, 25, 30, 35-36, 39, 41, 46 y 53-54 por las reivindicaciones modificadas 1, 2, 7, 12, 17, 19-20, 25, 30, 35-36, 39, 41 y 46, presentadas con la presente.

Anexo el texto completo de las reivindicaciones modificadas.

Comentarios

Introducción

El solicitante ha modificado la página reemplazada 10 en la descripción para añadir el término "CO₂R" a la definición del radical R³ y para adicionar la definición del radical R, que resulta en las páginas de reemplazo 10 y 10a. Ahí, para la definición de R, el solicitante ha insertado la frase "cada R es seleccionado independientemente de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente sustituido que posee uno a seis carbonos" después de la definición del radical Ar. El sustento para estas modificaciones se encuentra en las solicitudes de prioridad, Solicitud de Patente Provisional Estadounidense 60/256,094, presentada el 15 de diciembre de 2000 (de aquí en adelante la solicitud '094) y la solicitud de Patente Provisional Estadounidense 60/275,292, presentada el 13 de marzo de 2001 (de aquí en adelante la solicitud '292), cuyo contenido total fue incorporado mediante referencia en la presente solicitud del solicitante (ver descripción, página 1, líneas 1-5). Específicamente, el sustento para la inclusión del término "CO₂R" en la definición del radical R³ se puede encontrar en la solicitud '094 en la página 6, línea 11 y en la solicitud '292 en la página 32, línea 7. El sustento para la inclusión de la definición del radical R, se puede encontrar en la solicitud '094 en la página 6, líneas 18-20 y en la solicitud '292, en la página 6, líneas 24-26, en la página 22, líneas 16-18, en la página 25, líneas 3-5 y en la página 32, líneas 14-16.

El solicitante ha modificado la página reemplazada 43 en la descripción para añadir el término "CO₂R" a la definición del radical R³ y para adicionar la definición del radical R, que resulta en las páginas de reemplazo 43 y 43a. Ahí, para la definición de R, el solicitante ha insertado la frase "cada R es seleccionado independientemente de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente sustituido que posee uno a seis carbonos" después de la definición del radical Ar. El sustento para estas modificaciones se encuentra en las solicitudes de prioridad '292 y '094 discutidas *supra*.

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

El solicitante ha modificado la página reemplazada 58 en la descripción para añadir el término "CO₂R" a la definición del radical R³ y para adicionar la definición del radical R, que resulta en las páginas de reemplazo 58 y 58a. Ahí, para la definición de R, el solicitante ha insertado la frase "cada R es seleccionado independientemente de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente sustituido que posee uno a seis carbonos" después de la definición del radical Ar. El sustento para estas modificaciones se encuentra en las solicitudes de prioridad '292 y '094 discutidas *supra*.

El solicitante ha modificado la página reemplazada 61 en la descripción para añadir el término "CO₂R" a la definición del radical R³ y para adicionar la definición del radical R, que resulta en las páginas de reemplazo 61 y 61a. Ahí, para la definición de R, el solicitante ha insertado la frase "cada R es seleccionado independientemente de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente sustituido que posee uno a seis carbonos" después de la definición del radical Ar. El sustento para estas modificaciones se encuentra en las solicitudes de prioridad '292 y '094 discutidas *supra*.

El solicitante ha modificado la página reemplazada 39 en la descripción para añadir la definición del radical R, que resulta en las páginas de reemplazo 39 y 39a. Ahí, para la definición de R, el solicitante ha insertado la frase "cada R es seleccionado independientemente de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente sustituido que posee uno a seis carbonos" después de la definición del radical Ar. El sustento para estas modificaciones se encuentra en las solicitudes de prioridad '292 y '094 discutidas *supra*.

El solicitante ha modificado la página reemplazada 55 en la descripción para añadir la definición del radical R, que resulta en las páginas de reemplazo 55 y 55a. Ahí, para la definición de R, el solicitante ha insertado la frase "cada R es seleccionado independientemente de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente sustituido que posee uno a seis carbonos" después de la definición del radical Ar. El sustento para estas modificaciones se encuentra en las solicitudes de prioridad '292 y '094 discutidas *supra*.

Reivindicaciones modificadas

El solicitante ha modificado las reivindicaciones 1, 2, 7, 12, 19-20, 25, 30, 35-36, 39, 41, 46 y 53-54, en respuesta a los comentarios y a los documentos citados por el Examinador Internacional en el Reporte de Examen Preliminar Internacional (IPER) y con el fin de corregir errores accidentales.

El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 1 para añadir el término "CO₂R" a la definición del radical R⁵. El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 1 para adicionar la definición del radical R. Ahí, el solicitante ha insertado la frase - cada R es seleccionado independientemente de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente sustituido que posee uno a seis carbonos;- - después de la definición del radical Ar. El sustento para estas modificaciones se encuentra en las solicitudes de prioridad '292 y '094 discutidas *supra*. El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 1 para reemplazar el término "derivado o profármaco" por el término "sal". El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 1 para añadir la siguiente terminología y condiciones después de la definición del radical R¹⁰;

-- con la condición de que los siguientes compuestos sean excluidos:

2-[3-(3,5-dibromobencilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;

2-[3-(2-etoxi-3,5-dibromobencilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;

2-[3-(6,8-diclorocroman-4-ilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;

2-[3-(6,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-ilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;

2-[3-(4,6-dicloroindol-2-ilmetilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;

Di-clorhidrato de 2-[3-(6-etil-8-yodo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-ilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;

Di-clorhidrato de 2-[3-(4,5-dibromotien-2-il)metilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;

2-{3-[4,6-dicloro-1-(2-hidroxietil)-1H-indol-2-ilmetilamino]prop-1-ilamino}-1H-bencimidazol;

2-[3-(2-etoxi-3,5-diclorobencilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;

2-[3-(3-bromo-2-etoxi-5-metoxibencilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;

2-[3-(2-etoxi-5-yodo-3-metilbencilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;

2-[3-(4-trifluorometil-6-metoxiindol-2-ilmetilamino)proa-1-ilamino]-1H-bencimidazol;

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

2-[3-(3,5-dibromobencilamino)prop-1-ilamino]-5-metoxi-1H-bencimidazol;
 Di-clorhidrato de 2-amino-5-(4-metoxipiridin-2-il)benzoxazol;
 Di-clorhidrato de 2-amino-5-(4-metoxipiridin-2-il)-1-metilbencimidazol;
 Di-clorhidrato de 2-amino-1-etil-5-(4-metoxipiridin-2-il)bencimidazol;
 Di-clorhidrato de 2-amino-5-(4-metoxipiridin-2-il)-1-fenilbencimidazol;
 Di-clorhidrato de 2-amino-5-(4-metoxipiridin-2-il)bencimidazol. -

El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 2 para añadir la definición del radical R. Ahí, el solicitante ha insertado la frase "cada R es seleccionado independientemente de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente sustituido que posee uno a seis carbonos;- - después de la definición del radical y. El sustento para esta modificación se encuentra en las solicitudes de prioridad '292 y '094 discutidas *supra*.

El solicitante ha modificado la reivindicación 2 para reemplazar el término "derivado o profármaco" por el término "sal".

El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 12 para añadir la definición del radical R. Ahí, el solicitante ha insertado la frase - -cada R es seleccionado independientemente de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente sustituido que posee uno a seis carbonos;- - después de la definición del radical Ar. El sustento para esta modificación se encuentra en las solicitudes de prioridad '292 y '094 discutidas *supra*.

El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 12 para reemplazar el término "derivado o profármaco" por el término "sal".

El solicitante ha modificado las antiguas reivindicaciones 17 y 35 para suprimir la frase "aquellos enlistados en cualquiera de las Tablas 1 ó 2" y para insertar los compuestos específicos de la presente invención enlistados en las Tablas 1 y 2 de la descripción en las páginas 23-37. El sustento para esta modificación se encuentra en la descripción en las páginas 23-37.

El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 19 para añadir el término "CO₂R" a la definición del radical R⁵. El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 19 para adicionar la definición del radical R. Ahí, el solicitante

ha insertado la frase - cada R es seleccionado independientemente de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente sustituido que posee uno a seis carbonos;- después de la definición del radical Ar. El sustento para estas modificaciones se encuentra en las solicitudes de prioridad '292 y '094 discutidas *supra*. El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 19 para reemplazar el término "derivado o profármaco" por el término "sal". El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 19 para añadir la siguiente terminología y condiciones después de la definición del radical R¹⁰;

- con la condición de que los siguientes compuestos sean excluidos:

2-[3-(3,5-dibromobencilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;

2-[3-(2-etoxi-3,5-dibromobencilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;

2-[3-(6,8-diclorocroman-4-ilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;

2-[3-(6,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-ilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;

2-[3-(4,6-dicloroindol-2-ilmetilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;

Di-clorhidrato de 2-[3-(6-etil-8-yodo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-ilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;

Di-clorhidrato de 2-[3-(4,5-dibromotien-2-il)metilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;

2-[3-[4,6-dicloro-1-(2-hidroxietil)-1H-indol-2-ilmetilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;

2-[3-(2-etoxi-3,5-diclorobencilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;

2-[3-(3-bromo-2-etoxi-5-metoxibencilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;

2-[3-(2-etoxi-5-yodo-3-metilbencilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;

2-[3-(4-trifluorometil-6-metoxiindol-2-ilmetilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;

2-[3-(3,5-dibromobencilamino)prop-1-ilamino]-5-metoxi-1H-bencimidazol;

Di-clorhidrato de 2-amino-5-(4-metoxipiridin-2-il)benzoxazol;

Di-clorhidrato de 2-amino-5-(4-metoxipiridin-2-il)-1-metilbencimidazol;

Di-clorhidrato de 2-amino-1-etil-5-(4-metoxipiridin-2-il)bencimidazol;

Di-clorhidrato de 2-amino-5-(4-metoxipiridin-2-il)-1-fenilbencimidazol;

Di-clorhidrato de 2-amino-5-(4-metoxipiridin-2-il)bencimidazol.- -

El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 20 para reemplazar el término "derivado o profármaco" por el término "sal".

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 25 para añadir la definición del radical R. Ahí, el solicitante ha insertado la frase - cada R es seleccionado independientemente de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente sustituido que posee uno a seis carbonos;- después de la definición del radical y. El sustento para esta modificación se encuentra en las solicitudes de prioridad '292 y '094 discutidas *supra*.

El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 25 para reemplazar el término "derivado o profármaco" por el término "sal".

El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 30 para añadir el término "CO₂R" a la definición del radical R⁵. El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 30 para adicionar la definición del radical R. Ahí, el solicitante ha insertado la frase - cada R es seleccionado independientemente de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente sustituido que posee uno a seis carbonos;- después de la definición del radical Ar. El sustento para estas modificaciones se encuentra en las solicitudes de prioridad '292 y '094 discutidas *supra*. El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 30 para reemplazar el término "derivado o profármaco" por el término "sal".

El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 36 para insertar la frase "de fórmula I... o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" y además insertar la estructura del compuesto representado por la fórmula I.

El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 39 para añadir una lista de los agentes terapéuticos pretendidos. Ahí, el solicitante ha agregado la frase - seleccionado de un antibiótico, un agente anti-inflamatorio, una matriz de inhibidor de metaloproteasa, un inhibidor de lipoxigenasa, un antagonista de citoquina, un inmunosupresor, un agente anti-cáncer, un agente anti-viral, una citoquina, un factor de crecimiento, un inmunomodulador, una prostaglandina o un compuesto de hiperproliferación anti-vascular;- después del término "agente terapéutico".

El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 41 para agregar la definición del radical R. Ahí, el solicitante ha insertado la frase - cada R es seleccionado independientemente de hidrógeno o un grupo alifático

opcionalmente sustituido que posee uno a seis carbonos;- - después de la definición del radical y. El sustento para esta modificación se encuentra en las solicitudes de prioridad '292 y '094 discutidas *supra*.

El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 41 para reemplazar el término "derivado o profármaco" por el término "sal".

El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 46 para agregar el término "CO₂R" a la definición del radical R⁵. El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 46 para adicionar la definición del radical R. Ahí, el solicitante ha insertado la frase - cada R es seleccionado independientemente de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente sustituido que posee uno a seis carbonos;- - después de la definición del radical Ar. El sustento para estas modificaciones se encuentra en las solicitudes de prioridad '292 y '094 discutidas *supra*. El solicitante ha modificado la reivindicación 46 para reemplazar el término "derivado o profármaco" por el término "sal".

El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 53 para agregar una lista de los agentes terapéuticos pretendidos. Ahí el solicitante ha adicionado la frase; - - seleccionado de un antibiótico, un agente anti-inflamatorio, una matriz de inhibidor de metaloproteasa, un inhibidor de lipoxigenasa, un antagonista de citoquina, un inmunosupresor, un agente anti-cáncer, un agente anti-viral, una citoquina, un factor de crecimiento, un inmunomodulador, una prostaglandina o un compuesto de hiperproliferación anti-vascular,- - después del término "agente terapéutico".

El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 54 para agregar una lista de los agentes terapéuticos pretendidos. Ahí el solicitante ha adicionado la frase; - - seleccionado de un antibiótico, un agente anti-inflamatorio, una matriz de inhibidor de metaloproteasa, un inhibidor de lipoxigenasa, un antagonista de citoquina, un inmunosupresor, un agente anti-cáncer, un agente anti-viral, una citoquina, un factor de crecimiento, un inmunomodulador, una prostaglandina o un compuesto de hiperproliferación anti-vascular,- - después del término "agente terapéutico".

Ninguna de las modificaciones agrega materia nueva. Estas modificaciones son además discutidas más adelante en el contexto de los comentarios del Examinador Internacional y los documentos citados en el reporte de Búsqueda Internacional.

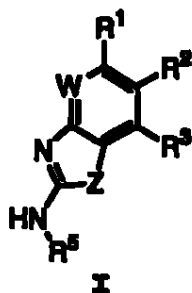
Falta de Claridad

El Examinador Internacional ha objetado el uso por el solicitante de las definiciones "un derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo", "un agente, el cual incrementa la susceptibilidad de organismos bacteriales a antibióticos", "un inhibidor de girasa" y "un agente terapéutico adicional". El Examinador indica que estas definiciones no son claras dentro del significado del Artículo 6 del PCT. Por consiguiente, el Examinador limitó su búsqueda a los compuestos de fórmula I del solicitante, opcionalmente en combinación con un agente, el cual incrementa la susceptibilidad de los organismos bacteriales a antibióticos, a saber BPI. El solicitante se opone.

Sin embargo, el solicitante ha modificado las reivindicaciones 1, 2, 7, 12, 19-20, 25, 30, 41 y 46 para reemplazar el término "derivado o profármaco" por el término "sal" de tal modo que obvie esta objeción. El soporte para esta modificación se encuentra en la descripción en la página 56, líneas 9-27 y en la página 57, líneas 1-4.

El solicitante también ha modificado las reivindicaciones 53 y 54 para agregar una lista de los agentes terapéuticos adicionales pretendidos, de tal modo que obvie esta objeción. El sustento para esta modificación se encuentra en la descripción en la página 58, líneas 9-17.

Adicionalmente, el solicitante ha modificado la reivindicación 36 para agregar la frase -- de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.- - , después del término "inhibidor de girasa" a fin de clarificar el tipo de inhibidor pretendido y para obviar esta objeción. El sustento para esta modificación se encuentra a través de la descripción como fue presentada.

Finalmente, en las reivindicaciones 18, 40 y 55-56, el solicitante cree que "un agente, el cual incrementa la susceptibilidad de los organismos bacteriales a antibióticos" es lo suficientemente claro, es bien sabido en la técnica y es satisfactoriamente sustentado por la descripción del solicitante como fue presentada. Ahí, en la página 54, líneas 4-13, el solicitante describe 3 patentes US publicadas que se refieren a los métodos del uso de proteína que incrementa la bactericidad/permeabilidad o BPI para susceptibilidad antibiótica incrementada de la bacteria gram-positiva y gram-negativa.

Adicionalmente, dos referencias más, citadas por el solicitante describen el uso del polimixin B nonapéptido (PMBN) y otros agentes catiónicos, como también agentes quelatantes útiles como permeabilizantes de membranas externas de bacteria gram-negativa. De estos tres agentes, todos son bien conocidos en la técnica para su uso en el trastorno de membranas externas de bacterias gram-negativas. Por lo tanto, el conocimiento en la técnica combinado con las referencias y ejemplo, proporcionados por el solicitante en la descripción, proveen el requisito seguro que las reivindicaciones 18, 40 y 55-56 son claras y precisas en su alcance.

Novedad

1. WO 00/49015 (de aquí en adelante el documento '015):

Las citas ISR de la divulgación del documento '015 como citas que afectan potencialmente la novedad de las actuales reivindicaciones 1-3, 5, 19-21 y 23 y que apuntan a los ejemplos 102-106 de ahí. El solicitante modifica las reivindicaciones 1 y 19 para excluir la materia objeto citada por el Examinador Internacional. Específicamente, el solicitante ha agregado la siguiente condición, para excluir los ejemplos 102, 103, 104, 105 y 106 de la solicitud '015, de las reivindicaciones 1 y 19 de la presente solicitud:

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

Con la condición que los siguientes compuestos sean excluidos:

Di-clorhidrato de 2-amino-5-(4-metoxipiridin-2-il)benzoxazol;

Di-clorhidrato de 2-amino-5-(4-metoxipiridin-2-il)-1-metilbencimidazol;

Di-clorhidrato de 2-amino-1-etil-5-(4-metoxipiridin-2-il)bencimidazol;

Di-clorhidrato de 2-amino-5-(4-metoxipiridin-2-il)-1-fenilbencimidazol;

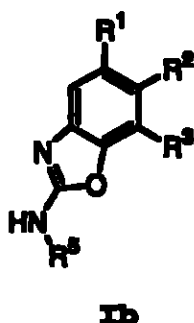
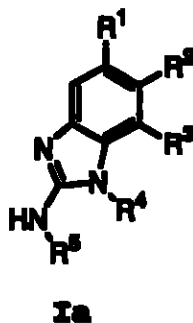
Di-clorhidrato de 2-amino-5-(4-metoxipiridin-2-il)bencimidazol.

El solicitante considera que la adición de la condición en esta modificación excluye la materia objeto del documento '015 y deja las reivindicaciones 1 y 19 novedosas sobre el documento '015. A la luz de esta modificación, el solicitante considera que las reivindicaciones 1 y 19 y además, las reivindicaciones dependientes 2-3, 5, 20-21 y 23 se vuelven novedosas sobre el documento '015.

2. EP 1 055 668 (de aquí en adelante el documento '668):

Las citas ISR de la divulgación del documento '668 como citas que afectan potencialmente la novedad de las actuales reivindicaciones 1-3, 5, 19-21 y 23, 38 y 39 y que apuntan al ejemplo 15 ahí.

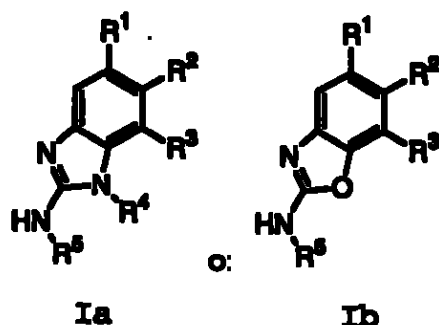
El solicitante no está de acuerdo. Los compuestos del documento '668 caen fuera del alcance de las reivindicaciones del solicitante 1-3, 5, 19-21, 23, 38 y 39. Específicamente, las reivindicaciones 1-3, 5, 19-21, 23, 38 y 39 del solicitante requieren de una mitad de arilo o heteroarilo en la posición R¹ del anillo de bencimidazol o benzoxazol:



En contraste, el documento '668 no divulga ninguna de las especies que poseen tal mitad en la posición R^1 del anillo de benzimidazol o benzoxazol. El documento '668 requiere el R^1 para ser una piridina sustituida, un halógeno, un alquil C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con halógeno. Por lo tanto, los compuestos del documento '668 caen fuera del alcance de lo reivindicado por el solicitante. Por consiguiente, el solicitante considera que las reivindicaciones 1-3, 5, 19-21, 23, 38 y 39 de hecho son novedosas sobre el documento '668.

3. EP 0 738 726 (de aquí en adelante el documento '726):

Las citas ISR de la divulgación del documento '726 como citas que afectan potencialmente la novedad de las actuales reivindicaciones 1-3, 5, 19-21, 37 y 39-40 y que apuntan a los ejemplos 30 y 32 ahí. El solicitante está en desacuerdo y considera que los compuestos del documento '726 caen fuera del alcance de las reivindicaciones del solicitante 1-3, 5, 19-21, 37 y 39-40. Específicamente, las reivindicaciones del solicitante 1-3, 5, 19-21, 37 y 39-40 requieren una mitad de arilo o heteroarilo en la posición R^1 del anillo de benzimidazol o benzoxazol:



En contraste, el documento '726 no revela ninguna especie que posea tal mitad en la posición R^1 del anillo de benzimidazol o benzoxazol. El documento '726 requiere el radical R^1 anterior para ser representado mediante cualquiera de los radicales G, L o M. Ninguno de los radicales G, L o M en el documento '726 puede ser una mitad de arilo o heteroarilo. Por consiguiente, los compuestos del solicitante están fuera del alcance de la divulgación del documento '726. En consecuencia, el solicitante considera que las reivindicaciones 1-3, 5, 19-21, 37 y 39-40 de hecho son novedosas sobre el documento '726.

4. WO 00/71522 (de aquí en adelante el documento '522):

Las citas ISR de la divulgación del documento '522 como citas que afectan potencialmente la novedad de las actuales reivindicaciones 1-3, 5, 19-21 y 37-38 y que apuntan a la materia objeto ahí. El solicitante modifica las reivindicaciones 1 y 19 para excluir la materia objeto citada por el Examinador Internacional. Específicamente, el solicitante ha agregado la siguiente condición para excluir los ejemplos 1 a 13 de la solicitud '522 de las reivindicaciones 1 y 19 de la presente solicitud:

Con la condición que los siguientes compuestos sean excluidos:

- 2-[3-(3,5-dibromobencilamino)prop-1ilamino]-1H-bencimidazol;
- 2-[3-(2-etoxi-3,5-dibromobencilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;
- 2-[3-(6,8-diclorocroman-4-ilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;
- 2-[3-(6,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-ilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;
- 2-[3-(4,6-dicloroindol-2-ilmetilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;
- 4- Di-clorhidrato de 2-[2-(6-etil-8-yodo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-ilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;
- Di-clorhidrato de 2-[3-(4,5-dibromotien-2-il)metilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;
- 2-{3-[4,6-dicloro-1-(2-hidroxietil)-1H-indol-2-ilmetilamino]prop-1-ilamino}-1H-bencimidazol;
- 2-[3-(2-etoxi-3,5-diclorobencilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;
- 2-[3-(3-bromo-2-etoxi-5-metoxibencilamino)prop-1-ilamino]-1H-bencimidazol;
- 2-[3-(2-etoxi-5-yodo-3-metilbencilamino)prop-ilamino]-1H-bencimidazol;
- 2-[3-(4-trifluorometil-6-metoxiindol-2-ilmetilamino)prop-1-ilamino]-1H-benzimidazol;

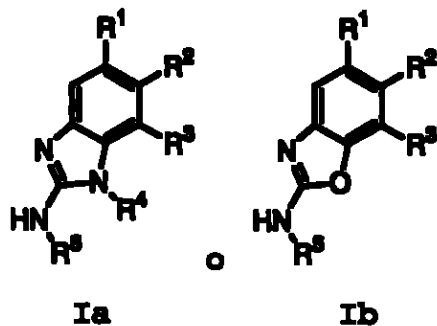
PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

2-[3-(3,5-dibromobencilamino)prop-1-ilamino]-5-metoxi-1H-benzimidazol;

El solicitante considera que la condición agregada en esta modificación excluye la materia objeto del documento '522 y vuelven a las reivindicaciones 1 y 19 novedosas sobre el documento '522. A la luz de esta modificación, el solicitante considera que las reivindicaciones 1 y 19 y además, las reivindicaciones dependientes 2-3, 5, 20-21 y 37-38 se vuelven novedosas sobre el documento '522.

5. US 5, 529, 998 (de aquí en adelante el documento '998):

Las citas ISR de la divulgación de la patente '998 como citas que afectan potencialmente la novedad de las actuales reivindicaciones 1-3, 5, 19-21, 37 y 39-40 y que apuntan a la materia objeto ahí. El solicitante está en desacuerdo y considera que los compuestos de la patente '998 caen fuera del alcance de las reivindicaciones del solicitante 1-3, 5, 19-21, 37 y 39-40. Específicamente, las reivindicaciones del solicitante 1-3, 5, 19-21, 37 y 39-40 requieren una mitad de arilo o heteroarilo en la posición R¹ del anillo de benzimidazol o benzoxazol:



En contraste, la patente '998 no revela ninguna de las especies que posea tal mitad en la posición R¹ del anillo de benzimidazol o benzoxazol. La patente '998 requiere el radical R¹ anterior para ser representado mediante cualquiera de los radicales G, L o M. Ninguno de los radicales G, L o M en la patente '998 puede ser una mitad de arilo o heteroarilo. Por consiguiente, los compuestos del solicitante están fuera del alcance de la divulgación de la patente '998. En consecuencia, el solicitante considera que las reivindicaciones 1-3, 5, 19-21, 37 y 39-40 de hecho son novedosas sobre la patente '998.

