



CSA220800

Organización y
Administración GSA Ltda



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

QF
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-125888

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADOS DE AMINO-TIAZOL Y SUS USOS COMO AGENTES
ANTIBACTERIANOS

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 24 Noviembre de 2008

**PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

P2008/000179

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____ **Fax:** _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA AJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: _____

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/012768 Fecha Mayo 30, 2007

Publicación Internacional No. WO 2007/142986 Fecha Diciembre 13, 2007

6

**Título (54) DERIVADOS DE AMINO-TIAZOL Y SUS USOS COMO AGENTES
ANTIBACTERIANOS**

Clasificación Internacional (51) C07K 5/06, A61K 38/00, A61P 31/00

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de
Solicitud

US

Mayo 31, 2006

60/809 693

10

ANEXOS

☒

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

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-026397

☒

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional, Secuencias.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

LISTA DE INVENTORES

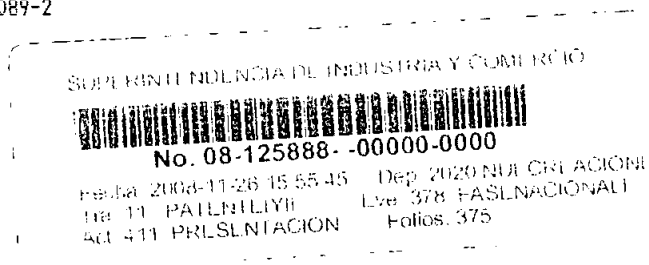
PCT/US2007/012768

1. **Matthew J. LAMARCHE**,
11 Keith Road, Reading,
Massachusetts 01867
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
2. **Simon BUSHELL**,
124 King Street, Unit B, Boston,
Massachusetts 02122
Estados Unidos
Nacionalidad: Británico
3. **Michael A. PATANE**,
273 Forest Street, Reading,
Massachusetts 01867
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
4. **Lewis WHITEHEAD**,
35 Elmwood Road, Swampscott,
Massachusetts 01907
Estados Unidos
Nacionalidad: Británico

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

LIBRO OFICIAL DE CAJA : 08 - 88,102
FECHA : NOVIEMBRE 10 DE 2008



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81247003	07/11/2008	4,926,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

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

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

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



Traductor Oti
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993

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

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

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

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

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

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

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

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376

Certificación:

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

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

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

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

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

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



Traductor Ofi
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

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

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

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad, País: Basel, Switzerland

Arthur Canonica

Pascal Trach

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

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

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

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

M. Staehelin

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

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

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by Heidi Fischer3. in his/her function as Mayor4. and certified by the seal of the Commune

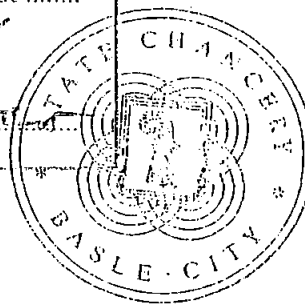
Certified at G. Aug. 2006

5. in Basel (Bâle) 6. on

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

8. no. 1087/18/JP9. Seal/stamp: 10. Signature: Heidi Fischer

Heidi Fischer



VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application NOVARTIS AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i) v)		an assignment from LAMARCHE, Matthew J. to NOVARTIS AG, dated 16 May 2007 (16.05.2007)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from BUSHELL, Simon to NOVARTIS AG, dated 16 May 2007 (16.05.2007)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from PATANE, Michael A. to NOVARTIS AG, dated 24 May 2007 (24.05.2007)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from WHITEHEAD, Lewis to NOVARTIS AG, dated 16 May 2007 (16.05.2007)

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
13 December 2007 (13.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/142986 A3(51) International Patent Classification:
C07K 5/06 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/US2007/012768

(22) International Filing Date: 30 May 2007 (30.05.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/809,693 31 May 2006 (31.05.2006) US(71) Applicant (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).(71) Applicant (for AT only): **NOVARTIS PHARMA GmbH** [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **LAMARCHE, Matthew, J.** [US/US]; 11 Keith Road, Reading, Massachusetts 01867 (US). **BUSHELL, Simon** [GB/US]; 124 King Street, Unit B, Boston, Massachusetts 02122 (US). **PATANE, Michael, A.** [US/US]; 273 Forest Street, Reading, Massachusetts 01867 (US). **WHITEHEAD, Lewis** [GB/US]; 35 Elmwood Road, Swampscott, Massachusetts 01907 (US).(74) Agent: **ALEXANDER, John, B.**; Novartis, Corporate Intellectual Property, One Health Plaza, Bldg. 104, East Hanover, New Jersey 07936 (US).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

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

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments(88) Date of publication of the international search report:
10 April 2008

WO 2007/142986 A3

(54) Title: AMINOTHIAZOLE DERIVATIVES AND THEIR USES AS ANTIBACTERIAL AGENTS

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

AMINOTHIAZOLES AND THEIR USES

Background

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

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

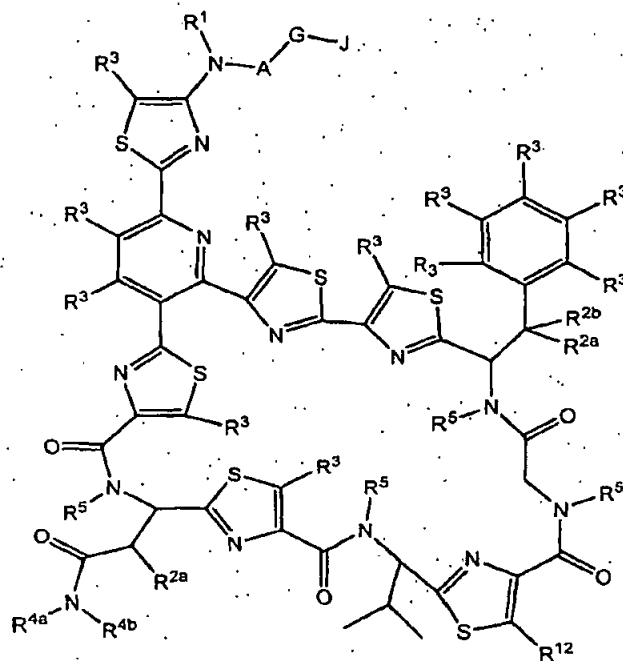
A problem of equally large dimension is the increasing incidence of the more virulent, methicillin-resistant Staphylococcus aureas (MRSA) among clinical isolates found worldwide. As with vancomycin resistant organisms, many MRSA strains are resistant to most of the known antibiotics, but MRSA strains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

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

Summary of the Invention

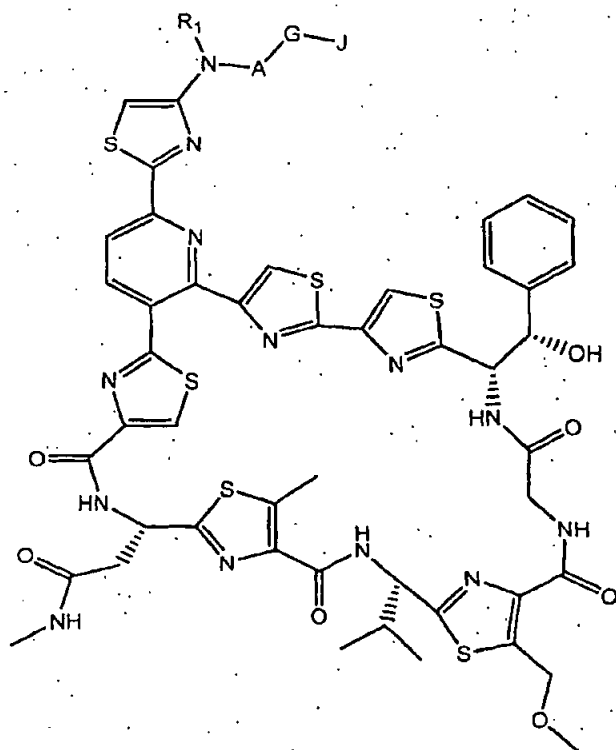
There remains a need for new treatments and therapies for bacterial infections. There is also a need for compounds useful in the treatment or prevention or amelioration of one or more symptoms of bacterial infections. Furthermore, there is a need for methods for modulating the activity of the elongation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

In one aspect, the invention provides a compound of formula I:



I.

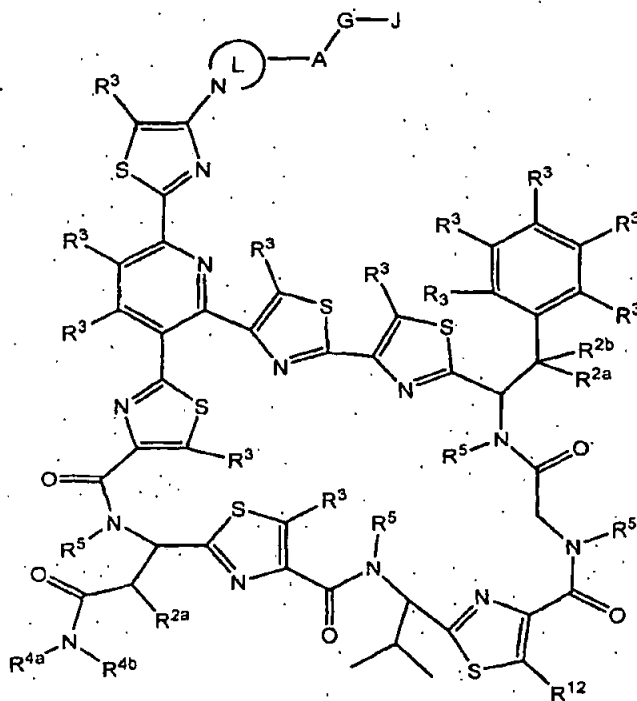
In yet another aspect, the invention provides a compound of formula II:



II.

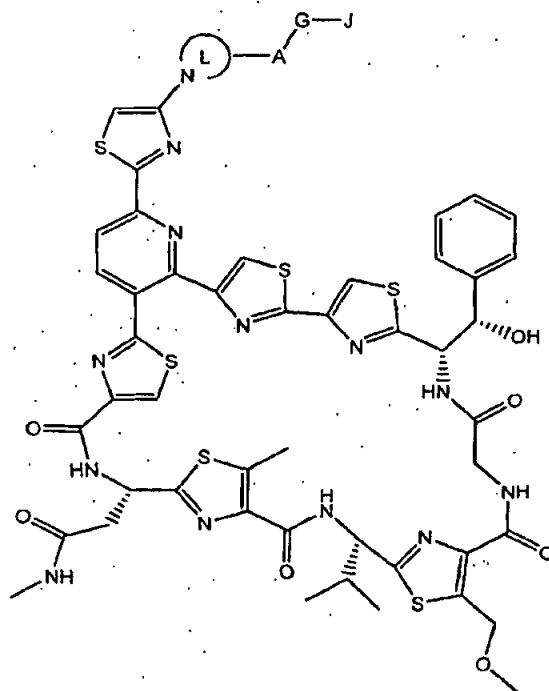
In still another aspect, the invention provides a compound of formula III:

15



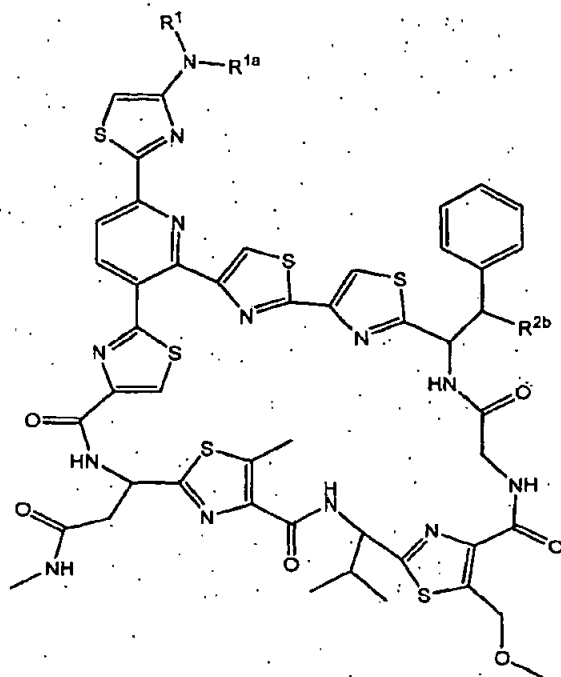
III.

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



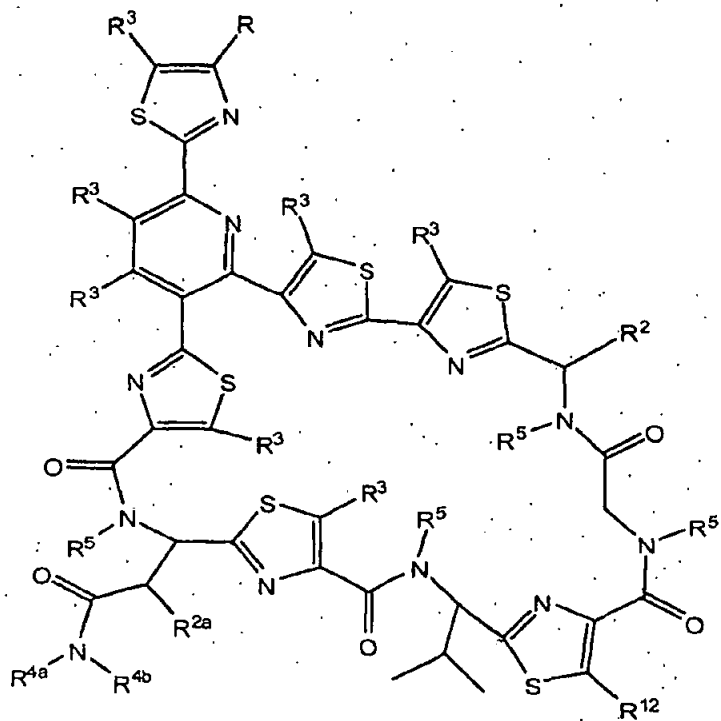
IV.

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



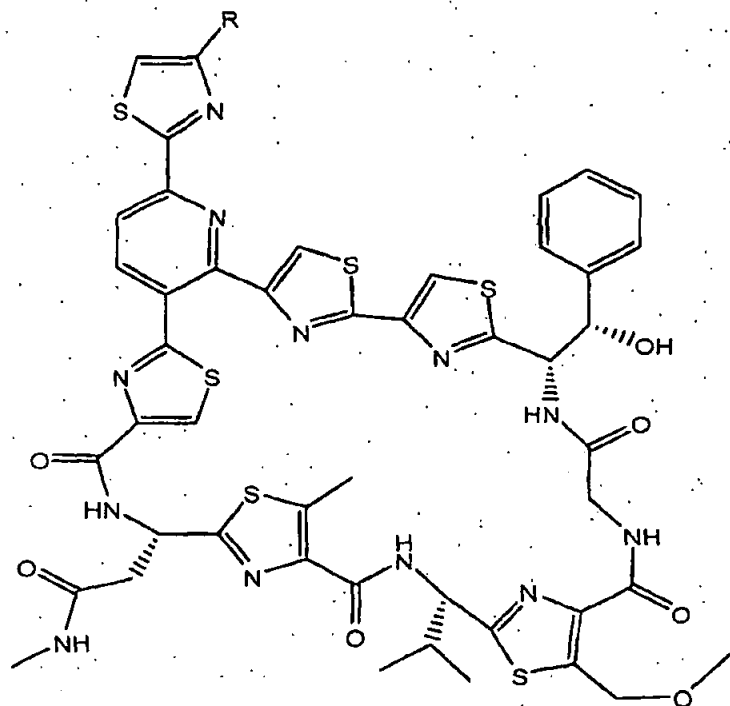
V.

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



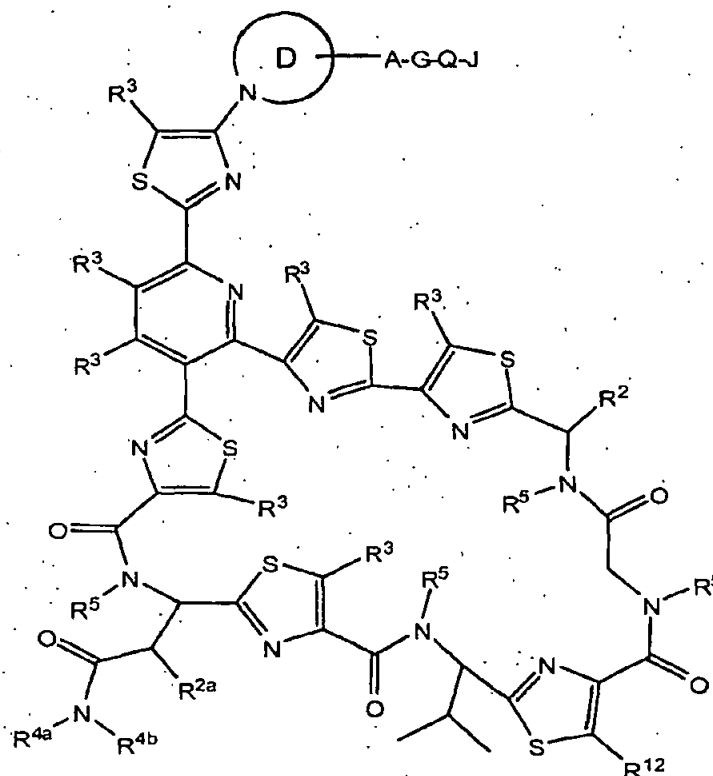
VI.

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



VII.

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



VIII

In another aspect, the invention provides a method of treating a bacterial infection wherein the treatment includes administering to a subject in need thereof a pharmaceutically acceptable amount of a compound of formula I, II, III, IV, V, VI, VII or VIII, such that the bacterial infection is treated.

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

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

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

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

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

In another aspect, the invention provides a packaged bacterial infection treatment, comprised of formula I, II, III, IV, V, VI, VII or VIII, packaged with instructions for using an effective amount of the compound to treat a bacterial infection.

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

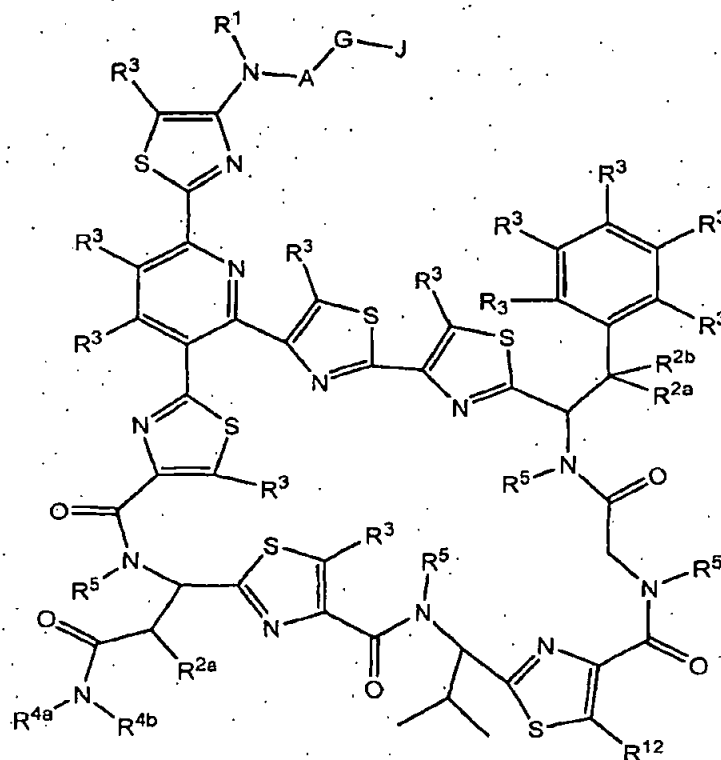
In yet another aspect, the invention provides a pharmaceutical composition which includes a compound of formula I, II, III, IV, V, VI, VII or VIII, and at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

Detailed Description of the Invention

This invention is directed to compounds, *e.g.*, thiopeptide compounds, and intermediates thereto, as well as pharmaceutical compositions containing the compounds for use in treatment of bacterial infection. This invention is also directed to the compounds of

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

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



I

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

wherein

A is selected from the group consisting of a bond, H, $-(CH_2)-$, $-C(alkyl)_2-$, $-(CH_2)_{1-8}-$, $-[C(alkyl)_2]_{1-8}-$, $-(cycloalkyl)-$, $-(aryl)-$, $-(heteroaryl)-$, $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{8a})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2N(R^{8a})-$, $-S(O)N(R^{8a})-$, $-C(=NR^8)N(R^{8a})-$, $-C(=NR^8)N(R^{8a})C(O)-$, $-C(=NR^8)-$, $-C=C-C(O)-$, $-C=C-C(O)O-$, $-C=C-C(O)N(R^{8a})-$;

G is absent, or selected from the group consisting of H, $-\text{[C(R}^a\text{)(R}^b\text{)]}_x$, $-\text{[C(R}^a\text{)(R}^b\text{)]}_x$, $\text{O-[C(R}^a\text{)(R}^b\text{)]}_y$, $-\text{[C(R}^a\text{)(R}^b\text{)]}_x\text{-N(R}^{8a}\text{)-[C(R}^a\text{)(R}^b\text{)]}_y$, $-(\text{cycloalkyl})$, $-(\text{heterocycle})$, $-(\text{aryl})$, $-(\text{heteroaryl})$;

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

R^a is selected from the group consisting of H, alkyl, F, CO_2H , $\text{CO}_2\text{-alkyl}$, $-\text{N(R}^1)_2$, $-\text{OR}^1$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-J}$ and $-\text{R}^{4b}$;

R^b is selected from the group consisting of H, alkyl, and F;

x and y are each, independently, integers from 0-10;

R^1 is selected from $-\text{H}$, $-\text{C(alkyl)}_2\text{-J}$, $-\text{R}^{4b}$.

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

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

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

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

R^{4b} is selected from the group consisting of alkyl and $-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n\text{-R}^9$, wherein n is an integer equal to or averaging 1-60,000, e.g., 1-500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, 60,000;

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

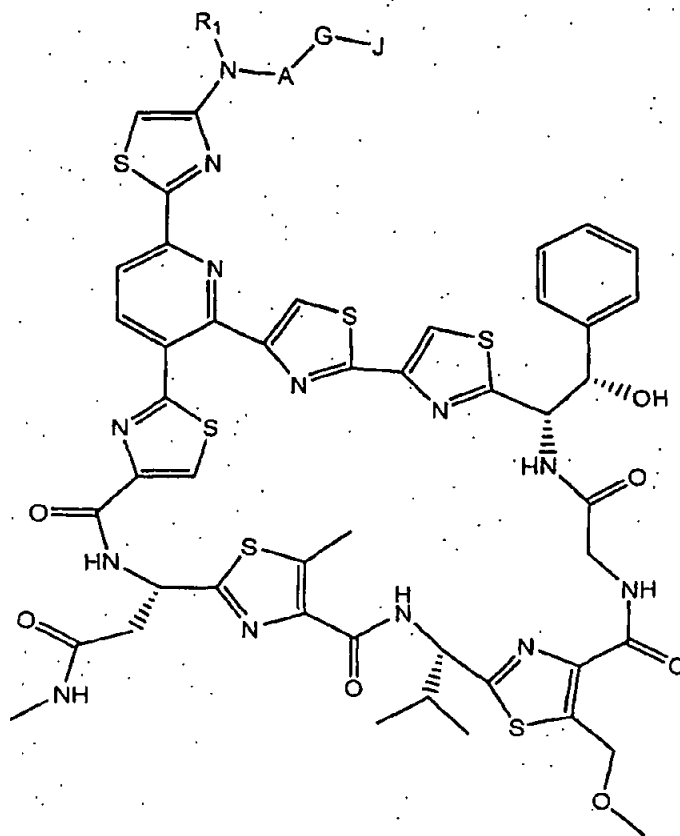
R^8 is selected from the group consisting of H, CN, NO_2 , alkyl, cycloalkyl, and $\text{SO}_2\text{-alkyl}$;

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

R^9 is selected from the group consisting of H, alkyl and $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$.

In one embodiment of formula I, R^{2b} , R^{4b} and R^5 are H, and R^{4a} is CH_3 . In another embodiment of formula I, R^{2b} , R^{4b} and R^5 are H, R^{4a} is CH_3 , and R^{12} is $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$.

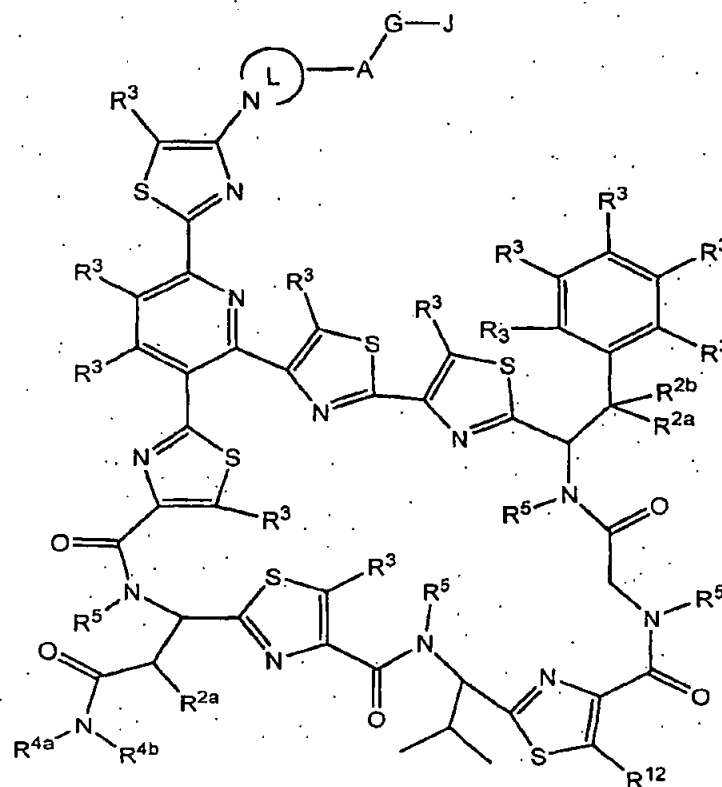
In another embodiment, formula I is represented by a compound of formula II:



II

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

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



III

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

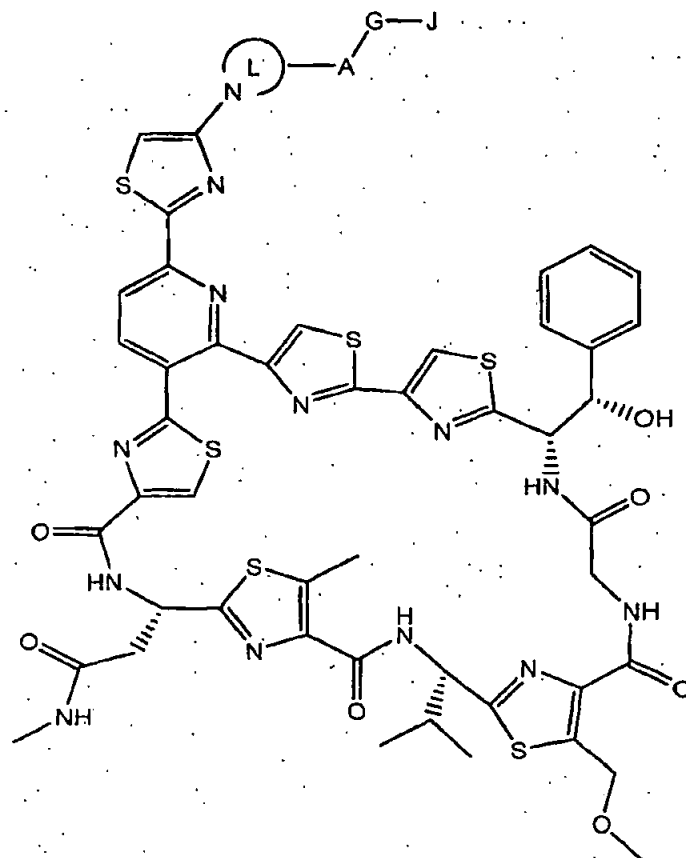
wherein

R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^{12} , A, G and J have the meanings set forth for formula I;

and ring L is selected from the group consisting of cycloalkyl, heterocycle, aryl and heteroaryl, all of which may be further optionally substituted with -A-G-J.

In one embodiment of formula III, R^{2b} , R^{4b} and R^5 are H, and R^{4a} is CH_3 . In another embodiment of formula III, R^{2b} , R^{4b} and R^5 are H, R^{4a} is CH_3 , and R^{12} is $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$.

In another embodiment, formula III is represented by a compound of formula IV:

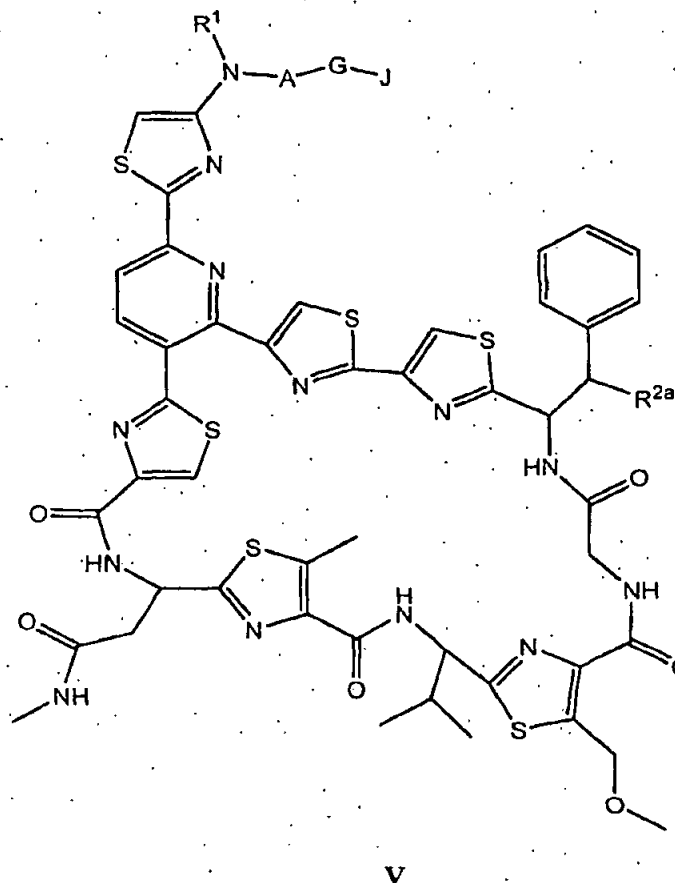


IV

and pharmaceutically acceptable salts thereof

wherein ring L, A, G and J have the meanings set forth for formula III.

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



V

wherein A-G-J is R^{1a} ;

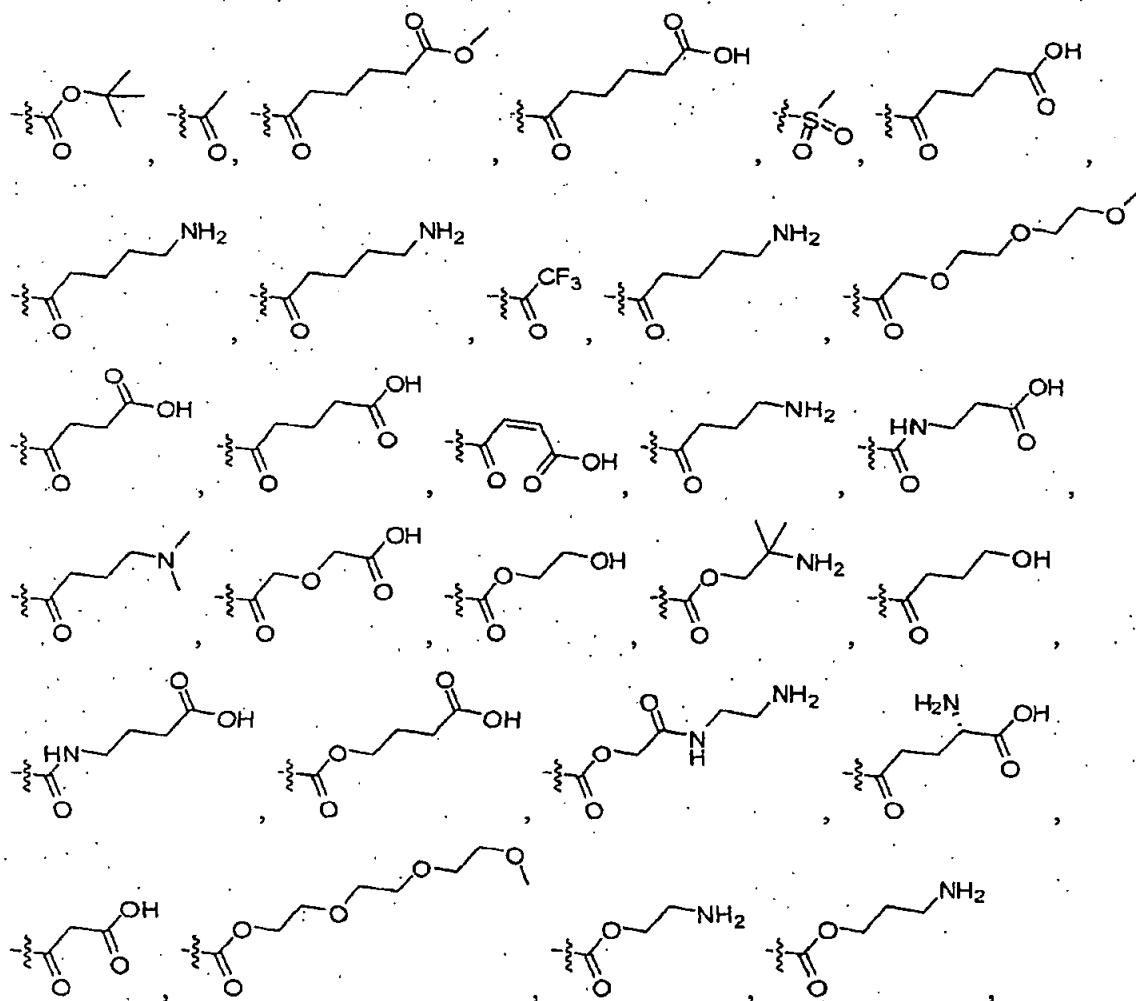
wherein R^1 , R^{1a} and R^{2a} are each, independently, selected from the group consisting of H, substituted or unsubstituted alkyl, alkyl-aryl, heteroalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, aryl-heteroaryl, alkyl-heteroaryl, cycloalkyl, alkyloxy, alkyl-aryloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyclyloxy, cycloalkyloxy, amino, alkylamino, arylamino, alkyl-aryl amino, arylamino, heteroaryl amino, cycloalkyl amino, carboxyalkyl amino, arylalkyloxy and heterocyclyl amino; all of which may be further independently substituted one or more times with Z^1 and Z^2 ; wherein Z^1 is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkyl-alkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, arylheteroaryl, heteroaryl, heterocyclyl amino, alkylheteroaryl, or heteroarylalkyl; wherein Z^1 can be independently substituted with one or more of Z^2 moieties which can be the same or different and are independently selected; wherein Z^2 is hydroxy, alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, thio, alkylthio, arylthio, amino, alkylamino, arylamino, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, alkylsulfonamido, arylsulfonamido, carboxy, carbalkoxy, carboxamido, alkoxycarbonyl amino, alkoxycarbonyloxy, alkylureido, arylureido, halogen, cyano, keto, ester or nitro; wherein each of said alkyl, alkoxy, and aryl

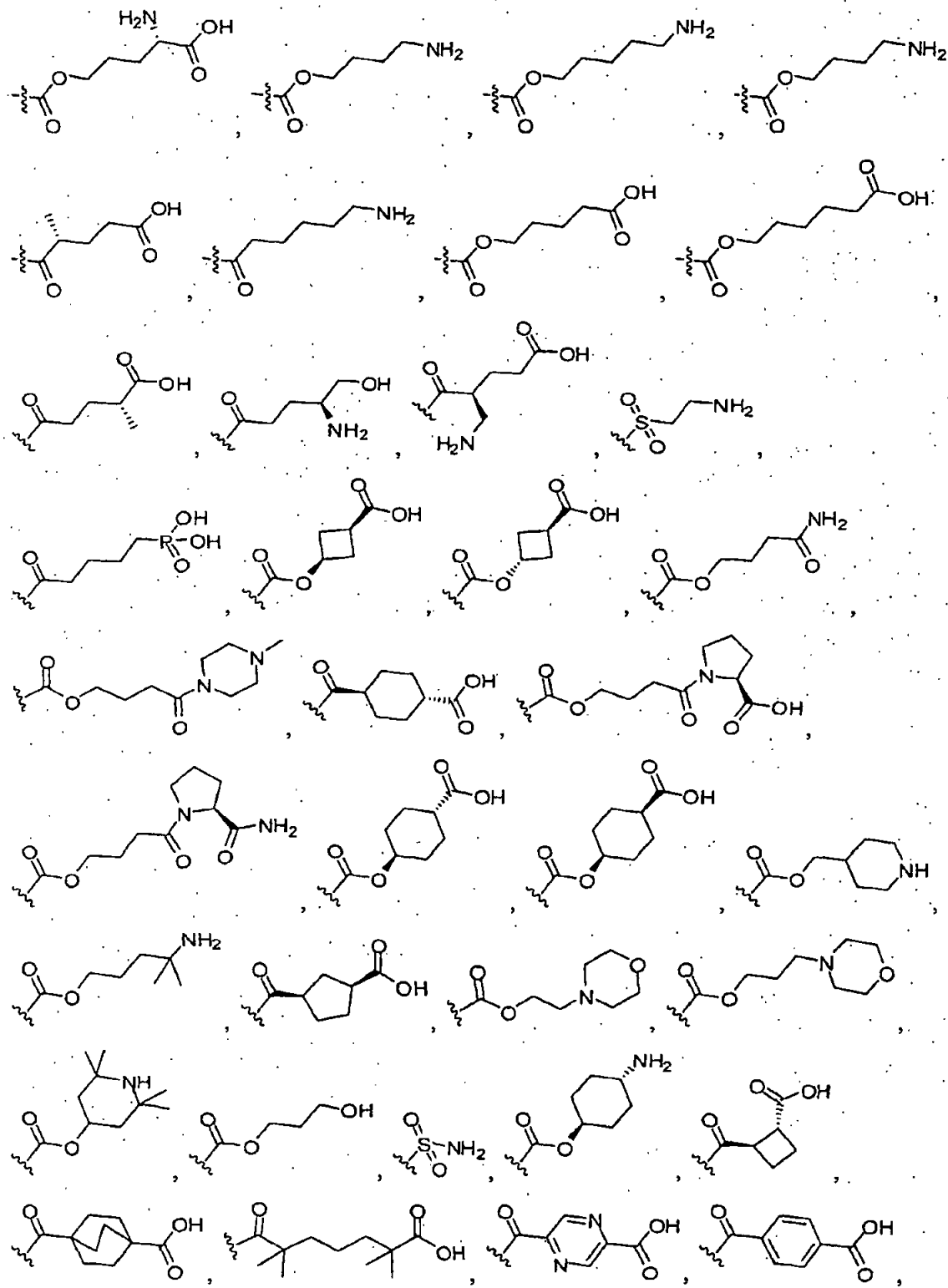
can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different and are independently selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkyl-alkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, arylheteroaryl, heteroaryl, heterocyclamino, alkylheteroaryl and heteroarylalkyl;

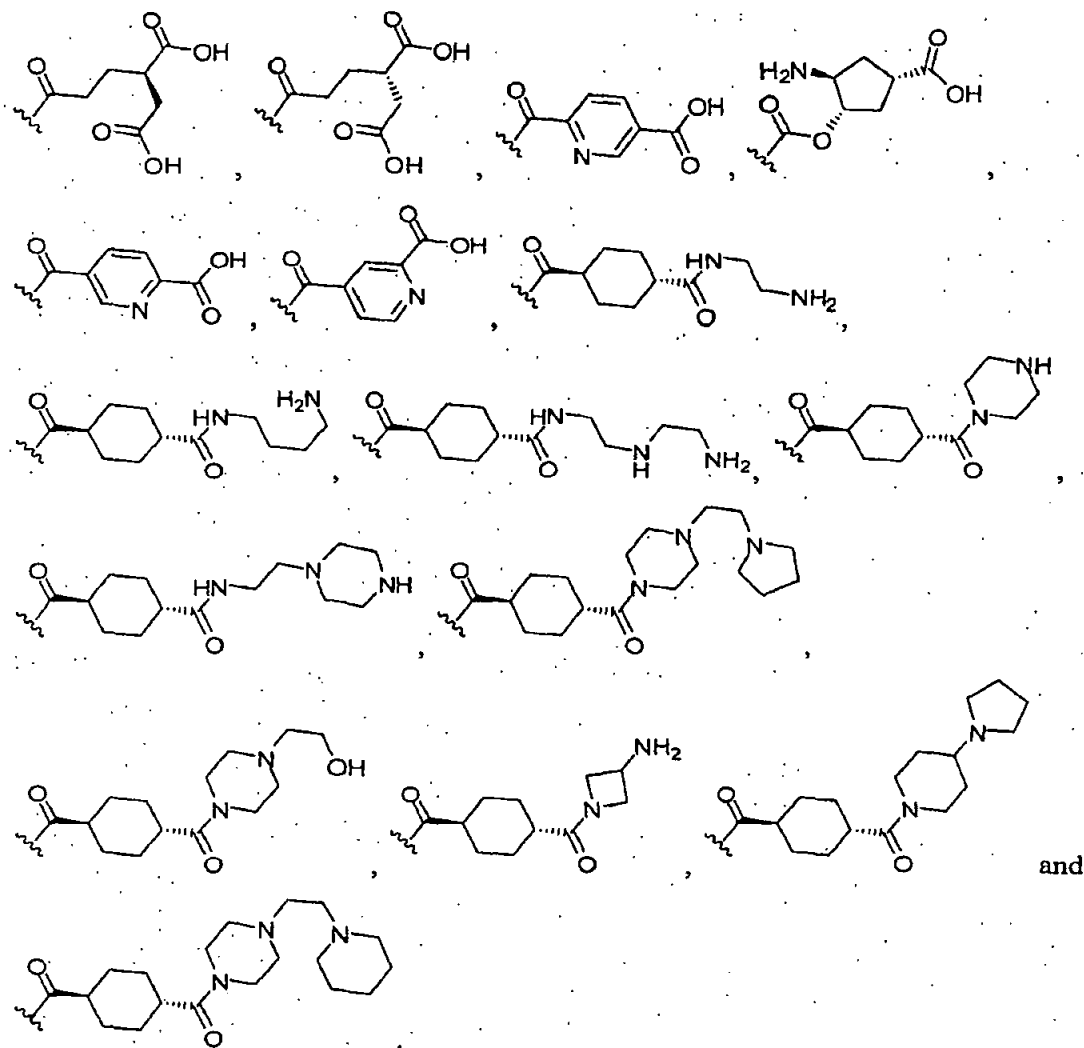
or R^1 and R^{1a} may together form a 3, 4, 5, 6 or 7-membered ring that is aromatic or non-aromatic and may contain one or more heteroatoms, wherein the ring may be further substituted one or more times with substituents that are the same or different.

