



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT.

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

03-50487

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.**

03-50487

54. **TÍTULO**

Inhibidores de Giraes y usos de los mismos

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

C07D 235/30 A61K 31/00

71. **SOLICITANTE**

Vertex pharmaceuticals incorporated

DOMICILIO

Estados Unidos de América

74. **APODERADO**

Helena Conzargo Williamson

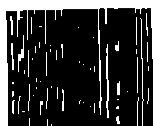
22. **BOGOTÁ, D. C.,**

13 Junio de 2003

202099.

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 050487 0

Radicación : 03050487 00000000 Folios: 211
Fecha (MM): 2003-06-13 15:49:34
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I

☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Dirección 130 Waverly Street, Cambridge,
MA, U.S.A.

Nacionalidad o Domicilio Estados Unidos de
Lugar de Constitución América

Teléfono

E-mail

Estados Unidos de
América
Estados Unidos de
América
Fax

IDENTIFICACIÓN

CC ☐ NIT ☐

CE ☐ Otro ☐

Cual _____

Numero _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre Helena Camargo Williamson

Dirección Carrera 9 No. 74-08 Of. 504

Teléfono 3764200 Fax 3761707

E-mail helena.camargo@prc-laws.com

IDENTIFICACIÓN

CC ☒ NIT ☐

CE ☐ Otro ☐

Cual _____

Numero 35.455.268 TP 76985

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre Ver Anexo Folio 12

Dirección

Nacionalidad o Domicilio

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/US01/48855

Fecha 12 de Diciembre de 2001

Publicación Internacional No WO 02/060879A2

Fecha 8 de Agosto de 2002

⑥ Título (54)

INHIBIDORES DE GIRASA Y USOS DE LOS MISMOS.

⑦

Clasificación Internacional (51) 007D 235/30 A61K 31/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) Pais de Origen

(32) Fecha

(31) Numero de Solicitud

US

15/12/00

60/256,094

US

13/03/01

60/275,292

⑨

Comprobante de pago No.

410063400.000

Fecha

Jun 18/02

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

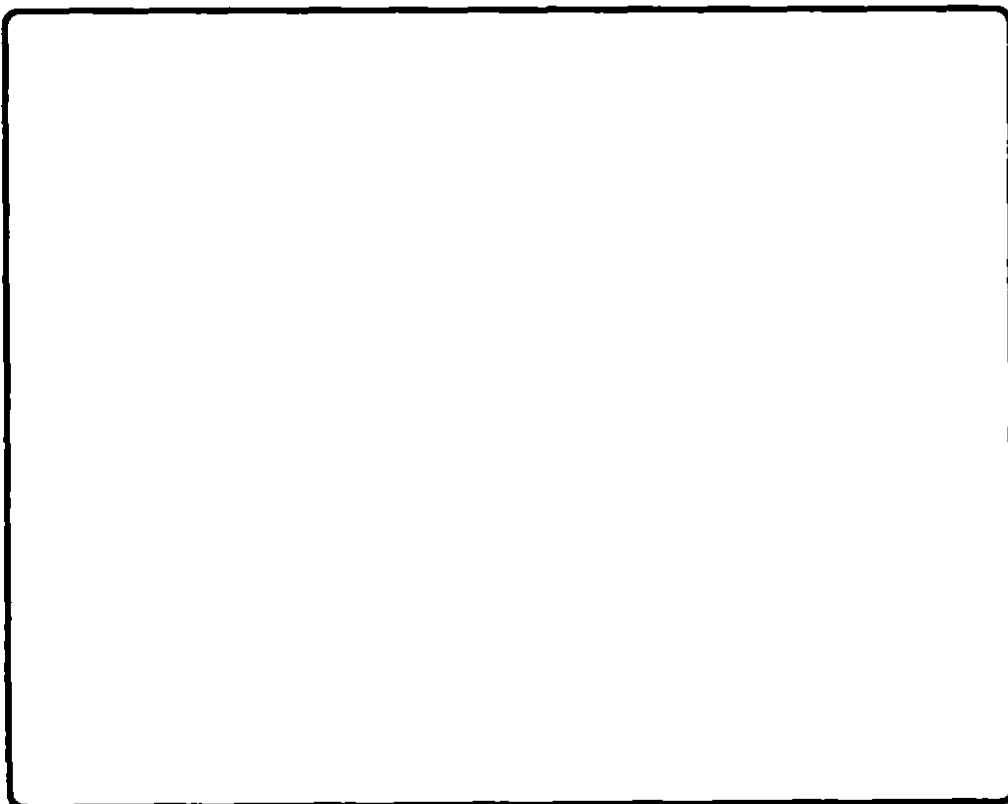
2

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☒ Arte Final 12X12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE Helena Omergo Williamson

FIRMA

Helena Omergo Williamson

C C 35.455.268

T P 76985

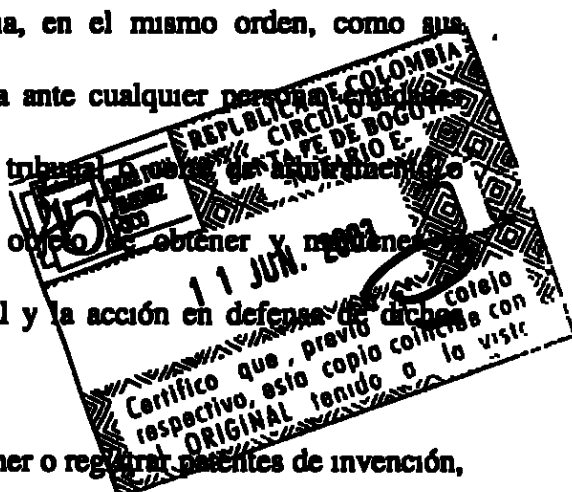
TRADUCCION OFICIAL No 009/2003 de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la Traductora lo mismo que la presente.—

Traducción de un Poder escrito en Inglés, y sus respectivas autenticaciones.

PODER

La organización VERTEX PHARMACEUTICALS INC., que actualmente cumple con su objeto, actuando por medio de su representante legal, formada y existente de conformidad con las leyes de los Estados Unidos de América, con oficinas registradas en el número 130 Waverly Street, Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos de América, por medio del presente nombra a Ernesto Cavelier, con TPA 11 519, Bernardo Rodríguez Ossa, con TPA 41 858, Alvaro Parra Gómez, con TPA 47 452 y Helena Camargo Williamson, con TPA 76 985, todos ellos con oficinas situadas en la Carrera 9 No 74-08, Oficina 504, Bogotá, D.C., Colombia, en el mismo orden, como sus apoderados reales y verdaderos, para representarla ante cualquier persona o autoridad administrativas o judiciales, árbitros, mediadores, tribunales, o ante cualquier autoridad con el objeto de obtener y mantener la protección de los derechos de propiedad industrial y la acción en defensa de dichos derechos, estando facultados para ese objeto para:

- 1 Solicitar, seguir los respectivos procesos y obtener o registrar patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, variedades vegetales, marcas, lemas, nombres y signos y denominaciones de origen, y su renovación y prórroga, cesión de los mismos, registro de cambio de nombre y domicilio, y de contratos y licencias sobre los mismos, y para el registro de la cesión de contratos de tecnología,



TRADUCCION OFICIAL No 009/2003
ALICIA GROOT
INTERPRÈTE OFICIAL
RESOLUCION No 2188 ABRIL 17 1998

2. Solicitar la protección de los derechos de autor, y sus secretos y conocimientos industriales, seguir los procesos respectivos, obtenerlos, y registrarlos;
3. Solicitar, seguir los procesos respectivos, y obtener el registro sanitario y los permisos para sus productos, y licencias de operación, así como las renovaciones o prórrogas de los mismos, su cesación, el registro del cambio de nombre o domicilio, y el registro de contratos y licencias con relación a los mismos,
4. Registrar oposiciones, observaciones, demandas, peticiones de reposición o reconsideración, apelaciones, acciones de cancelación administrativas o judiciales, acciones de nulidad, acciones de protección del consumidor, protección de secretos industriales y demás acciones relacionadas con los derechos derivados de los asuntos antes mencionados y contra la competencia desleal y la restricción de comercio, acciones relacionadas con la obtención o explotación de licencias, así como la intervención en procesos civiles, comerciales, criminales, laborales, administrativos, y policivos, todos con relación al otorgante o con relación al mismo por el otorgante o por terceros contra el otorgante o con relación al mismo;
5. Conciliar, cancelar, dirimir, transigir, desistur, recibir y tomar posesión del asunto de litigio y renunciar o desistur de los derechos otorgados, y admitir los hechos en los procesos legales otorgados, y admitir los hechos en los procesos legales;
6. Ratificar o no, los actos a que se haya comprometido el agente auto-nombrado,
7. Recibir notificaciones de procesos y nombrar apoderados, renunciar y sustituir el presente poder y revocar sustituciones.

El otorgante pagará a cada uno de los apoderados por los costos, demandas, gastos y obligaciones de cualquier naturaleza, en que cada uno de los apoderados haya incurrido

009/2003
TRADUCCION OFICIAL NO. 009/2003
ALICIA GROOT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION NO 2108 ABRIL 17 1969
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

con relación a este poder y ratificará y confirmará todos los actos a que se hayan comprometido los apoderados con relación a este poder, con excepción de los casos de incumplimiento, negligencia o actos que hayan sido llevados a cabo en oposición a las instrucciones expresas del otorgante

Este poder estará regido e interpretado por las leyes de la República de Colombia, que lo rigen en su totalidad.

Dado y firmado en Cambridge, Massachusetts, el día 3 de abril del 2003.

Por (firmado) (firma ilegible)

Kenneth S Boger

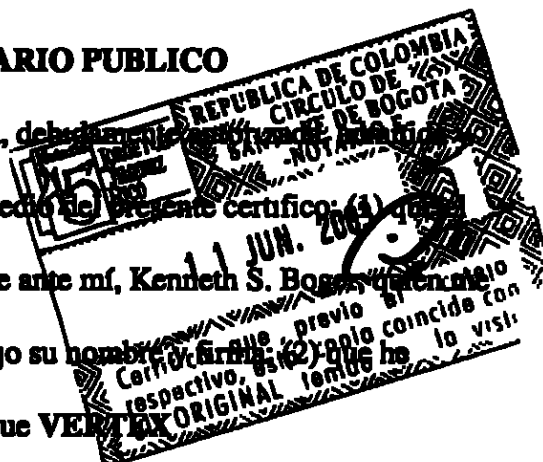
Vicepresidente Principal y Asesor Legal General

Vertex Pharmaceuticals, Inc

Hay un Certificado Notarial, que dice así:

CERTIFICADO DE NOTARIO PUBLICO

Yo, Victoria M. Clifford, suscrita Notaria Pública, debidamente habiendo prestado juramento , en ejercicio, por medio de presente certifico: (1) que el día 3 de abril del 2003, compareció personalmente ante mí, Kenneth S. Boger, quien me presentó el anterior poder y quien lo identificó bajo su nombre, (2) que he tenido a mi vista los documentos que atestiguan que VERTEX PHARMACEUTICALS INC. existe y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de Massachusetts; (3) que la persona que firma el poder está debidamente autorizada para ello, como representante legal de VERTEX PHARMACEUTICALS INC.



TRADUCCION OFICIAL No. 009/2003
ALICIA GROOT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 2198 ABRIL 17 1988
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

Firma y Sello

(firmado) Victoria M Clifford

My comisión vence el 6 de marzo del 2009.

Hay un sello en relieve que dice: VICTORIA M. CLIFFORD - Notaria Pública -

Massachusetts

Hay un sello en relieve del ESTADO DE MASSACHUSETTS.

(Este documento deberá ser debidamente legalizado hasta por un Cónsul colombiano o por Apostilla).

Adjunto se halla un Certificado que dice

ESTADO DE MASSACHUSETTS

William Francis Galvin

Secretario del Estado

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por la Sra. Victoria M Clifford

3. quien ha actuado en calidad de Notaria Pública

4. en el Estado de Massachusetts, cuya comisión vence el 3/6/2009



CERTIFICADO

5. en Boston, Massachusetts

6. el 4/23/2003 a las 3:06:14 PM

TRADUCCION OFICIAL NO. 009/2003
ALICIA GROOT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION NO. 2195 ABRIL 17, 1999
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

- 7 por el Secretario del Estado
- 8 44638
9. firmado bajo el Gran Sello del Estado
- 10 Firma

(firmado) William Francis Galvin

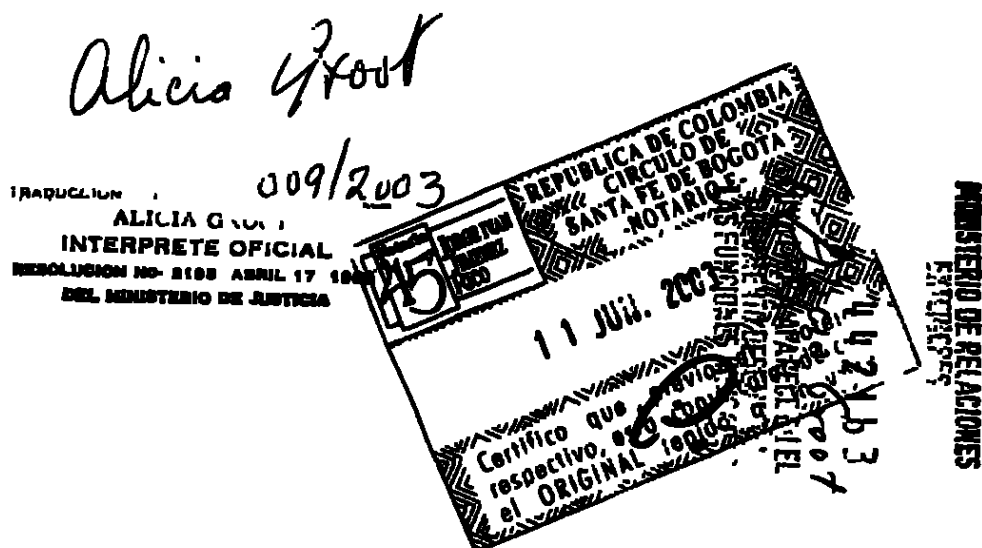
Secretario del Estado

En relieve, Gran Sello del Estado de Massachusetts

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA

Bogotá, Mayo 12 del 2003.

AG



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 MAY 13 A 11 03

1845
"E DE LEGALIZACION"
J. STAFF DE BOGOTA D.C.

POWER OF ATTORNEY

The organization **VERTEX PHARMACEUTICALS INC.**, at present carrying out its purpose, acting through its legal representative, formed and existing according to the laws of United States of America, with registered offices at 130 Waverly Street, Cambridge, Massachusetts, United States of America, hereby appoints Ernesto Cavallier, with TPA 11.519, Bernardo Rodriguez Ossa, with TPA 41.858, Alvaro Parra Gómez, with TPA 47.452 and Helena Camargo Williamson with TPA 76.985, all of them with offices at Cra. 9 No. 74-08 Of. 504, Bogotá DC, Colombia, in this same order, as its true and lawful attorneys, to represent it before any person, administrative or judicial entities, arbitrator, mediator, court or board of arbitration or conciliation, or before any authority for the purpose of obtaining and maintaining the protection of its industrial property rights and acting in the defense of such rights, being empowered for such purpose to:

1. Apply for, follow the respective proceedings and obtain or register patents of invention, utility models, industrial designs, plant varieties, trademarks, slogans, names and signs and denominations of origin, and their renewal and extension, assignment thereof, registration of change of name and domicile, and of agreements and licenses thereon, and for registration of transfer of technology contracts;
2. Apply for protection of its authors rights, and its industrial secrets and know-how, follow the respective proceedings, obtain, and register them;
3. Apply for, follow the respective proceedings, and obtain sanitary registrations and permits for its products, and operating licences, as well as renewals or extensions thereof, assignment of the same, registration of change of name or domicile, and registration of agreements and licences in relation thereof;
4. File oppositions, observations, appeals, administrative or judicial cancellations, nullity actions, contestation protection actions, protection of industrial secrets and other actions related to rights derived from the above mentioned matters and against unfair competition and restraint of trade, actions related to obtaining or exploiting licenses, as well as intervention in civil, commercial, criminal, administrative contentious and police proceedings, all in relation to actions or proceedings initiated by the grantor or by third parties against or in relation to the grantor;
5. Conciliate, cancel, settle, compromise, defend, receive and take possession of the subject matter of litigation and renounce or desist rights granted or in the process of being granted, and admit the facts in legal proceedings;
6. Ratify or not the acts undertaken by a self-appointed agent;

009/2003
 TRADUCCION OFICIAL Nº
 ALICIA GROOT
 INTERPRETE OFICIAL
 RESOLUCION Nº- 2188, ABRIL 17, 1989
 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

7. Receive service of process and appoint attorneys, resign and substitute the present power of attorney and revoke the substitutions.

The grantor shall pay each and every one of the attorneys for the costs, claims, expenses and liabilities of any nature, incurred by each one of the attorneys in relation with this power of attorney and shall ratify and confirm all acts undertaken by the attorneys in relation with this power of attorney, except in the cases of default, negligence or acts carried out in contradiction to the express instructions of the grantor.

This power of attorney shall be ruled and interpreted by the laws of the Republic of Colombia, which governs it in its entirety.

Given and signed at CAMBRIDGE, MA today, the 3rd of APRIL of 2003

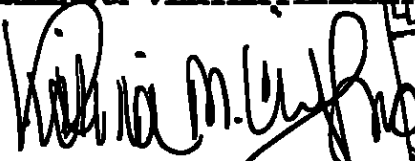
By: 

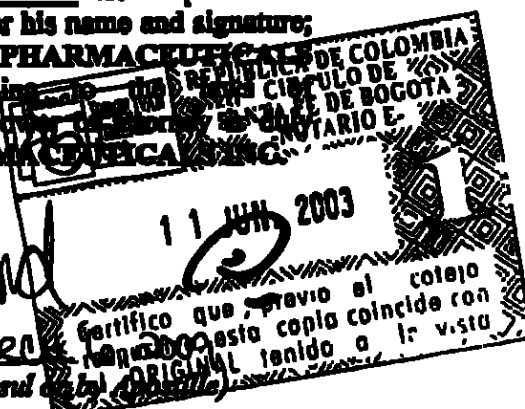
Kenneth S. Boger
Senior Vice President and General Counsel
Vertex Pharmaceuticals, Inc.

NOTARY PUBLIC CERTIFICATE

I Victoria M. Clifford the undersigned Notary Public, duly authorized admitted and sworn, practicing in do hereby certify: (1) that on the 3rd day of APRIL 2003, personally appeared before me Kenneth S. Boger who did produce to me the preceding power of attorney and did identify to me under his name and signature; (2) that I have seen the documents that attest that VERTEX PHARMACEUTICALS, INC. exists and exercises its legal purpose according to the laws of the State of Massachusetts; (3) that the person who signs the power of attorney is authorized to do it, as legal representative of VERTEX PHARMACEUTICALS, INC.

Signature and seal:


NOTARY PUBLIC



(This document should be duly legalized up to a Colombian Consul in the United States)

TRADUCCION DE L. L. 009/2003
ALICIA GROOT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION NO 2105 ABRIL 17, 1999
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1 Country United States of America

This public document...

2. has been signed by Ms. Victoria M. Clifford

3. acting in the capacity Notary Public

4. in the state of Massachusetts, whose commission expires on

3/6/2009

CERTIFIED

5. at Boston, Massachusetts

6. on 4/23/2003 3:06:14 PM

7. by the secretary of the Commonwealth

8. 44530



Great Seal of the Commonwealth

TRADUCCION OFICIAL - 009/2003
ALICIA GROOT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 2108 ABRIL 17, 1999
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

Título: INHIBIDORES DE GIRASA Y USOS DE LOS MISMOS

Resumen: La presente invención se relaciona con compuestos de la fórmula I: ó un derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los compuestos son útiles como inhibidores de la actividad de la' girasa bacteriana. 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.

ANEXO INVENTORES

GRILLOT, Anne-Laure, una ciudadana norteamericana domiciliada en 31 Regent Street, # 3R, Cambridge, MA 02140, Estados Unidos de América; **CHARIFSON, Paul**, un ciudadano norteamericano, domiciliado en 7 Dartmouth Drive, Framingham, MA 01701, Estados Unidos de América; **STAMOS, Dean**, un ciudadano norteamericano domiciliado en 12 Jay Drive, Framingham, MA 017701, Estados Unidos de América; **LIAO, Yusheng**, un ciudadano de la República Democrática del Congo, domiciliado en 54 Spring Street, Lexington, MA 02174, Estados Unidos de América; **BADIA, Michael**, un ciudadano norteamericano domiciliado en 20 Meadowbrook Road, Bedford, MA 01730, Estados Unidos de América; **TRUDEAU, Martín**, un ciudadano canadiense domiciliado en 163 Merrimack Meadows, Tewksbury, MA 01875, Estados Unidos de América.

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

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 girasas 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

traslapo 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).

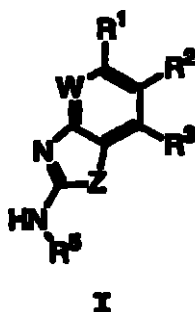
A pesar de ser potentes inhibidores del superenrollado de la girasa, las cumarinas no han sido ampliamente usadas como antibióticos. Ellas generalmente no son adecuadas debido a su baja permeabilidad en las bacterias, toxicidad eucariótica, y pobre solubilidad en agua (Maxwell, *Trends in Microbiology*, 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,

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, $CON(R^7)Ar$, $(CH_2)_yCO_2R$, $(CH_2)_yN(R^7)_2$, $C(=NR^{10})-N(R^7)_2$, $C(=NR^{10})-NRCOR$, $C(=S)-N(R^7)_2$, $CON(R^7)_2$, 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 heteroariloxialquilo;

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 (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.

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 "alcoxycarbonilo", 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 "alquínilo", 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", "aralcoxí", 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 tetrahydroquinolinilo, 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 sustituyentes. Los ejemplos de los sustituyentes 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 sustituido, $-O(Ph)$, $-O(Ph)$ sustituido, $-CH_2(Ph)$, $-CH_2(Ph)$ sustituido, $-CH_2CH_2(Ph)$, $-CH_2CH_2(Ph)$ sustituido, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ C(O)R^\circ$, $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ CO_2R^\circ$, $-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$, $-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ NR^\circ CO_2R^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-CO_2R^\circ$, $-C(O)R^\circ$, $-C(O)N(R^\circ)_2$, $-OC(O)N(R^\circ)_2$, $-S(O)_2R^\circ$, $-SO_2N(R^\circ)_2$, $-S(O)R^\circ$, $-NR^\circ SO_2N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ SO_2R^\circ$, $-C(=S)N(R^\circ)_2$, $-C(=NH)-N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_yNHC(O)R^\circ$, $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^\circ)(R^\circ)$; en donde R° es H, un grupo alifático sustituido o sin sustituir, un anillo heteroarilo o heterocíclico sin sustituir, fenilo (Ph), Ph sustituido, $-O(Ph)$, $-O(Ph)$ sustituido, $-CH_2(Ph)$, o $-CH_2(Ph)$ sustituido; y es 0-6; y V es un grupo ligante. Los ejemplos de sustituyentes sobre el grupo alifático o el anillo fenilo incluyen amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alcoxi,

nitro, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxí, haloalcoxí, 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: $=O$, $=S$, $=NNHR^+$, $=NN(R^+)_2$, $=N-$, $=NNHC(O)R^+$, $=NNHCO_2(\text{alquilo})$, $=NNHSO_2(\text{alquilo})$, 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, alcoxí, nitro, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxí, haloalcoxí, 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 sustituyentes sobre el grupo alifático o el anillo fenilo incluyen amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, 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- , $\text{-CH}_2\text{-}$, -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 C_{1-6} 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- , $\text{-CO}_2\text{-}$, -OC(O)- , -NHC(O)- , -O- , -NHCONH- , -OC(O)NH- , -NHNH- , -NHCO- , -S- , -SO- , $\text{-SO}_2\text{-}$, -NH- , $\text{-SO}_2\text{NH-}$, o $\text{-NHSO}_2\text{-}$.

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.

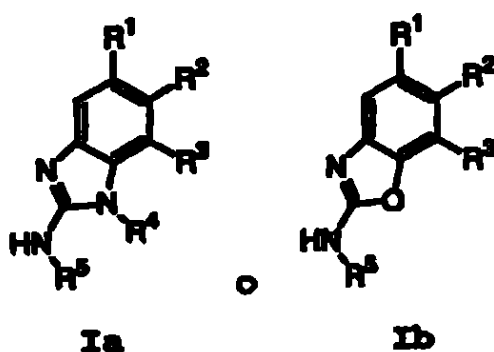
Una combinación de substituyentes o variables es permisible solo si tal combinación resulta en un compuesto estable o químicamente factible. Un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es aquel que no se encuentra substancialmente alterado cuando se guarda a una temperatura de 40 °C o menos, 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

estructuras de la presente invención excepto por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido ^{13}C - o ^{14}C -, se encuentran dentro del alcance de esta invención.

Una realización preferida 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 efectiva de un compuesto que tiene la fórmula Ia o Ib:



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 R^1 preferidos incluyen fenilo opcionalmente sustituido, 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 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^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 $SO_2N(R^6)_2$.

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 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, 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 $N(R)T_nCO_2R^6$.

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	

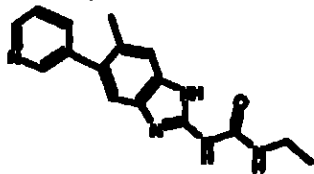
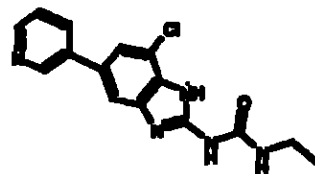
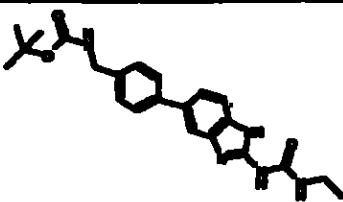
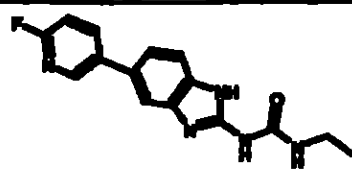
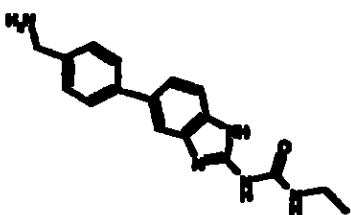
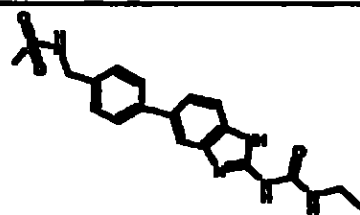
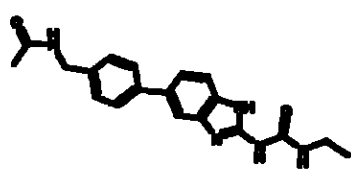
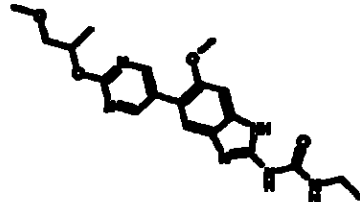
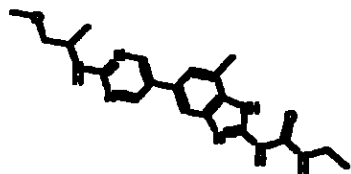
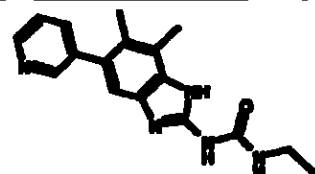
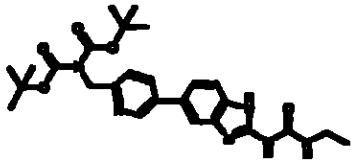
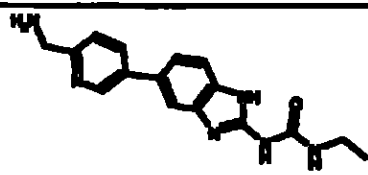
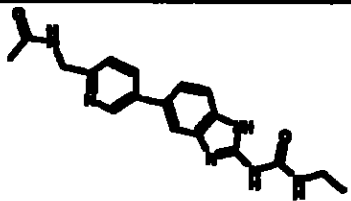
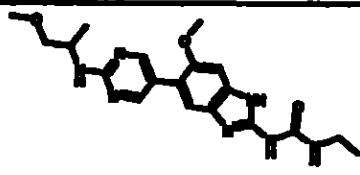
No. In-	Estructura	No. In-	Estructura
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

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	

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

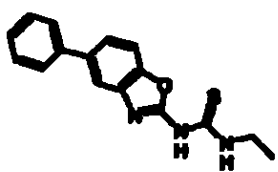
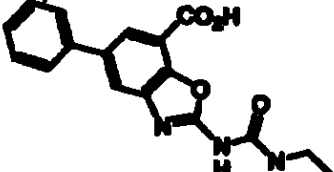
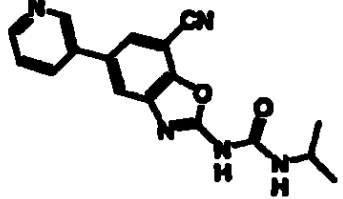
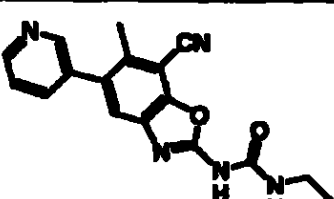
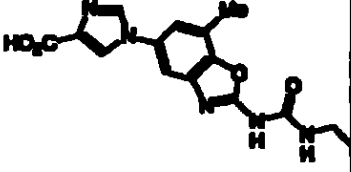
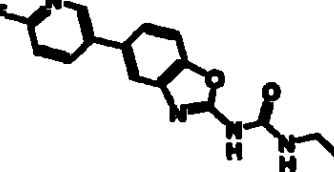
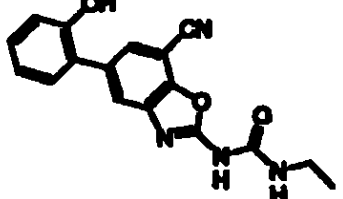
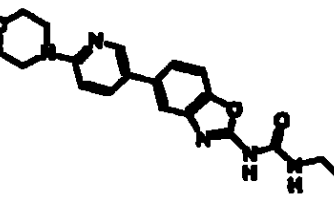
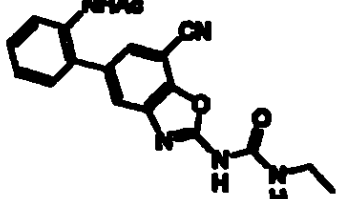
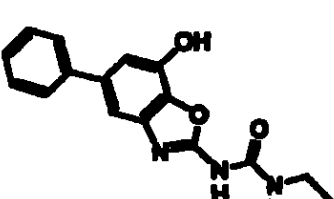
No. Ia-	Estructura	No. Ia-	Estructura
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	

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

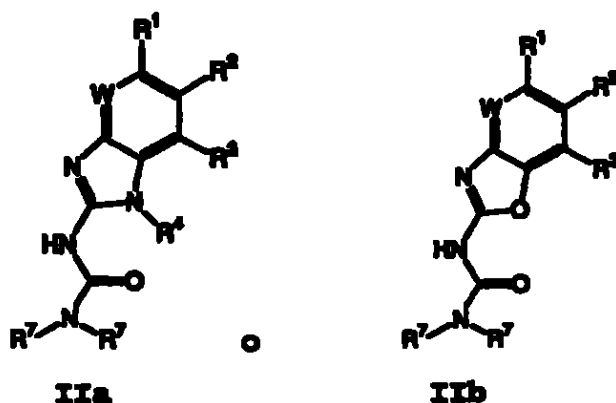
Tabla 2.