Nivel inventivo

1. WO 00/49015:

Las citas ISR de la divulgación del documento '015 y la enseñanza de la materia objeto contenidas en el mismo, como citas que potencialmente vuelven obvias las actuales reivindicaciones 1-3, 5, 19-21 y 23. El solicitante se encuentra en desacuerdo y considera que luego de la consideración de las anteriores modificaciones propuestas por el solicitante, nada en la descripción del solicitante deja las reivindicaciones 1-3, 5, 19-21 y 23 como carentes de nivel inventivo. En general, al establecer el nivel inventivo, es necesario considerar si existe alguna enseñanza en la técnica anterior como un todo, que motivase a la persona versada en la materia enfrentada con el problema técnico, a modificar o adaptar la técnica anterior más cercana mientras considera la enseñanza y por lo tanto, llegar a algo que cae dentro de los términos de las reivindicaciones y de esta manera logre lo que la invención alcanza. El solicitante considera que no existe ninguna enseñanza en el documento '015 como un todo, que motivase a la persona versada en la materia enfrentada con el problema técnico, a modificar o adaptar el documento '015 y que de esta manera llegue a los compuestos que caen dentro de los términos de las presentes reivindicaciones 1-3, 5, 19-21 y 23 para el uso como inhibidores de la actividad girasa bacterial.

A la luz de las modificaciones y argumentos expuestos anteriormente, el solicitante reitera que las reivindicaciones 1-3, 5, 19-21 y 23 son novedosas sobre el documento '015. Lo que es más, no existe ninguna enseñanza en los inhibidores de óxido nítrico sintasa enseñados en el documento '015 para seleccionar los compuestos de la presente invención, donde son enseñados los inhibidores de girasa bacterial. En consecuencia, el solicitante considera que no existe ninguna enseñanza en el documento '015 como un todo, para seleccionar grupos a partir de la divulgación genérica de los inhibidores de óxido nítrico sintasa del documento '015, para obtener los presentes inhibidores de girasa bacterial, ni que los compuestos de la invención del solicitante sean fácilmente concebidos a partir de lo divulgado en el documento '015.

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER**2. EP 1 055 668:**

Como se discutió anteriormente, el documento '668 no divulga ninguna de las especies que posee una mitad de arilo o heteroarilo para el radical R^1 de los compuestos de la presente invención.

Aún más, los compuestos de la invención del solicitante no son fácilmente concebidos a partir de, ni enseñados por, la divulgación del documento '668. En consecuencia, el solicitante considera que las reivindicaciones 1-3, 5, 19-21, 23 y 38-39, de hecho cumplen con los criterios de nivel inventivo.

3. EP 0 738 726:

Como se discutió anteriormente, el documento '726 no divulga ninguna de las especies que posee una mitad de arilo o heteroarilo para el radical R^1 de los compuestos de la presente invención.

Aún más, los compuestos de la invención del solicitante no son fácilmente concebidos a partir de, ni enseñados por, la divulgación del documento '726. En consecuencia, el solicitante considera que las reivindicaciones 1-3, 5, 19-21, 37 y 38-39, de hecho cumplen con los criterios de nivel inventivo.

4. WO 00/71522:

Las citas ISR del documento '522 y la enseñanza de la materia objeto contenido en el mismo, como citas que potencialmente vuelven obvias las actuales reivindicaciones 1-3, 5, 19-21 y 37-38. El solicitante se encuentra en desacuerdo y establece que luego de la consideración de las anteriores modificaciones propuestas por el solicitante, nada en la descripción del solicitante deja las reivindicaciones 1-3, 5, 19-21 y 37-38 como carentes de nivel inventivo. El solicitante considera que no existe ninguna enseñanza en el documento '522 como un todo, que motivase a la persona versada en la materia enfrentada con el problema técnico, a modificar o adaptar el documento '522 y de esta manera llegar a los compuestos que caen dentro del término de las presentes reivindicaciones 1-3, 5, 19-21 y 37-38 para el uso como inhibidores de la actividad girasa bacterial.

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

A la luz de las modificaciones y argumentos establecidos anteriormente, el solicitante reitera que las reivindicaciones 1-3, 5, 19-21 y 37-38 son novedosas sobre el documento '522, lo que es más, no existe ninguna enseñanza en los inhibidores bacteriales de metionil t-RNA sintetasa enseñados en el documento '522 para seleccionar los compuestos de la presente invención, donde son enseñados los inhibidores de girasa bacterial. En consecuencia, el solicitante considera que no existe ninguna enseñanza en el documento '522 como un todo, para seleccionar grupos a partir de la divulgación genérica de inhibidores bacteriales de metionil t-RNA sintetasa del documento '522, para obtener los presentes inhibidores de girasa bacterial, ni que los compuestos de la invención del solicitante sean fácilmente concebidos a partir de lo divulgado en el documento '522.

5. US 5, 529, 998:

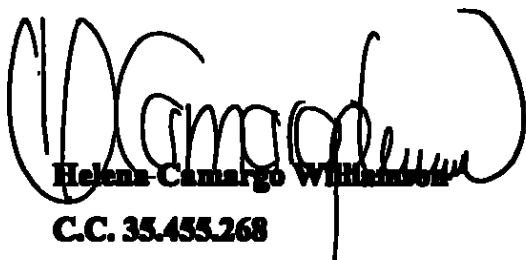
Como se discutió anteriormente, el documento '998 no divulga ninguna de las especies que posee una mitad de arilo o heteroarilo para el radical R^1 de los compuestos de la presente invención.

Aún más, los compuestos de la invención del solicitante no son fácilmente concebidos a partir de, ni enseñados por, la divulgación de la patente '998. En consecuencia, el solicitante considera que las reivindicaciones 1-3, 5, 19-21, 23, 37 y 38-39, de hecho cumplen con los criterios de nivel inventivo.

Conclusión

El solicitante pide que la Oficina de Patentes dé entrada a las modificaciones presentadas aquí, considere los comentarios anteriores y conceda las reivindicaciones solicitadas.

De la Señora Jefe,



Helena Camargo Williamson

C.C. 35.455.268

T.P. 76985

INHIBIDORES DE GIRASA Y USOS DE LOS MISMOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud de Patente Provisional US 60/256,094 presentada el 15 de Diciembre de 2000 y de la Solicitud de Patente Provisional US 60/275,292 presentada el 13 de Marzo de 2001, los contenidos de las cuales son incorporados aquí a manera de referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se encuentra en el campo de la química medicinal, y se relaciona con los compuestos y las composiciones farmacéuticas de los mismos que inhiben las girasas bacterianas. Los compuestos son útiles como inhibidores de la actividad de las girasas bacterianas. La presente invención también se relaciona con métodos para el tratamiento de infecciones bacterianas en mamíferos. La presente invención también se relaciona con métodos para disminuir la cantidad de bacterias en una muestra biológica.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La resistencia de las bacterias a los antibióticos ha sido reconocida por largo tiempo, y hoy es considerada como un problema grave de salud mundial. Como resultado de la resistencia, algunas infecciones bacterianas son ya sea difíciles de tratar con antibióticos o incluso intratables. Este problema ha llegado a ser especialmente grave con el reciente desarrollo de la resistencia múltiple a los medicamentos en ciertas cepas de bacterias, tales como *Streptococcus pneumoniae* (SP), *Mycobacterium tuberculosis*, y *Enterococcus*. La aparición del enterococcus resistente a la vancomicina fue particularmente alarmante debido a que la vancomicina fue antiguamente el único antibiótico efectivo para el tratamiento de esta infección, y había sido considerado para muchas infecciones como el medicamento de "último recurso". Aunque muchas otras bacterias resistentes a los medicamentos no ocasionaban enfermedades que amenazaran la vida, tales como los enterococos, existe el miedo a que los genes que inducen la resistencia puedan dispersarse hacia organismos más mortales tales como el *Staphylococcus aureus*, en donde la resistencia a la meticilina ya es predominante (De Clerq, y otros, *Current Opinion in Anti-infective Investigational Drugs*, 1999, 1, 1; Levy, "El Desafío de la Resistencia a los Antibióticos" (The Challenge of Antibiotic Resistance), *Scientific American*, Marzo, 1998).

La otra preocupación es que tan rápidamente puede dispersarse la resistencia a los antibióticos. Por ejemplo, hasta los años de 1960, el SP era universalmente sensible a la penicilina, y en 1987 solo el 0.02% de las cepas de SP en los Estados Unidos eran resistentes. Sin embargo, en 1995 se reportó que la resistencia del SP a la penicilina era de aproximadamente el siete por ciento y tan alta como el 30% en algunas partes de los Estados Unidos (Lewis, FDA Consumer magazine (Septiembre de 1995); Gershman en The Medical Reporter, 1997).

Los hospitales, en particular, sirvieron como centros para la formación y la transmisión de organismos resistentes a los medicamentos. Las infecciones que ocurren en los hospitales, conocidas como infecciones nosocomiales, están llegando a ser un problema cada vez más grave. De los dos millones de Americanos infectados en los hospitales cada año, más de la mitad de estas infecciones resisten al menos un antibiótico. El Centro para el Control de Enfermedades reportó que en 1992, más de 13,000 pacientes de hospitales murieron de infecciones bacterianas que eran resistentes al tratamiento con antibióticos (Lewis, "El Auge de las Infecciones Resistentes a los Antibióticos" (The Rise of Antibiotic-Resistant Infections), FDA Consumer magazine, Septiembre de 1995).

Como resultado de la necesidad de combatir las bacterias resistentes a los medicamentos y el creciente fracaso de

247

los medicamentos disponibles, ha habido un resurgimiento en el interés de hallar nuevos antibióticos. Una estrategia atractiva para el desarrollo de nuevos antibióticos es inhibir la girasa del ADN, una enzima bacteriana necesaria para la replicación del ADN, y por lo tanto, necesaria para el crecimiento celular de las bacterias y la división. La actividad de la girasa también está asociada con eventos en la transcripción del ADN, la reparación y la recombinación.

La girasa es una de las topoisomerasas, un grupo de enzimas que catalizan la interconversión de los isómeros topológicos del ADN (ver por lo general, Kornberg y Baker, Replicación del ADN (DNA Replication), 2ª Edición, Capítulo 12, 1992, W. H. Freeman and Co.; Drlica, *Molecular Microbiology*, 1992, 6, 425; Drlica y Zhao, *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 1997, 61, 377). La girasa, por sí misma, controla el superenrollado del ADN y disipa la tensión topológica que ocurre cuando las cadenas del ADN de un dúplex precursor son desenrolladas durante el proceso de replicación. La girasa también cataliza la conversión del ADN dúplex circular cerrado, relajado a una forma superhelicoidal de manera negativa que es más favorable para la recombinación. El mecanismo de la reacción de superenrollado involucra la envoltura de la girasa alrededor de una región del ADN, rompiendo la cadena doble en esa región, pasando una segunda región del ADN a través de la ruptura, y re-uniendo las cadenas rotas. Tal

mecanismo de escisión es característico de una topoisomerasa tipo II. La reacción de superenrollado es conducida por medio de la unión del ATP a la girasa. El ATP es luego hidrolizado durante la reacción. Esta unión del ATP y la hidrólisis subsecuente ocasionan cambios conformacionales en la girasa unida al ADN que son necesarios para su actividad. También se ha encontrado que el nivel de superenrollado (o de relajación) del ADN es dependiente de la proporción ATP/ADP. En la ausencia de ATP, la girasa solo es capaz de relajar el ADN superenrollado.

La girasa del ADN bacteriano es un tetrámero de proteína de 400 kilodalton (6.628×10^{-19} g) que consiste de dos subunidades A (GyrA) y dos subunidades B (GyrB). La unión y la escisión del ADN se encuentra asociada con la GyrA, mientras el ATP se encuentra unido e hidrolizado por medio de la proteína GyrB. La GyrB consiste de un dominio amino terminal que tiene la actividad ATPasa, y un dominio carboxi terminal que interactúa con la GyrA y el ADN. Por el contrario, las topoisomerasas eucarióticas son homodímeros que pueden relajar superespirales negativas y positivas, pero no pueden introducir superespirales negativas. De manera ideal, un antibiótico basado en la inhibición de la girasa del ADN bacteriano sería selectiva para esta enzima y sería relativamente inactiva en contra de las topoisomerasas eucarióticas del tipo II.

Los antibióticos ampliamente usados de quinolona inhiben la girasa del ADN bacteriano. Los ejemplos de las quinolonas incluyen los primeros compuestos tales como el ácido nalidíxico y el ácido oxolínico, al igual que las fluoroquinolonas posteriores, más potentes, tales como la norfloxacin, ciprofloxacina, y trovafloxacin. Estos compuestos se unen a la GyrA y estabilizan el complejo escindido, inhibiendo así la función de la girasa en su totalidad, conduciendo a la muerte celular. Sin embargo, la resistencia a los medicamentos también ha sido reconocida como un problema para esta clase de compuestos (Report de la OMS, "El uso de las Quinolonas en los Animales para Alimentación y el Impacto Potencial en la Salud Humana" (Use of Quinolones in Food Animals and Potential Impact on Human Health), 1998). Con las quinolonas, al igual que con las otras clases de antibióticos, las bacterias expuestas a los compuestos anteriores a menudo desarrollaban rápidamente una resistencia cruzada a los compuestos más potentes en la misma clase.

Hay menos inhibidores conocidos que se unen a la GyrB. Los ejemplos incluyen las cumarinas, novobiocina y cumermicina A1, ciclotialidina, cinodina, y clerocidina. Se ha demostrado que las cumarinas se unen a la GyrB muy fuertemente. Por ejemplo, la novobiocina forma una red de enlaces de hidrógeno con la proteína y varios contactos hidrofóbicos. Aunque la novobiocina y el ATP sí parecen unirse al interior del sitio de unión del ATP, existe un

traslape mínimo en la orientación de la unión de los dos compuestos. Las porciones que se traslapan son la unidad de azúcar de la novobiocina y la adenina del ATP (Maxwell, *Trends in Microbiology*, 1997, 5, 102).

Para las bacterias resistentes a las cumarinas, el punto de la mutación más predominante es en una superficie del residuo arginina que se une al carbonilo del anillo de la cumarina (Arg136 en *E. coli* GyrB). Aunque las enzimas con esta mutación muestran un bajo superenrollado y una actividad ATPasa, ellas también son menos sensibles a la inhibición por medicamentos de cumarina (Maxwell, *Mol. Microbiol.*, 1993, 9, 681).

A pesar de ser potentes inhibidores del superenrollado de la girasa, las cumarinas no han sido ampliamente usadas como antibióticos. Ellas generalmente no son adecuadas debido a su baja permeabilidad en las bacterias, toxicidad eucariótica, y pobre solubilidad en agua (Maxwell, *Trends in Microbiology*, 1997, 5, 102). Sería deseable tener un nuevo inhibidor efectivo de GyrB que supere estas desventajas y, preferiblemente, que no dependa de la unión al Arg136 para su actividad. Tal inhibidor sería un candidato antibiótico atractivo, sin una historia de los problemas de resistencia que atormentan a otras clases de antibióticos.

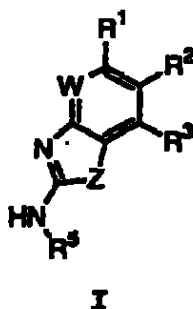
Como la resistencia bacteriana a los antibióticos ha llegado a ser un importante problema de salud público,

25
251

hay una continua necesidad de desarrollar antibióticos más nuevos y más potentes. De manera más particular, hay una necesidad de antibióticos que representen una nueva clase de compuestos que no hayan sido previamente empleados para el tratamiento de infecciones bacterianas. Tales compuestos serían particularmente útiles en el tratamiento de infecciones nosocomiales en hospitales en donde la formación y la transmisión de bacterias resistentes está llegando a ser cada vez más predominante.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

Hoy en día, se ha encontrado que los compuestos de esta invención y las composiciones farmacéuticas de los mismos son útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas. Una realización de esta invención se relaciona con un método para el tratamiento de una infección bacteriana en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de fórmula I:



o un derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z es O o N-R⁴;

W es nitrógeno o CR^a;

R^a es seleccionado a partir de hidrógeno, halógeno, -CF₃, R⁷, -OR⁷, o -N(R⁷)₂;

R¹ es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo se encuentra opcionalmente substituido por hasta cuatro R⁹; en donde un substituyente R⁹ en la posición orto de R¹ tomado junto con R² pueden formar un anillo de 5-8 miembros fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, opcionalmente substituido, que tiene 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R² y R³ son cada uno independientemente seleccionados a partir de R⁶, halógeno, CN, SR⁶, OR⁶, N(R⁶)₂, NRCO₂R⁶, NRCON(R⁶)₂, CON(R⁶)₂, NRCOR⁶, NRN(R⁶)₂, COR⁶, CO₂R⁶, COCOR⁶, SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, o NRSO₂R⁶; o R² y R³ son tomados juntos para formar un anillo de 5-8 miembros fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, opcionalmente substituido, que contiene 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R⁴ es seleccionado a partir de R⁶, CON(R⁶), COR⁶, CO₂R⁶, COCOR⁶, SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, o (CH₂)_yR²;

y es 1-6;

R^5 es seleccionado a partir de R^7 , Ar, COAr, $\text{CON}(R^7)\text{Ar}$, $(\text{CH}_2)_y\text{CO}_2R$, $(\text{CH}_2)_y\text{N}(R^7)_2$, $\text{C}(=\text{NR}^{10})-\text{N}(R^7)_2$, $\text{C}(=\text{NR}^{10})-\text{NRCOR}$, $\text{C}(=\text{S})-\text{N}(R^7)_2$, $\text{CON}(R^7)_2$, COR, SO_2R , o $\text{SO}_2\text{N}(R^7)_2$;

Ar es un anillo heteroarilo, heterociclilo, o carbociclilo de 5 miembros, en donde dicho anillo se encuentra opcionalmente substituido por hasta tres substituyentes seleccionados a partir de oxo, halógeno, CN, NO_2 , R^8 , OR^8 , NHR^8 , NHCOR^8 , NHCONHR^8 , COR^8 , CONHR^8 , SO_2R^8 , $\text{NHSO}_2\text{NHR}^8$ o SO_2NHR^8 ;

Cada R es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente substituido que tiene de uno a seis carbonos;

Cada R^6 es independientemente seleccionado a partir de R^7 o un grupo opcionalmente substituido seleccionado a partir de alcoxi, hidroxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroaralcoxi, o heteroarailloxialquilo;

Cada R^7 es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente substituido que tiene de uno a seis carbonos, o dos R^7 en el mismo nitrógeno tomados junto con el nitrógeno opcionalmente forman un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros, saturado o insaturado, que tiene de uno a tres heteroátomos;

R^8 es un grupo alifático $\text{C}_1\text{-C}_4$, en donde dos R^8 en posiciones adyacentes de Ar, o un anillo arilo o heteroarilo, pueden ser tomados junto con sus átomos

254

intervinientes para formar un anillo fusionado de tres a seis miembros;

Cada R^9 es independientemente seleccionado a partir de oxo, halógeno, CN, NO_2 , T_n (haloalquilo), R^6 , SR^6 , OR^6 ,

OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, $CON(R)COR^6$, COR^6 , CO_2R^6 , $CO_2N(R^6)_2$,
 $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nCON(R^6)_2$,
 $N(R)T_nN(R^6)_2$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCON(R^6)_2$, $N(R)T_nCOR^6$,
 $N(R)T_nNRCOR^6$, $N(R)T_nSO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nSO_2R^6$, $T_nPO(OR^7)_2$,
 $T_nOPO(OR^7)_2$, $T_nSP(OR^7)_2$, $T_nPO(OR^7)_2$, o $T_nNPO(OR^7)_2$;

Cada Q es un alquilo recto o ramificado
independientemente seleccionado de C_1-C_3 ;

T es seleccionado a partir de $-Q-$ o $-Q_n-CH(Q_n-R^2)-$;

Cada m y n son independientemente seleccionados a partir
de cero o uno;

y R^{10} es seleccionado a partir de R^7 o Ar.

Tal como se usan aquí, las siguientes definiciones
aplicarán a menos que se indique otra cosa. Además, a
menos que se indique otra cosa, los radicales de grupos
funcionales son seleccionados de manera independiente.

El término "alifático", tal como se emplea aquí,
significa hidrocarburos C_1-C_{12} , de cadena recta,
ramificados o cíclicos, los cuales se encuentran
completamente saturados, o los cuales contienen una o más
unidades de insaturación pero que no son aromáticos. Por
ejemplo, los grupos alifáticos adecuados incluyen a los
grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, lineales,
ramificados o cíclicos, substituidos o no substituidos, e
híbridos de los mismos, tales como (cicloalquil)alquilo,
(cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo. Los
términos "alquilo", "alcoxi", "hidroxialquilo",

"alcoxialquilo", y "alcoxicarbonilo", usados solos o como parte de un radical más grande, incluyen cadenas tanto rectas como ramificadas que contienen desde uno hasta doce átomos de carbono. Los términos "alquenilo" y "alquinilo", usados solos o como parte de un radical más grande, incluirán cadenas tanto rectas como ramificadas que contienen desde dos hasta doce átomos de carbono. El término "cicloalquilo" usado solo o como parte de un radical más grande incluirán los hidrocarburos C_3-C_{12} cíclicos que se encuentran completamente saturados o que contienen una o más unidades de insaturación, pero que no son aromáticos.

Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo" y "haloalcoxi" significan alquilo, alquenilo o alcoxi, según el caso, substituidos con uno o más átomos de halógeno. El término "halógeno" significa F, Cl, Br, o I.

El término "heteroátomo" significa N, O, o S e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno y azufre, y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico.

El término "carbociclo", "carbociclilo", o "carbocíclico", tal como se usa aquí, significa un sistema de anillo alifático que tiene de tres a catorce miembros. El término "carbociclo", "carbociclilo", o "carbocíclico", ya sea saturado o parcialmente insaturado, también hace referencia a anillos que se encuentran opcionalmente substituidos. Los términos

"carbociclilo", o "carbocíclico", también incluyen anillos alifáticos que se encuentran fusionados a uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, tal como en un decahidronaftilo o tetrahidronaftilo, en donde el radical o punto de unión se encuentra sobre el anillo alifático.

El término "arilo" usado solo o como parte de un radical más grande como en "aralquilo", aralcoxi", o "ariloxialquilo", hace referencia a grupos de anillos aromáticos que tienen de cinco a catorce miembros, tales como fenilo, bencilo, fenetilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. El término "arilo" también hace referencia a anillos que se encuentran opcionalmente substituidos. El término "arilo" puede ser empleado de manera intercambiable con el término "anillo arilo". "Arilo" también incluye los sistemas de anillo aromático policíclicos en los cuales un anillo aromático se encuentra fusionado a uno o más anillos. Los ejemplos incluyen 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. También incluido dentro del alcance del término "arilo", tal como se usa aquí, hay un grupo en el cual un anillo aromático se encuentra fusionado a uno o más anillos no aromáticos, tal como en un indanilo, fenantridinilo, o tetrahidronaftilo, en donde el radical o punto de unión se encuentra sobre el anillo aromático.

El término "heterociclo", "heterociclilo", o "heterocíclico", tal como se usa aquí, incluye los sistemas de anillo no aromático que tienen de cinco a

catorce miembros, preferiblemente de cinco a diez, en los cuales uno o más de los carbonos del anillo, preferiblemente de uno a cuatro, son cada uno reemplazados por un heteroátomo tal como N, O, o S. Los ejemplos de los anillos heterocíclicos incluyen 3-1H-bencimidazol-2-ona, (1-substituido)-2-oxo-bencimidazol-3-ilo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, 4-morfolinilo, 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 4-tiazolidinilo, diazolonilo, N-substituido diazolonilo, 1-ftalimidinilo, benzoxanilo, benzopirrolidinilo, benzopiperidinilo, benzoxolanilo, benzotiolanilo, y benzotianilo. También incluido dentro del alcance del término "heterociclilo" o "heterocíclico", tal como se usa aquí, hay un grupo en el cual un anillo no aromático que contiene heteroátomos se encuentra fusionado a uno o más anillos aromáticos o no-aromáticos, tal como en un indolinilo, cromanilo, fenantridinilo, o tetrahidroquinolinilo, en donde el radical o punto de unión está sobre el anillo no aromático que contiene heteroátomos. El término "heterociclo", "heterociclilo", o "heterocíclico", ya sea saturado o parcialmente insaturado, también hace referencia a anillos que se encuentran opcionalmente substituidos.