In one embodiment of formula V, R^{2a} is OH.

In another embodiment of the compounds of the invention, R^1 is H or CH_3 , and A-G-J together form H, or together form a functional group selected from the group consisting of



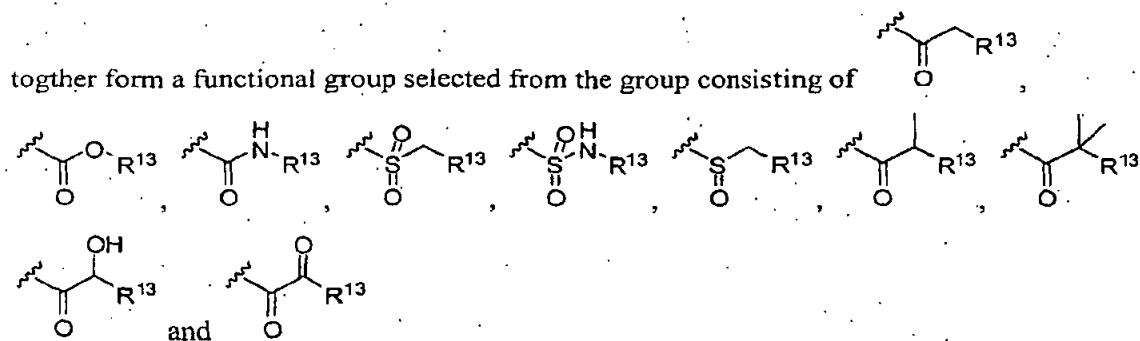




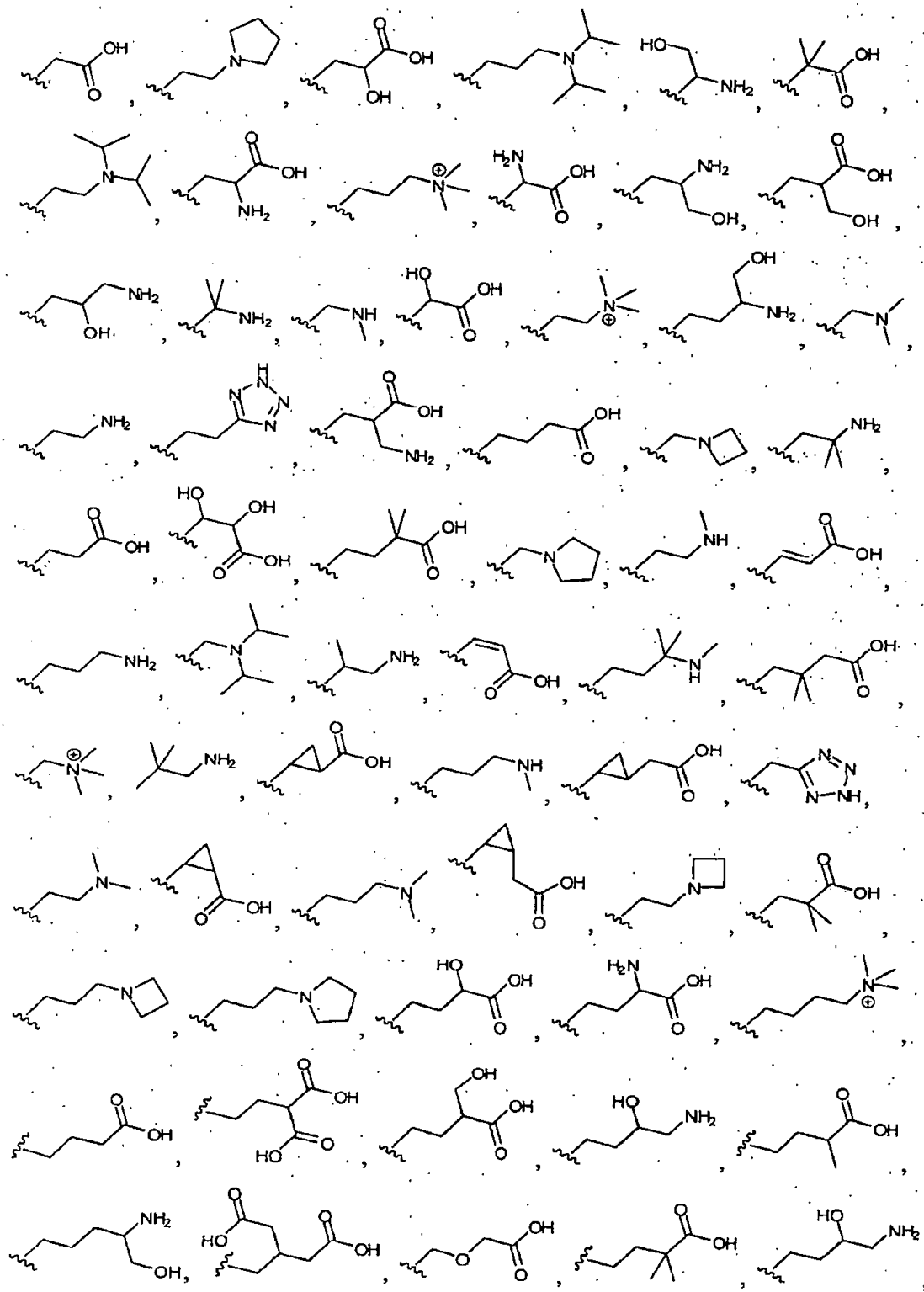
and

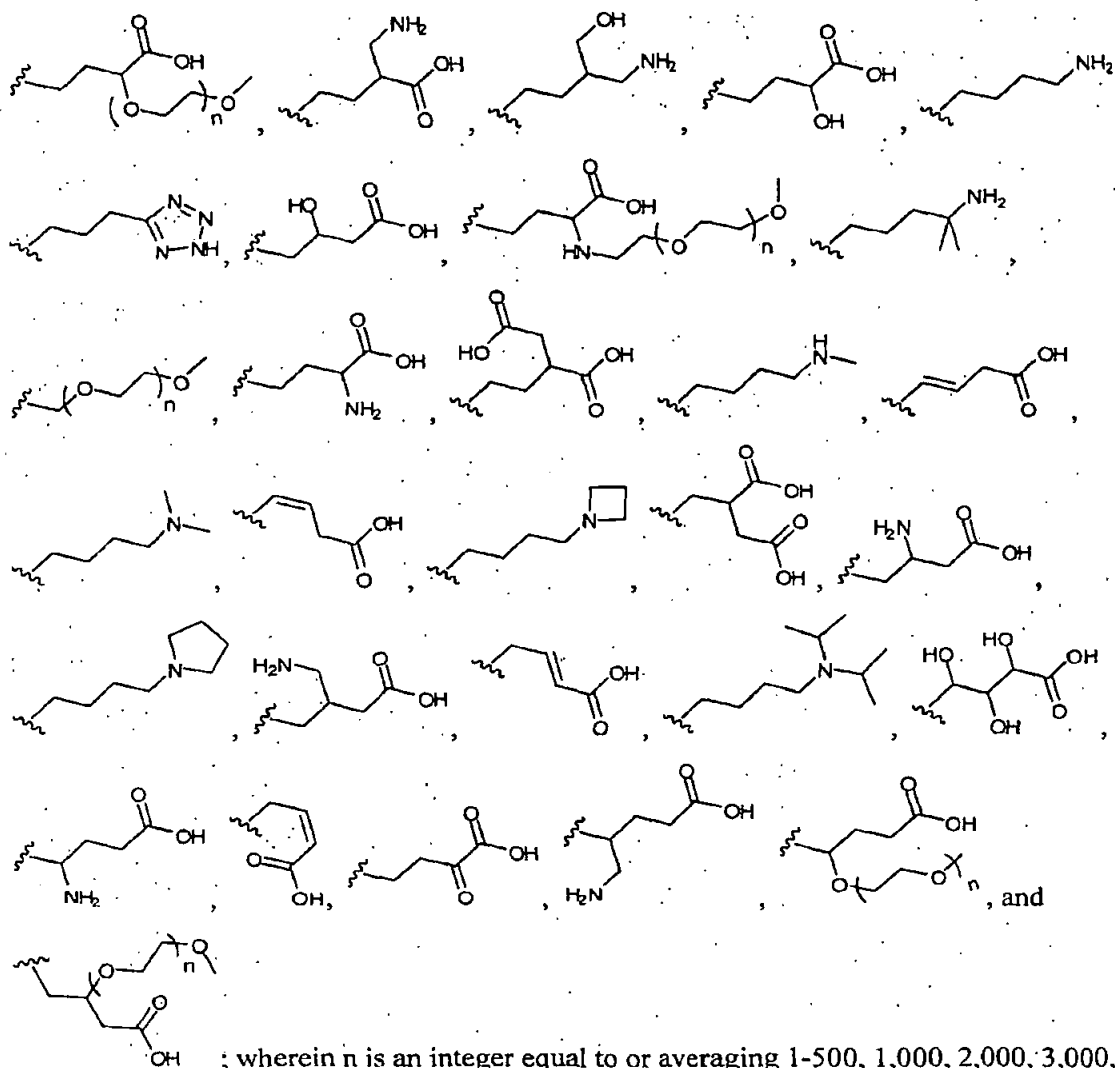
In another embodiment of the compounds of the invention, R^1 is H, and A-G-J

together form a functional group selected from the group consisting of

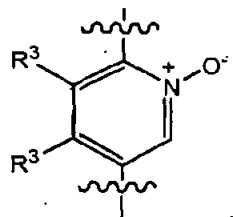


wherein R^{13} is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxymethyl, and aminomethyl or from the group consisting of:





In another embodiment of formulas I or III, the core pyridine functionality is of the following N-oxide formula:

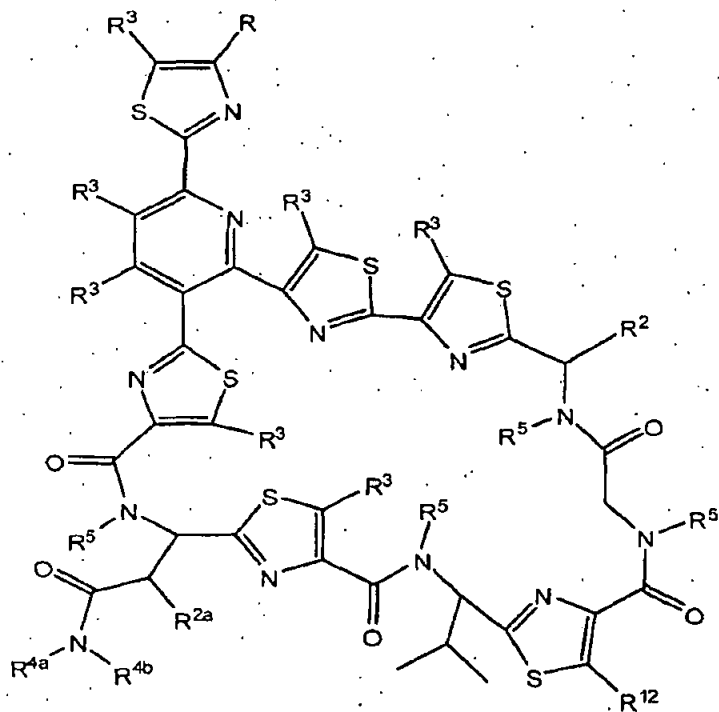


In one embodiment of the compounds of the invention, when J is not F, J is bonded to O or N. In another embodiment, when R^b is not F, R^a is -(R¹)₂.

Preferred embodiments of formulas I, II, III, IV and V (including pharmaceutically

acceptable salts thereof, as well as enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, atropisomers or racemates thereof, including N-pyridine-oxides thereof) are shown below in Table A and Table B, and are also considered to be "compounds of the invention." The compounds of the invention are also referred to herein as "antibiotics" and "EF-Tu inhibitors."

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



VI

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

wherein

R is selected from the group consisting of $N(R^1)_2$, $N(R^1)$ -A-G-Q-J, and -(heteroaryl)-A-G-Q-J;

A is a bond or is selected from the group consisting of -C(O)-, -C(O)C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^{8a})-, -S(O)₂-, -S(O)-, -S(O)₂N(R^{8a})-, -S(O)N(R^{8a})-, -C(=NR⁸)N(R^{8a})-, -C(=NR⁸)N(R^{8a})C(O)-, -C(=NR⁸)-, -C=C-C(O)-, -C=C-C(O)O-, -C=C-C(O)N(R^{8a})-;

G is absent, selected from the group consisting of $-\text{[C(R}^a\text{)(R}^b\text{)]}_x-$, $-\text{[C(R}^a\text{)(R}^b\text{)]}_x-$, $\text{C(R}^a\text{)=C(R}^a\text{)-[C(R}^a\text{)(R}^b\text{)]}_y-$, $-\text{[C(R}^a\text{)(R}^b\text{)]}_x-\text{O-[C(R}^a\text{)(R}^b\text{)]}_y-$, and $-\text{[C(R}^a\text{)(R}^b\text{)]}_x-\text{N(R}^{8a}\text{)-[C(R}^a\text{)(R}^b\text{)]}_y-$, or is selected from the group consisting of $-(\text{cycloalkyl})-$, $-(\text{heterocycle})-$, $-(\text{aryl})-$, and $-(\text{heteroaryl})-$ each of which has 0-4 substituents;

Q is absent, selected from the group consisting of $-\text{C(O)-[C(R}^a\text{)(R}^b\text{)]}_x-$, $-\text{C(O)-[C(R}^a\text{)(R}^b\text{)]}_x-\text{C(R}^a\text{)=C(R}^a\text{)-[C(R}^a\text{)(R}^b\text{)]}_y-$, $-\text{C(O)-[C(R}^a\text{)(R}^b\text{)]}_x-\text{O-[C(R}^a\text{)(R}^b\text{)]}_y-$, and $-\text{C(O)-[N(R}^{8a}\text{)-[C(R}^a\text{)(R}^b\text{)]}_y\text{]}_p-$, or is selected from the group consisting of $-(\text{cycloalkyl})-$, $-(\text{heterocycle})-$, $-(\text{aryl})-$, $-(\text{heteroaryl})-$, $-\text{C(O)-}(\text{cycloalkyl})-$, $-\text{C(O)-}(\text{heterocycle})-$, $-\text{C(O)-}(\text{aryl})-$, and $-\text{C(O)-}(\text{heteroaryl})-$, each of which has 0-4 substituents;

J is selected from the group consisting of H, C_{1-4} alkyl, halogen, C_{1-4} alkoxy, hydroxy, amino, mono- and di- C_{1-4} alkylamino, tri C_{1-4} alkylammonium, $\text{N(R}^{8a}\text{)C(O)C}_{1-4}$ alkyl, CO_2H , $\text{C(=O)N(R}^{8a}\text{)}_2$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{C(=O)N(R}^{8a}\text{)}_2$, $\text{CO}_2-\text{C}_{1-4}$ alkyl, C(O)C_{1-4} alkyl, P(O)(OH)_2 , $\text{P(O)(O-C}_{1-4}\text{alkyl)}_2$, C_{0-4} alkylene-(cycloalkyl) and C_{0-4} alkylene-(heterocycle), which heterocycle may be substituted 0-4 times;

R^a is selected from the group consisting of H, alkyl, F, CO_2H , $\text{CO}_2\text{-alkyl}$, $-\text{N(R}^1\text{)}_2$, $-\text{OR}^1$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{J}$ and $-\text{R}^{4b}$;

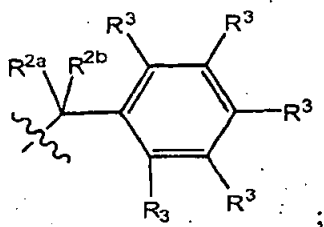
R^b is selected from the group consisting of H, alkyl, and F;

p is 0, 1, 2, or 3;

x and y are each, independently selected at each occurrence from integers from 0-10;

R^1 is independently selected at each occurrence from $-\text{H}$, alkyl substituted with J, and $-\text{R}^{4b}$.

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



R^{2a} is selected from the group consisting of H, C_{1-6} alkyl, OH, OR^{4a} , OC(O)R^{4a} , $\text{OC(O)N(R}^{8a}\text{)}_2$ and $\text{N(R}^{8a}\text{)}_2$;

R^{2b} is H or C_{1-6} alkyl, or R^{2a} and R^{2b} taken in combination form an oxo or imino group;

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

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

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

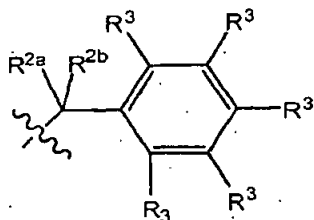
R^5 is selected from the group consisting of H, alkyl, and R^{4b} ;

R^8 is selected from the group consisting of H, CN, NO_2 , C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, and SO_2-C_{1-6} alkyl;

R^{8a} is absent, or selected from the group consisting of H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-6} alkyl substituted with J, and R^{4b} , or two R^{8a} residues, taken in combination may form a saturated, unsaturated or aromatic ring having 3 to 7 ring atoms; which ring may be substituted 0-4 times; and

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

Certain compounds of Formula VI include those compounds in which R^2 is a residue of the formula:



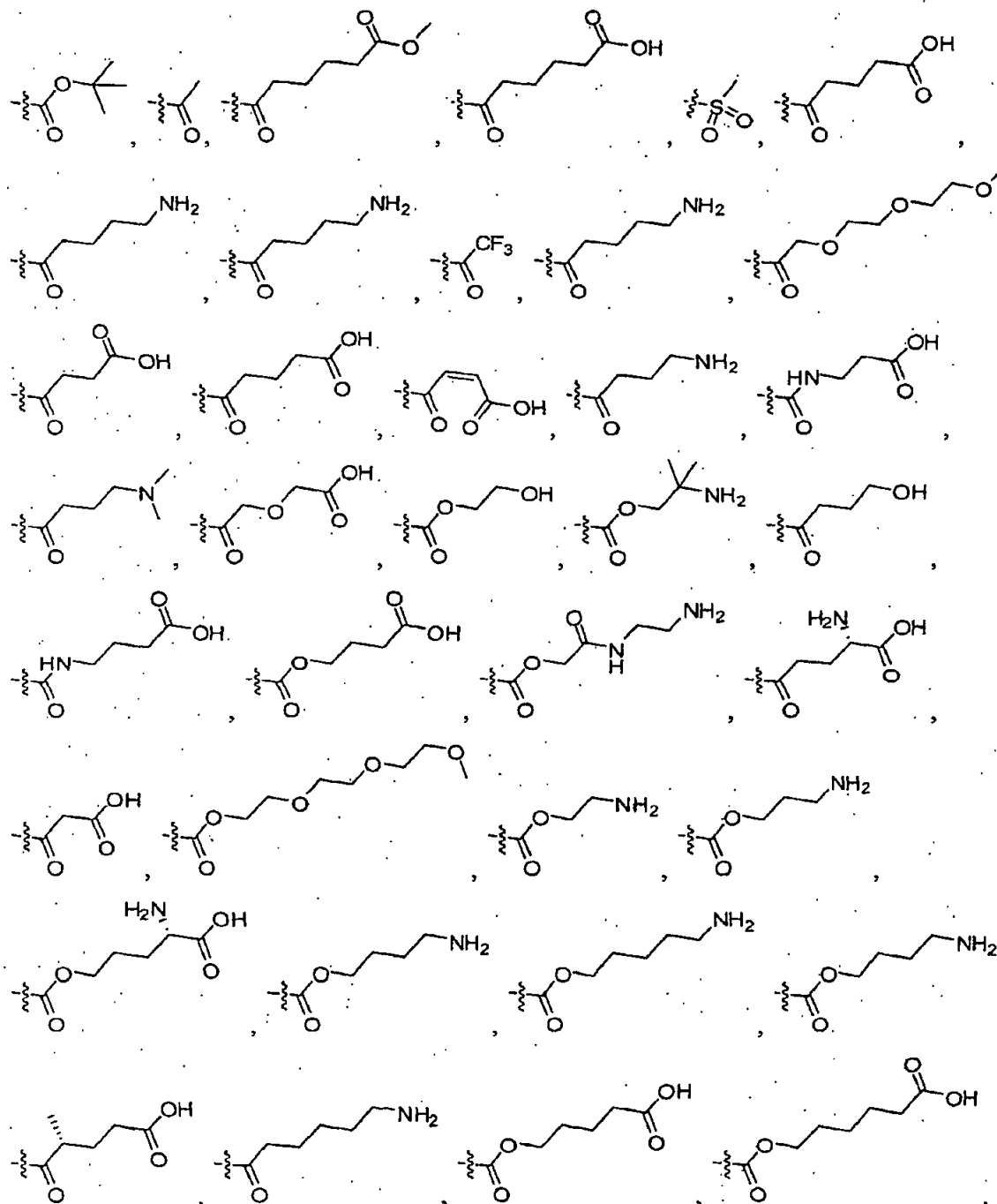
R^{2a} is selected from the group consisting of H, C_{1-6} alkyl, OH, OR^{4a} , $OC(O)R^{4a}$, $OC(O)N(R^{8a})_2$ and $N(R^{8a})_2$; and

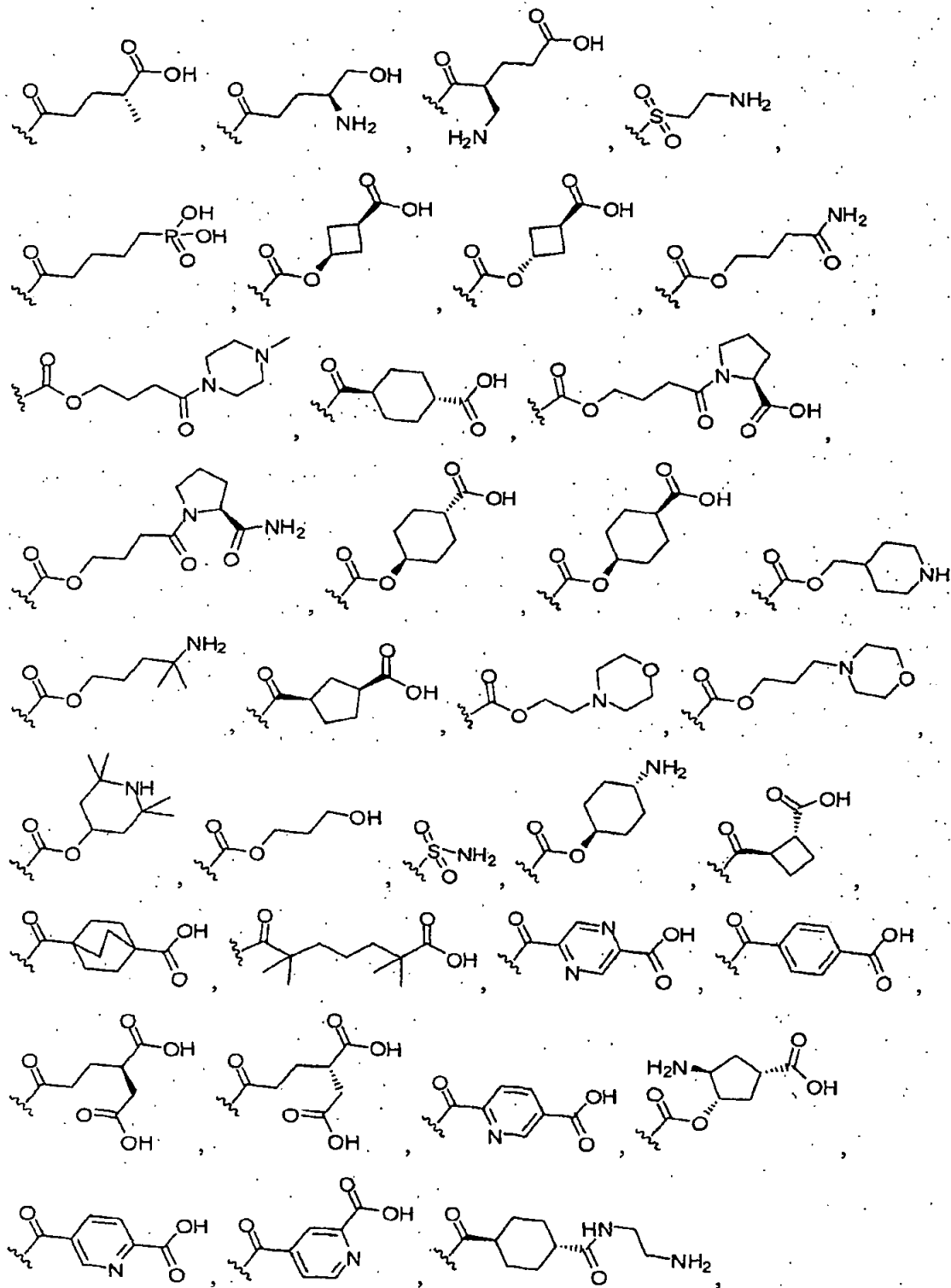
R^{2b} is H or C_{1-6} alkyl, or R^{2a} and R^{2b} taken in combination form an oxo or imino group.

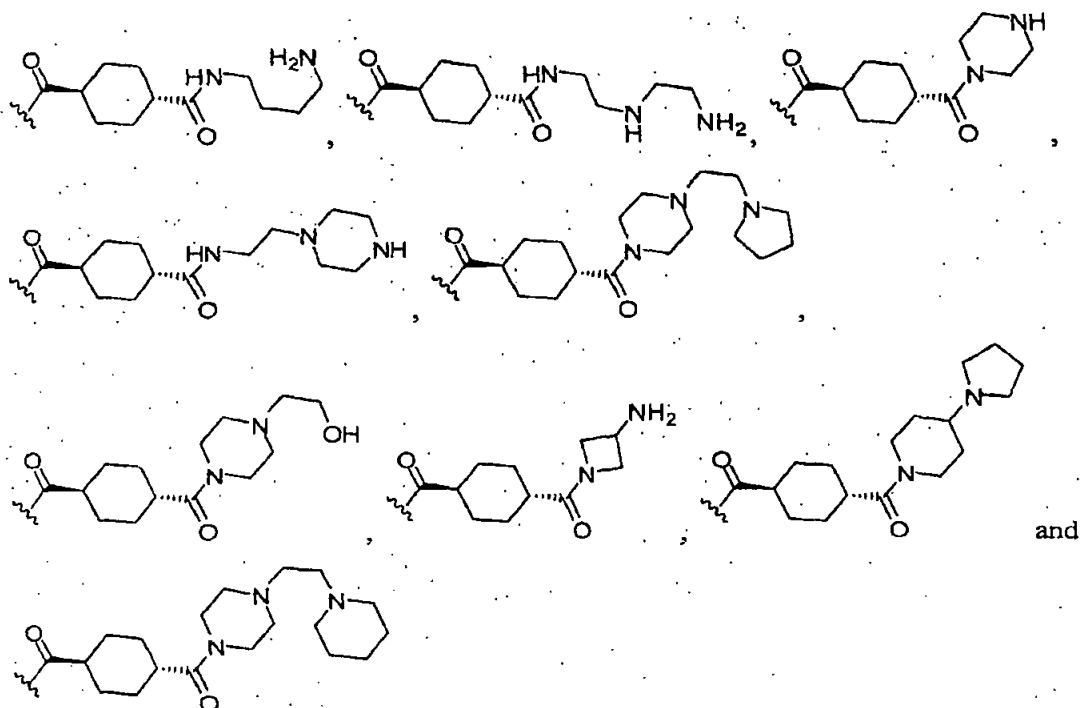
Still other compounds of Formula VI include those compounds in which R^{2b} , R^{4b} and R^5 are H, and R^{4a} is CH_3 . Certain other compounds of Formula VI include those compounds in which R^{2b} , R^{4b} and R^5 are H, R^{4a} is CH_3 , and R^{12} is CH_2-O-CH_3 . Other compounds of Formula VI include compounds in which R^{2a} is OH or OAc and R^{2b} is H. Still other

compounds of Formula VI include those compounds in which A is C(O), C(O)O, or C(O)NH; G is C₄₋₇cycloalkyl; Q is absent; and J is CO₂H or CO₂C₁₋₄alkyl.

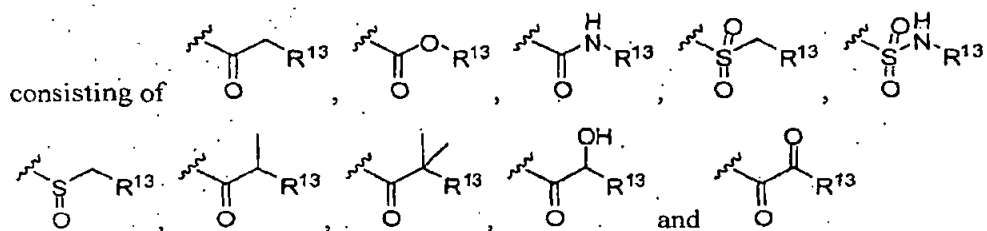
Other compounds of Formula VI include those compounds in which R is N(R¹)-A-G-Q-J, R¹ is H and A-G-Q-J together form H, or together form a functional group selected from the group consisting of



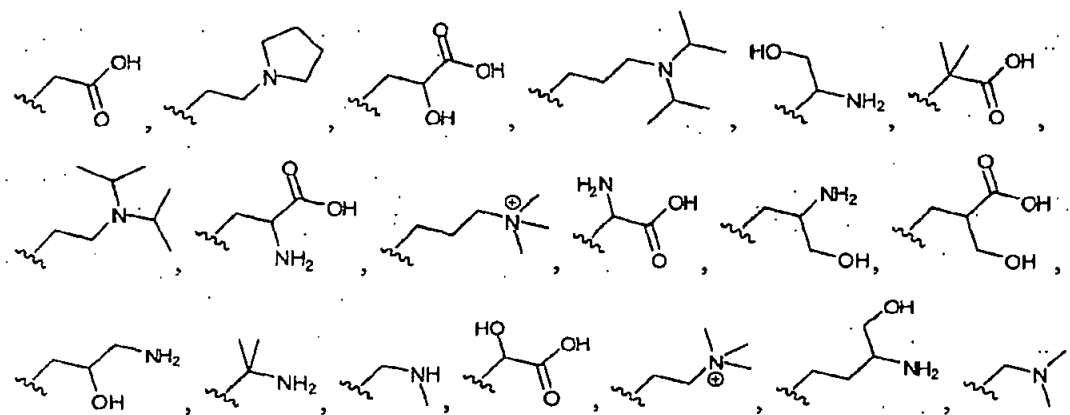


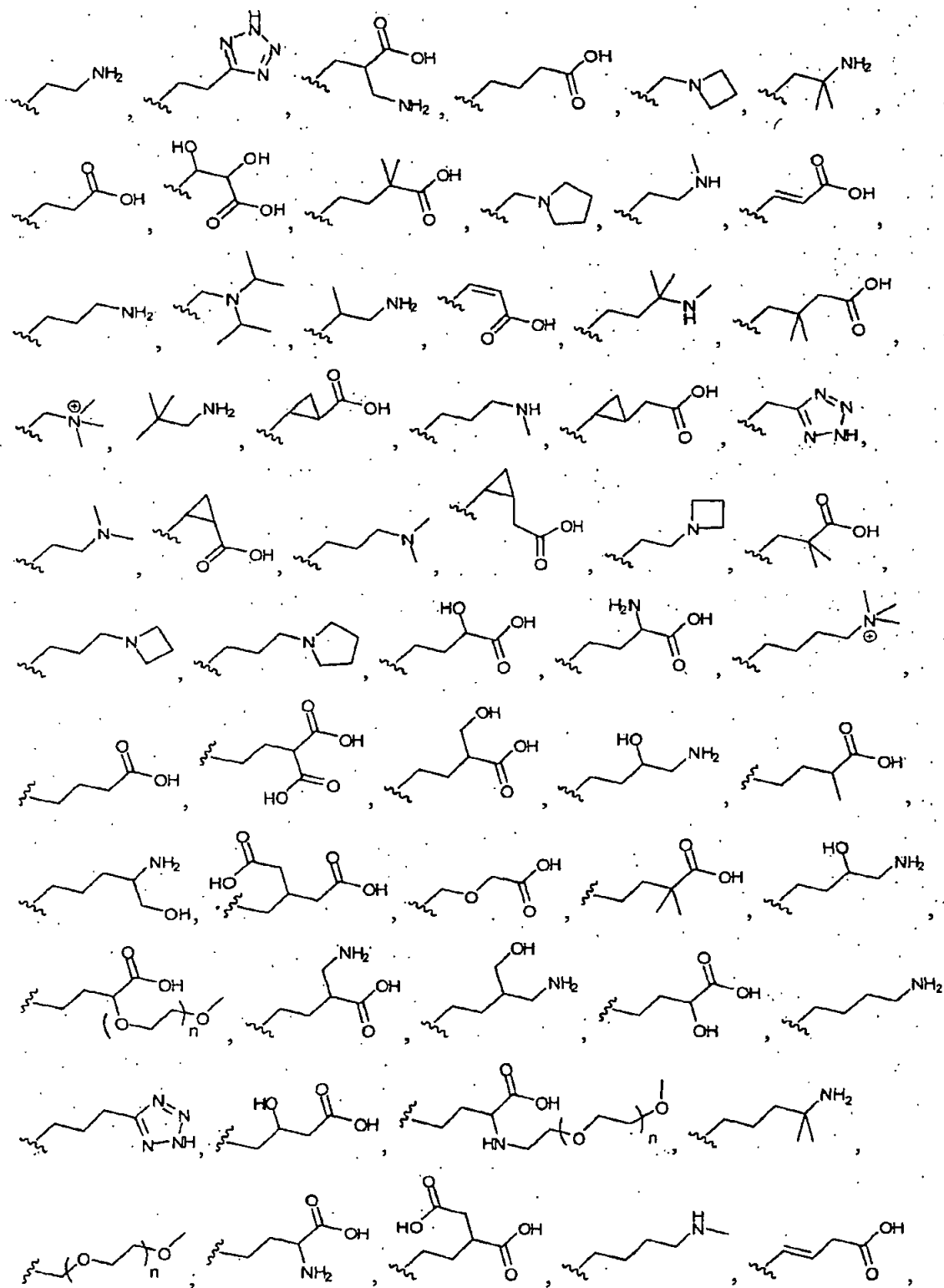


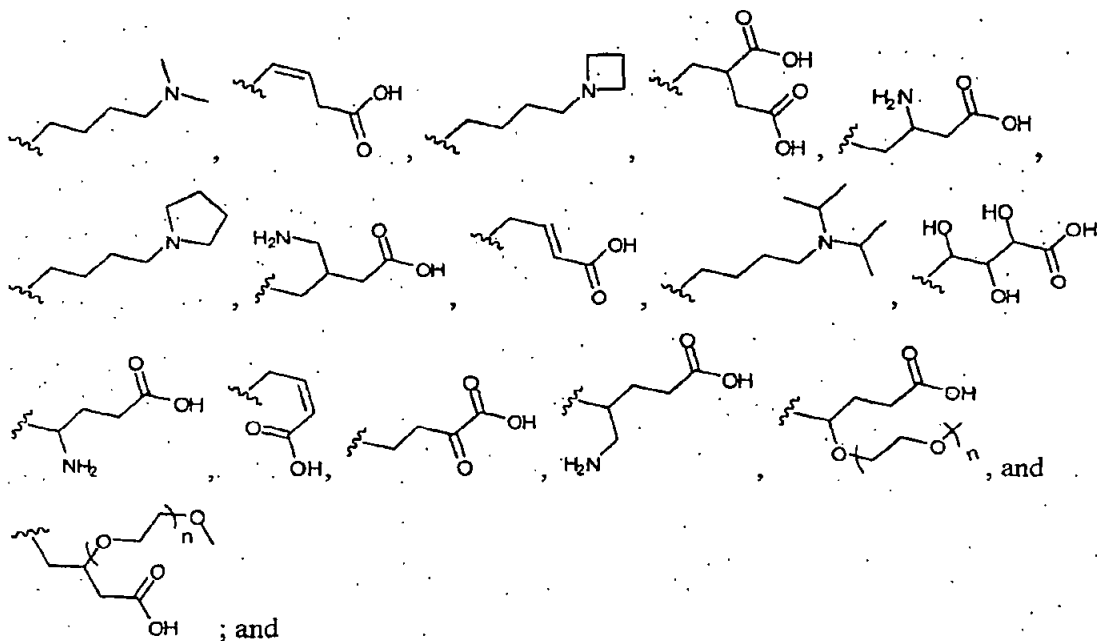
Yet other compounds of Formula VI include those compounds in which R is N(R')-A-G-Q-J, R' is H and A-G-Q-J together form a functional group selected from the group



wherein R¹³ is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxymethyl, and aminomethyl or from the group consisting of:

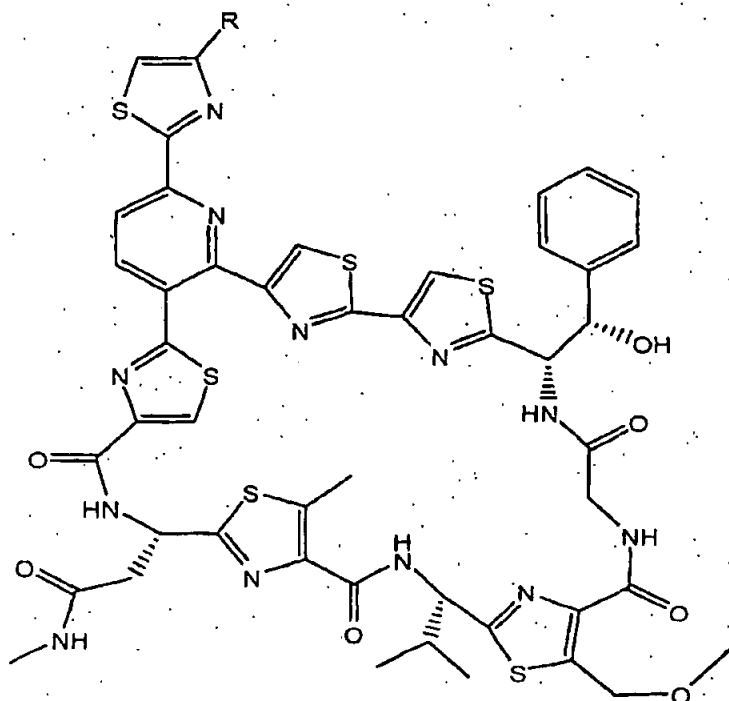






n is an integer of 1-500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, or 60,000 or is a mean of a plurality of integers having a value of 1-500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, or 60,000.