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;

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 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.

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- 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, 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:

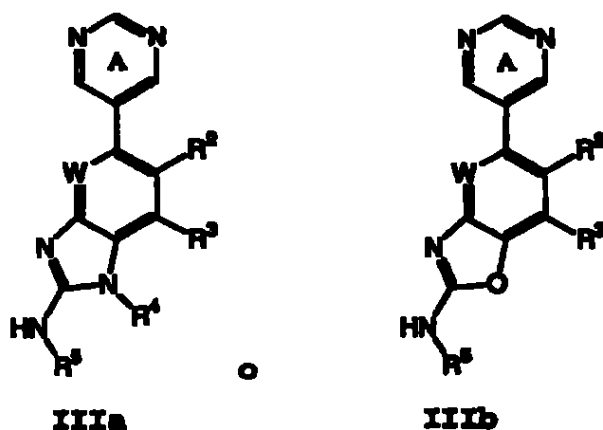
- (a) R¹ es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente substituido;
- (b) R² y R³ son cada uno independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, CO₂R⁶, OR⁶, o R⁶;
- (c) R⁹ es halógeno, CN, oxo, R⁶, SR⁶, OR⁶, N(R⁶)₂, CON(R⁶)₂, CO₂R⁶, CON(R)COR⁶, N(R)T_nCO₂R⁶, N(R)T_nNR⁶CO₂R⁶, N(R)T_nN(R⁶)₂, 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 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, $-CF_3$, R^7 , $-OR^7$, o $-N(R^7)_2$;

El anillo A se encuentra opcionalmente sustituido con hasta tres R^9 ; en donde cuando un sustituyente R^9 se encuentra en la posición orto del anillo A, dicho sustituyente R^9 puede ser tomado junto con R^2 para formar un anillo de 5-7 miembros, opcionalmente sustituido, 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^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 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 , $\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{R}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NHC}_2\text{O}_2\text{R}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$, 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 $\text{CO}_2(\text{alifático})$, $\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, y $\text{CON}(\text{R}^7)_2$ tal como $\text{CO}(\text{piperidin-1-il})$, CONH^t , 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:

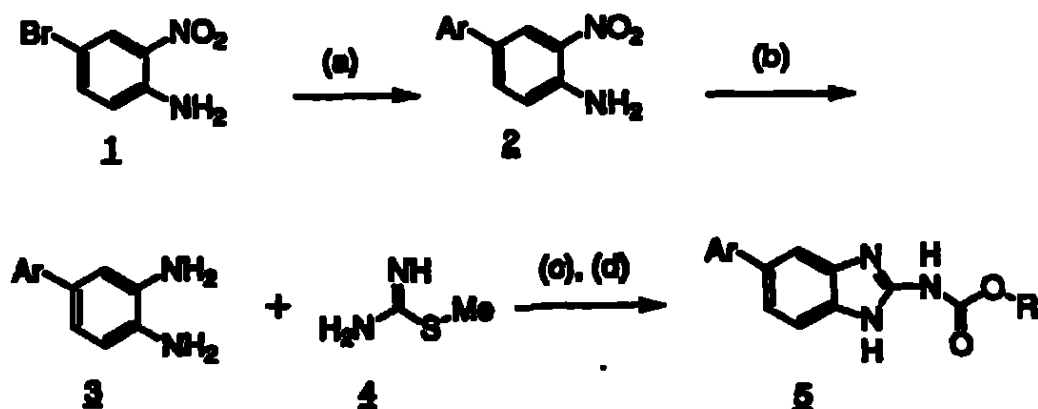
- (a) R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN , CO_2R^6 , OR^6 , o R^6 ;
- (b) R^5 es CO_2R , COAr , COR , $\text{CON}(\text{R}^7)_2$, Ar , $(\text{CH}_2)_y\text{CO}_2\text{R}$, o $(\text{CH}_2)_y\text{N}(\text{R}^7)_2$; y
- (c) R^9 es halógeno, CN , oxo, R^6 , 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, alcoxí, aminoalquilo, o halógeno;
- (b) R^3 es hidrógeno, alcoxí, aralcoxí, 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 $N(R)T_nCO_2R^6$.

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.

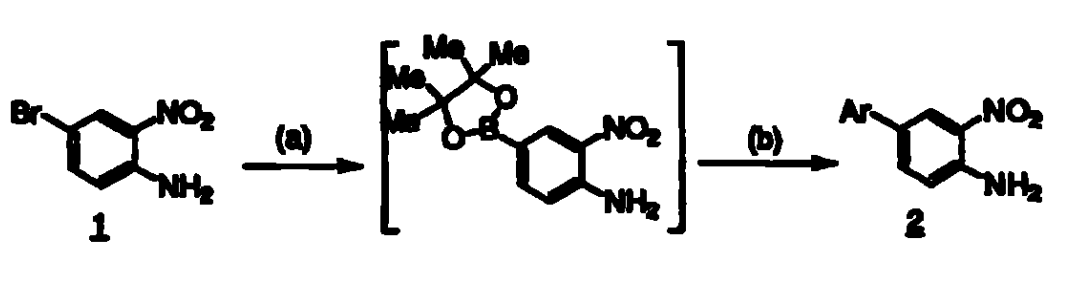
Los compuestos 2 son preparados por medio del tratamiento de una solución de 4-bromo-2-nitroanilina (1) en DMF con un ácido arilborónico (1.2 equivalentes), fosfato de potasio (1.3 equivalentes), y dicloro-(difenilfosfinoferroceno) paladio (0.1 equivalente). La mezcla resultante es calentada a 95°C por 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

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.

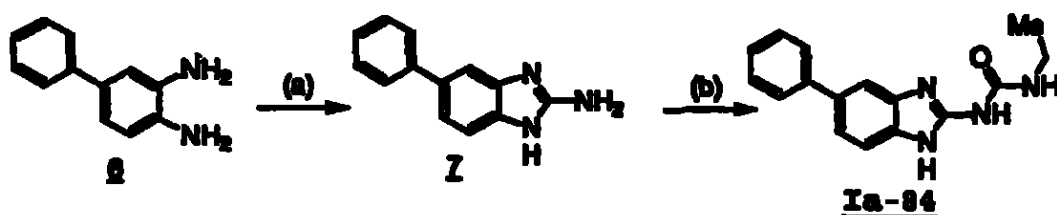
Esquema II



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

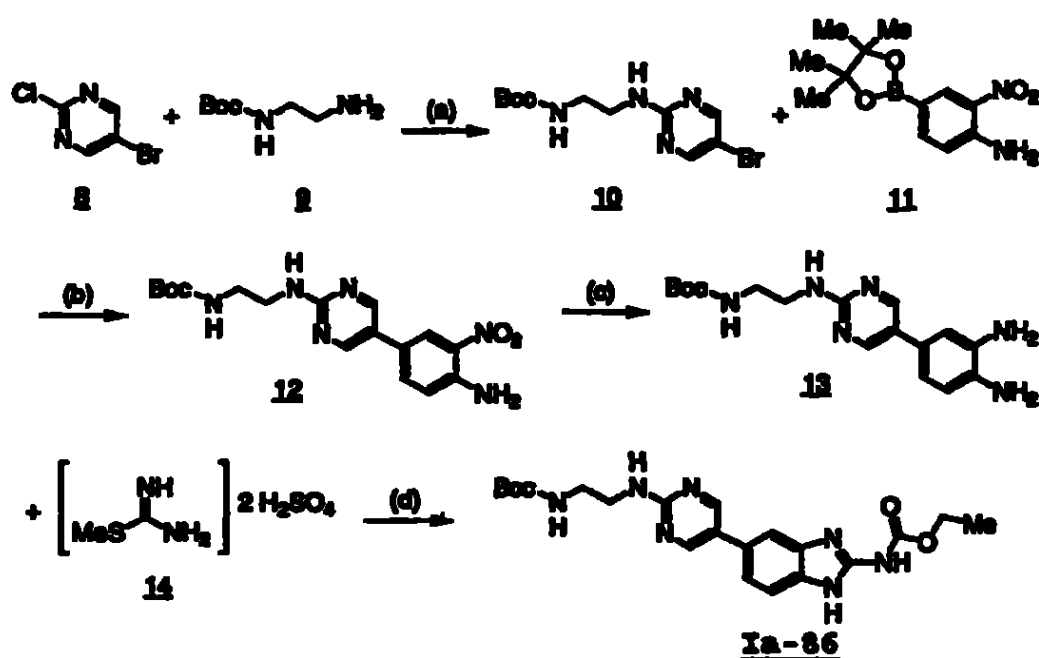


Reactivos y condiciones: (a) BrCN, THF, MeOH, agua, temperatura ambiente; (b) EtNCO, THF, reflujo.

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.

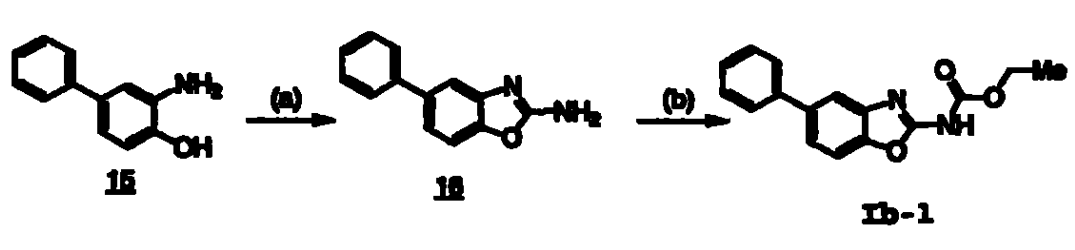
Esquema IV



Reactivos y condiciones: (a) EtOH, 80°C , 4 horas; (b) PdCl_2 (dppf), K_3PO_4 , 95°C , 48 horas; (c) Pd/C, H_2 , 50 psi, 6 horas; (d) 2-metil-2-tiopseudourea (14), EtOCOCl , 80°C , 18 horas.

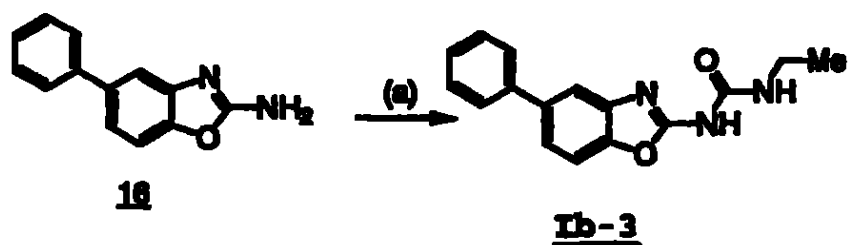
Empleando la preparación del compuesto número Ia-86 como ilustración, el anterior Esquema IV muestra un método general que puede ser usado para preparar los compuestos de la fórmula IIIa. El compuesto 10 es preparado a partir de 5-bromo-2-cloropirimidina (8) y N-Boc-etilendiamina (9) por medio del calentamiento 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.

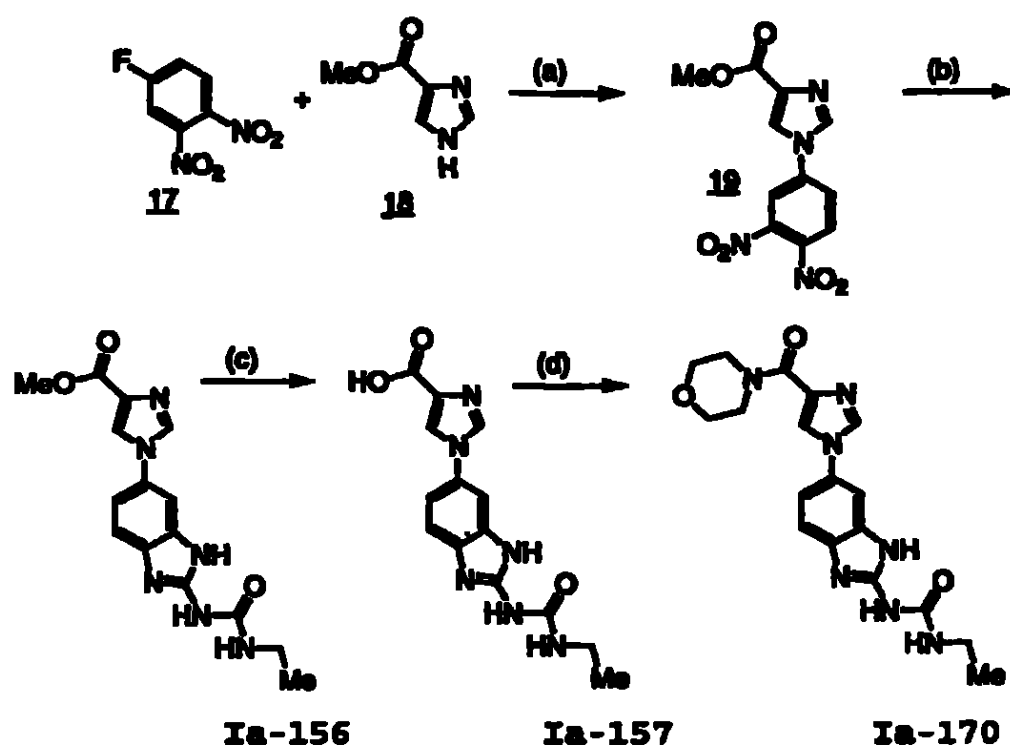
Empleando la preparación del compuesto número Ib-1 como ilustración, el anterior Esquema V muestra un método general que puede ser usado para preparar los compuestos de fórmula Ib. El compuesto 16 es preparado a partir del 15 de acuerdo con el método descrito en el Esquema III, etapa (a). El compuesto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



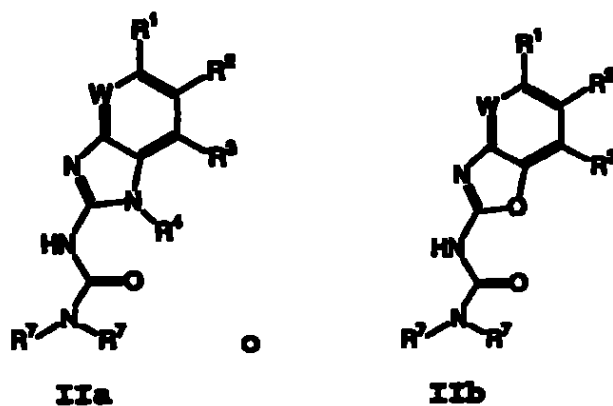
Reactivos y condiciones: (a) NaH, THF, 0°C ; (b) H₂ (45 psi), Pd-C, MeOH; (c) BrCN, MeCN, MeOH, temperatura ambiente; (d) 1 EtNCO, DMSO, 80°C, 11 NH₃, MeOH, 80°C.

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,

secada sobre Na_2SO_4 , luego es filtrada y el filtrado es concentrado *in vacuo* (al vacío). La mezcla de los regioisómeros son separados y purificados por medio de cromatografía instantánea (flash) (sílica gel, gradiente de etanol/acetato de etilo 5% --> 20%) para proporcionar el aducto deseado 19 como un sólido blanquecino.

El compuesto 19 es empleado para preparar los compuestos Ia-156, Ia-157, y Ia-170 en una manera substancialmente similar a los métodos descritos anteriormente para el Esquema III.

Una 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 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;

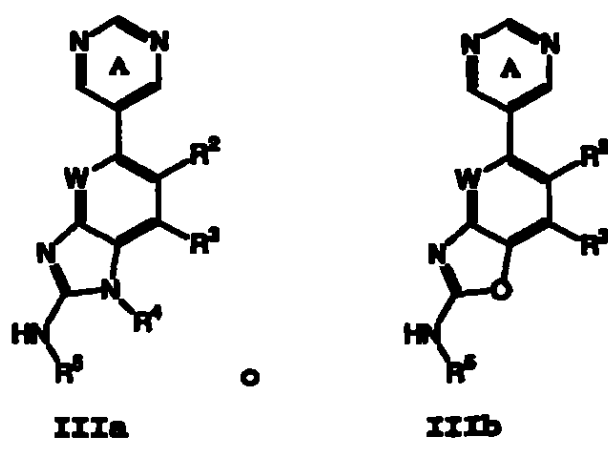
cada R^9 es independientemente seleccionado a partir de oxo, halógeno, CN, NO_2 , $T_n(\text{haloalquilo})$, R^6 , SR^6 , OR^6 , OR^8 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, $CON(R)COR^6$, COR^6 , CO_2R^6 , $CO_2N(R^6)_2$, $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nCON(R^6)_2$, $N(R)T_nN(R^6)_2$,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

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, R', -OR', o -N(R')₂;

El anillo A se encuentra opcionalmente sustituido con hasta tres R⁹; en donde cuando un sustituyente R⁹ se encuentra en la posición orto del anillo A, dicho sustituyente R⁹ puede ser tomado junto con R² para formar un anillo de 5-7 miembros, opcionalmente sustituido, 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^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 heteroariloxialquilo;

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 ;

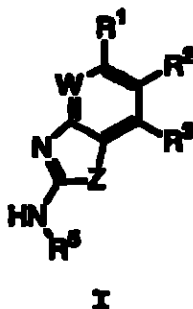
T es seleccionado a partir de $-Q-$ o $-Q_m-CH(Q_m-R^2)-$;

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.

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:



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^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^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 $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. 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 esa 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

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 con 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, monoestearato 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 marcescens*, *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.

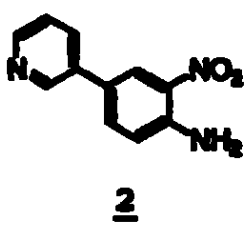
Los compuestos de esta invención también son útiles como reactivos comerciales que efectivamente se unen a la enzima girasa B. Como reactivos comerciales, los compuestos de esta invención, y sus derivados, pueden ser empleados para bloquear la actividad de la girasa B en ensayos bioquímicos o celulares 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

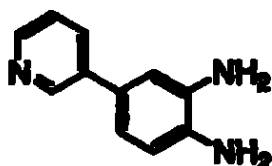
Ejemplo 1



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).

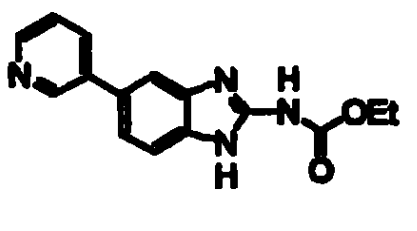
Ejemplo 2



3

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 (CDCl_3) 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

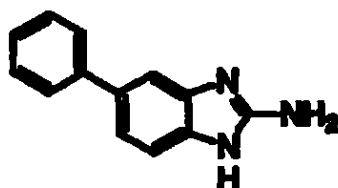


Ia-11

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.

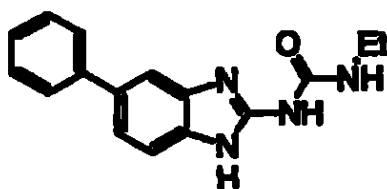
Ejemplo 4



7

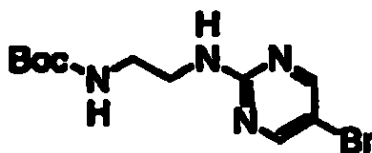
5-fenil-1H-benzotriazol-2-ilamina (7): A una solución de bifenil-3,4-diamina (0.99 mmol) en THF:MeOH:Agua (5 mL:10 mL:10 mL) se adicionó bromuro de cianógeno (solución 5M en acetonitrilo, 1.06 mmol). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue dividida entre 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 MgSO_2 , 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.

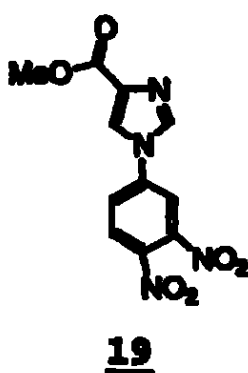
Ejemplo 6

**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.

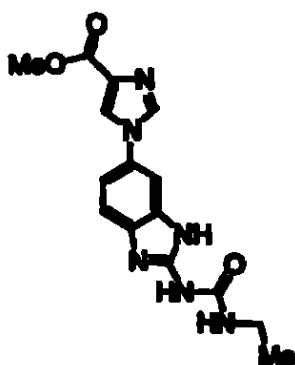
Ejemplo 7



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):

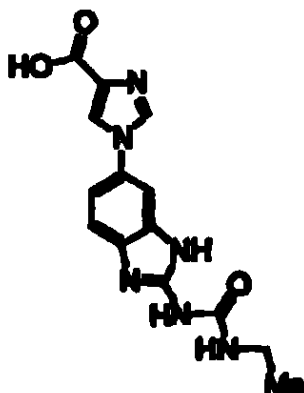
Una mezcla de 19 (225 mg, 0.770 mmol) y Pd-C al 10% (cantidad catalítica) en MeOH (10 mL) fue colocada bajo 45 psi de H₂ (Agitador Parr) durante la noche. La mezcla fue filtrada, concentrada *in vacuo* (al vacío), re-diluida con MeCN y MeOH (5 mL/5 mL), y tratada con bromuro de cianógeno (168 mg, 1.54 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 $\text{NH}_3\text{-MeOH/CH}_2\text{Cl}_2$) 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 $\text{NH}_3\text{EtOH/CH}_2\text{Cl}_2$) 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, dms -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).

87
99

Ejemplo 9

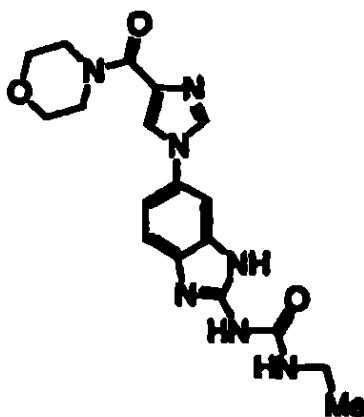


Ia-157

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 Na_2SO_4 , filtrado, y cromatografiada de manera instantánea (flash) (sílica gel, 5%-->20% gradiente de 2N NH_3 -EtOH/ CH_2Cl_2) 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	-

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	-	-

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

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

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

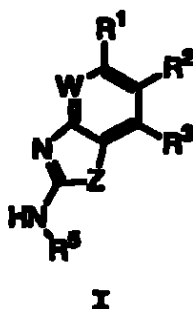
No. Ia-	Actividad	No. Ia-	Actividad
42	B	58	A
90	A	92	A
98	B	112	A
116	C	117	C
118	A	119	C
120	C	121	C
122	C	133	A
137	C	138	C
139	C	140	A
141	A	142	A
144	B	145	B
146	A	147	C
148	B	149	C
150	C	151	C
152	B	153	C
154	C	156	B
157	C	158	C
159	C	160	C
161	C	162	C

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 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 $T_nNPO(OR^7)_2$;

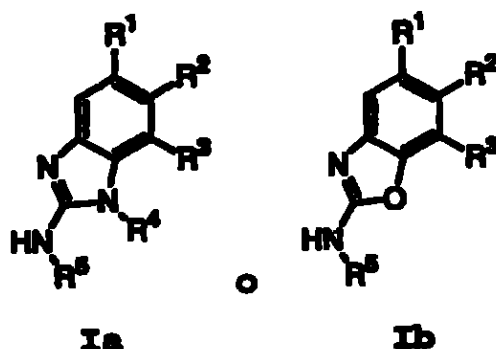
cada Q es un alquilo recto o ramificado independientemente seleccionado de C_1-C_3 ;

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.

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 sustituido;
- (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 , $\text{CON}(R^7)_2$, Ar , $(\text{CH}_2)_y\text{CO}_2R$, o $(\text{CH}_2)_y\text{N}(R^7)_2$; y
- (d) R^6 es halógeno, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $\text{N}(R^6)_2$, $\text{CON}(R^6)_2$, CO_2R^6 , $\text{CON}(R)\text{COR}^6$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{CO}_2R^6$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{NRCO}_2R^6$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{N}(R^6)_2$, NO_2 , $\text{T}_n(\text{haloalquil})$, $\text{CO}_2\text{N}(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , o $\text{SO}_2\text{N}(R^6)_2$.

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 , $T_n(haloalquil)$, $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , o $SO_2N(R^6)_2$.

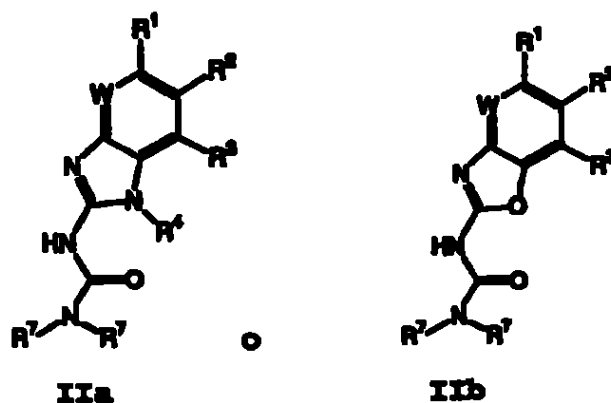
5. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas a partir del grupo que consiste de:

- (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 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^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 sustituido;
- (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 , $CON(R)COR^6$, $N(R)T_2CO_2R^6$, $N(R)T_nNR^6CO_2R^6$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, NO_2 , $T_n(\text{haloalquil})$, $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , o $SO_2N(R^6)_2$.

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

- (a) R^1 es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;
- (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 , $CON(R)COR^6$, $N(R)T_2CO_2R^6$, $N(R)T_nNR^6CO_2R^6$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, NO_2 , $T_n(\text{haloalquil})$, $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , o $SO_2N(R^6)_2$.

- (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 $N(R)T_nCO_2R^6$.

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.

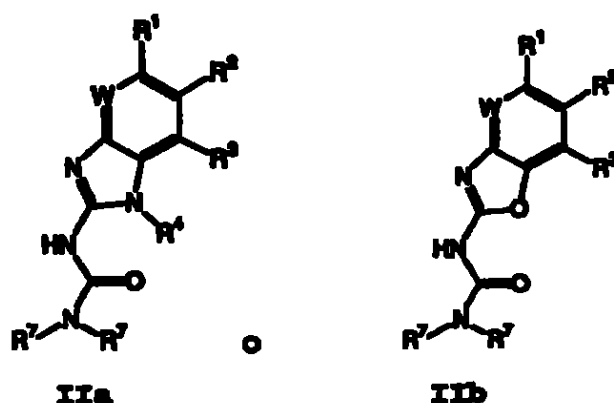
37. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la infección bacteriana a ser tratada está caracterizada por la presencia de una o más de las siguientes: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyrogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* 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 , $CON(R)COR^6$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nNR^6CO_2R^6$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, 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 , $CON(R)COR^6$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nNR^6CO_2R^6$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, NO_2 , $T_n(\text{haloalquil})$, $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , o $SO_2N(R^6)_2$.

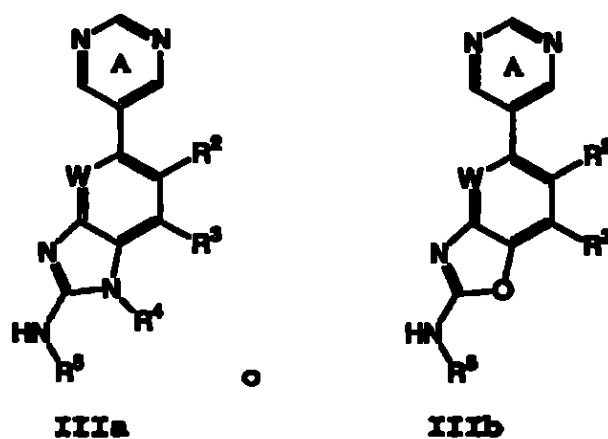
44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 42, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas a partir del grupo que consiste de:

- (a) R^1 es un anillo opcionalmente 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 $(CH_2)_yR^2$; 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 $N(R)T_nCO_2R^6$.

45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, 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 $(CH_2)_yR^2$; 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 $N(R)T_nCO_2R^6$.

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 , $\text{CON}(R^6)$, COR^6 , CO_2R^6 , COCOR^6 , SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{N}(R^6)_2$, o $(\text{CH}_2)_yR^2$;

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^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 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.

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 , $CON(R)COR^6$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, NO_2 , $T_n(haloalquil)$, $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , o $SO_2N(R^6)_2$.

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.

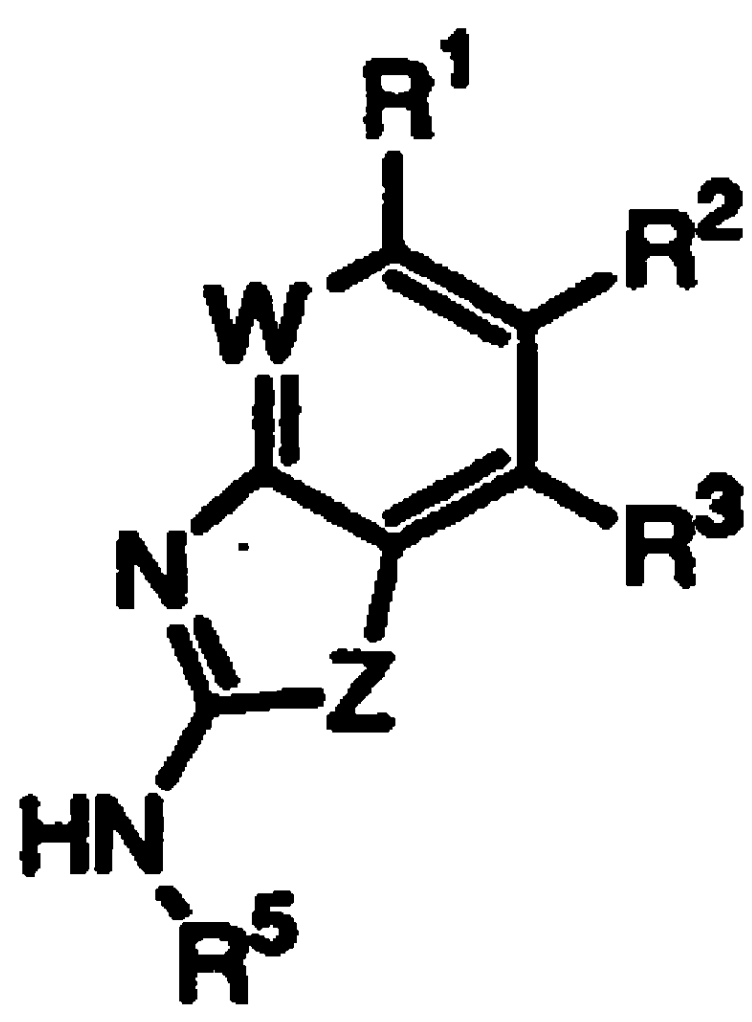
52. La composición de acuerdo con la reivindicación 51, en donde dicho compuesto es formulado en una manera farmacéuticamente aceptable para la administración a un paciente.