El término "heteroarilo", usado solo o como parte de un radical más grande como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", hace referencia a los grupos de anillos heteroaromáticos que tienen de cinco a catorce miembros. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen 2-furanilo, 3-furanilo, 3-furazanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 3-piridazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 5-tetrazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, carbazolilo, benzimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzimidazolilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, acridinilo, o benzoisoxazolilo. También incluido dentro del alcance del término "heteroarilo", tal como se usa aquí, hay un grupo en el cual un anillo heteroatómico se encuentra fusionado a uno o más anillos aromáticos o no aromáticos en donde el radical o punto de unión se encuentra sobre el anillo heteroaromático. Los ejemplos incluyen tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, y pirido [3,4-d] pirimidinilo. El término "heteroarilo" también hace referencia a los anillos que se encuentran opcionalmente substituidos. El término "heteroarilo" puede ser empleado de manera intercambiable con el

término "anillo heteroarilo" o el término "heteroaromático".

Un grupo arilo (incluyendo aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluyendo heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más substituyentes. Los ejemplos de los substituyentes adecuados sobre el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo, heteroarilo, aralquilo, o heteroaralquilo incluyen un halógeno, $-R^{\circ}$, $-OR^{\circ}$, $-SR^{\circ}$, 1,2-metileno-dioxi, 1,2-etilenodioxi, OH protegido (tal como aciloxi), fenilo (Ph), Ph substituido, $-O(Ph)$, $-O(Ph)$ substituido, $-CH_2(Ph)$, $-CH_2(Ph)$ substituido, $-CH_2CH_2(Ph)$, $-CH_2CH_2(Ph)$ substituido, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^{\circ})_2$, $-NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$, $-NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$, $-NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$, $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$, $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$, $-NR^{\circ}NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$, $-C(O)C(O)R^{\circ}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$, $-CO_2R^{\circ}$, $-C(O)R^{\circ}$, $-C(O)N(R^{\circ})_2$, $-OC(O)N(R^{\circ})_2$, $-S(O)_2R^{\circ}$, $-SO_2N(R^{\circ})_2$, $-S(O)R^{\circ}$, $-NR^{\circ}SO_2N(R^{\circ})_2$, $-NR^{\circ}SO_2R^{\circ}$, $-C(=S)N(R^{\circ})_2$, $-C(=NH)-N(R^{\circ})_2$, $-(CH_2)_yNHC(O)R^{\circ}$, $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^{\circ})(R^{\circ})$; en donde R° es H, un grupo alifático substituido o sin substituir, un anillo heteroarilo o heterocíclico sin substituir, fenilo (Ph), Ph substituido, $-O(Ph)$, $-O(Ph)$ substituido, $-CH_2(Ph)$, o $-CH_2(Ph)$ substituido; y es 0-6; y V es un grupo ligante. Los ejemplos de substituyentes sobre el grupo alifático o el anillo fenilo incluyen amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alcoxi,

261

nitro, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxí, haloalcoxi, o haloalquilo.

Un grupo alifático o un anillo heterocíclico no aromático puede contener uno o más substituyentes. Los ejemplos de los substituyentes adecuados sobre el carbono saturado de un grupo alifático o de un anillo heterocíclico no aromático incluyen aquellos listados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y los siguientes: $=O$, $=S$, $=NNHR'$, $=NN(R')_2$, $=N-$, $=NNHC(O)R'$, $=NNHC(O)_2(\text{alquilo})$, $=NNHSO_2(\text{alquilo})$, o $=NR'$, en donde cada R' es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno, un grupo alifático sin substituir o un grupo alifático substituido. Los ejemplos de los substituyentes sobre el grupo alifático incluyen amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxí, haloalcoxi, o haloalquilo.

Los substituyentes adecuados sobre el nitrógeno de un anillo heterocíclico aromático o no aromático incluyen $-R^+$, $-N(R')_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$, y $-NR^+SO_2R^+$; en donde R^+ es H, un grupo alifático, un grupo alifático substituido, fenilo (Ph), Ph substituido, $-O(Ph)$, $-O(Ph)$ substituido, $CH_2(Ph)$, $CH_2(Ph)$ substituido, o un anillo heteroarilo o heterocíclico sin substituir. Los ejemplos

de los substituyentes sobre el grupo alifático o el anillo fenilo incluyen amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxí, haloalcoxi, o haloalquilo.

El término "grupo ligante" o "ligante" significa un radical orgánico que conecta dos partes de un compuesto. Los ligantes están típicamente comprendidos por un átomo tal como oxígeno o azufre, una unidad tal como -NH-, -CH₂-, -C(O)-, -C(O)NH-, o un cadena de átomos, tal como una cadena de alquilideno. La masa molecular de un ligantes se encuentra típicamente en el rango de aproximadamente 14 a 200. Los ejemplos de los ligantes incluyen una cadena alquilideno C₁₋₆ saturada o insaturada que se encuentra opcionalmente substituida, y en donde uno o dos carbonos saturados de la cadena son opcionalmente reemplazados por -C(O)-, -C(O)C(O)-, -CONH-, -CONHNH-, -CO₂-, -OC(O)-, -NHC(O)-, -O-, -NHCONH-, -OC(O)NH-, -NHNH-, -NHCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -SO₂NH-, o -NHSO₂-.

El término "cadena alquilideno" hace referencia a una cadena de carbonos recta o ramificada, opcionalmente substituida, que puede estar completamente saturada o tener una o más unidades de insaturación. Los substituyentes opcionales son tal como se describió para un grupo alifático.

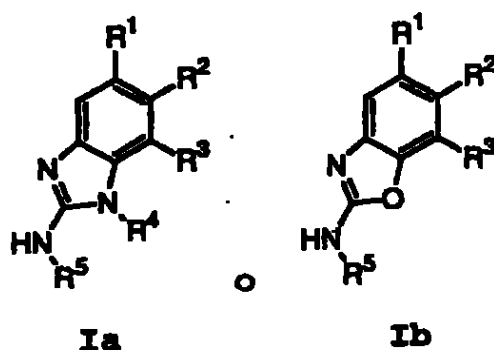
Una combinación de substituyentes o variables es permisible solo si tal combinación resulta en un compuesto estable o químicamente factible. Un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es aquel que no se encuentra substancialmente alterado cuando se guarda a una temperatura de 40 °C o menos, en la ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, por al menos una semana.

Será claro para una persona versada en la materia que ciertos compuestos de esta invención pueden existir en formas tautoméricas, estando todas esas formas tautoméricas de los compuestos dentro del alcance de la invención.

A menos que se establezca otra cosa, las estructuras representadas aquí también tienen la intención de incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura; esto es, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos sencillos al igual que las mezclas enantioméricas o diastereoméricas de los compuestos de la presente invención se encuentran dentro del alcance de la invención. A menos que se establezca otra cosa, las estructuras representadas aquí también tienen la intención de incluir los compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las

74

10



o un derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se describieron anteriormente.

Los ejemplos de R¹ preferidos incluyen fenilo opcionalmente substituido, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, tienilo, pirimidilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, pirazol-1-ilo, amino-pirimidinilo, quinolinilo, aminobenzimidazol, e indolilo. El R⁹ preferido, si se

encuentra presente, sobre el anillo arilo o heteroarilo R^1 incluye halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nNR^6CO_2R^6$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, NO_2 , $T_n(\text{haloalquilo})$, $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , o $SO_2N(R^6)_2$. Los ejemplos de tales grupos R^9 incluyen, pero no están limitados a, pirrol-2,5-diona, NR_2 , OR , CO_2H , NO_2 , OH , $NHCOR$, $NHCO_2R$, $NHCH_2CO_2R$, $NH(CH_2)_2NHCOR$, CH_2CO_2R , CF_3 , SO_2R , $NHCH(CH_2OH)CO_2H$, $N-SO_2Me$ -piperidinilo, SMe , $NH(CH_2)_2NH_2$, y piperidinilo.

Los grupos R^2 y R^3 preferidos incluyen halógeno, CN, CO_2R^6 , OR^6 , y R^6 . Los ejemplos de los grupos R^3 preferidos incluyen Br, F, Cl, $COOH$, CN, OMe , metilo, etilo, t-butilo, CF_3 , OH , y OBn .

Los ejemplos de R^5 preferidos incluyen $CO_2(\text{alifático})$, $C(=NH)-NH_2$, y $CON(R^7)_2$ tal como $CO(\text{piperidin-1-il})$, $CONHEt$, $CONHMe$, $CONH(\text{ciclopropil})$, $CONH(\text{isopropil})$, $CONH(\text{propil})$, $CONH(\text{pirrolidinilo})$, CO_2Et , y CO_2Me .

Los compuestos preferidos de formulas Ia y Ib incluyen aquellos que tienen una o más, o más preferiblemente todas, de las características seleccionadas a partir del grupo que consiste de:

- (a) R^1 es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente substituido;
- (b) R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, CO_2R^6 , OR^6 , o R^6 ;

- (c) R^5 es CO_2R , $COAr$, COR , $CON(R^7)_2$, Ar , $(CH_2)_yCO_2R$,
o $(CH_2)_yN(R^7)_2$; y
- (d) R^6 es halógeno, CN , oxo , R^b , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$,
 $CON(R^6)_2$, CO_2R^b , $CON(R)COR^6$, $N(R)T_nCO_2R^6$,
 $N(R)T_nNR^6CO_2R^6$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, NO_2 , $T_n(haloalquil)$,
 $CO_2N(R^6)_2$, COR^b , SO_2R^b , o $SO_2N(R^6)_2$.

Los compuestos más preferidos de las fórmulas Ia y Ib incluyen aquellos que tienen una o más, o más preferiblemente todas, de las características seleccionadas a partir del grupo que consiste de:

- (a) R^1 es un anillo opcionalmente substituido seleccionado a partir de fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, tienilo, pirimidilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, pirazol-1-ilo, amino-pirimidinilo, quinolinilo, aminobenzimidazol, o indolilo;
- (b) R^2 es hidrógeno, alcoxi, aminoalquilo, o halógeno;
- (c) R^3 es hidrógeno, alcoxi, aralcoxi, o halógeno;
- (d) R^4 es hidrógeno o $(CH_2)_yR^2$;
- (e) R^5 es $CON(R^7)_2$, Ar , $(CH_2)_yCO_2R$, o $(CH_2)_yN(R^7)_2$; y
- (f) R^6 es halógeno, CN , oxo , R^b , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$,
 $CON(R^6)_2$, CO_2R^b , $CON(R)COR^6$, o $N(R)T_nCO_2R^6$.

Los compuestos seleccionados de la fórmula Ia se encuentran establecidos adelante en la Tabla 1 abajo.

Tabla 1.

No. Ia-	Estructura	No. Ia-	Estructura
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

No. Ia-	Estructura	No. Ia-	Estructura
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

No. Ia-	Estructura	No. Ia-	Estructura
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

No. Ia-	Estructura	No. Ia-	Estructura
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

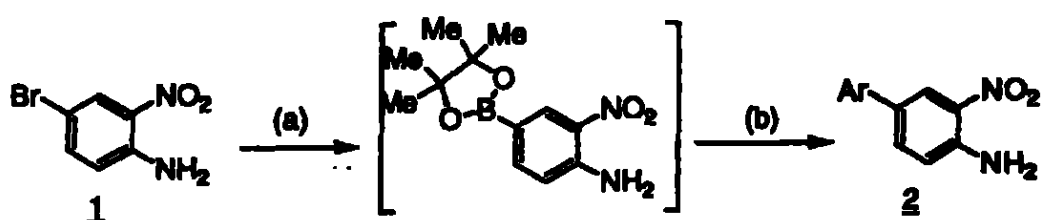
No. Ia-	Estructura	No. Ia-	Estructura
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	

No. Ia-	Estructura	No. Ia-	Estructura
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	

removido por filtración y el filtrado es concentrado *in vacuo* (al vacío) para proporcionar 3.

Los compuestos de fórmula 5 son preparados, primero, por medio de la preparación de una solución de 2-metil-2-tiopseudourea (4, 1 equivalente) y alquilcloroformato (2 equivalentes) en agua a 0°C. A esta solución se añade hidróxido de sodio acuoso al 25%, en un modo gota a gota, durante 1 hora hasta que el pH se encuentre estabilizado en 8. Luego, se añade el ácido acético para alcanzar pH 5, luego el acetato de sodio trihidratado (1 equivalente) y una solución de 3 (1 equivalente) en ROH son adicionados. El ácido *p*-Toluensulfónico (cantidad catalítica) es adicionado y la mezcla resultante es calentada bajo reflujo por 1 hora. Después del desarrollo acuoso, el producto crudo es purificado por medio de HPLC preparativa para proporcionar 5.

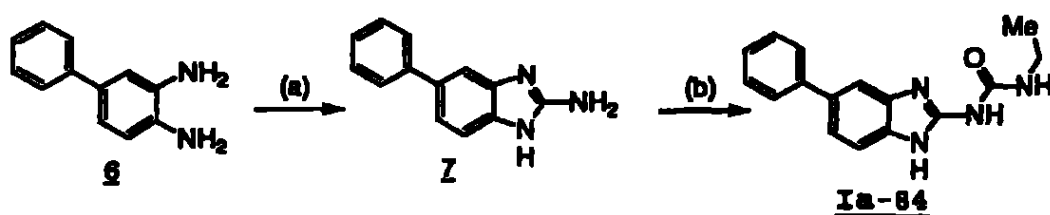
Esquema II



Reactivos y condiciones: (a) bis(pinacolato)diboro, KOAc, PdCl₂ (dppf), DMSO, 80°C ; (b) ArBr, K₃PO₄, PdCl₂ (dppf), DMSO, 95°C;

El anterior esquema II muestra un método alternativo para preparar el compuesto 2. El material de partida 1 (1 equivalente) es combinado con bis(pinacolato)diboro (1.2 equivalentes), PdCl₂ (dppf) (0.1 equivalentes), y KOAc (3 equivalentes) en DMSO, y la mezcla resultante es calentada a 80°C por 18 horas. La mezcla de reacción es enfriada a temperatura ambiente, luego el bromuro de arilo (1.1 equivalentes) es adicionado, seguido por la adición posterior de K₃PO₄ (3 equivalentes) y PdCl₂ (dppf) (0.1 equivalentes). La mezcla resultante es calentada a 95°C por otras 72 horas, luego se le permite enfriar a temperatura ambiente. La purificación por medio de cromatografía proporciona el compuesto 2.

Esquema III

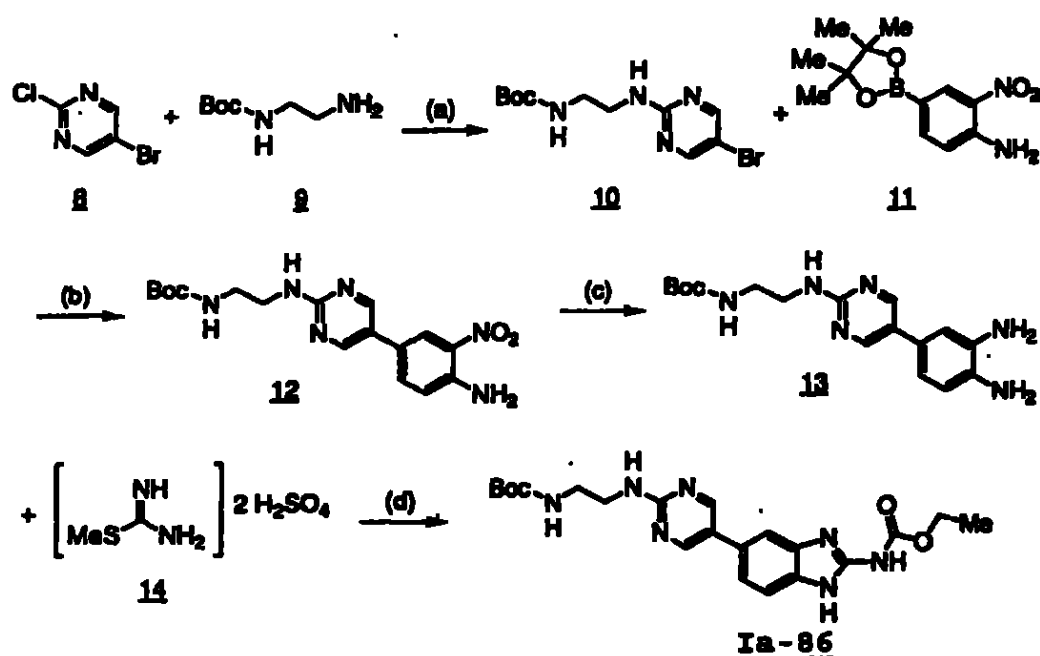


Reactivos y condiciones: (a) BrCN, THF, MeOH, agua, temperatura ambiente; (b) EtNCO, THF, reflujo.

Empleando la preparación del compuesto número Ia-84 como ilustración, el Esquema III anterior muestra el método general usado para preparar los compuestos de la fórmula IIa. El material de partida 6 es preparado de acuerdo con

el método descrito en el Esquema I, en las etapas (a) y (b). El compuesto 7 es preparado por medio del tratamiento de 6 con bromuro de cianógeno en acetonitrilo a temperatura ambiente durante la noche. El desarrollo acuoso proporciona 7. El compuesto Ia-84 es preparado a partir de 7 por medio del tratamiento con isocianato de etilo en THF bajo reflujo durante la noche. El producto crudo es purificado por medio de cromatografía preparativa para proporcionar Ia-84.

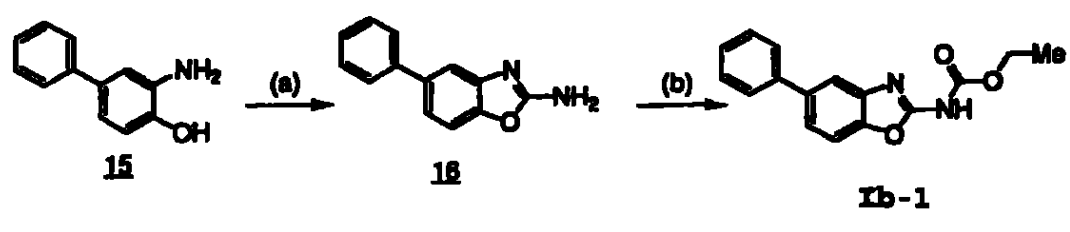
Esquema IV



Reactivos y condiciones: (a) EtOH, 80°C, 4 horas; (b) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, K_3PO_4 , 95°C, 48 horas; (c) Pd/C , H_2 , 50 psi, 6 horas; (d) 2-metil-2-tiopseudourea (14), EtOCOCN , 80°C, 18 horas.

Empleando la preparación del compuesto número Ia-86 como ilustración, el anterior Esquema IV muestra un método general que puede ser usado para preparar los compuestos de la fórmula IIIa. El compuesto 10 es preparado a partir de 5-bromo-2-cloropirimidina (8) y N-Boc-etilendiamina (9) por medio del calentamiento de una mezcla de 8 y 9 en etanol a 80°C por 4 horas. El compuesto 12 es preparado a partir del 10 y del 11 de acuerdo con el método descrito en el Esquema II. El compuesto 12 es empleado para preparar Ia-86 por medio de las etapas (c) y (d) de acuerdo con las etapas (b) y (c) del Esquema I.

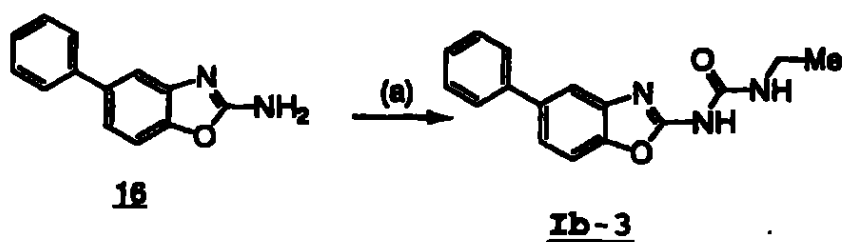
Esquema V



Reactivos y condiciones: (a) BrCN, THF, MeOH, agua, temperatura ambiente; (b) EtOCOCl, piridina.

Empleando la preparación del compuesto número Ib-1 como ilustración, el anterior Esquema V muestra un método general que puede ser usado para preparar los compuestos de fórmula Ib. El compuesto 16 es preparado a partir del 15 de acuerdo con el método descrito en el Esquema III, etapa (a). El compuesto Ib-1 es preparado por medio del tratamiento del 16 con etilcloroformato en piridina.

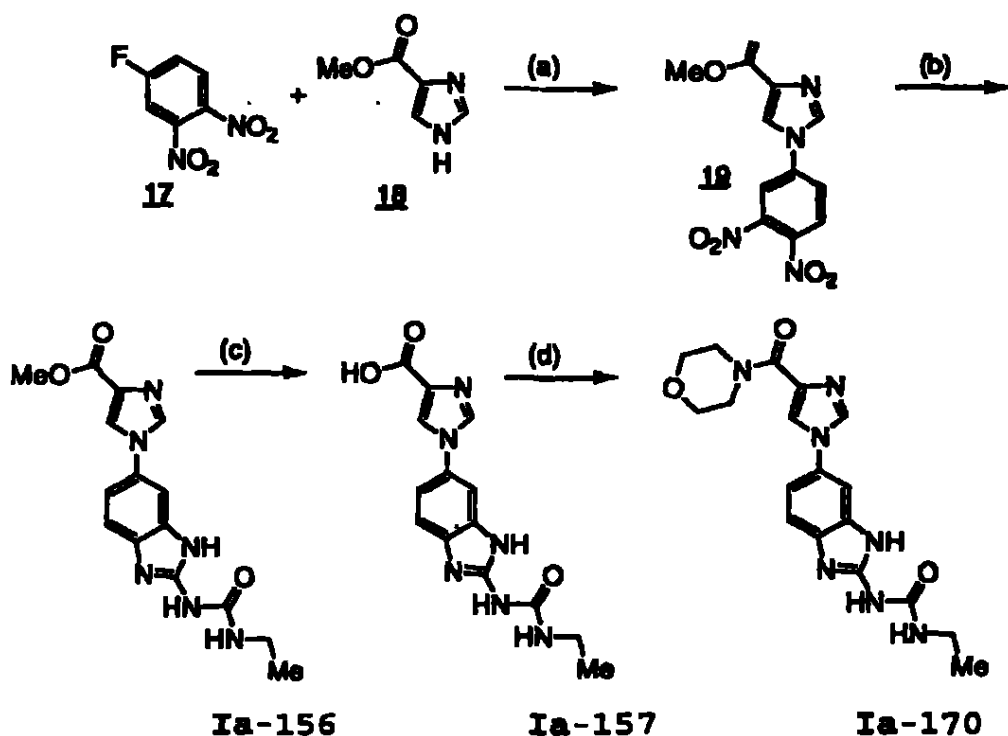
Esquema VI



Reactivos y condiciones: (a) (b) EtNCO, THF, reflujo.

Empleando la preparación del compuesto número Ib-3 como ilustración, el anterior Esquema VI muestra un método general que puede ser usado para preparar los compuestos de fórmula I Ib. El compuesto 16 es tratado con isocianato de etilo en THF bajo reflujo de acuerdo con el Esquema III etapa, (b) para proporcionar Ib-3.

Esquema VII



Reactivos y condiciones: (a) NaH, THF, 0°C ; (b) H₂ (45 psi), Pd-C, MeOH; (c) BrCN, MeCN, MeOH, temperatura ambiente; (d) i EtNCO, DMSO, 80°C, ii NH₃, MeOH, 80°C.