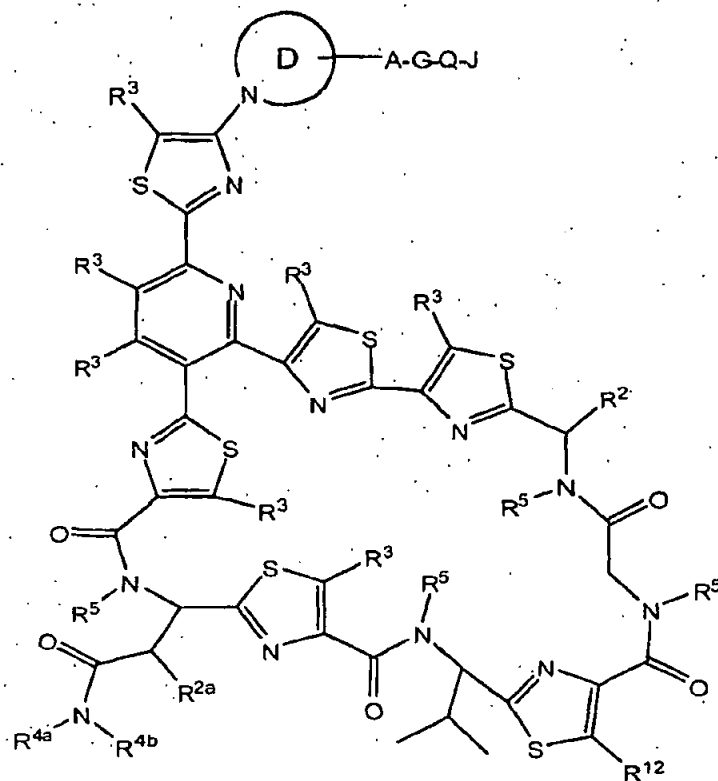
Certain preferred compounds of Formula VI include, but are not limited to, compounds of Formula VII:



VII

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

In yet another aspect, compounds are provided according to Formula VIII:



VIII

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

wherein



is a 4-7 membered heteroaryl ring having 0-2 additional ring heteroatoms which is substituted with a -A-G-Q-J residue and 0-4 additional substituents;

A is a bond or is selected from the group consisting of -C(O)-, -C(O)C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^{8a})-, -S(O)₂-, -S(O)-, -S(O)₂N(R^{8a})-, -S(O)N(R^{8a})-, -C(=NR⁸)N(R^{8a})-, -C(=NR⁸)N(R^{8a})C(O)-, -C(=NR⁸)-, -C=C-C(O)-, -C=C-C(O)O-, -C=C-C(O)N(R^{8a})-;

G is absent, selected from the group consisting of -[C(R^a)(R^b)]_x-, -[C(R^a)(R^b)]_x-C(R^a)=C(R^a)-[C(R^a)(R^b)]_y-, -[C(R^a)(R^b)]_x-O-[C(R^a)(R^b)]_y-, and -[C(R^a)(R^b)]_x-N(R^{8a})-

$[C(R^a)(R^b)]_y$ -, or is selected from the group consisting of -(cycloalkyl)-, -(heterocycle)-, -(aryl)-, and -(heteroaryl)- each of which has 0-4 substituents;

Q is absent, selected from the group consisting of $-C(O)-[C(R^a)(R^b)]_x$ -, $-C(O)-[C(R^a)(R^b)]_x-C(R^a)=C(R^a)-[C(R^a)(R^b)]_y$ -, $-C(O)-[C(R^a)(R^b)]_x-O-[C(R^a)(R^b)]_y$ -, and $-C(O)-\{N(R^{8a})-[C(R^a)(R^b)]_y\}_p$ -, or is selected from the group consisting of -(cycloalkyl)-, -(heterocycle)-, -(aryl)-, -(heteroaryl)-, $-C(O)-(cycloalkyl)$ -, $-C(O)-(heterocycle)$ -, $-C(O)-(aryl)$ -, and $-C(O)-(heteroaryl)$ -, each of which has 0-4 substituents;

J is selected from the group consisting of H, C_{1-4} alkyl, halogen, C_{1-4} alkoxy, hydroxy, amino, mono- and di- C_{1-4} alkylamino, tri- C_{1-4} alkylammonium, $N(R^{8a})C(O)C_{1-4}$ alkyl, CO_2H , $C(=O)N(R^{8a})_2$, CH_2CO_2H , $CH_2C(=O)N(R^{8a})_2$, CO_2-C_{1-4} alkyl, $C(O)C_{1-4}$ alkyl, $P(O)(OH)_2$, $P(O)(O-C_{1-4}alkyl)_2$, $C_{0-4}alkylene-(cycloalkyl)$ and $C_{0-4}alkylene-(heterocycle)$, which heterocycle may be substituted 0-4 times;

R^a is selected from the group consisting of H, alkyl, F, CO_2H , CO_2 -alkyl, $-N(R^1)_2$ -, OR^1 -, $-(CH_2)_{0-4}-J$ and $-R^{4b}$;

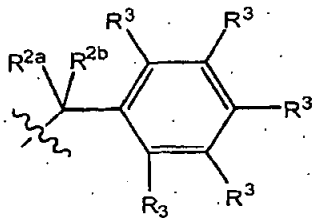
R^b is selected from the group consisting of H, alkyl, and F;

p is 0, 1, 2, or 3;

x and y are each, independently selected at each occurrence from integers from 0-10;

R^1 is independently selected at each occurrence from -H, alkyl substituted with J, and $-R^{4b}$.

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



R^{2a} is selected from the group consisting of H, C_{1-6} alkyl, OH, OR^{4a} , $OC(O)R^{4a}$, $OC(O)N(R^{8a})_2$ and $N(R^{8a})_2$;

R^{2b} is H or C_{1-6} alkyl, or R^{2a} and R^{2b} taken in combination form an oxo or imino group;

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

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

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

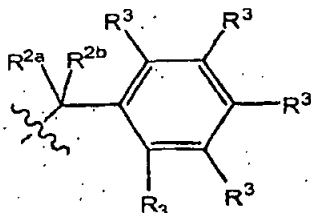
R^5 is selected from the group consisting of H, alkyl, and R^{4b} ;

R^8 is selected from the group consisting of H, CN, NO_2 , C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, and SO_2-C_{1-6} alkyl;

R^{8a} is absent, or selected from the group consisting of H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-6} alkyl substituted with J, and R^{4b} , or two R^{8a} residues, taken in combination may form a saturated, unsaturated or aromatic ring having 3 to 7 ring atoms, which ring may be substituted 0-4 times; and

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

Certain compounds of Formula VI include those compounds in which R^2 is a residue of the formula:

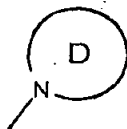


R^{2a} is selected from the group consisting of H, C_{1-6} alkyl, OH, OR^{4a} , $OC(O)R^{4a}$, $OC(O)N(R^{8a})_2$ and $N(R^{8a})_2$; and

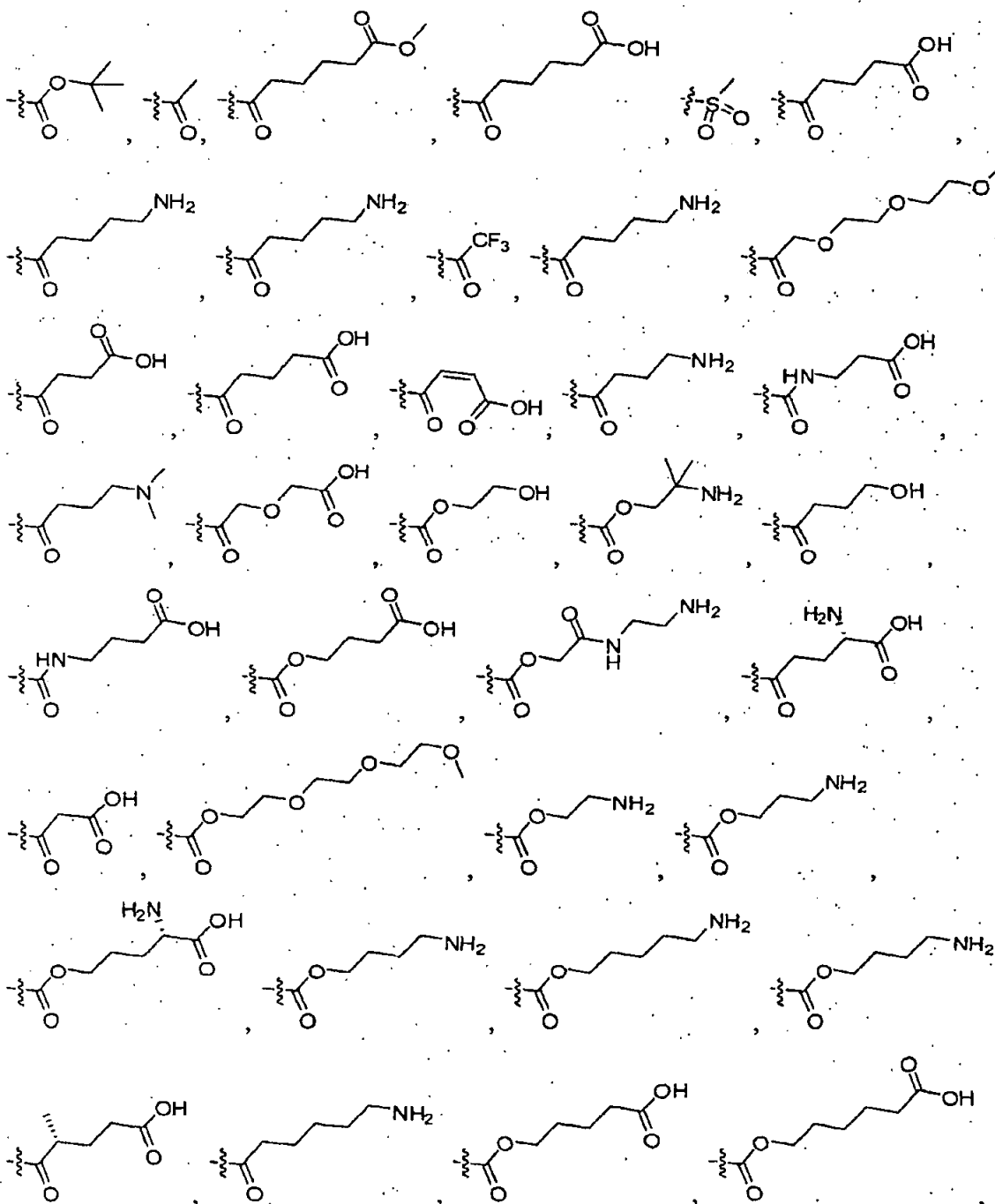
R^{2b} is H or C_{1-6} alkyl, or R^{2a} and R^{2b} taken in combination form an oxo or imino group.

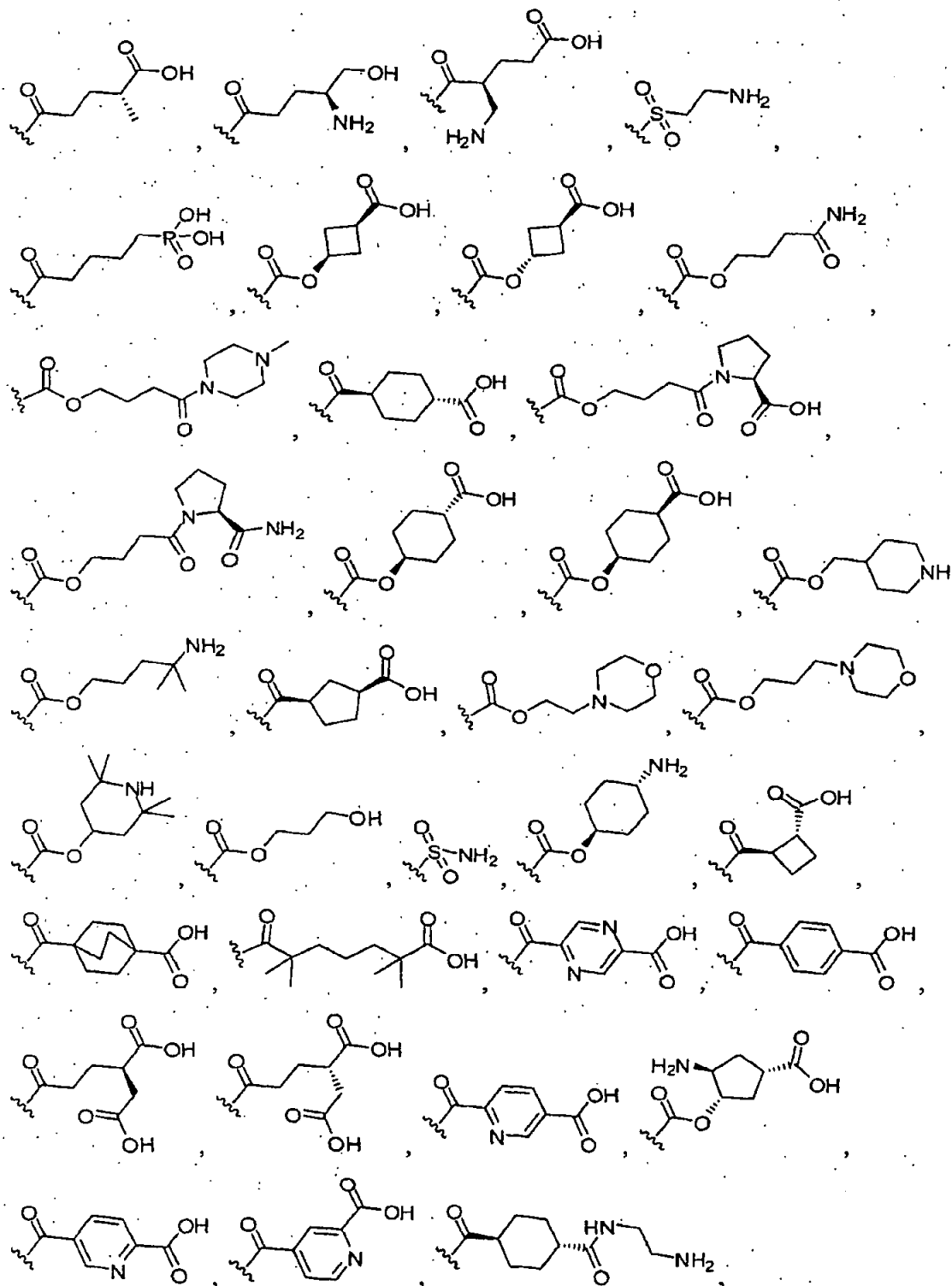
Still other compounds of Formula VIII include those compounds in which R^{2b} , R^{4b} and R^5 are H, and R^{4a} is CH_3 . Certain other compounds of Formula VIII include those compounds in which R^{2b} , R^{4b} and R^5 are H, R^{4a} is CH_3 , and R^{12} is CH_2-O-CH_3 . Other compounds of Formula VIII include compounds in which R^{2a} is OH or OAc and R^{2b} is H. Still other compounds of Formula VIII include those compounds in which A is C(O), C(O)O, or C(O)NH; G is C_{4-7} cycloalkyl; Q is absent; and J is CO_2H or CO_2C_{1-4} alkyl.

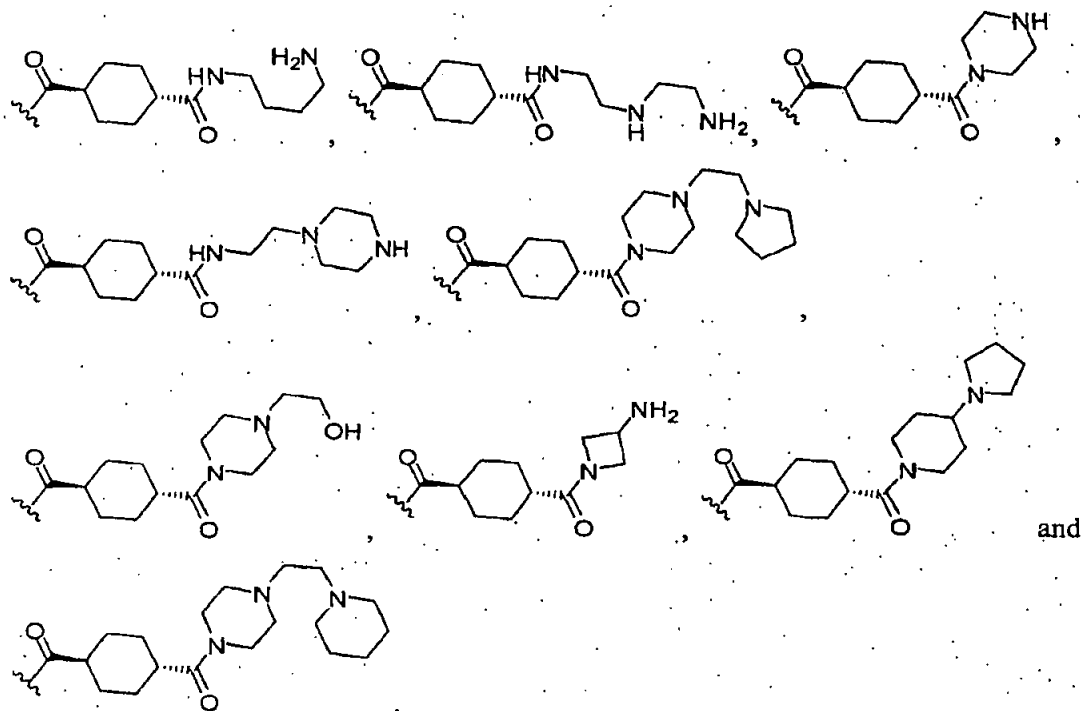
Still other compounds of Formula VIII include those compounds in which the



residue is an imidazolyl ring substituted with A-G-Q-J; and A-G-Q-J together form H, or together form a functional group selected from the group consisting of





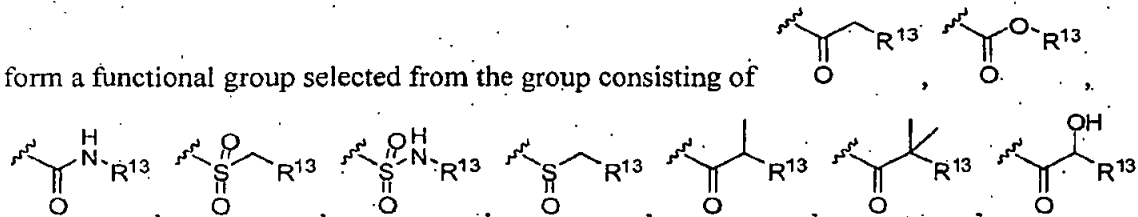


Still other compounds of Formula VIII include those compounds in which the

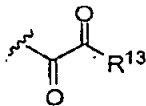


residue is an imidazolyl ring substituted with A-G-Q-J; and A-G-Q-J together

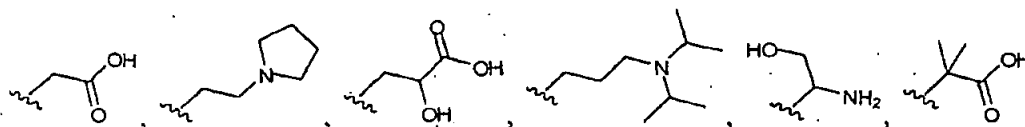
form a functional group selected from the group consisting of

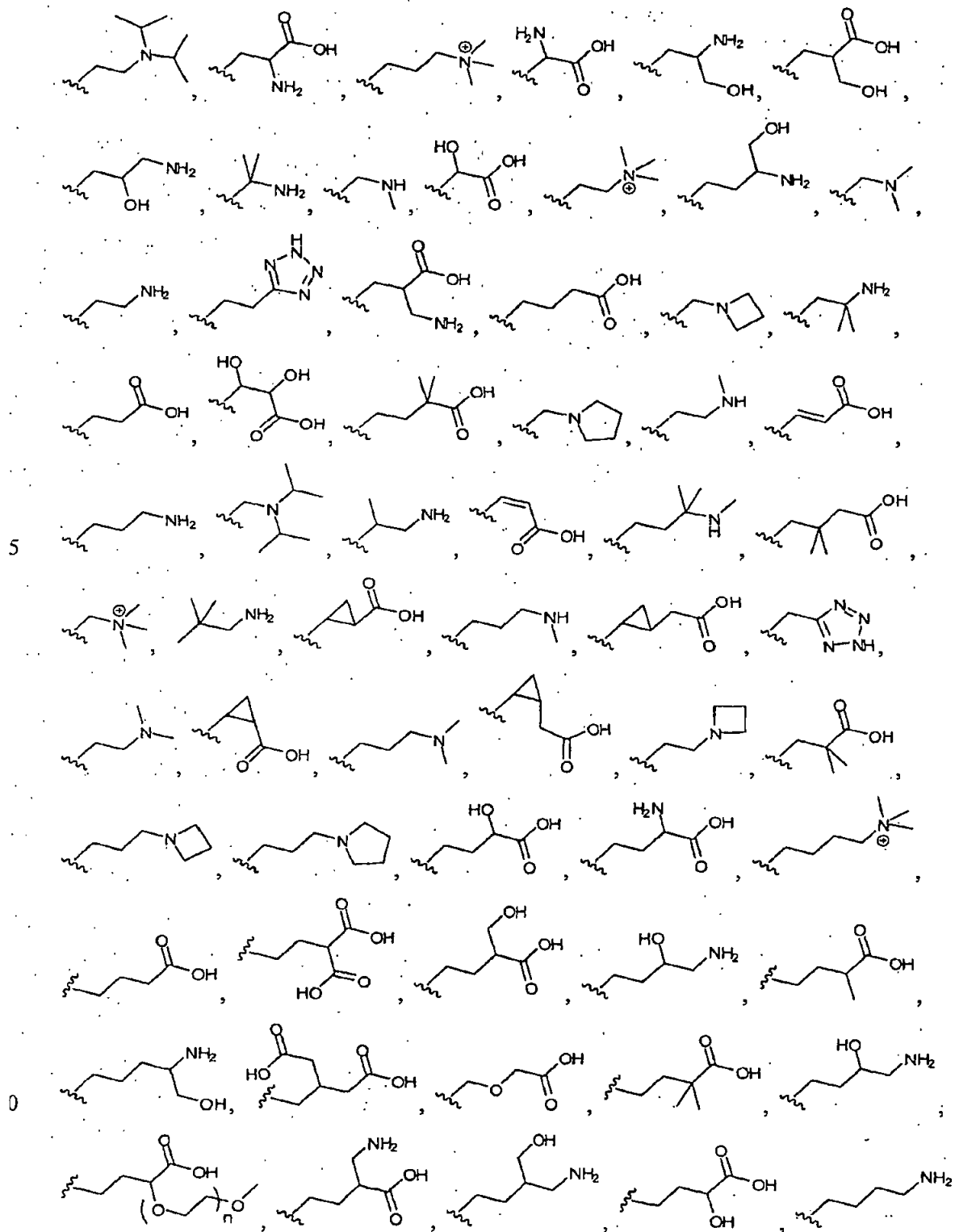


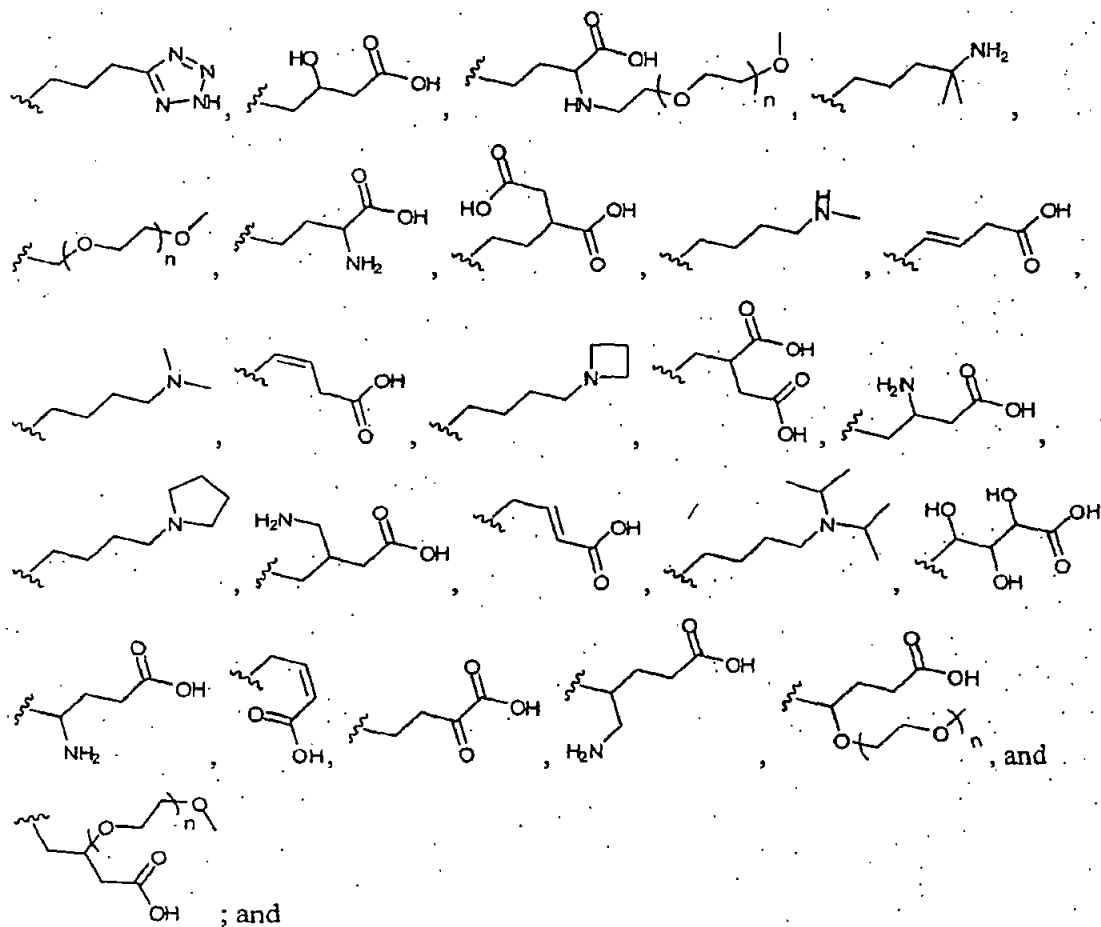
and



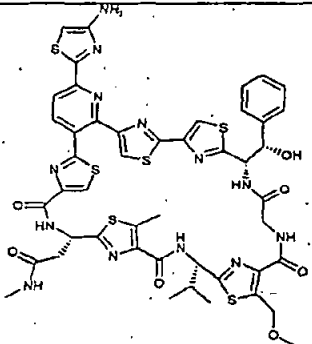
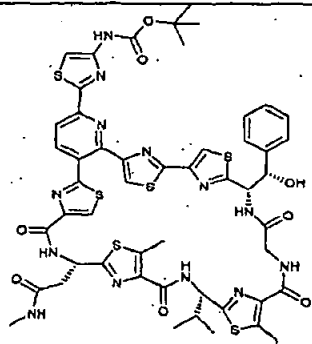
wherein R¹³ is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxymethyl, and aminomethyl or from the group consisting of:

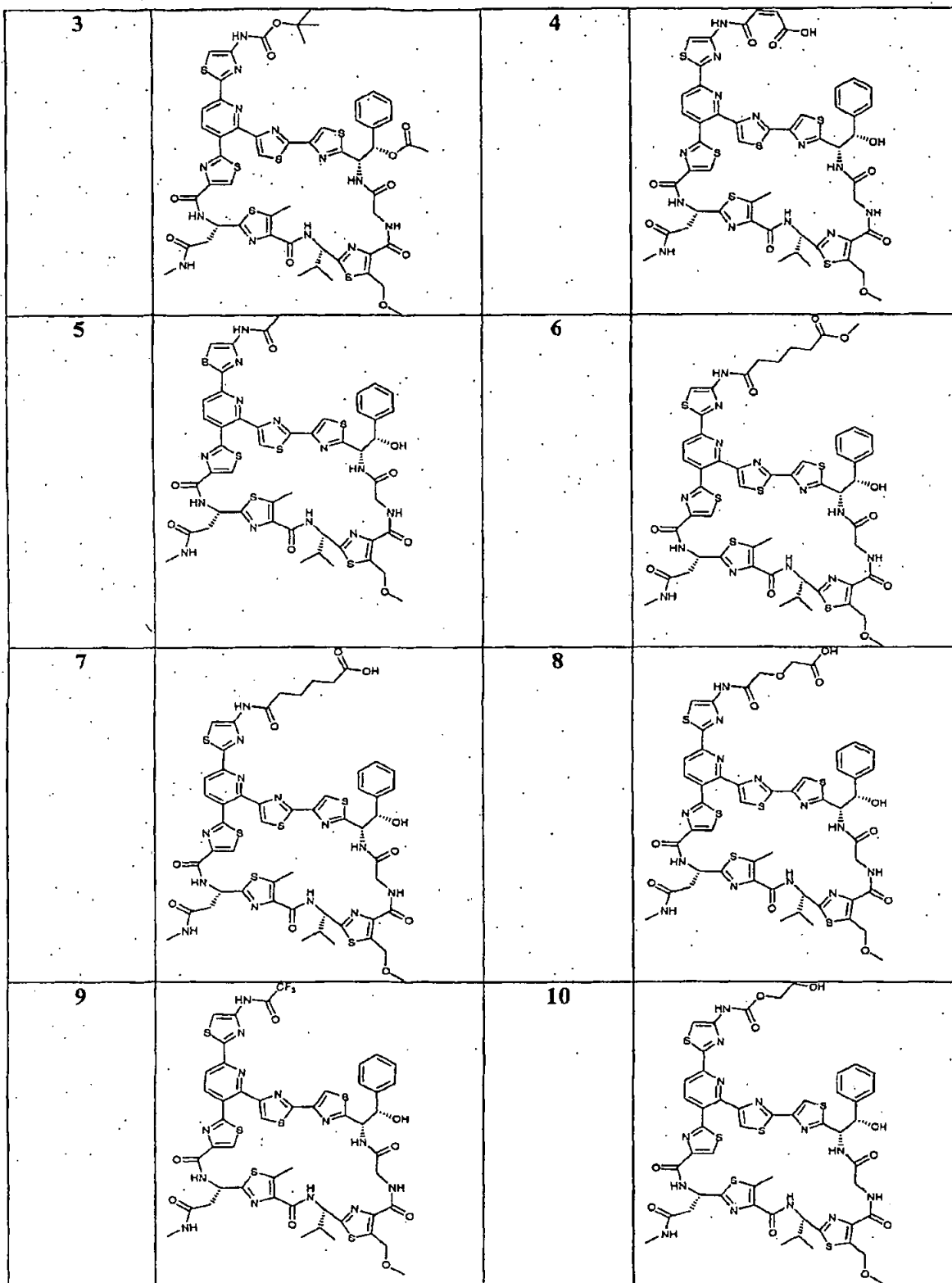


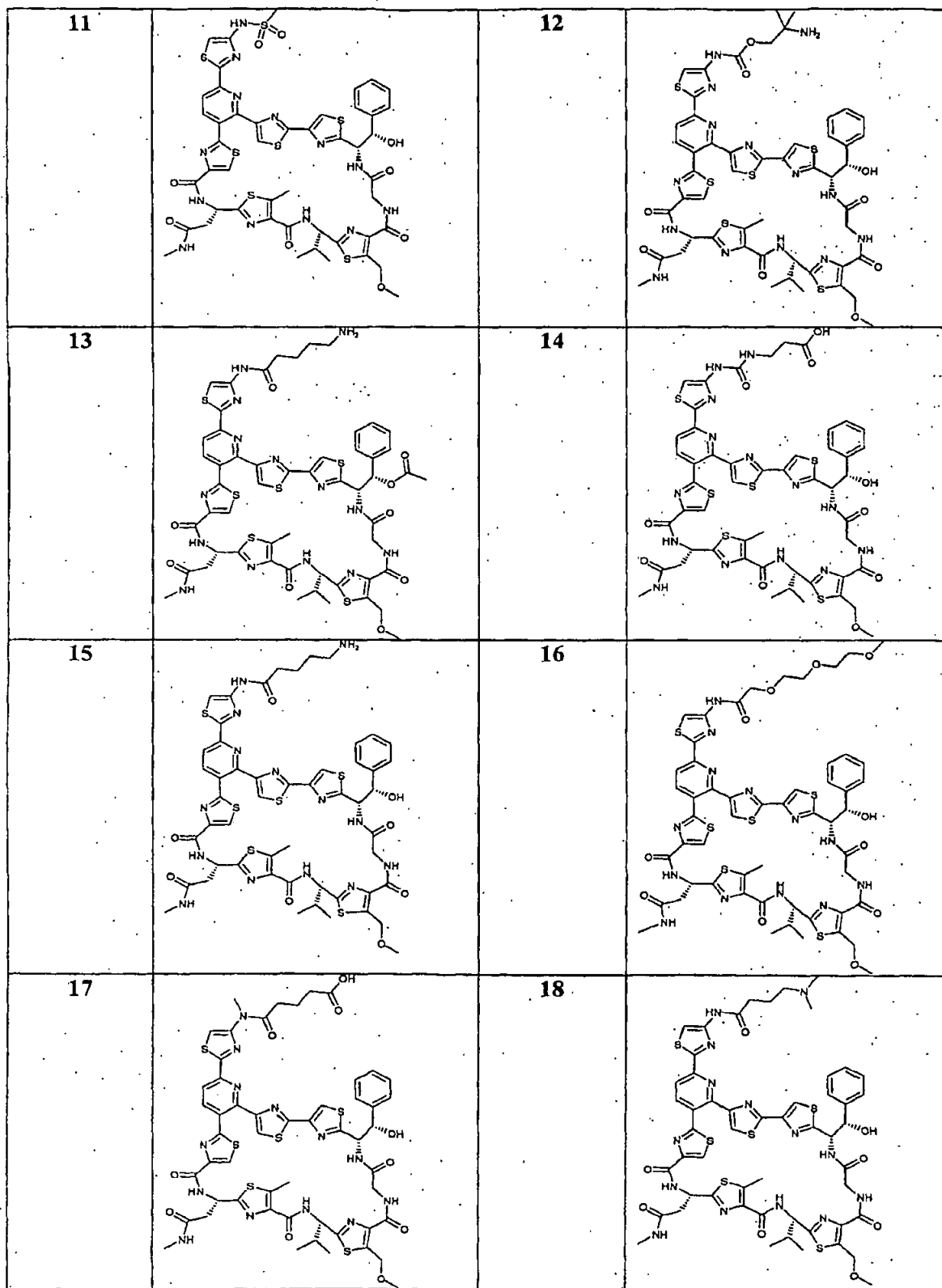


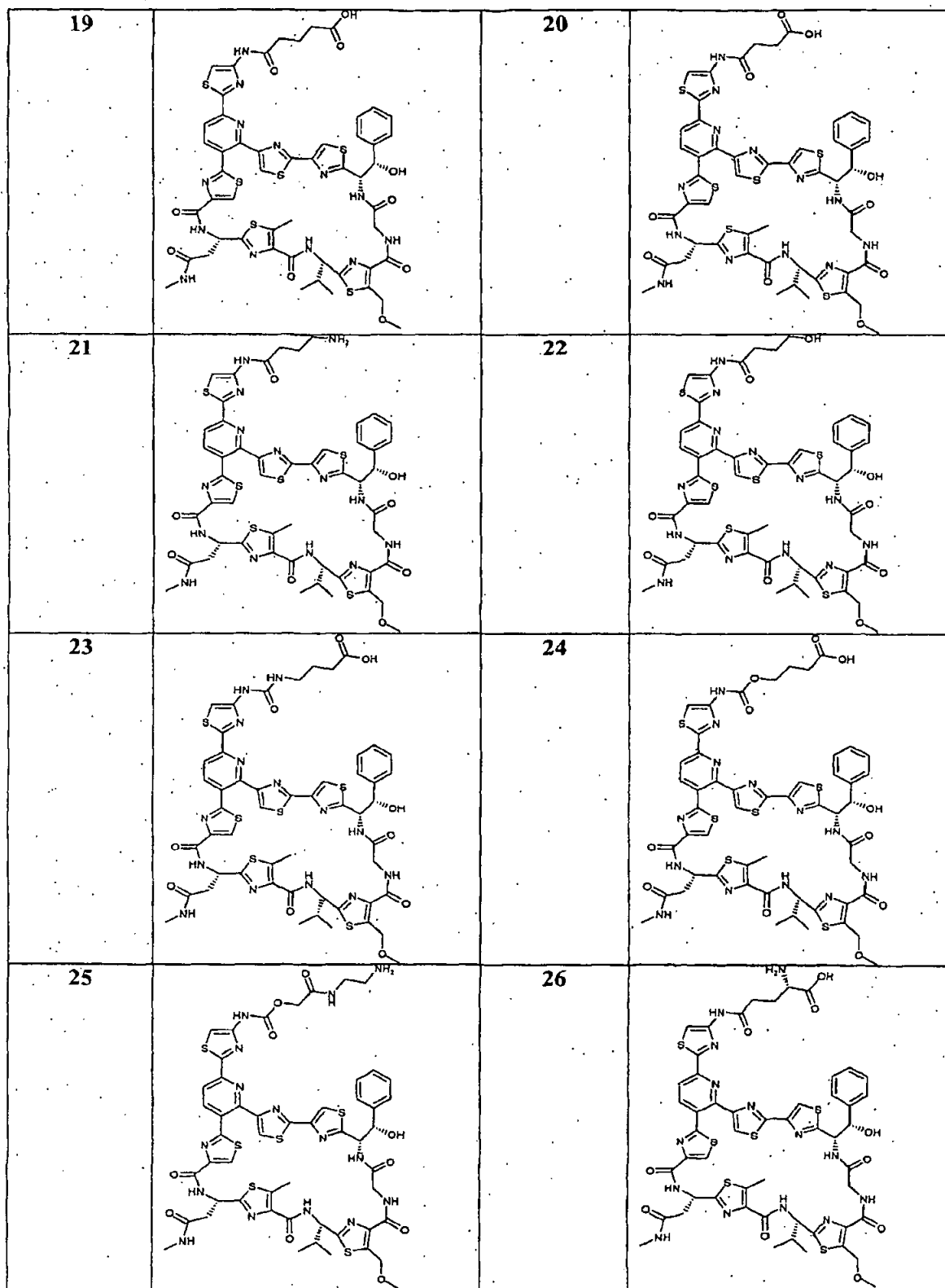


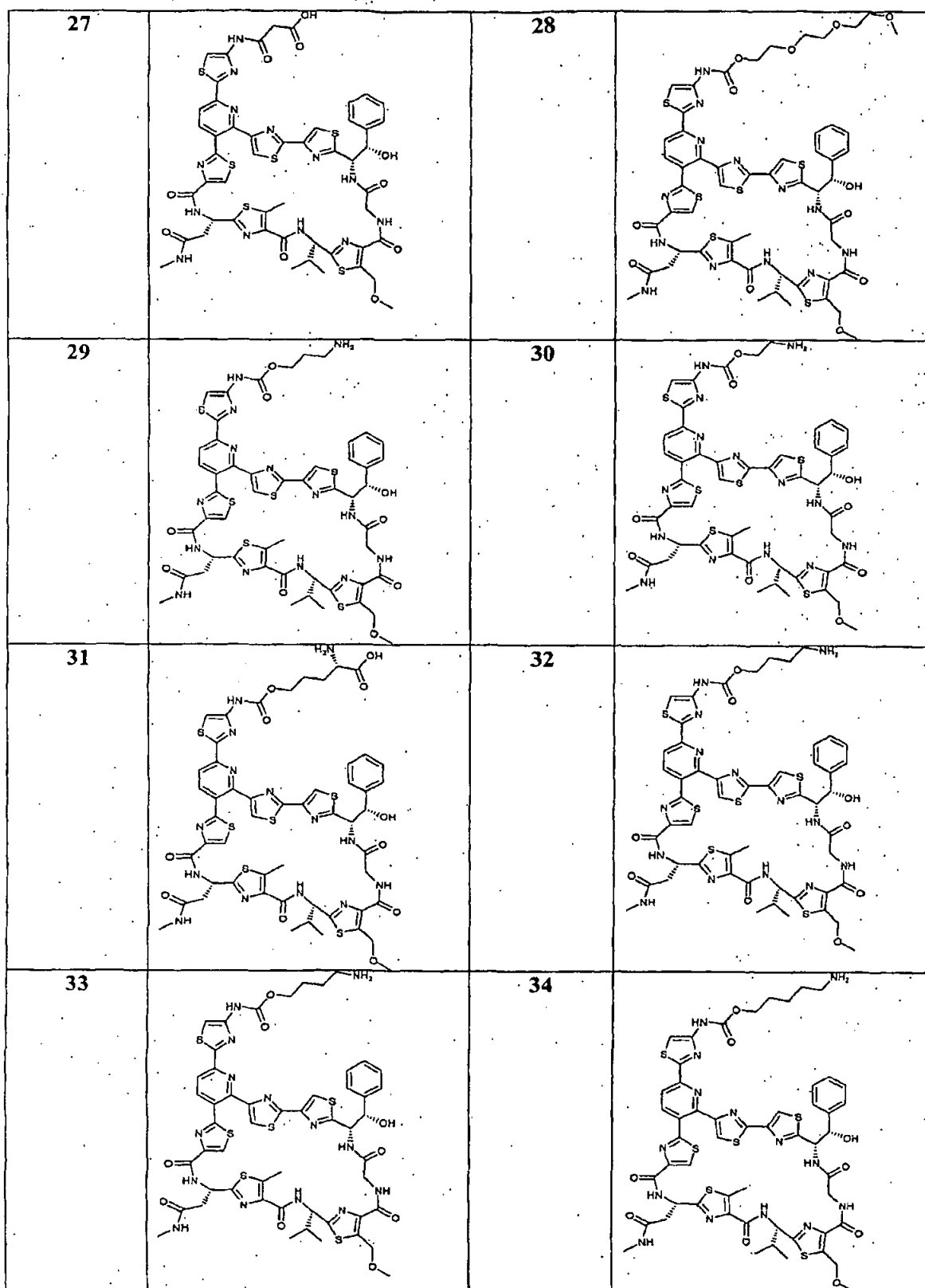
n is an integer of 1-500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, or 60,000 or is a mean of a plurality of integers having a value of 1-500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, or 60,000.