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

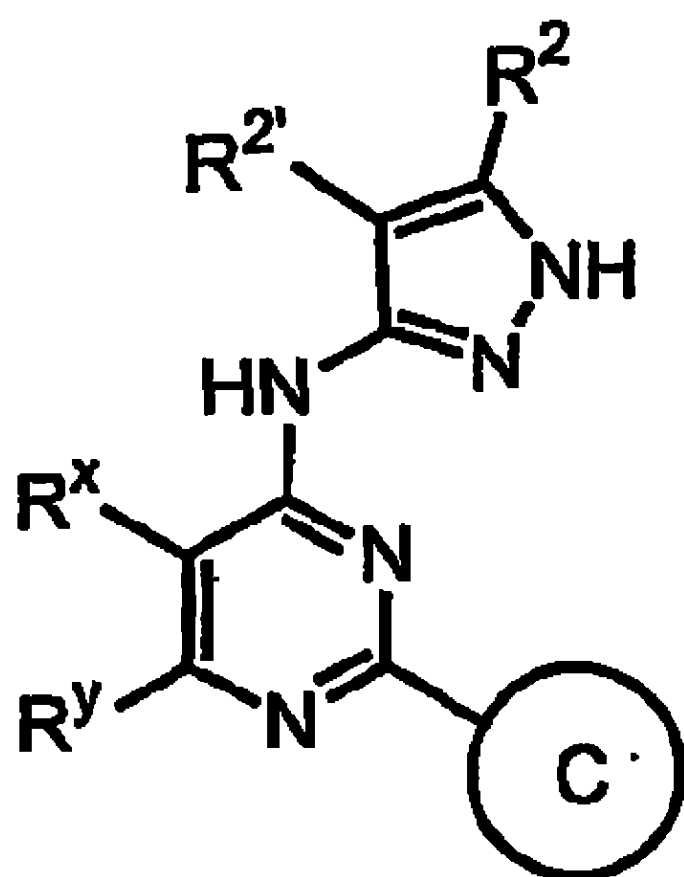
54. La composición de acuerdo con la reivindicación 52 que además comprende un agente terapéutico adicional.

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.



I



II

138
136

REPLAZAMIENTO : CANCELACION
Radiacion : 03050487 00000000 Folios: 211
Fecha (AMD): 2003-06-13 15:49:34
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 41,006
FECHA : JUNIO 11 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

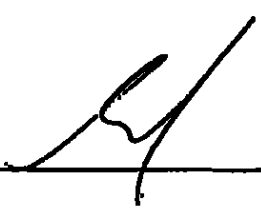
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
PARRA RODRIGUEZ & CAVELIE	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13228896	11/06/2003	1,989,000.00

***** CONCEPTO *****

Inhibidora de Grasa

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
		TOTAL :	\$ 400.000,00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

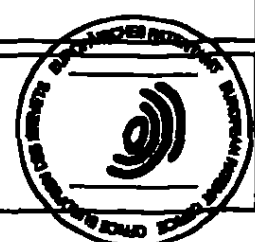
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

137
132

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To: Vossius & Partner Sieberstr. 4 D-81675 Munich ALLEMAGNE		EINGEGANGEN Vossius & Partner 19. März 2003 First search	NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)
		Date of mailing (day/month/year) 17/03/2003	
Applicant's or agent's file reference G 2230 PCT		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/US 01/ 48855	International filing date (day/month/year) 12/12/2001	Priority date (day/month/year) 15/12/2000	
Applicant VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED et al.			
1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application. 2 A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices. 3 Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices. 4 REMINDER The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301). Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned. For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide. The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.			
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel. (+31-70) 340-2040 Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer GARDENAS C E Tel. (+49-89) 2399 2828	



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

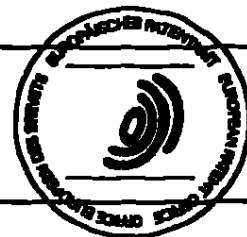
(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference G 2230 PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US 01/ 48855	International filing date (day/month/year) 12/12/2001	Priority date (day/month/year) 15/12/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G07D235/30		
Applicant VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED et al.		

1	This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36
2	This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70 16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consists of a total of _____ sheets.
3	This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 12/07/2002	Date of completion of this report 12/03/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel. (+31-70) 340-2040 Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer MEYLAERTS H Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/US 01/ 48855

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66 1(e) PCT), see also international search report)

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

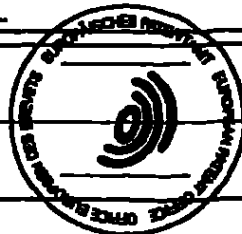
In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references)

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To: Vossius & Partner Sieberstr 4 D-81675 Munich ALLEMAGNE		WRITTEN OPINION (PCT Rule 64)	
EINGEGANGEN Vossius & Partner 06. Nov 2002 First besth. G		Date of mailing (day/month/year) 04/11/2002	
Applicant's or agent's file reference G 2230 PCT		REPLY DUE within 1 / 00 months/days from the above date of mailing	
International application No. PCT/US 01/ 48855	International filing date (day/month/year) 12/12/2001	Priority date (day/month/year) 15/12/2000	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D235/30			
Applicant VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED et al			
1 This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority 2 This opinion contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application 3 The applicant is hereby invited to reply to this opinion. When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d). How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9. Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4bis. For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6. If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion. 4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 15/04/2003			
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel. (+31-70) 340-2040 Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Examiner Formalities officer (incl. extension of time limits) Tel. (+49-89) 2399 2828	

Form PCT/IPEA/408 (cover sheet) (march 2002)



I. Basis of the opinion

The basis of this written opinion is the application as originally filed

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66 1(e) PCT, see also international search report)

V. Reasoned statement under Rule 66 2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

- 1 To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out
 - 2 In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references),
 - 3 If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66 8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims, no examination of any of the claims will be carried out
- NB** Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 August 2002 (08.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/060879 A2

(51) International Patent Classification⁷ C07D 235/30,
26/358, 403/04, 413/04, A61K 31/00, 31/4184, 31/4439,
31/506, 31/437, 31/4709, 31/55, 31/5377, 31/423, 45/06,
A61P 31/04

MA 02174 (US). BADIA, Michael [US/US], 20 Meadow-
brook Road, Bedford, MA 01730 (US). TRUDEAU, Mar-
tin [CA/US]; 163 Merrimack Meadows, Tewksbury, MA
01875 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/48855

(74) Agents: ROBIDOUX, Andres et al, Vertex Pharmaceu-
ticals Inc., 130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139-4242
(US).

(22) International Filing Date

12 December 2001 (12.12.2001)

(25) Filing Language

English

(26) Publication Language

English

(30) Priority Data

60/256,094

15 December 2000 (15.12.2000)

US

60/275,292

13 March 2001 (13.03.2001)

US

(81) Designated States (national) AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW

(84) Designated States (regional) ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): VERTEX
PHARMACEUTICALS INCORPORATED [US/US],
Patent Department, 130 Waverly Street, Cambridge, MA
02139-4242 (US).

(72) Inventors, and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GRILLOT, Anne-
Laure [FR/US]; 31 Regent Street #3R, Cambridge, MA
02140 (US). CHARIFSON, Paul [US/US]; 7 Dartmouth
Drive, Framingham, MA 01701 (US). STAMOS, Dean
[US/US]; 12 Jay Drive, Framingham, MA 01701 (US).
LIAO, Yusheng [CN/US]; 54 Spring Street, Lexington,

Published.

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/060879 A2

(54) Title GYRASE INHIBITORS AND USES THEREOF

(57) Abstract. The present invention relates to compounds of the formula I or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof. The compounds are useful as inhibitors of bacterial gyrase activity. The present invention also relates to methods for treating bacterial infections in mammals. The present invention also relates to methods for decreasing bacterial quantity in a biological sample.

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:
VERTEX PHARMACEUTICALS INC.
Attn. Robidoux, Andrea
130 Waverly Street
Cambridge, MA 02139-4242
UNITED STATES OF AMERICA

Date of mailing
(day/month/year) 25/10/2002

Applicant's or agent's file reference
VP100-128

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/US 01/48855

International filing date
(day/month/year) 12/12/2001

Applicant

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

1 ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2 ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3 ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4 Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau if the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 851 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Sylvia Hermier

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

446
144

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 18 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/ may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English, if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. References to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequences if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequences with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference VP100-128	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below	
International application No. PCT/US 01/48855	International filing date (day/month/year) 12/12/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 15/12/2000
Applicant VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 8 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the International search was carried out on the basis of the International application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the International search was carried out on the basis of a translation of the International application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the International application, the International search was carried out on the basis of the sequence listing

☐ contained in the International application in written form

☐ filed together with the International application in computer readable form

☐ furnished subsequently to this Authority in written form

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the International application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows.

BACTERIAL GYRASE INHIBITORS AND USES THEREOF

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this International search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure

☐ because this figure better characterizes the invention

☒ None of the figures.

147
147

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D235/30 C07D263/58 C07D403/04 C07D413/04 A61K31/00 A61K31/4184 A61K31/4439 A61K31/506 A61K31/437 A61K31/4709 A61K31/55 A61K31/5377 A61K31/423 A61K45/06 A61P31/04					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, SCISEARCH, BEILSTEIN Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	WO 00 49015 A (TAKE KAZUHIKO, FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO (JP), TOMISHIMA MASAKI) () 24 August 2000 (2000-08-24) page 1, paragraph 2 -page 3, paragraph 2 page 5, paragraph 2 - paragraph 3 examples CMPDS, I-30, I-31, I-32, 102-106 page 34, paragraph 1 - paragraph 6 page 35, paragraph 6 -page 36, paragraph 1 page 38, paragraph 2 -page 39, paragraph 4				1-3, 5, 19-21, 23
X	EP 1 055 668 A (PFIZER LTD, PFIZER (US)) 29 November 2000 (2000-11-29) page 2, line 3 -page 4, line 4 page 4, line 24 -page 5, line 6 page 13, line 53 -page 14, line 11 page 14, line 52 -page 15, line 3 example 15				1-3, 5, 19-21, 23, 38, 39
-/-					
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.					
* Special categories of cited documents "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search 11 October 2002			Date of mailing of the international search report 25/10/2002		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patatstein 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018			Authorized officer Cielien, E		

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 738 726 A (BAYER AG) 23 October 1996 (1996-10-23) page 3, line 3 - line 4 page 30, line 56 -page 31, line 23 example 30, table 8 example 32, table 9 claim 1	1-3,5, 19-21, 37,39,40
X	WO 00 71522 A (JARVEST RICHARD LEWIS ,ELDER JOHN STEPHEN (GB), FORREST ANDREW KEI) 30 November 2000 (2000-11-30) abstract page 1, line 3 - line 5 page 1, line 27 -page 2, line 19 page 4, line 18 - line 26 page 6, line 31 -page 7, line 22	1-3,5, 19-21, 37,38
X	US 5 529 998 A (HAEBICH DIETER ET AL) 25 June 1996 (1996-06-25) column 1, line 15 -column 3, line 55 column 28, line 65 -column 29, line 57	1-3,5, 19-21, 23,37, 39,40
A	US 4 174 400 A (MROZIK HELMUT) 13 November 1979 (1979-11-13) column 1, line 30 - line 44 column 4, line 57 - line 64 column 5, line 14 - line 17	
A	SINGH, SUDHIR K ET AL. "Antiparasitic agents. Part 13 Synthesis of 4-aryl-2-substituted aminothiazoles as potential anthelmintics" INDIAN J. CHEM , SECT B (1989), 28B(9), 786-9 , XP001031866 page 786, column 2, paragraph 4 example 9	1-56
A	US 4 512 998 A (NAFISSI-VARCHEI M MEHDI) 23 April 1985 (1985-04-23) abstract column 1, line 5 - line 63 example 2 column 5, line 30 - line 35 claims 1,5,6,8	1-56
A	WO 99 35155 A (MUSICKI BRANISLAV ,KLICH MICHEL (FR), LAURIN PATRICK (FR), HAESSLE) 15 July 1999 (1999-07-15) page 1, line 6 - line 19 page 4, line 38 -page 5, line 18 page 64, line 21 - line 23	
	-/-	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	M.H BEERS AND R. BERKOW "The Merck Manual of Diagnosis and Therapy - Seventeenth Edition" 1999, MERCK RESEARCH LABORATORIES, WHITEHOUSE STATION, N.J XP002216324 page 1143 -page 1147	
A	NICOLAUS B J R: "Symbiotic Approach to Drug Design" DECISION MAKING IN DRUG RESEARCH, XX, XX, 1983, pages 173-186, XP002197412 the whole document	
P,A	KUS, CANAN ET AL: "Synthesis and antimicrobial activities of 5-fluoro-1,2,6- trisubstituted benzimidazole carboxamide and acetamide derivatives" ARCHIV DER PHARMAZIE (WEINHEIM, GERMANY) (2001), 334(11), 361-365, XP001113052 abstract page 361, column 1, paragraph 2 page 362, column 2, paragraph 4 examples 12A-E	1-58

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ASV 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1-16, 18-34, 36-56 relate to compounds and their therapeutic applications which actually are not well-defined. The use of the definitions "a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof", "an agent which increases the susceptibility of bacterial organisms to antibiotics", "an inhibitor of gyrase" and "an additional therapeutic agent" in the present context is considered to lead to a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT. The lack of clarity is such as to render a meaningful complete search impossible. Consequently, the search has been restricted to compounds of general formula I, optionally in combination with the agent which increases the susceptibility of bacterial organisms to antibiotics which is specified in the description p. 53, line 24 - p. 54, line 2, namely BPI.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1 ☒ Claims Nos. because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely
Although claims 1-18 (as far as living organisms are concerned - see description p 52, lines 23-31) and claims 19-40 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition
- 2 ☒ Claims Nos. because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
- 3 ☐ Claims Nos. because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

- 1 ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
- 2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee
- 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.
- 4 ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

152

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0049015 A	24-08-2000	AU 2460700 A EP 1157022 A1 WO 0049015 A1	04-09-2000 28-11-2001 24-08-2000
EP 1055668 A	29-11-2000	BR 0002518 A CA 2309505 A1 EP 1055668 A1 JP 2001097972 A US 6441000 B1	02-01-2001 28-11-2000 29-11-2000 10-04-2001 27-08-2002
EP 0738726 A	23-10-1996	DE 19544106 A1 AT 206120 T AU 705071 B2 AU 5073596 A BG 100525 A BR 9602016 A CA 2174473 A1 CN 1138582 A CZ 9601142 A3 DE 59607749 D1 EE 9600043 A EP 0738726 A1 ES 2164182 T3 HR 960159 A1 HU 9601001 A2 JP 8301869 A NO 961559 A NZ 286400 A SG 52774 A1 SK 50096 A3 TR 960963 A2 US 6069160 A ZA 9603138 A	24-10-1996 15-10-2001 13-05-1999 31-10-1996 31-03-1997 07-04-1998 22-10-1996 25-12-1996 16-07-1997 31-10-2001 16-12-1996 23-10-1996 16-02-2002 31-08-1997 28-04-1998 19-11-1996 22-10-1996 27-04-1998 28-09-1998 07-05-1997 21-11-1996 30-05-2000 04-11-1996
WO 0071522 A	30-11-2000	AU 5066900 A WO 0071522 A1	12-12-2000 30-11-2000
US 5529998 A	25-06-1996	DE 19514313 A1 AT 188698 T AU 698939 B2 AU 2723095 A BG 62404 B1 BG 99833 A CN 1122803 A CZ 9501988 A3 DE 59507595 D1 EE 9500049 A EP 0697412 A1 FI 953665 A HR 950428 A1 HU 75037 A2 IL 114784 A JP 8081463 A NO 953045 A NZ 272674 A PL 309848 A1 RO 115263 B1 SK 97495 A3	08-02-1996 15-01-2000 12-11-1998 15-02-1996 29-10-1999 29-02-1996 22-05-1996 14-02-1996 17-02-2000 15-02-1996 21-02-1996 04-02-1996 31-08-1997 28-03-1997 28-10-1999 26-03-1996 05-02-1996 24-02-1997 05-02-1996 30-12-1999 05-06-1996

153

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5529998	A		ZA	9506445 A	22-03-1996
US 4174400	A	13-11-1979	AT	7598 T	15-06-1984
			AU	534087 B2	05-01-1984
			AU	5060779 A	20-03-1980
			DE	2967005 D1	28-06-1984
			DK	380279 A	14-03-1980
			EP	0009361 A1	02-04-1980
			JP	55040681 A	22-03-1980
			ZA	7904850 A	29-04-1981
US 4512998	A	23-04-1985	NONE		
WO 9935155	A	15-07-1999	FR	2773369 A1	09-07-1999
			FR	2784681 A1	21-04-2000
			AU	750742 B2	25-07-2002
			AU	1973699 A	26-07-1999
			BR	9906819 A	17-10-2000
			CA	2317951 A1	15-07-1999
			CN	1291988 T	18-04-2001
			EP	1045856 A1	25-10-2000
			WO	9935155 A1	15-07-1999
			HU	0100847 A2	30-07-2001
			JP	2002500229 T	08-01-2002
			NO	20003496 A	08-09-2000
			PL	341590 A1	23-04-2001
			SK	10152000 A3	10-07-2001
			TR	200002009 T2	21-05-2001
			US	6420538 B1	16-07-2002
			ZA	9811918 A	10-01-2000

GYRASE INHIBITORS AND USES THEREOFCROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims priority to US
Provisional Patent Application 60/256,094 filed December
15, 2000 and US Provisional Patent Application 60/275,292
filed March 13, 2001, the contents of which are
5 incorporated herein by reference.

FIELD OF THE INVENTION

This invention is in the field of medicinal
chemistry and relates to compounds, and pharmaceutical
compositions thereof, that inhibit bacterial gyrases.
The compounds are useful as inhibitors of bacterial
10 gyrase activity. The present invention also relates to
methods for treating bacterial infections in mammals.
The present invention also relates to methods for
decreasing bacterial quantity in a biological sample.

15

BACKGROUND OF THE INVENTION

Bacterial resistance to antibiotics has long
been recognized, and it is today considered to be a
serious worldwide health problem. As a result of
resistance, some bacterial infections are either
20 difficult to treat with antibiotics or even untreatable.
This problem has become especially serious with the
recent development of multiple drug resistance in certain
strains of bacteria, such as *Streptococcus pneumoniae*
(SP), *Mycobacterium tuberculosis*, and *Enterococcus*. The
25 appearance of vancomycin resistant enterococcus was
particularly alarming because vancomycin was formerly the

-2-

only effective antibiotic for treating this infection, and had been considered for many infections to be the drug of "last resort". While many other drug-resistant bacteria do not cause life-threatening disease, such as enterococci, there is the fear that the genes which induce resistance might spread to more deadly organisms such as *Staphylococcus aureus*, where methicillin resistance is already prevalent (De Clerq, et al., *Current Opinion in Anti-infective Investigational Drugs*, 1999, 1, 1; Levy, "The Challenge of Antibiotic Resistance", *Scientific American*, March, 1998).

Another concern is how quickly antibiotic resistance can spread. For example, until the 1960's SP was universally sensitive to penicillin, and in 1987 only 0.02% of the SP strains in the U.S. were resistant. However, by 1995 it was reported that SP resistance to penicillin was about seven percent and as high as 30% in some parts of the U.S. (Lewis, *FDA Consumer magazine* (September, 1995); Gershman in *The Medical Reporter*, 1997).

Hospitals, in particular, serve as centers for the formation and transmission of drug-resistant organisms. Infections occurring in hospitals, known as nosocomial infections, are becoming an increasingly serious problem. Of the two million Americans infected in hospitals each year, more than half of these infections resist at least one antibiotic. The Center for Disease Control reported that in 1992, over 13,000 hospital patients died of bacterial infections that were resistant to antibiotic treatment (Lewis, "The Rise of Antibiotic-Resistant Infections", *FDA Consumer magazine*, Sept, 1995).

155

-3-

As a result of the need to combat drug-resistant bacteria and the increasing failure of the available drugs, there has been a resurgent interest in discovering new antibiotics. One attractive strategy for developing new antibiotics is to inhibit DNA gyrase, a bacterial enzyme necessary for DNA replication, and therefore, necessary for bacterial cell growth and division. Gyrase activity is also associated with events in DNA transcription, repair and recombination.

10 Gyrase is one of the topoisomerases, a group of enzymes which catalyze the interconversion of topological isomers of DNA (see generally, Kornberg and Baker, DNA Replication, 2d Ed., Chapter 12, 1992, W.H. Freeman and Co.; Drlica, *Molecular Microbiology*, 1992, 6, 425; Drlica and Zhao, *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 15 1997, 61, 377). Gyrase itself controls DNA supercoiling and relieves topological stress that occurs when the DNA strands of a parental duplex are untwisted during the replication process. Gyrase also catalyzes the
20 conversion of relaxed, closed circular duplex DNA to a negatively superhelical form which is more favorable for recombination. The mechanism of the supercoiling reaction involves the wrapping of gyrase around a region of the DNA, double strand breaking in that region,
25 passing a second region of the DNA through the break, and rejoining the broken strands. Such a cleavage mechanism is characteristic of a type II topoisomerase. The supercoiling reaction is driven by the binding of ATP to gyrase. The ATP is then hydrolyzed during the reaction.
30 This ATP binding and subsequent hydrolysis cause conformational changes in the DNA-bound gyrase that are necessary for its activity. It has also been found that the level of DNA supercoiling (or relaxation) is

-4-

dependent on the ATP/ADP ratio. In the absence of ATP, gyrase is only capable of relaxing supercoiled DNA.

Bacterial DNA gyrase is a 400 kilodalton protein tetramer consisting of two A (GyrA) and two B subunits (GyrB). Binding and cleavage of the DNA is associated with GyrA, whereas ATP is bound and hydrolyzed by the GyrB protein. GyrB consists of an amino-terminal domain which has the ATPase activity, and a carboxy-terminal domain which interacts with GyrA and DNA. By contrast, eukaryotic type II topoisomerases are homodimers that can relax negative and positive supercoils, but cannot introduce negative supercoils. Ideally, an antibiotic based on the inhibition of bacterial DNA gyrase would be selective for this enzyme and be relatively inactive against the eukaryotic type II topoisomerases.

The widely-used quinolone antibiotics inhibit bacterial DNA gyrase. Examples of the quinolones include the early compounds such as nalidixic acid and oxolinic acid, as well as the later, more potent fluoroquinolones such as norfloxacin, ciprofloxacin, and trovafloxacin. These compounds bind to GyrA and stabilize the cleaved complex, thus inhibiting overall gyrase function, leading to cell death. However, drug resistance has also been recognized as a problem for this class of compounds (WHO Report, "Use of Quinolones in Food Animals and Potential Impact on Human Health", 1998). With the quinolones, as with other classes of antibiotics, bacteria exposed to earlier compounds often quickly develop cross-resistance to more potent compounds in the same class.

There are fewer known inhibitors that bind to GyrB. Examples include the coumarins, novobiocin and coumermycin A1, cycl thialidine, cinodine, and

+55
156

-5-

clerocidin. The coumarins have been shown to bind to GyrB very tightly. For example, novobiocin makes a network of hydrogen bonds with the protein and several hydrophobic contacts. While novobiocin and ATP do appear to bind within the ATP binding site, there is minimal overlap in the bound orientation of the two compounds. The overlapping portions are the sugar unit of novobiocin and the ATP adenine (Maxwell, *Trends in Microbiology*, 1997, 5, 102).

10 For coumarin-resistant bacteria, the most prevalent point mutation is at a surface arginine residue that binds to the carbonyl of the coumarin ring (Arg136 in *E. coli* GyrB). While enzymes with this mutation show lower supercoiling and ATPase activity, they are also less sensitive to inhibition by coumarin drugs (Maxwell, *Mol. Microbiol.*, 1993, 9, 681).

Despite being potent inhibitors of gyrase supercoiling, the coumarins have not been widely used as antibiotics. They are generally not suitable due to their low permeability in bacteria, eukaryotic toxicity, and poor water solubility (Maxwell, *Trends in Microbiology*, 1997, 5, 102). It would be desirable to have a new, effective GyrB inhibitor that overcomes these drawbacks and, preferably, does not rely on binding to Arg136 for activity. Such an inhibitor would be an attractive antibiotic candidate, without a history of resistance problems that plague other classes of antibiotics.

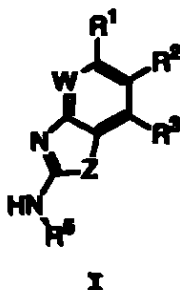
As bacterial resistance to antibiotics has become an important public health problem, there is a continuing need to develop newer and more potent antibiotics. More particularly, there is a need for antibiotics that represent a new class of compounds not

-6-

previously used to treat bacterial infection. Such compounds would be particularly useful in treating nosocomial infections in hospitals where the formation and transmission of resistant bacteria are becoming increasingly prevalent.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

It has now been found that compounds of this invention and pharmaceutical compositions thereof are useful in treating bacterial infections. One embodiment of this invention relates to a method of treating a bacterial infection in a mammal in need thereof, comprising the step of administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of formula I:



or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

Z is O or N-R⁴;

W is nitrogen or CR^a;

R^a is selected from hydrogen, halogen, -CF₃, R⁷, -OR⁷, or -N(R⁷)₂;

R¹ is an aryl or heteroaryl ring, wherein said ring is optionally substituted by up to four R⁸; wherein an R⁸ substituent in the ortho-position of R¹ taken together with R² may form a fused, unsaturated or partially

-7-

unsaturated, optionally substituted 5-8 membered ring having 0-2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

R^2 and R^3 are each independently selected from R^6 ,

- 5 halogen, CN, SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $NR^6CO_2R^6$, $NR^6CON(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, $NRCOR^6$, $NRN(R^6)_2$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, or $NRSO_2R^6$; or R^2 and R^3 are taken together to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, optionally substituted 5-8 membered ring containing 0-2
10 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

R^4 is selected from R^6 , $CON(R^6)$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, or $(CH_2)_yR^2$;

y is 1-6;

- 15 R^5 is selected from 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 , or $SO_2N(R^7)_2$;

Ar is a five membered heteroaryl, heterocyclyl, or carbocyclyl ring, wherein said ring is optionally

- 20 substituted by up to three substituents selected from oxo, halogen, CN, NO_2 , R^8 , OR^8 , NHR^8 , $NHCOR^8$, $NHCONHR^8$, COR^8 , $CONHR^8$, SO_2R^8 , $NHSO_2NHR^8$ or SO_2NHR^8 ;

each R^6 is independently selected from R^7 or an optionally substituted group selected from alkoxy, hydroxyalkyl,

- 25 heterocyclyl, heterocyclcylalkyl, aryl, aralkyl, aralkoxy, aryloxyalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkoxy, or heteroarayloxyalkyl;

each R^7 is independently selected from hydrogen or an

- 30 optionally substituted aliphatic group having one to six carbons, or two R^7 on the same nitrogen taken together with the nitrogen optionally form a four to six member, saturated or unsaturated heterocyclic ring having one to three heteroatoms;

-8-

R^1 is a C_1 - C_4 aliphatic group, wherein two R^1 on adjacent positions of Ar, or an aryl or heteroaryl ring, may be taken together with their intervening atoms to form a three to six membered fused ring;

- 5 each R^1 is independently selected from oxo, halogen, CN, NO_2 , $T_n(\text{haloalkyl})$, 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 , $SO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nCON(R^6)_2$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCON(R^6)_2$, $N(R)T_nCOR^6$, $N(R)T_nNRCOR^6$,
 10 $N(R)T_nSO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nSO_2R^6$, $T_nPO(OR^7)_2$, $T_nOPO(OR^7)_2$, $T_nSP(OR^7)_2$, $T_nPO(OR^7)_2$, or $T_nNPO(OR^7)_2$;

each Q is an independently selected C_1 - C_3 branched or straight alkyl;

T is selected from $-Q-$ or $-Q_n-CH(Q_n-R^2)-$;

- 15 each m and n are independently selected from zero or one; and R^{10} is selected from R^7 or Ar.

As used herein, the following definitions shall apply unless otherwise indicated. In addition, unless otherwise indicated, functional group radicals are
 20 independently selected.

The term "aliphatic" as used herein means straight-chain, branched or cyclic C_1 - C_{12} hydrocarbons which are completely saturated or which contain one or more units of unsaturation but which are not aromatic.

- 25 For example, suitable aliphatic groups include substituted or unsubstituted linear, branched or cyclic alkyl, alkenyl, alkynyl groups and hybrids thereof such as (cycloalkyl)alkyl, (cycloalkenyl)alkyl or (cycloalkyl)alkenyl. The terms "alkyl", "alkoxy",
 30 "hydroxyalkyl", "alkoxyalkyl", and "alkoxycarbonyl", used alone or as part of a larger moiety includes both straight and branched chains containing one to twelve carbon atoms. The terms "alkenyl" and "alkynyl" used

*
158

-9-

alone or as part of a larger moiety shall include both straight and branched chains containing two to twelve carbon atoms. The term "cycloalkyl" used alone or as part of a larger moiety shall include cyclic C₃-C₁₂ hydrocarbons which are completely saturated or which contain one or more units of unsaturation, but which are not aromatic.

The terms "haloalkyl", "haloalkenyl" and "haloalkoxy" means alkyl, alkenyl or alkoxy, as the case may be, substituted with one or more halogen atoms. The term "halogen" means F, Cl, Br, or I.

The term "heteroatom" means N, O, or S and includes any oxidized form of nitrogen and sulfur, and the quaternized form of any basic nitrogen.

The term "carbocycle", "carbocyclyl", or "carbocyclic" as used herein means an aliphatic ring system having three to fourteen members. The term "carbocycle", "carbocyclyl", or "carbocyclic" whether saturated or partially unsaturated, also refers to rings that are optionally substituted. The terms "carbocyclyl" or "carbocyclic" also include aliphatic rings that are fused to one or more aromatic or nonaromatic rings, such as in a decahydronaphthyl or tetrahydronaphthyl, where the radical or point of attachment is on the aliphatic ring.