El anterior Esquema VII muestra un método general para preparar los compuestos de esta invención, en donde R¹ es imidazol-1-ilo. En la etapa (a), el dinitrofluorobenceno (17) es combinado con metil-4-imidazolcarboxilato (18) en THF y tratado con hidruro de sodio a 0°C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción es diluida con tolueno y acidificada con HCl. Las fases son separadas y la fase acuosa es lavada con tolueno, enfriada a 0°C, y basificada con NH₄OH concentrado. El acetato de etilo es adicionado y la mezcla resultante es agitada hasta que todos los sólidos se hayan disuelto. Las fases son separadas y la fase orgánica es lavada con salmuera,

279

■

fórmula IIa o IIb:



los mismos, en donde:

280

W es nitrógeno o CR^a;

R^a es seleccionado a partir de hidrógeno, halógeno, -CF₃, R⁷, -OR⁷, o -N(R⁷)₂;

R¹ es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo se encuentra opcionalmente substituido por hasta cuatro R⁹; en donde un substituyente R⁹ en la posición orto de R¹ tomado junto con R² puede formar un anillo fusionado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, opcionalmente substituido, que tiene 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

R² y R³ son cada uno independientemente seleccionados a partir de R⁶, halógeno, CN, SR⁶, OR⁶, N(R⁶)₂, NRCO₂R⁶, NRCON(R⁶)₂, CON(R⁶)₂, NRCOR⁶, NRN(R⁶)₂, COR⁶, CO₂R⁶, COCOR⁶, SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, o NRSO₂R⁶; o R² y R³ son tomados juntos para formar un anillo fusionado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, opcionalmente substituido, que contiene 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

R⁴ es seleccionado a partir de R⁶, CON(R⁶), COR⁶, CO₂R⁶, COCOR⁶, SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, o (CH₂)_yR²;

y es 1-6;

cada R es independientemente seleccionado de hidrógeno o de un grupo alifático opcionalmente substituido que tiene de uno a seis carbonos;

Ar es un anillo heteroarilo, heterociclilo, o carbociclilo, de cinco miembros, en donde dicho anillo se encuentra opcionalmente substituido por hasta tres

substituyentes seleccionados a partir de oxo, halógeno,
CN, NO₂, R⁸, OR⁸, NHR⁸, NHCOR⁸, NHCONHR⁸, COR⁸, CONHR⁸,
SO₂R⁸, NHSO₂NHR⁸ o SO₂NHR⁸;

cada R^6 es independientemente seleccionado a partir de R^7 o un grupo opcionalmente substituido seleccionado a partir de alcoxi, hidroxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroaralcoxi, o heteroarailloxialquilo;

cada R^7 es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente substituido, que tiene de uno a seis carbonos, o dos R^7 en el mismo nitrógeno tomados junto con el nitrógeno opcionalmente forman un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros, saturado o insaturado, que tiene de uno a tres heteroátomos;

R^8 es un grupo alifático C_1-C_4 , en donde dos R^8 en posiciones adyacentes de Ar, o un anillo arilo o heteroarilo, pueden ser tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de tres a seis miembros;

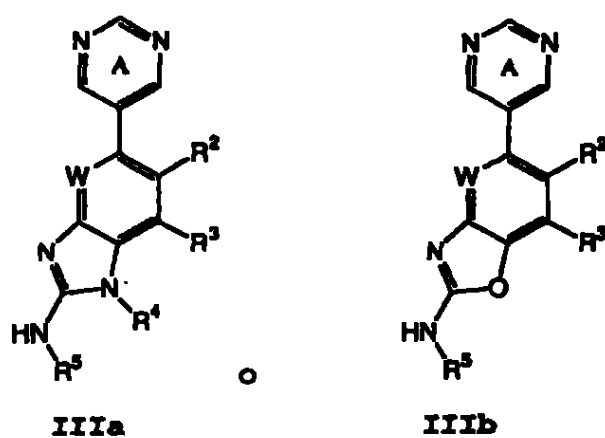
cada R^9 es independientemente seleccionado a partir de oxo, halógeno, CN, NO_2 , $T_n(\text{haloalquilo})$, R^6 , SR^6 , OR^6 , OR^8 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, $CON(R)COR^6$, COR^6 , CO_2R^6 , $CO_2N(R^6)_2$, $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nCON(R^6)_2$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCON(R^6)_2$, $N(R)T_nCOR^6$, $N(R)T_nNRCOR^6$, $N(R)T_nSO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nSO_2R^6$, $T_nPO(OR^7)_2$, $T_nOPO(OR^7)_2$, $T_nSP(OR^7)_2$, $T_nPO(OR^7)_2$, o $T_nNPO(OR^7)_2$;

cada Q es un alquilo ramificado o recto, independientemente seleccionado entre C_1-C_3 ;

T es seleccionado a partir de $-Q-$ o $-Q_n-CH(Q_n-R^2)-$; y

cada m y n son independientemente seleccionados a partir de cero o uno.

Otra realización preferida de esta invención se relaciona con un método para tratar una infección bacteriana en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que tiene la fórmula IIIa o IIIb:



o un derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

W es nitrógeno o CR^a;

R^a es seleccionado a partir de hidrógeno, halógeno, -CF₃, R⁷, -OR⁷, o -N(R⁷)₂;

El anillo A se encuentra opcionalmente substituido con hasta tres R⁹; en donde cuando un substituyente R⁹ se encuentra en la posición orto del anillo A, dicho substituyente R⁹ puede ser tomado junto con R² para formar un anillo de 5-7 miembros, opcionalmente substituido, que contiene 0-2 heteroátomos en el

anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados a partir de R^6 , halógeno, CN, SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $NRCO_2R^6$, $NRCON(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, $NRCOR^6$, $NRN(R^6)_2$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, o $NRSO_2R^6$; o R^2 y R^3 son tomados juntos para formar un anillo de 5-8 miembros fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, opcionalmente substituido, que contiene 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^4 es seleccionado a partir de R^6 , $CON(R^6)$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, o $(CH_2)_yR^2$;

y es 1-6;

R^5 es seleccionado a partir de R^7 , Ar, $COAr$, $CON(R^7)Ar$, $(CH_2)_yCO_2R$, $(CH_2)_yN(R^7)_2$, $C(=NR^{10})-N(R^7)_2$, $C(=NR^{10})-NRCOR$, $C(=S)-N(R^7)_2$, $CON(R^7)_2$, COR , SO_2R , o $SO_2N(R^7)_2$;

Ar es un anillo heteroarilo, heterociclilo, o carbociclilo de 5 miembros, en donde dicho anillo se encuentra opcionalmente substituido por hasta tres substituyentes seleccionados a partir de oxo, halógeno, CN, NO_2 , R^8 , OR^8 , NHR^8 , $NHCOR^8$, $NHCONHR^8$, COR^8 , $CONHR^8$, SO_2R^8 , $NHSO_2NHR^8$ o SO_2NHR^8 ;

cada R es independientemente seleccionado de hidrógeno o de un grupo alifático opcionalmente substituido que tiene de uno a seis carbonos;

cada R^6 es independientemente seleccionado a partir de R^7 o un grupo opcionalmente substituido seleccionado a partir de alcoxi, hidroxialquilo, heterociclilo,

heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, aralcoxi,
ariloxialquilo, heteroarilo, heteroaralquilo,
heteroaralcoxi, o heteroarailoxialquilo;

cada R^7 es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente sustituido que tiene de uno a seis carbonos, o dos R^7 en el mismo nitrógeno tomados junto con el nitrógeno opcionalmente forman un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros, saturado o insaturado, que tiene de uno a tres heteroátomos;

R^8 es un grupo alifático C_1-C_4 , en donde dos R^8 en posiciones adyacentes de Ar, o un anillo arilo o heteroarilo, pueden ser tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de tres a seis miembros;

cada R^9 es independientemente seleccionado a partir de oxo, halógeno, CN, NO_2 , $T_n(\text{haloalquilo})$, R^6 , SR^6 , OR^6 , OR^8 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, $CON(R)COR^6$, COR^6 , CO_2R^6 , $CO_2N(R^6)_2$, $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nCON(R^6)_2$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCON(R^6)_2$, $N(R)T_nCOR^6$, $N(R)T_nNRCOR^6$, $N(R)T_nSO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nSO_2R^6$, $T_nPO(OR^7)_2$, $T_nOPO(OR^7)_2$, $T_nSP(OR^7)_2$, $T_nPO(OR^7)_2$, o $T_nNPO(OR^7)_2$;

cada Q es un alquilo recto o ramificado independientemente seleccionado de C_1-C_3 ;

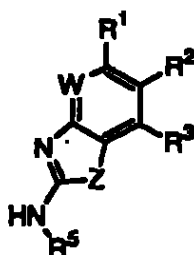
T es seleccionado a partir de $-Q-$ o $-Q_m-CH(Q_m-R^2)-$;

cada m y n son independientemente seleccionados a partir de cero o uno;

y R^{10} es seleccionado a partir de R^7 o Ar.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un método para disminuir la cantidad bacteriana en una muestra biológica. Este método comprende la etapa de

contactar dicha muestra biológica con un compuesto de la fórmula I:



I

o un derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z es O o N-R⁴;

W es nitrógeno o CR^a;

R^a es seleccionado a partir de hidrógeno, halógeno, -CF₃, R⁷, -OR⁷, o -N(R⁷)₂;

R¹ es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo se encuentra opcionalmente substituido por hasta cuatro R⁹; en donde un substituyente R⁹ en la posición orto de R¹ tomado junto con R² pueden formar un anillo de 5-8 miembros fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, opcionalmente substituido, que tiene 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R² y R³ son cada uno independientemente seleccionados a partir de R⁶, halógeno, CN, SR⁶, OR⁶, N(R⁶)₂, NRCO₂R⁶, NRCON(R⁶)₂, CON(R⁶)₂, NRCOR⁶, NRN(R⁶)₂, COR⁶, CO₂R⁶, COCOR⁶, SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, o NRSO₂R⁶; o R² y R³ son tomados juntos para formar un anillo de 5-8 miembros

fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, opcionalmente substituido, que contiene 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^4 es seleccionado a partir de R^6 , $CON(R^6)$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, o $(CH_2)_yR^2$;

y es 1-6;

R^5 es seleccionado a partir de R^7 , Ar , $COAr$, $CON(R^7)Ar$, $(CH_2)_yCO_2R$, $(CH_2)_yN(R^7)_2$, $C(=NR^{10})-N(R^7)_2$, $C(=NR^{10})-NRCOR$, $C(=S)-N(R^7)_2$, $CON(R^7)_2$, COR , SO_2R , o $SO_2N(R^7)_2$;

Ar es un anillo heteroarilo, heterociclilo, o carbociclilo de 5 miembros, en donde dicho anillo se encuentra opcionalmente substituido por hasta tres substituyentes seleccionados a partir de oxo, halógeno, CN , NO_2 , R^8 , OR^8 , NHR^8 , $NHCOR^8$, $NHCONHR^8$, COR^8 , $CONHR^8$, SO_2R^8 , $NHSO_2NHR^8$ o SO_2NHR^8 ;

cada R es independientemente seleccionado de hidrógeno o de un grupo alifático opcionalmente substituido que tiene de uno a seis carbonos;

cada R^6 es independientemente seleccionado a partir de R^7 o un grupo opcionalmente substituido seleccionado a partir de alcoxi, hidroxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroaralcoxi, o heteroarailoxialquilo;

Cada R^7 es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente substituido que tiene de uno a seis carbonos, o dos R^7 en el mismo nitrógeno tomados junto con el nitrógeno

opcionalmente forman un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros, saturado o insaturado, que tiene de uno a tres heteroátomos;

R^8 es un grupo alifático C_1-C_4 , en donde dos R^8 en posiciones adyacentes de Ar, o un anillo arilo o heteroarilo, pueden ser tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de tres a seis miembros;

cada R^9 es independientemente seleccionado a partir de oxo, halógeno, CN, NO_2 , $T_n(\text{haloalquilo})$, R^6 , SR^6 , OR^6 , OR^8 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, $CON(R)COR^6$, COR^6 , CO_2R^6 , $CO_2N(R^6)_2$, $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nCON(R^6)_2$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCON(R^6)_2$, $N(R)T_nCOR^6$, $N(R)T_nNRCOR^6$, $N(R)T_nSO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nSO_2R^6$, $T_nPO(OR^7)_2$, $T_nOPO(OR^7)_2$, $T_nSP(OR^7)_2$, $T_nPO(OR^7)_2$, o $T_nNPO(OR^7)_2$;

cada Q es un alquilo recto o ramificado independientemente seleccionado de C_1-C_3 ;

T es seleccionado a partir de $-Q-$ o $-Q_m-CH(Q_m-R^2)-$;

cada m y n son independientemente seleccionados a partir de cero o uno;

y R^{10} es seleccionado a partir de R^7 o Ar.

El término "muestra biológica", tal como se usa aquí, incluye cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido a partir de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos. El término "muestra biológica" también incluye organismos vivientes, en cuyo caso "contactar un compuesto de esta invención con una muestra biológica" es sinónimo del término "administrar dicho compuesto (o

composición que comprende dicho compuesto) a un mamífero".

Una realización preferida comprende contactar dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, o un compuesto listado en cualquiera de las Tablas 1 y 2. Las composiciones farmacéuticas útiles para tales métodos son descritas más adelante.

Los compuestos de esta invención son potentes inhibidores de girasa, como se determinó por medio del ensayo enzimático. Estos compuestos también han demostrado tener actividad antimicrobial en un ensayo de susceptibilidad antimicrobial. Los detalles de las condiciones empleadas tanto para el ensayo enzimático como para el ensayo de susceptibilidad antimicrobial son indicadas más adelante en los Ejemplos.

Los inhibidores de girasa de esta invención, o las sales farmacéuticas de los mismos, pueden ser formulados en composiciones farmacéuticas para la administración a animales o humanos. Estas composiciones farmacéuticas efectivas para tratar o prevenir una infección bacteriana, que comprenden el inhibidor de girasa, en una cantidad suficiente para disminuir de manera medible la cantidad bacteriana, y un portador farmacéuticamente aceptable, son otra realización de la presente invención. El término "disminuir de manera medible la cantidad

bacteriana", tal como se usa aquí, significa un cambio medible en el número de bacterias entre una muestra que contiene dicho inhibidor y una muestra que contiene solo las bacterias.

Los agentes que incrementan la susceptibilidad de los organismos bacterianos a los antibióticos son conocidos. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos 5,523,288, la patente de Estados Unidos 5,783,561 y la patente de Estados Unidos 6,140,306 describen métodos para emplear la proteína bactericida / que incrementa la permeabilidad (BPI) para incrementar la susceptibilidad al antibiótico de las bacterias gram-positivas y gram-negativas. Los agentes que incrementan la permeabilidad de la membrana exterior de organismos bacterianos han sido descritos por Vaara, M. en *Microbiological Reviews* (1992) pp. 395-411, y la sensibilización de las bacterias gram-negativas ha sido descrita por Tsubery, H., y otros, en *J. Med. Chem.* (2000) pp. 3085-3092.

Otra realización preferida de esta invención se relaciona con un método, tal como se describió anteriormente, para el tratamiento de una infección bacteriana en un mamífero en necesidad del mismo, pero que además comprende la etapa de administrar a dicho mamífero un agente que incrementa la susceptibilidad de organismos bacterianos a los antibióticos.

De acuerdo con otra realización preferida, la invención proporciona un método, tal como se describió anteriormente, para disminuir la cantidad bacteriana en una muestra biológica, pero que además comprende la etapa de contactar dicha muestra biológica con un agente que incrementa la susceptibilidad de los organismos bacterianos a los antibióticos.

Las composiciones farmacéuticas y los métodos de esta invención serán útiles generalmente para controlar las infecciones bacterianas *in vivo*. Los Ejemplos de los organismos bacterianos que pueden ser controlados por medio de las composiciones y métodos de esta invención incluyen, pero no están limitados a, los siguientes organismos: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyrogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* sps. *Proteus* sps. *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Serratia marcesens*, *Staphylococcus aureus*, Coag. Neg. Staph, *Haemophilus influenzae*, *Bacillus anthracis*, *Mycoplasma pneumoniae*, y *Staphylococcus epidermitidis*. Por lo tanto, las composiciones y los métodos serán útiles para controlar, tratar o reducir el avance, la severidad o los efectos de las infecciones nosocomiales o no nosocomiales. Los ejemplos de los usos nosocomiales incluyen, pero no están limitados a, infecciones del tracto urinario, neumonía, infecciones por heridas de cirugía, y bacteremia. Los ejemplos de los usos no nosocomiales incluyen, pero no están limitados a, infecciones del tracto urinario,

neumonía, prostatitis, infecciones de la piel y de tejido blando, infecciones intra-abdominal, y terapia para pacientes neutropénicos febriles.

Además de los compuestos de esta invención, los derivados o profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención pueden también ser empleados en composiciones para tratar o prevenir los trastornos anteriormente identificados.

Un "derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de un éster, u otro derivado farmacéuticamente aceptables de un compuesto de esta invención que, en la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directamente o indirectamente, un compuesto o un metabolito o residuo del mismo con capacidad inhibidora activa. Los derivados o profármacos particularmente favorecidos son aquellos que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos son administrados a un mamífero (por ejemplo, permitiendo que un compuesto oralmente administrado sea más rápidamente absorbido en la sangre) o que mejore la entrega del compuesto precursor a un compartimento biológico (por ejemplo, el sistema cerebral o linfático) relativo a la especie precursora.

Los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen, sin limitación,

ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres fosfato, sales metálicas y ésteres sulfonato.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos y bases farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales ácidas adecuadas incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, citrato, camforato, camforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Otros ácidos, tal como el oxálico, aunque no son por sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser empleados en la preparación de sales útiles como intermediarias para la obtención de los compuestos de la invención y de sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen las sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), de amonio y $N'(alquilo\ C_{1-4})_4$. Esta invención

también prevé la cuaternización de cualesquiera grupos básicos que contienen nitrógeno de los compuestos aquí revelados. Los productos solubles o dispersables en agua o en aceite pueden ser obtenidos por medio de tal cuaternización.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones pueden comprender de manera opcional un agente terapéutico adicional. Tales agentes incluyen, pero no se limitan a, un antibiótico, un agente anti-inflamatorio, un inhibidor de metaloproteasa de matriz, un inhibidor de lipoxigenasa, un antagonista de citoquina, un inmunosupresor, un agente anti-cáncer, un agente anti-viral, una citoquina, un factor de crecimiento, un inmunomodulador, una prostaglandina o un compuesto de hiperproliferación anti-vascular.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" hace referencia a un portador no tóxico que puede ser administrado a un paciente, junto con un compuesto de esta invención, y el cual no destruye la actividad farmacológica del mismo.

Los portadores farmacéuticamente aceptables que pueden ser empleados en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluye, pero no están limitados a,

intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, tales como la albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato ácido disódico, fosfato ácido de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílica coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilen glicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque polietileno-polioxipropileno, grasa de lana y sistemas de entrega de medicamento auto-emulsificantes (SEDDS), tales como α -tocoferol, succinato de polietilenglicol 1000, u otras matrices poliméricas de entrega similares.

El término "cantidad farmacéuticamente efectiva" hace referencia a una cantidad efectiva para tratar o mejorar una infección bacteriana en un paciente. El término "cantidad profilácticamente activa" hace referencia a una cantidad efectiva para prevenir o substancialmente reducir una infección bacteriana en un paciente.

Dependiendo de la condición particular, o del estado de la enfermedad, a ser tratado o prevenido, agentes terapéuticos adicionales, que son normalmente administrados para tratar o prevenir una condición, pueden ser administrados junto con los inhibidores de

esta invención. Tales agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, un antibiótico, un agente anti-inflamatorio, un inhibidor de metaloproteasa de matriz, un inhibidor de lipoxigenasa, un antagonista de citoquina, un inmunosupresor, un agente anti-cáncer, un agente anti-viral, una citoquina, un factor de crecimiento, un inmunomodulador, una prostaglandina o un compuesto de hiperproliferación anti-vascular.

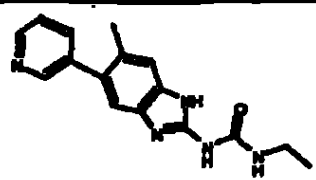
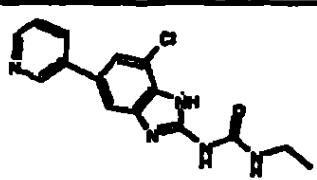
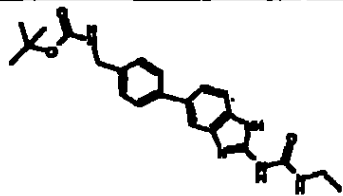
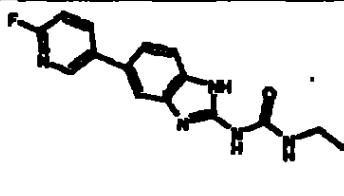
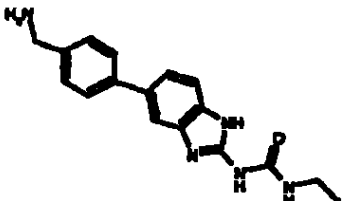
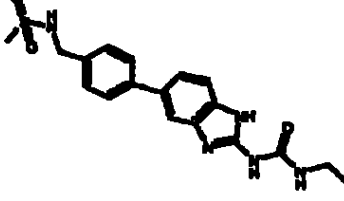
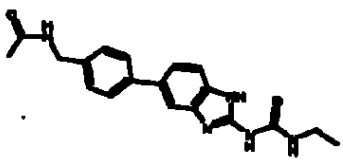
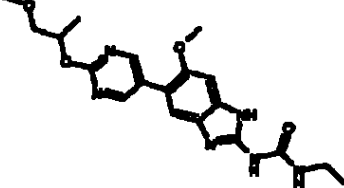
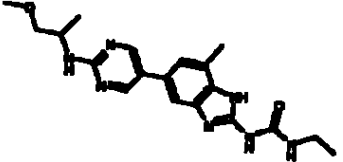
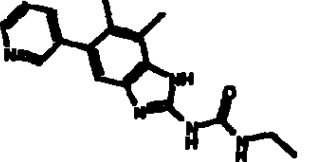
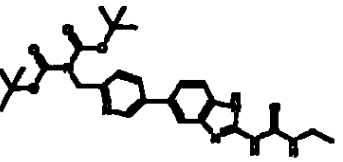
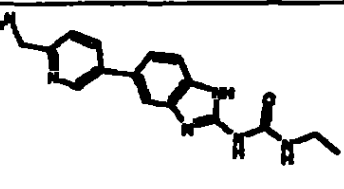
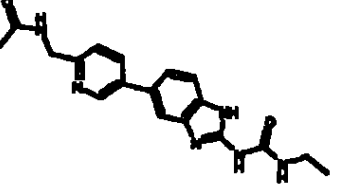
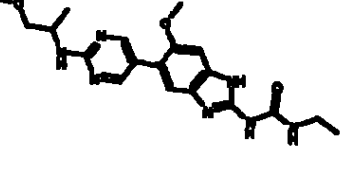
Los compuestos de esta invención pueden ser empleados de una manera convencional para controlar los niveles de las infecciones bacterianas *in vivo* y para tratar enfermedades o reducir el avance o la severidad de los efectos que son mediados por las bacterias. Tales métodos de tratamiento, sus niveles de dosificación y los requerimientos pueden ser seleccionados por aquellas personas versadas en la materia a partir de métodos y técnicas disponibles.

Por ejemplo, un compuesto de esta invención puede ser combinado con un coadyuvante farmacéuticamente aceptable para la administración a un paciente que sufre de una infección o enfermedad bacteriana en una manera farmacéuticamente aceptable y en una cantidad efectiva para reducir la severidad de esta infección o enfermedad.

De manera alternativa, los compuestos de esta invención pueden ser empleados en composiciones y métodos para tratar o proteger a los individuos en contra de

No. Ia-	Estructura	No. Ia-	Estructura
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	

No. Ia-	Estructura	No. Ia-	Estructura
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	

No. Ia-	Estructura	No. Ia-	Estructura
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	

No. Ia-	Estructura	No. Ia-	Estructura
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	

No. Ia-	Estructura	No. Ia-	Estructura
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	

No. Ia-	Estructura	No. Ia-	Estructura
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	

No. Ia-	Estructura	No. Ia-	Estructura
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	

Los compuestos seleccionados de la fórmula Ib son mostrados en la Tabla 2 abajo.

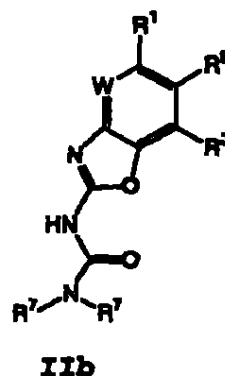
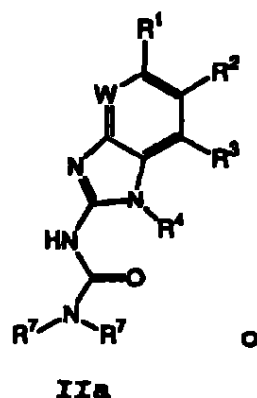
Tabla 2.