TABLE A			
Compound	Structure	Compound	Structure
1		2	

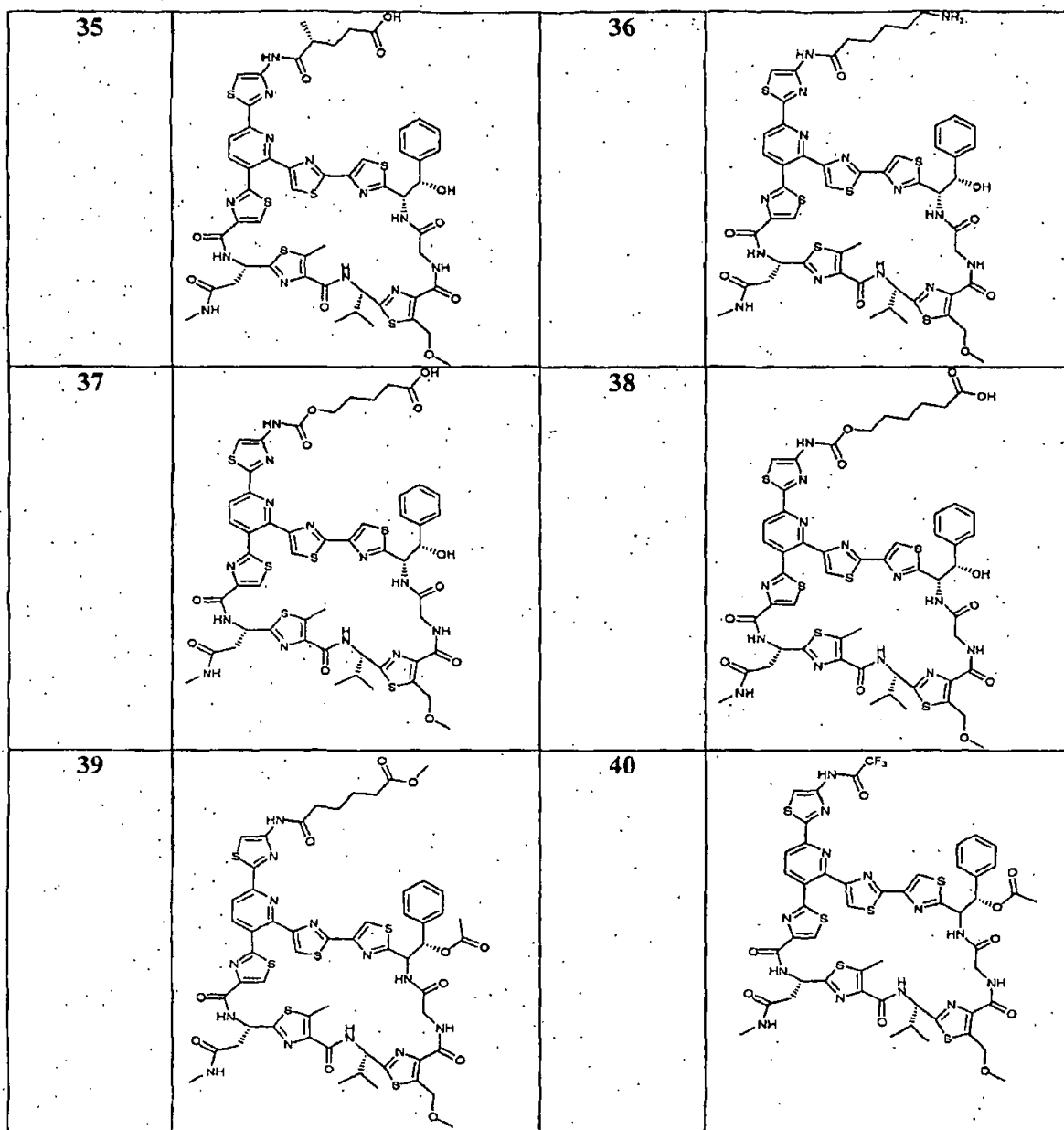


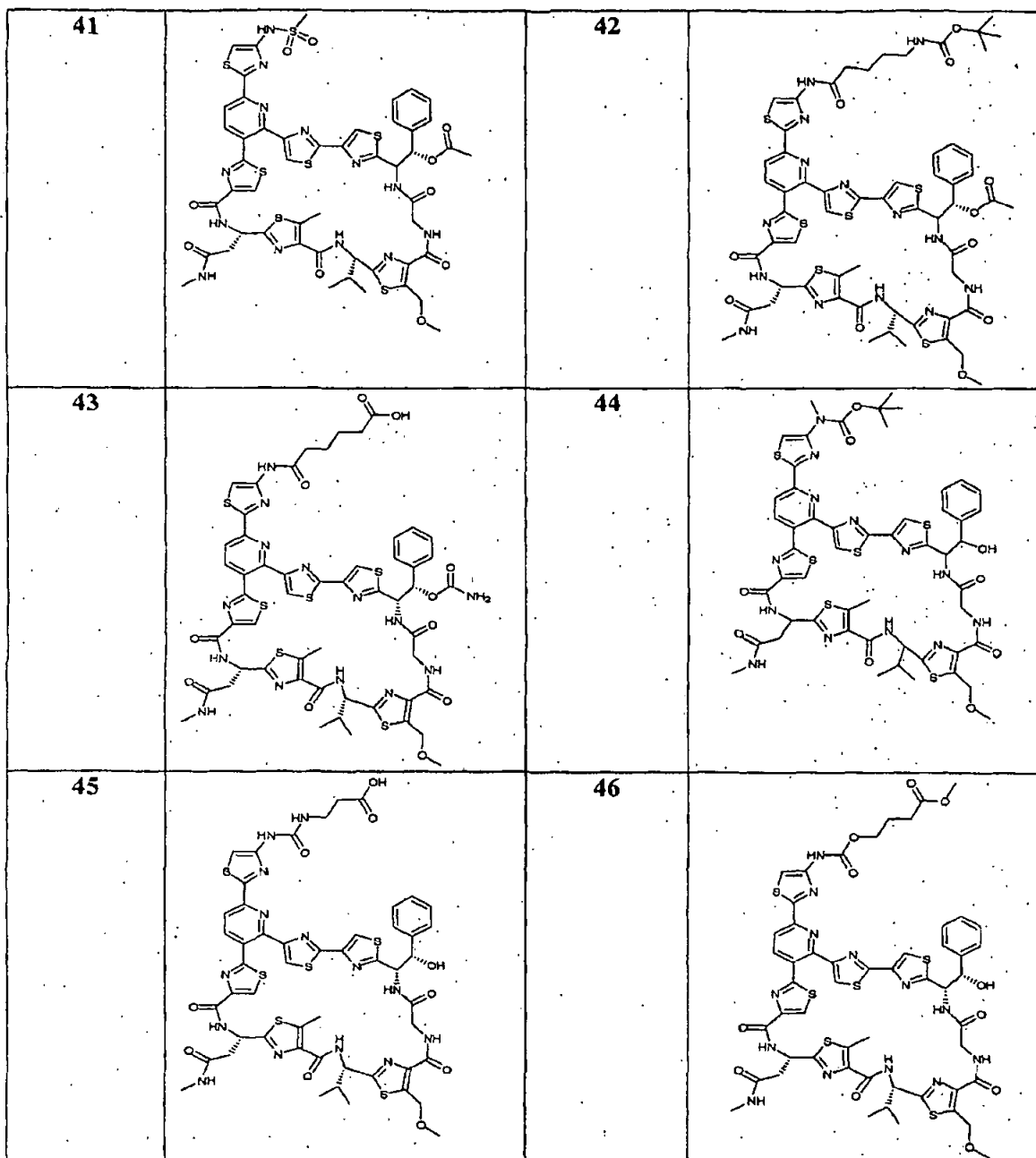


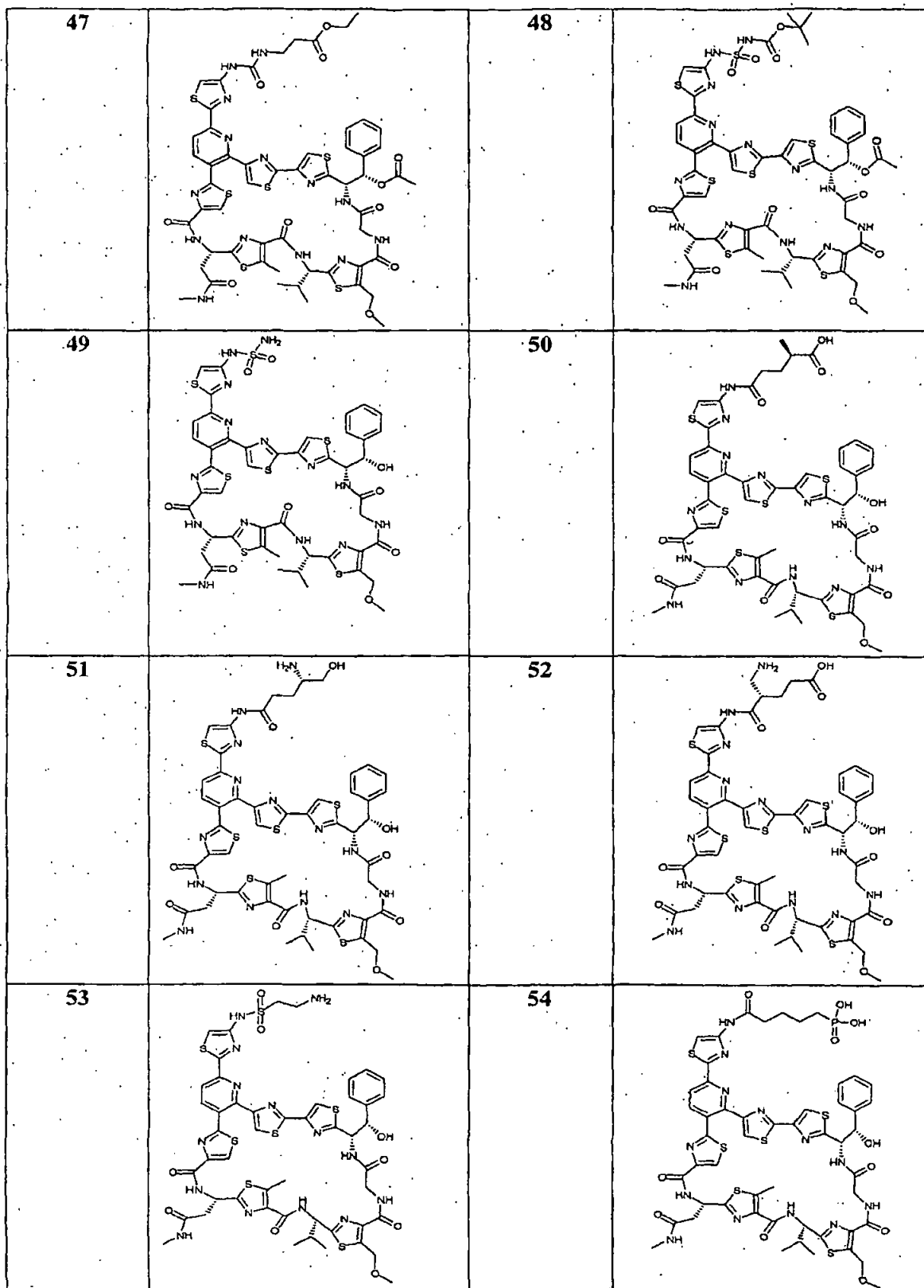


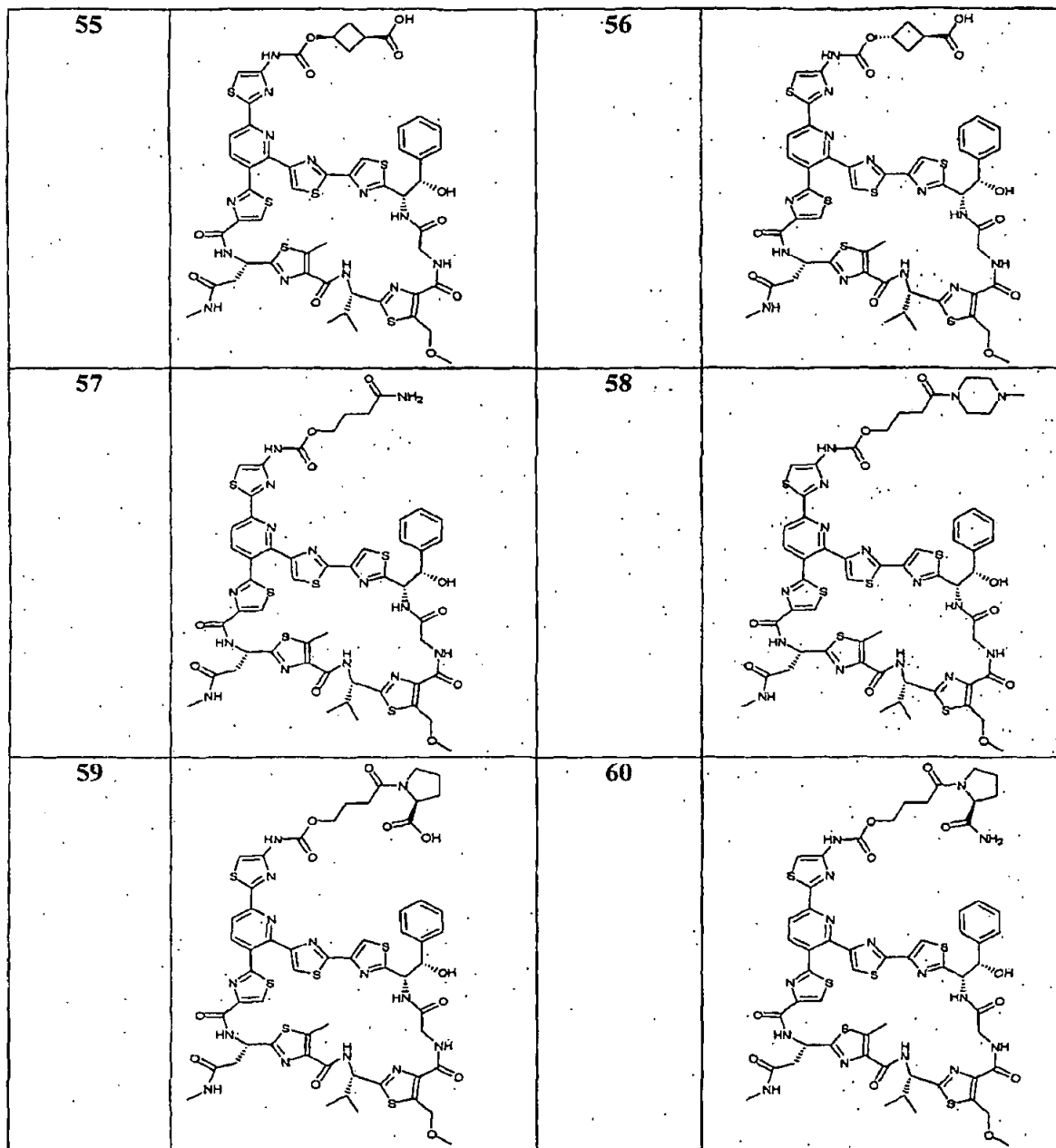


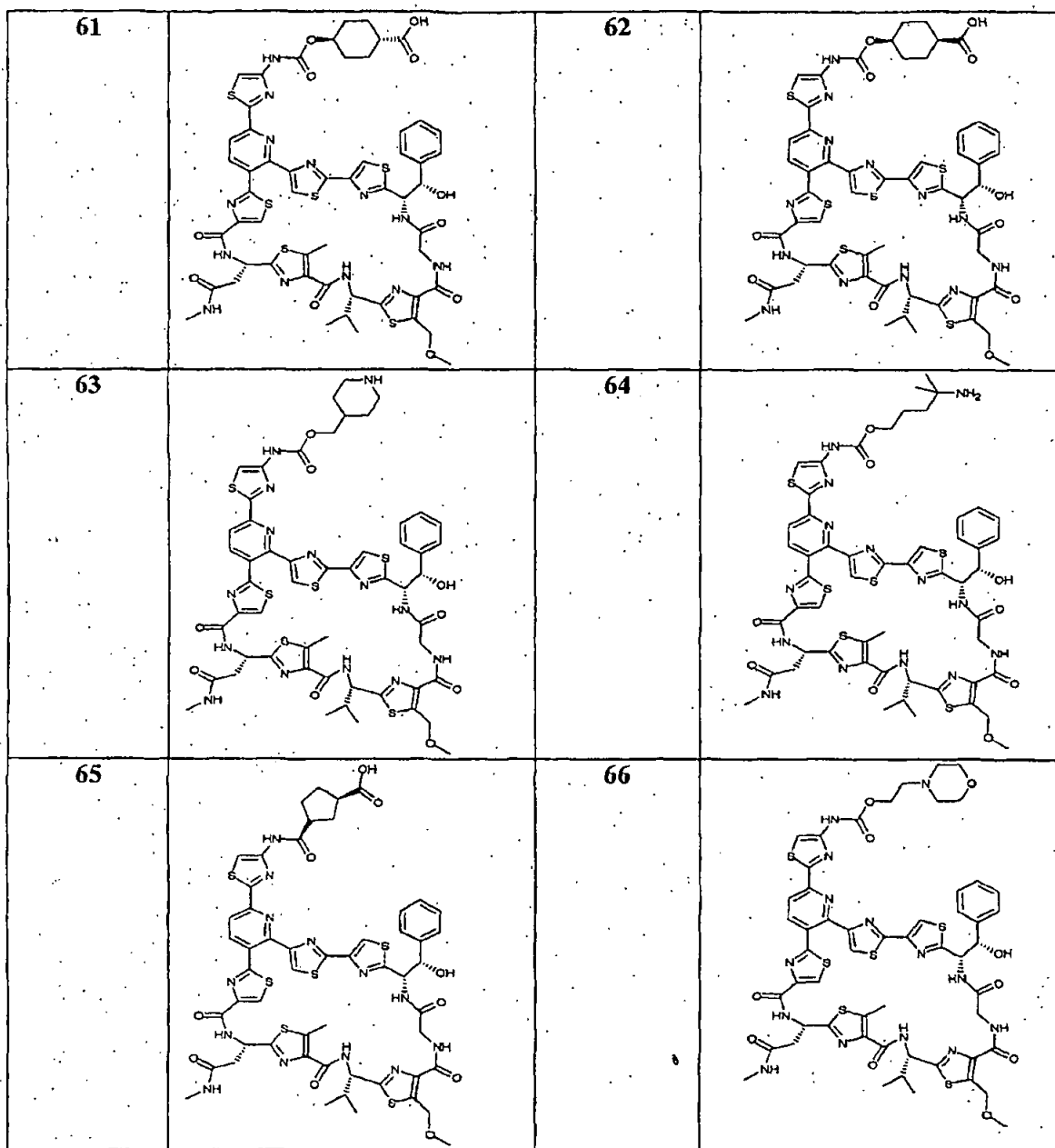
2

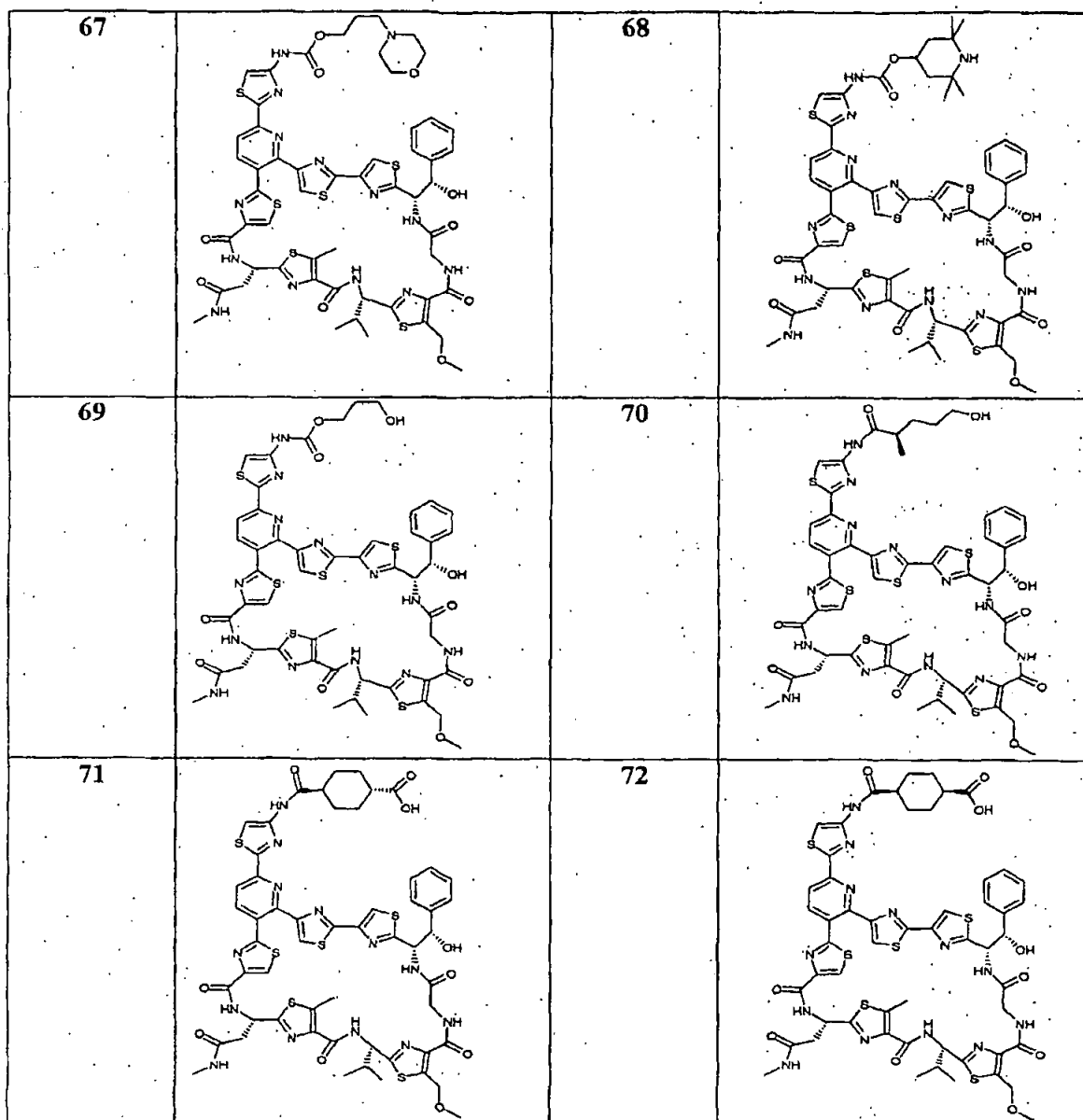


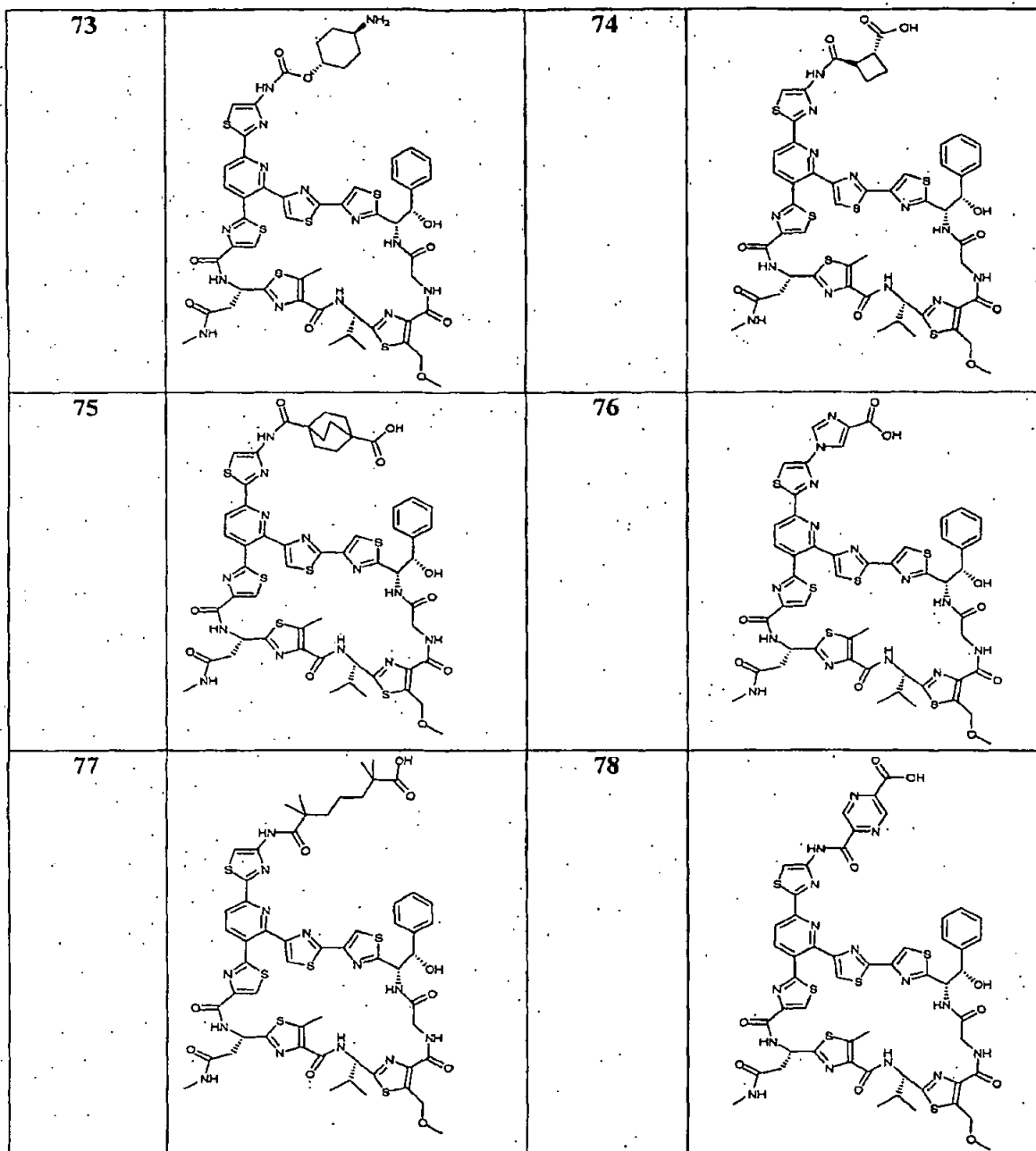


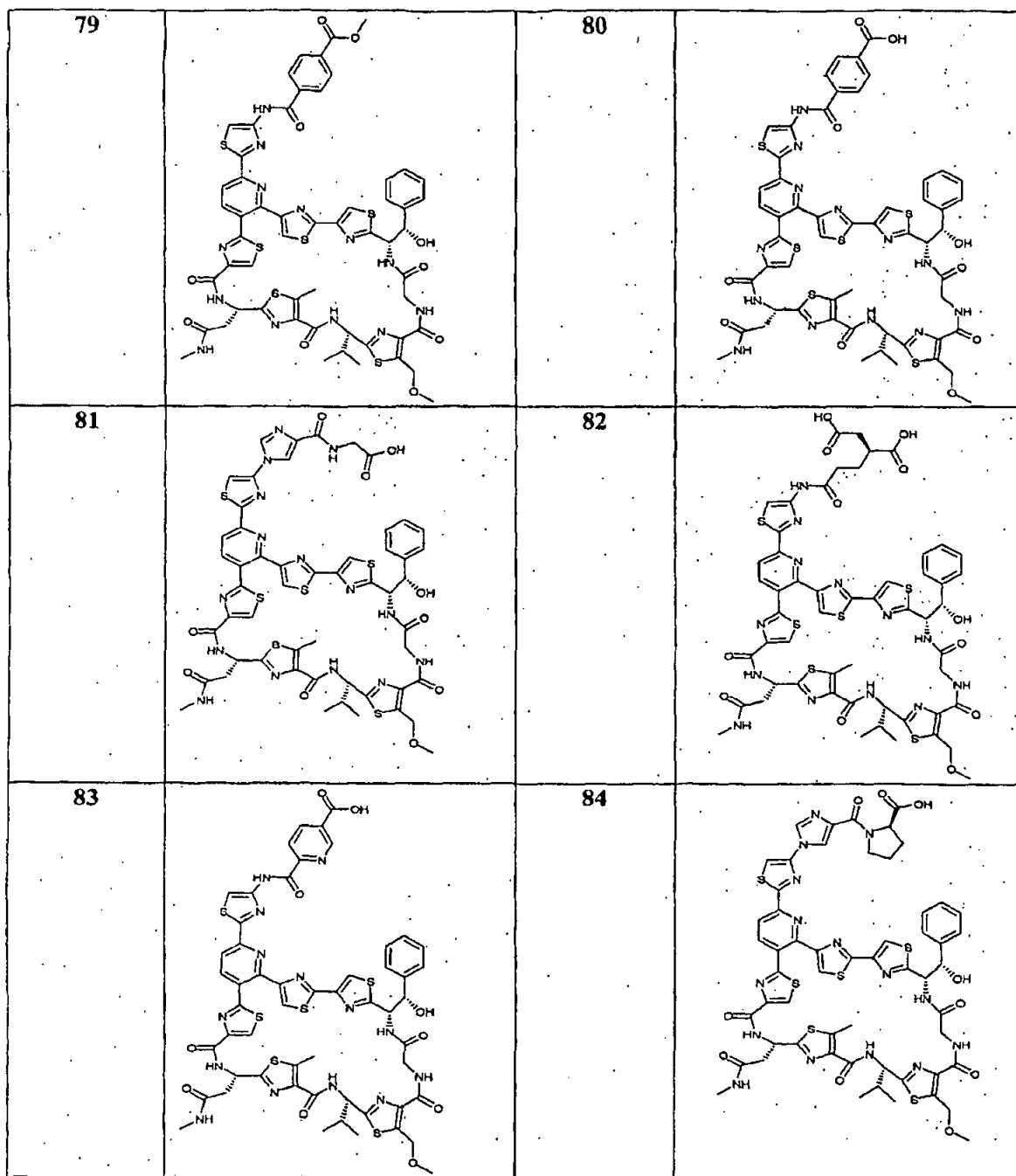


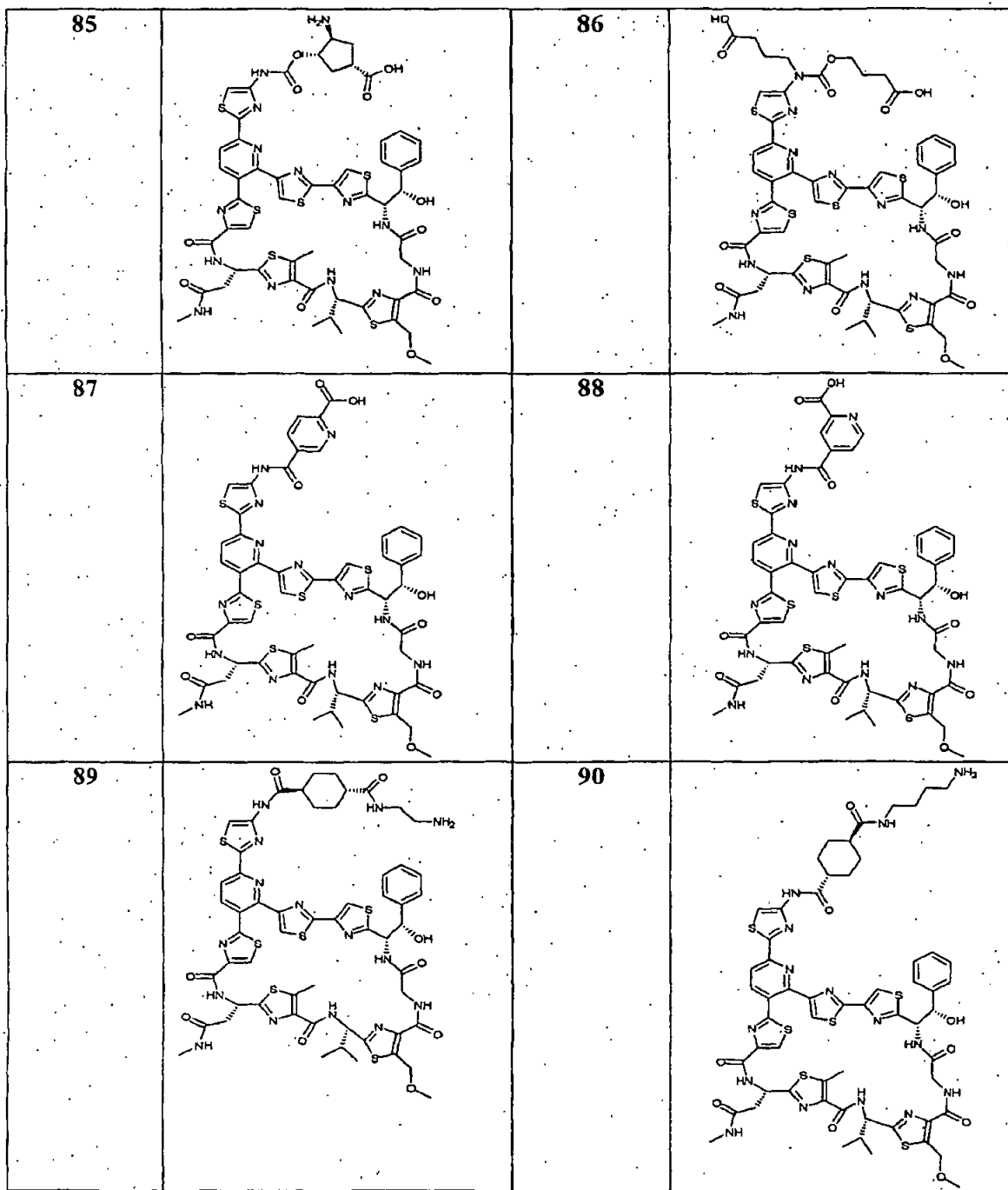


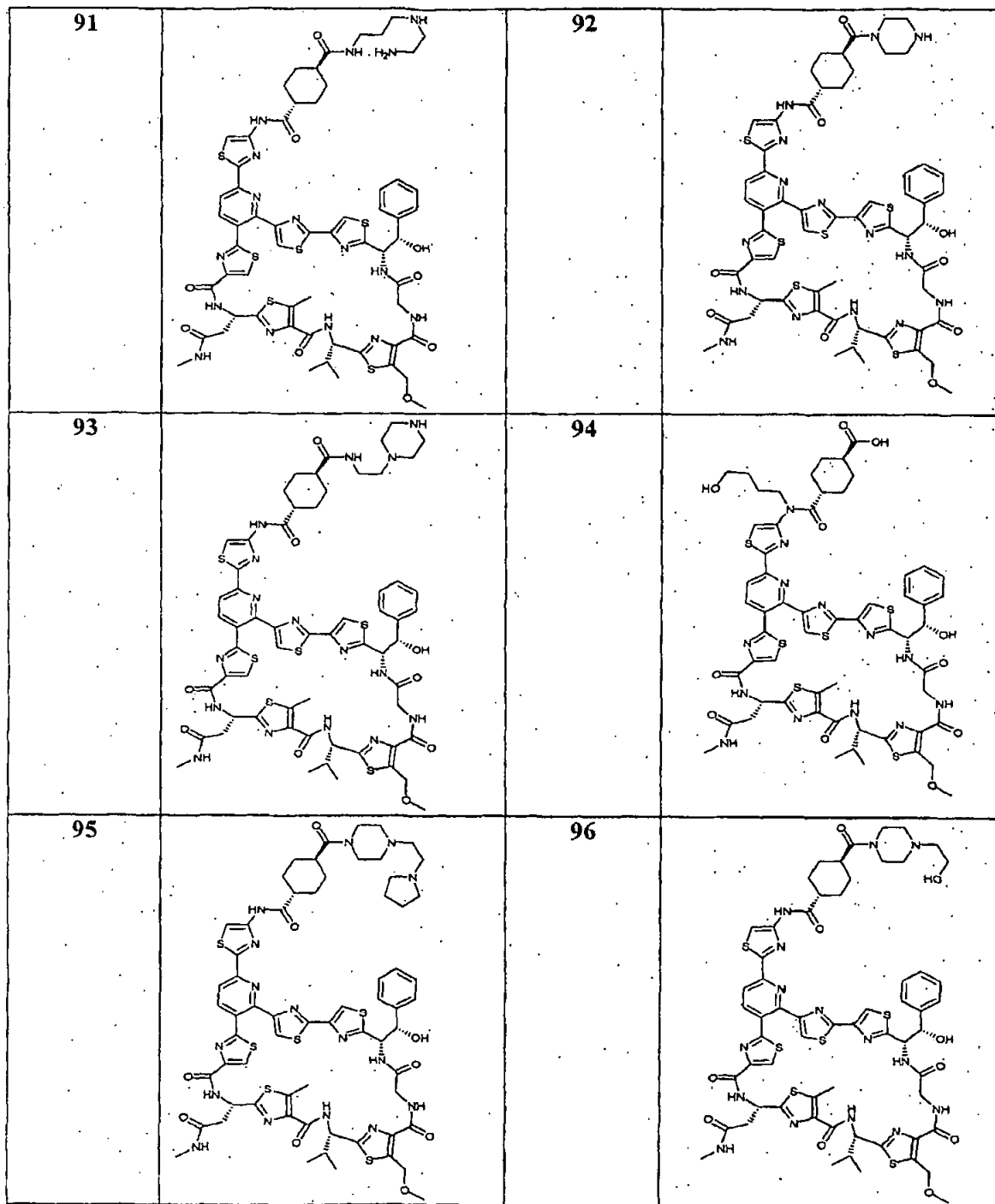












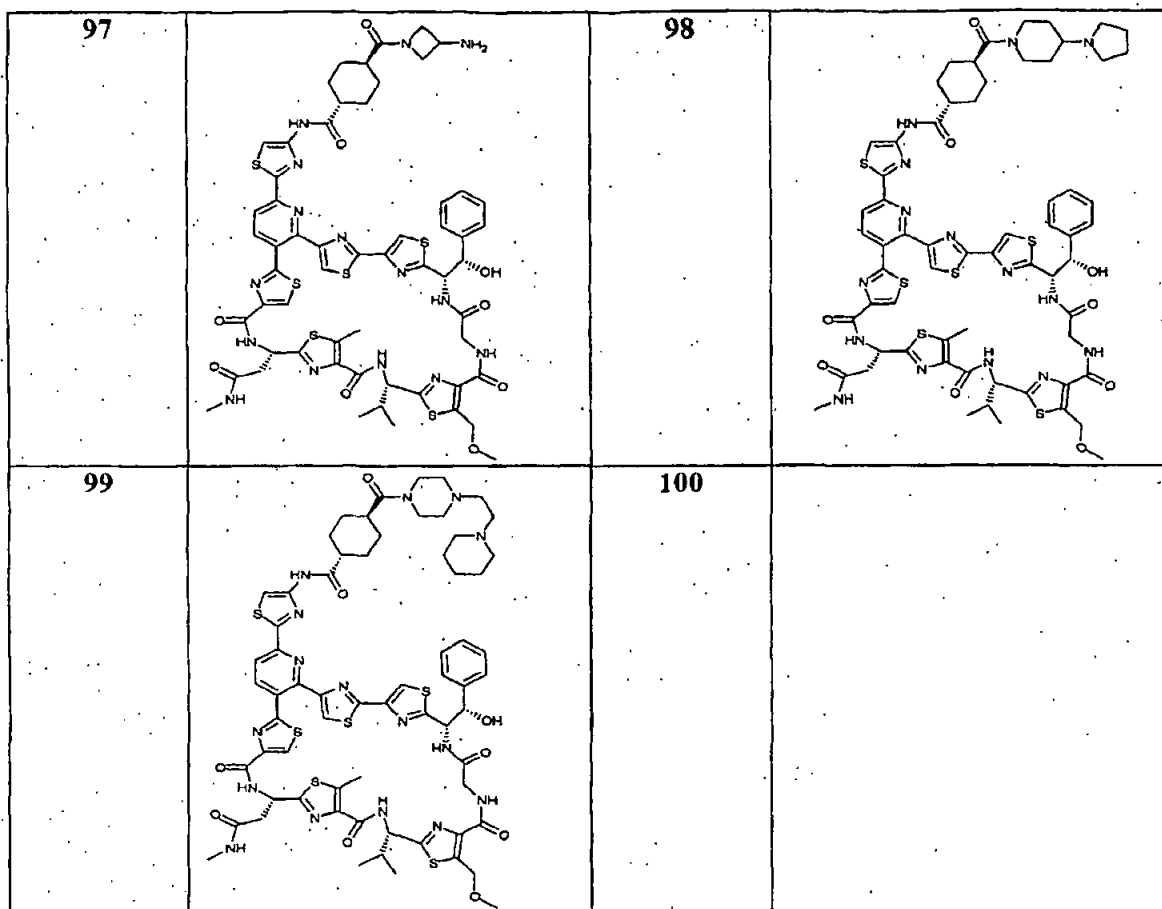
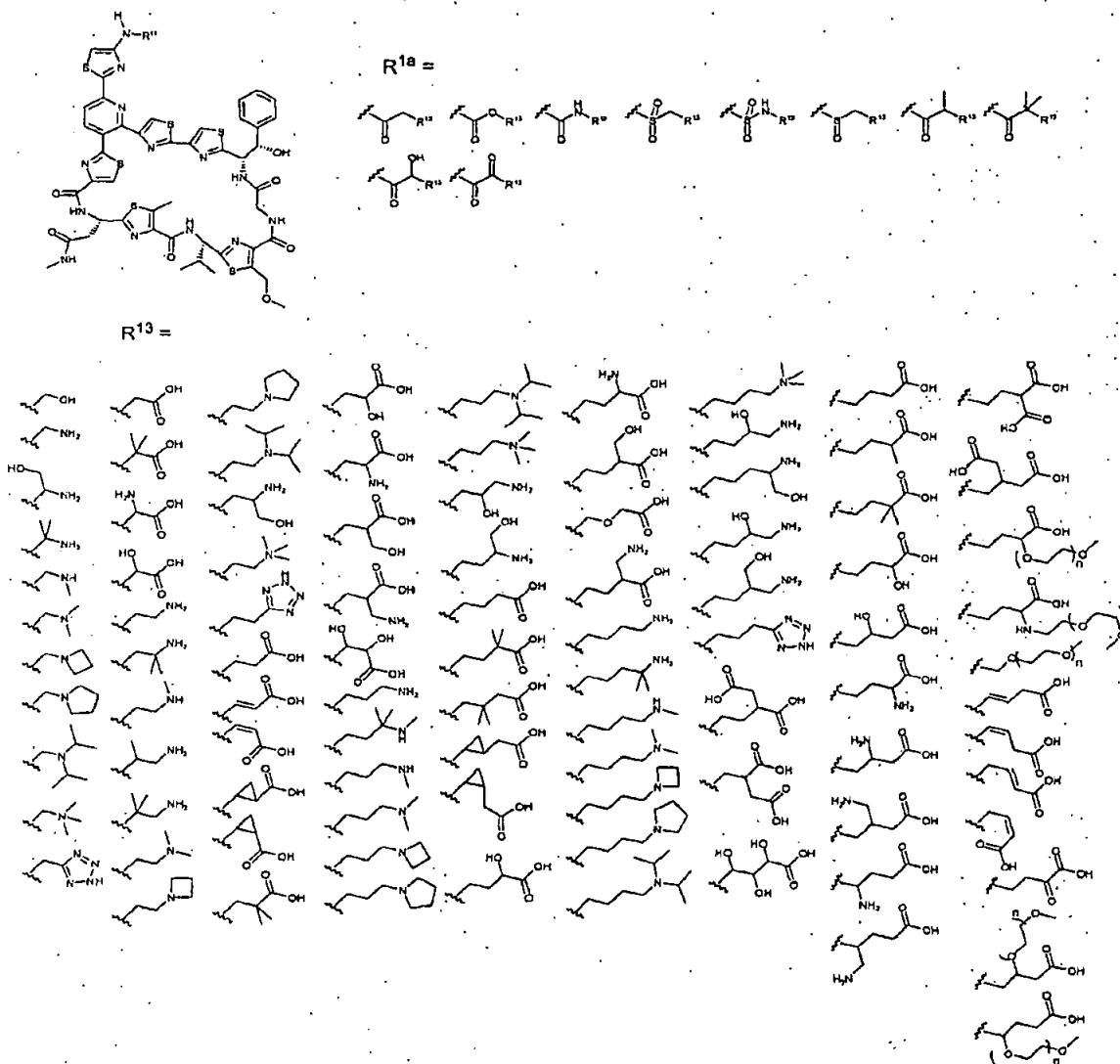


TABLE B

 $n = 1-60,000$

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

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

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

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

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

Further bacterial infections and disorders related to such infections that may be treated or prevented in animals include, but are not limited to, central nervous system infections,

external ear infections, infections of the middle ear, such as acute otitis media, infections of the cranial sinuses, eye infections, infections of the oral cavity, such as infections of the teeth, gums and mucosa, upper respiratory tract infections, lower respiratory tract infections, genitourinary infections, gastrointestinal infections, gynecological infections, septicemia, bone and joint infections, skin and skin structure infections, bacterial endocarditis, burns, antibacterial prophylaxis of surgery, antibacterial prophylaxis in immunosuppressed patients, such as patients receiving cancer chemotherapy, or organ transplant patients and chronic diseases caused by infectious organisms, *e.g.*, arteriosclerosis.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Definitions

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

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

human, *e.g.*, a human suffering from, at risk of suffering from, or potentially capable of suffering from a bacterial infection, and for diseases or conditions described herein. In another embodiment, the subject is a cell.

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

Additionally, a method of the invention includes administering to a subject an effective amount of an EF-Tu-modulating compound of the invention, *e.g.*, EF-Tu-modulating compounds of Formula I, II, III, IV and V, as well as Table A and Table B (including pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, atropisomers or racemates thereof).

The term "alkyl" includes saturated aliphatic groups, including straight-chain alkyl groups (*e.g.*, methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, *etc.*), branched-chain alkyl groups (isopropyl, tert-butyl, isobutyl, *etc.*), cycloalkyl (alicyclic) groups (cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl), alkyl substituted cycloalkyl groups, and cycloalkyl substituted alkyl groups. The term "alkyl" also includes alkenyl groups and alkynyl groups. Furthermore, the expression " C_x - C_y -alkyl", wherein x is 1-5 and y is 2-10 indicates a particular alkyl group (straight- or branched-chain) of a particular range of carbons. For example, the expression C_1 - C_4 -alkyl includes, but is not limited to, methyl, ethyl, propyl, butyl, isopropyl, tert-butyl, isobutyl and sec-butyl. Moreover, the term C_{3-6} -cycloalkyl includes, but is not limited to, cyclopropyl, cyclopentyl, and cyclohexyl. As discussed below, these alkyl groups, as well as cycloalkyl groups, may be further substituted. " C_0 - C_n alkyl" refers to a single covalent bond (C_0) or an alkyl group having from 1 to n carbon atoms; for example " C_0 - C_4 alkyl" refers to a single covalent bond or a C_1 - C_4 alkyl group; " C_0 - C_8 alkyl" refers to a single covalent bond or a C_1 - C_8 alkyl group. In some instances, a substituent of an alkyl group is specifically indicated. For example, " C_1 - C_4 hydroxyalkyl" refers to a C_1 - C_4 alkyl group that has at least one hydroxy substituent.

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

"Alkenylene" and "Alkynylene" refer to divalent alkenyl and alkynyl groups respectively, as defined above.

A "cycloalkyl" is a group that comprises one or more saturated and/or partially saturated rings in which all ring members are carbon, such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, adamantyl, decahydro-naphthalenyl, octahydro-indenyl, and partially saturated variants of the foregoing, such as cyclohexenyl. Cycloalkyl groups do not comprise an aromatic ring or a heterocyclic ring. Certain cycloalkyl groups are C₃-C₈cycloalkyl, in which the group contains a single ring with from 3 to 8 ring members. A "(C₃-C₈cycloalkyl)C₀-C₄alkyl" is a C₃-C₈cycloalkyl group linked via a single covalent bond or a C₁-C₄alkylene group. In certain aspects, C₃₋₆-cycloalkyl groups are substituted one or more times (or preferably between one and five times) with substituents independently selected from a halogen atom, aryl, heteroaryl, trihalomethyl, C₁₋₄-alkoxy or C₁₋₄-alkyl.

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

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

Further examples of substituents of the invention, which are not intended to be limiting, include moieties selected from straight or branched alkyl (preferably C₁-C₅), cycloalkyl (preferably C₃-C₈), alkoxy (preferably C₁-C₆), thioalkyl (preferably C₁-C₆), alkenyl (preferably C₂-C₆), alkynyl (preferably C₂-C₆), heterocyclic, carbocyclic, aryl

(*e.g.*, phenyl), aryloxy (*e.g.*, phenoxy), aralkyl (*e.g.*, benzyl), aryloxyalkyl (*e.g.*, phenyloxyalkyl), arylacetamidoyl, alkylaryl, heteroaralkyl, alkylcarbonyl and arylcarbonyl or other such acyl group, heteroarylcarbonyl, or heteroaryl group, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{NR}'\text{R}''$ (*e.g.*, $-\text{NH}_2$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CN}$ (*e.g.*, $-\text{CN}$), $-\text{NO}_2$, halogen (*e.g.*, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, or $-\text{I}$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{C}(\text{halogen})_3$ (*e.g.*, $-\text{CF}_3$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CH}(\text{halogen})_2$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CH}_2(\text{halogen})$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CONR}'\text{R}''$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}(\text{CNH})\text{NR}'\text{R}''$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}'\text{R}''$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CHO}$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{H}$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{S}(\text{O})_{0-3}\text{R}'$ (*e.g.*, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OSO}_3\text{H}$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{H}$ (*e.g.*, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ and $-\text{OCH}_3$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{S}(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{H}$ (*e.g.*, $-\text{SH}$ and $-\text{SCH}_3$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{OH}$ (*e.g.*, $-\text{OH}$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{COR}'$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}$ (substituted or unsubstituted phenyl), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl})$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CO}_2\text{R}'$ (*e.g.*, $-\text{CO}_2\text{H}$), or $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{OR}'$ group, or the side chain of any naturally occurring amino acid; wherein R' and R'' are each independently hydrogen, a C_1-C_5 alkyl, C_2-C_5 alkenyl, C_2-C_5 alkynyl, or aryl group. Such substituents can include, for example, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonate, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, oxime, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, sulfonate, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, or an aromatic or heteroaromatic moiety, and any combination thereof. In certain embodiments, a carbonyl moiety ($\text{C}=\text{O}$) may be further derivatized with an oxime moiety, *e.g.*, an aldehyde moiety may be derivatized as its oxime ($-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$) analog. It will be understood by those skilled in the art that the moieties substituted on the hydrocarbon chain can themselves be substituted, if appropriate. Cycloalkyls can be further substituted, *e.g.*, with the substituents described above. An "aralkyl" moiety is an alkyl substituted with an aryl (*e.g.*, phenylmethyl (*i.e.*, benzyl)).

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

For example, the term "alkenyl" includes straight-chain alkenyl groups (*e.g.*, ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl, nonenyl, decenyl, etc.), branched-chain alkenyl groups, cycloalkenyl (alicyclic) groups (cyclopropenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl), alkyl or alkenyl substituted cycloalkenyl groups, and cycloalkyl or cycloalkenyl substituted alkenyl groups. The term alkenyl further includes

alkenyl groups that include oxygen, nitrogen, sulfur or phosphorous atoms replacing one or more carbons of the hydrocarbon backbone. In certain embodiments, a straight chain or branched chain alkenyl group has 6 or fewer carbon atoms in its backbone (*e.g.*, C₂-C₆ for straight chain, C₃-C₆ for branched chain). Likewise, cycloalkenyl groups may have from 3-8 carbon atoms in their ring structure, and more preferably have 5 or 6 carbons in the ring structure. The term C₂-C₆ includes alkenyl groups containing 2 to 6 carbon atoms.

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

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

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

Moreover, the term alkynyl includes both "unsubstituted alkynyls" and "substituted alkynyls", the latter of which refers to alkynyl moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more carbons of the hydrocarbon backbone. Such substituents can include, for example, alkyl groups, alkynyl groups, halogens, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl,

alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

The term "amine" or "amino" should be understood as being broadly applied to both a molecule, or a moiety or functional group, as generally understood in the art, and may be primary, secondary, or tertiary. The term "amine" or "amino" includes compounds where a nitrogen atom is covalently bonded to at least one carbon, hydrogen or heteroatom. The terms include, for example, but are not limited to, "alkylamino," "arylamino," "diarylamino," "alkylarylamino," "alkylaminoaryl," "arylaminoalkyl," "alkaminoalkyl," "amide," "amido," and "aminocarbonyl." The term "alkyl amino" comprises groups and compounds wherein the nitrogen is bound to at least one additional alkyl group. The term "dialkyl amino" includes groups wherein the nitrogen atom is bound to at least two additional alkyl groups. The term "arylamino" and "diarylamino" include groups wherein the nitrogen is bound to at least one or two aryl groups, respectively. The term "alkylarylamino," "alkylaminoaryl" or "arylaminoalkyl" refers to an amino group which is bound to at least one alkyl group and at least one aryl group. The term "alkaminoalkyl" refers to an alkyl, alkenyl, or alkynyl group bound to a nitrogen atom which is also bound to an alkyl group.

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

The term "aryl" includes groups, including 5- and 6-membered single-ring aromatic groups that may include from zero to four heteroatoms, for example, phenyl, pyrrole, furan, thiophene, thiazole, isothiazole, imidazole, triazole, tetrazole, pyrazole, oxazole, isoxazole,

pyridine, pyrazine, pyridazine, and pyrimidine, and the like. Furthermore, the term "aryl" includes multicyclic aryl groups, *e.g.*, tricyclic, bicyclic, *e.g.*, naphthalene, benzoxazole, benzodioxazole, benzothiazole, benzoimidazole, benzothiophene, methylenedioxyphenyl, quinoline, isoquinoline, anthryl, phenanthryl, naphthridine, indole, benzofuran, purine, benzofuran, deazapurine, or indolizine. Those aryl groups having heteroatoms in the ring structure may also be referred to as "aryl heterocycles", "heterocycles," "heteroaryls" or "heteroaromatics." The aromatic ring can be substituted at one or more ring positions with such substituents as described above, as for example, alkyl, halogen, hydroxyl, alkoxy, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, alkylamino, aralkylaminocarbonyl, alkenylaminocarbonyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, alkenylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, phosphate, phosphonate, phosphinate, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonate, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety. Aryl groups can also be fused or bridged with alicyclic or heterocyclic rings which are not aromatic so as to form a polycycle (*e.g.*, tetralin).

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

The term "heterocycle" or "heterocyclyl" as used herein is intended to mean a 5- to 10-membered aromatic or nonaromatic heterocycle containing from 1 to 4 heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S, and includes bicyclic groups.

"Heterocyclyl" therefore includes the above mentioned heteroaryls, as well as dihydro and

74

tetrathydro analogs thereof. Further examples of "heterocyclyl" include, but are not limited to the following: benzoimidazolyl, benzofuranyl, benzofurazanyl, benzopyrazolyl, benzotriazolyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, carbazolyl, carbolinyl, cinnolinyl, furanyl, imidazolyl, indolinyl, indolyl, indolaziny, indazolyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, isoquinolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, naphthpyridinyl, oxadiazolyl, oxazolyl, oxazoline, isoxazoline, oxetanyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridopyridinyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl, tetrahydropyranyl, tetrazolyl, tetrazolopyridyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, triazolyl, azetidiny, 1,4-dioxanyl, hexahydroazepinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyridin-2-onyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dihydrobenzoimidazolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothiophenyl, dihydrobenzoxazolyl, dihydrofuranyl, dihydroimidazolyl, dihydroindolyl, dihydroisooxazolyl, dihydroisothiazolyl, dihydrooxadiazolyl, dihydrooxazolyl, dihydropyrazinyl, dihydropyrazolyl, dihydropyridinyl, dihydropyrimidinyl, dihydropyrrolyl, dihydroquinolyl, dihydrotetrazolyl, dihydrothiadiazolyl, dihydrothiazolyl, dihydrothienyl, dihydrotriazolyl, dihydroazetidiny, methylenedioxybenzoyl, tetrahydrofuranyl, and tetrahydrothienyl, and N-oxides thereof. Attachment of a heterocyclyl substituent can occur via a carbon atom or via a heteroatom.

The term "acyl" includes compounds and moieties which contain the acyl radical ($\text{CH}_3\text{CO}-$) or a carbonyl group. The term "substituted acyl" includes acyl groups where one or more of the hydrogen atoms are replaced by for example, alkyl groups, alkynyl groups, halogens, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxy carbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylaryl amino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

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

The term "alkoxy" includes substituted and unsubstituted alkyl, alkenyl, and alkynyl groups covalently linked to an oxygen atom. Examples of alkoxy groups include methoxy,

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

The term "carbonyl" or "carboxy" includes compounds and moieties which contain a carbon connected with a double bond to an oxygen atom, and tautomeric forms thereof. Examples of moieties that contain a carbonyl include aldehydes, ketones, carboxylic acids, amides, esters, anhydrides, *etc.* The term "carboxy moiety" or "carbonyl moiety" refers to groups such as "alkylcarbonyl" groups wherein an alkyl group is covalently bound to a carbonyl group, "alkenylcarbonyl" groups wherein an alkenyl group is covalently bound to a carbonyl group, "alkynylcarbonyl" groups wherein an alkynyl group is covalently bound to a carbonyl group, "arylcarbonyl" groups wherein an aryl group is covalently attached to the carbonyl group. Furthermore, the term also refers to groups wherein one or more heteroatoms are covalently bonded to the carbonyl moiety. For example, the term includes moieties such as, for example, aminocarbonyl moieties, (wherein a nitrogen atom is bound to the carbon of the carbonyl group, *e.g.*, an amide), aminocarbonyloxy moieties, wherein an oxygen and a nitrogen atom are both bond to the carbon of the carbonyl group (*e.g.*, also referred to as a "carbamate"). Furthermore, aminocarbonylamino groups (*e.g.*, ureas) are also include as well as other combinations of carbonyl groups bound to heteroatoms (*e.g.*, nitrogen, oxygen, sulfur, *etc.* as well as carbon atoms). Furthermore, the heteroatom can be further substituted with one or more alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, acyl, *etc.* moieties.

The term "thiocarbonyl" or "thiocarboxy" includes compounds and moieties which contain a carbon connected with a double bond to a sulfur atom. The term "thiocarbonyl

moiety" includes moieties that are analogous to carbonyl moieties. For example, "thiocarbonyl" moieties include aminothiocarbonyl, wherein an amino group is bound to the carbon atom of the thiocarbonyl group, furthermore other thiocarbonyl moieties include, oxythiocarbonyls (oxygen bound to the carbon atom), aminothiocarbonylamino groups, *etc.*

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

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

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

The term "hydroxy" or "hydroxyl" includes groups with an -OH or -O⁻.

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

The terms "polycyclyl" or "polycyclic radical" include moieties with two or more rings (*e.g.*, cycloalkyls, cycloalkenyls, cycloalkynyls, aryls and/or heterocyclyls) in which two or more carbons are common to two adjoining rings, *e.g.*, the rings are "fused rings". Rings that are joined through non-adjacent atoms are termed "bridged" rings. Each of the rings of the polycycle can be substituted with such substituents as described above, as for example, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkylaminoacarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkenylaminocarbonyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, alkenylcarbonyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino,

and alkylaryl-amino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocycl-yl, alkyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

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

Additionally, the phrase "any combination thereof" implies that any number of the listed functional groups and molecules may be combined to create a larger molecular architecture. For example, the terms "phenyl," "carbonyl" (or "=O"), "-O-," "-OH," and C₁₋₆ (*i.e.*, -CH₃ and -CH₂CH₂CH₂-) can be combined to form a 3-methoxy-4-propoxybenzoic acid substituent. It is to be understood that when combining functional groups and molecules to create a larger molecular architecture, hydrogens can be removed or added, as required to satisfy the valence of each atom.

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

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

It will also be noted that the substituents of some of the compounds of this invention include isomeric cyclic structures. It is to be understood accordingly that constitutional isomers of particular substituents are included within the scope of this invention, unless indicated otherwise. For example, the term "tetrazole" includes tetrazole, 2*H*-tetrazole, 3*H*-tetrazole, 4*H*-tetrazole and 5*H*-tetrazole.

Use in bacterial infection

The compounds of the present invention have valuable pharmacological properties

and are useful in the treatment of diseases. In certain embodiments, compounds of the invention are useful in the treatment of bacterial infections.

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

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

Assays

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

Pharmaceutical Compositions

The language "effective amount" of the compound is that amount necessary or sufficient to treat or prevent a bacterial infection, *e.g.* prevent the various morphological and somatic symptoms of a bacterial infection, and/or a disease or condition described herein. In an example, an effective amount of the compound of the invention is the amount sufficient to treat a bacterial infection in a subject. The effective amount can vary depending on such factors as the size and weight of the subject, the type of illness, or the particular compound of the invention. For example, the choice of the compound of the invention can affect what

constitutes an "effective amount." One of ordinary skill in the art would be able to study the factors contained herein and make the determination regarding the effective amount of the compounds of the invention without undue experimentation.

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

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

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

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

as magnesium hydroxide and aluminum hydroxide; alginic acid; pyrogen-free water; isotonic saline; Ringer's solution; ethyl alcohol; phosphate buffer solutions; and other non-toxic compatible substances employed in pharmaceutical formulations.

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

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

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

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

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

administered as a bolus, electuary or paste.

In solid dosage forms of the invention for oral administration (capsules, tablets, pills, dragees, powders, granules and the like), the active ingredient is mixed with one or more pharmaceutically acceptable carriers, such as sodium citrate or dicalcium phosphate, and/or any of the following: fillers or extenders, such as starches, lactose, sucrose, glucose, mannitol, and/or silicic acid; binders, such as, for example, carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinyl pyrrolidone, sucrose and/or acacia; humectants, such as glycerol; disintegrating agents, such as agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain silicates, and sodium carbonate; solution retarding agents, such as paraffin; absorption accelerators, such as quaternary ammonium compounds; wetting agents, such as, for example, cetyl alcohol and glycerol monostearate; absorbents, such as kaolin and bentonite clay; lubricants, such as talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate, and mixtures thereof; and coloring agents. In the case of capsules, tablets and pills, the pharmaceutical compositions may also comprise buffering agents. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugars, as well as high molecular weight polyethylene glycols and the like.

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

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

preferentially, in a certain portion of the gastrointestinal tract, optionally, in a delayed manner. Examples of embedding compositions that can be used include polymeric substances and waxes. The active ingredient can also be in micro-encapsulated form, if appropriate, with one or more of the above-described excipients.

Liquid dosage forms for oral administration of the compounds of the invention include pharmaceutically acceptable emulsions, microemulsions, solutions, suspensions, syrups and elixirs. In addition to the active ingredient, the liquid dosage forms may contain inert diluent commonly used in the art, such as, for example, water or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers, such as ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, oils (in particular, cottonseed, groundnut, corn, germ, olive, castor and sesame oils), glycerol, tetrahydrofuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan, and mixtures thereof.

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

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

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

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

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

pharmaceutically acceptable carrier, and with any preservatives, buffers, or propellants that may be required.

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

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

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

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

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

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

These compositions may also contain adjuvants such as preservatives, wetting agents,

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

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

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

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

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

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

for example, subcutaneous administration.

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

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

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

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

A physician or veterinarian having ordinary skill in the art can readily determine and prescribe the effective amount of the pharmaceutical composition required. For example, the physician or veterinarian could start doses of the compounds of the invention employed in the pharmaceutical composition at levels lower than that required in order to achieve the desired therapeutic effect and gradually increase the dosage until the desired effect is achieved.

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

If desired, the effective daily dose of the active compound may be administered as

two, three, four, five, six or more sub-doses administered separately at appropriate intervals throughout the day, optionally, in unit dosage forms.

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

Synthetic Procedure

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

Within the scope of this text, only a readily removable group that is not a constituent of the particular desired end product of the compounds of the present invention is designated a "protecting group," unless the context indicates otherwise. The protection of functional groups by such protecting groups, the protecting groups themselves, and their cleavage reactions are described for example in standard reference works, such as *e.g.*, Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005. 41627 pp. (URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (Electronic Version, 48 Volumes)); J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of Organic Chemistry*), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, Peptides, Proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. A characteristic of protecting groups is that they can be removed readily (*i.e.*, without the occurrence of undesired secondary reactions) for example by solvolysis, reduction, photolysis or alternatively under physiological conditions (*e.g.*, by enzymatic cleavage).

Salts of compounds of the present invention having at least one salt-forming group may be prepared in a manner known per se. For example, salts of compounds of the present invention having acid groups may be formed, for example, by treating the compounds with metal compounds, such as alkali metal salts of suitable organic carboxylic acids, *e.g.*, the sodium salt of 2-ethylhexanoic acid, with organic alkali metal or alkaline earth metal

67

compounds, such as the corresponding hydroxides, carbonates or hydrogen carbonates, such as sodium or potassium hydroxide, carbonate or hydrogen carbonate, with corresponding calcium compounds or with ammonia or a suitable organic amine, stoichiometric amounts or only a small excess of the salt-forming agent preferably being used. Acid addition salts of compounds of the present invention are obtained in customary manner, *e.g.*, by treating the compounds with an acid or a suitable anion exchange reagent. Internal salts of compounds of the present invention containing acid and basic salt-forming groups, *e.g.*, a free carboxy group and a free amino group, may be formed, *e.g.*, by the neutralisation of salts, such as acid addition salts, to the isoelectric point, *e.g.*, with weak bases, or by treatment with ion exchangers.

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

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

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

General process conditions

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

The process steps to synthesize the compounds of the invention can be carried out under reaction conditions that are known per se, including those mentioned specifically, in the absence or, customarily, in the presence of solvents or diluents, including, for example, solvents or diluents that are inert towards the reagents used and dissolve them, in the absence or presence of catalysts, condensation or neutralizing agents, for example ion exchangers, such as cation exchangers, *e.g.*, in the H^+ form, depending on the nature of the reaction and/or

of the reactants at reduced, normal or elevated temperature, for example in a temperature range of from about -100 °C to about 190°C, including, for example, from approximately -80°C to approximately 150°C, for example at from -80 to -60°C, at room temperature, at from -20 to 40°C or at reflux temperature, under atmospheric pressure or in a closed vessel, where appropriate under pressure, and/or in an inert atmosphere, for example under an argon or nitrogen atmosphere.

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

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

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

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

Prodrugs

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

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

Combinations

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

By the term "combination" is meant either a fixed combination in one dosage unit

form, or a kit of parts for the combined administration where a compound of the present invention and a combination partner may be administered independently at the same time or separately within time intervals that especially allow that the combination partners show a cooperative, *e.g.*, synergistic, effect, or any combination thereof.

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

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

91

Examples of anti-viral agents for use in combination with the compounds of the invention include, but are not limited to, zidovudine, lamivudine, didanosine, zalcitabine, stavudine, abacavir, nevirapine, delavirdine, emtricitabine, efavirenz, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, tenofovir, adefovir, atazanavir, fosamprenavir, hydroxyurea, AL-721, amplitgen, butylated hydroxytoluene; polymannoacetate, castanospermine; contracan; creme pharmatex, CS-87, penciclovir, famciclovir, acyclovir, cytofovir, ganciclovir, dextran sulfate, D-penicillamine trisodium phosphonoformate, fusidic acid, HPA-23, eflornithine, nonoxynol, pentamidine isethionate, peptide T, phenytoin, isoniazid, ribavirin, rifabutin, ansamycin, trimetrexate, SK-818, suramin, UA001, enfuvirtide, gp41-derived peptides, antibodies to CD4, soluble CD4, CD4-containing molecules, CD4-IgG2, and combinations thereof.

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

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

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

Exemplification of the Invention

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

GENERAL SYNTHESIS METHODS

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

EXAMPLES

Definitions

AcOH	acetic acid
aq	aqueous
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DCC	<i>N,N</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCE	dichloroethane
DCM	dichloromethane
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMSO	dimethylsulfoxide
EtOAc	ethyl acetate
EtOH	ethanol
eq	equivalents
LC	liquid chromatography
LCMS	liquid chromatography mass spectrum
MeOH	methanol
MHz	megahertz

PS	polystyrene
RT	room temperature
R _t	retention time
s	solid
sat.	saturated
TEA	triethylamine
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
h	hours
min	minutes
m/z	mass to charge
MS	mass spectrum
HRMS	high resolution mass spectrum
NMR	nuclear magnetic resonance

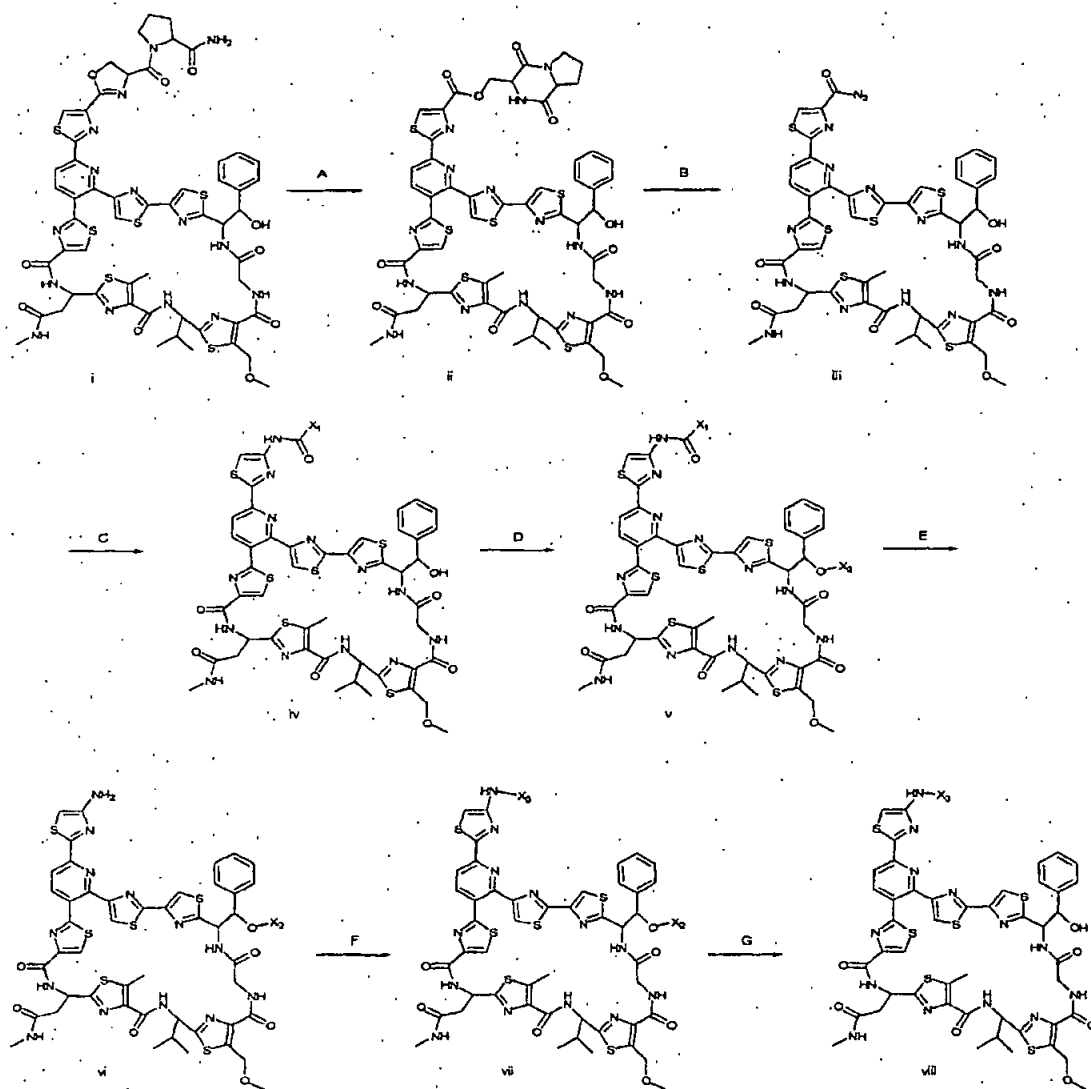
ANALYTICAL METHODS

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

LCMS: compounds are analyzed on an Inertsil ODS-3 column (C18, 50 x 4.6 mm, 3 μ m) with a 2 min gradient elution (25% acetonitrile/H₂O/5 mM ammonium formate) and a flow rate of 4 ml/min.