The term "aryl" used alone or as part of a larger moiety as in "aralkyl", "aralkoxy", or "aryloxyalkyl", refers to aromatic ring groups having five to fourteen members, such as phenyl, benzyl, phenethyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 1-anthracyl and 2-anthracyl. The term "aryl" also refers to rings that are optionally substituted. The term "aryl" may be used interchangeably with the term "aryl ring". "Aryl" also

-10-

includes fused polycyclic aromatic ring systems in which an aromatic ring is fused to one or more rings. Examples include 1-naphthyl, 2-naphthyl, 1-anthracyl and 2-anthracyl. Also included within the scope of the term "aryl", as it is used herein, is a group in which an aromatic ring is fused to one or more non-aromatic rings, such as in a indanyl, phenanthridinyl, or tetrahydronaphthyl, where the radical or point of attachment is on the aromatic ring.

10 The term "heterocycle", "heterocyclyl", or "heterocyclic" as used herein includes non-aromatic ring systems having five to fourteen members, preferably five to ten, in which one or more ring carbons, preferably one to four, are each replaced by a heteroatom such as N, O, or S. Examples of heterocyclic rings include 3-1H-benzimidazol-2-one, (1-substituted)-2-oxo-benzimidazol-3-yl, 2-tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-tetrahydrothiophenyl, 3-tetrahydrothiophenyl, 2-morpholinyl, 3-morpholinyl, 4-morpholinyl, 2-thiomorpholinyl, 3-thiomorpholinyl, 4-thiomorpholinyl, 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl, 1-piperazinyl, 2-piperazinyl, 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, 4-thiazolidinyl, diazolonyl, N-substituted diazolonyl, 1-phthalimidinyl, 25 benzoxanyl, benzopyrrolidinyl, benzopiperidinyl, benzoxolanyl, benzothiolanyl, and benzothianyl. Also included within the scope of the term "heterocyclyl" or "heterocyclic", as it is used herein, is a group in which a non-aromatic heteroatom-containing ring is fused to one or more aromatic or non-aromatic rings, such as in an indolinyl, chromanyl, phenanthridinyl, or tetrahydroquinolinyl, where the radical or point of attachment is on the non-aromatic heteroatom-containing

-11-

ring. The term "heterocycle", "heterocyclyl", or "heterocyclic" whether saturated or partially unsaturated, also refers to rings that are optionally substituted.

- 5 The term "heteroaryl", used alone or as part of a larger moiety as in "heteroaralkyl" or "heteroarylalkoxy", refers to heteroaromatic ring groups having five to fourteen members. Examples of heteroaryl rings include 2-furanyl, 3-furanyl, 3-furazanyl, N-
- 10 imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 5-imidazolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 2-oxadiazolyl, 5-oxadiazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl,
- 15 2-pyrimidyl, 4-pyrimidyl, 5-pyrimidyl, 3-pyridazinyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 5-tetrazolyl, 2-triazolyl, 5-triazolyl, 2-thienyl, 3-thienyl, carbazolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, benzofuranyl, indolyl, quinolinyl, benzotriazolyl, benzothiazolyl,
- 20 benzooxazolyl, benzimidazolyl, isoquinolinyl, indolyl, isoindolyl, acridinyl, or benzoisoxazolyl. Also included within the scope of the term "heteroaryl", as it is used herein, is a group in which a heteroatomic ring is fused to one or more aromatic or nonaromatic rings where the
- 25 radical or point of attachment is on the heteroaromatic ring. Examples include tetrahydroquinoline, tetrahydroisoquinoline, and pyrido[3,4-d]pyrimidinyl. The term "heteroaryl" also refers to rings that are optionally substituted. The term "heteroaryl" may be
- 30 used interchangeably with the term "heteroaryl ring" or the term "heteroaromatic".

 An aryl (including aralkyl, aralkoxy, aryloxyalkyl and the like) or heteroaryl (including

-12-

- heteroaralkyl and heteroarylalkoxy and the like) group may contain one or more substituents. Examples of suitable substituents on the unsaturated carbon atom of an aryl, heteroaryl, aralkyl, or heteroaralkyl group
- 5 include a halogen, $-R^o$, $-OR^o$, $-SR^o$, 1,2-methylene-dioxy, 1,2-ethylenedioxy, protected OH (such as acyloxy), phenyl (Ph), substituted Ph, $-O(Ph)$, substituted $-O(Ph)$, $-CH_2(Ph)$, substituted $-CH_2(Ph)$, $-CH_2CH_2(Ph)$, substituted $-CH_2CH_2(Ph)$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^o)_2$, $-NR^oC(O)R^o$, $-NR^oC(O)N(R^o)_2$,
- 10 $-NR^oCO_2R^o$, $-NR^oNR^oC(O)R^o$, $-NR^oNR^oC(O)N(R^o)_2$, $-NR^oNR^oCO_2R^o$, $-C(O)C(O)R^o$, $-C(O)CH_2C(O)R^o$, $-CO_2R^o$, $-C(O)R^o$, $-C(O)N(R^o)_2$, $-OC(O)N(R^o)_2$, $-S(O)_2R^o$, $-SO_2N(R^o)_2$, $-S(O)R^o$, $-NR^oSO_2N(R^o)_2$, $-NR^oSO_2R^o$, $-C(=S)N(R^o)_2$, $-C(=NH)-N(R^o)_2$, $-(CH_2)_yNHC(O)R^o$, $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^o)(R^o)$; wherein R^o is H, a substituted
- 15 or unsubstituted aliphatic group, an unsubstituted heteroaryl or heterocyclic ring, phenyl (Ph), substituted Ph, $-O(Ph)$, substituted $-O(Ph)$, $-CH_2(Ph)$, or substituted $-CH_2(Ph)$; y is 0-6; and V is a linker group. Examples of substituents on the aliphatic group or the phenyl ring
- 20 include amino, alkylamino, dialkylamino, aminocarbonyl, halogen, alkyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylaminocarbonyloxy, dialkylaminocarbonyloxy, alkoxy, nitro, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, hydroxy, haloalkoxy, or haloalkyl.
- 25 An aliphatic group or a non-aromatic heterocyclic ring may contain one or more substituents. Examples of suitable substituents on the saturated carbon of an aliphatic group or of a non-aromatic heterocyclic ring include those listed above for the unsaturated
- 30 carbon of an aryl or heteroaryl group and the following: $=O$, $=S$, $=NNHR^o$, $=NN(R^o)_2$, $=N-$, $=NNHC(O)R^o$, $=NNHCO_2(alkyl)$, $=NNHSO_2(alkyl)$, or $=NR^o$, where each R^o is independently

-13-

selected from hydrogen, an unsubstituted aliphatic group or a substituted aliphatic group. Examples of substituents on the aliphatic group include amino, alkylamino, dialkylamino, aminocarbonyl, halogen, alkyl, 5 alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylaminocarbonyloxy, dialkylaminocarbonyloxy, alkoxy, nitro, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, hydroxy, haloalkoxy, or haloalkyl.

Suitable substituents on the nitrogen of an aromatic or non-aromatic heterocyclic ring include -R^{*}, 10 -N(R^{*})₂, -C(O)R^{*}, -CO₂R^{*}, -C(O)C(O)R^{*}, -C(O)CH₂C(O)R^{*}, -SO₂R^{*}, -SO₂N(R^{*})₂, -C(=S)N(R^{*})₂, -C(=NH)-N(R^{*})₂, and -NR^{*}SO₂R^{*}; wherein R^{*} is H, an aliphatic group, a substituted aliphatic group, phenyl (Ph), substituted Ph, 15 -O(Ph), substituted -O(Ph), CH₂(Ph), substituted CH₂(Ph), or an unsubstituted heteroaryl or heterocyclic ring. Examples of substituents on the aliphatic group or the phenyl ring include amino, alkylamino, dialkylamino, aminocarbonyl, halogen, alkyl, alkylaminocarbonyl, 20 dialkylaminocarbonyl, alkylaminocarbonyloxy, dialkylaminocarbonyloxy, alkoxy, nitro, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, hydroxy, haloalkoxy, or haloalkyl.

The term "linker group" or "linker" means an organic moiety that connects two parts of a compound. 25 Linkers are typically comprised of an atom such as oxygen or sulfur, a unit such as -NH-, -CH₂-, -C(O)-, -C(O)NH-, or a chain of atoms, such as an alkylidene chain. The molecular mass of a linker is typically in the range of about 14 to 200. Examples of linkers include a saturated 30 or unsaturated C₁₋₆ alkylidene chain which is optionally substituted, and wherein one or two saturated carbons of the chain are optionally replaced by -C(O)-, -C(O)C(O)-,

-14-

-CONH-, -CONHNH-, -CO₂-, -OC(O)-, -NHCO₂-, -O-, -NHCONH-,
-OC(O)NH-, -NHNH-, -NHCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-,
-SO₂NH-, or -NHSO₂-.

The term "alkylidene chain" refers to an
5 optionally substituted, straight or branched carbon chain
that may be fully saturated or have one or more units of
unsaturation. The optional substituents are as described
above for an aliphatic group.

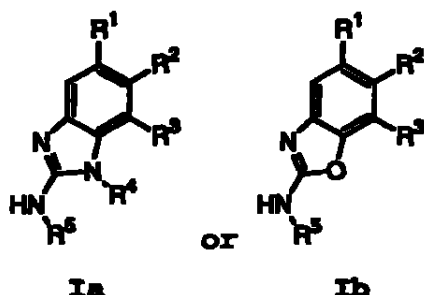
A combination of substituents or variables is
10 permissible only if such a combination results in a
stable or chemically feasible compound. A stable
compound or chemically feasible compound is one that is
not substantially altered when kept at a temperature of
40 °C or less, in the absence of moisture or other
15 chemically reactive conditions, for at least a week.

It will be apparent to one skilled in the art
that certain compounds of this invention may exist in
tautomeric forms, all such tautomeric forms of the
compounds being within the scope of the invention.

20 Unless otherwise stated, structures depicted
herein are also meant to include all stereochemical forms
of the structure; i.e., the R and S configurations for
each asymmetric center. Therefore, single stereochemical
isomers as well as enantiomeric and diastereomeric
25 mixtures of the present compounds are within the scope of
the invention. Unless otherwise stated, structures
depicted herein are also meant to include compounds which
differ only in the presence of one or more isotopically
enriched atoms. For example, compounds having the
30 present structures except for the replacement of a
hydrogen by a deuterium or tritium, or the replacement of
a carbon by a ¹³C- or ¹⁴C-enriched carbon are within the
scope of this invention.

-15-

One preferred embodiment of this invention relates to a method of treating a bacterial infection in a mammal in need thereof, comprising the step of administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound having the formula Ia or Ib:



or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , and R^5 are as described above.

Examples of preferred R^1 include optionally substituted phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, thienyl, pyrimidyl, imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, pyrazol-1-yl, amino-pyrimidinyl, quinolinyl, aminobenzimidazole, and indolyl. Preferred R^2 , if present, on the R^1 aryl or heteroaryl ring include halogen, 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 , $T_n(\text{haloalkyl})$, $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , or $SO_2N(R^6)_2$. Examples of such R^3 groups include, but are not limited to, pyrrol-2,5-dione, NR_2 , OR , CO_2H , NO_2 , OH , $NHCOR$, $NHCO_2R$, $NHCH_2CO_2R$, $NH(CH_2)_2NHCO_2R$, CH_2CO_2R , CF_3 , SO_2R , $NHCH(CH_2OH)CO_2H$, $N-SO_2Me$ -piperidinyl, SMe , $NH(CH_2)_2NH_2$, and piperidinyl.

Preferred R^2 and R^3 groups include halogen, CN, CO_2R^6 , OR^6 , and R^6 . Examples of preferred R^3 groups

-16-

include Br, F, Cl, COOH, CN, OMe, methyl, ethyl, t-butyl, CF_3 , OH, and OBn.

Examples of preferred R^5 include CO_2 (aliphatic), $C(=NH)-NH_2$, and $CON(R^7)_2$ such as CO (piperidin-1-yl),
 5 $CONHEt$, $CONHMe$, $CONH$ (cyclopropyl), $CONH$ (isopropyl),
 $CONH$ (propyl), $CONH$ (pyrrolidinyl), CO_2Et , and CO_2Me .

Preferred compounds of formula Ia and Ib include those having one or more, or most preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- 10 (a) R^1 is an optionally substituted aryl or heteroaryl ring;
- (b) R^2 and R^3 are each independently selected from halogen, CN, CO_2R^6 , OR^6 , or R^6 ;
- (c) R^5 is CO_2R , $COAr$, COR , $CON(R^7)_2$, Ar , $(CH_2)_yCO_2R$, or
 15 $(CH_2)_yN(R^7)_2$; and
- (d) R^9 is halogen, 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 (haloalkyl),
 $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , or $SO_2N(R^6)_2$.

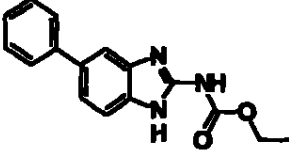
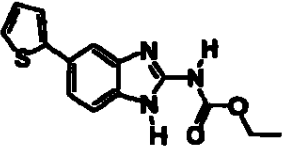
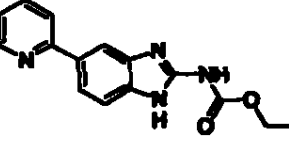
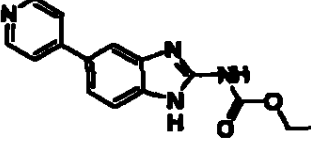
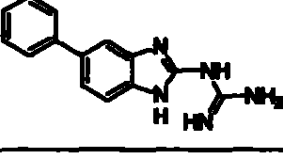
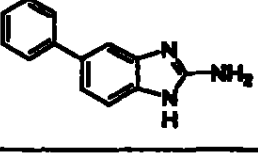
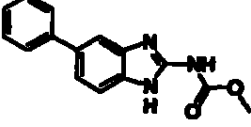
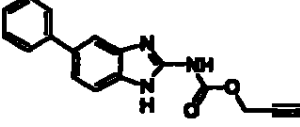
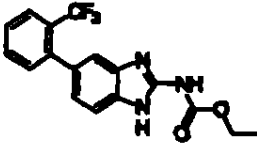
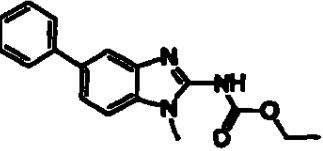
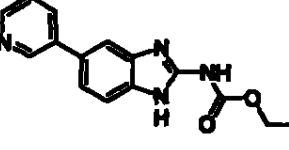
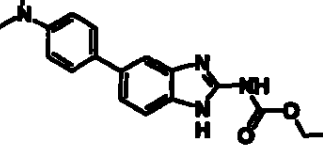
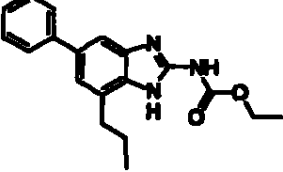
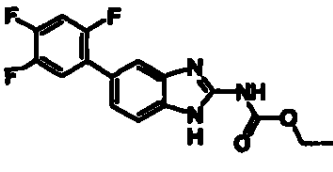
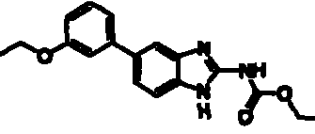
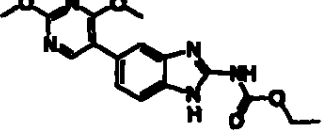
20 More preferred compounds of formula Ia and Ib include those having one or more, or most preferably all, of the features selected from the group consisting of:

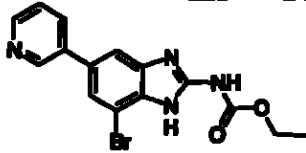
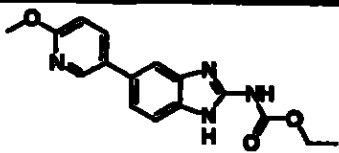
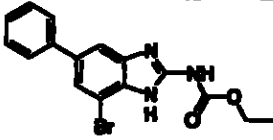
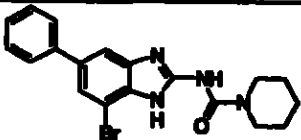
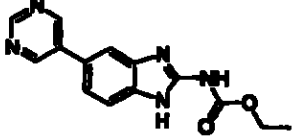
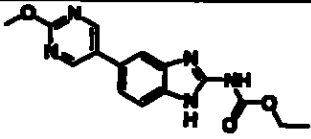
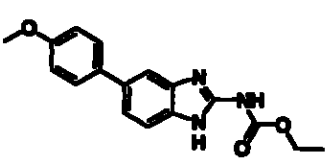
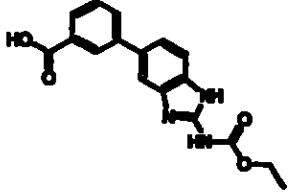
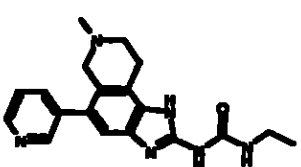
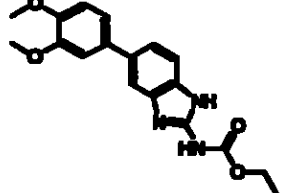
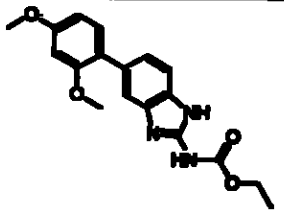
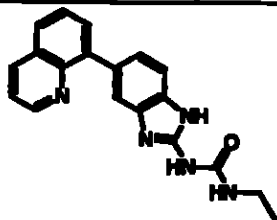
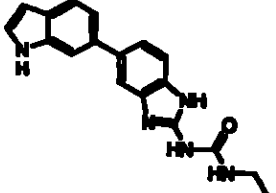
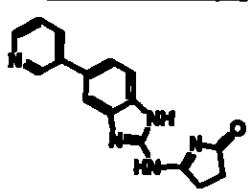
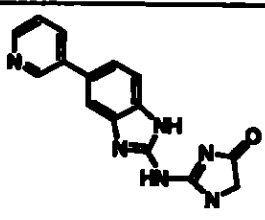
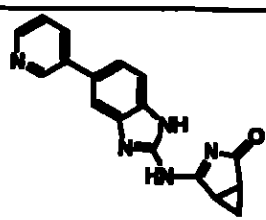
- (a) R^1 is an optionally substituted ring selected from phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl,
 25 thienyl, pyrimidyl, imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, pyrazol-1-yl, amino-pyrimidinyl, quinolinyl, aminobenzimidazole, or indolyl;
- (b) R^2 is hydrogen, alkoxy, aminoalkyl, or halogen;
- (c) R^3 is hydrogen, alkoxy, aralkoxy, or halogen;
- 30 (d) R^4 is hydrogen or $(CH_2)_yR^2$;
- (e) R^5 is $CON(R^7)_2$, Ar , $(CH_2)_yCO_2R$, or $(CH_2)_yN(R^7)_2$; and
- (f) R^9 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , R^6 , $N(R^6)_2$,
 $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, or $N(R)T_nCO_2R^6$.

-17-

Selected compounds of formula Ia are set forth in Table 1 below.

Table 1.

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

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

165
163

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

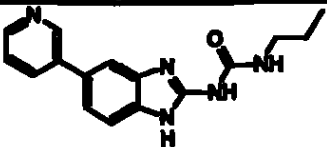
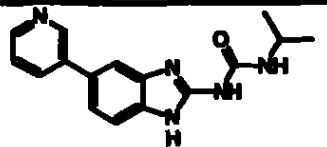
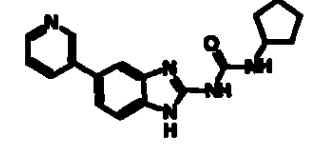
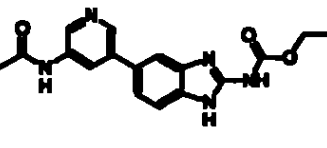
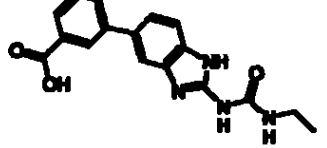
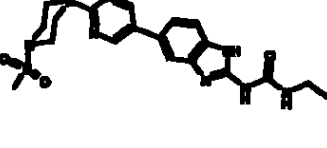
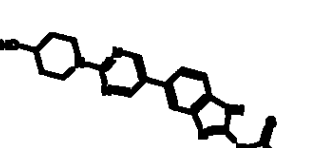
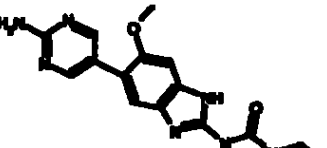
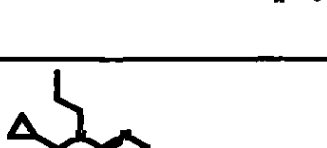
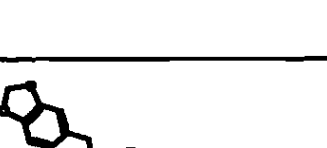
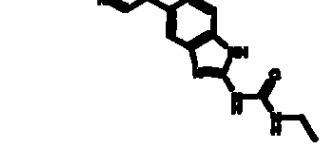
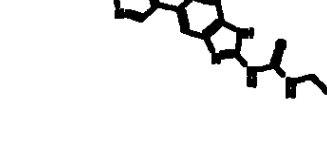
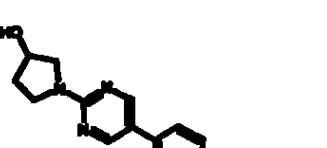
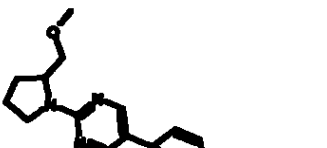
No. Ia-	Structure	No. Ia-	Structure
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

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

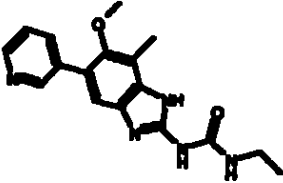
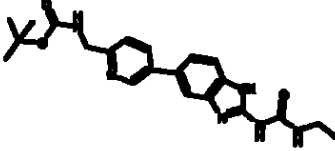
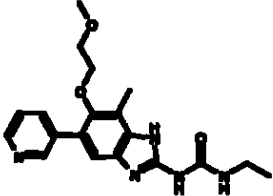
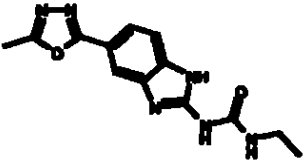
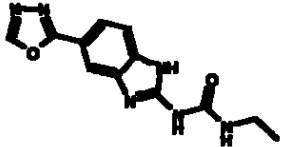
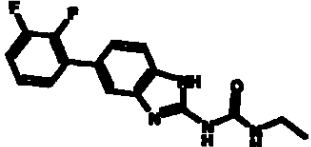
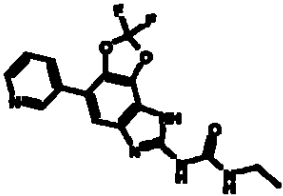
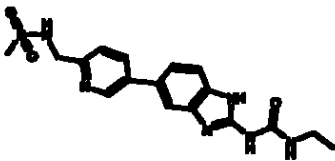
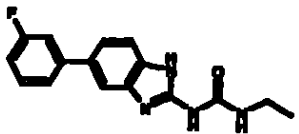
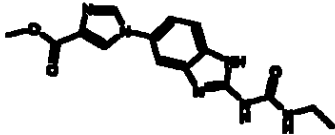
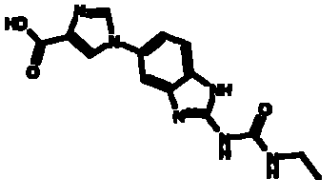
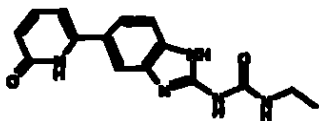
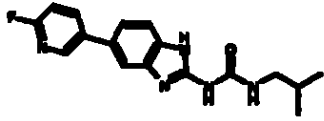
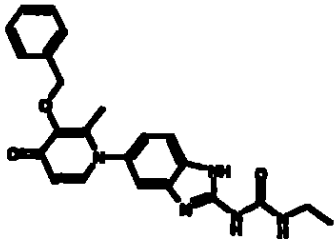
No. Ia-	Structure	No. Ia-	Structure
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	

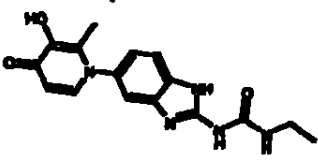
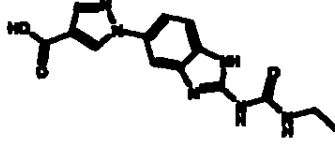
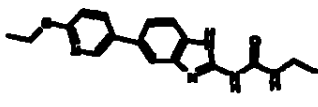
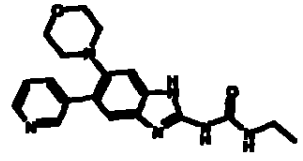
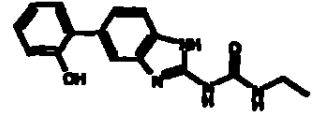
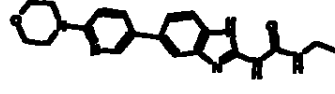
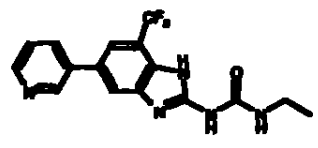
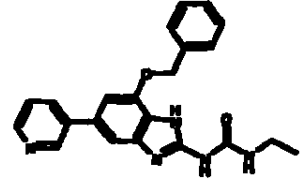
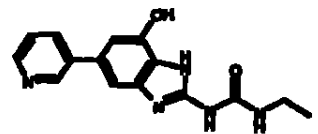
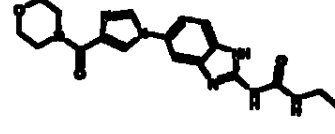
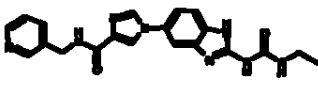
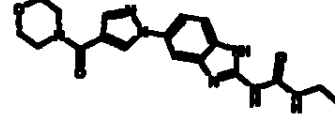
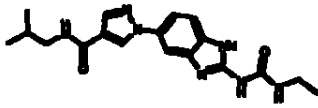
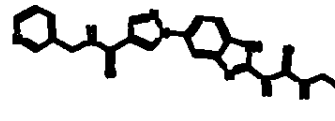
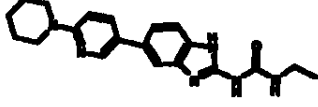
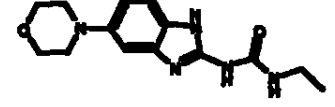
-23-

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

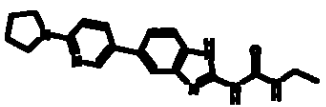
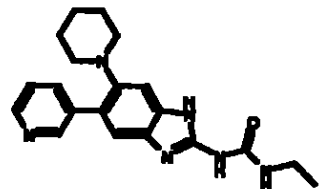
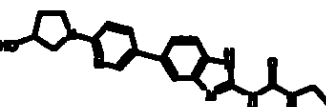
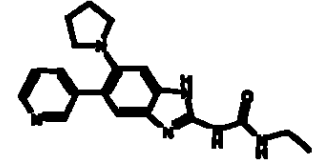
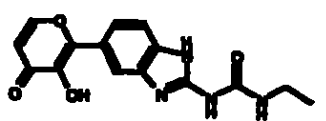
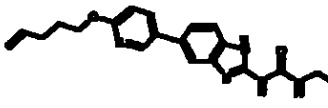
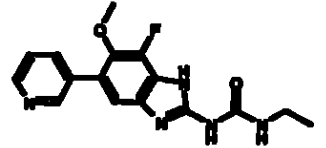
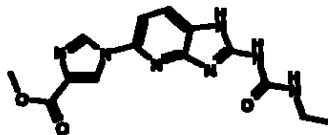
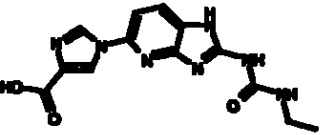
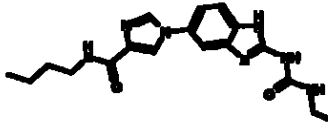
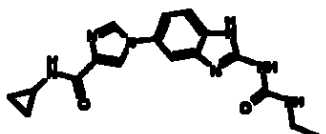
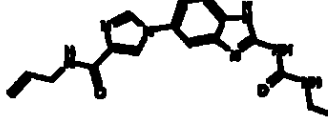
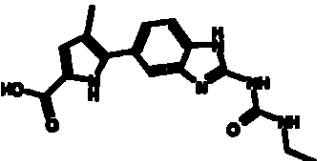
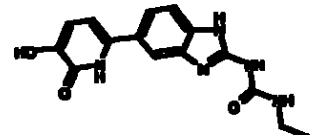
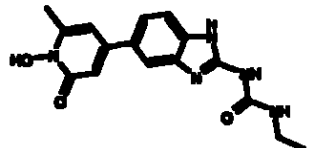
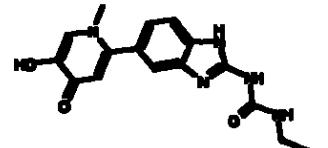
No. Ia-	Structure	No. Ia-	Structure
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	

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

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

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

-28-

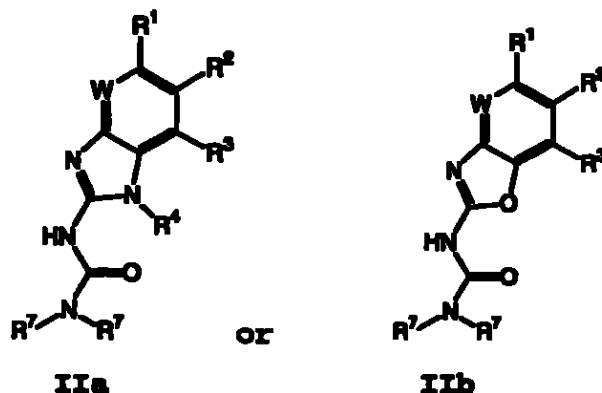
No. Ia-	Structure	No. Ia-	Structure
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	

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

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

-32-

Another embodiment of this invention relates to compounds of formula IIa or IIb



5

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

W is nitrogen or CR⁶;

10 R⁴ is selected from hydrogen, halogen, -CF₃, R⁷, -OR⁷, or -N(R⁷)₂;

R¹ is an aryl or heteroaryl ring, wherein said ring is optionally substituted by up to four R⁹; wherein an R⁹ substituent in the ortho-position of R¹ taken together with R² may form a fused, unsaturated or partially unsaturated, optionally substituted 5-8 membered ring having 0-2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

15 R² and R³ are each independently selected from R⁶, halogen, CN, SR⁶, OR⁶, N(R⁶)₂, NRCO₂R⁶, NRCON(R⁶)₂, CON(R⁶)₂, NRCOR⁶, NRN(R⁶)₂, COR⁶, CO₂R⁶, COCOR⁶, SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, or NRSO₂R⁶; or R² and R³ are taken together to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, optionally substituted 5-8 membered ring containing 0-2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

25 R⁴ is selected from R⁶, CON(R⁶), COR⁶, CO₂R⁶, COCOR⁶, SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, or (CH₂)₇R²;

y is 1-6;

Ar is a five membered heteroaryl, heterocyclyl, or carbocyclyl ring, wherein said ring is optionally substituted by up to three substituents selected from

5 oxo, halogen, CN, NO₂, R⁶, OR⁶, NHR⁶, NHCOR⁶, NHCONHR⁶, COR⁶, CONHR⁶, SO₂R⁶, NHSO₂NHR⁶ or SO₂NHR⁶;

each R⁶ is independently selected from R⁷ or an optionally substituted group selected from alkoxy, hydroxyalkyl, heterocyclyl, heterocyclcylalkyl, aryl, aralkyl,

10 aralkoxy, aryloxyalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkoxy, or heteroaralyloxyalkyl;

each R⁷ is independently selected from hydrogen or an optionally substituted aliphatic group having one to six carbons, or two R⁷ on the same nitrogen taken

15 together with the nitrogen optionally form a four to six member, saturated or unsaturated heterocyclic ring having one to three heteroatoms;

R⁸ is a C₁-C₄ aliphatic group, wherein two R⁸ on adjacent positions of Ar, or an aryl or heteroaryl ring, may be

20 taken together with their intervening atoms to form a three to six membered fused ring;

each R⁹ is independently selected from oxo, halogen, CN, NO₂, T_n(haloalkyl), R⁶, SR⁶, OR⁶, OR⁶, N(R⁶)₂, CON(R⁶)₂, CON(R)COR⁶, COR⁶, CO₂R⁶, CO₂N(R⁶)₂, COCOR⁶, SO₂R⁶,

25 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, or T_nNPO(OR⁷)₂;

each Q is an independently selected C₁-C₃ branched or

30 straight alkyl;

T is selected from -Q- or -Q_m-CH(Q_m-R²)-; and

each m and n are independently selected from zero or one.