No. Ib-	Estructura	No. Ib-	Estructura
1		2	
3		4	

No. Ib-	Estructura	No. Ib-	Estructura
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

No. Ib-	Estructura	No. Ib-	Estructura
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	

Otra realización de esta invención se relaciona con los compuestos de las fórmulas IIa o IIb



o un derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

W es nitrógeno o CR^a;

R^a es seleccionado a partir de hidrógeno, halógeno, -CF₃, R⁷, -OR⁷, o -N(R⁷)₂;

R¹ es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo se encuentra opcionalmente substituido por hasta cuatro R⁹; en donde un substituyente R⁹ en la posición orto de R¹ tomado junto con R² puede formar un anillo fusionado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, opcionalmente substituido, que tiene 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

R² y R³ son cada uno independientemente seleccionados a partir de R⁶, halógeno, CN, SR⁶, OR⁶, N(R⁶)₂, NRCO₂R⁶, NRCON(R⁶)₂, CON(R⁶)₂, NRCOR⁶, NRN(R⁶)₂, COR⁶, CO₂R⁶, COCOR⁶, SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, o NRSO₂R⁶; o R² y R³ son tomados juntos para formar un anillo fusionado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, opcionalmente substituido, que contiene 0-2

heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

R^4 es seleccionado a partir de R^6 , $CON(R^6)$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, o $(CH_2)_yR^2$;

y es 1-6;

cada R es independientemente seleccionado de hidrógeno o de un grupo alifático opcionalmente substituido que tiene uno a seis carbonos;

Ar es un anillo heteroarilo, heterociclilo, o carbociclilo, de cinco miembros, en donde dicho anillo se encuentra opcionalmente substituido por hasta tres substituyentes seleccionados a partir de oxo, halógeno, CN, NO_2 , R^8 , OR^8 , NHR^8 , $NHCOR^8$, $NHCONHR^8$, COR^8 , $CONHR^8$, SO_2R^8 , $NHSO_2NHR^8$ o SO_2NHR^8 ;

cada R^6 es independientemente seleccionado a partir de R^7 o un grupo opcionalmente substituido seleccionado a partir de alcoxi, hidroxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroaralcoxi, o heteroarailoxialquilo;

cada R^7 es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente substituido, que tiene de uno a seis carbonos, o dos R^7 en el mismo nitrógeno tomados junto con el nitrógeno opcionalmente forman un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros, saturado o insaturado, que tiene de uno a tres heteroátomos;

R^8 es un grupo alifático C_1-C_4 , en donde dos R^8 en posiciones adyacentes de Ar, o un anillo arilo o

heteroarilo, pueden ser tomados junto con sus átomos
intervinientes para formar un anillo fusionado de tres
a seis miembros;

cada R^9 es independientemente seleccionado a partir de oxo, halógeno, CN, NO_2 , $T_n(\text{haloalquilo})$, R^6 , SR^6 , OR^6 , OR^8 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, $CON(R)COR^6$, COR^6 , CO_2R^6 , $CO_2N(R^6)_2$, $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nCON(R^6)_2$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCON(R^6)_2$, $N(R)T_nCOR^6$, $N(R)T_nNRCOR^6$, $N(R)T_nSO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nSO_2R^6$, $T_nPO(OR^7)_2$, $T_nOPO(OR^7)_2$, $T_nSP(OR^7)_2$, $T_nPO(OR^7)_2$, o $T_nNPO(OR^7)_2$;

cada Q es un alquilo ramificado o recto, independientemente seleccionado entre C_1-C_3 ;

T es seleccionado a partir de $-Q-$ o $-Q_m-CH(Q_m-R^2)-$; y

cada m y n son independientemente seleccionados a partir de cero o uno.

Los ejemplos de R^1 preferidos incluyen fenilo opcionalmente substituido, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, tienilo, pirimidilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, pirazol-1-ilo, amino-pirimidinilo, quinolinilo, aminobenzimidazol, e indolilo. El R^9 preferido, si se encuentra presente, sobre el anillo arilo o heteroarilo R^1 de la fórmula IIa o IIb, incluyen halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, y $N(R)T_nCO_2R^6$. Los ejemplos de tales grupos R^9 incluyen, pero no están limitados a, pirrol-2,5-diona, NR_2 , OR, CO_2H , NO_2 , OH, $NHCOR$, $NHCO_2R$, $NHCH_2CO_2R$, $NH(CH_2)_2NHCOR$, CH_2CO_2R , CF_3 , SO_2R , $NHCH(CH_2OH)CO_2H$, N-SO₂Me-piperidinilo, SMe, $NH(CH_2)_2NH_2$, y piperidinilo.

Los grupos R^2 y R^3 preferidos incluyen halógeno, CN, CO_2R^6 , OR^6 , y R^6 . Los ejemplos de los grupos R^3 preferidos

incluyen Br, F, Cl, COOH, CN, OMe, metilo, etilo, t-butilo, CF₃, OH, y OBn.

Los compuestos preferidos de las fórmulas IIa y IIb incluyen aquellos que tienen una o más, o más preferiblemente todas, de las características seleccionadas a partir del grupo que consiste de:

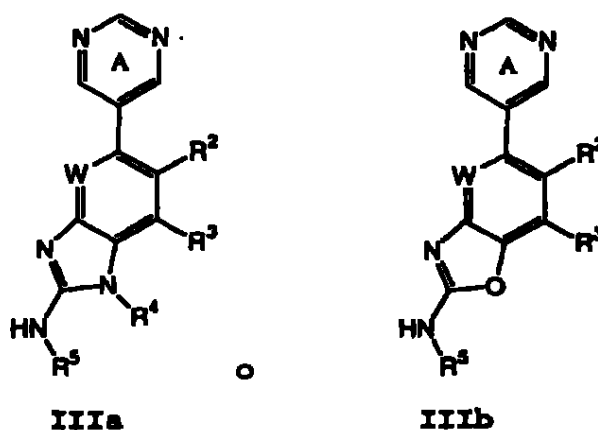
- (a) R¹ es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente substituido;
- (b) R² y R³ son cada uno independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, CO₂R⁶, OR⁶, o R⁶;
- (c) R⁹ es halógeno, CN, oxo, R⁶, SR⁶, OR⁶, N(R⁶)₂, CON(R⁶)₂, CO₂R⁶, CON(R)COR⁶, N(R)T_nCO₂R⁶, N(R)T_nNRCO₂R⁶, N(R)T_nN(R⁶)₂, NO₂, T_n(haloalquil), CO₂N(R⁶)₂, COR⁶, SO₂R⁶, o SO₂N(R⁶)₂.

Los compuestos más preferidos de las fórmulas IIa y IIb incluyen aquellos que tienen una o más, o más preferiblemente todas, de las características seleccionadas a partir del grupo que consiste de:

- (a) R¹ es un anillo opcionalmente substituido seleccionado a partir de fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, tienilo, pirimidilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, pirazol-1-ilo, amino-pirimidinilo, quinolinilo, aminobenzimidazol, o indolilo;
- (b) R² es hidrógeno, alcoxi, aminoalquilo, o halógeno;

- (c) R^3 es hidrógeno, alcoxi, aralcoxi, o halógeno;
 (d) R^4 es hidrógeno o $(CH_2)_yR^2$; y
 (e) R^5 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$,
 $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, o $N(R)T_nCO_2R^6$.

Otra realización de esta invención se relaciona con los compuestos de las fórmulas IIIa o IIb:



o un derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

W es nitrógeno o CR^a ;

R^a es seleccionado a partir de hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, R^7 , $-OR^7$, o $-N(R^7)_2$;

El anillo A se encuentra opcionalmente substituido con hasta tres R^9 ; en donde cuando un substituyente R^9 se encuentra en la posición orto del anillo A, dicho substituyente R^9 puede ser tomado junto con R^2 para formar un anillo de 5-7 miembros, opcionalmente substituido, que contiene 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados a partir de R^6 , halógeno, CN, SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $NRCO_2R^6$, $NRCON(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, $NRCOR^6$, $NRN(R^6)_2$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, o $NRSO_2R^6$; o R^2 y R^3 son tomados juntos para formar un anillo de 5-8 miembros fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, opcionalmente substituido, que contiene 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^4 es seleccionado a partir de R^6 , $CON(R^6)$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, o $(CH_2)_yR^2$;

y es 1-6;

R^5 es seleccionado a partir de R^7 , Ar, $COAr$, $CON(R^7)Ar$, $(CH_2)_yCO_2R$, $(CH_2)_yN(R^7)_2$, $C(=NR^{10})-N(R^7)_2$, $C(=NR^{10})-NRCOR$, $C(=S)-N(R^7)_2$, $CON(R^7)_2$, CO_2R , COR , SO_2R , o $SO_2N(R^7)_2$;

Ar es un anillo heteroarilo, heterociclilo, o carbociclilo de 5 miembros, en donde dicho anillo se encuentra opcionalmente substituido por hasta tres substituyentes seleccionados a partir de oxo, halógeno, CN, NO_2 , R^8 , OR^8 , NHR^8 , $NHCOR^8$, $NHCONHR^8$, COR^8 , $CONHR^8$, SO_2R^8 , $NHSO_2NHR^8$ o SO_2NHR^8 ;

Cada R es independientemente seleccionado de hidrógeno o de un grupo alifático opcionalmente substituido que tiene de uno a seis carbonos;

Cada R^6 es independientemente seleccionado a partir de R^7 o un grupo opcionalmente substituido seleccionado a partir de alcoxi, hidroxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, aralcoxi,

ariloxialquilo, heteroarilo, heteroaralquilo,
heteroaralcoxi, o heteroarailoxialquilo;

Cada R⁷ es independientemente seleccionado a partir de
hidrógeno o un grupo alipático opcionalmente

substituido que tiene de uno a seis carbonos, o dos R^7 en el mismo nitrógeno tomados junto con el nitrógeno opcionalmente forman un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros, saturado o insaturado, que tiene de uno a tres heteroátomos;

R^8 es un grupo alifático C_1-C_4 , en donde dos R^8 en posiciones adyacentes de Ar, o un anillo arilo o heteroarilo, pueden ser tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de tres a seis miembros;

Cada R^9 es independientemente seleccionado a partir de oxo, halógeno, CN, NO_2 , $T_n(\text{haloalquilo})$, R^6 , SR^6 , OR^6 , OR^8 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, $CON(R)COR^6$, COR^6 , CO_2R^6 , $CO_2N(R^6)_2$, $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nCON(R^6)_2$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCON(R^6)_2$, $N(R)T_nCOR^6$, $N(R)T_nNRCOR^6$, $N(R)T_nSO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nSO_2R^6$, $T_nPO(OR^7)_2$, $T_nOPO(OR^7)_2$, $T_nSP(OR^7)_2$, $T_nPO(OR^7)_2$, o $T_nNPO(OR^7)_2$;

Cada Q es un alquilo recto o ramificado independientemente seleccionado de C_1-C_3 ;

T es seleccionado a partir de $-Q-$ o $-Q_m-CH(Q_m-R^2)-$;

Cada m y n son independientemente seleccionados a partir de cero o uno;

y R^{10} es seleccionado a partir de R^7 o Ar.

El R^9 preferido, si se encuentra presente, sobre el anillo A de formulas IIIa y IIIb incluye halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, y $N(R)T_nCO_2R^6$. Los ejemplos de tales grupos R^9 incluyen,

pero no están limitados a, pirrol-2,5-diona, NR_2 , OR, CO_2H , NO_2 , OH, NHCOR , NHCO_2R , $\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{R}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NHCOR}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$, CF_3 , SO_2R , $\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$, $\text{N-SO}_2\text{Me-piperidinilo}$, SMe , $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, y piperidinilo.

Los grupos R^2 y R^3 preferidos incluyen halógeno, CN, CO_2R^6 , OR^6 , y R^6 . Los ejemplos de los grupos R^3 preferidos incluyen Br, F, Cl, COOH, CN, OMe, metilo, etilo, t-butilo, CF_3 , OH, y OBn.

Los ejemplos de R^5 preferidos incluyen CO_2 (alifático), $\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, y $\text{CON}(\text{R}^7)_2$ tal como $\text{CO}(\text{piperidin-1-il})$, CONHEt , CONHMe , $\text{CONH}(\text{ciclopropil})$, $\text{CONH}(\text{isopropil})$, $\text{CONH}(\text{propil})$, $\text{CONH}(\text{pirrolidinil})$, CO_2Et , y CO_2Me .

Los compuestos preferidos de las fórmulas IIIa y IIIb incluyen aquellos que tienen una o más, o más preferiblemente todas, de las características seleccionadas a partir del grupo que consiste de:

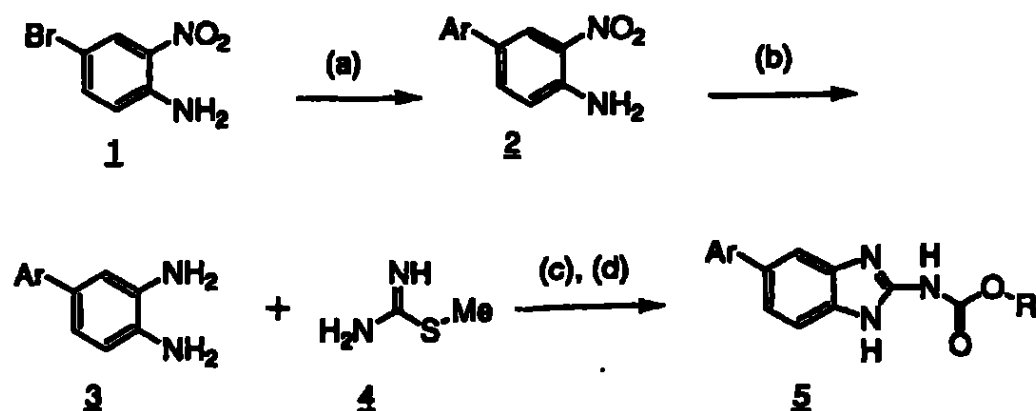
- (a) R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, CO_2R^6 , OR^6 , o R^6 ;
- (b) R^5 es CO_2R , COAr , COR , $\text{CON}(\text{R}^7)_2$, Ar, $(\text{CH}_2)_y\text{CO}_2\text{R}$, o $(\text{CH}_2)_y\text{N}(\text{R}^7)_2$; y
- (c) R^9 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{CON}(\text{R}^6)_2$, CO_2R^6 , $\text{CON}(\text{R})\text{COR}^6$, $\text{N}(\text{R})\text{T}_n\text{CO}_2\text{R}^6$, $\text{N}(\text{R})\text{T}_n\text{NRCO}_2\text{R}^6$, $\text{N}(\text{R})\text{T}_n\text{N}(\text{R}^6)_2$, NO_2 , $\text{T}_n(\text{haloalquil})$, $\text{CO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , o $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$.

Los compuestos más preferidos de las fórmulas IIIa y IIIb incluyen aquellos que tienen una o más, o más preferiblemente todas, de las características seleccionadas a partir del grupo que consiste de:

- (a) R^2 es hidrógeno, alcoxi, aminoalquilo, o halógeno;
- (b) R^3 es hidrógeno, alcoxi, aralcoxi, o halógeno;
- (c) R^4 es hidrógeno o $(CH_2)_yR^2$;
- (d) R^5 es $CON(R^7)_2$, Ar, $(CH_2)_yCO_2R$, o $(CH_2)_yN(R^7)_2$; y
- (e) R^9 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, o $N(R)T_nCO_2R^6$.

Los compuestos de esta invención pueden ser preparados en general por medio de métodos conocidos por aquellas personas versadas en la materia para compuestos análogos, tal como se ilustra en los Esquemas generales I a VII mostrados a continuación. Los detalles de las condiciones empleadas para preparar estos compuestos se encuentran indicados más adelante en los Ejemplos.

Esquema I



Reactivos y condiciones: (a) Ar-ácido borónico, PdCl_2 (dppf), K_3PO_4 , DMF, 95°C , 18 horas; (b) 40 psi H_2 , 10% Pd/C, EtOAc; (c) ROCOCl , NaOH, H_2O , 0°C ; (d) p-TsOH, ROH, reflujo, 1 hora.

Los compuestos 2 son preparados por medio del tratamiento de una solución de 4-bromo-2-nitroanilina (1) en DMF con un ácido arilborónico (1.2 equivalentes), fosfato de potasio (1.3 equivalentes), y dicloro-(difenilfosfinoferroceno) paladio (0.1 equivalente). La mezcla resultante es calentada a 95°C por 18 horas luego es enfriada a temperatura ambiente y diluida con acetato de etilo. El producto crudo es aislado por medio de un desarrollo acuoso y luego es concentrado *in vacuo* (al vacío). El concentrado es purificado por medio de cromatografía de sílica gel para proporcionar 2. Una amplia variedad de substituciones en el anillo arilo son susceptibles a esta reacción. Los ejemplos de los grupos arilo substituidos o sin substituir adecuados incluyen, pero no están limitados a, aquellos indicados en la Tabla 1 anterior.

El compuesto 3 es preparado por medio del tratamiento de una solución de 2 en acetato de etilo con paladio al 10% sobre carbón (0.1g/mmol) y la suspensión resultante es hidrogenada a 40 psi mientras que es agitada a temperatura ambiente por 2 horas. El catalizador es

infecciones bacterianas durante periodos extendidos de tiempo. Los compuestos pueden ser empleados en tales composiciones ya sea solos o junto con otros compuestos de esta invención en una manera consistente con la utilización convencional de los inhibidores de enzimas en composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, un compuesto de esta invención puede ser combinado con coadyuvantes farmacéuticamente aceptables empleados de manera convencional en vacunas y administrado en cantidades profilácticamente efectivas para proteger a los individuos durante un periodo extendido de tiempo en contra de infecciones o enfermedades bacterianas.

Los compuestos de la fórmula I también pueden ser co-administrados con otros antibióticos para incrementar el efecto de la terapia o profilaxis en contra de diversas infecciones bacterianas. Cuando los compuestos de esta invención son administrados en terapias de combinación con otros agentes, ellos pueden ser administrados de manera secuencial o de manera concurrente al paciente. De manera alternativa, las composiciones farmacéuticas o profilácticas de acuerdo con esta invención comprenden una combinación de un compuesto de la fórmula I y otro agente terapéutico o profiláctico.

Los agentes terapéuticos adicionales descritos anteriormente pueden ser administrados de manera separada, como parte de un régimen de dosis múltiple, de la composición que contiene el inhibidor. De manera

alternativa, estos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación única, mezclados junto con el inhibidor en una composición única.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas oralmente, parenteralmente, por medio de un spray de inhalación, tópicamente, rectalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente, o por medio de un reservorio implantado. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener cualesquiera portadores, coadyuvantes o vehículos convencionales, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. En algunos casos, el pH de la formulación puede ser ajustado con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para aumentar la estabilidad de los compuestos formulados o su forma de entrega. El término parenteral, tal como se usa aquí, incluye inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal, o técnicas de infusión.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede ser formulada de acuerdo con las técnicas conocidas en el arte empleando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. Las preparaciones inyectables estériles pueden ser también

una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden ser empleados se encuentran el manitol, el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónico. Además, los aceites fijos, estériles, son empleados de manera convencional como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite fijo blando puede ser empleado incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicérido son útiles en la preparación de inyectables, como son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante alcohol de cadena larga, tales como aquellos descritos en la farmacopea Helvética, o un alcohol similar.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas oralmente en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluyendo, pero sin limitarse a, las cápsulas, las tabletas, y las suspensiones y soluciones acuosas. En el caso de las tabletas para uso oral, los portadores que son normalmente empleados incluyen la lactosa y el almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio, también son típicamente adicionados. Para la

administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen la lactosa y el almidón de maíz secado. Cuando las suspensiones y soluciones acuosas y el propilenglicol son administrados oralmente, el ingrediente activo es combinado agentes emulsificantes y de suspensión. Si se desea, ciertos agentes endulzantes y/o saborizantes y/o colorantes pueden ser adicionados.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden ser administradas en la forma de supositorios para la administración rectal. Estas composiciones pueden ser preparadas mediante la mezcla de un compuesto de esta invención con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a la temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, mantequilla de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de esta invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado involucra áreas u órganos fácilmente accesible por medio de la aplicación tópica. Para la aplicación tópica a la piel, la composición farmacéutica debe ser formulada con un ungüento adecuado que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un portador. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, petrolato

líquido, petrolato blanco, propilen glicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsificante y agua. De manera alternativa, la composición farmacéutica puede ser formulada con una loción o crema adecuadas que contengan el compuesto activo suspendido o disuelto en un portador. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoesleato de sorbitan, polisorbato 60, cera de cetil ésteres, cetearil alcohol, 2-octildodecanol, bencil alcohol y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden ser tópicamente aplicadas al tracto intestinal inferior por medio de formulación rectal de supositorio o en una formulación adecuada de enema. Los parches transdérmicos tópicamente administrados también se encuentran incluidos en esta invención.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas por medio de aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones son preparadas de acuerdo con técnicas bien conocidas en el arte de la formulación farmacéutica y pueden ser preparadas como soluciones en salina, empleando bencil alcohol u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para incrementar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Los niveles de dosificación de entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 100 mg/kg. de peso corporal por día, preferiblemente de entre 0.5 y aproximadamente 75 mg/kg.

de peso corporal por día, y más preferiblemente de entre aproximadamente 1 y 50 mg/kg. de peso corporal por día del compuesto ingrediente activo son útiles en una monoterapia para la prevención y el tratamiento de infecciones bacterianas causadas por bacterias tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* sps. *Proteus* sps. *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Serratia marcesens*, *S. aureus*, y *Coag. Neg. Staph.*

Típicamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención serán administradas de aproximadamente 1 a 5 veces por día o de manera alternativa, como una infusión continua. O, de manera alternativa, las composiciones de la presente invención pueden ser administradas en una formulación de pulsación. Tal administración puede ser empleada como una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que puede ser combinada con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variarán dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Una preparación típica contendrá de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% del compuesto activo (w/w). Preferiblemente, tales preparaciones contienen de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% del compuesto activo.

Cuando las composiciones de esta invención comprenden una combinación de un compuesto de fórmula I y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deben estar presentes en niveles de dosis de entre aproximadamente 10% a 80% de la dosificación normalmente administrada en un régimen de monoterapia.

Según el mejoramiento de la condición de un paciente, puede administrarse una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención, si es necesario. Posteriormente, la dosificación o frecuencia de administración, o ambas, pueden ser reducidas, como una función de los síntomas, a un nivel al cual la condición mejorada es retenida. Cuando los síntomas han sido aliviados al nivel deseado, el tratamiento debe terminar. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir tratamiento intermitente en una base a largo plazo con cualesquiera síntomas de reaparición o enfermedad.

Como será apreciado por la persona versada en la materia, pueden ser requeridas dosis menores o mayores a aquellas recitadas anteriormente. Los regímenes específicos de dosificación y tratamiento para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la

velocidad de excreción, la combinación de medicamentos, la severidad y el curso de la enfermedad, y la disposición del paciente a la enfermedad y el juicio del médico tratante.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona métodos para tratar o prevenir una infección o estado de enfermedad bacterianas, que comprende la etapa de administrar a un paciente cualquier compuesto, composición farmacéutica, o combinación aquí descrita. El término "paciente", tal como se emplea aquí, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y más preferiblemente un humano.

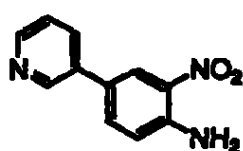
Los compuestos de esta invención también son útiles como reactivos comerciales que efectivamente se unen a la enzima girasa B. Como reactivos comerciales, los compuestos de esta invención, y sus derivados, pueden ser empleados para bloquear la actividad de la girasa B en ensayos bioquímicos o celulares para la girasa B bacteriana o sus homólogos o puede ser derivatizada para unirse a una resina estable como un substrato atado para aplicaciones de cromatografía de afinidad. Estos y otros usos que caracterizan los inhibidores comerciales de girasa B serán evidentes para aquellas personas versadas en la materia.

Para que esta invención sea más completamente entendida, los siguientes ejemplos son establecidos a continuación.

Estos ejemplos son solo para propósitos ilustrativos y no son para ser interpretados como limitantes del alcance de la invención desde ningún punto de vista.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

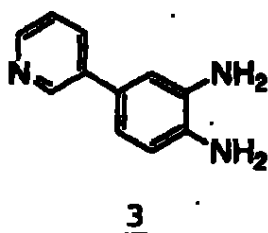


2

4-(Piridin-3-il)-2-nitroanilina (2): a una solución de 4-bromo-2-nitroanilina (217 mg, 1 mmol) en DMF (6 mL) se adicionó ácido 3-piridina borónico (148 mg, 1.2 mmol), fosfato de potasio (276 mg, 1.3 mmol), y dicloro (difenilfosfinoferroceno) paladio (75 mg, 0.1 mmol). La mezcla resultante fue calentada a 95°C por 18 horas, luego fue enfriada a temperatura ambiente y diluida con acetato de etilo (80 mL). La solución resultante fue lavada sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua, y salmuera, secada sobre sulfato de magnesio y luego concentrada *in vacuo* (al vacío). El concentrado fue purificado por medio de cromatografía [Sílica Gel, acetato de etilo: hexanos (1:3) → (1:2)] para proporcionar el compuesto 2 (117 mg, 54%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.8 (d, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.85

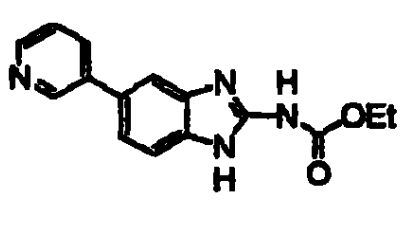
(dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.25 (br s, 2H).

Ejemplo 2



4-Piridin-3-il-benceno-1, 2-diamina (3) : A una solución del compuesto 2 (117 mg, 0.54 mmol) en acetato de etilo (13 mL) se adicionó paladio al 10% en carbón (51 mg). La suspensión resultante fue colocada en un aparato de hidrogenación Parr bajo gas de hidrógeno a 40 psi mientras que se agitaba a temperatura ambiente por 2 horas. El catalizador fue removido por medio de filtración y el filtrado fue concentrado *in vacuo* (al vacío) para proporcionar el compuesto 2 (115 mg, rendimiento cuantitativo). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.8 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 3.25 (br s, 4H).