HPLC purification utilizes a C8 or C18 column (30 x 100mm, 5 μ m, brand: Sunfire or XTerra) and is performed according to two methods. **Method 1** consists of 0.1% TFA in 10%-95% ACN in H₂O. **Method 2** consists of 10 mM NH₄OH in 40%-95%ACN in H₂O.

LC analysis utilizes an Atlantis brand C18 column (150 mm) with gradient elution (0-95% acetonitrile in water +0.1% TFA).

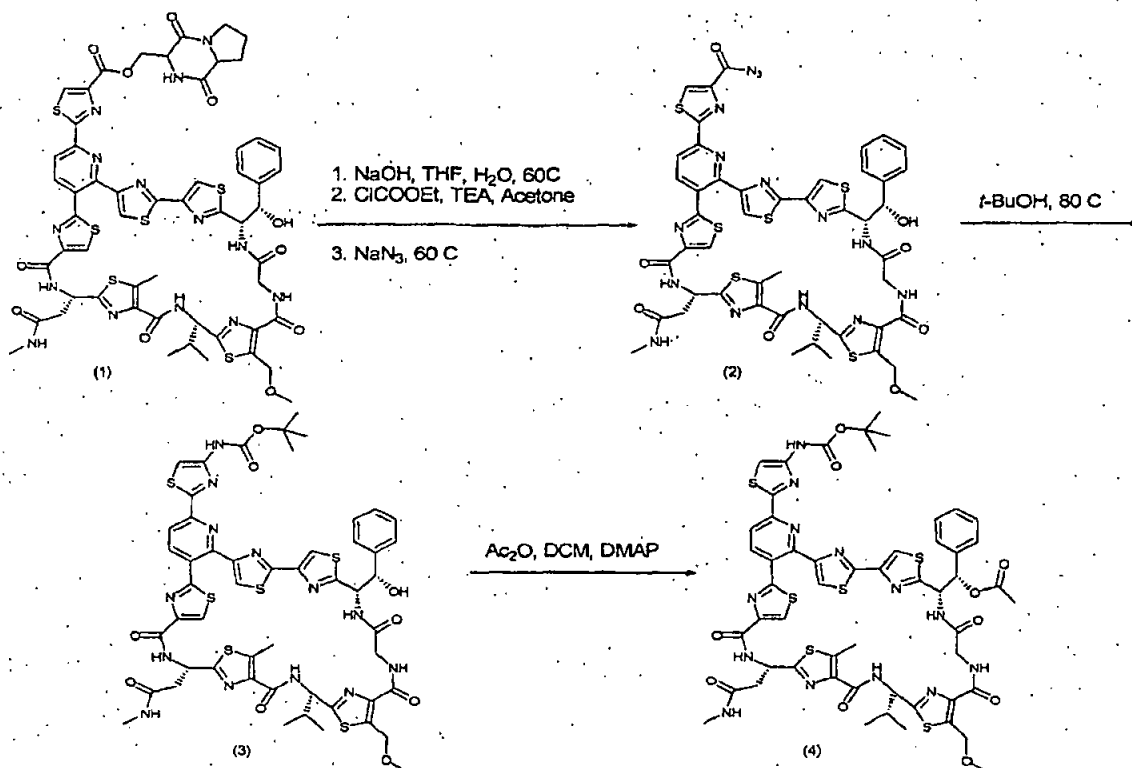
General Scheme 1:

The compound of general formula (i) may be prepared via synthetic methods well known to those skilled in the art, or alternatively isolated from a fermentation broth. See, for example, U.S. Patent 5,202,241, which is incorporated herein in its entirety. The compound of general structural formula (ii) may be prepared by process A by the acid or base mediated rearrangement of compound (i) in the presence of water and a suitable acid or base. The compound of general formula (iii) may be prepared

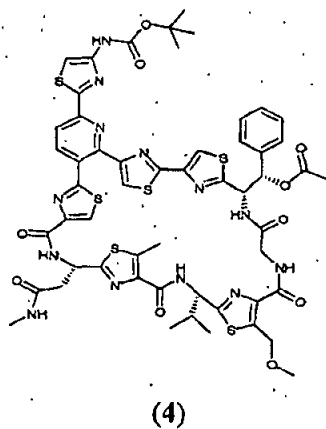
95

in process B from (ii) directly via reaction with azide or alternatively through a multi step process which includes removal of the ester functionality through hydrolysis with a suitable base or acid, activation of the carboxylic acid moiety using a suitable activation agent, and reaction with a suitable reagent such as azide. Azides represented by formula (iii) are known in the art and are readily synthesized by standard procedures commonly employed in the art. The compound of general formula (iv) may be prepared by reaction of the azide (iii) with a nucleophile, alcohol, amine, or protecting group (X_1). A suitable protecting group can be selected by those skilled in the art. Protecting groups are selected so that they are suitable for the depicted transformations and can be removed following the synthesis with little or no loss of yield. The introduction and selective removal of protecting groups are taught in Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons (1991). The compound of general structural formula (v) may be prepared by reacting compound (iv) with a reactive reagent such as an electrophile, alkylating agent, acylating agent, or protecting group (X_2) to afford compound (v). The compound of general structure (vi) can be prepared by reacting compound (v) with acid, base, a nucleophile, or electrophile to remove the protecting group (X_1). The compound of general structure (vii) can be prepared by reacting compound (vi) with a suitable electrophile, alkylating agent, or acylating agent (X_3). The compound of general structure (viii) can be prepared by reacting compound (vii) with acid, base, a nucleophile, or electrophile to remove the protecting group (X_2). Alternatively, any of these steps (A-G) may be performed in a different order, or with some steps removed or slightly altered, which is obvious to those skilled in the art.

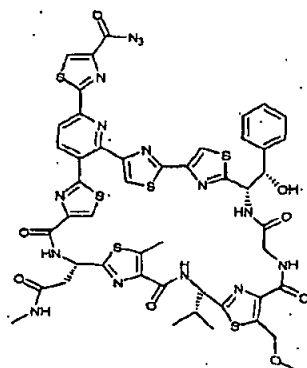
Scheme 2: Preparation of Common Intermediate, Boc-Amine (4):



Preparation of Common Intermediate (4):



Steps 1-3; Preparation of Acylazide (2):

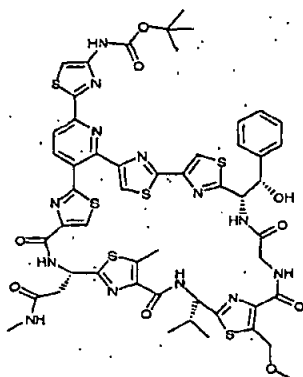


(2)

To a solution of the ester (1, 1.5 g, 1.16 mmol) in THF (300 mL) is added 20 mL H₂O and NaOH (60 mg, 1.50 mmol). The reaction is stirred at 60 °C for 1.5 h and monitored by TLC (10% MeOH/DCM) and LCMS. After completion, the reaction is concentrated to dryness. The off-white solid is suspended in toluene (100 mL) and concentrated to dryness (repeat 3x), which affords the acid, an off-white solid. The crude solid is stored *in vacuo* (0.1 Torr) for 12 h. LCMS: R_t = 1.12 min, $[M+H]^+$ 1125.

The crude acid is suspended in 300 mL acetone. The flask is sonicated and the solid scraped down the sides of the flask for 15 min. To this suspension is added TEA (2.0 mL, 14.2 mmol) and ethyl chloroformate (2.0 mL, 20.91 mmol). The reaction appears to slowly dissolve. Further sonication, and vigorous stirring is used to break up all particles. After 1 h, the reaction appears complete via LCMS and NaN₃ (500 mg, 7.69 mmol) is added. The suspension (white/yellow in appearance) is stirred for 1 h at 60 °C and monitored by LCMS. Two more aliquots of NaN₃ (500 mg, 7.69 mmol) is added and the reaction stirs for 20 min. The reaction is concentrated onto SiO₂ and purified by flash chromatography (1.5" x 1.5" SiO₂ column, 3 L EtOAc). This affords 920 mg of crude acyl-azide (2), a white solid. The crude material is taken on to the next step with no further purification. LCMS: R_t = 1.55 min, $[M+H]^+$ 1150.

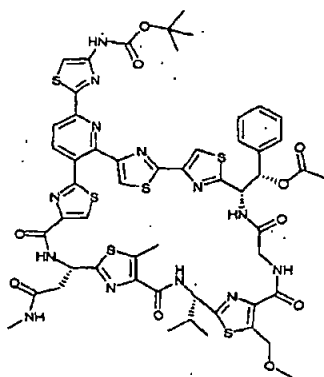
Step 4, Preparation of Boc-amine (3):



(3)

A suspension of acyl-azide (2, 920 mg) is heated (80 °C) in *t*-BuOH (100 g). After 2 h complete dissolution occurs and after 12 h the reaction appears complete by LCMS. The solution is concentrated directly onto SiO₂ and chromatographed (gradient elution: 50-70% EtOAc/hexanes) which affords 600 mg of Boc-amine (3), a white solid. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 10.38 (br s, 1 H), 9.00 (d, 1 H), 8.70 (app d, 2 H), 8.58 (s, 1 H), 8.44-8.41 (m, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 7.48 (br s, 1 H), 7.38-7.23 (m, 7 H), 6.02 (br s, 1 H), 5.31-5.18 (m, 3 H), 5.01-5.00 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.30-4.24 (dd, 1 H), 3.79 (dd, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.75-2.68 (m, 1 H), 2.47 (d, 3 H), 2.22-2.13 (m, 1 H), 1.49 (s, 9 H), 1.37-1.31 (m, 1 H), 0.87 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H). LCMS: *R*_f = 1.72 min, [M+H]⁺ 1196.

Step 5, Preparation of Boc-amine-acetate (4):

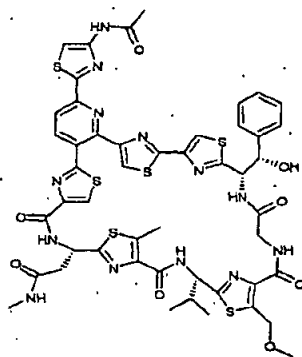


(4)

To a solution of the Boc-amine (3, 540 mg, 0.451 mmol) in DCM (250 mL) is added acetic anhydride (0.100 mL, 0.979 mmol), pyridine (1.0 mL, 12.4 mmol)

and DMAP (20 mg, 0.169 mmol). The reaction is stirred for 3 h, concentrated directly onto SiO₂ and chromatographed (gradient elution: 50-70% EtOAc/hexanes) which provides 465 mg of Boc-amine-acetate (4). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.38 (br s, 1 H), 9.20 (br d, 1 H), 8.79 (br d, 1 H), 8.61 (br d, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.44-8.41 (m, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 7.48 (br s, 1 H), 7.42 (s, 2 H), 7.35-7.29 (m, 6 H), 6.14 (s, 1 H), 5.47 (t, 1 H), 5.31-5.26 (m, 1 H), 5.19 (dd, 1 H), 4.97 (s, 3 H), 4.26 (dd, 1 H), 3.72 (dd, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.70-2.65 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.45 (d, 3 H), 2.22-2.14 (m, 1 H), 1.96 (s, 3 H), 1.57-1.50 (m, 1 H), 1.49 (s, 9 H), 0.88 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H). LCMS: R_t = 1.81 min, [M+H]⁺1238.

Example 1, Preparation of Amide (5):



(5)

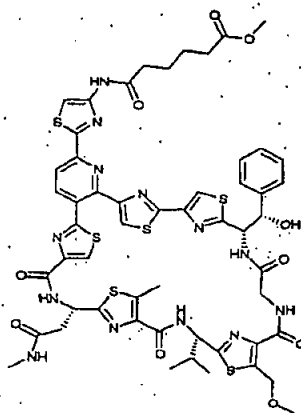
To a solution of the Boc-amine (3, 10 mg, 0.0083 mmol) in DCM (10 mL) is added TFA (1 mL, 13.46 mmol). The reaction is stirred for 30 min and concentrated. The resultant yellow foam is dissolved in DCM (10 mL) and concentrated (repeat 3 x). The crude amine salt is taken on with no further purification. LCMS: R_t = 1.33 min, [M+H]⁺1096.

To a solution of the amine (0.0083 mmol) in pyridine (1 mL) is added acetic anhydride (0.100 mL, 0.979 mmol). The solution is stirred at RT for 10 min and poured into a saturated aq solution of sodium bicarbonate (100 mL). The mixture is extracted with EtOAc (3x) and the combined organic extracts are dried over MgSO₄, filtered, and concentrated directly onto SiO₂. The crude product is purified by flash chromatography (gradient elution: 0-5% MeOH/DCM) to afford 6 mg of amide (5) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.14 (br s, 1 H), 9.00 (br d, 1 H),

8.68-8.66 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.45-8.42 (m, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.38-7.21 (m, 7 H), 6.01 (br d, 1 H), 5.32-5.17 (m, 3 H), 5.01-4.99 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.27 (dd, 1 H), 3.79 (dd, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.73-2.68 (m, 1 H), 2.46 (d, 3 H), 2.19-2.14 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 1.35-1.28 (m, 1 H), 0.87 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H).

LCMS: $R_t = 1.35$ min, $[M+H]^+ 1138$.

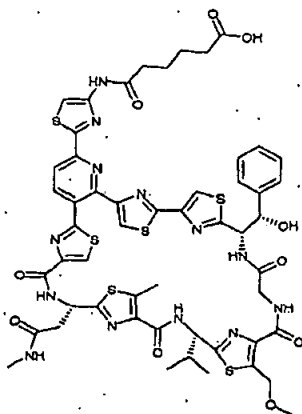
Example 2, Preparation of Methyl ester (6):



(6)

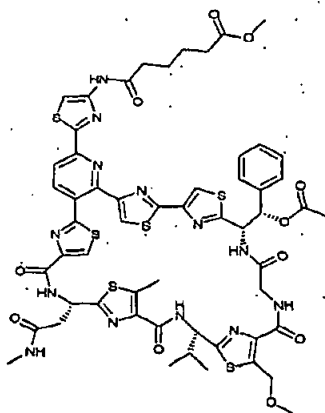
Methyl ester (6) is prepared according to the procedures described in **example 1**, except adipic acid monomethylester chloride is used as an acylating agent. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.11 (br s, 1 H), 9.00 (br s, 1 H), 8.68-8.66 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.44-8.41 (m, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.38-7.22 (m, 8 H), 6.02 (br d, 1 H), 5.31-5.17 (m, 3 H), 5.01-4.99 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.78 (dd, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 2.70 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.46 (d, 3 H), 2.40 (app t, 2 H), 2.34 (app t, 2 H), 2.20-2.12 (m, 1 H), 1.65-1.54 (m, 4 H), 1.35-1.32 (m, 1 H), 0.87 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H). LCMS: $R_t = 1.47$ min, $[M+H]^+ 1238$.

Example 3, Preparation of Acid (7):



(7)

Steps 1-2, Preparation of Methyl ester-acetate (8):



(8)

To a solution of Boc-amine-acetate (4, 190 mg, 0.153 mmol) in DCM (10 mL) is added TFA (5 mL, 67.3 mmol). The reaction is stirred for 30 min and concentrated. The resultant yellow foam is dissolved in DCM (10 mL) and concentrated (repeat 3 x). The crude amine salt is taken on with no further purification. LCMS: $R_t = 1.45$ min, $[M+H]^+ 1138$.

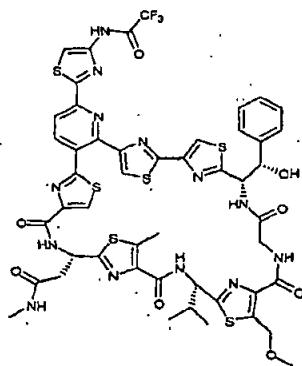
To a solution of the amine salt in pyridine (5 mL) is added adipic acid monomethyl ester chloride (0.200 mL, 1.285 mmol). The solution is stirred at RT for 10 min and poured into a saturated aq solution of sodium bicarbonate (100 mL). The mixture is extracted with EtOAc (3x) and the combined organic extracts were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated directly onto SiO_2 . The crude product is

purified by flash chromatography (gradient elution: 50-80% EtOAc/hexanes) which affords 170 mg of ester-acetate (8). LCMS: $R_t = 1.58$ min, $[M+H]^+ 1280$.

Step 3, Preparation of Acid (7):

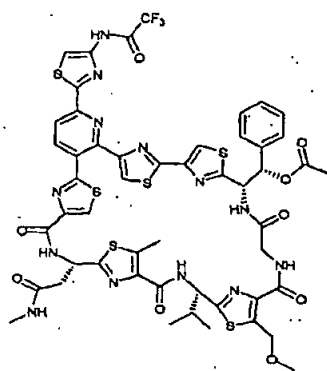
To a solution of the methylester-acetate (8, 170 mg, 0.133 mmol) in MeOH (100 mL) is added H_2O (5 mL) and NaOH (100 mg, 2.5 mmol). The solution is heated to 50 °C, stirred for 2 h, and concentrated onto SiO_2 . Flash chromatography (gradient elution: 0-5% MeOH/DCM) provides 95 mg of the title compound, a tan solid. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.05 (br s, 1 H), 11.13 (br s, 1 H), 9.44 (br d, 1 H), 8.70-8.65 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.45-8.42 (m, 1 H), 8.39 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.42-7.38 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.29-7.17 (m, 6 H), 6.13 (br s, 1 H), 5.33-5.17 (m, 3 H), 5.03 (d, 1 H), 4.98 (s, 3 H), 4.32 (dd, 1 H), 3.83-3.76 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.74-2.68 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.47 (d, 3 H), 2.40 (t, 2 H), 2.23 (t, 2 H), 2.19-2.14 (m, 1 H), 1.66-1.52 (m, 4 H), 1.34-1.29 (m, 1 H), 0.87 (d, 3 H), 0.74 (d, 3 H). LCMS: $R_t = 1.24$ min, $[M+H]^+ 1224$.

Example 4, Preparation of Trifluoroacetate (9):



(9)

Steps 1-2, Preparation of Acetate (10):



(10)

To a solution of Boc-amine-acetate (4, 400 mg, 0.323 mmol) in DCM (25 mL) is added TFA (5 mL, 67.3 mmol). The reaction is stirred for 30 min and concentrated. The resultant yellow foam is dissolved in DCM (10 mL) and concentrated (repeat 3 x). The crude amine salt is taken on with no further purification. LCMS: $R_t = 1.45$ min, $[M+H]^+ 1138.0$.

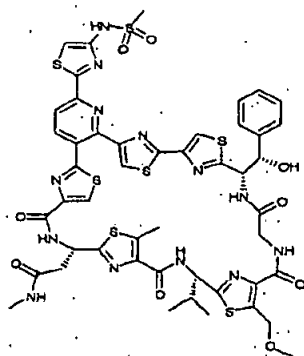
To a solution of the amine (0.323 mmol) in pyridine (5 mL) is added methanesulfonylchloride (0.050 mL, 0.646 mmol). The solution is stirred for 30 min and poured into a saturated aq solution of sodium bicarbonate (100 mL). The mixture is extracted with EtOAc (3x) and the combined organic extracts are dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated directly onto SiO_2 . The crude product is purified by flash chromatography (gradient elution: 50-80% EtOAc/hexanes) which afforded 330 mg of acetate (10). LCMS: $R_t = 1.67$ min, $[M+H]^+ 1234.0$.

Step 3, Preparation of Trifluoroacetate (9):

To a solution of the acetate (10, 200 mg, 0.162 mmol) in MeOH (50 mL) is added K_2CO_3 (50 mg, 0.362 mmol). The reaction is stirred for 10 min and concentrated. The solid is suspended in EtOAc and poured into a saturated aq solution of sodium bicarbonate (100 mL). The mixture is extracted with EtOAc (3x) and the combined organic extracts are dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated directly onto SiO_2 . The crude product is purified by HPLC (method 1) which affords 55 mg of acetate (9). ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.78 (br s, 1 H), 9.00 (br d, 1 H), 8.69-8.67 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.43-8.41 (m, 2 H), 8.27 (s, 1 H), 8.19 (d, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.39-7.21 (m, 7 H), 5.32-5.17 (m, 3 H), 5.00 (d, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.28 (dd, 1

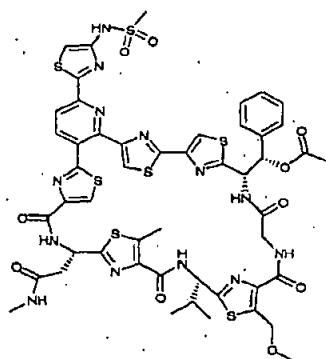
H), 3.79 (dd, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.70 (m, 1 H), 2.71 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.47 (d, 3 H), 2.20-2.12 (m, 1 H), 1.34-1.27 (m, 1 H), 0.87 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H). LCMS: $R_t = 1.56$ min, $[M+H]^+ 1192$.

Example 5, Preparation of Sulfonamide (11):



(11)

Steps 1-2, Preparation of Acetate (12):



(12)

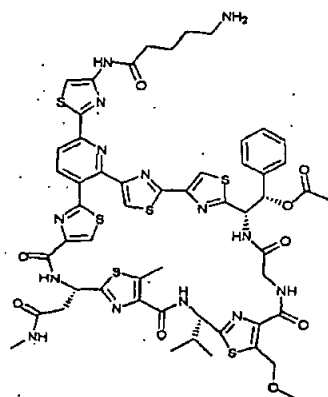
To a solution of Boc-amine-acetate (4, 100 mg, 0.081 mmol) in DCM (25 mL) is added TFA (5 mL, 67.3 mmol). The reaction is stirred for 30 min and concentrated. The resultant yellow foam is dissolved in DCM (10 mL) and concentrated (repeat 3 x). The crude amine salt is dissolved in EtOAc and poured into a saturated aq solution of sodium bicarbonate (100 mL). The mixture is extracted with EtOAc (3x) and the combined organic extracts are dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The crude free-based amine is taken on with no further purification. LCMS: $R_t = 1.45$ min, $[M+H]^+ 1138$.

To a solution of the amine (0.081 mmol) in pyridine (5 mL) is added methanesulfonylchloride (0.050 mL, 0.646 mmol). The solution is stirred for 30 min and poured into a saturated aq solution of sodium bicarbonate (100 mL). The mixture is extracted with EtOAc (3x) and the combined organic extracts are dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated directly onto SiO_2 . The crude acetate (12) is taken on to the next step without any further purification. LCMS: $R_t = 1.42$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ 1216$.

Step 3, Preparation of Sulfonamide (11):

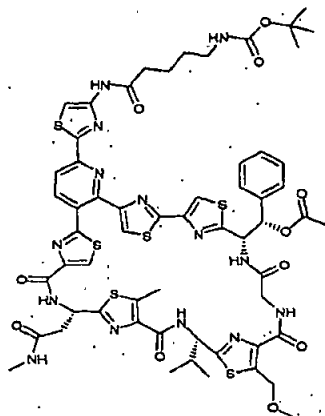
To a solution of the sulfonamide (12) in MeOH (10 mL) is added K_2CO_3 (50 mg, 0.362 mmol). The reaction is stirred 5 min, concentrated, and purified by HPLC (method 2) to afford 15 mg of sulfonamide 11. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.62 (br s, 1 H), 9.00 (br d, 1 H), 8.68-8.66 (m, 2 H), 8.58 (s, 1 H), 8.44-8.41 (m, 1 H), 8.37 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 7.39-7.20 (m, 7 H), 7.07 (br s, 1 H), 6.02 (d, 1 H), 5.31-5.18 (m, 3 H), 5.01-4.98 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.27 (dd, 1 H), 3.77 (dd, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H), 2.73-2.67 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.47 (d, 3 H), 2.19-2.13 (m, 1 H), 1.36-1.28 (m, 1 H), 0.87 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H). LCMS: $R_t = 1.31$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ 1174$.

Example 6, Preparation of Amine (13):



(13)

Steps 1-2, Preparation of Boc-amine (14):



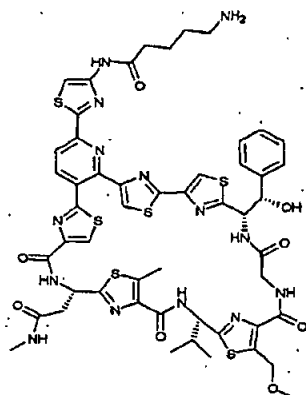
(14)

The preparation of Boc-amine (14) is performed according to the method described in **example 3**, except the acid chloride of 5-(*tert*-butoxycarbonylamino)-valeric acid is used as an acylating agent. LCMS: $R_t = 1.66$ min, $[M+2H]^+ 1338$.

Step 3, Preparation of Amine (13):

To a solution of Boc-amine (14, 150 mg, 0.112 mmol) in DCM (5 mL) is added TFA (2mL, 26.9 mmol). The solution is stirred for 30 min and concentrated directly onto SiO₂. Flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM, then 100% DCM, then 0-10%MeOH/DCM with 0.1% AcOH) furnishes 90 mg of amine 13. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 11.16 (br s, 1 H), 9.23 (br d, 1 H), 8.77 (br d, 1 H), 8.62 (br d, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.44-8.42 (m, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.73-7.64 (m, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 7.35-7.31 (m, 5 H), 7.28-6.95 (m, 2 H), 6.14 (d, 1 H), 5.46 (t, 1 H), 5.29-5.25 (m, 1 H), 5.19 (dd, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.26 (dd, 1 H), 3.72 (dd, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.85-2.79 (m, 2 H), 2.71-2.65 (m, 2 H), 2.59 (s, 1 H), 2.46 (d, 3 H), 2.44-2.42 (m, 2 H), 2.22-2.15 (m, 1 H), 1.96 (s, 3 H), 1.70-1.56 (m, 4 H), 1.50-1.42 (m, 1 H), 0.88 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H). LCMS: *R*_f = 1.06 min, [M+2H]⁺1238.

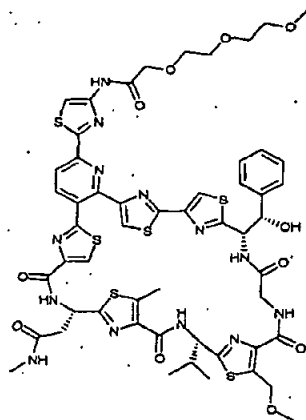
Example 7, Preparation of Amine (15):



(15)

Boc-amine (14) is prepared as described in example 6. The acetate protecting group is then removed according to the procedures described in example 4. The boc protecting group is removed according to the procedures described in example 6. HPLC purification (method 1) furnishes the amine (15). ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 11.16 (s, 1 H), 9.02, (br d, 1 H), 8.70-8.65 (m, 2 H), 8.60 (s, 1 H), 8.45-8.41 (m, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.69-7.62 (br s, 3 H), 7.38-7.20 (m, 7 H), 6.03 (br s, 1 H), 5.31-5.18 (m, 3 H), 5.02-4.99 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.78 (dd, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.12-3.06 (m, 4 H), 2.84-2.79 (m, 2 H), 2.73-2.69 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.47 (d, 3 H), 2.46-2.42 (d, 3 H), 2.20-2.12 (m, 1 H), 1.70-1.54 (m, 4 H), 1.29-1.22 (m, 1 H), 1.17 (t, 6 H), 0.87 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H). LCMS: R_t = 0.93 min, [M+2H]⁺ 1196.

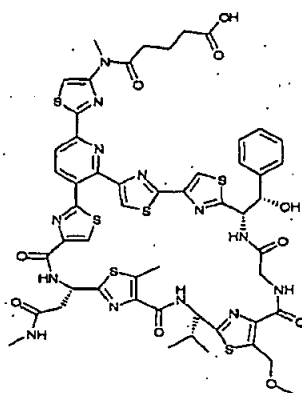
Example 8, Preparation of Amide (16):



(16)

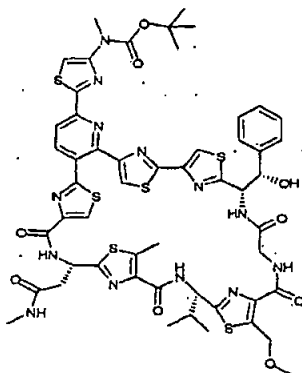
Amide (16) is prepared according to the procedures described in example 3. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.69 (s, 1 H), 9.00 (br d, 1 H), 8.68-8.66 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.45-8.41 (m, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.39-7.21 (m, 7 H), 6.03 (br s, 1 H), 5.31-5.18 (m, 3 H), 5.01-4.99 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.27 (dd, 1 H), 4.18 (s, 2 H), 3.78 (dd, 1 H), 3.70-3.68 (m, 2 H), 3.63-3.59 (m, 4 H), 3.52-3.50 (m, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H), 2.73-2.68 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.47 (d, 3 H), 2.20-2.12 (m, 1 H), 1.35-1.28 (m, 1 H), 0.87 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H). LCMS: R_t = 1.45 min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1256.

Example 9, Preparation of Acid (17).



(17)

Step 1: Preparation of Amide (18).



(18)

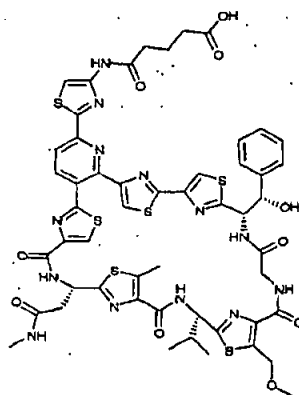
To a solution of Boc-amine-acetate (3, 200 mg, 0.167 mmol) in DMF (5 mL) is added Cs_2CO_3 (100 mg, 0.309 mmol) and iodomethane (0.100 mL, 1.61 mmol,

neutralized with Al_2O_3). The solution is stirred for 2 h, concentrated, and taken on to the next step with no further purification. LCMS: $R_t = 1.85$, $[\text{M}+\text{H}]^+ 1210$.

Steps 2-4: Preparation of Acid (17).

Acid (17) is prepared according to the procedures described in **example 3**. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.01 (br d, 1 H), 8.69-8.66 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.45-8.41 (m, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 7.92 (br s, 1 H), 7.39-7.20 (m, 8 H), 5.31-5.18 (m, 3 H), 5.00-4.99 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.27 (dd, 1 H), 3.81-3.76 (dd, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.34 (br s, 3 H), 2.73-2.68 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.47 (d, 3 H), 2.46-2.40 (m, 2 H), 2.26-2.41 (m, 2 H), 2.19-2.12 (m, 1 H), 1.80-1.73 (m, 2 H), 1.33-1.25 (m, 1 H), 0.88 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H). LCMS: $R_t = 1.27$, $[\text{M}+\text{H}]^+ 1224$.

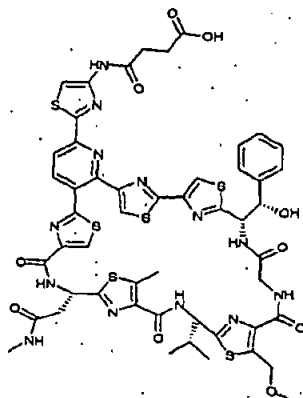
Example 10, Preparation of Acid (19).



(19)

Acid (19) is prepared according to the procedures described in **example 3**: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.22 (s, 1 H), 9.27 (d, 1 H), 8.65-8.69 (m, 2 H), 8.58 (s, 1 H), 8.42-8.45 (m, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.19-7.46 (m, 8 H), 6.42 (br s, 1 H), 5.18-5.30 (m, 3 H), 5.02 (d, 1 H), 4.98 (s, 2 H), 4.27-4.34 (m, 1 H), 3.77-3.82 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.69-2.74 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.41-2.46 (m, 5 H), 2.14-2.23 (m, 3 H), 1.79-1.85 (m, 2 H), 1.28-1.34 (m, 1 H), 0.83-0.88 (m, 6 H). LCMS: $R_t = 1.18$, $[\text{M}+\text{H}]^+ 1210$.

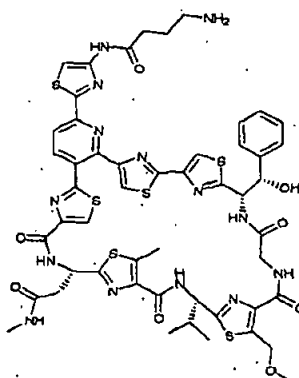
Example 11, Preparation of Acid (20).



(20)

Acid (20) is prepared according to the procedures described in example 3. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.18 (s, 1 H), 9.00 (d, 1 H), 8.67 (d, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.42 (d, 2 H), 8.24 (s, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.22-7.38 (m, 8 H), 5.18-5.31 (m, 3 H), 5.00 (d, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.24-4.30 (m, 1 H), 3.75-3.81 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.63-2.73 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.53-2.56 (m, 1 H), 2.46-2.48 (m, 5 H), 2.13-2.19 (m, 1 H), 1.29-1.35 (m, 1 H), 0.83-0.88 (m, 6 H). LC/MS: R_t = 1.22 min, [M+H]⁺1196.

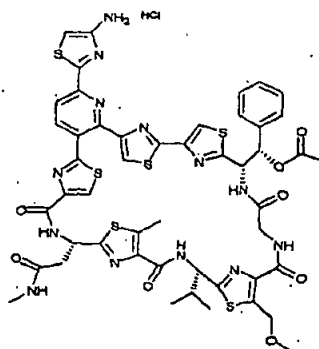
Example 12, Preparation of Amine (21).



(21)

Amine (21) is prepared according to the procedures in example 7. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.01 (d, 1 H), 8.65-8.69 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.39-8.44 (m, 2 H), 8.24 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.20-7.37 (m, 8 H), 6.02 (d, 1 H), 5.18-5.31 (m, 3 H), 5.00 (d, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.24-4.30 (m, 1 H), 3.76-3.81 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.66-2.72 (m, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.44-2.4 (m, 5 H), 2.14-2.18 (m, 1 H), 1.72-1.79 (m, 2 H), 1.24-1.33 (m, 1 H), 0.83-0.88 (m, 6 H). LCMS: R_f = 0.86, [M+H]⁺ 1181.

Example 13, Preparation of Aminothiazole hydrochloric acid (22).

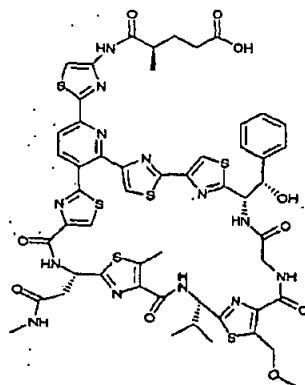


(22)

Hydrochloric acid is bubbled through a solution of Boc protected amine (4, 1.4 g, 1.1 mmol) in DCM (20 mL) for thirty min. The reaction mixture is then tightly capped and stirred for thirty minutes after which the reaction mixture is sparged with nitrogen. The mixture loses its gel like appearance. DCM (5 mL) is added to the solution, and HCl gas is bubbled through it for an additional 20 min, followed by nitrogen for 30 min. Crude product (1.32 g) is obtained after concentration as a bright orange solid, and taken on to the next step with no further purification.

LCMS: $R_t = 1.5$ min, $[M+H]^+$ 1138.

Example 14, Preparation of Acid (23):



(23)

Step 1, Coupling reactions using *N*-Cyclohexylcarbodiimide, *N'*-methyl polystyrene.

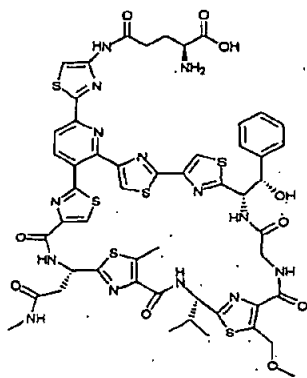
To a solution of aminothiazole hydrochloric acid (**22**, 348 mg, 1eq) in DCM (20 mL) and pyridine (0.5 mL) is added *R*-(-)-4-methylglutaric acid 1-monomethyl ester (72.0 μ L, 0.45 mmol, 2 eq) and *N*-cyclohexylcarbodiimide, *N'*-methyl polystyrene

(348mg, 0.90 mmol, 3eq). The reaction mixture is stirred for 4 h, then the solution is filtered through Celite and concentrated.

Step 2, Deprotection of acetate and saponification to acid:

The concentrate is dissolved in THF (5.0 mL), MeOH (5.0 mL), and water (2.0 mL). To this solution is added 4 M LiOH (0.34 mL, 3.96 mmol). Ammonium chloride (sat. aq) is added to neutralize excess LiOH, and the solution is concentrated onto silica. The crude residue is first chromatographed with 10% MeOH in DCM (isochratic). A second chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM) affords product **23**. HRMS $[M+H]^+$ 1224.2688. LC R_t = 14.85 min.

Example 15, Preparation of Amino-acid (24):



(24)

Step 1:

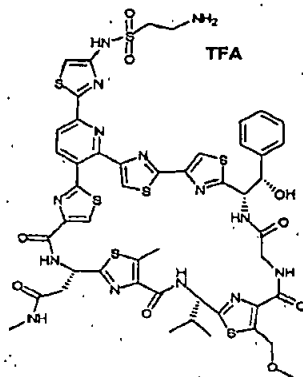
Conditions for the amide coupling for **24** are the same as **example 14**, step 1 with Boc-(L) glutamic acid t-butyl ester (27.3 mg, 0.09 mmol).