-34-

Examples of preferred R^1 include optionally substituted phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, thienyl, pyrimidyl, imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, pyrazol-1-yl, amino-pyrimidinyl, quinolinyl, aminobenzimidazole, and indolyl. Preferred R^2 , if present, on the R^1 aryl or heteroaryl ring of formula IIa or IIb include halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, and $N(R)T_2CO_2R^6$. Examples of such R^2 groups include, but are not limited to, pyrrol-2,5-dione, NR_3 , OR, CO_2H , NO_2 , OH, $NHCOR$, $NHCO_2R$, $NHCH_2CO_2R$, $NH(CH_2)_2NHCO_2R$, CH_3CO_2R , CF_3 , SO_2R , $NHCH(CH_2OH)CO_2H$, $N-SO_2Me$ -piperidinyl, SMe , $NH(CH_2)_2NH_2$, and piperidinyl.

Preferred R^2 and R^3 groups include halogen, CN, CO_2R^6 , OR^6 , and R^6 . Examples of preferred R^3 groups include Br, F, Cl, $COOH$, CN, OMe, methyl, ethyl, t-butyl, CF_3 , OH, and OBn.

Preferred compounds of formulae IIa and IIb include those having one or more, or most preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) R^1 is an optionally substituted aryl or heteroaryl ring;
- (b) R^2 and R^3 are each independently selected from halogen, CN, CO_2R^6 , OR^6 , or R^6 ;
- (c) R^3 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, $N(R)T_2CO_2R^6$, $N(R)T_2NR^6CO_2R^6$, $N(R)T_2N(R^6)_2$, NO_2 , T_2 (haloalkyl), $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , or $SO_2N(R^6)_2$.

More preferred compounds of formula IIa and IIb include those having one or more, or most preferably all, of the features selected from the group consisting of:

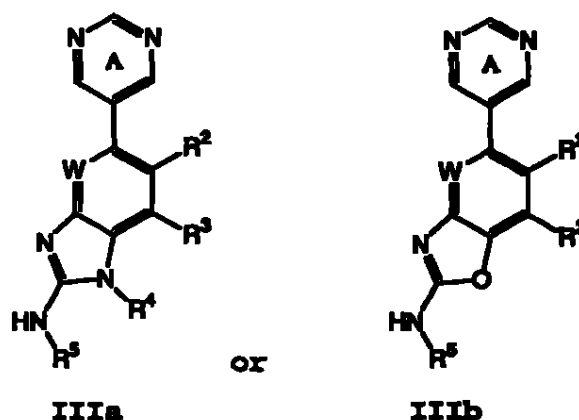
- (a) R^1 is an optionally substituted ring selected from phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl,

-35-

thienyl, pyrimidyl, imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, pyrazol-1-yl, amino-pyrimidinyl, quinoliny, aminobenzimidazole, or indolyl;

- (b) R^2 is hydrogen, alkoxy, aminoalkyl, or halogen;
 5 (c) R^3 is hydrogen, alkoxy, aralkoxy, or halogen;
 (d) R^4 is hydrogen or $(CH_2)_n R^5$; and
 (e) R^5 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, or $N(R)_2CO_2R^6$.

Another embodiment of this invention relates to
 10 compounds of formula IIIa or IIIb:



- 15 or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:
 W is nitrogen or CR^a ;
 R^a is selected from hydrogen, halogen, $-CF_3$, R^7 , $-OR^7$, or $-N(R^7)_2$;
 20 Ring A is optionally substituted with up to three R^8 ;
 wherein when an R^8 substituent is in the ortho-position of Ring A, said R^8 substituent may be taken together with R^3 to form an optionally substituted 5-7 membered ring containing 0-2 ring heteroatoms selected from
 25 nitrogen, oxygen, or sulfur;

-36-

- R^2 and R^3 are each independently selected from R^6 , halogen, 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 , $SO_2N(R^6)_2$, or $NRSO_2R^6$; or R^2 and R^3 are taken together to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, optionally substituted 5-8 membered ring containing 0-2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;
- R^4 is selected from R^6 , $CON(R^6)$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, or $(CH_2)_yR^2$;
- y is 1-6;
- R^5 is selected from 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 , or $SO_2N(R^7)_2$;
- Ar is a five membered heteroaryl, heterocyclyl, or carbocyclyl ring, wherein said ring is optionally substituted by up to three substituents selected from oxo, halogen, CN, NO_2 , R^8 , OR^8 , NHR^8 , $NHCOR^8$, $NHCONHR^8$, COR^8 , $CONHR^8$, SO_2R^8 , $NHSO_2NHR^8$ or SO_2NHR^8 ;
- each R^6 is independently selected from R^7 or an optionally substituted group selected from alkoxy, hydroxyalkyl, heterocyclyl, heterocyclcylalkyl, aryl, aralkyl, aralkoxy, aryloxyalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkoxy, or heteroarayloxyalkyl;
- each R^7 is independently selected from hydrogen or an optionally substituted aliphatic group having one to six carbons, or two R^7 on the same nitrogen taken together with the nitrogen optionally form a four to six member, saturated or unsaturated heterocyclic ring having one to three heteroatoms;
- R^8 is a C_1 - C_4 aliphatic group, wherein two R^8 on adjacent positions of Ar, or an aryl or heteroaryl ring, may be

-37-

taken together with their intervening atoms to form a three to six membered fused ring;

each R^9 is independently selected from oxo, halogen, CN, NO_2 , $T_n(\text{haloalkyl})$, R^6 , SR^6 , OR^6 , OR^8 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$,

- 5 $CON(R)COR^6$, COR^6 , CO_2R^6 , $CO_2N(R^6)_2$, $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nCON(R^6)_2$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCON(R^6)_2$, $N(R)T_nCOR^6$, $N(R)T_nNRCOR^6$, $N(R)T_nSO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nSO_2R^6$, $T_nPO(OR^7)_2$, $T_nOPO(OR^7)_2$, $T_nSP(OR^7)_2$, $T_nPO(OR^7)_2$, or $T_nNPO(OR^7)_2$;

- 10 each Q is an independently selected C_1 - C_3 branched or straight alkyl;

T is selected from $-Q-$ or $-Q_n-CH(Q_n-R^2)-$;

each m and n are independently selected from zero or one; and R^{10} is selected from R^7 or Ar.

- 15 Preferred R^9 , if present, on Ring A of formulae IIIa and IIIb include halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, and $N(R)T_nCO_2R^6$.

Examples of such R^9 groups include, but are not limited to, pyrrol-2,5-dione, NR_2 , OR, CO_2H , NO_2 , OH, $NHCOR$,

- 20 $NHCO_2R$, $NHCH_2CO_2R$, $NH(CH_2)_3NHCO_2R$, CH_2CO_2R , CF_3 , SO_2R , $NHCH(CH_2OH)CO_2H$, N-SO₂Me-piperidinyl, SMe, $NH(CH_2)_3NH_2$, and piperidinyl.

Preferred R^2 and R^3 groups include halogen, CN, CO_2R^6 , OR^6 , and R^6 . Examples of preferred R^3 groups

- 25 include Br, F, Cl, COOH, CN, OMe, methyl, ethyl, t-butyl, CF_3 , OH, and OBn.

Examples of preferred R^5 include $CO_2(\text{aliphatic})$, $C(=NH)-NH_2$, and $CON(R^7)_2$ such as $CO(\text{piperidin-1-yl})$, CONH₂, CONHMe, CONH(cyclopropyl), CONH(isopropyl),

- 30 CONH(propyl), CONH(pyrrolidinyl), CO_2Et , and CO_2Me .

Preferred compounds of formulae IIIa and IIIb include those having one or more, or most preferably all, of the features selected from the group consisting of:

-38-

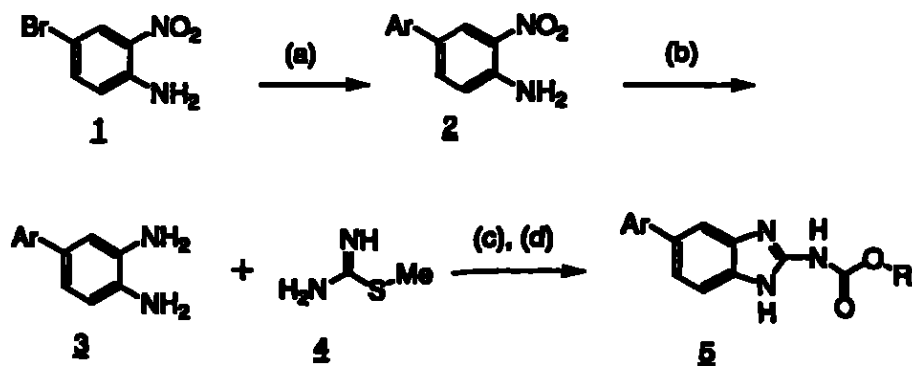
- (a) R^2 and R^3 are each independently selected from halogen, CN, CO_2R^6 , OR^6 , or R^6 ;
- (b) R^5 is CO_2R , COAr , COR , $\text{CON}(R^7)_2$, Ar , $(\text{CH}_2)_y\text{CO}_2R$, or $(\text{CH}_2)_y\text{N}(R^7)_2$; and
- 5 (c) R^9 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $\text{N}(R^6)_2$, $\text{CON}(R^6)_2$, CO_2R^6 , $\text{CON}(R)\text{COR}^6$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{CO}_2R^6$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{NRCO}_2R^6$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{N}(R^6)_2$, NO_2 , $\text{T}_n(\text{haloalkyl})$, $\text{CO}_2\text{N}(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , or $\text{SO}_2\text{N}(R^6)_2$.

More preferred compounds of formula IIIa and
 10 IIIb include those having one or more, or most preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) R^2 is hydrogen, alkoxy, aminoalkyl, or halogen;
- (b) R^3 is hydrogen, alkoxy, aralkoxy, or halogen;
- 15 (c) R^4 is hydrogen or $(\text{CH}_2)_yR^2$;
- (d) R^5 is $\text{CON}(R^7)_2$, Ar , $(\text{CH}_2)_y\text{CO}_2R$, or $(\text{CH}_2)_y\text{N}(R^7)_2$; and
- (e) R^9 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $\text{N}(R^6)_2$, $\text{CON}(R^6)_2$, CO_2R^6 , $\text{CON}(R)\text{COR}^6$, or $\text{N}(R)\text{T}_n\text{CO}_2R^6$.

The compounds of this invention may be prepared
 20 in general by methods known to those skilled in the art for analogous compounds, as illustrated by the general Schemes I through VII shown below. The details of the conditions used for preparing these compounds are set forth in the Examples.

25

Scheme I

-39-

Reagents and conditions: (a) Ar-boronic acid, PdCl₂(dppf), K₃PO₄, DMF, 95°C, 18 hours; (b) 40 psi H₂, 10% Pd/C, EtOAc; (c) ROCOCl, NaOH, H₂O, 0°C; (d) p-TsOH, ROH, reflux, 1
5 hour.

The compounds 2 are prepared by treating a solution of 4-bromo-2-nitroaniline (1) in DMF with an arylboronic acid (1.2 equivalents), potassium phosphate
10 (1.3 equivalents), and dichloro-(diphenylphosphinoferrocene)palladium (0.1 equivalent). The resulting mixture is heated at 95°C for 18 hours then cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate. The crude product is isolated by aqueous work-
15 up then concentrated in vacuo. The concentrate is purified by silica gel chromatography to afford 2. A wide variety of substitutions on the aryl ring are amenable to this reaction. Examples of suitable substituted and unsubstituted aryl groups include, but
20 are not limited to, those set forth in Table 1 above.

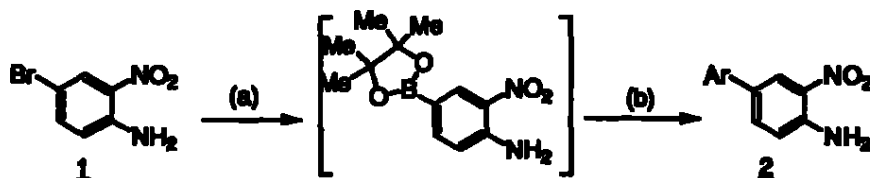
Compound 3 is prepared by treating a solution of 2 in ethyl acetate with 10% palladium on carbon (0.1g/mmol) and the resulting suspension hydrogenated at 40 psi while shaking at ambient temperature for 2 hours.
25 The catalyst is removed by filtration and the filtrate concentrated in vacuo to afford 3.

Compounds of formula 5 are prepared by first preparing a solution of 2-methyl-2-thiopseudourea (4, 1 equivalent) and alkylchloroformate (2 equivalents) in
30 water at 0°C. To this solution is added 25% aqueous sodium hydroxide in a dropwise fashion over 1 hour until the pH stabilized at 8. Acetic acid is then added to achieve pH 5 then sodium acetate trihydrate (1 equivalent) and a solution of 3 (1 equivalent) in ROH are

-40-

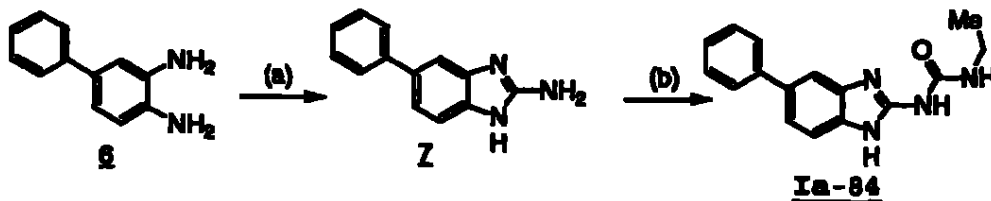
added. *p*-Toluenesulfonic acid (catalytic amount) is added and the resulting mixture heated at reflux for 1 hour. The reaction mixture is then cooled to ambient temperature and diluted with ethyl acetate. After
5 aqueous work-up, the crude product is purified by preparative HPLC to afford 5.

-41-

Scheme II

- 5 Reagents and conditions: (a) bis(pinacolato)diboron, KOAc, PdCl₂(dppf), DMSO, 80°C; (b) ArBr, K₃PO₄, PdCl₂(dppf), DMSO, 95°C;

Scheme II above shows an alternative method for
 10 preparing compound 2. Starting material 1 (1 equivalent) is combined with bis(pinacolato)diboron (1.2 equivalents), PdCl₂(dppf) (0.1 equivalent), and KOAc (3 equivalents) in DMSO, and the resulting mixture is heated at 80°C for 18 hours. The reaction mixture is cooled to
 15 ambient temperature then the aryl bromide (1.1 equivalents) is added followed by the further addition of K₃PO₄ (3 equivalents) and PdCl₂(dppf) (0.1 equivalent). The resulting mixture is heated at 95°C for another 72 hours then allowed to cool to room temperature.
 20 Purification by chromatography affords compound 2.

Scheme III

25

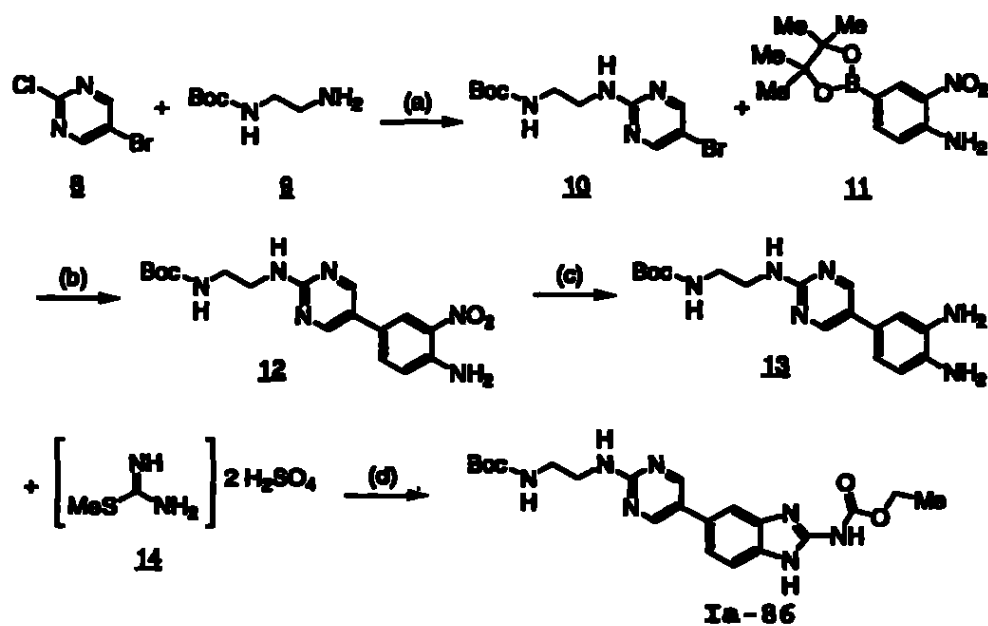
Reagents and conditions: (a) BrCN, THF, MeOH, water, room temperature; (b) EtNCO, THF, reflux.

Using the preparation of compound number Ia-84
 30 to illustrate, Scheme III above shows the general method

-42-

used for preparing compounds of formula IIa. Starting material 6 is prepared according to the method described in Scheme I at steps (a) and (b). Compound 7 is prepared by treating 6 with cyanogen bromide in acetonitrile at room temperature over night. Aqueous work-up affords 7. Compound Ia-84 is prepared from 7 by treating with ethyl isocyanate in THF at reflux over night. The crude product is purified by preparative chromatography to afford Ia-84.

10

Scheme IV

15 Reagents and conditions: (a) EtOH, 80°C, 4 hours; (b) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, K_3PO_4 , 95°C, 48 hours; (c) Pd/C , H_2 , 50 psi, 6 hours; (d) 2-methyl-2-thiopseudourea (14), EtOCOCN , 80°C, 18 hours.

20

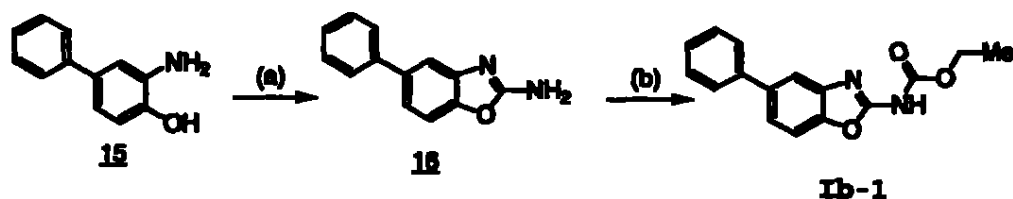
Using the preparation of compound number Ia-86 to illustrate, Scheme IV above shows a general method that may be used for preparing compounds of formula IIIa. Compound 10 is prepared from 5-bromo-2-chloropyrimidine (8) and N-Boc-ethylenediamine (9) by heating a mixture of

-43-

8 and 9 in ethanol at 80°C for 4 hours. Compound 12 is prepared from 10 and 11 according to the method described in Scheme II. Compound 12 is used to prepare Ia-86 via steps (c) and (d) according to steps (b) and (c) of

5 Scheme I.

Scheme V



10

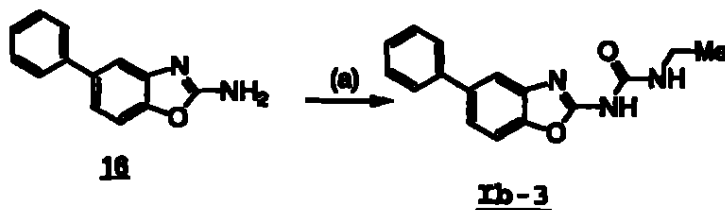
Reagents and conditions: (a) BrCN, THF, MeOH, water, room temperature; (b) EtOCOCl, pyridine.

Using the preparation of compound number Ib-1 to illustrate, Scheme V above shows a general method that may be used for preparing compounds of formula Ib.

Compound 16 is prepared from 15 according to the method described in Scheme III, step (a). Compound Ib-1 is prepared by treating 16 with ethylchloroformate in

20 pyridine.

Scheme VI



25

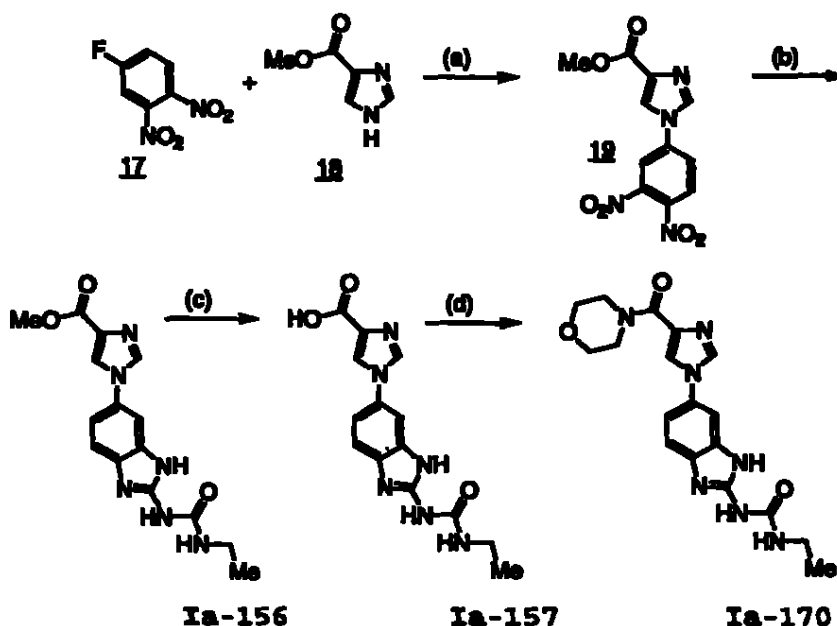
Reagents and conditions: (a) (b) EtNCO, THF, reflux.

Using the preparation of compound number Ib-3 to illustrate, Scheme VI above shows a general method that may be used for preparing compounds of formula Ib.

30

-44-

Compound 16 is treated ethyl isocyanate in THF at reflux according to Scheme III step, (b) to afford Ib-3.

Scheme VII

Reagents and conditions: (a) NaH, THF, 0°C; (b) H₂ (45 psi), Pd-C, MeOH; (c) BrCN, MeCN, MeOH, room temperature; (d) 1. EtNCO, DMSO, 80°C, 11 NH₃, MeOH, 80°C.

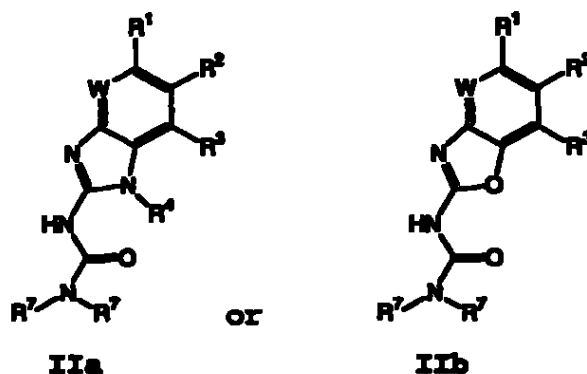
- 10 Scheme VII above shows a general method for preparing compounds of this invention wherein R¹ is imidazol-1-yl. In step (a), dinitrofluorobenzene (17) is combined with methyl 4-imidazolecarboxylate (18) in THF and treated with sodium hydride at 0°C. After 3 hours,
- 15 the reaction mixture is diluted with toluene and acidified with HCl. The phases are separated and the aqueous phase washed with toluene, cooled to 0°C, and basified with conc. NH₄OH. Ethyl acetate is added and the resulting mixture stirred until all solids dissolved.
- 20 The phases are separated and the organic phase washed with brine, dried over Na₂SO₄, then filtered and the filtrate concentrated *in vacuo*. The mixture of regioisomers are separated and purified via flash

-46-

chromatography (silica gel, 5%-->20% ethanol/ethyl acetate gradient) to afford the desired adduct 19 as an off-white solid.

Compound 19 is used to prepare compounds
5 Ia-156, Ia-157, and Ia-170 in a manner substantially similar to the methods described above for Scheme III.

A preferred embodiment of this invention relates to a method of treating a bacterial infection in a mammal in need thereof, comprising the step of
10 administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound having the formula IIa or IIb:



15

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

W is nitrogen or CR^a;

R^a is selected from hydrogen, halogen, -CF₃, R⁷, -OR⁷, or
20 -N(R⁷)₂;

R¹ is an aryl or heteroaryl ring, wherein said ring is optionally substituted by up to four R⁹; wherein an R⁹ substituent in the ortho-position of R¹ taken together with R² may form a fused, unsaturated or partially
25 unsaturated, optionally substituted 5-8 membered ring having 0-2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

-47-

- R^2 and R^3 are each independently selected from R^6 , halogen, CN, SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $NR(CO_2R^6)$, $NRCON(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, $NRCOR^6$, $NRN(R^6)_2$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, or $NRSO_2R^6$; or R^2 and R^3 are taken together to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, optionally substituted 5-8 membered ring containing 0-2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;
- R^4 is selected from R^6 , $CON(R^6)$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, or $(CH_2)_yR^2$;
- y is 1-6;
- Ar is a five membered heteroaryl, heterocyclyl, or carbocyclyl ring, wherein said ring is optionally substituted by up to three substituents selected from oxo, halogen, CN, NO_2 , R^8 , OR^8 , NHR^8 , $NHCOR^8$, $NHCONHR^8$, COR^8 , $CONHR^8$, SO_2R^8 , $NHSO_2NHR^8$ or SO_2NHR^8 ;
- each R^6 is independently selected from R^7 or an optionally substituted group selected from alkoxy, hydroxyalkyl, heterocyclyl, heterocyclcylalkyl, aryl, aralkyl, aralkoxy, aryloxyalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkoxy, or heteroarayloxyalkyl;
- each R^7 is independently selected from hydrogen or an optionally substituted aliphatic group having one to six carbons, or two R^7 on the same nitrogen taken together with the nitrogen optionally form a four to six member, saturated or unsaturated heterocyclic ring having one to three heteroatoms;
- R^8 is a C_1 - C_4 aliphatic group, wherein two R^8 on adjacent positions of Ar, or an aryl or heteroaryl ring, may be taken together with their intervening atoms to form a three to six membered fused ring;
- each R^9 is independently selected from oxo, halogen, CN, NO_2 , $T_n(\text{haloalkyl})$, R^6 , SR^6 , OR^6 , OR^8 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$,

-48-

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,
 5 T_nSP(OR⁷)₂, T_nPO(OR⁷)₂, or T_nNPO(OR⁷)₂;

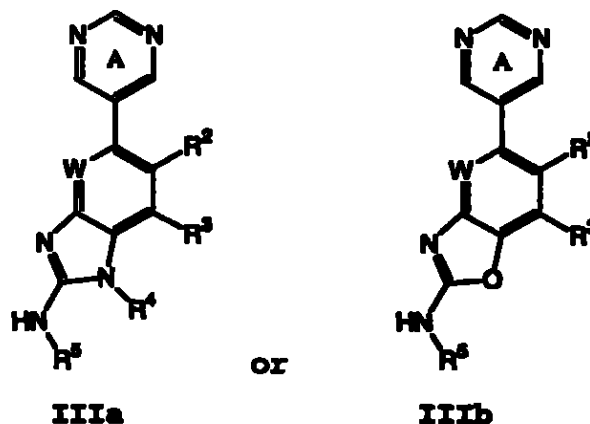
each Q is an independently selected C₁-C₃ branched or
 straight alkyl;

T is selected from -Q- or -Q_m-CH(Q_n-R³)-; and

each m and n are independently selected from zero or one.