Ejemplo 3

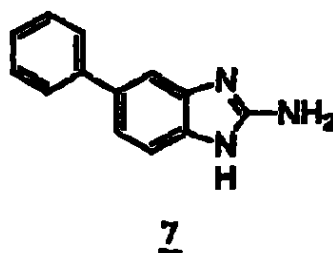


Ia-11

Ester etilo del ácido (5-Piridin-3-il-1H-benzimidazol-2-il)-carbámico (Ia-11): A una solución de 2-metil-2-tiopseudourea (151 mg, 0.54 mmol) y etilcloroformato (0.103 mL, 1.08 mmol) en agua (2 mL) a 0°C se adiciono hidróxido de sodio acuoso al 25% en un modo gota a gota durante 1 hora hasta estabilizar el pH en 8. Luego, se adicionó suficiente ácido acético para alcanzar pH 5, y luego se adicionaron acetato de sodio trihidratado (74 mg, 0.54 mmol) y una solución de 2 (0.54 mmol) en etanol (3 mL). Una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico fue adicionada y la mezcla resultante fue calentada bajo reflujo por 1 hora. La mezcla de reacción fue posteriormente enfriada a temperatura ambiente y diluida con acetato de etilo (50 mL). La solución orgánica fue lavada con NaOH acuoso, agua, y salmuera y luego fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada *in vacuo* (al vacío). El producto crudo fue purificado por medio de HPLC preparativa para proporcionar el compuesto Ia-11. ¹H RMN (CDCl₃) δ 9.1 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 4.3 (q, 2H),

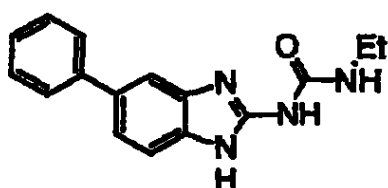
1.3 (t, 3H). (M+1) 283.

Ejemplo 4



5-fenil-1H-benzoimidazol-2-ilamina (7): A una solución de bifenil-3,4-diamina (0.99 mmol) en THF:MeOH:Agua (5 mL:10 mL:10 mL) se adicionó bromuro de cianógeno (solución 5M en acetonitrilo, 1.06 mmol). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue dividida entre EtOAc e hidróxido de sodio acuoso y la capa acuosa fue re-extraída con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados fueron lavados con agua, salmuera, secados sobre MgSO₂, y luego concentrados *in vacuo* (al vacío) para proporcionar 7 (147 mg, 71%) como un sólido blanquecino.

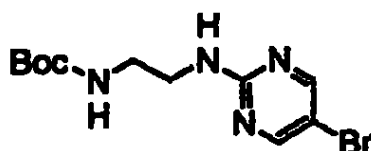
Ejemplo 5



Ia-84

1-Etil-3-(5-fenil-1H-benzimidazol-2-il)-urea (Ia-84): a una solución de 7 (40 mg, 0.19 mmol) en THF (1 mL) se adicionó isocianato de etilo (27 μ L, 0.34 mmol) como una solución en THF (0.5 mL). La reacción fue calentada bajo reflujo durante la noche y luego fue concentrada *in vacuo* (al vacío). El producto crudo fue purificado por medio de HPLC preparativa para proporcionar Ia-84.

Ejemplo 6

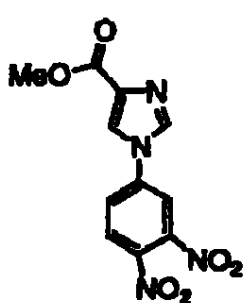


10

Ester *tert*-butilo del ácido [2-(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-etil]-carbámico (10): Una mezcla de 5-bromo-2-cloropirimidina (500 mg), N-Boc-etilendiamina (496 mg), y trietilamina (1 mL) en etanol (10 mL) fue calentada a 80°C por 4 horas. La reacción fue luego concentrada *in vacuo* (al vacío) y el residuo fue purificado por medio de

HPLC preparativa (hexanos:EtOAc; 60:40) para proporcionar el compuesto 10 (700 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 7

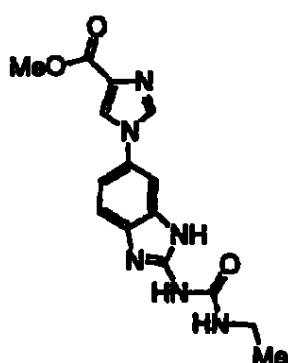


19

Ester metilo del ácido 1-(3,4-Dinitro-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (19): A una solución a 0°C, agitada, de 1,2-dinitro-4-fluorobenceno (325 mg, 1.74 mmol) y metil-4-imidazolcarboxilato (200 mg, 1.59 mmol) en THF (5 mL) se adicionó NaH (70 mg, 1.74 mmol) en una porción. La mezcla resultante fue agitada a 0°C por 3 horas, luego fue diluida con tolueno y acidificada con HCl 6N. Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue lavada con tolueno, enfriada a 0°C, y basificada con NH₄OH concentrado. Se adicionó acetato de etilo y la mezcla resultante se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieron. Las fases fueron separadas, y la fase orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y concentrada *in vacuo* (al vacío). La mezcla de regioisómeros fue separada y purificada por medio de cromatografía flash (instantánea) (sílica gel, 5%-->20%

gradiente de etanol/acetato de etilo) para proporcionar el aducto deseado 19 (225 mg, 48%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (500 MHz, dmsó d6) : 8.41 (1H, d); 8.13 (1H, d); 7.5 (1H, amplio s); 7.28 (1H, s); 7.02 (1H, d); 3.80 (3H, s)

Ejemplo 8



Ia-156

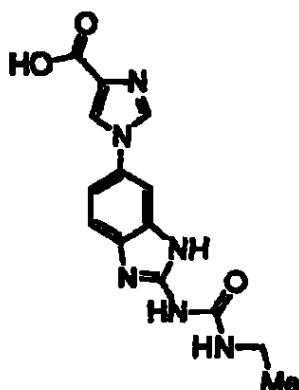
Ester metilo del ácido 1-[2-(3-Etil-ureido)-3H-benzimidazol-5-il]-1H-imiazol-4-carboxílico (Ia-156):

Una mezcla de 19 (225 mg, 0.770 mmol) y Pd-C al 10% (cantidad catalítica) en MeOH (10 mL) fue colocada bajo 45 psi de H₂ (Agitador Parr) durante la noche. La mezcla fue filtrada, concentrada *in vacuo* (al vacío), re-diluida con MeCN y MeOH (5 mL/5 mL), y tratada con bromuro de cianógeno (168 mg, 1.54 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante fue agitada por 4 horas (se formó un precipitado), luego la reacción fue apagada por medio de la adición de 7N NH₃-MeOH. La reacción cruda fue concentrada *in vacuo* (al vacío) y directamente

cromatografiada de manera instantánea (flash) (sílica gel, 10%-->35% gradiente de 7N NH_3 -MeOH/ CH_2Cl_2) para dar el aminobenzimidazol puro como un sólido blanco.

El aminobenzimidazol fue diluido en DMSO (1 mL), tratado con isocianato de etilo en exceso (0.5 mL) y calentado a 80°C por 3 horas. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente, el isocianato de etilo en exceso fue removido *in vacuo* (al vacío), se formó el azeótropo con MeOH (tres veces), diluido con MeOH (5 mL), tratado con NH_4OH (2 mL), y calentado a 80°C por 3 horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, concentrada *in vacuo* (al vacío), diluido con agua/salmuera 1/1, y extraída dos veces con acetato de etilo/etanol 4/1. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 , filtrados, concentrados *in vacuo*, y cromatografiados de manera instantánea (flash) (sílica gel, 5%-->30% gradiente 2N $\text{NH}_3\text{EtOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para dar el producto deseado Ia-156 contaminado con etil urea. El sólido fue triturado con agua y filtrado para dar Ia-156 puro (115 mg, 41% durante cuatro etapas) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, dmso- d_6): 11.81 (1H, br s); 9.94 (1H, br d); 8.32 (1H, br d); 8.26 (1H, br d); 7.58 (1H, br d); 7.48 (1H, m); 7.28 (1H, d); 7.12 (1H, br d); 3.78 (3H, s); 3.20 (2H, dq); 1.12 (3H, t).

Ejemplo 9

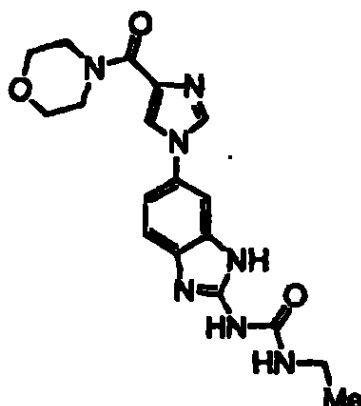


Ia-157

Acido 1-[2-(3-Etil-ureido)-3H-benzoimidazol-5-il]-1H-imidazol-4-carboxílico

Acido 1-[2-(Etil-ureido)-3H-benzoimidazol-5-il]-1H-imidazol-4-carboxílico (Ia-157): Una solución de Ia-156 (95 mg, 0.289 mmol) en HCl 6N (2 mL) fue sometida a reflujo por 6 horas. La solución fue luego enfriada a temperatura ambiente, concentrada *in vacuo* (al vacío), y el azeótropo fue formado secuencialmente con MeOH (dos veces) y acetona (dos veces). Los sólidos resultantes fueron suspendidos en acetona, filtrados, y lavados con acetona seguido por hexanos para dar Ia-157 (115 mg, 100%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, dmsO-d6): 8.77 (1H, m); 8.52 (1H, m); 7.79 (1H, s); 7.72 (1H, m); 7.65 (2H, m); 5.6-4.0 (2H, br s); 3.20 (2H, dt); 1.11 (3H, t).

Ejemplo 10



Ia-170

Una solución de Ia-157 (20 mg, 0.051 mmol) y morfolina (0.050 mL, exceso) en DMF (1 mL) fue tratado con PyBrop (20 mg, exceso) a temperatura ambiente. La mezcla resultante fue agitada durante la noche, luego diluida con acetato de etilo:etanol 4:1, lavado con salmuera:agua 1:1 (cinco veces), secado sobre Na₂SO₄, filtrado, y cromatografiada de manera instantánea (flash) (sílica gel, 5%-->20% gradiente de 2N NH₃-EtOH/CH₂Cl₂) para proporcionar Ia-170 (13 mg, 72%) como un sólido blanco. LRMS: 384.5 (M + H)

Ejemplo 11

Nosotros hemos preparado otros compuestos de la fórmula I por métodos substancialmente similares a aquellos descritos en los Ejemplos 1-6 anteriores y a aquellos ilustrados en los Esquemas I-VI. Los datos de caracterización para estos compuestos es resumida en la

Tabla 3 siguiente e incluye los datos de espectros de masas (como M+1) y ^1H RMN.

Los datos de ^1H RMN son resumidos en la Tabla 3 siguiente en donde "Y" que designa los datos de ^1H RMN esta disponible y se encontró que era consistente con la estructura. Los números de compuesto corresponden a los números de compuesto listados en la Tabla 1.

Tabla 3. Datos de Caracterización para Compuestos
Seleccionados

No. Ia-	M+1	^1H RMN	No. Ia-	M+1	^1H RMN
1	282	Y	2	288	Y
3	283	Y	4	283	Y
6	210	Y	7	268	Y
8	292	-	9	350	Y
10	296	Y	11	283	Y
12	325	Y	13	324	Y
14	336	Y	15	326	Y
16	344	Y	17	361	Y
18	313	Y	19	360	Y
20	399	Y	21	284	Y
22	314	Y	23	312	Y
24	326	Y	26	342	Y
33	249	Y	34	298	Y
35	356	Y	36	283	Y
37	428	Y	38	294	Y
39	272	Y	40	498	Y

No. Ia-	M+1	¹ H RMN	No. Ia-	M+1	¹ H RMN
41	452	Y	42	312	Y
43	295.1	Y	44	338	-
45	386	Y	46	320	Y
47	282	-	48	398	-
49	418	-	50	311	Y
51	299	Y	52	343	Y
53	368	Y	54	298	Y
55	395	Y	56	406	-
57	366	Y	58	296	Y
59	354	Y	60	326	Y
61	440	Y	62	300	Y
63	403	-	64	381	-
65	352	-	66	326	-
67	409	Y	69	468	Y
70	368	Y	71	299	Y
72	299	Y	73	267	-
74	253	-	75	297	-
76	413	Y	77	371	-
78	282	Y	79	296	Y
80	357	Y	81	340	Y
82	280	Y	84	281	Y
85	321	-	86	442	Y
87	370	Y	88	342	-
89	359	Y	90	298	Y
91	446	Y	92	329	-
93	499	Y	94	387	Y
97	294	Y	98	389	-

340

No. Ia-	M+1	¹ H RMN	No. Ia-	M+1	¹ H RMN
100	370	-	101	280	-
102	370	-	103	312	Y
106	409	-	108	300	Y
109	394	-	110	467	Y
111	367	Y	112	343	Y
113	409	-	115	298	Y
116	343	-	117	369	-
118	282	Y	119	296	Y
120	296	Y	121	322	Y
122	340	Y	124	445	-
125	382	-	126	328	Y
127	394	-	128	432	-
129	368	-	130	396	Y
131	316	Y	132	312	Y
133	296	Y	134	316	Y
135	410	Y	136	300	Y
137	310	Y	138	388	-
139	352	Y	140	401	Y
141	384	Y	142	310	Y
143	511	Y	144	311	Y
145	353	-	146	400	Y
147	326	Y	148	411	Y
149	370	Y	150	-	-
151	-	-	152	317	Y
153	362	Y	154	389	Y
155	299	-	156	-	-
157	-	-	158	-	-

715
341

No. Ia-	M+1	¹ H RMN	No. Ia-	M+1	¹ H RMN
159	328	-	160	-	-
161	-	-	162	-	-
163	326	Y	164	367	Y
165	297	Y	166	367	Y
167	350	-	168	298	Y
169	-	Y	170	-	-
171	-	-	172	-	-
173	-	-	174	-	-
175	365	Y	176	-	Y
177	377	-	178	-	Y
179	367	Y	180	-	Y
181	315	Y	182	366	Y
183	330	Y	184	-	-
185	-	-	186	-	-
187	-	-	188	-	-

Ejemplo 12

Ensayo de Girasa ATPasa

La actividad de hidrólisis de ATP de la ADN girasa fue medida por medio del acoplamiento de la producción de ADP a través de la piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa a la oxidación del NADH. Este método ha sido previamente descrito (Tamura y Gellert, 1990, *J. Biol. Chem.*, 265, 21342).

Los ensayos de ATPasa son llevados a cabo a 30°C en soluciones tamponadas que contienen TRIS 100 mM pH 7.6, MgCl₂ 1.5 mM, KCl 150 mM. El sistema de acoplamiento contiene (concentraciones finales) fosfoenol piruvato 2.5 mM, nicotinamida adenina dinucleotido (NADH) 200 µM, DTT 1 mM, 30 ug/ml de piruvato quinasa, y 10 ug/ml de lactato deshidrogenasa. 40 nanomolar de la enzima (374 kDa (6.19718 x 10⁻¹⁹ g) subunidad Gyr A2B2 de *Staphylococcus aureus*) y una solución en DMSO del inhibidor a una concentración final de 4% son adicionados y a la mezcla de reacción le es permitido ser incubada por 10 minutos a 30°C. Luego, la reacción es iniciada por medio de la adición de ATP a una concentración final de 0.9 mM y la velocidad de desaparición de NADH a 340 nanómetros es medida durante el transcurso de 10 minutos. Los valores de porcentaje de inhibición son determinados a partir de perfiles de velocidad versus concentración y son reportados como el promedio de los valores duplicados.

La Tabla 4 muestra los resultados del porcentaje de actividad de inhibición de los compuestos seleccionados de esta invención en el ensayo de inhibición de la Girasa a una concentración de 10 µM. Los números de compuesto corresponden a los números de compuesto en la Tabla 1. Los compuestos que tienen una actividad designada como "A" proporcionaron un valor de porcentaje de inhibición por debajo del 50 por ciento; los compuestos que tienen una actividad designada como "B" proporcionaron un valor de porcentaje de inhibición entre 50 y 75 por ciento; y

los compuestos que tienen una actividad designada como "C" proporcionaron un valor de porcentaje de inhibición superior al 75 por ciento.

Tabla 4. Actividad Inhibidora de la Girasa de Compuestos
Seleccionados

No. Ia-	Actividad	No. Ia-	Actividad
1	B	2	B
3	B	4	C
6	A	7	A
8	A	9	A
10	A	11	C
12	B	13	A
14	B	15	B
16	C	17	C
18	C	19	C
20	A	21	C
22	C	23	C
24	C	26	B
33	A	34	C
35	C	36	A
37	C	38	B
39	C	40	C
41	A	42	C
43	C	44	C
45	C	46	A
47	C	48	C

48
344

No. Ia-	Actividad	No. Ia-	Actividad
49	C	50	B
52	C	53	C
54	C	55	C
56	C	57	C
58	C	59	C
60	C	61	C
62	C	63	C
64	C	65	C
66	C	67	C
69	B	70	C
71	A	72	C
73	A	74	A
75	A	76	C
77	C	78	A
79	A	80	C
81	B	82	A
84	C	85	A
86	C	87	C
88	C	89	C
90	C	91	A
92	C	93	C
94	C	97	A
98	C	100	C
101	A	102	C
103	C	106	C
108	C	109	C
110	C	111	C

49
345

No. Ia-	Actividad	No. Ia-	Actividad
112	C	113	C
115	A	116	B
117	A	118	C
119	C	120	B
121	A	122	C
124	B	125	C
126	C	127	C
128	C	129	C
130	C	131	C
132	C	133	C
134	C	135	C
136	C	137	C
138	C	139	C
140	C	141	C
142	C	143	C
144	C	145	C
146	C	147	B
148	C	149	C
150	B	151	C
152	C	153	B
154	C	155	A
156	C	157	C
158	C	159	A
160	C	161	A
162	C	163	C
164	C	165	C
166	C	167	C

No. Ia-	Actividad	No. Ia-	Actividad
168	C	169	C
170	C	171	C
172	C	173	C
174	C	175	C
176	A	177	C
178	C	179	C
180	C	181	B
182	C	183	B
184	B	185	C
186	C	187	C
188	C	-	-

Ejemplo 13

Pruebas de Susceptibilidad en Medio Líquido

Los compuestos de esta invención también fueron evaluados por su actividad antimicrobial por medio de las pruebas de susceptibilidad en medio líquido. Tales ensayos fueron llevados a cabo dentro de las guías del más reciente documento NCCLS que rigen tales prácticas: "M7-A5 Métodos para la dilución de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobial para Bacterias que Crecen de manera Aeróbica; Estándar Aprobado - Quinta Edición (2000)" (*M7-A5 Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard - Fifth Edition (2000)*). Otras publicaciones

tales como "Antibióticos en Medicina de Laboratorio" (*Antibiotics in Laboratory Medicine*) (Editado por V. Lorian, Editores. Williams y Wilkins, 1996) proporcionan las técnicas prácticas esenciales en las pruebas de laboratorio de antibióticos. Esencialmente, varias colonias discretas de bacterias (3 a 7) a partir de una placa recientemente rayada fueron transferidas a un medio apropiado rico en caldo tal como MHB, complementado en donde fuese apropiado por los organismos más escrupulosos. Esto fue cultivado durante la noche hasta una alta densidad seguido por una dilución de una o dos mil veces para dar una densidad de inoculación de entre 5×10^5 and 5×10^6 CFU por mL. De manera alternativa, las colonias recientemente recogidas pueden ser incubadas a 37°C por aproximadamente 4 a 8 horas hasta que el cultivo iguale o exceda un turbidez de un estándar de 0.5 McFarland (aproximadamente 1.5×10^8 células por mL) y diluidas para dar el mismo CFU por mL anterior. En un método mas conveniente, el inóculo fue preparado empleando un dispositivo mecánico comercialmente disponible (el sistema BBL PROMPT) que involucra tocar cinco colonias directamente con una varita, que contiene ranuras de rayado en su base, seguido por la suspensión de las bacterias en un volumen apropiado de salina. La dilución a la densidad celular apropiada del inóculo fue realizada a partir de esta suspensión celular. El caldo empleado para las pruebas consiste de MHB complementado con 50 mg por L de Ca^{2+} y 25 mg por L de Mg^{2+} . Los paneles de dilución estándar de antibióticos control fueron

realizados y almacenados como en el estándar M7-A5 de NCCLS, estando el rango de dilución típicamente en el rango de 128 µg por mL a 0.015 µg por mL (por medio de una dilución serial de 2 veces). Los compuestos de prueba fueron disueltos y diluidos recientemente para la experimentación en el mismo día; siendo empleados los mismos rangos de concentración o similares a los anteriores. Los compuestos de prueba y los controles fueron repartidos en una placa multipozos y las bacterias de prueba se adicionaron de tal manera que la inoculación final fue de aproximadamente 5×10^4 CFU por pozo y el volumen final fue de 100 µL. Las placas fueron incubadas a 35°C durante la noche (16 a 20 horas) y verificadas visualmente en cuanto a su turbidez o cuantificadas con un lector de placas multipozo. El punto final de la concentración inhibidora mínima (MIC) es la concentración más baja del medicamento a la cual el microorganismo de prueba no crece. Tales determinaciones también fueron comparadas con las tablas apropiadas contenidas en las dos publicaciones anteriores para asegurar que el rango de actividad antibacterial este dentro del rango aceptable para este ensayo estandarizado.

La Tabla 5 muestra los resultados del ensayo de MIC para compuestos seleccionados de esta invención. Los números de compuesto corresponden a los números de compuesto en la Tabla 1. Los compuestos que tienen un nivel de actividad designada como "A" proporcionaron una MIC de

menos de 10 µg/mL; los compuestos que tienen un nivel de actividad designados como "B" proporcionaron una MIC de entre 10 y 40 µg/mL; los compuestos que tienen un nivel de actividad designado como "C" proporcionaron una MIC superior a 40 µg/mL.

Tabla 5. Valores de MIC de Compuestos Seleccionados

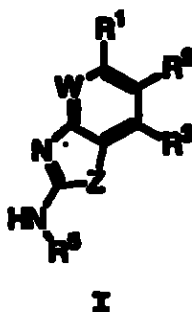
No. Ia-	Actividad	No. Ia-	Actividad
42	B	58	A
90	A	92	A
98	B	112	A
116	C	117	C
118	A	119	C
120	C	121	C
122	C	133	A
137	C	138	C
139	C	140	A
141	A	142	A
144	B	145	B
146	A	147	C
148	B	149	C
150	C	151	C
152	B	153	C
154	C	156	B
157	C	158	C
159	C	160	C
161	C	162	C

No. Ia-	Actividad	No. Ia-	Actividad
163	A	164	C
165	B	166	C
167	C	168	A
169	B	170	C
171	B	173	B
174	C	175	C
177	C	178	A
179	C	180	B
181	C	182	C
183	C	184	C
185	C	186	A
187	B	188	A
196	B	197	B
198	B	-	-

Aunque nosotros hemos descrito un número de realizaciones de esta invención, es claro que nuestras construcciones básicas pueden ser modificadas para proporcionar otras realizaciones que utilicen los productos y procesos de esta invención.