Step 2:

The procedure in **example 5** is used to remove the acetate protecting group. Flash chromatography (50-80% ethylacetate/hexanes) yields 239 mg yellow solid.

Step 3: Deprotection of Boc and t-butyl groups.

The material is dissolved in DCM (50 mL) and HCl gas is bubbled through the solution for 10 min. The solution is then sparged with nitrogen to remove excess acid. Purification via HPLC yields **24** (9 mg). LCMS: R_t = 0.99 min, $[M+2H]^+$ 1226

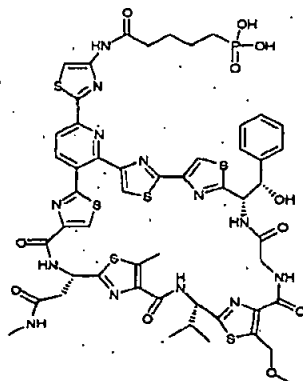
Example 16, Preparation of Sulfonamide (25):**Step 1:**

To a solution of the aminothiazole hydrochloride salt (**22**, 1.0 g, 0.85 mmol) in pyridine (30 mL) is added 2-phthalimidoethanesulfonyl chloride (700 mg, 2.6 mmol). The reaction is stirred for 2 h. Additional sulfonyl chloride is added (236 mg, 1.3 mmol). After stirring 30 min the mixture is concentrated onto silica gel and purified via flash chromatography (gradient elution: 50-100% EtOAc/hexanes) affording product (500 mg).

Step 2: Deprotection of Phthalimide amine.

To a solution of the sulfonamide in MeOH (30 mL) is added hydrazine hydrate (0.5 mL). The reaction is stirred for 1 h and the mixture is concentrated onto silica gel and purified first via flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM then 1% NH_4OH + 10% MeOH/DCM). A second purification is performed with a Biotage column C18 (gradient elution: 10-70% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ with 0.01% TFA) providing the TFA salt (10.4 mg) as a white solid. HRMS: 1203.1965, LC R_t = 12.33 min.

Example 17, Preparation of Phosphoric-acid (26):



(26)

Step 1:

The amide synthesis of compound 26 is performed according to the procedure described above using diethylphosphonopentanoic acid (0.2 mL) and PS-DCC.

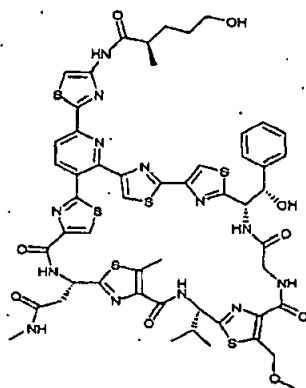
Step 2: Deprotecting the Phosphoric acid.

To a cooled solution of the phosphoric ester (275 mg, 0.21 mmol) in DCM (50 mL) at 0 °C is added TMSBr (1 mL, >100eq). The mixture is stirred for 1 h, then warmed to RT. TMSBr (2 mL, >100eq) is added and the solution is stirred at RT for 1 h. The mixture is concentrated to dryness, and the crude phosphoric acid is taken forward with no further purification.

Step 3:

The acetate removal is performed according to the procedure described above. Purification is performed on a C18 biotage column. Two purifications are performed (gradient elution: 20-80 % acetonitrile/water with 0.1 % TFA; second column 20-80 % acetonitrile/water with 0.1 %) to afford product 26. HRMS: m/z = 630.6124, LC R_t = 13.24 min.

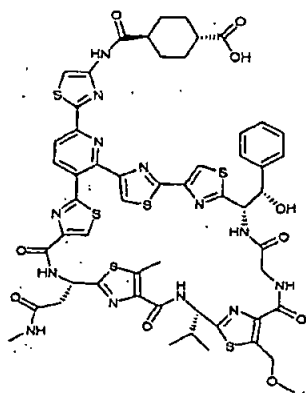
Example 18, Preparation of Alcohol (27):



(27)

To a 0 °C solution of acid **23** (1.0 g, 0.82 mmol) in THF (20 mL) is added Et₃N (0.11 mL, 0.82 mmol) followed by ethylchloroformate (0.08 mL, 0.89 mmol). The mixture is stirred for 30 min, then warmed to RT and stirred for an additional 30 min. The triethylamine hydrochloride salt is filtered off and the solution is cooled again to 0 °C. NaBH₄ (68 mg, 1.8 mmol) in water (3 mL) is added. The mixture is stirred for 30 min, warmed to RT and stirred for an additional 30 min. The mixture is neutralized with 1 N HCl and partitioned with DCM. The organic extract is collected and concentrated. The product is purified via chromatography: column 1, Biotage C18 column, gradient elution 20-70% acetonitrile/water with 0.1 % TFA. A second purification repeats the conditions of column 1. A third purification uses a Biotage C18 column (gradient elution: 20-70% acetonitrile/water with 0.1% ammonium formate) to provide product. LCMS R_t = 1.37 min, [M+H]⁺1210.

Example 19, Preparation of Acid (28):

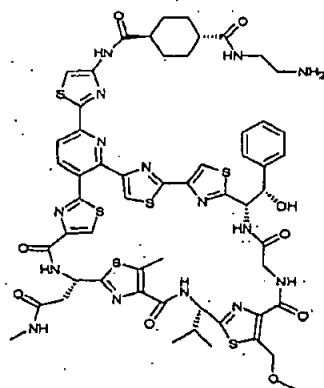


(28)**Step 1:**

The amide synthesis of compound **28** is performed according to the PS-DCC procedure described above using trans-4-carbomethoxycyclohexane-1-carboxylic acid (316 mg, 1.70 mmol).

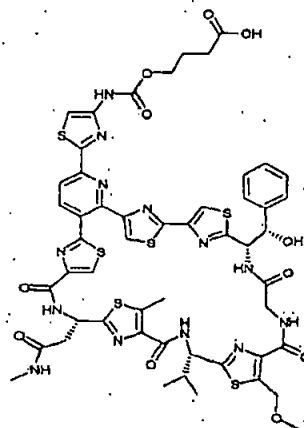
Step 2:

Deprotection of the acetate and saponification for the synthesis of **28** is performed according to the procedures described above. Purification via flash chromatography (isochratic elution: 10% MeOH/DCM), then via HPLC provides **28** (100 mg) as a light yellow solid. LCMS: $R_t = 1.37$ min, $[M+H]^+ = 1250$.

Example 20, Preparation of Amino-amide (29):**(29)**

To a solution of **28** (470 mg, 0.38 mmol) in acetone (20 mL), water (30 μ L) and Et₃N (0.2 mL, 1.5 mmol) is added ethylchloroformate (0.07 mL, 0.75 mmol). The solution is stirred for 1 h and ethylenediamine (0.5 mL, 7.5 mmol) is added. The crude solution is then concentrated onto silica gel and purified via flash chromatography (gradient elution: 0-20% MeOH/DCM) then via HPLC to yield product as a yellow solid. LCMS: $R_t = 0.94$ min, $[M-H]^+ 1290$.

Example 21, Preparation of Carbamate (30):



(30)

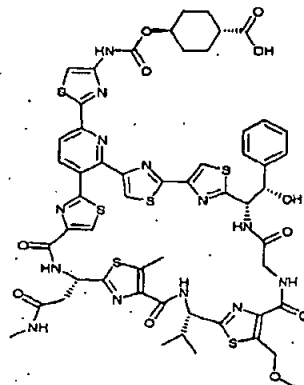
Step 1:

To a suspension of acylazide 2 (1.15 g, 1.00 mmol) in toluene (60 mL) is added alcohol (0.354 g, 3.00 mmol) and the mixture is stirred at 80 °C for 4 h. The reaction is concentrated *in vacuo* and the crude product is purified by flash chromatography (heptane /EtOAc) to yield 1.01 g (0.815 mmol, 81.5%) of the intermediate ester.

Step 2:

To a solution of the ester (1.01 g, 0.815 mmol) in MeOH (25 mL) and water (3 mL) is added sodium hydroxide (0.325 g, 8.13 mmol) and the mixture is stirred at 22 °C for 16 h. The reaction is concentrated *in vacuo* and the crude product is purified by flash chromatography (MeOH/DCM) to yield 0.705 g (0.575 mmol, 71%) of 30. LC: $R_t = 14.83$ min, HRMS: $[M+H]^+ 1226.2257$.

Example 22, Preparation of Carbamoyl-acid (31):



(31)

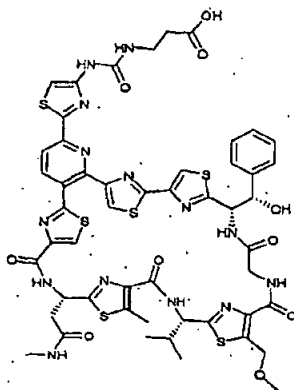
Step 1:

To a suspension of acylazide (2, 0.600 g, 0.522 mmol) in toluene (20 mL) is added trans-4-hydroxy-cyclohexanecarboxylic acid ethylester (0.134 g, 0.778 mmol) and the mixture is stirred at 80 °C for 5 h. The reaction is concentrated *in vacuo* and the crude product is purified by flash chromatography (MeOH/DCM) to yield 0.236 g (0.182 mmol, 35%) of the ester.

Step 2:

To a solution of the ester (0.236 g, 0.182 mmol) in THF (3.6 mL) and H₂O (1.2 mL) is added lithium hydroxide (0.045 g, 1.29 mmol) and the mixture is stirred at 22 °C for 48 h. The reaction is concentrated *in vacuo* and the crude product is purified by flash chromatography (MeOH/DCM) to yield 0.119 g (0.094 mmol, 52%) of 31. Further purification via HPLC (30 x 100 mm C₁₈ Waters Sunfire, gradient elution 30-80% ACN/H₂O, 0.1% TFA, 6 mL/min for 9 min) affords 31. LC: R_t = 12.98 min. HRMS: m/z, [M+2H]⁺ 633.6321.

Example 23, Preparation of Urea (32):



(32)

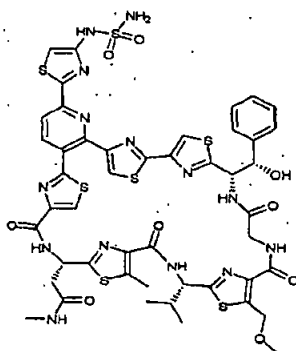
Step 1:

To a solution of amine 22 (0.115 g, 0.101 mmol) in pyridine (4 mL) is added the 3-isocyanatopropionic acid ethylester (0.452 mL, 0.343 mmol) and the mixture is stirred at 22 °C for 1 h. The reaction is concentrated *in vacuo* and the residue is azeotroped with toluene to provide 0.129 g (0.101 mmol) of the acetate-ester of 32. LCMS: m/z [M+2H]⁺ 641.

Step 2:

To a solution of the acetate (0.129 g, 0.101 mmol) in MeOH (4 mL) is added K_2CO_3 (42 mg, 0.303 mmol) and the mixture is stirred for 2 h at 22 °C. NaOH (s, 100mg, 2.5 mmol) in H_2O (2 mL) is added *via* syringe and reaction mixture is stirred for 24 h. The volatiles are removed under reduced pressure. The residue is purified by HPLC (30-80 % ACN/ H_2O , 0.1 % TFA) to provide 30 mg (25 %) of yellow solid, **32**. LC: R_t = 16.69 min, MS $[M+H]^+$ 1211.

Example 24, Preparation of Sulfonylurea (33):



(33)

Step 1:

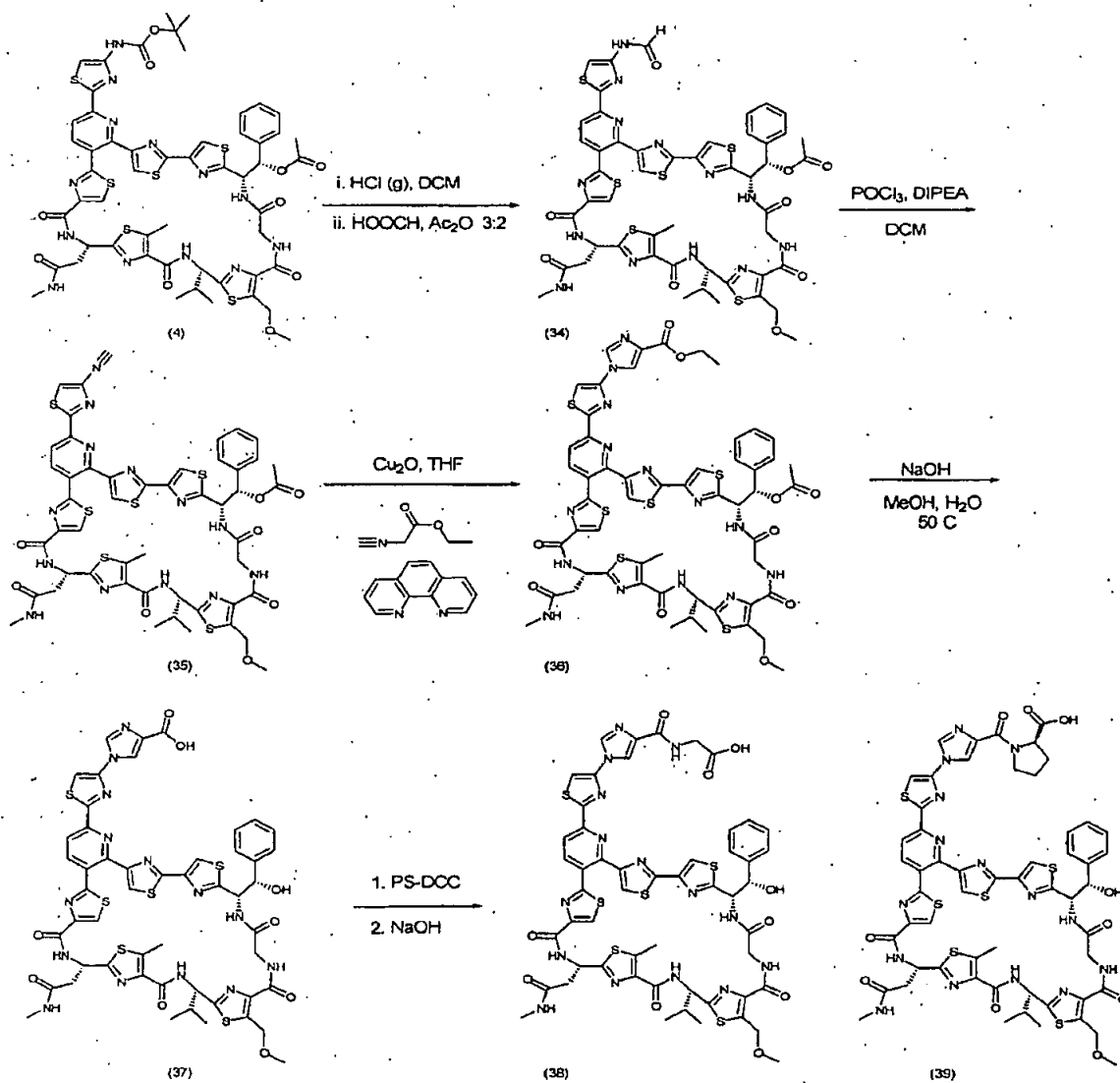
To a solution of chlorosulfonylisocyanate (1.35 g, 9.6 mmol) in DCM (50 mL) at 0 °C, is added *t*-BuOH (918 μ L, 9.6 mmol) and stirred for 30 min while maintaining temperature at 0 °C. To a solution of amine **22** (820 mg, 0.72 mmol) in pyridine (12 mL) is added 0.2 M solution of sulfonyl chloride (1.44 mmol, 0.72 mL). The reaction is stirred for 5 min at 0 °C. The solvents were evaporated *in vacuo* and the solid is purified by basic alumina flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM) to provide 220 mg of the boc-sulfonylurea. MS $(M+H)^+$ 1317.

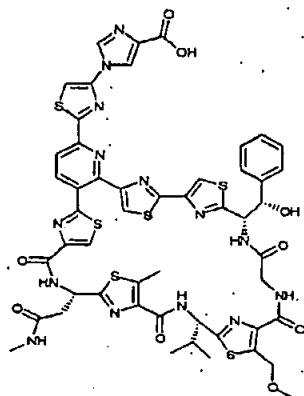
Step 2:

To a solution of the intermediate boc-sulfonylurea (106 mg, 0.08 mmol) in MeOH (10 mL) is added K_2CO_3 (111 mg, 0.8 mmol). The reaction is stirred for 2 h at 22 °C. 1 g of SiO_2 is added to the reaction and the solvents are evaporated *in vacuo*. The solid is purified by flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH/DCM)

to provide 102 mg of a yellow solid. The yellow solid (120 mg, 0.09 mmol) is dissolved in DCM (20 mL), cooled to 0 °C and HCl (g) is bubbled into the solution for 10 min. The reaction is capped and stirred for 2 h. N₂ gas is bubbled into reaction to remove excess HCl gas. The solvents are evaporated *in vacuo* to provide 140 mg crude yellow solid. The solid was purified by HPLC purification (gradient elution: 30-50% ACN/H₂O, 0.1 % TFA) to provide 11 mg of 60 % pure solid. Second HPLC purification (gradient elution: 50-55% ACN/H₂O, 0.1 % TFA) provides 6.7 mg of product 33. LCMS: R_t 1.24 min, (M+H)⁺ 1175.

Scheme 3: Synthesis of Imidazoles



Example 25, Preparation of Imidazole (37):

(37)

Step 1:

To a suspension of boc-amine **4** (800 mg, 0.647 mmol) in DCM (150 mL) is added HCl (g, stream) for 20 min. The reaction is capped and stirred for 30 min. The reaction is concentrated to dryness and taken to the next step with no further purification. The residue is suspended in DCM (150 mL) and a solution of formic acid in acetic anhydride (1 mL, 3:2) is added followed by stirring at RT for 2 h. The crude formamide (**34**) is concentrated to dryness and stored *in vacuo* for 12 h. LCMS: R_t 1.46 min, [M+H]⁺ 1166.

Step 2:

To a suspension of the intermediate formamide (**34**, 670 mg) in DCM (100 mL) is added DIPEA (1 mL, 5.74 mmol) and POCl₃ (100 μL, 1.27 mmol). The reaction is stirred at RT for 30 min and a second addition of DIPEA (1 mL, 5.74 mmol) and POCl₃ (100 μL, 1.27 mmol) is added. The reaction is stirred an additional 30 min and then concentrated onto silica gel. Purification by flash chromatography (gradient elution: 60-100% EtOAc in heptane) affords 150 mg of isonitrile (**35**). LCMS: R_t 1.72 min, [M] 1148.

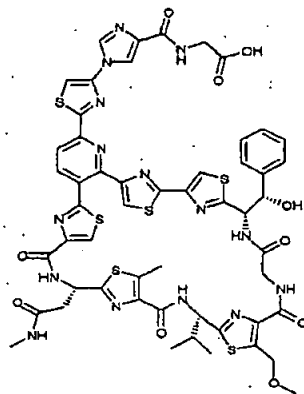
Step 3:

To a solution of isonitrile (**35**, 100 mg, 0.087 mmol) in THF (8 mL) is added Cu₂O (cat.), ethyl isocyanoacetate (13.8 mg, 0.122 mmol) and phenanthroline (3.1 mg, 0.017 mmol). The reaction is placed in a sealed tube and heated to 80 °C for 2 h, then

cooled to RT. The reaction is concentrated and is purified by flash chromatography (gradient elution: 50-100% EtOAc in heptane); second column: (gradient elution: 0-10% MeOH in DCM) to furnish imidazole-ester **36**. LCMS: R_t 1.62 min, [M+2H]⁺ 1262.

Step 4: To a solution of imidazole **36** in MeOH (8 mL) and H₂O (2 mL) is added NaOH (s, 10 mg, 0.25 mmol) and reaction is heated to 40 °C for 12 h. The reaction is cooled to RT and concentrated to dryness. Final purification by HPLC (gradient elution: 45-55% acetonitrile in H₂O with 0.1% TFA) generates 3 mg of **37** as a TFA salt. LCMS: R_t 1.13 min, [M+H]⁺ 1191.

Example 26, Preparation of Imidazole (**38**):



(**38**)

Step 1:

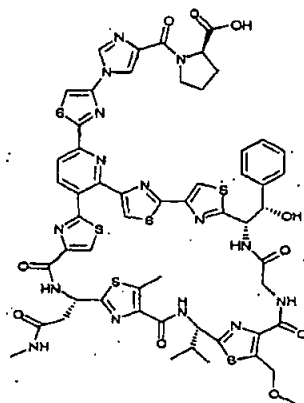
To a suspension of crude imidazole **37** (180 mg, 0.151 mmol) in DCM (10 mL) and pyridine (500 µL) is added PS-DCC (0.453 mmol) and amino-acetic acid methyl ester (20 mg, 0.227 mmol). The reaction is stirred at RT for 48 h and then heated to 40 °C for 2 h. The residue is concentrated onto silica gel and purified by flash chromatography (gradient elution: 50-100% EtOAc in heptanes) to generate 77 mg of methyl ester intermediate. LCMS: R_t 1.35 min, [M+H]⁺ 1262.

Step 2:

The methyl ester (77 mg, 0.061 mmol) is suspended in MeOH (5 mL) and H₂O (1 mL) NaOH (s, 40 mg, 1.00 mmol) is added. The reaction is stirred at RT for 12 h and then concentrated onto silica gel for purification by flash chromatography

(gradient elution: 0-10% MeOH in DCM + 0.1% acetic acid) to generate 4.2 mg of imidazole acid 38. LCMS: R_t 1.18 min, [M+2H]⁺ 1249.

Example 26, Preparation of Imidazole (39):



(39)

Step 1:

To a suspension of crude imidazole acid 37 (276 mg, 0.232 mmol) in DCM (20 mL) and pyridine (1.0 mL) is added PS-DCC (0.695 mmol) and (R)-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester (60 mg, 0.463 mmol). The reaction is stirred and heated to 40 °C for 24 h. The reaction is concentrated onto silica gel and purified (twice) by flash chromatography (gradient elution: 0-5% MeOH in DCM) to generate 170 mg of methyl ester intermediate. LCMS: R_t 1.45 min, [M+2H]⁺ 1303.

Step 2:

The methyl ester (170 mg, 1.305 mmol) is suspended in MeOH (10 mL) and H₂O (2 mL) and NaOH (s, 40 mg 1.00 mmol) are added. The reaction is stirred at RT for 18 h then heated to 40 °C for 12 h. The reaction is mounted onto silica gel for purification by flash chromatography (gradient elution: 0-10% MeOH in DCM) followed by HPLC purification (gradient elution: 40-60% acetonitrile in H₂O with 0.1% TFA) to generate 5 mg of imidazole acid 39. LCMS: R_t 1.11 min, [M+H]⁺ 1288.

Biological Results:

Using the standard MIC test described above with the bacteria *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* or *Staphylococcus aureus*, compounds 5-7, 9, 11, 13,

15-17, 19-21, 23-25, 27-33, 37-39 demonstrate a minimum inhibitory concentration ranging from 0.0010 $\mu\text{g/mL}$ to 128 $\mu\text{g/mL}$.

Equivalents

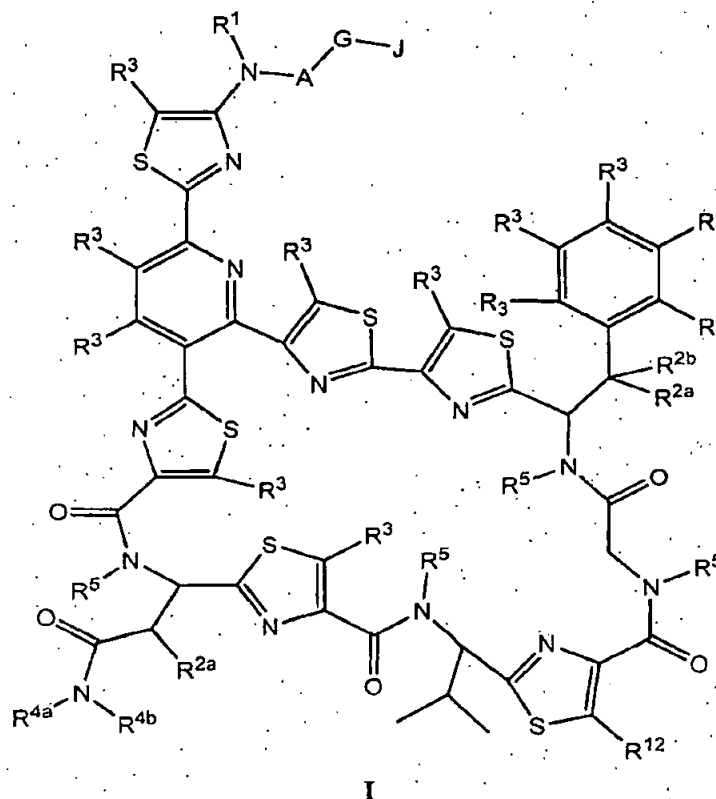
Those skilled in the art will recognize, or be able to ascertain using no more than routine experimentation, many equivalents to the specific embodiments and methods described herein. Such equivalents are intended to be encompassed by the scope of the following claims.

Incorporation by Reference

The entire contents of all patents, published patent applications and other references cited herein are hereby expressly incorporated herein in their entireties by reference.

CLAIMS

1. A compound of the formula I:



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

wherein

A is selected from the group consisting of a bond, H, $-(CH_2)-$, $-C(alkyl)_2-$, $-(CH_2)_{1-8}-$, $-[C(alkyl)_2]_{1-8}-$, $-(cycloalkyl)-$, $-(aryl)-$, $-(heteroaryl)-$, $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{8a})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2N(R^{8a})-$, $-S(O)N(R^{8a})-$, $-C(=NR^8)N(R^{8a})-$, $-C(=NR^8)N(R^{8a})C(O)-$, $-C(=NR^8)-$, $-C=C-C(O)-$, $-C=C-C(O)O-$, $-C=C-C(O)N(R^{8a})-$;

G is absent, or selected from the group consisting of H, $-[C(R^a)(R^b)]_x-$, $-[C(R^a)(R^b)]_x-O-[C(R^a)(R^b)]_y-$, $-[C(R^a)(R^b)]_x-N(R^{8a})-[C(R^a)(R^b)]_y-$, $-(cycloalkyl)-$, $-(heterocycle)-$, $-(aryl)-$, $-(heteroaryl)-$;

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

R^a is selected from the group consisting of H, alkyl, F, CO_2H , CO_2 -alkyl, $-\text{N}(\text{R}^1)_2$, $-\text{OR}^1$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-J}$ and $-\text{R}^{4b}$;

R^b is selected from the group consisting of H, alkyl, and F;

x and y are each, independently, integers from 0-10;

R^1 is selected from $-\text{H}$, $-\text{C}(\text{alkyl})_2\text{-J}$, $-\text{R}^{4b}$.

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

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

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

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

R^{4b} is selected from the group consisting of alkyl and $-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n\text{-R}^9$, wherein n is an integer of 1-500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, or 60,000 or is a mean of a plurality of integers having a value of 1-500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, or 60,000;

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

R^8 is selected from the group consisting of H, CN, NO_2 , alkyl, cycloalkyl, and SO_2 -alkyl;

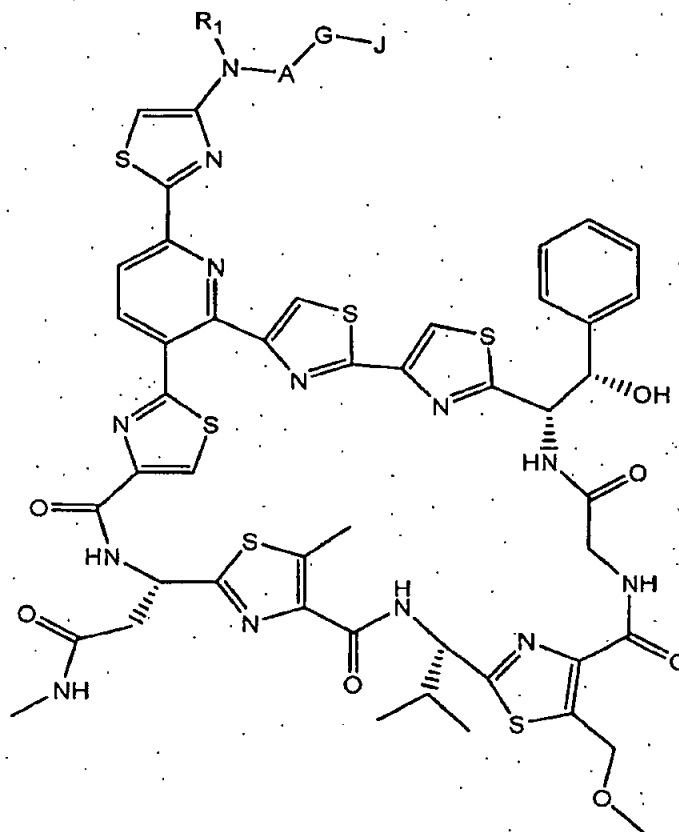
R^{8a} is absent, or selected from the group consisting of H, $-(\text{alkyl})-$, $-(\text{cycloalkyl})-$, $\text{C}(\text{alkyl})_2\text{-J}$, $-\text{R}^{4b}$, wherein R^{8a} can also cyclize with the atom to which R^{8a} is bonded to form a 3, 4, 5, 6 or 7-membered ring that is aromatic or non-aromatic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

R^9 is selected from the group consisting of H, alkyl and $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$.

2. The compound of claim 1, wherein R^{2b} , R^{4b} and R^5 are H, and R^{4a} is CH_3 .

3. The compound of claim 1, wherein R^{2b} , R^{4b} and R^5 are H, R^{4a} is CH_3 , and R^{12} is $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$.

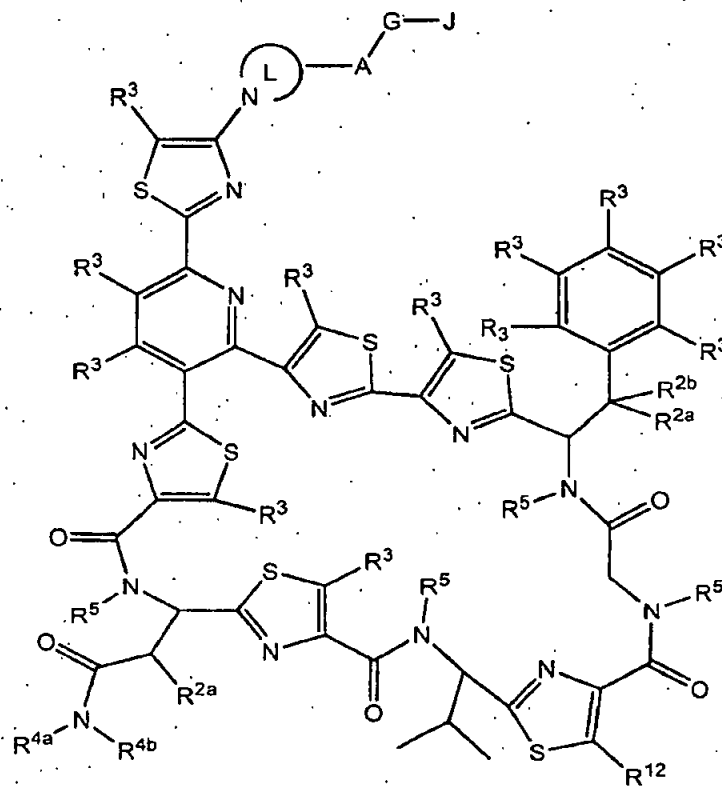
4. The compound of claim 1, wherein formula I is represented by a compound of formula II:



II

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

5. A compound of the formula III:



III

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

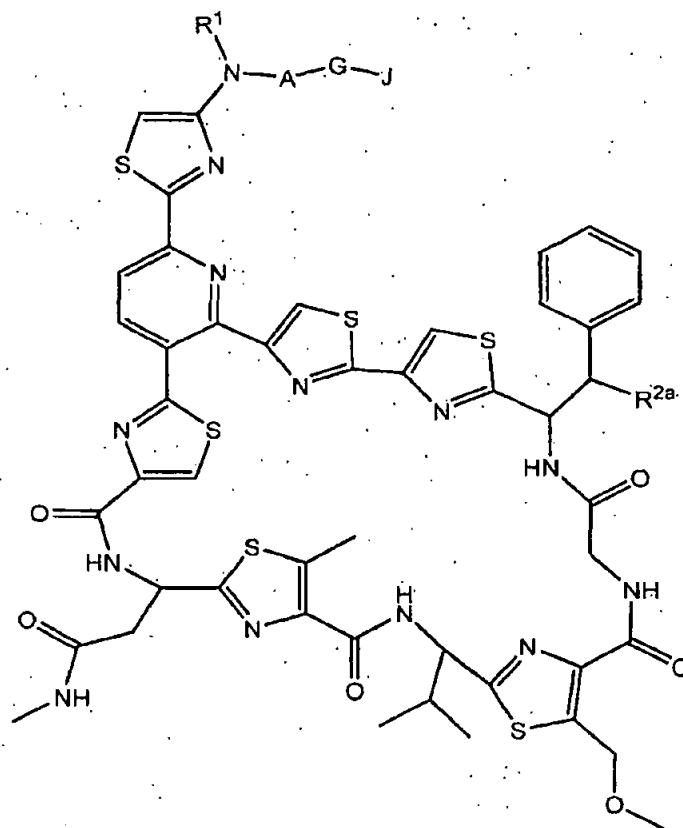
wherein

R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R¹², A, G and J have the meanings set forth for formula I;

and ring L is selected from the group consisting of cycloalkyl, heterocycle, aryl and heteroaryl, all of which may be further optionally substituted with -A-G-J.