10 Another preferred embodiment of this invention
 relates to a method of treating a bacterial infection in
 a mammal in need thereof, comprising the step of
 administering to said mammal a therapeutically effective
 amount of a compound of formula IIIa or IIIb:

15



or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug
 20 thereof, wherein:

W is nitrogen or CR^a;

R^a is selected from hydrogen, halogen, -CF₃, R⁷, -OR⁷, or
 -N(R⁷)₂;

Ring A is optionally substituted with up to three R⁹;

25 wherein when an R⁹ substituent is in the ortho-position
 of Ring A, said R⁹ substituent may be taken together

-49-

with R^2 to form an optionally substituted 5-7 membered ring containing 0-2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

R^2 and R^3 are each independently selected from R^6 ,

- 5 halogen, CN, SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $NRCO_2R^6$, $NRCO_2N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, $NRCOR^6$, $NRN(R^6)_2$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, or $NRSO_2R^6$; or R^2 and R^3 are taken together to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, optionally substituted 5-8 membered ring containing 0-2
10 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

R^4 is selected from R^6 , $CON(R^6)$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, or $(CH_2)_yR^2$;

y is 1-6;

- 15 R^5 is selected from 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 , or $SO_2N(R^7)_2$;

Ar is a five membered heteroaryl, heterocyclyl, or carbocyclyl ring, wherein said ring is optionally

- 20 substituted by up to three substituents selected from oxo, halogen, CN, NO_2 , R^8 , OR^8 , NHR^8 , $NHCOR^8$, $NHCONHR^8$, COR^8 , $CONHR^8$, SO_2R^8 , $NHSO_2NHR^8$ or SO_2NHR^8 ;

each R^6 is independently selected from R^7 or an optionally substituted group selected from alkoxy, hydroxyalkyl,

- 25 heterocyclyl, heterocyclcylalkyl, aryl, aralkyl, aralkoxy, aryloxyalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkoxy, or heteroarayloxyalkyl;

each R^7 is independently selected from hydrogen or an optionally substituted aliphatic group having one to

- 30 six carbons, or two R^7 on the same nitrogen taken together with the nitrogen optionally form a four to six member, saturated or unsaturated heterocyclic ring having one to three heteroatoms;

-50-

R^8 is a C_1 - C_4 aliphatic group, wherein two R^8 on adjacent positions of Ar, or an aryl or heteroaryl ring, may be taken together with their intervening atoms to form a three to six membered fused ring;

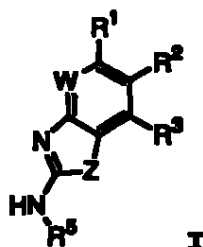
- 5 each R^9 is independently selected from oxo, halogen, CN, NO_2 , $T_n(\text{haloalkyl})$, R^6 , SR^6 , OR^6 , OR^8 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, $CON(R)COR^6$, COR^6 , CO_2R^6 , $CO_2N(R^6)_2$, $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nCON(R^6)_2$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCON(R^6)_2$, $N(R)T_nCOR^6$, $N(R)T_nNRCOR^6$,
 10 $N(R)T_nSO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nSO_2R^6$, $T_nPO(OR^7)_2$, $T_nOPO(OR^7)_2$, $T_nSP(OR^7)_2$, $T_nPO(OR^7)_2$, or $T_nNPO(OR^7)_2$;

each Q is an independently selected C_1 - C_3 branched or straight alkyl;

T is selected from $-Q-$ or $-Q_n-CH(Q_n-R^2)-$;

- 15 each m and n are independently selected from zero or one; and R^{10} is selected from R^7 or Ar.

According to another embodiment, the invention provides a method of decreasing bacterial quantity in a biological sample. This method comprises the step of
 20 contacting said biological sample with a compound of formula I:



- 25 or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

Z is O or $N-R^4$;

W is nitrogen or CR^6 ;

-51-

- R^a is selected from hydrogen, halogen, $-CF_3$, R^7 , $-OR^7$, or $-N(R^7)_2$;
- R^1 is an aryl or heteroaryl ring, wherein said ring is optionally substituted by up to four R^9 ; wherein an R^9 substituent in the ortho-position of R^1 taken together with R^2 may form a fused, unsaturated or partially unsaturated, optionally substituted 5-8 membered ring having 0-2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;
- 10 R^2 and R^3 are each independently selected from R^6 , halogen, 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 , $SO_2N(R^6)_2$, or $NRSO_2R^6$; or R^2 and R^3 are taken together to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 15 optionally substituted 5-8 membered ring containing 0-2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;
- R^4 is selected from R^6 , $CON(R^6)$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, or $(CH_2)_yR^2$;
- 20 y is 1-6;
- R^5 is selected from 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 , or $SO_2N(R^7)_2$;
- Ar is a five membered heteroaryl, heterocyclyl, or 25 carbocyclyl ring, wherein said ring is optionally substituted by up to three substituents selected from oxo, halogen, CN, NO_2 , R^8 , OR^8 , NHR^8 , $NHCOR^8$, $NHCONHR^8$, COR^8 , $CONHR^8$, SO_2R^8 , $NHSO_2NHR^8$ or SO_2NHR^8 ;
- each R^6 is independently selected from R^7 or an optionally 30 substituted group selected from alkoxy, hydroxyalkyl, heterocyclyl, heterocyclcylalkyl, aryl, aralkyl, aralkoxy, aryloxyalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkoxy, or heteroaryloxyalkyl;

-52-

each R^7 is independently selected from hydrogen or an optionally substituted aliphatic group having one to six carbons, or two R^7 on the same nitrogen taken together with the nitrogen optionally form a four to six member, saturated or unsaturated heterocyclic ring having one to three heteroatoms;

R^8 is a C_1 - C_4 aliphatic group, wherein two R^8 on adjacent positions of Ar, or an aryl or heteroaryl ring, may be taken together with their intervening atoms to form a three to six membered fused ring;

each R^9 is independently selected from oxo, halogen, CN, NO_2 , T_2 (haloalkyl), 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 , $SO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_2CO_2R^6$, $N(R)T_2CON(R^6)_2$, $N(R)T_2N(R^6)_2$, $N(R)T_2NRCO_2R^6$, $N(R)T_2NRCON(R^6)_2$, $N(R)T_2COR^6$, $N(R)T_2NRCOR^6$, $N(R)T_2SO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_2SO_2R^6$, $T_2PO(OR^7)_2$, $T_2OPO(OR^7)_2$, $T_2SP(OR^7)_2$, $T_2PO(OR^7)_2$, or $T_2NPO(OR^7)_2$;

each Q is an independently selected C_1 - C_3 branched or straight alkyl;

T is selected from $-Q-$ or $-Q_n-CH(Q_n-R^2)-$;

each m and n are independently selected from zero or one; and R^{10} is selected from R^7 or Ar.

The term "biological sample", as used herein, includes cell cultures or extracts thereof; biopsied material obtained from a mammal or extracts thereof; and blood, saliva, urine, feces, semen, tears, or other body fluids or extracts thereof. The term "biological sample" also includes living organisms, in which case "contacting a compound of this invention with a biological sample" is synonymous with the term "administering said compound (or composition comprising said compound) to a mammal."

A preferred embodiment comprises contacting said biological sample with a compound of formula Ia, Ib,

-53-

IIa, IIb, IIIa, IIb, or a compound listed in either of Tables 1 and 2. Pharmaceutical compositions useful for such methods are described below.

The compounds of this invention are potent
5 inhibitors of gyrase as determined by enzymatic assay. These compounds have also been shown to have antimicrobial activity in an antimicrobial susceptibility assay. The details of the conditions used for both the enzymatic and the antimicrobial susceptibility assays are
10 set forth in the Examples below.

The gyrase inhibitors of this invention, or pharmaceutical salts thereof, may be formulated into pharmaceutical compositions for administration to animals or humans. These pharmaceutical compositions effective
15 to treat or prevent a bacterial infection which comprise the gyrase inhibitor in an amount sufficient to measurably decrease bacterial quantity and a pharmaceutically acceptable carrier, are another embodiment of the present invention. The term
20 "measurably decrease bacterial quantity", as used herein means a measurable change in the number of bacteria between a sample containing said inhibitor and a sample containing only bacteria.

Agents which increase the susceptibility of
25 bacterial organisms to antibiotics are known. For example, United States patent 5,523,288, United States patent 5,783,561 and United States patent 6,140,306 describe methods of using bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) for increasing antibiotic
30 susceptibility of gram-positive and gram-negative bacteria. Agents that increase the permeability of the outer membrane of bacterial organisms have been described by Vaara, M. in *Microbiological Reviews* (1992) pp. 395-411, and the sensitization of gram-negative bacteria has

-54-

been described by Tsubery, H., et al, in *J. Med. Chem.*
(2000) pp. 3085-3092.

Another preferred embodiment of this invention relates to a method, as described above, of treating a
5 bacterial infection in a mammal in need thereof, but further comprising the step of administering to said mammal an agent which increases the susceptibility of bacterial organisms to antibiotics.

According to another preferred embodiment, the
10 invention provides a method, as described above, of decreasing bacterial quantity in a biological sample, but further comprising the step of contacting said biological sample with an agent which increases the susceptibility of bacterial organisms to antibiotics.

15 The pharmaceutical compositions and methods of this invention will be useful generally for controlling bacterial infections *in vivo*. Examples of bacterial organisms that may be controlled by the compositions and methods of this invention include, but are not limited to
20 the following organisms: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyrogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* *sps.* *Proteus* *sps.* *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Serratia marcesens*, *Staphylococcus aureus*, *Coag. Neg.*
25 *Staph.*, *Haemophilus influenzae*, *Bacillus anthracis*, *Mycoplasma pneumoniae*, and *Staphylococcus epidermitidis*. The compositions and methods will therefore be useful for controlling, treating or reducing the advancement, severity or effects of nosocomial or non-nosocomial
30 infections. Examples of nosocomial uses include, but are not limited to, urinary tract infections, pneumonia, surgical wound infections, and bacteremia. Examples of non-nosocomial uses include but are not limited t

-55-

urinary tract infections, pneumonia, prostatitis, skin and soft tissue infections, intra-abdominal infections, and therapy for febrile neutropenic patients.

In addition to the compounds of this invention, 5 pharmaceutically acceptable derivatives or prodrugs of the compounds of this invention may also be employed in compositions to treat or prevent the above-identified disorders.

A "pharmaceutically acceptable derivative or 10 prodrug" means any pharmaceutically acceptable salt, ester, salt of an ester or other derivative of a compound of this invention which, upon administration to a recipient, is capable of providing, either directly or indirectly, a compound of this invention or an 15 inhibitorily active metabolite or residue thereof. Particularly favored derivatives or prodrugs are those that increase the bioavailability of the compounds of this invention when such compounds are administered to a mammal (e.g., by allowing an orally administered compound 20 to be more readily absorbed into the blood) or which enhance delivery of the parent compound to a biological compartment (e.g., the brain or lymphatic system) relative to the parent species.

Pharmaceutically acceptable prodrugs of the 25 compounds of this invention include, without limitation, esters, amino acid esters, phosphate esters, metal salts and sulfonate esters.

Pharmaceutically acceptable salts of the 30 compounds of this invention include those derived from pharmaceutically acceptable inorganic and organic acids and bases. Examples of suitable acid salts include acetate, adipate, alginate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, citrate,

-56-

camphorate, camphorsulfonate, cyclopentanepropionate, digluconate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, formate, fumarate, glucoheptanoate, glycerophosphate, glycolate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, lactate, maleate, malonate, methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, nitrate, palmoate, pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, phosphate, picrate, pivalate, propionate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, thiocyanate, tosylate and undecanoate. Other acids, such as oxalic, while not in themselves pharmaceutically acceptable, may be employed in the preparation of salts useful as intermediates in obtaining the compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable acid addition salts.

Salts derived from appropriate bases include alkali metal (e.g., sodium and potassium), alkaline earth metal (e.g., magnesium), ammonium and $N^+(C_{1-4} \text{ alkyl})_4$ salts. This invention also envisions the quaternization of any basic nitrogen-containing groups of the compounds disclosed herein. Water or oil-soluble or dispersible products may be obtained by such quaternization.

Pharmaceutical compositions of this invention comprise a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier. Such compositions may optionally comprise an additional therapeutic agent. Such agents include, but are not limited to, an antibiotic, an anti-inflammatory agent, a matrix metalloprotease inhibitor, a lipoxxygenase inhibitor, a cytokine antagonist, an immunosuppressant, an anti-cancer agent, an anti-viral agent, a cytokine, a growth factor, an immunomodulator, a prostaglandin or an anti-vascular hyperproliferation compound.

-57-

The term "pharmaceutically acceptable carrier" refers to a non-toxic carrier that may be administered to a patient, together with a compound of this invention, and which does not destroy the pharmacological activity thereof.

Pharmaceutically acceptable carriers that may be used in the pharmaceutical compositions of this invention include, but are not limited to, ion exchangers, alumina, aluminum stearate, lecithin, serum proteins, such as human serum albumin, buffer substances such as phosphates, glycine, sorbic acid, potassium sorbate, partial glyceride mixtures of saturated vegetable fatty acids, water, salts or electrolytes, such as protamine sulfate, disodium hydrogen phosphate, potassium hydrogen phosphate, sodium chloride, zinc salts, colloidal silica, magnesium trisilicate, polyvinyl pyrrolidone, cellulose-based substances, polyethylene glycol, sodium carboxymethylcellulose, polyacrylates, waxes, polyethylene-polyoxypropylene-block polymers, wool fat and self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) such as α -tocopherol, polyethyleneglycol 1000 succinate, or other similar polymeric delivery matrices.

The term "pharmaceutically effective amount" refers to an amount effective in treating or ameliorating a bacterial infection in a patient. The term "prophylactically effective amount" refers to an amount effective in preventing or substantially lessening a bacterial infection in a patient.

Depending upon the particular condition, or disease state, to be treated or prevented, additional therapeutic agents, which are normally administered to treat or prevent that condition, may be administered together with the inhibitors of this invention. Such

-58-

therapeutic agents include, but are not limited to, an antibiotic, an anti-inflammatory agent, a matrix metalloprotease inhibitor, a lipoxxygenase inhibitor, a cytokine antagonist, an immunosuppressant, an anti-cancer agent, an anti-viral agent, a cytokine, a growth factor, an immunomodulator, a prostaglandin or an anti-vascular hyperproliferation compound.

The compounds of this invention may be employed in a conventional manner for controlling bacterial infections levels in vivo and for treating diseases or reducing the advancement or severity of effects which are mediated by bacteria. Such methods of treatment, their dosage levels and requirements may be selected by those of ordinary skill in the art from available methods and techniques.

For example, a compound of this invention may be combined with a pharmaceutically acceptable adjuvant for administration to a patient suffering from a bacterial infection or disease in a pharmaceutically acceptable manner and in an amount effective to lessen the severity of that infection or disease.

Alternatively, the compounds of this invention may be used in compositions and methods for treating or protecting individuals against bacterial infections or diseases over extended periods of time. The compounds may be employed in such compositions either alone or together with other compounds of this invention in a manner consistent with the conventional utilization of enzyme inhibitors in pharmaceutical compositions. For example, a compound of this invention may be combined with pharmaceutically acceptable adjuvants conventionally employed in vaccines and administered in prophylactically

-59-

effective amounts to protect individuals over an extended period of time against bacterial infections or diseases.

The compounds of formula I may also be co-administered with other antibiotics to increase the effect of therapy or prophylaxis against various bacterial infections. When the compounds of this invention are administered in combination therapies with other agents, they may be administered sequentially or concurrently to the patient. Alternatively, pharmaceutical or prophylactic compositions according to this invention comprise a combination of a compound of formula I and another therapeutic or prophylactic agent.

The additional therapeutic agents described above may be administered separately, as part of a multiple dosage regimen, from the inhibitor-containing composition. Alternatively, these agents may be part of a single dosage form, mixed together with the inhibitor in a single composition.

The pharmaceutical compositions of this invention may be administered orally, parenterally, by inhalation spray, topically, rectally, nasally, buccally, vaginally or via an implanted reservoir. The pharmaceutical compositions of this invention may contain any conventional non-toxic pharmaceutically-acceptable carriers, adjuvants or vehicles. In some cases, the pH of the formulation may be adjusted with pharmaceutically acceptable acids, bases or buffers to enhance the stability of the formulated compound or its delivery form. The term parenteral as used herein includes subcutaneous, intracutaneous, intravenous, intramuscular, intra-articular, intrasynovial, intrasternal, intrathecal, intralesional and intracranial injection or infusion techniques.

-60-

The pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable preparation, for example, as a sterile injectable aqueous or oleaginous suspension. This suspension may be formulated according to techniques known in the art using suitable dispersing or wetting agents (such as, for example, Tween 80) and suspending agents. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example, as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are mannitol, water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose, any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or diglycerides. Fatty acids, such as oleic acid and its glyceride derivatives are useful in the preparation of injectables, as are natural pharmaceutically-acceptable oils, such as olive oil or castor oil, especially in their polyoxyethylated versions. These oil solutions or suspensions may also contain a long-chain alcohol diluent or dispersant, such as those described in Pharmacopeia Helvetica, or a similar alcohol.

The pharmaceutical compositions of this invention may be orally administered in any orally acceptable dosage form including, but not limited to, capsules, tablets, and aqueous suspensions and solutions. In the case of tablets for oral use, carriers which are commonly used include lactose and corn starch. Lubricating agents, such as magnesium stearate, are also typically added. For oral administration in a capsule form, useful diluents include lactose and dried corn

184

-61-

starch. When aqueous suspensions and solutions and propylene glycol are administered orally, the active ingredient is combined with emulsifying and suspending agents. If desired, certain sweetening and/or flavoring
5 and/or coloring agents may be added.

The pharmaceutical compositions of this invention may also be administered in the form of suppositories for rectal administration. These compositions can be prepared by mixing a compound of this
10 invention with a suitable non-irritating excipient which is solid at room temperature but liquid at the rectal temperature and therefore will melt in the rectum to release the active components. Such materials include, but are not limited to, cocoa butter, beeswax and
15 polyethylene glycols.

Topical administration of the pharmaceutical compositions of this invention is especially useful when the desired treatment involves areas or organs readily accessible by topical application. For application
20 topically to the skin, the pharmaceutical composition should be formulated with a suitable ointment containing the active components suspended or dissolved in a carrier. Carriers for topical administration of the compounds of this invention include, but are not limited
25 to, mineral oil, liquid petroleum, white petroleum, propylene glycol, polyoxyethylene polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, the pharmaceutical composition can be formulated with a suitable lotion or cream containing the active compound
30 suspended or dissolved in a carrier. Suitable carriers include, but are not limited to, mineral oil, sorbitan monostearate, polysorbate 60, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water. The

-62-

pharmaceutical compositions of this invention may also be topically applied to the lower intestinal tract by rectal suppository formulation or in a suitable enema formulation. Topically-administered transdermal patches
5 are also included in this invention.

The pharmaceutical compositions of this invention may be administered by nasal aerosol or inhalation. Such compositions are prepared according to techniques well-known in the art of pharmaceutical
10 formulation and may be prepared as solutions in saline, employing benzyl alcohol or other suitable preservatives, absorption promoters to enhance bioavailability, fluorocarbons, and/or other solubilizing or dispersing agents known in the art.

15 Dosage levels of between about 0.01 and about 100 mg/kg body weight per day, preferably between 0.5 and about 75 mg/kg body weight per day and most preferably between about 1 and 50 mg/kg body weight per day of the active ingredient compound are useful in a monotherapy
20 for the prevention and treatment of bacterial infections caused by bacteria such as *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* *sps.* *Proteus* *sps.* *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*,
25 *Serratia marcescens*, *S. aureus*, and Coag. Neg. Staph.

Typically, the pharmaceutical compositions of this invention will be administered from about 1 to 5 times per day or alternatively, as a continuous infusion. Or, alternatively, the compositions of the present
30 invention may be administered in a pulsatile formulaion. Such administration can be used as a chronic r acute therapy. The amount of active ingredient that may be combined with the carrier materials to produce a single

-63-

dosage form will vary depending upon the host treated and the particular mode of administration. A typical preparation will contain from about 5% to about 95% active compound (w/w). Preferably, such preparations
5 contain from about 20% to about 80% active compound.

When the compositions of this invention comprise a combination of a compound of formula I and one or more additional therapeutic or prophylactic agents, both the compound and the additional agent should be
10 present at dosage levels of between about 10% to 80% of the dosage normally administered in a monotherapy regime.

Upon improvement of a patient's condition, a maintenance dose of a compound, composition or combination of this invention may be administered, if
15 necessary. Subsequently, the dosage or frequency of administration, or both, may be reduced, as a function of the symptoms, to a level at which the improved condition is retained when the symptoms have been alleviated to the desired level, treatment should cease. Patients may,
20 however, require intermittent treatment on a long-term basis upon any recurrence or disease symptoms.

As the skilled artisan will appreciate, lower or higher doses than those recited above may be required. Specific dosage and treatment regimens for any particular
25 patient will depend upon a variety of factors, including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health status, sex, diet, time of administration, rate of excretion, drug combination, the severity and course of the disease, and the patient's
30 disposition to the disease and the judgment of the treating physician.

According to another embodiment, the invention provides methods for treating or preventing a bacterial

-64-

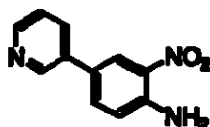
infection, or disease state, comprising the step of administering to a patient any compound, pharmaceutical composition, or combination described herein. The term "patient", as used herein, means an animal, preferably a mammal, and most preferably a human.

The compounds of this invention are also useful as commercial reagents which effectively bind to the gyrase B enzyme. As commercial reagents, the compounds of this invention, and their derivatives, may be used to block gyrase B activity in biochemical or cellular assays for bacterial gyrase B or its homologs or may be derivatized to bind to a stable resin as a tethered substrate for affinity chromatography applications. These and other uses which characterize commercial gyrase B inhibitors will be evident to those of ordinary skill in the art.

In order that this invention be more fully understood, the following examples are set forth. These examples are for the purpose of illustration only and are not to be construed as limiting the scope of the invention in any way.

EXAMPLES

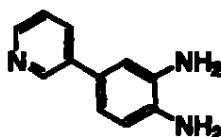
Example 1

2

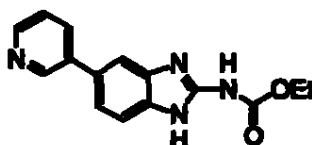
4-(Pyridin-3-yl)-2-nitroaniline (2): To a solution of 4-bromo-2-nitroaniline (217 mg, 1 mmol) in DMF (6 mL) was added 3-pyridine boronic acid (148 mg, 1.2 mmol), potassium phosphate (276 mg, 1.3 mmol), and dichloro-(diphenylphosphinoferrocene)palladium (75 mg, 0.1 mmol).

-65-

The resulting mixture was heated at 95°C for 18 hours then cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate (80 mL). The resulting solution was washed successively with saturated aqueous sodium bicarbonate, water, and
5 brine, dried over magnesium sulfate then concentrated in vacuo. The concentrate was purified by chromatography [Silica Gel, ethyl acetate: hexanes (1:3)→(1:2)] to afford compound 2 (117 mg, 54%). ¹H NMR (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).

Example 23

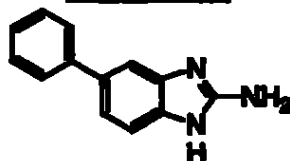
15 4-Pyridin-3-yl-benzene-1,2-diamine (3): To a solution of compound 2 (117 mg, 0.54 mmol) in ethyl acetate (13 mL) was added 10% palladium on carbon (51 mg). The resulting suspension was placed in a Parr hydrogenation apparatus
20 under 40 psi hydrogen gas while shaking at ambient temperature for 2 hours. The catalyst was removed by filtration and the filtrate concentrated in vacuo to afford compound 2 (115 mg, quantitative yield). ¹H NMR (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).

Example 3

-66-

Ia-11

(5-Pyridin-3-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-carbamic acid ethyl ester (**Ia-11**): To a solution of 2-methyl-2-thiopseudourea (151 mg, 0.54 mmol) and ethylchloroformate (0.103 mL, 1.08 mmol) in water (2 mL) at 0°C was added 25% aqueous sodium hydroxide in a dropwise fashion over 1 hour until the pH stabilized at 8. Enough acetic acid was then added to achieve pH 5 then sodium acetate trihydrate (74 mg, 0.54 mmol) and a solution of **2** (0.54 mmol) in ethanol (3 mL) were added. A catalytic amount of p-toluenesulfonic acid was added and the resulting mixture was heated at reflux for 1 hour. The reaction mixture was then cooled to ambient temperature and diluted with ethyl acetate (50 mL). The organic solution was washed with aqueous NaOH, water, and brine then dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by preparative HPLC to afford compound **Ia-11**. ¹H NMR (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.

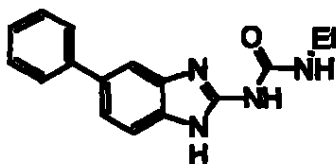
Example 4**7**

5-Phenyl-1H-benzimidazol-2-ylamine (7): To a solution of biphenyl-3,4-diamine (0.99 mmol) in THF:MeOH:water (5 mL:10 mL:10 mL) was added cyanogen bromide (5M solution in acetonitrile, 1.06 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was partitioned between EtOAc and aqueous sodium hydroxide and the aqueous layer re-extracted with EtOAc.

-67-

The combined EtOAc extracts were washed with water, brine, dried over MgSO_4 , then concentrated in vacuo to afford 7 (147 mg, 71%) as an off-white solid.

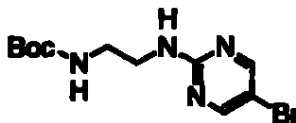
5

Example 5Ia-84

1-Ethyl-3-(5-phenyl-1H-benzimidazol-2-yl)-urea (Ia-84):

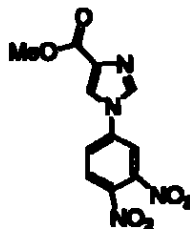
To a solution of 7 (40 mg, 0.19 mmol) in THF (1 mL) was added ethyl isocyanate (27 μL , 0.34 mmol) as a solution in THF (0.5 mL). The reaction was heated to reflux overnight then concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative HPLC to afford Ia-84.

15

Example 610

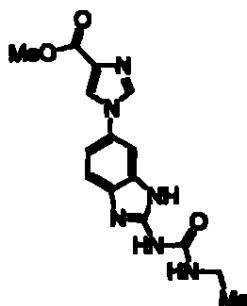
[2-(5-Bromo-pyrimidin-2-ylamino)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (10): A mixture of 5-bromo-2-chloropyrimidine (500 mg), N-Boc-ethylenediamine (496 mg), and triethylamine (1 mL) in ethanol (10 mL) was heated at 80°C for 4 hours. The reaction was then concentrated in vacuo and the residue purified by preparative HPLC (hexanes:EtOAc; 60:40) to afford compound 10 (700 mg) as a white solid.

-68-

Example 719

- 5 1-(3,4-Dinitro-phenyl)-1H-imidazole-4-carboxylic acid
methyl ester (19): To a stirred, 0°C solution of 1,2-
dinitro-4-fluorobenzene (325 mg, 1.74 mmole) and methyl-
4-imidazolecarboxylate (200 mg, 1.59 mmole) in THF (5 mL)
was added NaH (70 mg, 1.74 mmole) in one portion. The
10 resulting mixture was stirred at 0°C for 3 hours, then
diluted with toluene and acidified with 6N HCl. The
phases were separated and the aqueous phase washed with
toluene, cooled to 0 °C, and basified with conc. NH₄OH.
Ethyl acetate was added and the resulting mixture stirred
15 until all solids dissolved. Phases separated, organic
phase washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered,
concentrated in vacuo. The mixture of regioisomers were
separated and purified via flash chromatography (silica
gel, 5%-->20% ethanol/ethyl acetate gradient) to afford
20 the desired adduct 19 (225 mg, 48%) as an off-white
solid. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 8.41 (1H, d); 8.13
(1H, d); 7.5 (1H, broad s); 7.28 (1H, s); 7.02 (1H, d);
3.80 (3H, s)

-69-

Example 8Ia-156

5 1-[2-(3-Ethyl-ureido)-3H-benzimidazol-5-yl]-1H-imiazole-
4-carboxylic acid methyl ester (Ia-156): A mixture of 19
(225 mg, 0.770 mmole) and 10% Pd-C (catalytic amount) in
MeOH (10 mL) was placed under 45 psi of H₂ (Parr Shaker)
overnight. The mixture was filtered, concentrated in
10 vacuo, re-diluted with MeCN and MeOH (5 mL/5 mL), and
treated with cyanogen bromide (168 mg, 1.54 mmole) at
room temperature. The resulting mixture was stirred for
4 hours (precipitate formed), then quenched by the
addition of 7N NH₃-MeOH. The crude reaction was
15 concentrated in vacuo and directly flash chromatographed
(silica gel, 10%-->35% 7N NH₃-MeOH/CH₂Cl₂ gradient) to
give the pure aminobenzimidazole as a white solid.

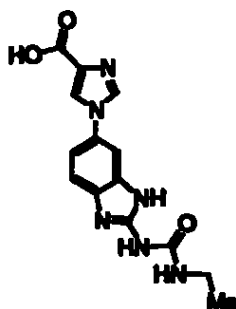
The purified aminobenzimidazole was diluted in
DMSO (1 mL), treated with excess ethyl isocyanate (0.5
20 mL) and heated to 80 °C for 3 hours. The reaction was
cooled to room temperature, excess ethyl isocyanate
removed in vacuo, azeotroped with MeOH (thrice), diluted
with MeOH (5 mL), treated with NH₄OH (2 mL), and heated
to 80 °C for 3 hours. The mixture was cooled to room
25 temperature, concentrated in vacuo, diluted with 1/1
water/brine, and extracted twice with 4/1 ethyl
acetate/ethanol. The combined organic extracts were
dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated in vacuo, and

-70-

flash chromatographed (silica gel, 5%-->30% 2N NH₃-EtOH/CH₂Cl₂, gradient) to give the desired product Ia-156 contaminated with ethyl urea. The solid was triturated with water and filtered to give pure Ia-156 (115 mg, 41% over four steps) as a white solid. ¹H NMR (500 MHz, dmsod₆): 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).

10

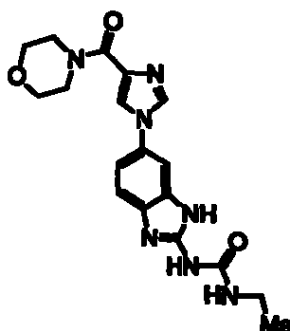
Example 9

**IA-157**

1-[2-(3-Ethyl-ureido)-3H-benzimidazol-5-yl]-1H-imidazole-4-carboxylic acid
15 1-[2-(3-Ethyl-ureido)-3H-benzimidazol-5-yl]-1H-imidazole-4-carboxylic acid (Ia-157): A solution of Ia-156 (95 mg, 0.289 mmole) in 6N HCl (2 mL) was refluxed for 6 hours. The solution was then cooled to room temperature, concentrated in vacuo, and azeotroped sequentially with
20 MeOH (twice) and acetone (twice). The resulting solids were suspended in acetone, filtered, and washed with acetone followed by hexanes to give Ia-157 (115 mg, 100%) as a white solid. ¹H NMR (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).

-71-

Example 10



Ia-170

A solution of Ia-157 (20 mg, 0.051 mmole) and morpholine
 5 (0.050 mL, excess) in DMF (1 mL) was treated with PyBrop
 (20 mg, excess) at room temperature. The resulting
 mixture was stirred overnight, then diluted with 4:1
 ethyl acetate:ethanol, washed with 1:1 brine:water (five
 times), dried over Na₂SO₄, filtered, and flash
 10 chromatographed (silica gel, 5%-->20% 2N NH₃-EtOH/CH₂Cl₂,
 gradient) to give Ia-170 (13 mg, 72%) as a white solid.
 LRMS: 384.5 (M + H)

Example 11

15 We have prepared other compounds of formula I
 by methods substantially similar to those described in
 the above Examples 1-6 and those illustrated in Schemes
 I-VI. The characterization data for these compounds is
 summarized in Table 3 below and includes mass spectral
 20 (as M+1) and ¹H NMR data.