Nosotros reivindicamos:

1. Un método para disminuir la cantidad bacteriana en una muestra biológica, que comprende la etapa de contactar dicha muestra biológica con un compuesto de la fórmula I:



o un derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z es O o N-R⁴;

W es nitrógeno o CR^a;

R^a es seleccionado a partir de hidrógeno, halógeno, -CF₃, R⁷, -OR⁷, o -N(R⁷)₂;

R¹ es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo se encuentra opcionalmente substituido por hasta cuatro R⁹; en donde un substituyente R⁹ en la posición orto de R¹ tomado junto con R² pueden formar un anillo de 5-8 miembros fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, opcionalmente substituido, que tiene 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados a partir de R^6 , halógeno, CN, SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $NRCO_2R^6$, $NRCON(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, $NRCOR^6$, $NRN(R^6)_2$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, o $NRSO_2R^6$; o R^2 y R^3 son tomados juntos para formar un anillo de 5-8 miembros fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, opcionalmente substituido, que contiene 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^4 es seleccionado a partir de R^6 , $CON(R^6)$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, o $(CH_2)_yR^2$;

y es 1-6;

R^5 es seleccionado a partir de R^7 , Ar, $COAr$, $CON(R^7)Ar$, $(CH_2)_yCO_2R$, $(CH_2)_yN(R^7)_2$, $C(=NR^{10})-N(R^7)_2$, $C(=NR^{10})-NRCOR$, $C(=S)-N(R^7)_2$, $CON(R^7)_2$, COR , SO_2R , o $SO_2N(R^7)_2$;

Ar es un anillo heteroarilo, heterociclilo, o carbociclilo de 5 miembros, en donde dicho anillo se encuentra opcionalmente substituido por hasta tres substituyentes seleccionados a partir de oxo, halógeno, CN, NO_2 , R^8 , OR^8 , NHR^8 , $NHCOR^8$, $NHCONHR^8$, COR^8 , $CONHR^8$, SO_2R^8 , $NHSO_2NHR^8$ o SO_2NHR^8 ;

cada R^6 es independientemente seleccionado a partir de R^7 o un grupo opcionalmente substituido seleccionado a partir de alcoxi, hidroxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroaralcoxi, o heteroarailoxialquilo;

cada R^7 es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente

substituido que tiene de uno a seis carbonos, o dos R⁷ en el mismo nitrógeno tomados junto con el nitrógeno opcionalmente forman un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros, saturado o insaturado, que tiene de uno a tres heteroátomos;

R⁸ es un grupo alifático C₁-C₄, en donde dos R⁸ en posiciones adyacentes de Ar, o un anillo arilo o heteroarilo, pueden ser tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de tres a seis miembros;

cada R⁹ es independientemente seleccionado a partir de oxo, halógeno, CN, NO₂, T_n(haloalquilo), R⁶, SR⁶, OR⁶, OR⁸, N(R⁶)₂, CON(R⁶)₂, CON(R)COR⁶, COR⁶, CO₂R⁶, CO₂N(R⁶)₂, COCOR⁶, SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, N(R)T_nCO₂R⁶, N(R)T_nCON(R⁶)₂, N(R)T_nN(R⁶)₂, N(R)T_nNRCO₂R⁶, N(R)T_nNRCON(R⁶)₂, N(R)T_nCOR⁶, N(R)T_nNRCOR⁶, N(R)T_nSO₂N(R⁶)₂, N(R)T_nSO₂R⁶, T_nPO(OR⁷)₂, T_nOPO(OR⁷)₂, T_nSP(OR⁷)₂, T_nPO(OR⁷)₂, o T_nNPO(OR⁷)₂;

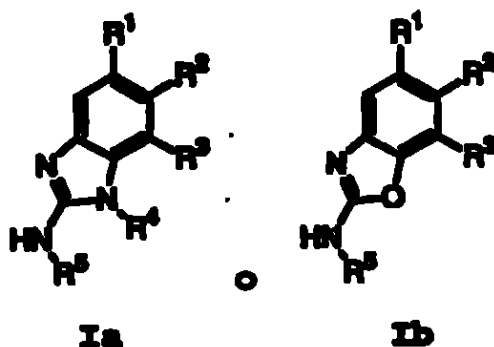
cada Q es un alquilo recto o ramificado independientemente seleccionado de C₁-C₃;

T es seleccionado a partir de -Q- o -Q_m-CH(Q_m-R²)-;

cada m y n son independientemente seleccionados a partir de cero o uno;

y R¹⁰ es seleccionado a partir de R⁷ o Ar.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene la fórmula Ia o Ib:



o un derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto tiene una o más de las características seleccionadas a partir del grupo que consiste de:

- (a) R^1 es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente substituido;
- (b) R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, CO_2R^6 , OR^6 , o R^6 ;
- (c) R^5 es CO_2R , $COAr$, COR , $CON(R^7)_2$, Ar , $(CH_2)_yCO_2R$, o $(CH_2)_yN(R^7)_2$; y
- (d) R^6 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, NO_2 , $T_n(\text{haloalquil})$, $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , o $SO_2N(R^6)_2$.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde:

- (a) R^1 es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente substituido;
- (b) R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, CO_2R^6 , OR^6 , o R^6 ;
- (c) R^5 es CO_2R , $COAr$, COR , $CON(R^7)_2$, Ar , $(CH_2)_yCO_2R$, o $(CH_2)_yN(R^7)_2$; y
- (d) R^9 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, NO_2 , $T_n(\text{haloalquil})$, $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , o $SO_2N(R^6)_2$.

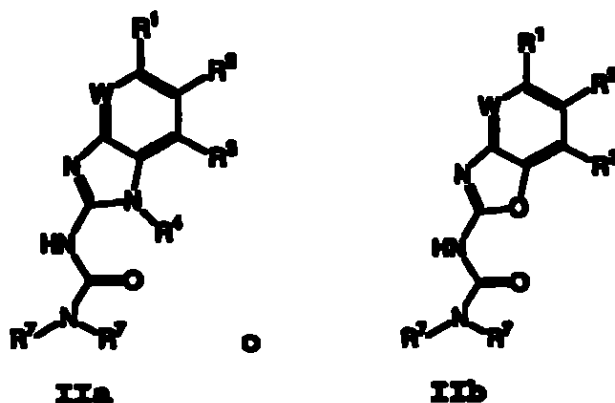
5. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas a partir del grupo que consiste de:

- (a) R^1 es un anillo opcionalmente substituido seleccionado a partir de fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, tienilo, pirimidilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, pirazol-1-ilo, amino-pirimidinilo, quinolinilo, aminobenzimidazol, o indolilo;
- (b) R^2 es hidrógeno, alcoxi, aminoalquilo, o halógeno;
- (c) R^3 es hidrógeno, alcoxi, aralcoxi, o halógeno;
- (d) R^4 es hidrógeno o $(CH_2)_yR^2$;
- (e) R^5 es $CON(R^7)_2$, Ar , $(CH_2)_yCO_2R$, o $(CH_2)_yN(R^7)_2$; y
- (f) R^9 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, o $N(R)T_nCO_2R^6$.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en donde:

- (a) R^1 es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, tienilo, pirimidilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, pirazol-1-ilo, amino-pirimidinilo, quinolinilo, aminobenzimidazol, o indolilo;
- (b) R^2 es hidrógeno, alcoxí, aminoalquilo, o halógeno;
- (c) R^3 es hidrógeno, alcoxí, aralcoxí, o halógeno;
- (d) R^4 es hidrógeno o $(CH_2)_yR^2$;
- (e) R^5 es $CON(R^7)_2$, Ar, $(CH_2)_yCO_2R$, o $(CH_2)_yN(R^7)_2$; y
- (f) R^6 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, o $N(R)T_nCO_2R^6$.

7. El método de acuerdo a la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene la fórmula IIa o IIb:



o un derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

W es nitrógeno o CR^a;

R^a es seleccionado a partir de hidrógeno, halógeno, -CF₃, R⁷, -OR⁷, o -N(R⁷)₂;

R¹ es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo se encuentra opcionalmente substituido por hasta cuatro R⁹; en donde un substituyente R⁹ en la posición orto de R¹ tomado junto con R² puede formar un anillo fusionado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, opcionalmente substituido, que tiene 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

R² y R³ son cada uno independientemente seleccionados a partir de R⁶, halógeno, CN, SR⁶, OR⁶, N(R⁶)₂, NRCO₂R⁶, NRCON(R⁶)₂, CON(R⁶)₂, NRCOR⁶, NRN(R⁶)₂, COR⁶, CO₂R⁶, COCOR⁶, SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, o NRSO₂R⁶; o R² y R³ son tomados juntos para formar un anillo fusionado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, opcionalmente substituido, que contiene 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

R⁴ es seleccionado a partir de R⁶, CON(R⁶), COR⁶, CO₂R⁶, COCOR⁶, SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, o (CH₂)_yR²;

y es 1-6;

Ar es un anillo heteroarilo, heterociclilo, o carbociclilo, de cinco miembros, en donde dicho anillo se encuentra opcionalmente substituido por hasta tres substituyentes seleccionados a partir de oxo, halógeno, CN, NO₂, R⁸, OR⁸, NHR⁸, NHCOR⁸, NHCONHR⁸, COR⁸, CONHR⁸, SO₂R⁸, NHSO₂NHR⁸ o SO₂NHR⁸;

cada R^6 es independientemente seleccionado a partir de R^7 o un grupo opcionalmente substituido seleccionado a partir de alcoxi, hidroxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroaralcoxi, o heteroarailloxialquilo;

cada R^7 es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente substituido, que tiene de uno a seis carbonos, o dos R^7 en el mismo nitrógeno tomados junto con el nitrógeno opcionalmente forman un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros, saturado o insaturado, que tiene de uno a tres heteroátomos;

R^8 es un grupo alifático C_1-C_4 , en donde dos R^8 en posiciones adyacentes de Ar, o un anillo arilo o heteroarilo, pueden ser tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de tres a seis miembros;

cada R^9 es independientemente seleccionado a partir de oxo, halógeno, CN, NO_2 , $T_n(\text{haloalquilo})$, R^6 , SR^6 , OR^6 , OR^8 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, $CON(R)COR^6$, COR^6 , CO_2R^6 , $CO_2N(R^6)_2$, $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nCON(R^6)_2$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCON(R^6)_2$, $N(R)T_nCOR^6$, $N(R)T_nNRCOR^6$, $N(R)T_nSO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nSO_2R^6$, $T_nPO(OR^7)_2$, $T_nOPO(OR^7)_2$, $T_nSP(OR^7)_2$, $T_nPO(OR^7)_2$, o $T_nNPO(OR^7)_2$;

cada Q es un alquilo ramificado o recto, independientemente seleccionado entre C_1-C_3 ;

T es seleccionado a partir de $-Q-$ o $-Q_m-CH(Q_m-R^2)-$; y

cada m y n son independientemente seleccionados a partir de cero o uno.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas a partir del grupo que consiste de:

- (a) R^1 es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente substituído;
- (b) R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, CO_2R^6 , OR^6 , o R^6 ; y
- (c) R^9 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nNR^6CO_2R^6$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, NO_2 , T_n (haloalquil), $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , o $SO_2N(R^6)_2$.

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

- (a) R^1 es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente substituído;
- (b) R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, CO_2R^6 , OR^6 , o R^6 ; y
- (c) R^9 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nNR^6CO_2R^6$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, NO_2 , T_n (haloalquil), $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , o $SO_2N(R^6)_2$.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas a partir del grupo que consiste de:

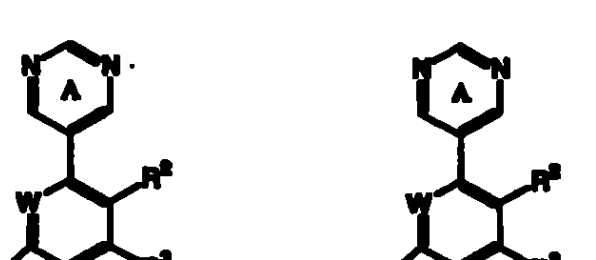
- (a) R^1 es un anillo opcionalmente substituido seleccionado a partir de fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, tienilo, pirimidilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, pirazol-1-ilo, amino-pirimidinilo, quinolinilo, aminobenzimidazol, o indolilo;
- (b) R^2 es hidrógeno, alcoxí, aminoalquilo, o halógeno;
- (c) R^3 es hidrógeno, alcoxí, aralcoxí, o halógeno;
- (d) R^4 es hidrógeno o $(CH_2)_yR^2$; y
- (e) R^5 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, o $N(R)T_nCO_2R^6$.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde:

- (a) R^1 es un anillo opcionalmente substituido seleccionado a partir de fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, tienilo, pirimidilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, pirazol-1-ilo, amino-pirimidinilo, quinolinilo, aminobenzimidazol, o indolilo;
- (b) R^2 es hidrógeno, alcoxí, aminoalquilo, o halógeno;
- (c) R^3 es hidrógeno, alcoxí, aralcoxí, o halógeno;
- (d) R^4 es hidrógeno o $(CH_2)_yR^2$; y

(e) R^9 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, o $N(R)T_nCO_2R^6$.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene la fórmula IIIa o IIIb:



o un derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

W es nitrógeno o CR^1 ;

R^4 es seleccionado a partir de hidrógeno, halógeno, $-CF_3$,
 R^7 , $-OR^7$, o $-N(R^7)_2$;

El anillo A se encuentra opcionalmente substituido con hasta tres R⁹; en donde cuando un substituyente R⁹ se encuentra en la posición orto del anillo A, dicho substituyente R⁹ puede ser tomado junto con R² para formar un anillo de 5-7 miembros, opcionalmente substituido, que contiene 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados a partir de R^6 , halógeno, CN, SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $NR^6CO_2R^6$,

NRCON(R⁶)₂, CON(R⁶)₂, NRCOR⁶, NRN(R⁶)₂, COR⁶, CO₂R⁶, COCOR⁶, SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, o NRSO₂R⁶; o R² y R³ son tomados juntos para formar un anillo de 5-8 miembros fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, opcionalmente substituido, que contiene 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R⁴ es seleccionado a partir de R⁶, CON(R⁶), COR⁶, CO₂R⁶, COCOR⁶, SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, o (CH₂)_yR²;

y es 1-6;

R⁵ es seleccionado a partir de R⁷, Ar, COAr, CON(R⁷)Ar, (CH₂)_yCO₂R, (CH₂)_yN(R⁷)₂, C(=NR¹⁰)-N(R⁷)₂, C(=NR¹⁰)-NRCOR, C(=S)-N(R⁷)₂, CON(R⁷)₂, COR, SO₂R, o SO₂N(R⁷)₂;

Ar es un anillo heteroarilo, heterociclilo, o carbociclilo de 5 miembros, en donde dicho anillo se encuentra opcionalmente substituido por hasta tres substituyentes seleccionados a partir de oxo, halógeno, CN, NO₂, R⁸, OR⁸, NHR⁸, NHCOR⁸, NHCONHR⁸, COR⁸, CONHR⁸, SO₂R⁸, NHSO₂NHR⁸ o SO₂NHR⁸;

cada R⁶ es independientemente seleccionado a partir de R⁷ o un grupo opcionalmente substituido seleccionado a partir de alcoxi, hidroxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroaralcoxi, o heteroarailloxialquilo;

cada R⁷ es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente substituido que tiene de uno a seis carbonos, o dos R⁷ en el mismo nitrógeno tomados junto con el nitrógeno

opcionalmente forman un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros, saturado o insaturado, que tiene de uno a tres heteroátomos;

R^8 es un grupo alifático C_1-C_4 , en donde dos R^8 en posiciones adyacentes de Ar, o un anillo arilo o heteroarilo, pueden ser tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de tres a seis miembros;

cada R^9 es independientemente seleccionado a partir de oxo, halógeno, CN, NO_2 , $T_n(\text{haloalquilo})$, R^6 , SR^6 , OR^6 , OR^8 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, $CON(R)COR^6$, COR^6 , CO_2R^6 , $CO_2N(R^6)_2$, $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nCON(R^6)_2$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCON(R^6)_2$, $N(R)T_nCOR^6$, $N(R)T_nNRCOR^6$, $N(R)T_nSO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nSO_2R^6$, $T_nPO(OR^7)_2$, $T_nOPO(OR^7)_2$, $T_nSP(OR^7)_2$, $T_nPO(OR^7)_2$, o $T_nNPO(OR^7)_2$;

cada Q es un alquilo recto o ramificado independientemente seleccionado de C_1-C_3 ;

T es seleccionado a partir de $-Q-$ o $-Q_m-CH(Q_m-R^2)-$;

cada m y n son independientemente seleccionados a partir de cero o uno;

y R^{10} es seleccionado a partir de R^7 o Ar.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas a partir del grupo que consiste de:

- (a) R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, CO_2R^6 , OR^6 , o R^6 ;

- (b) R^5 es CO_2R , $COAr$, COR , $CON(R^7)_2$, Ar , $(CH_2)_yCO_2R$,
o $(CH_2)_yN(R^7)_2$; y
- (c) R^3 es halógeno, CN , oxo , R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$,
 $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, $N(R)T_nCO_2R^6$,
 $N(R)T_nNR^6CO_2R^6$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, NO_2 , $T_n(haloalquil)$,
 $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , o $SO_2N(R^6)_2$.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde:

- (a) R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN , CO_2R^6 , OR^6 , o R^6 ;
- (b) R^5 es CO_2R , $COAr$, COR , $CON(R^7)_2$, Ar , $(CH_2)_yCO_2R$,
o $(CH_2)_yN(R^7)_2$; y
- (c) R^3 es halógeno, CN , oxo , R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$,
 $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, $N(R)T_nCO_2R^6$,
 $N(R)T_nNR^6CO_2R^6$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, NO_2 , $T_n(haloalquil)$,
 $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , o $SO_2N(R^6)_2$.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas a partir del grupo que consiste de:

- (a) R^2 es hidrógeno, alcoxi, aminoalquilo, o halógeno;
- (b) R^3 es hidrógeno, alcoxi, aralcoxi, o halógeno;
- (c) R^4 es hidrógeno o $(CH_2)_yR^2$;
- (d) R^5 es $CON(R^7)_2$, Ar , $(CH_2)_yCO_2R$, o $(CH_2)_yN(R^7)_2$; y
- (e) R^3 es halógeno, CN , oxo , R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$,
 $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, o $N(R)T_nCO_2R^6$.

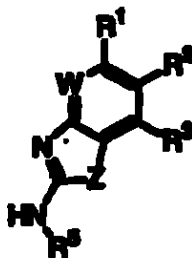
16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, en donde:

- (a) R^2 es hidrógeno, alcoxi, aminoalquilo, o halógeno;
- (b) R^3 es hidrógeno, alcoxi, aralcoxi, o halógeno;
- (c) R^4 es hidrógeno o $(CH_2)_yR^2$;
- (d) R^5 es $CON(R^7)_2$, Ar, $(CH_2)_yCO_2R$, o $(CH_2)_yN(R^7)_2$; y
- (e) R^6 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, o $N(R)T_nCO_2R^6$.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es seleccionado a partir de aquellos listados en cualesquiera de las Tablas 1 y 2.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 1 que además comprende la etapa de contactar dicha muestra biológica con un agente que incrementa la susceptibilidad de los organismos bacterianos a los antibióticos.

19. Un método para tratar una infección bacteriana en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I:



I

o un derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z es O o N-R⁴;

W es nitrógeno o CR^a;

R^a es seleccionado a partir de hidrógeno, halógeno, -CF₃, R⁷, -OR⁷, o -N(R⁷)₂;

R¹ es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo se encuentra opcionalmente substituido por hasta cuatro R³; en donde un substituyente R³ en la posición orto de R¹ tomado junto con R² pueden formar un anillo de 5-8 miembros fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, opcionalmente substituido, que tiene 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R² y R³ son cada uno independientemente seleccionados a partir de R⁶, halógeno, CN, SR⁶, OR⁶, N(R⁶)₂, NRCO₂R⁶, NRCON(R⁶)₂, CON(R⁶)₂, NRCOR⁶, NRN(R⁶)₂, COR⁶, CO₂R⁶, COCOR⁶, SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, o NRSO₂R⁶; o R² y R³ son tomados juntos para formar un anillo de 5-8 miembros fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, opcionalmente substituido, que contiene 0-2

heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^4 es seleccionado a partir de R^6 , $CON(R^6)$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, o $(CH_2)_yR^2$;

y es 1-6;

R^5 es seleccionado a partir de R^7 , Ar , $COAr$, $CON(R^7)Ar$, $(CH_2)_yCO_2R$, $(CH_2)_yN(R^7)_2$, $C(=NR^{10})-N(R^7)_2$, $C(=NR^{10})-NRCOR$, $C(=S)-N(R^7)_2$, $CON(R^7)_2$, COR , SO_2R , o $SO_2N(R^7)_2$;

Ar es un anillo heteroarilo, heterociclilo, o carbociclilo de 5 miembros, en donde dicho anillo se encuentra opcionalmente substituido por hasta tres substituyentes seleccionados a partir de oxo, halógeno, CN , NO_2 , R^8 , OR^8 , NHR^8 , $NHCOR^8$, $NHCONHR^8$, COR^8 , $CONHR^8$, SO_2R^8 , $NHSO_2NHR^8$ o SO_2NHR^8 ;

cada R^6 es independientemente seleccionado a partir de R^7 o un grupo opcionalmente substituido seleccionado a partir de alcoxi, hidroxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroaralcoxi, o heteroarailoxialquilo;

cada R^7 es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente substituido que tiene de uno a seis carbonos, o dos R^7 en el mismo nitrógeno tomados junto con el nitrógeno opcionalmente forman un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros, saturado o insaturado, que tiene de uno a tres heteroátomos;

R^8 es un grupo alifático C_1-C_4 , en donde dos R^8 en posiciones adyacentes de Ar , o un anillo arilo o

heteroarilo, pueden ser tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de tres a seis miembros;

cada R^9 es independientemente seleccionado a partir de oxo, halógeno, CN, NO_2 , $T_n(\text{haloalquilo})$, R^6 , SR^6 , OR^6 , OR^8 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, $CON(R)COR^6$, COR^6 , CO_2R^6 , $CO_2N(R^6)_2$, $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nCON(R^6)_2$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCON(R^6)_2$, $N(R)T_nCOR^6$, $N(R)T_nNRCOR^6$, $N(R)T_nSO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nSO_2R^6$, $T_nPO(OR^7)_2$, $T_nOPO(OR^7)_2$, $T_nSP(OR^7)_2$, $T_nPO(OR^7)_2$, o $T_nNPO(OR^7)_2$;

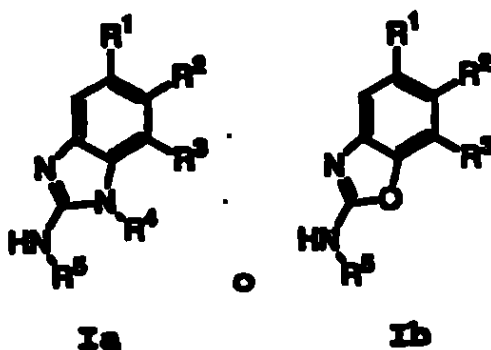
cada Q es un alquilo recto o ramificado independientemente seleccionado de C_1-C_3 ;

T es seleccionado a partir de $-Q-$ o $-Q_m-CH(Q_m-R^2)-$;

cada m y n son independientemente seleccionados a partir de cero o uno;

y R^{10} es seleccionado a partir de R^7 o Ar.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde dicho compuesto tiene la fórmula Ia o Ib:



o un derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde dicho compuesto tiene una o más de las características seleccionadas a partir del grupo que consiste de:

- (a) R^1 es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente substituido;
- (b) R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, CO_2R^6 , OR^6 , o R^6 ;
- (c) R^5 es CO_2R , $COAr$, COR , $CON(R^7)_2$, Ar , $(CH_2)_yCO_2R$, o $(CH_2)_yN(R^7)_2$; y
- (d) R^9 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, NO_2 , $T_n(haloalquil)$, $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , o $SO_2N(R^6)_2$.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde:

- (a) R^1 es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente substituido;
- (b) R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, CO_2R^6 , OR^6 , o R^6 ;
- (c) R^5 es CO_2R , $COAr$, COR , $CON(R^7)_2$, Ar , $(CH_2)_yCO_2R$, o $(CH_2)_yN(R^7)_2$; y

- (d) R^9 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, NO_2 , $T_n(\text{haloalquil})$, $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , o $SO_2N(R^6)_2$.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas a partir del grupo que consiste de:

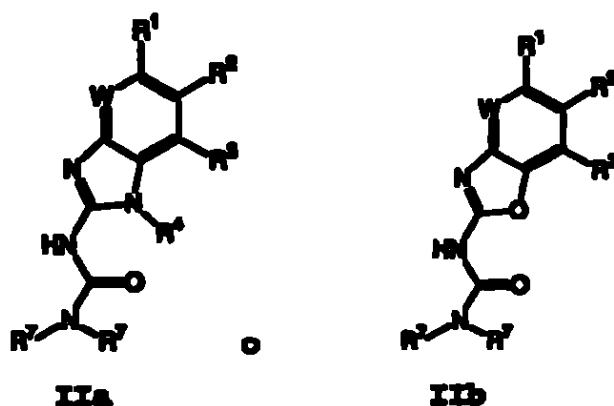
- (a) R^1 es un anillo opcionalmente substituido seleccionado a partir de fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, tienilo, pirimidilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, pirazol-1-ilo, amino-pirimidinilo, quinolinilo, aminobenzimidazol, o indolilo;
- (b) R^2 es hidrógeno, alcoxi, aminoalquilo, o halógeno;
- (c) R^3 es hidrógeno, alcoxi, aralcoxi, o halógeno;
- (d) R^4 es hidrógeno o $(CH_2)_yR^2$;
- (e) R^5 es $CON(R^7)_2$, Ar, $(CH_2)_yCO_2R$, o $(CH_2)_yN(R^7)_2$; y
- (f) R^9 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, o $N(R)T_nCO_2R^6$.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 23, en donde:

- (a) R^1 es un anillo opcionalmente substituido seleccionado a partir de fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, tienilo, pirimidilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, pirazol-1-ilo,

- amino-pirimidinilo, quinolinilo,
aminobenzimidazol, o indolilo;
- (b) R^2 es hidrógeno, alcoxí, aminoalquilo, o halógeno;
- (c) R^3 es hidrógeno, alcoxí, aralcoxí, o halógeno;
- (d) R^4 es hidrógeno o $(CH_2)_yR^2$;
- (e) R^5 es $CON(R^7)_2$, Ar, $(CH_2)_yCO_2R$, o $(CH_2)_yN(R^7)_2$; y
- (f) R^6 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, o $N(R)T_nCO_2R^6$.