¹H NMR data is summarized in Table 3 below
 wherein "Y" designates ¹H NMR data is available and was
 found to be consistent with structure. Compound numbers
 correspond to the compound numbers listed in Table 1.

25

Table 3. Characterization Data for Selected Compounds

No. Ia-	M+1	¹ H NMR	No. Ia-	M+1	¹ H NMR
---------	-----	--------------------	---------	-----	--------------------

No. Ia-	M+1	¹ H NMR	No. Ia-	M+1	¹ H NMR
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
41	452	Y	42	312	Y
43	295.1	Y	44	338	-
45	386	Y	46	320	Y
47	382	-	48	389	-
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

192
190

No. Ia-	M+1	¹ H NMR	No. Ia-	M+1	¹ H NMR
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	-
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	-	-
159	328	-	160	-	-
161	-	-	162	-	-
163	326	Y	164	367	Y
165	297	Y	166	367	Y

-74-

No. Ia-	M+1	¹ H NMR	No. Ia-	M+1	¹ H NMR
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	-	-

Example 12Gyrase ATPase Assay

The ATP hydrolysis activity of DNA gyrase was measured by coupling the production of ADP through pyruvate kinase/lactate dehydrogenase to the oxidation of NADH. This method has been described previously (Tamura and Gellert, 1990, *J. Biol. Chem.*, 265, 21342).

ATPase assays are carried out at 30°C in buffered solutions containing 100 mM TRIS pH 7.6, 1.5 mM MgCl₂, 150 mM KCl. The coupling system contains (final concentrations) 2.5 mM phosphoenol pyruvate, 200 μM nicotinamide adenine dinucleotide (NADH), 1 mM DTT, 30 ug/ml pyruvate kinase, and 10 ug/ml lactate dehydrogenase. 40 nanomolar enzyme (374 kDa Gyr A2B2 subunit from *Staphylococcus aureus*) and a DMSO solution of the inhibitor to a final concentration of 4% are added and the reaction mixture is allowed to incubate for 10 minutes at 30°C. The reaction is then started by the addition of ATP to a final concentration of 0.9 mM and the rate of NADH disappearance at 340 nanometers is measured over the course of 10 minutes. The percent inhibition values are determined from rate versus

-75-

concentration profiles and are reported as the average of duplicate values.

Table 4 shows the results of the percent inhibition activity of selected compounds of this invention in the Gyrase inhibition assay at 10 μ M concentration. The compound numbers correspond to the compound numbers in Table 1. Compounds having an activity designated as "A" provided a percent inhibition value below 50 percent; compounds having an activity designated as "B" provided a percent inhibition value between 50 and 75 percent; and compounds having an activity designated as "C" provided a percent inhibition value greater than 75 percent.

15 Table 4. Gyrase Inhibitory Activity of Selected Compounds

No. Ia-	Activity	No. Ia-	Activity
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

No. In-	Activity	No. In-	Activity
47	C	48	C
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
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

-77-

No. Ia-	Activity	No. Ia-	Activity
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
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	-	-

Example 13**Susceptibility Testing in Liquid Media**

Compounds of this invention were also tested
5 for antimicrobial activity by susceptibility testing in
liquid media. Such assays were performed within the
guidelines of the latest NCCLS document governing such

-78-

practices: "M7-A5 Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard - Fifth Edition (2000)". Other publications such as "Antibiotics in Laboratory Medicine" (Edited by V. Lorian, Publishers Williams and Wilkins, 1996) provide essential practical techniques in laboratory antibiotic testing. Essentially, several discrete bacterial colonies (3 to 7) from a freshly streaked plate were transferred to an appropriate rich broth medium such as MHB, supplemented where appropriate for the more fastidious organisms. This was grown overnight to high density followed by a 1 or 2-thousand-fold dilution to give an inoculation density of between 5×10^5 and 5×10^6 CFU per mL. Alternatively, the freshly picked colonies can be incubated at 37°C for about 4 to 8 hrs until the culture equals or exceeds a turbidity of a 0.5 McFarland standard (approximately 1.5×10^8 cells per mL) and diluted to give the same CFU per mL as above. In a more convenient method, the inoculum was prepared using a commercially available mechanical device (the BBL PROMPT System) that involves touching five colonies directly with a wand, containing crosshatch grooves at its bottom, followed by suspension of the bacteria in an appropriate volume of saline. Dilution to the appropriate inoculum cell density was made from this cell suspension. The broth used for testing consists of MHB supplemented with 50 mg per L of Ca^{2+} and 25 mg per L of Mg^{2+} . Standard dilution panels of control antibiotics were made and stored as in the NCCLS standard M7-A5, the dilution range typically being in the 128 μg per mL to 0.015 μg per mL (by 2-fold serial dilution). The test compounds were dissolved and diluted fresh for experimentation on the same day; the same or similar

-79-

ranges of concentration as above being used. The test compounds and controls were dispensed into a multiwell plate and test bacteria added such that the final inoculation was approximately 5×10^4 CFU per well and the final volume was 100 μ L. The plates were incubated at 35°C overnight (16 to 20 hr) and checked by eye for turbidity or quantitated with a multiwell plate reader. The endpoint minimal inhibitory concentration (MIC) is the lowest concentration of drug at which the microorganism tested does not grow. Such determinations were also compared to the appropriate tables contained in the above two publications to ensure that the range of antibacterial activity is within the acceptable range for this standardized assay.

Table 5 shows the results of the MIC assay for selected compounds of this invention. The compound numbers correspond to the compound numbers in Table 1. Compounds having an activity level designated as "A" provided an MIC of less than 10 μ g/mL; compounds having an activity level designated as "B" provided an MIC of between 10 and 40 μ g/mL; compounds having an activity level designated as "C" provided an MIC of greater than 40 μ g/mL.

Table 5. MIC Values of Selected Compounds

No. Ia-	Activity	No. Ia-	Activity
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

-80-

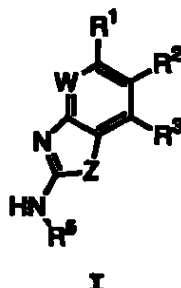
No. In-	Activity	No. In-	Activity
137	C	138	C
139	C	140	A
141	A	142	A
144	B	145	B
146	A	147	C
148	B	149	C
150	C	151	C
152	B	153	C
154	C	156	B
157	C	158	C
159	C	160	C
161	C	162	C
163	A	164	C
165	B	166	C
167	C	168	A
169	B	170	C
171	B	173	B
174	C	175	C
177	C	178	A
179	C	180	B
181	C	182	C
183	C	184	C
185	C	186	A
187	B	188	A
196	B	197	B
198	B	-	-

While we have described a number of embodiments of this invention, it is apparent that our basic constructions may be altered to provide other embodiments which utilize the products and processes of this invention.

-81-

We claim:

1. A method of decreasing bacterial quantity in a biological sample comprising the step of contacting said biological sample with a compound of formula I:



or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

Z is O or N-R⁴;

W is nitrogen or CR^a;

R^a is selected from hydrogen, halogen, -CF₃, R⁷, -OR⁷, or -N(R⁷)₂;

R¹ is an aryl or heteroaryl ring, wherein said ring is optionally substituted by up to four R⁹; wherein an R⁹ substituent in the ortho-position of R¹ taken together with R² may form a fused, unsaturated or partially unsaturated, optionally substituted 5-8 membered ring having 0-2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

R² and R³ are each independently selected from R⁶, halogen, CN, SR⁶, OR⁶, N(R⁶)₂, NRCO₂R⁶, NRCON(R⁶)₂, CON(R⁶)₂, NRCOR⁶, NRN(R⁶)₂, COR⁶, CO₂R⁶, COCOR⁶, SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, or NRSO₂R⁶; or R² and R³ are taken together to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, optionally substituted 5-8 membered ring containing 0-2

-82-

ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

R^4 is selected from R^6 , $CON(R^6)$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, or $(CH_2)_yR^2$;

y is 1-6;

R^5 is selected from 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 , or $SO_2N(R^7)_2$;

Ar is a five membered heteroaryl, heterocyclyl, or carbocyclyl ring, wherein said ring is optionally substituted by up to three substituents selected from oxo, halogen, CN , NO_2 , R^8 , OR^8 , NHR^8 , $NHCOR^8$, $NHCONHR^8$, COR^8 , $CONHR^8$, SO_2R^8 , $MHSO_2NHR^8$ or SO_2NHR^8 ;

each R^6 is independently selected from R^7 or an optionally substituted group selected from alkoxy, hydroxyalkyl, heterocyclyl, heterocyclcylalkyl, aryl, aralkyl, aralkoxy, aryloxyalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkoxy, or heteroarayloxyalkyl;

each R^7 is independently selected from hydrogen or an optionally substituted aliphatic group having one to six carbons, or two R^7 on the same nitrogen taken together with the nitrogen optionally form a four to six member, saturated or unsaturated heterocyclic ring having one to three heteroatoms;

R^8 is a C_1 - C_4 aliphatic group, wherein two R^8 on adjacent positions of Ar , or an aryl or heteroaryl ring, may be taken together with their intervening atoms to form a three to six membered fused ring;

each R^9 is independently selected from oxo, halogen, CN , NO_2 , $T_n(\text{haloalkyl})$, R^6 , SR^6 , OR^6 , OR^8 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$,
 5 $CON(R)COR^6$, COR^6 , CO_2R^6 , $CO_2N(R^6)_2$, $COCOR^6$, SO_2R^6 ,
 $SO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nCON(R^6)_2$, $N(R)T_nN(R^6)_2$,
 $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCON(R^6)_2$, $N(R)T_nCOR^6$, $N(R)T_nNRCOR^6$,

-83-

$N(R)T_nSO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nSO_2R^6$, $T_nPO(OR^7)_2$, $T_nOPO(OR^7)_2$,
 $T_nSP(OR^7)_2$, $T_nPO(OR^7)_2$, or $T_nNPO(OR^7)_2$;

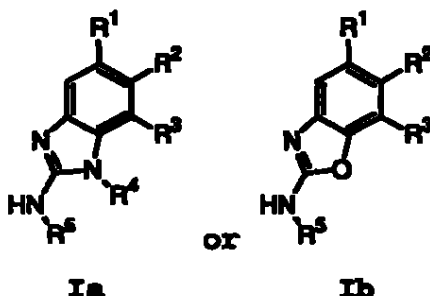
each Q is an independently selected C_1 - C_3 branched or
 straight alkyl;

T is selected from -Q- or $-Q_m-CH(Q_m-R^2)-$;

each m and n are independently selected from zero or one;

and R^{10} is selected from R^7 or Ar.

2. The method according to claim 1, wherein said
 compound has the formula Ia or Ib:



or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug
 thereof.

3. The method according to claim 2, wherein said
 compound has one or more features selected from the group
 consisting of:

- (a) R^1 is an optionally substituted aryl or heteroaryl ring;
- (b) R^2 and R^3 are each independently selected from halogen, CN, CO_2R^6 , OR^6 , or R^6 ;
- (c) R^5 is CO_2R , $COAr$, COR , $CON(R^7)_2$, Ar, $(CH_2)_yCO_2R$, or $(CH_2)_yN(R^7)_2$; and
- (d) R^6 is halogen, 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 , $T_n(haloalkyl)$, $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , or $SO_2N(R^6)_2$.

-84-

4. The method according to claim 3, wherein:

- (a) R^1 is an optionally substituted aryl or heteroaryl ring;
- (b) R^2 and R^3 are each independently selected from halogen, CN, CO_2R^6 , OR^6 , or R^6 ;
- (c) R^5 is CO_2R , COAr , COR , $\text{CON}(R^7)_2$, Ar, $(\text{CH}_2)_y\text{CO}_2R$, or $(\text{CH}_2)_y\text{N}(R^7)_2$; and
- (d) R^9 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $\text{N}(R^6)_2$, $\text{CON}(R^6)_2$, CO_2R^6 , $\text{CON}(R)\text{COR}^6$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{CO}_2R^6$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{NRCO}_2R^6$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{N}(R^6)_2$, NO_2 , $\text{T}_n(\text{haloalkyl})$, $\text{CO}_2\text{N}(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , or $\text{SO}_2\text{N}(R^6)_2$.

5. The method according to claim 3, wherein said compound has one or more features selected from the group consisting of:

- (a) R^1 is an optionally substituted ring selected from phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, thienyl, pyrimidyl, imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, pyrazol-1-yl, amino-pyrimidinyl, quinolinyl, aminobenzimidazole, or indolyl;
- (b) R^2 is hydrogen, alkoxy, aminoalkyl, or halogen;
- (c) R^3 is hydrogen, alkoxy, aralkoxy, or halogen;
- (d) R^4 is hydrogen or $(\text{CH}_2)_yR^2$;
- (e) R^5 is $\text{CON}(R^7)_2$, Ar, $(\text{CH}_2)_y\text{CO}_2R$, or $(\text{CH}_2)_y\text{N}(R^7)_2$; and
- (f) R^9 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $\text{N}(R^6)_2$, $\text{CON}(R^6)_2$, CO_2R^6 , $\text{CON}(R)\text{COR}^6$, or $\text{N}(R)\text{T}_n\text{CO}_2R^6$.

6. The method according to claim 5, wherein:

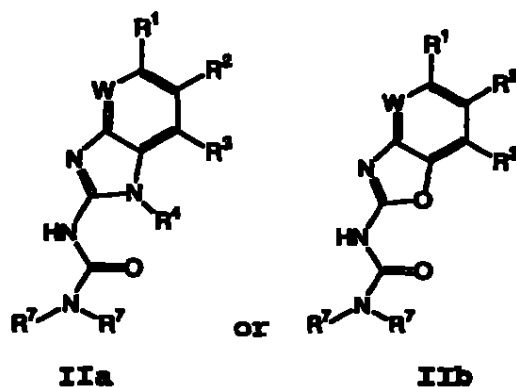
- (a) R^1 is an optionally substituted ring selected from phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, thienyl, pyrimidyl, imidazol-1-yl, imidazol-2-

-85-

yl, pyrazol-1-yl, amino-pyrimidinyl, quinolinyl, aminobenzimidazole, or indolyl;

- (b) R^2 is hydrogen, alkoxy, aminoalkyl, or halogen;
- (c) R^3 is hydrogen, alkoxy, aralkoxy, or halogen;
- (d) R^4 is hydrogen or $(CH_2)_y R^2$;
- (e) R^5 is $CON(R^7)_2$, Ar, $(CH_2)_y CO_2R$, or $(CH_2)_y N(R^7)_2$; and
- (f) R^6 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, or $N(R)T_2CO_2R^6$.

7. The method according to claim 1, wherein said compound has the formula IIa or IIb:



or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

W is nitrogen or CR^a ;

R^a is selected from hydrogen, halogen, $-CF_3$, R^7 , $-OR^7$, or $-N(R^7)_2$;

R^1 is an aryl or heteroaryl ring, wherein said ring is optionally substituted by up to four R^9 ; wherein an R^9 substituent in the ortho-position of R^1 taken together with R^2 may form a fused, unsaturated or partially unsaturated, optionally substituted 5-8 membered ring

-86-

having 0-2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

R^2 and R^3 are each independently selected from R^6 , halogen, CN, SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $NR(CO_2R^6)$, $NRCON(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, $NRCOR^6$, $NRN(R^6)_2$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, or $NRSO_2R^6$; or R^2 and R^3 are taken together to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, optionally substituted 5-8 membered ring containing 0-2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

R^4 is selected from R^6 , $CON(R^6)$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, or $(CH_2)_yR^2$;

y is 1-6;

Ar is a five membered heteroaryl, heterocyclyl, or carbocyclyl ring, wherein said ring is optionally substituted by up to three substituents selected from oxo, halogen, CN, NO_2 , R^8 , OR^8 , NHR^8 , $NHCOR^8$, $NHCONHR^8$, COR^8 , $CONHR^8$, SO_2R^8 , $NHSO_2NHR^8$ or SO_2NHR^8 ;

each R^6 is independently selected from R^7 or an optionally substituted group selected from alkoxy, hydroxyalkyl, heterocyclyl, heterocyclcylalkyl, aryl, aralkyl, aralkoxy, aryloxyalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkoxy, or heteroarayloxyalkyl;

each R^7 is independently selected from hydrogen or an optionally substituted aliphatic group having one to six carbons, or two R^7 on the same nitrogen taken together with the nitrogen optionally form a four to six member, saturated or unsaturated heterocyclic ring having one to three heteroatoms;

R^8 is a C_1 - C_4 aliphatic group, wherein two R^8 on adjacent positions of Ar, or an aryl or heteroaryl ring, may be taken together with their intervening atoms to form a three to six membered fused ring;

-87-

each R^5 is independently selected from oxo, halogen, CN, NO_2 , $T_n(\text{haloalkyl})$, R^6 , SR^6 , OR^6 , OR^7 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, $CON(R)COR^6$, COR^6 , CO_2R^6 , $CO_2N(R^6)_2$, $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nCON(R^6)_2$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCON(R^6)_2$, $N(R)T_nCOR^6$, $N(R)T_nNRCOR^6$, $N(R)T_nSO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nSO_2R^6$, $T_nPO(OR^7)_2$, $T_nPO(OR^7)_2$, $T_nSP(OR^7)_2$, $T_nPO(OR^7)_2$, or $T_nNPO(OR^7)_2$;

each Q is an independently selected C_1 - C_3 branched or straight alkyl;

T is selected from -Q- or $-Q_n-CH(Q_n-R^2)-$; and

each m and n are independently selected from zero or one.

8. The method according to claim 7, wherein said compound has one or more features selected from the group consisting of:

- (a) R^1 is an optionally substituted aryl or heteroaryl ring;
- (b) R^2 and R^3 are each independently selected from halogen, CN, CO_2R^6 , OR^6 , or R^6 ; and
- (c) R^5 is halogen, 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 , $T_n(\text{haloalkyl})$, $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , or $SO_2N(R^6)_2$.

9. The method according to claim 8, wherein:

- (a) R^1 is an optionally substituted aryl or heteroaryl ring;
- (b) R^2 and R^3 are each independently selected from halogen, CN, CO_2R^6 , OR^6 , or R^6 ; and
- (c) R^5 is halogen, 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 , $T_n(\text{haloalkyl})$, $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , or $SO_2N(R^6)_2$.

10. The method according to claim 8, wherein said compound has one or more features selected from the group consisting of:

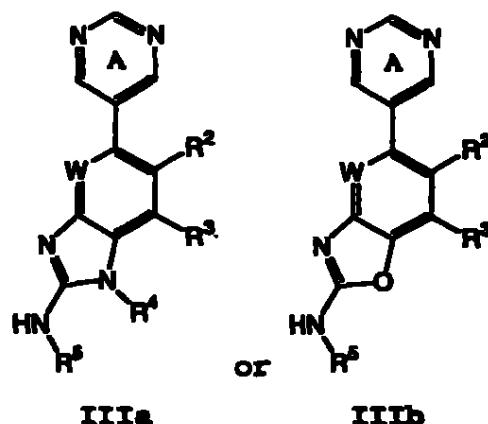
- (a) R^1 is an optionally substituted ring selected from phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, thienyl, pyrimidyl, imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, pyrazol-1-yl, amino-pyrimidinyl, quinolinyl, aminobenzimidazole, or indolyl;
- (b) R^2 is hydrogen, alkoxy, aminoalkyl, or halogen;
- (c) R^3 is hydrogen, alkoxy, aralkoxy, or halogen;
- (d) R^4 is hydrogen or $(CH_2)_yR^2$; and
- (e) R^5 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, or $N(R)T_2CO_2R^6$.

11. The method according to claim 10, wherein:

- (a) R^1 is an optionally substituted ring selected from phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, thienyl, pyrimidyl, imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, pyrazol-1-yl, amino-pyrimidinyl, quinolinyl, aminobenzimidazole, or indolyl;
- (b) R^2 is hydrogen, alkoxy, aminoalkyl, or halogen;
- (c) R^3 is hydrogen, alkoxy, aralkoxy, or halogen;
- (d) R^4 is hydrogen or $(CH_2)_yR^2$; and
- (e) R^5 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, or $N(R)T_2CO_2R^6$.

12. The method according to claim 1, wherein said compound has the formula IIIa or IIb:

-89-



or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

W is nitrogen or CR^a;

R^a is selected from hydrogen, halogen, -CF₃, R⁷, -OR⁷, or -N(R⁷)₂;

Ring A is optionally substituted with up to three R⁸; wherein when an R⁸ substituent is in the ortho-position of Ring A, said R⁸ substituent may be taken together with R² to form an optionally substituted 5-7 membered ring containing 0-2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

R² and R³ are each independently selected from R⁶, halogen, CN, SR⁶, OR⁶, N(R⁶)₂, NRCO₂R⁶, NRCON(R⁶)₂, CON(R⁶)₂, NRCOR⁶, NRN(R⁶)₂, COR⁶, CO₂R⁶, COCOR⁶, SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, or NRSO₂R⁶; or R² and R³ are taken together to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, optionally substituted 5-8 membered ring containing 0-2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

R⁴ is selected from R⁶, CON(R⁶), COR⁶, CO₂R⁶, COCOR⁶, SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, or (CH₂)_yR²;

y is 1-6;

-90-

R^5 is selected from 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, SO₂R, or SO₂N(R^7)₂;

Ar is a five membered heteroaryl, heterocyclyl, or carbocyclyl ring, wherein said ring is optionally substituted by up to three substituents selected from oxo, halogen, CN, NO₂, R⁸, OR⁸, NHR⁸, NHCOR⁸, NHCONHR⁸, COR⁸, CONHR⁸, SO₂R⁸, HHSO₂NHR⁸ or SO₂NHR⁸;

each R^6 is independently selected from R^7 or an optionally substituted group selected from alkoxy, hydroxyalkyl, heterocyclyl, heterocyclcylalkyl, aryl, aralkyl, aralkoxy, aryloxyalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkoxy, or heteroarayloxyalkyl;

each R^7 is independently selected from hydrogen or an optionally substituted aliphatic group having one to six carbons, or two R^7 on the same nitrogen taken together with the nitrogen optionally form a four to six member, saturated or unsaturated heterocyclic ring having one to three heteroatoms;

R^8 is a C₁-C₄ aliphatic group, wherein two R^8 on adjacent positions of Ar, or an aryl or heteroaryl ring, may be taken together with their intervening atoms to form a three to six membered fused ring;

each R^9 is independently selected from oxo, halogen, CN, NO₂, T_n(haloalkyl), R⁶, SR⁶, OR⁶, OR⁸, N(R^6)₂, CON(R^6)₂, CON(R)COR⁶, COR⁶, CO₂R⁶, CO₂N(R^6)₂, COCOR⁶, SO₂R⁶, SO₂N(R^6)₂, N(R)T_nCO₂R⁶, N(R)T_nCON(R^6)₂, N(R)T_nN(R^6)₂, N(R)T_nNRCO₂R⁶, N(R)T_nNRCON(R^6)₂, N(R)T_nCOR⁶, N(R)T_nNRCOR⁶, N(R)T_nSO₂N(R^6)₂, N(R)T_nSO₂R⁶, T_nPO(OR⁷)₂, T_nOPO(OR⁷)₂, T_nSP(OR⁷)₂, T_nPO(OR⁷)₂, or T_nNPO(OR⁷)₂;

each Q is an independently selected C₁-C₃ branched or straight alkyl;

T is selected from -Q- or -Q_m-CH(Q_m-R²)-;

-91-

each m and n are independently selected from zero or one; and R^{10} is selected from R^7 or Ar.

13. The method according to claim 12, wherein said compound has one or more features selected from the group consisting of:

- (a) R^2 and R^3 are each independently selected from halogen, CN, CO_2R^6 , OR^6 , or R^6 ;
- (b) R^5 is CO_2R , $COAr$, COR , $CON(R^7)_2$, Ar, $(CH_2)_yCO_2R$, or $(CH_2)_yN(R^7)_2$; and
- (c) R^9 is halogen, 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 , $T_n(\text{haloalkyl})$, $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , or $SO_2N(R^6)_2$.

14. The method according to claim 13, wherein:

- (a) R^2 and R^3 are each independently selected from halogen, CN, CO_2R^6 , OR^6 , or R^6 ;
- (b) R^5 is CO_2R , $COAr$, COR , $CON(R^7)_2$, Ar, $(CH_2)_yCO_2R$, or $(CH_2)_yN(R^7)_2$; and
- (c) R^9 is halogen, 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 , $T_n(\text{haloalkyl})$, $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , or $SO_2N(R^6)_2$.

15. The method according to claim 13, wherein said compound has one or more features selected from the group consisting of:

- (a) R^2 is hydrogen, alkoxy, aminoalkyl, or halogen;
- (b) R^3 is hydrogen, alkoxy, aralkoxy, or halogen;
- (c) R^4 is hydrogen or $(CH_2)_yR^2$;
- (d) R^5 is $CON(R^7)_2$, Ar, $(CH_2)_yCO_2R$, or $(CH_2)_yN(R^7)_2$; and

-92-

(e) R^9 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, or $N(R)T_nCO_2R^6$.

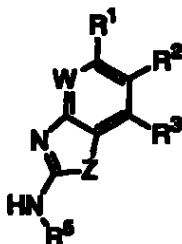
16. The method according to claim 15, wherein:

- (a) R^2 is hydrogen, alkoxy, aminoalkyl, or halogen;
- (b) R^3 is hydrogen, alkoxy, aralkoxy, or halogen;
- (c) R^4 is hydrogen or $(CH_2)_yR^2$;
- (d) R^5 is $CON(R^7)_2$, Ar, $(CH_2)_yCO_2R$, or $(CH_2)_yN(R^7)_2$; and
- (e) R^9 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, or $N(R)T_nCO_2R^6$.

17. The method according to claim 1, wherein said compound is selected from those listed in either of Tables 1 or 2.

18. The method according to claim 1 further comprising the step of contacting said biological sample with an agent which increases the susceptibility of bacterial organisms to antibiotics.

19. A method of treating a bacterial infection in a mammal in need thereof, comprising the step of administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of formula I:



I

-93-

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

Z is O or N-R⁴;

W is nitrogen or CR^a;

R^a is selected from hydrogen, halogen, -CF₃, R⁷, -OR⁷, or -N(R⁷)₂;

R¹ is an aryl or heteroaryl ring, wherein said ring is optionally substituted by up to four R⁹; wherein an R⁹ substituent in the ortho-position of R¹ taken together with R² may form a fused, unsaturated or partially unsaturated, optionally substituted 5-8 membered ring having 0-2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

R² and R³ are each independently selected from R⁶, halogen, CN, SR⁶, OR⁶, N(R⁶)₂, NRCO₂R⁶, NRCON(R⁶)₂, CON(R⁶)₂, NRCOR⁶, NRN(R⁶)₂, COR⁶, CO₂R⁶, COCOR⁶, SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, or NRSO₂R⁶; or R² and R³ are taken together to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, optionally substituted 5-8 membered ring containing 0-2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

R⁴ is selected from R⁶, CON(R⁶), COR⁶, CO₂R⁶, COCOR⁶, SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, or (CH₂)_yR²,

y is 1-6;

R⁵ is selected from 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, or SO₂N(R⁷)₂;

Ar is a five membered heteroaryl, heterocyclyl, or carbocyclyl ring, wherein said ring is optionally substituted by up to three substituents selected from oxo, halogen, CN, NO₂, R⁸, OR⁸, NHR⁸, NHCOR⁸, NHCONHR⁸, COR⁸, CONHR⁸, SO₂R⁸, NHSO₂NHR⁸ or SO₂NHR⁸;

-94-

each R^6 is independently selected from R^7 or an optionally substituted group selected from alkoxy, hydroxyalkyl, heterocyclyl, heterocyclcylalkyl, aryl, aralkyl, aralkoxy, aryloxyalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkoxy, or heteroarayloxyalkyl;

each R^7 is independently selected from hydrogen or an optionally substituted aliphatic group having one to six carbons, or two R^7 on the same nitrogen taken together with the nitrogen optionally form a four to six member, saturated or unsaturated heterocyclic ring having one to three heteroatoms;

R^8 is a C_1 - C_4 aliphatic group, wherein two R^8 on adjacent positions of Ar, or an aryl or heteroaryl ring, may be taken together with their intervening atoms to form a three to six membered fused ring;

each R^9 is independently selected from oxo, halogen, CN, NO_2 , $T_n(\text{haloalkyl})$, 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 , $SO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nCON(R^6)_2$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCON(R^6)_2$, $N(R)T_nCOR^6$, $N(R)T_nNRCOR^6$, $N(R)T_nSO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nSO_2R^6$, $T_nPO(OR^7)_2$, $T_nOPO(OR^7)_2$, $T_nSP(OR^7)_2$, $T_nPO(OR^7)_2$, or $T_nNPO(OR^7)_2$;

each Q is an independently selected C_1 - C_3 branched or straight alkyl;

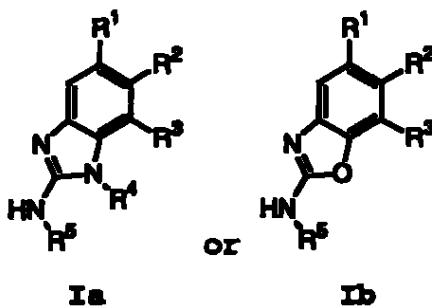
T is selected from $-Q-$ or $-Q_n-CH(Q_n-R^2)-$;

each m and n are independently selected from zero or one;

and R^{10} is selected from R^7 or Ar.

20. The method according to claim 19, wherein said compound has the formula Ia or Ib:

-95-



or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof.

21. The method according to claim 20, wherein said compound has one or more features selected from the group consisting of:

- (a) R^1 is an optionally substituted aryl or heteroaryl ring;
- (b) R^2 and R^3 are each independently selected from halogen, CN, CO_2R^6 , OR^6 , or R^6 ;
- (c) R^5 is CO_2R , COAr , COR , $\text{CON}(R^7)_2$, Ar , $(\text{CH}_2)_y\text{CO}_2R$, or $(\text{CH}_2)_y\text{N}(R^7)_2$; and
- (d) R^6 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $\text{N}(R^6)_2$, $\text{CON}(R^6)_2$, CO_2R^6 , $\text{CON}(R)\text{COR}^6$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{CO}_2R^6$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{NRCO}_2R^6$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{N}(R^6)_2$, NO_2 , $\text{T}_n(\text{haloalkyl})$, $\text{CO}_2\text{N}(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , or $\text{SO}_2\text{N}(R^6)_2$.

22. The method according to claim 21, wherein:

- (a) R^1 is an optionally substituted aryl or heteroaryl ring;
- (b) R^2 and R^3 are each independently selected from halogen, CN, CO_2R^6 , OR^6 , or R^6 ;
- (c) R^5 is CO_2R , COAr , COR , $\text{CON}(R^7)_2$, Ar , $(\text{CH}_2)_y\text{CO}_2R$, or $(\text{CH}_2)_y\text{N}(R^7)_2$; and
- (d) R^6 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $\text{N}(R^6)_2$, $\text{CON}(R^6)_2$, CO_2R^6 , $\text{CON}(R)\text{COR}^6$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{CO}_2R^6$,

-96-

$N(R)T_nNR\text{CO}_2R^6$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, NO_2 , $T_n(\text{haloalkyl})$,
 $\text{CO}_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , or $\text{SO}_2N(R^6)_2$.

23. The method according to claim 21, wherein said compound has one or more features selected from the group consisting of:

- (a) R^1 is an optionally substituted ring selected from phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, thienyl, pyrimidyl, imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, pyrazol-1-yl, amino-pyrimidinyl, quinolinyl, aminobenzimidazole, or indolyl;
- (b) R^2 is hydrogen, alkoxy, aminoalkyl, or halogen;
- (c) R^3 is hydrogen, alkoxy, aralkoxy, or halogen;
- (d) R^4 is hydrogen or $(\text{CH}_2)_yR^2$;
- (e) R^5 is $\text{CON}(R^7)_2$, Ar, $(\text{CH}_2)_y\text{CO}_2R$, or $(\text{CH}_2)_yN(R^7)_2$; and
- (f) R^6 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $\text{CON}(R^6)_2$, CO_2R^6 , $\text{CON}(R)\text{COR}^6$, or $N(R)T_n\text{CO}_2R^6$.

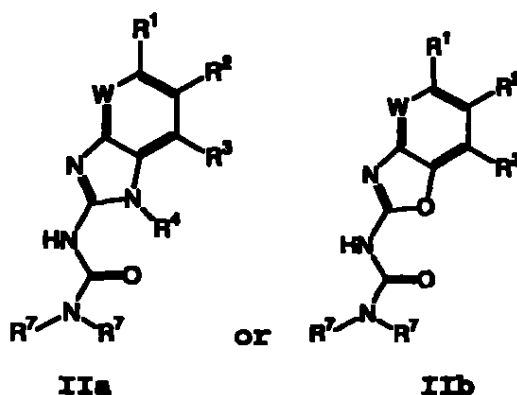
24. The method according to claim 23, wherein:

- (a) R^1 is an optionally substituted ring selected from phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, thienyl, pyrimidyl, imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, pyrazol-1-yl, amino-pyrimidinyl, quinolinyl, aminobenzimidazole, or indolyl;
- (b) R^2 is hydrogen, alkoxy, aminoalkyl, or halogen;
- (c) R^3 is hydrogen, alkoxy, aralkoxy, or halogen;
- (d) R^4 is hydrogen or $(\text{CH}_2)_yR^2$;
- (e) R^5 is $\text{CON}(R^7)_2$, Ar, $(\text{CH}_2)_y\text{CO}_2R$, or $(\text{CH}_2)_yN(R^7)_2$; and
- (f) R^6 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $\text{CON}(R^6)_2$, CO_2R^6 , $\text{CON}(R)\text{COR}^6$, or $N(R)T_n\text{CO}_2R^6$.

25. The method according to claim 19, wherein said compound has the formula IIa or IIb:

204
202

-97-



or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

W is nitrogen or CR^a,

R^a is selected from hydrogen, halogen, -CF₃, R⁷, -OR⁷, or -N(R⁷)₂;

R¹ is an aryl or heteroaryl ring, wherein said ring is optionally substituted by up to four R²; wherein an R² substituent in the ortho-position of R¹ taken together with R³ may form a fused, unsaturated or partially unsaturated, optionally substituted 5-8 membered ring having 0-2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

R² and R³ are each independently selected from R⁶, halogen, CN, SR⁶, OR⁶, N(R⁶)₂, NRCO₂R⁶, NRCON(R⁶)₂, CON(R⁶)₂, NRCOR⁶, NRN(R⁶)₂, COR⁶, CO₂R⁶, COCOR⁶, SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, or NRSO₂R⁶; or R² and R³ are taken together to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, optionally substituted 5-8 membered ring containing 0-2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

-98-

R^4 is selected from R^6 , $\text{CON}(R^6)$, COR^6 , CO_2R^6 , COCOR^6 , SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{N}(R^6)_2$, or $(\text{CH}_2)_yR^2$;

y is 1-6;

Ar is a five membered heteroaryl, heterocyclyl, or carbocyclyl ring, wherein said ring is optionally substituted by up to three substituents selected from oxo, halogen, CN , NO_2 , R^8 , OR^8 , NHR^8 , NHCOR^8 , NHCONHR^8 , COR^8 , CONHR^8 , SO_2R^8 , $\text{NHSO}_2\text{NHR}^8$ or SO_2NHR^8 ;

each R^6 is independently selected from R^7 or an optionally substituted group selected from alkoxy, hydroxyalkyl, heterocyclyl, heterocyclcylalkyl, aryl, aralkyl, aralkoxy, aryloxyalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkoxy, or heteroarayloxyalkyl;

each R^7 is independently selected from hydrogen or an optionally substituted aliphatic group having one to six carbons, or two R^7 on the same nitrogen taken together with the nitrogen optionally form a four to six member, saturated or unsaturated heterocyclic ring having one to three heteroatoms;

R^8 is a $\text{C}_1\text{-C}_4$ aliphatic group, wherein two R^8 on adjacent positions of Ar , or an aryl or heteroaryl ring, may be taken together with their intervening atoms to form a three to six membered fused ring;

each R^9 is independently selected from oxo, halogen, CN , NO_2 , $\text{T}_n(\text{haloalkyl})$, R^6 , SR^6 , OR^6 , OR^8 , $\text{N}(R^6)_2$, $\text{CON}(R^6)_2$, $\text{CON}(R)\text{COR}^6$, COR^6 , CO_2R^6 , $\text{CO}_2\text{N}(R^6)_2$, COCOR^6 , SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{N}(R^6)_2$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{CO}_2R^6$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{CON}(R^6)_2$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{N}(R^6)_2$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{NRCO}_2R^6$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{NRCON}(R^6)_2$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{COR}^6$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{NRCOR}^6$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{SO}_2\text{N}(R^6)_2$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{SO}_2R^6$, $\text{T}_n\text{PO}(\text{OR}^7)_2$, $\text{T}_n\text{OPO}(\text{OR}^7)_2$, $\text{T}_n\text{SP}(\text{OR}^7)_2$, $\text{T}_n\text{PO}(\text{OR}^7)_2$, or $\text{T}_n\text{NPO}(\text{OR}^7)_2$;

each Q is an independently selected $\text{C}_1\text{-C}_3$ branched or straight alkyl;

T is selected from $-\text{Q}-$ or $-\text{Q}_m\text{-CH}(\text{Q}_m\text{-R}^2)-$; and

-99-

each m and n are independently selected from zero or one.

26. The method according to claim 25, wherein said compound has one or more features selected from the group consisting of:

- (a) R^1 is an optionally substituted aryl or heteroaryl ring;
- (b) R^2 and R^3 are each independently selected from halogen, CN, CO_2R^6 , OR^6 , or R^6 ; and
- (c) R^3 is halogen, 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 , $T_n(\text{haloalkyl})$, $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , or $SO_2N(R^6)_2$.

27. The method according to claim 26, wherein:

- (a) R^1 is an optionally substituted aryl or heteroaryl ring;
- (b) R^2 and R^3 are each independently selected from halogen, CN, CO_2R^6 , OR^6 , or R^6 ; and
- (c) R^3 is halogen, 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 , $T_n(\text{haloalkyl})$, $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , or $SO_2N(R^6)_2$.

28. The method according to claim 26, wherein said compound has one or more features selected from the group consisting of:

- (a) R^1 is an optionally substituted ring selected from phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, thienyl, pyrimidyl, imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, pyrazol-1-yl, amino-pyrimidinyl, quinolinyl, aminobenzimidazole, or indolyl;
- (b) R^2 is hydrogen, alkoxy, aminoalkyl, or halogen;

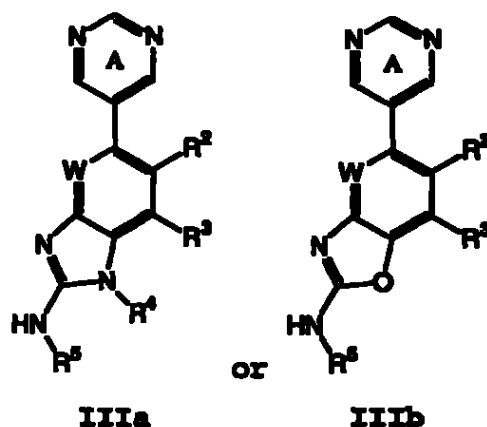
-100-

- (c) R^1 is hydrogen, alkoxy, aralkoxy, or halogen;
- (d) R^4 is hydrogen or $(CH_2)_yR^2$; and
- (e) R^5 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, or $N(R)T_xCO_2R^6$.

29. The method according to claim 28, wherein:

- (a) R^1 is an optionally substituted ring selected from phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, thienyl, pyrimidyl, imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, pyrazol-1-yl, amino-pyrimidinyl, quinolinyl, aminobenzimidazole, or indolyl;
- (b) R^2 is hydrogen, alkoxy, aminoalkyl, or halogen;
- (c) R^3 is hydrogen, alkoxy, aralkoxy, or halogen;
- (d) R^4 is hydrogen or $(CH_2)_yR^2$; and
- (e) R^5 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, or $N(R)T_xCO_2R^6$.

30. The method according to claim 19, wherein said compound has the formula IIIa or IIIb:



or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

W is nitrogen or CR^a ;

206
204

-101-

R^4 is selected from hydrogen, halogen, $-CF_3$, R^7 , $-OR^7$, or $-N(R^7)_2$;

Ring A is optionally substituted with up to three R^9 ;
wherein when an R^9 substituent is in the ortho-position of Ring A, said R^9 substituent may be taken together with R^2 to form an optionally substituted 5-7 membered ring containing 0-2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

R^2 and R^3 are each independently selected from R^6 , halogen, CN, SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $NR^6CO_2R^6$, $NR^6CON(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, NR^6COR^6 , $NR^6N(R^6)_2$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, or $NRSO_2R^6$; or R^2 and R^3 are taken together to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, optionally substituted 5-8 membered ring containing 0-2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

R^4 is selected from R^6 , $CON(R^6)$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 , $SO_2N(R^6)_2$, or $(CH_2)_yR^2$;

y is 1-6;

R^5 is selected from 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 , or $SO_2N(R^7)_2$;

Ar is a five membered heteroaryl, heterocyclyl, or carbocyclyl ring, wherein said ring is optionally substituted by up to three substituents selected from oxo, halogen, CN, NO_2 , R^8 , OR^8 , NHR^8 , $NHCOR^8$, $NHCOMHR^8$, COR^8 , $CONHR^8$, SO_2R^8 , $NHSO_2NHR^8$ or SO_2NHR^8 ;

each R^6 is independently selected from R^7 or an optionally substituted group selected from alkoxy, hydroxyalkyl, heterocyclyl, heterocyclcylalkyl, aryl, aralkyl, aralkoxy, aryloxyalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkoxy, or heteroarayloxyalkyl;

-102-

each R^7 is independently selected from hydrogen or an optionally substituted aliphatic group having one to six carbons, or two R^7 on the same nitrogen taken together with the nitrogen optionally form a four to six member, saturated or unsaturated heterocyclic ring having one to three heteroatoms;

R^8 is a C_1 - C_4 aliphatic group, wherein two R^8 on adjacent positions of Ar, or an aryl or heteroaryl ring, may be taken together with their intervening atoms to form a three to six membered fused ring;

each R^9 is independently selected from oxo, halogen, CN, NO_2 , $T_n(\text{haloalkyl})$, 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 , $SO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nCON(R^6)_2$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCON(R^6)_2$, $N(R)T_nCOR^6$, $N(R)T_nNRCOR^6$, $N(R)T_nSO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nSO_2R^6$, $T_nPO(OR^7)_2$, $T_nOPO(OR^7)_2$, $T_nSP(OR^7)_2$, $T_nPO(OR^7)_2$, or $T_nNPO(OR^7)_2$;

each Q is an independently selected C_1 - C_3 branched or straight alkyl;

T is selected from -Q- or $-Q_n-CH(Q_n-R^2)-$;

each m and n are independently selected from zero or one; and R^{10} is selected from R^7 or Ar.

31. The method according to claim 30, wherein said compound has one or more features selected from the group consisting of:

- (a) R^2 and R^3 are each independently selected from halogen, CN, CO_2R^6 , OR^6 , or R^6 ;
- (b) R^5 is CO_2R , $COAr$, COR , $CON(R^7)_2$, Ar, $(CH_2)_7CO_2R$, or $(CH_2)_7N(R^7)_2$; and
- (c) R^9 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, $N(R)T_nCO_2R^6$,

-103-

$N(R)T_2NR\text{CO}_2R^6$, $N(R)T_2N(R^6)_2$, NO_2 , $T_n(\text{haloalkyl})$,
 $\text{CO}_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , or $\text{SO}_2N(R^6)_2$.

32. The method according to claim 31, wherein:

- (a) R^1 and R^3 are each independently selected from halogen, CN, CO_2R^6 , OR^6 , or R^6 ;
- (b) R^5 is CO_2R , COAr , COR , $\text{CON}(R^7)_2$, Ar, $(\text{CH}_2)_y\text{CO}_2R$, or $(\text{CH}_2)_yN(R^7)_2$; and
- (c) R^9 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $\text{CON}(R^6)_2$, CO_2R^6 , $\text{CON}(R)\text{COR}^6$, $N(R)T_2\text{CO}_2R^6$, $N(R)T_2NR\text{CO}_2R^6$, $N(R)T_2N(R^6)_2$, NO_2 , $T_n(\text{haloalkyl})$, $\text{CO}_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , or $\text{SO}_2N(R^6)_2$.

33. The method according to claim 31, wherein said compound has one or more features selected from the group consisting of:

- (a) R^2 is hydrogen, alkoxy, aminoalkyl, or halogen;
- (b) R^3 is hydrogen, alkoxy, aralkoxy, or halogen;
- (c) R^4 is hydrogen or $(\text{CH}_2)_yR^2$;
- (d) R^5 is $\text{CON}(R^7)_2$, Ar, $(\text{CH}_2)_y\text{CO}_2R$, or $(\text{CH}_2)_yN(R^7)_2$; and
- (e) R^9 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $\text{CON}(R^6)_2$, CO_2R^6 , $\text{CON}(R)\text{COR}^6$, or $N(R)T_2\text{CO}_2R^6$.

34. The method according to claim 33, wherein:

- (a) R^2 is hydrogen, alkoxy, aminoalkyl, or halogen;
- (b) R^3 is hydrogen, alkoxy, aralkoxy, or halogen;
- (c) R^4 is hydrogen or $(\text{CH}_2)_yR^2$;
- (d) R^5 is $\text{CON}(R^7)_2$, Ar, $(\text{CH}_2)_y\text{CO}_2R$, or $(\text{CH}_2)_yN(R^7)_2$; and
- (e) R^9 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $\text{CON}(R^6)_2$, CO_2R^6 , $\text{CON}(R)\text{COR}^6$, or $N(R)T_2\text{CO}_2R^6$.

-104-

35. The method according to claim 19, wherein said compound is selected from those listed in either of Tables 1 and 2.

36. The method according to claim 19, wherein the disease in mammals is alleviated by administration of an inhibitor of gyrase.

37. The method according to claim 19, wherein the bacterial infection to be treated is characterized by the presence of one or more of the following: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* sps. *Proteus* sps. *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Serratia marcescens*, *S. aureus*, or Coag. Neg. Staph.

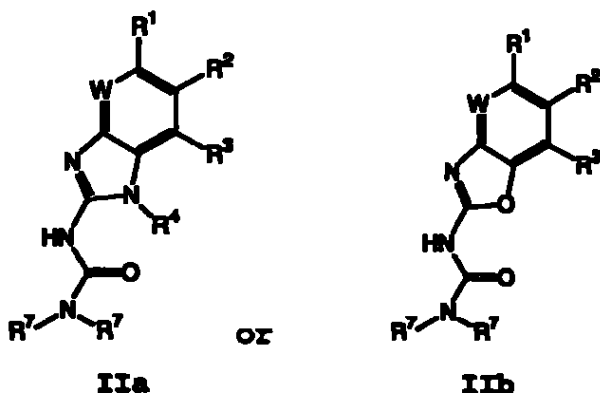
38. The method according to claim 19, wherein the bacterial infection to be treated is selected from one or more of the following: urinary tract infections, pneumonia, prostatitis, skin and soft tissue infections, intra-abdominal infections, or infections of febrile neutropenic patients.

39. The method according to claim 19 further comprising the step of administering to said patient an additional therapeutic agent either as part of a multiple dosage form together with said compound or as a separate dosage form.

40. The method according to claim 19 further comprising the step of administering to said patient an agent that increases the susceptibility of bacterial organisms to antibiotics.

-105-

41. A compound of formula IIa or IIb:



or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

W is nitrogen or CR^a;

R^a is selected from hydrogen, halogen, -CF₃, R⁷, -OR⁷, or -N(R⁷)₂;

R¹ is an aryl or heteroaryl ring, wherein said ring is optionally substituted by up to four R⁹; wherein an R⁹ substituent in the ortho-position of R¹ taken together with R² may form a fused, unsaturated or partially unsaturated, optionally substituted 5-8 membered ring having 0-2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

R² and R³ are each independently selected from R⁶, halogen, CN, SR⁶, OR⁶, N(R⁶)₂, NRCO₂R⁶, NRCON(R⁶)₂, CON(R⁶)₂, NRCOR⁶, NRN(R⁶)₂, COR⁶, CO₂R⁶, COCOR⁶, SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, or NRSO₂R⁶; or R² and R³ are taken together to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, optionally substituted 5-8 membered ring containing 0-2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

R⁶ is selected from R⁶, CON(R⁶), COR⁶, CO₂R⁶, COCOR⁶, SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, or (CH₂)_yR²;

-106-

y is 1-6;

Ar is a five membered heteroaryl, heterocyclyl, or carbocyclyl ring, wherein said ring is optionally substituted by up to three substituents selected from oxo, halogen, CN, NO₂, R⁶, OR⁶, NHR⁶, NHCOR⁶, NHCONHR⁶, COR⁶, CONHR⁶, SO₂R⁶, NHSO₂NHR⁶ or SO₂NHR⁶;

each R⁶ is independently selected from R⁷ or an optionally substituted group selected from alkoxy, hydroxyalkyl, heterocyclyl, heterocyclcylalkyl, aryl, aralkyl, aralkoxy, aryloxyalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkoxy, or heteroaralyloxyalkyl;

each R⁷ is independently selected from hydrogen or an optionally substituted aliphatic group having one to six carbons, or two R⁷ on the same nitrogen taken together with the nitrogen optionally form a four to six member, saturated or unsaturated heterocyclic ring having one to three heteroatoms;

R⁸ is a C₁-C₄ aliphatic group, wherein two R⁸ on adjacent positions of Ar, or an aryl or heteroaryl ring, may be taken together with their intervening atoms to form a three to six membered fused ring;

each R⁹ is independently selected from oxo, halogen, CN, NO₂, T_n(haloalkyl), R⁶, SR⁶, OR⁶, OR⁶, 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, or T_nNPO(OR⁷)₂;

each Q is an independently selected C₁-C₃ branched or straight alkyl;

T is selected from -Q- or -Q_m-CH(Q_n-R²)-; and

each m and n are independently selected from zero or one.

-107-

42. The compound according to claim 41, wherein said compound has one or more features selected from the group consisting of:

- (a) R^1 is an optionally substituted aryl or heteroaryl ring;
- (b) R^2 and R^3 are each independently selected from halogen, CN, CO_2R^6 , OR^6 , or R^6 ; and
- (c) R^3 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $\text{N}(R^6)_2$, $\text{CON}(R^6)_2$, CO_2R^6 , $\text{CON}(R)\text{COR}^6$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{CO}_2R^6$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{NR}\text{CO}_2R^6$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{N}(R^6)_2$, NO_2 , $\text{T}_n(\text{haloalkyl})$, $\text{CO}_2\text{N}(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , or $\text{SO}_2\text{N}(R^6)_2$.

43. The compound according to claim 42, wherein:

- (a) R^1 is an optionally substituted aryl or heteroaryl ring;
- (b) R^2 and R^3 are each independently selected from halogen, CN, CO_2R^6 , OR^6 , or R^6 ; and
- (c) R^3 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $\text{N}(R^6)_2$, $\text{CON}(R^6)_2$, CO_2R^6 , $\text{CON}(R)\text{COR}^6$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{CO}_2R^6$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{NR}\text{CO}_2R^6$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{N}(R^6)_2$, NO_2 , $\text{T}_n(\text{haloalkyl})$, $\text{CO}_2\text{N}(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , or $\text{SO}_2\text{N}(R^6)_2$.

44. The compound according to claim 42, wherein said compound has one or more features selected from the group consisting of:

- (a) R^1 is an optionally substituted ring selected from phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, thienyl, pyrimidyl, imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, pyrazol-1-yl, amino-pyrimidinyl, quinolinyl, aminobenzimidazole, or indolyl;
- (b) R^2 is hydrogen, alkoxy, aminoalkyl, or halogen;
- (c) R^3 is hydrogen, alkoxy, aralkoxy, or halogen;
- (d) R^4 is hydrogen or $(\text{CH}_2)_xR^2$; and

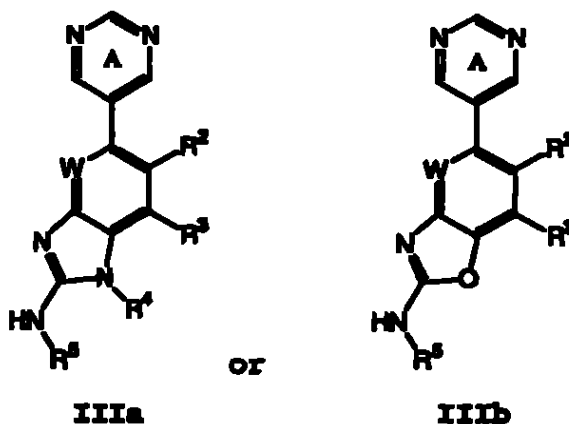
-108-

(e) R^5 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, or $N(R)T_nCO_2R^6$.

45. The compound according to claim 44, wherein:

- (a) R^1 is an optionally substituted ring selected from phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, thienyl, pyrimidyl, imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, pyrazol-1-yl, amino-pyrimidinyl, quinolinyl, aminobenzimidazole, or indolyl;
- (b) R^2 is hydrogen, alkoxy, aminoalkyl, or halogen;
- (c) R^3 is hydrogen, alkoxy, aralkoxy, or halogen;
- (d) R^4 is hydrogen or $(CH_2)_nR^2$; and
- (e) R^5 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $CON(R^6)_2$, CO_2R^6 , $CON(R)COR^6$, or $N(R)T_nCO_2R^6$.

46. A compound of formula IIIa or IIIb:



or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

W is nitrogen or CR^6 ;

R^6 is selected from hydrogen, halogen, $-CF_3$, R^7 , $-OR^7$, or $-N(R^7)_2$;

-109-

Ring A is optionally substituted with up to three R^9 ;
wherein when an R^9 substituent is in the ortho-position
of Ring A, said R^9 substituent may be taken together
with R^2 to form an optionally substituted 5-7 membered
ring containing 0-2 ring heteroatoms selected from
nitrogen, oxygen, or sulfur;

R^2 and R^3 are each independently selected from R^6 ,
halogen, 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 ,
 $SO_2N(R^6)_2$, or $NRSO_2R^6$; or R^2 and R^3 are taken together to
form a fused, unsaturated or partially unsaturated,
optionally substituted 5-8 membered ring containing 0-2
ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or
sulfur;

R^4 is selected from R^6 , $CON(R^6)$, COR^6 , CO_2R^6 , $COCOR^6$, SO_2R^6 ,
 $SO_2N(R^6)_2$, or $(CH_2)_yR^2$;

y is 1-6;

R^5 is selected from 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 , or $SO_2N(R^7)_2$;

Ar is a five membered heteroaryl, heterocyclyl, or
carbocyclyl ring, wherein said ring is optionally
substituted by up to three substituents selected from
oxo, halogen, CN, NO_2 , R^8 , OR^8 , NHR^8 , $NHCOR^8$, $NHCONHR^8$,
 COR^8 , $CONHR^8$, SO_2R^8 , $NHSO_2NHR^8$ or SO_2NHR^8 ;

each R^6 is independently selected from R^7 or an optionally
substituted group selected from alkoxy, hydroxyalkyl,
heterocyclyl, heterocyclcylalkyl, aryl, aralkyl,
aralkoxy, aryloxyalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl,
heteroaralkoxy, or heteroarayloxyalkyl;

each R^7 is independently selected from hydrogen or an
optionally substituted aliphatic group having one to
six carbons, or two R^7 on the same nitrogen taken

-110-

together with the nitrogen optionally form a four to six member, saturated or unsaturated heterocyclic ring having one to three heteroatoms;

R^8 is a C_1 - C_4 aliphatic group, wherein two R^8 on adjacent positions of Ar, or an aryl or heteroaryl ring, may be taken together with their intervening atoms to form a three to six membered fused ring;

each R^9 is independently selected from oxo, halogen, CN, NO_2 , $T_n(\text{haloalkyl})$, 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 , $SO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nCO_2R^6$, $N(R)T_nCON(R^6)_2$, $N(R)T_nN(R^6)_2$, $N(R)T_nNRCO_2R^6$, $N(R)T_nNRCON(R^6)_2$, $N(R)T_nCOR^6$, $N(R)T_nNRCOR^6$, $N(R)T_nSO_2N(R^6)_2$, $N(R)T_nSO_2R^6$, $T_nPO(OR^7)_2$, $T_nOPO(OR^7)_2$, $T_nSP(OR^7)_2$, $T_nPO(OR^7)_2$, or $T_nNPO(OR^7)_2$;

each Q is an independently selected C_1 - C_3 branched or straight alkyl;

T is selected from $-Q-$ or $-Q_n-CH(Q_n-R^2)-$;

each m and n are independently selected from zero or one; and R^{10} is selected from R^7 or Ar.

47. The compound according to claim 46, wherein said compound has one or more features selected from the group consisting of:

- (a) R^2 and R^3 are each independently selected from halogen, CN, CO_2R^6 , OR^6 , or R^6 ;
- (b) R^5 is CO_2R , $COAr$, COR , $CON(R^7)_2$, Ar, $(CH_2)_yCO_2R$, or $(CH_2)_yN(R^7)_2$; and
- (c) R^9 is halogen, 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 , $T_n(\text{haloalkyl})$, $CO_2N(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , or $SO_2N(R^6)_2$.

48. The compound according to claim 47, wherein:

-111-

- (a) R^1 and R^3 are each independently selected from halogen, CN, CO_2R^6 , OR^6 , or R^6 ;
- (b) R^5 is CO_2R , COAr , COR , $\text{CON}(R^7)_2$, Ar , $(\text{CH}_2)_y\text{CO}_2R$, or $(\text{CH}_2)_y\text{N}(R^7)_2$; and
- (c) R^2 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $\text{N}(R^6)_2$, $\text{CON}(R^6)_2$, CO_2R^6 , $\text{CON}(R)\text{COR}^6$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{CO}_2R^6$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{NRCO}_2R^6$, $\text{N}(R)\text{T}_n\text{N}(R^6)_2$, NO_2 , $\text{T}_n(\text{haloalkyl})$, $\text{CO}_2\text{N}(R^6)_2$, COR^6 , SO_2R^6 , or $\text{SO}_2\text{N}(R^6)_2$.

49. The compound according to claim 47, wherein said compound has one or more features selected from the group consisting of:

- (a) R^2 is hydrogen, alkoxy, aminoalkyl, or halogen;
- (b) R^3 is hydrogen, alkoxy, aralkoxy, or halogen;
- (c) R^4 is hydrogen or $(\text{CH}_2)_yR^2$;
- (d) R^5 is $\text{CON}(R^7)_2$, Ar , $(\text{CH}_2)_y\text{CO}_2R$, or $(\text{CH}_2)_y\text{N}(R^7)_2$; and
- (e) R^2 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $\text{N}(R^6)_2$, $\text{CON}(R^6)_2$, CO_2R^6 , $\text{CON}(R)\text{COR}^6$, or $\text{N}(R)\text{T}_n\text{CO}_2R^6$.

50. The compound according to claim 49, wherein:

- (a) R^2 is hydrogen, alkoxy, aminoalkyl, or halogen;
- (b) R^3 is hydrogen, alkoxy, aralkoxy, or halogen;
- (c) R^4 is hydrogen or $(\text{CH}_2)_yR^2$;
- (d) R^5 is $\text{CON}(R^7)_2$, Ar , $(\text{CH}_2)_y\text{CO}_2R$, or $(\text{CH}_2)_y\text{N}(R^7)_2$; and
- (e) R^2 is halogen, CN, oxo, R^6 , SR^6 , OR^6 , $\text{N}(R^6)_2$, $\text{CON}(R^6)_2$, CO_2R^6 , $\text{CON}(R)\text{COR}^6$, or $\text{N}(R)\text{T}_n\text{CO}_2R^6$.

51. A composition comprising a compound according to any one of claims 41 to 50; and a pharmaceutically acceptable carrier.

-112-

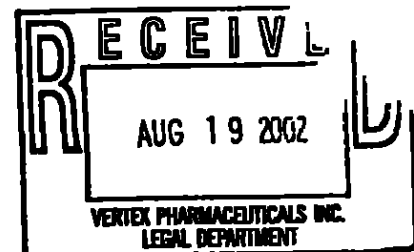
52. The composition according to claim 51, wherein said compound is formulated in a pharmaceutically acceptable manner for administration to a patient.

53. The composition according to claim 51 further comprising an additional therapeutic agent.

54. The composition according to claim 52 further comprising an additional therapeutic agent.

55. The composition according to claim 51 further comprising an agent that increases the susceptibility of bacterial organisms to antibiotics.

56. The composition according to claim 53 further comprising an agent that increases the susceptibility of bacterial organisms to antibiotics.



REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- | | | |
|---|-----|-----|
| - Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial | () | () |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. | () | () |
| - Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño | () | () |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas | () | () |

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- | | | |
|---|-----|-----|
| - Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado. | () | () |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud | () | () |
| - Representación gráfica del esquema de trazado | () | () |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas. | () | () |

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable.

[Handwritten Signature]

Fecha.



213
21

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Helena Camargo Williamson
Apoderado
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED.

Oficio N° 09095

ASUNTO:	Radicación N°	03-50487
	Solicitud internacional	PCT/US2001/48855
	Fecha inicio fase nacional	15/07/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 28-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente anunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 24 OCT. 2003.