25. El método de acuerdo a la reivindicación 19, en donde dicho compuesto tiene la fórmula IIa o IIb:



o un derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

W es nitrógeno o CR^a ;

R^a es seleccionado a partir de hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, R^7 , $-OR^7$, o $-N(R^7)_2$;

R^1 es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo se encuentra opcionalmente substituido por hasta cuatro R^9 ; en donde un substituyente R^9 en la

posición orto de R^1 tomado junto con R^2 puede formar un anillo fusionado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, que tiene 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados a partir de R^6 , halógeno, CN, SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $NRCO_2R^6$, $NRCON(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, $NRCOR^6$, $NRN(R^6)_2$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, o $NRSO_2R^6$; o R^2 y R^3 son tomados juntos para formar un anillo fusionado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, que contiene 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

R^4 es seleccionado a partir de R^6 , $CON(R^6)$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, o $(CH_2)_yR^2$;

y es 1-6;

Ar es un anillo heteroarilo, heterociclilo, o carbociclilo, de cinco miembros, en donde dicho anillo se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halógeno, CN, NO_2 , R^8 , OR^8 , NHR^8 , $NHCOR^8$, $NHCONHR^8$, COR^8 , $CONHR^8$, SO_2R^8 , $NHSO_2NHR^8$ o SO_2NHR^8 ;

cada R^6 es independientemente seleccionado a partir de R^7 o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de alcoxi, hidroxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroaralcoxi, o heteroarailloxialquilo;

cada R^7 es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente substituido, que tiene de uno a seis carbonos, o dos R^7 en el mismo nitrógeno tomados junto con el nitrógeno opcionalmente forman un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros, saturado o insaturado, que tiene de uno a tres heteroátomos;

R^8 es un grupo alifático C_1-C_4 , en donde dos R^8 en posiciones adyacentes de Ar, o un anillo arilo o heteroarilo, pueden ser tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de tres a seis miembros;

cada R^9 es independientemente seleccionado a partir de oxo, halógeno, CN, NO_2 , $T_n(\text{haloalquilo})$, R^6 , SR^6 , OR^6 , OR^8 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, $CON(R)COR^6$, COR^6 , CO_2R^6 , $CO_2N(R^6)_2$, $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nCON(R^6)_2$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCON(R^6)_2$, $N(R)T_nCOR^6$, $N(R)T_nNRCOR^6$, $N(R)T_nSO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nSO_2R^6$, $T_nPO(OR^7)_2$, $T_nOPO(OR^7)_2$, $T_nSP(OR^7)_2$, $T_nPO(OR^7)_2$, o $T_nNPO(OR^7)_2$;

cada Q es un alquilo ramificado o recto, independientemente seleccionado entre C_1-C_3 ;

T es seleccionado a partir de $-Q-$ o $-Q_m-CH(Q_m-R^2)-$; y

cada m y n son independientemente seleccionados a partir de cero o uno.

26. El método de acuerdo con la reivindicación 25, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas a partir del grupo que consiste de:

- (a) R^1 es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente substituido;
- (b) R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, CO_2R^6 , OR^6 , o R^6 ; y
- (c) R^5 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nNR^6CO_2R^6$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, NO_2 , T_n (haloalquil), $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , o $SO_2N(R^6)_2$.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 26, en donde:

- (a) R^1 es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente substituido;
- (b) R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, CO_2R^6 , OR^6 , o R^6 ; y
- (c) R^5 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nNR^6CO_2R^6$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, NO_2 , T_n (haloalquil), $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , o $SO_2N(R^6)_2$.

28. El método de acuerdo con la reivindicación 26, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas a partir del grupo que consiste de:

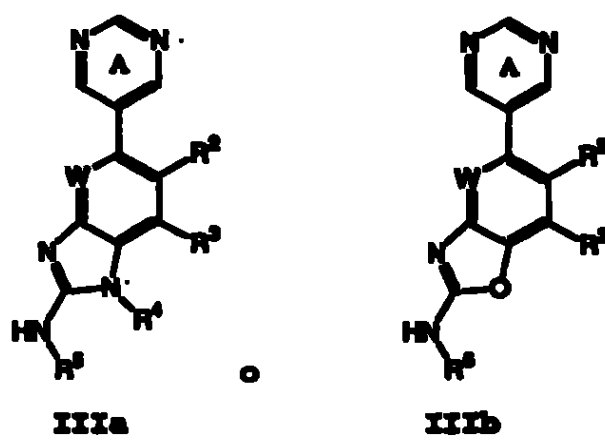
- (a) R^1 es un anillo opcionalmente substituido seleccionado a partir de fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, tienilo, pirimidilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, pirazol-1-ilo,

- amino-pirimidinilo, quinolinilo,
aminobenzimidazol, o indolilo;
- (b) R^2 es hidrógeno, alcoxí, aminoalquilo, o halógeno;
- (c) R^3 es hidrógeno, alcoxí, aralcoxí, o halógeno;
- (d) R^4 es hidrógeno o $(CH_2)_yR^2$; y
- (e) R^5 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, o $N(R)T_2CO_2R^6$.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 28, en donde:

- (a) R^1 es un anillo opcionalmente substituido seleccionado a partir de fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, tienilo, pirimidilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, pirazol-1-ilo, amino-pirimidinilo, quinolinilo, aminobenzimidazol, o indolilo;
- (b) R^2 es hidrógeno, alcoxí, aminoalquilo, o halógeno;
- (c) R^3 es hidrógeno, alcoxí, aralcoxí, o halógeno;
- (d) R^4 es hidrógeno o $(CH_2)_yR^2$; y
- (e) R^5 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, o $N(R)T_2CO_2R^6$.

30. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde dicho compuesto tiene la fórmula IIIa o IIIB:



o un derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

W es nitrógeno o CR^a;

R^a es seleccionado a partir de hidrógeno, halógeno, -CF₃, R⁷, -OR⁷, o -N(R⁷)₂;

El anillo A se encuentra opcionalmente substituido con hasta tres R⁹; en donde cuando un substituyente R⁹ se encuentra en la posición orto del anillo A, dicho substituyente R⁹ puede ser tomado junto con R² para formar un anillo de 5-7 miembros, opcionalmente substituido, que contiene 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R² y R³ son cada uno independientemente seleccionados a partir de R⁶, halógeno, CN, SR⁶, OR⁶, N(R⁶)₂, NRCO₂R⁶, NRCON(R⁶)₂, CON(R⁶)₂, NRCOR⁶, NRN(R⁶)₂, COR⁶, CO₂R⁶, COCOR⁶, SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, o NRSO₂R⁶; o R² y R³ son tomados juntos para formar un anillo de 5-8 miembros fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, opcionalmente substituido, que contiene 0-2

heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^4 es seleccionado a partir de R^6 , $CON(R^6)$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, o $(CH_2)_yR^2$;

y es 1-6;

R^5 es seleccionado a partir de R^7 , Ar, COAr, $CON(R^7)Ar$, $(CH_2)_yCO_2R$, $(CH_2)_yN(R^7)_2$, $C(=NR^{10})-N(R^7)_2$, $C(=NR^{10})-NRCOR$, $C(=S)-N(R^7)_2$, $CON(R^7)_2$, COR, SO_2R , o $SO_2N(R^7)_2$;

Ar es un anillo heteroarilo, heterociclilo, o carbociclilo de 5 miembros, en donde dicho anillo se encuentra opcionalmente substituido por hasta tres substituyentes seleccionados a partir de oxo, halógeno, CN, NO_2 , R^8 , OR^8 , NHR^8 , $NHCOR^8$, $NHCONHR^8$, COR^8 , $CONHR^8$, SO_2R^8 , $NHSO_2NHR^8$ o SO_2NHR^8 ;

cada R^6 es independientemente seleccionado a partir de R^7 o un grupo opcionalmente substituido seleccionado a partir de alcoxi, hidroxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroaralcoxi, o heteroaralloxialquilo;

cada R^7 es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente substituido que tiene de uno a seis carbonos, o dos R^7 en el mismo nitrógeno tomados junto con el nitrógeno opcionalmente forman un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros, saturado o insaturado, que tiene de uno a tres heteroátomos;

R^8 es un grupo alifático C_1-C_4 , en donde dos R^8 en posiciones adyacentes de Ar, o un anillo arilo o

heteroarilo, pueden ser tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de tres a seis miembros;

cada R^9 es independientemente seleccionado a partir de oxo, halógeno, CN, NO_2 , $T_n(\text{haloalquilo})$, R^6 , SR^6 , OR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, $CON(R)COR^6$, COR^6 , CO_2R^6 , $CO_2N(R^6)_2$, $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nCON(R^6)_2$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCON(R^6)_2$, $N(R)T_nCOR^6$, $N(R)T_nNRCOR^6$, $N(R)T_nSO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nSO_2R^6$, $T_nPO(OR^7)_2$, $T_nOPO(OR^7)_2$, $T_nSP(OR^7)_2$, $T_nPO(OR^7)_2$, o $T_nNPO(OR^7)_2$;

cada Q es un alquilo recto o ramificado independientemente seleccionado de C_1-C_3 ;

T es seleccionado a partir de $-Q-$ o $-Q_m-CH(Q_m-R^2)-$;

cada m y n son independientemente seleccionados a partir de cero o uno;

y R^{10} es seleccionado a partir de R^7 o Ar.

31. El método de acuerdo con la reivindicación 30, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas a partir del grupo que consiste de:

- (a) R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, CO_2R^6 , OR^6 , o R^6 ;
- (b) R^5 es CO_2R , $COAr$, COR , $CON(R^7)_2$, Ar, $(CH_2)_yCO_2R$, o $(CH_2)_yN(R^7)_2$; y
- (c) R^9 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, NO_2 , $T_n(\text{haloalquil})$, $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , o $SO_2N(R^6)_2$.

32. El método de acuerdo con la reivindicación 31, en donde:

- (a) R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, CO_2R^6 , OR^6 , o R^6 ;
- (b) R^5 es CO_2R , $COAr$, COR , $CON(R^7)_2$, Ar , $(CH_2)_yCO_2R$, o $(CH_2)_yN(R^7)_2$; y
- (c) R^9 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, NO_2 , $T_n(\text{haloalquil})$, $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , o $SO_2N(R^6)_2$.

33. El método de acuerdo con la reivindicación 31, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas a partir del grupo que consiste de:

- (a) R^2 es hidrógeno, alcoxi, aminoalquilo, o halógeno;
- (b) R^3 es hidrógeno, alcoxi, aralcoxi, o halógeno;
- (c) R^4 es hidrógeno o $(CH_2)_yR^2$;
- (d) R^5 es $CON(R^7)_2$, Ar , $(CH_2)_yCO_2R$, o $(CH_2)_yN(R^7)_2$; y
- (e) R^9 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, o $N(R)T_nCO_2R^6$.

34. El método de acuerdo con la reivindicación 33, en donde:

- (a) R^2 es hidrógeno, alcoxi, aminoalquilo, o halógeno;
- (b) R^3 es hidrógeno, alcoxi, aralcoxi, o halógeno;

- (c) R^4 es hidrógeno o $(CH_2)_yR^2$;
- (d) R^5 es $CON(R^7)_2$, Ar, $(CH_2)_yCO_2R$, o $(CH_2)_yN(R^7)_2$; y
- (e) R^5 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, o $N(R)T_nCO_2R^6$.

35. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde dicho compuesto es seleccionado a partir de aquellos listados en cualesquiera de las Tablas 1 y 2.

36. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la enfermedad en los mamíferos es aliviada por medio de la administración de un inhibidor de girasa.

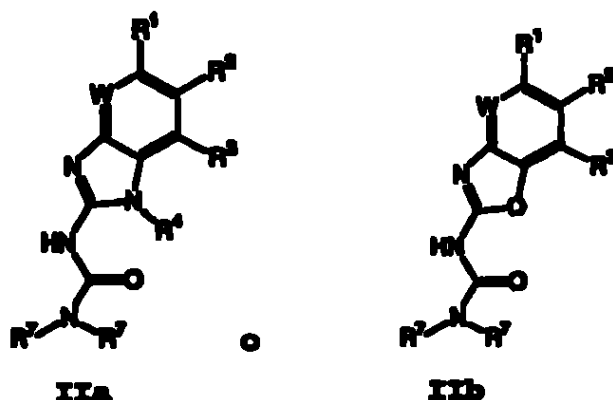
37. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la infección bacteriana a ser tratada está caracterizada por la presencia de una o más de las siguientes: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyrogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* sps. *Proteus* sps. *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Serratia marcescens*, *S. aureus*, o Coag. Neg. Staph.

38. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la infección bacteriana a ser tratada es seleccionada a partir de una o más de las siguientes: infecciones del tracto urinario, neumonía, prostatitis, infecciones de la piel y de tejido blando, infecciones intra-abdominales, o infecciones de pacientes neutropénicos febriles.

39. El método de acuerdo con la reivindicación 19 que además comprende la etapa de administrar a dicho paciente un agente terapéutico adicional ya sea como parte de una forma de dosificación múltiple junto con dicho compuesto, o como una forma de dosificación separada.

40. El método de acuerdo con la reivindicación 19 que además comprende la etapa de administrar a dicho paciente un agente que incrementa la susceptibilidad de los organismos bacterianos a los antibióticos.

41. Un compuesto de fórmula IIa o IIb:



o un derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

W es nitrógeno o CR^a;

R^a es seleccionado a partir de hidrógeno, halógeno, -CF₃, R⁷, -OR⁷, o -N(R⁷)₂;

R¹ es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo se encuentra opcionalmente substituido por

hasta cuatro R^9 ; en donde un sustituyente R^9 en la posición orto de R^1 tomado junto con R^2 puede formar un anillo fusionado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, que tiene 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados a partir de R^6 , halógeno, CN, SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $NRCO_2R^6$, $NRCON(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, $NRCOR^6$, $NRN(R^6)_2$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, o $NRSO_2R^6$; o R^2 y R^3 son tomados juntos para formar un anillo fusionado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, que contiene 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

R^4 es seleccionado a partir de R^6 , $CON(R^6)$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, o $(CH_2)_yR^2$;

y es 1-6;

Ar es un anillo heteroarilo, heterociclilo, o carbociclilo, de cinco miembros, en donde dicho anillo se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halógeno, CN, NO_2 , R^8 , OR^8 , NHR^8 , $NHCOR^8$, $NHCONHR^8$, COR^8 , $CONHR^8$, SO_2R^8 , $NHSO_2NHR^8$ o SO_2NHR^8 ;

cada R^6 es independientemente seleccionado a partir de R^7 o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de alcoxi, hidroxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, aralcoxi,

ariloxialquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroaralcoxi, o heteroarailloxialquilo;

cada R^7 es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente sustituido, que tiene de uno a seis carbonos, o dos R^7 en el mismo nitrógeno tomados junto con el nitrógeno opcionalmente forman un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros, saturado o insaturado, que tiene de uno a tres heteroátomos;

R^8 es un grupo alifático C_1-C_4 , en donde dos R^8 en posiciones adyacentes de Ar, o un anillo arilo o heteroarilo, pueden ser tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de tres a seis miembros;

cada R^9 es independientemente seleccionado a partir de oxo, halógeno, CN, NO_2 , $T_n(\text{haloalquilo})$, R^6 , SR^6 , OR^6 , OR^8 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, $CON(R)COR^6$, COR^6 , CO_2R^6 , $CO_2N(R^6)_2$, $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nCON(R^6)_2$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCON(R^6)_2$, $N(R)T_nCOR^6$, $N(R)T_nNRCOR^6$, $N(R)T_nSO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nSO_2R^6$, $T_nPO(OR^7)_2$, $T_nOPO(OR^7)_2$, $T_nSP(OR^7)_2$, $T_nPO(OR^7)_2$, o $T_nNPO(OR^7)_2$;

cada Q es un alquilo ramificado o recto, independientemente seleccionado entre C_1-C_3 ;

T es seleccionado a partir de $-Q-$ o $-Q_m-CH(Q_m-R^2)-$; y

cada m y n son independientemente seleccionados a partir de cero o uno.

42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 41, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas a partir del grupo que consiste de:

- (a) R^1 es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente substituido;
- (b) R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, CO_2R^6 , OR^6 , o R^6 ; y
- (c) R^9 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, NO_2 , $T_n(\text{haloalquil})$, $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , o $SO_2N(R^6)_2$.

43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 42, en donde:

- (a) R^1 es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente substituido;
- (b) R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, CO_2R^6 , OR^6 , o R^6 ; y
- (c) R^9 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, NO_2 , $T_n(\text{haloalquil})$, $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , o $SO_2N(R^6)_2$.

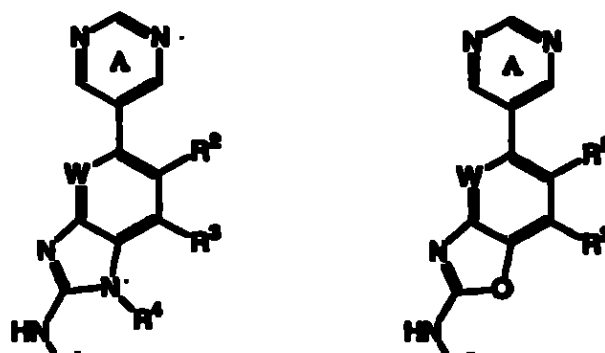
44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 42, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas a partir del grupo que consiste de:

- (a) R^1 es un anillo opcionalmente substituido seleccionado a partir de fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, tienilo, pirimidilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, pirazol-1-ilo, amino-pirimidinilo, quinolinilo, aminobenzimidazol, o indolilo;
- (b) R^2 es hidrógeno, alcoxí, aminoalquilo, o halógeno;
- (c) R^3 es hidrógeno, alcoxí, aralcoxí, o halógeno;
- (d) R^4 es hidrógeno o $(CH_2)_yR^2$; y
- (e) R^5 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, o $N(R)T_2CO_2R^6$.

45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, en donde:

- (a) R^1 es un anillo opcionalmente substituido seleccionado a partir de fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, tienilo, pirimidilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, pirazol-1-ilo, amino-pirimidinilo, quinolinilo, aminobenzimidazol, o indolilo;
- (b) R^2 es hidrógeno, alcoxí, aminoalquilo, o halógeno;
- (c) R^3 es hidrógeno, alcoxí, aralcoxí, o halógeno;
- (d) R^4 es hidrógeno o $(CH_2)_yR^2$; y
- (e) R^5 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, o $N(R)T_2CO_2R^6$.

46. Un compuesto de fórmula IIIa o IIIb:



o un derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

W es nitrógeno o CR^a;

R^a es seleccionado a partir de hidrógeno, halógeno, -CF₃, R⁷, -OR⁷, o -N(R⁷)₂;

El anillo A se encuentra opcionalmente substituido con hasta tres R⁹; en donde cuando un substituyente R⁹ se encuentra en la posición orto del anillo A, dicho substituyente R⁹ puede ser tomado junto con R² para formar un anillo de 5-7 miembros, opcionalmente substituido, que contiene 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R² y R³ son cada uno independientemente seleccionados a partir de R⁶, halógeno, CN, SR⁶, OR⁶, N(R⁶)₂, NRCO₂R⁶, NRCON(R⁶)₂, CON(R⁶)₂, NRCOR⁶, NRN(R⁶)₂, COR⁶, CO₂R⁶, COCOR⁶, SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, o NRSO₂R⁶; o R² y R³ son tomados juntos para formar un anillo de 5-8 miembros fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, opcionalmente substituido, que contiene 0-2

heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^4 es seleccionado a partir de R^6 , $CON(R^6)$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, o $(CH_2)_yR^2$;

y es 1-6;

R^5 es seleccionado a partir de R^7 , Ar, COAr, $CON(R^7)Ar$, $(CH_2)_yCO_2R$, $(CH_2)_yN(R^7)_2$, $C(=NR^{10})-N(R^7)_2$, $C(=NR^{10})-NRCOR$, $C(=S)-N(R^7)_2$, $CON(R^7)_2$, COR, SO_2R , o $SO_2N(R^7)_2$;

Ar es un anillo heteroarilo, heterociclilo, o carbociclilo de 5 miembros, en donde dicho anillo se encuentra opcionalmente substituido por hasta tres substituyentes seleccionados a partir de oxo, halógeno, CN, NO_2 , R^8 , OR^8 , NHR^8 , $NHCOR^8$, $NHCONHR^8$, COR^8 , $CONHR^8$, SO_2R^8 , $NHSO_2NHR^8$ o SO_2NHR^8 ;

cada R^6 es independientemente seleccionado a partir de R^7 o un grupo opcionalmente substituido seleccionado a partir de alcoxi, hidroxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroaralcoxi, o heteroarailloxialquilo;

cada R^7 es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente substituido que tiene de uno a seis carbonos, o dos R^7 en el mismo nitrógeno tomados junto con el nitrógeno opcionalmente forman un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros, saturado o insaturado, que tiene de uno a tres heteroátomos;

R^8 es un grupo alifático C_1-C_4 , en donde dos R^8 en posiciones adyacentes de Ar, o un anillo arilo o

heteroarilo, pueden ser tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de tres a seis miembros;

cada R^5 es independientemente seleccionado a partir de oxo, halógeno, CN, NO_2 , $T_n(\text{haloalquilo})$, R^6 , SR^6 , OR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, $CON(R)COR^6$, COR^6 , CO_2R^6 , $CO_2N(R^6)_2$, $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nCON(R^6)_2$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCON(R^6)_2$, $N(R)T_nCOR^6$, $N(R)T_nNRCOR^6$, $N(R)T_nSO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nSO_2R^6$, $T_nPO(OR^7)_2$, $T_nOPO(OR^7)_2$, $T_nSP(OR^7)_2$, $T_nPO(OR^7)_2$, o $T_nNPO(OR^7)_2$;

cada Q es un alquilo recto o ramificado independientemente seleccionado de C_1-C_3 ;

T es seleccionado a partir de $-Q-$ o $-Q_m-CH(Q_m-R^2)-$;

cada m y n son independientemente seleccionados a partir de cero o uno;

y R^{10} es seleccionado a partir de R^7 o Ar.

47. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas a partir del grupo que consiste de:

- (a) R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, CO_2R^6 , OR^6 , o R^6 ;
- (b) R^5 es CO_2R , $COAr$, COR , $CON(R^7)_2$, Ar, $(CH_2)_yCO_2R$, o $(CH_2)_yN(R^7)_2$; y
- (c) R^9 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, NO_2 , $T_n(\text{haloalquil})$, $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , o $SO_2N(R^6)_2$.

48. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 47, en donde:

- (a) R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, CO_2R^6 , OR^6 , o R^6 ;
- (b) R^5 es CO_2R , $COAr$, COR , $CON(R^7)_2$, Ar , $(CH_2)_yCO_2R$, o $(CH_2)_yN(R^7)_2$; y
- (c) R^9 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nNR^6CO_2R^6$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, NO_2 , $T_n(haloalquil)$, $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , o $SO_2N(R^6)_2$.

49. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 47, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas a partir del grupo que consiste de:

- (a) R^2 es hidrógeno, alcoxi, aminoalquilo, o halógeno;
- (b) R^3 es hidrógeno, alcoxi, aralcoxi, o halógeno;
- (c) R^4 es hidrógeno o $(CH_2)_yR^2$;
- (d) R^5 es $CON(R^7)_2$, Ar , $(CH_2)_yCO_2R$, o $(CH_2)_yN(R^7)_2$; y
- (e) R^9 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, o $N(R)T_nCO_2R^6$.

50. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 49, en donde:

- (a) R^2 es hidrógeno, alcoxi, aminoalquilo, o halógeno;
- (b) R^3 es hidrógeno, alcoxi, aralcoxi, o halógeno;

- (c) R^4 es hidrógeno o $(CH_2)_yR^2$;
- (d) R^5 es $CON(R^7)_2$, Ar, $(CH_2)_yCO_2R$, o $(CH_2)_yN(R^7)_2$; y
- (e) R^9 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, o $N(R)T_nCO_2R^6$.

51. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualesquiera de las reivindicaciones 41 a 50; y un portador farmacéuticamente aceptable.

52. La composición de acuerdo con la reivindicación 51, en donde dicho compuesto es formulado en una manera farmacéuticamente aceptable para la administración a un paciente.

53. La composición de acuerdo con la reivindicación 51 que además comprende un agente terapéutico adicional.

54. La composición de acuerdo con la reivindicación 52 que además comprende un agente terapéutico adicional.

55. La composición de acuerdo con la reivindicación 51 que además comprende un agente que incrementa la susceptibilidad de los organismos bacterianos a los antibióticos.

56. La composición de acuerdo con la reivindicación 53 que además comprende un agente que incrementa la susceptibilidad de los organismos bacterianos a los antibióticos.

Superintendencia / LUGAR
Administración : 0305046/ 6000004 Folios: 165
Fecha (Hoy) : 2004-08-10 15:27:43
Trámite : 011 P.T-PATENT 379 FASE NÚM. 325 CUMPLE
Dependencia: 260 División DE MARCAS COMERCIALES

MIT : 99917A089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 63,512
FECHA : AGOSTO 10 DE 2004

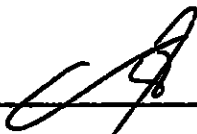
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGN	FECHA PGO	VR. PAGO
PARRA RODRIGUEZ & CAVALIERE	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8992831	10/08/2004	87,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEÑAS COMERCIALES	87,000.00
		TOTAL :	87,000.00

SON: OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____