6. The compound of claim 5, wherein R^{2b}, R^{4b} and R⁵ are H, and R^{4a} is CH₃.

7. The compound of claim 5, wherein R^{2b}, R^{4b} and R⁵ are H, R^{4a} is CH₃, and R¹² is CH₂-O-CH₃.



V

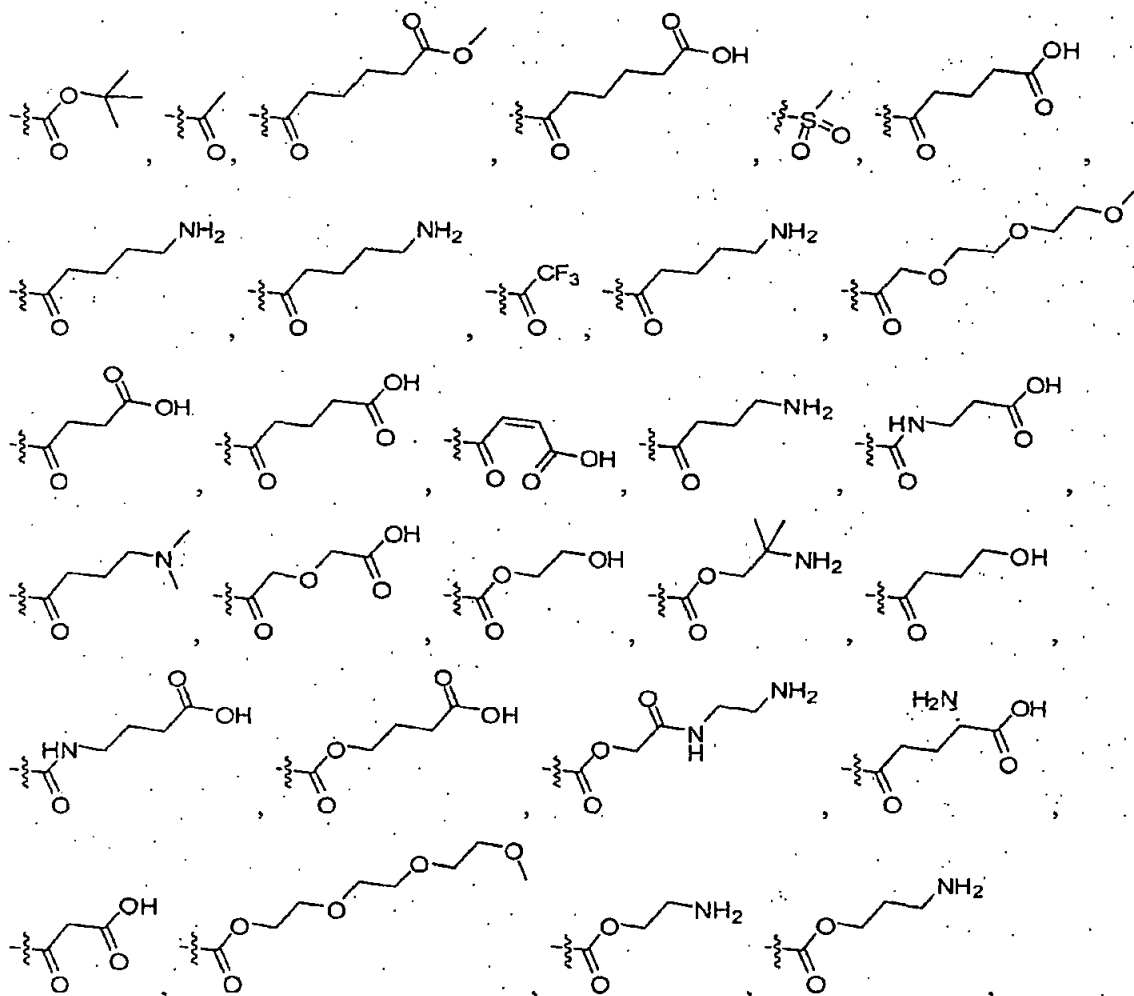
wherein A-G-J is R^{1a} ,

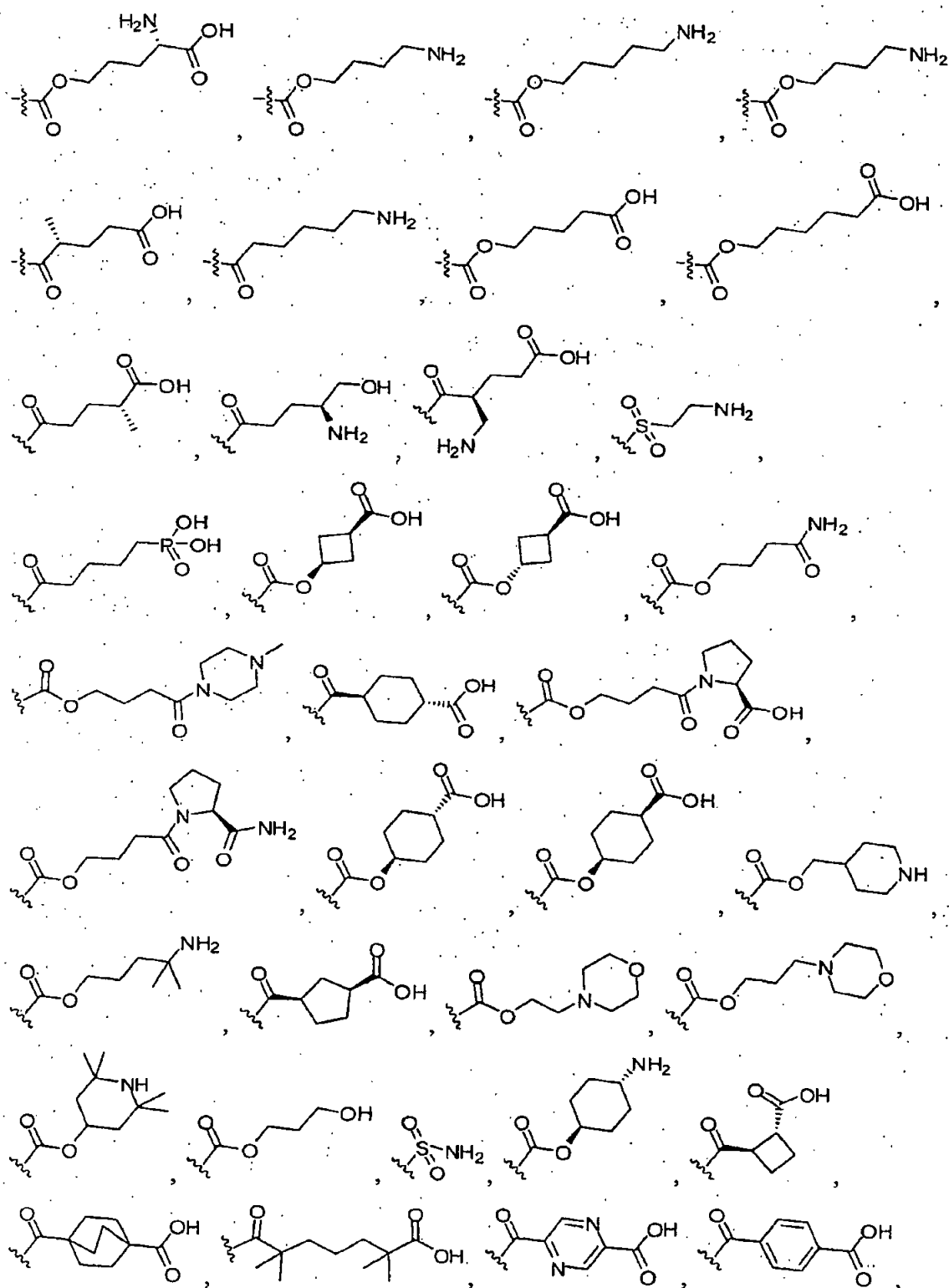
wherein R^1 , R^{1a} and R^{2a} are each, independently, selected from the group consisting of H, substituted or unsubstituted alkyl, alkyl-aryl, heteroalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, aryl-heteroaryl, alkyl-heteroaryl, cycloalkyl, alkyloxy, alkyl-aryloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyclyloxy, cycloalkyloxy, amino, alkylamino, arylamino, alkyl-aryl amino, arylamino, heteroaryl amino, cycloalkyl amino, carboxyalkyl amino, arylalkyloxy and heterocyclyl amino; all of which may be further independently substituted one or more times with Z^1 and Z^2 ; wherein Z^1 is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkyl-alkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, arylheteroaryl, heteroaryl, heterocyclyl amino, alkylheteroaryl, or heteroarylalkyl; wherein Z^1 can be independently substituted with one or more of Z^2 moieties which can be the same or different and are independently selected; wherein Z^2 is hydroxy, alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, thio, alkylthio, arylthio, amino, alkylamino, arylamino, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, alkylsulfonamido, arylsulfonamido, carboxy, carbalkoxy, carboxamido, alkoxycarbonyl amino, alkoxycarbonyloxy, alkylureido, arylureido, halogen, cyano, keto, ester or nitro; wherein each of said alkyl, alkoxy, and aryl

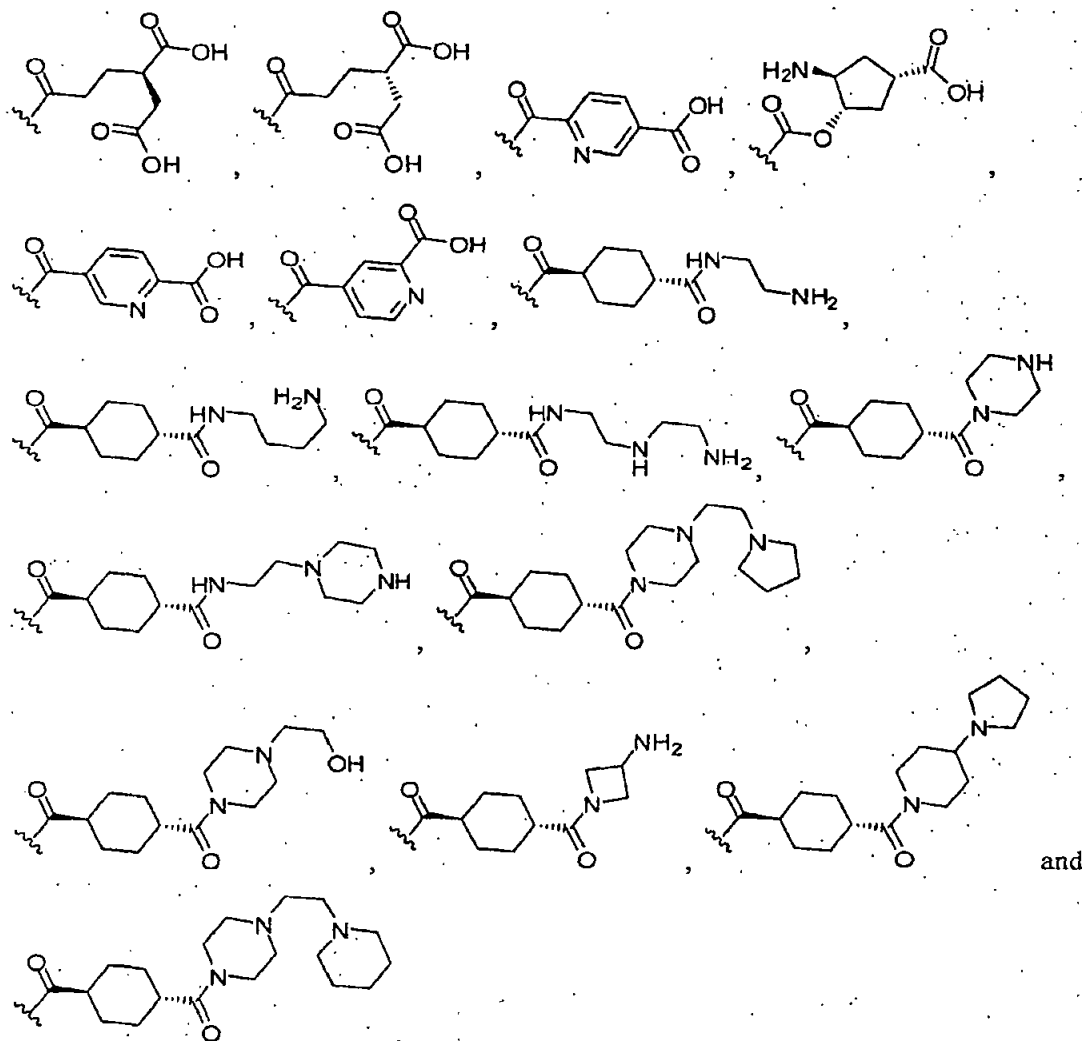
can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different and are independently selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkyl-alkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, arylheteroaryl, heteroaryl, heterocyclylamino, alkylheteroaryl and heteroarylalkyl;

or R^1 and R^{1a} may together form a 3, 4, 5, 6 or 7-membered ring that is aromatic or non-aromatic and may contain one or more heteroatoms, wherein the ring may be further substituted one or more times with substituents that are the same or different.

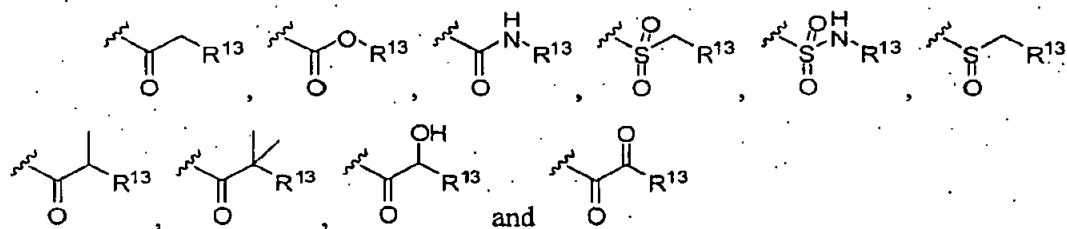
10. The compound of any one of claims 1, 5 or 9, wherein R^1 is H or CH_3 , and A-G-J together form H, or together form a functional group selected from the group consisting of



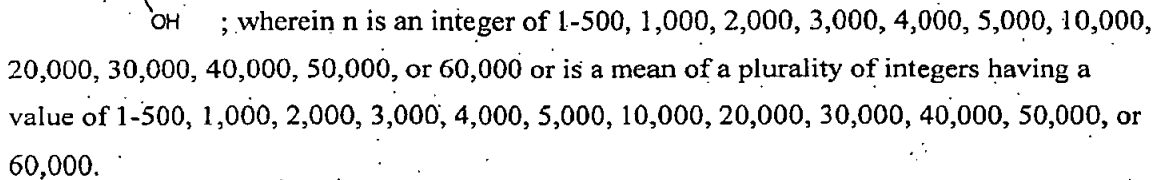




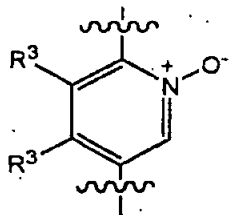
11. The compound of any one of claims 1, 5 or 9, wherein R^1 is H, and A-G-J together form a functional group selected from the group consisting of



wherein R^{13} is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxymethyl, and aminomethyl or from the group consisting of:



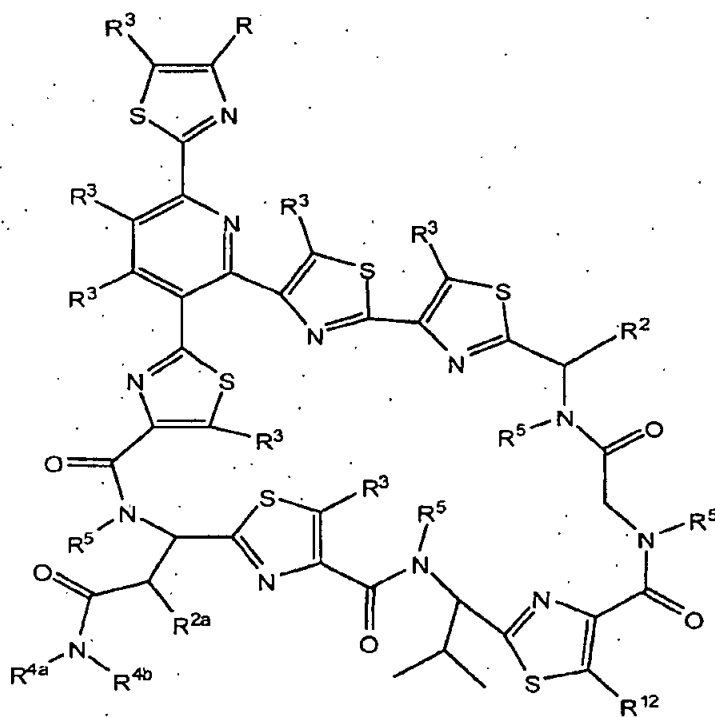
13. The compound of formula-I or III, wherein the core pyridine functionality is of the following N-oxide formula:



14. A compound of any one of the above claims, wherein when J is not F, J is bonded to O or N.

15. A compound of any one of the above claims, wherein when R^b is not F, R^a is —(R¹)₂.

16. A compound of the formula VI:



VI

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

wherein

R is selected from the group consisting of $N(R^1)_2$, $N(R^1)$ -A-G-Q-J, and -(heteroaryl)-A-G-Q-J;

A is a bond or is selected from the group consisting of -C(O)-, -C(O)C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^{8a})-, -S(O)₂-, -S(O)-, -S(O)₂N(R^{8a})-, -S(O)N(R^{8a})-, -C(=NR⁸)N(R^{8a})-, -C(=NR⁸)N(R^{8a})C(O)-, -C(=NR⁸)-, -C=C-C(O)-, -C=C-C(O)O-, -C=C-C(O)N(R^{8a})-;

G is absent, selected from the group consisting of -[C(R^a)(R^b)]_x-, -[C(R^a)(R^b)]_x-C(R^a)=C(R^a)-[C(R^a)(R^b)]_y-, -[C(R^a)(R^b)]_x-O-[C(R^a)(R^b)]_y-, and -[C(R^a)(R^b)]_x-N(R^{8a})-[C(R^a)(R^b)]_y-, or is selected from the group consisting of -(cycloalkyl)-, -(heterocycle)-, -(aryl)-, and -(heteroaryl)- each of which has 0-4 substituents;

Q is absent, selected from the group consisting of -C(O)-[C(R^a)(R^b)]_x-, -C(O)-[C(R^a)(R^b)]_x-C(R^a)=C(R^a)-[C(R^a)(R^b)]_y-, -C(O)-[C(R^a)(R^b)]_x-O-[C(R^a)(R^b)]_y-, and -C(O)-{N(R^{8a})-[C(R^a)(R^b)]_y}_p-, or is selected from the group consisting of -(cycloalkyl)-, -(heterocycle)-, -(aryl)-, -(heteroaryl)-, -C(O)-(cycloalkyl)-, -C(O)-(heterocycle)-, -C(O)-(aryl)-, and -C(O)-(heteroaryl)-, each of which has 0-4 substituents;

J is selected from the group consisting of H, C₁₋₄alkyl, halogen, C₁₋₄alkoxy, hydroxy, amino, mono- and di-C₁₋₄alkylamino, tri-C₁₋₄alkylammonium, N(R^{8a})C(O)C₁₋₄alkyl, CO₂H, C(=O)N(R^{8a})₂, CH₂CO₂H, CH₂C(=O)N(R^{8a})₂, CO₂-C₁₋₄alkyl, C(O)C₁₋₄alkyl, P(O)(OH)₂, P(O)(O-C₁₋₄alkyl)₂, C₀₋₄alkylene-(cycloalkyl) and C₀₋₄alkylene-(heterocycle), which heterocycle may be substituted 0-4 times;

R^a is selected from the group consisting of H, alkyl, F, CO₂H, CO₂-alkyl, -N(R¹)₂, -OR¹, -(CH₂)₀₋₄-J and -R^{4b};

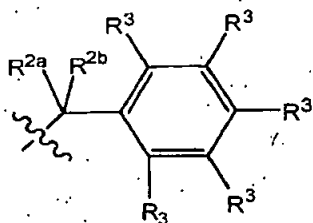
R^b is selected from the group consisting of H, alkyl, and F;

p is 0, 1, 2, or 3;

x and y are each, independently selected at each occurrence from integers from 0-10;

R¹ is independently selected at each occurrence from -H, alkyl substituted with J, and -R^{4b};

R² is hydrogen, C₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxyC₀₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkylC₀₋₄alkyl, arylC₀₋₄alkyl, or a residue of the formula:



R^{2a} is selected from the group consisting of H, C_{1-6} alkyl, OH, OR^{4a} , $OC(O)R^{4a}$, $OC(O)N(R^{8a})_2$ and $N(R^{8a})_2$;

R^{2b} is H or C_{1-6} alkyl, or R^{2a} and R^{2b} taken in combination form an oxo or imino group;

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

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

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

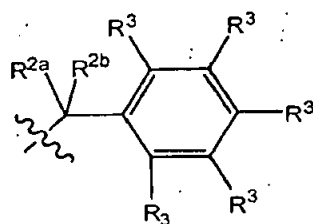
R^5 is selected from the group consisting of H, alkyl, and R^{4b} ;

R^8 is selected from the group consisting of H, CN, NO_2 , C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, and SO_2-C_{1-6} alkyl;

R^{8a} is absent, or selected from the group consisting of H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-6} alkyl substituted with J, and R^{4b} , or two R^{8a} residues, taken in combination may form a saturated, unsaturated or aromatic ring having 3 to 7 ring atoms, which ring may be substituted 0-4 times; and

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

17. The compound of claim 16, wherein R^2 is a residue of the formula:



R^{2a} is selected from the group consisting of H, C_{1-6} alkyl, OH, OR^{4a} , $OC(O)R^{4a}$,

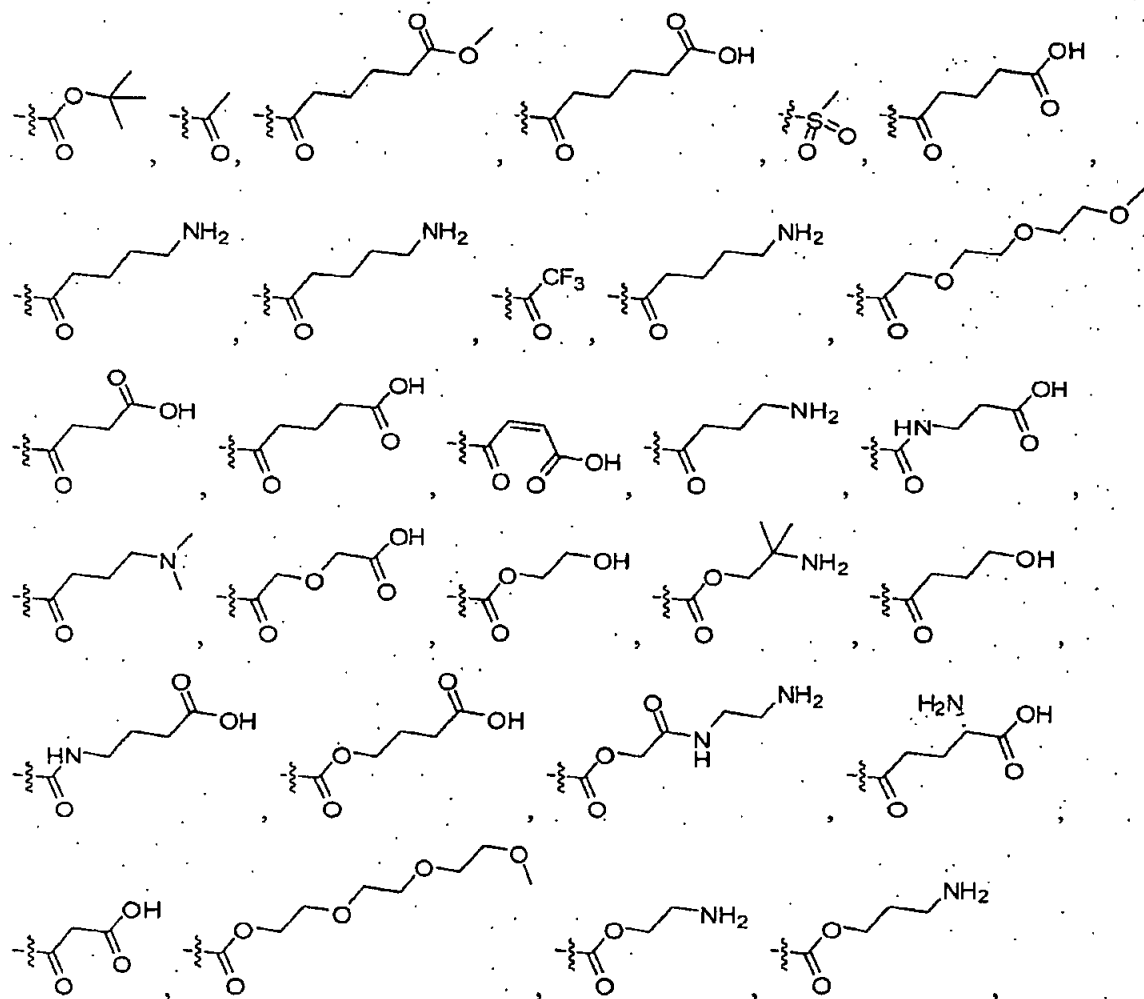
$\text{OC(O)N(R}^{8a})_2$ and $\text{N(R}^{8a})_2$; and

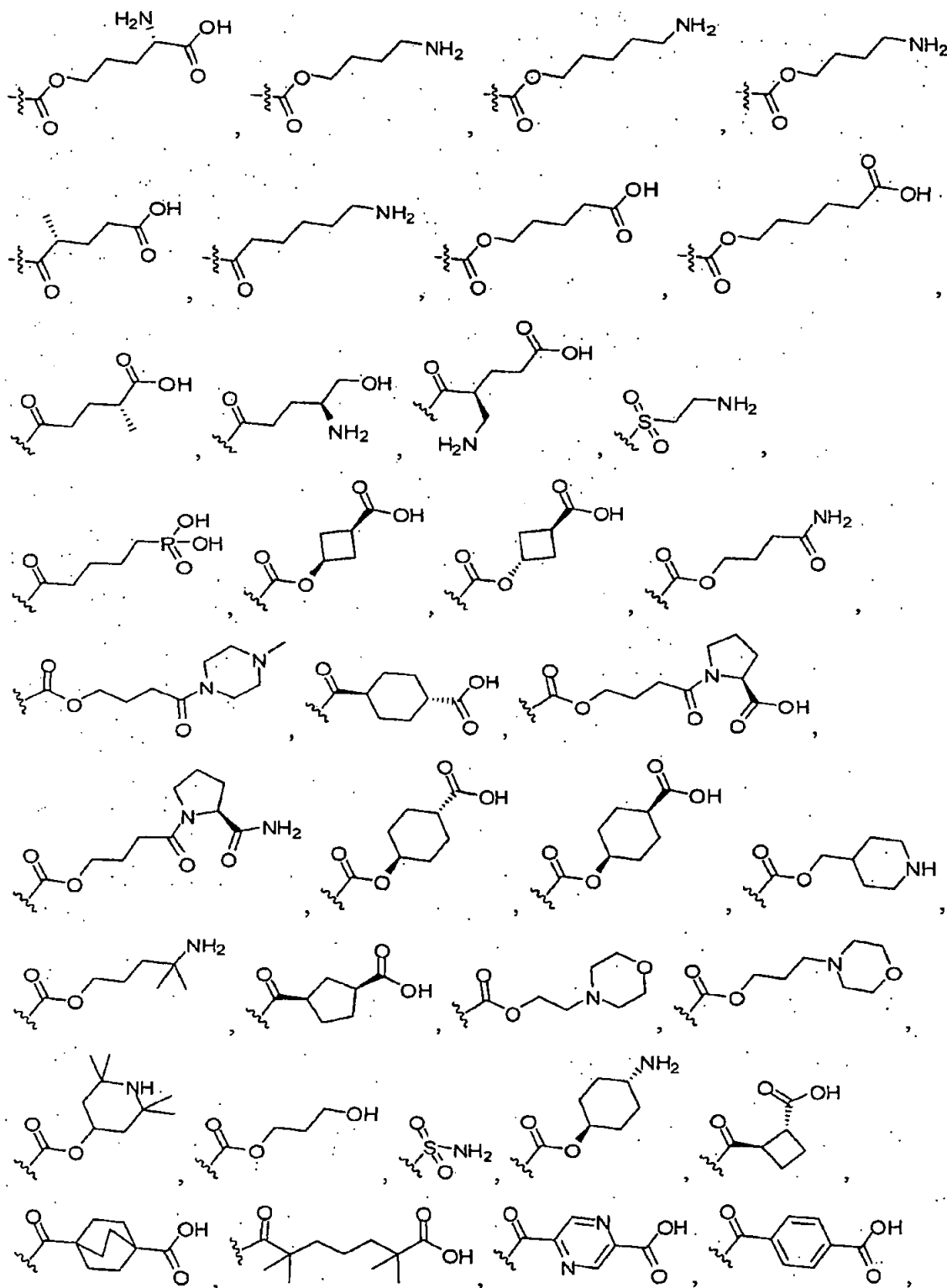
R^{2b} is H or C_{1-6} alkyl, or R^{2a} and R^{2b} taken in combination form an oxo or imino group.

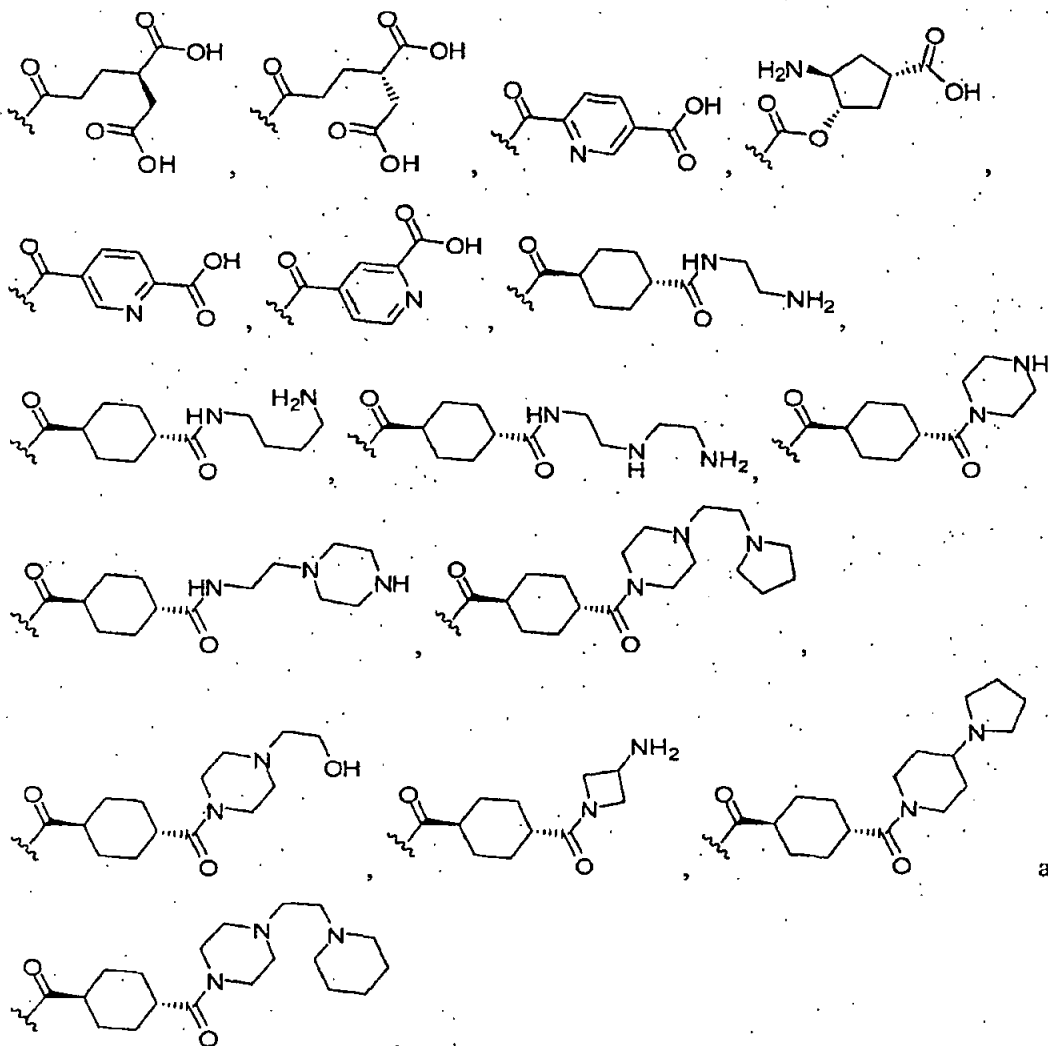
18. The compound of claim 16, wherein R^{2b} , R^{4b} and R^5 are H, and R^{4a} is CH_3 .

19. The compound of claim 16, wherein R^{2b} , R^{4b} and R^5 are H, R^{4a} is CH_3 , and R^{12} is $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$.

20. The compound of claim 16, wherein R is $\text{N(R}^1\text{)-A-G-Q-J}$, R^1 is H and A-G-Q-J together form H, or together form a functional group selected from the group consisting of



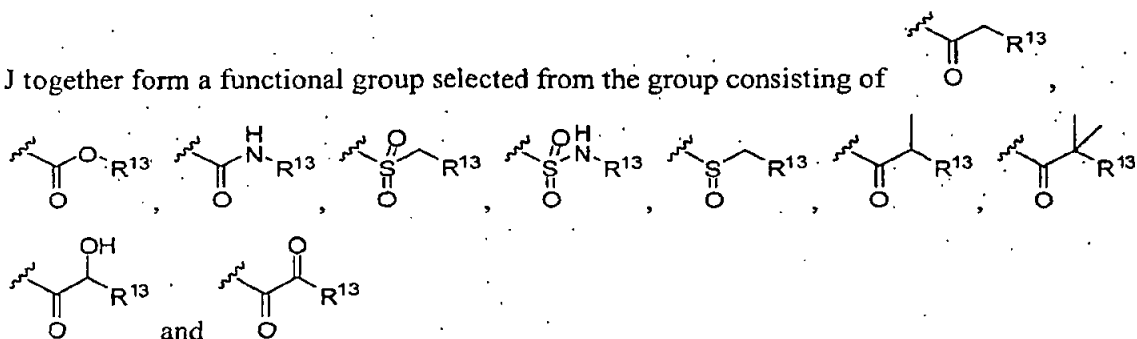




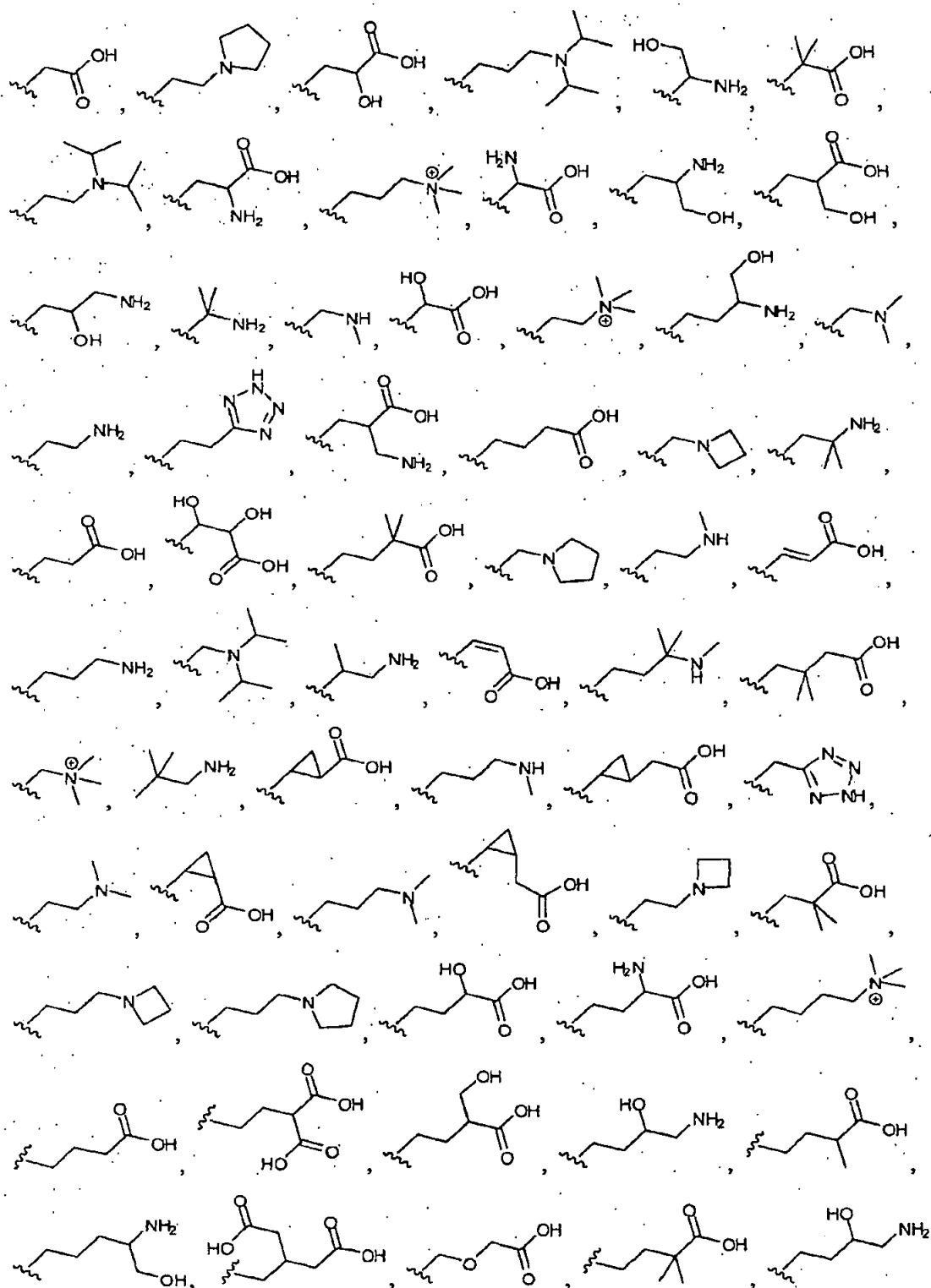
and

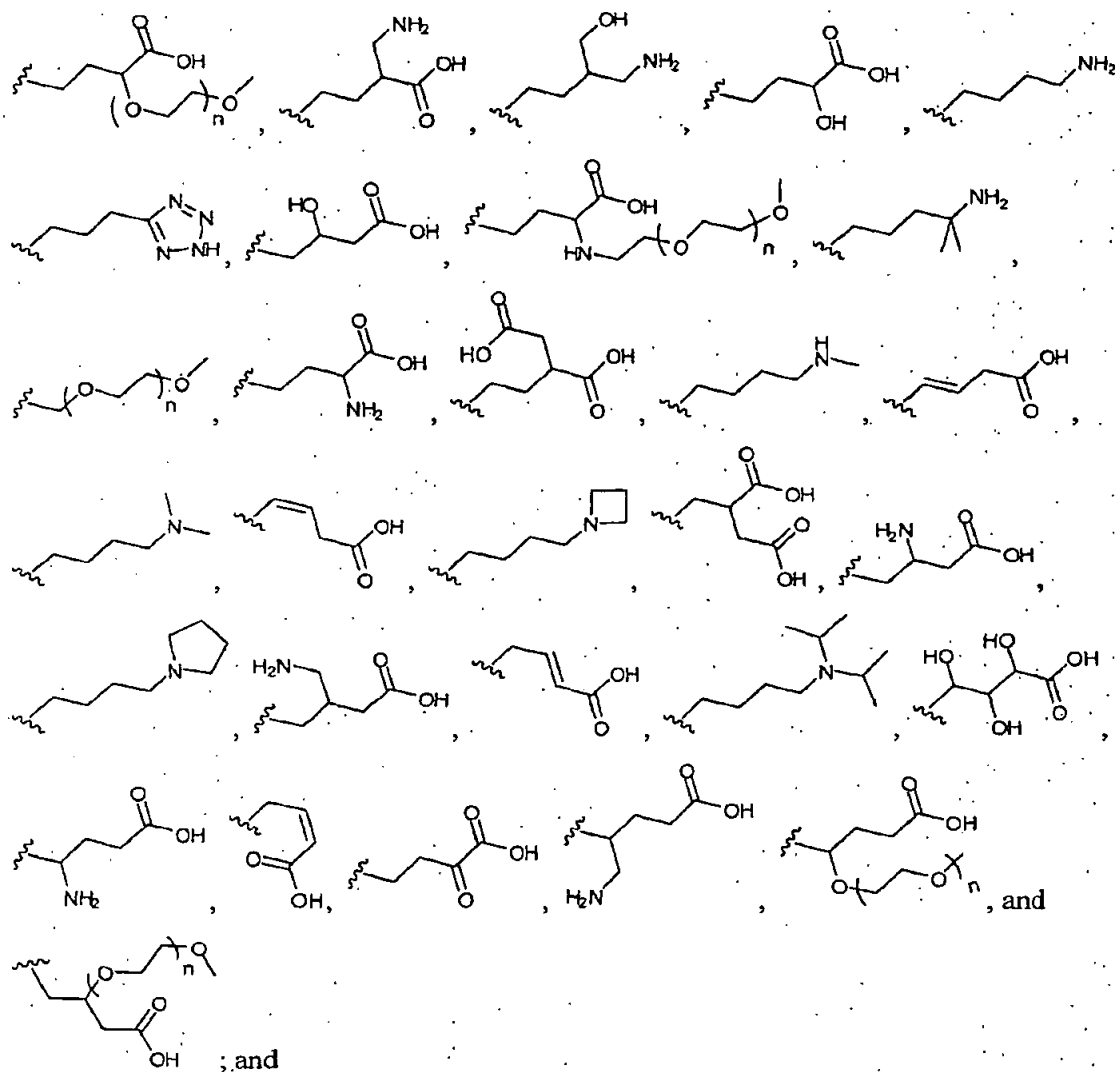
21. The compound of claim 16, wherein R is N(R¹)-A-G-Q-J, R¹ is H and A-G-Q-

J together form a functional group selected from the group consisting of



wherein R¹³ is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxymethyl, and aminomethyl or from the group consisting of:

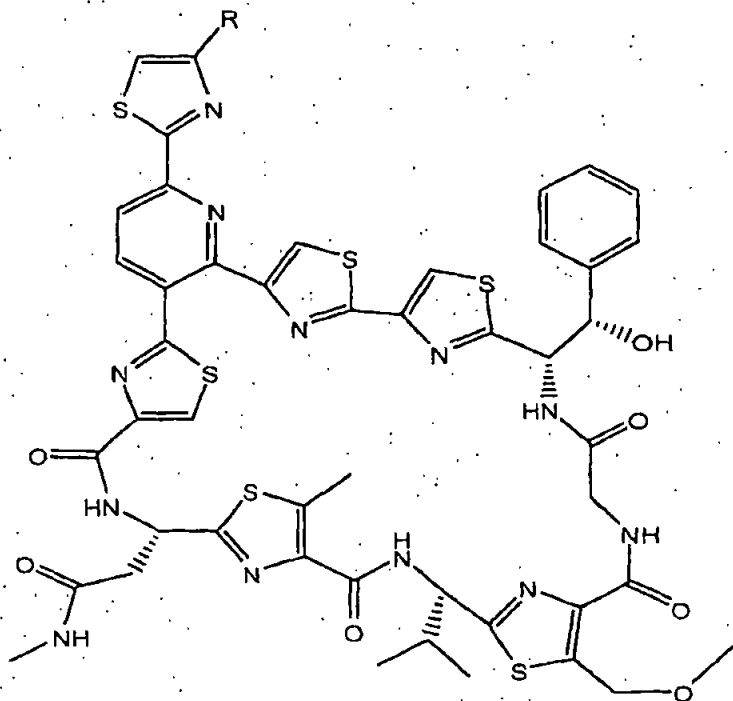




n is an integer of 1-500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, or 60,000 or is a mean of a plurality of integers having a value of 1-500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, or 60,000.

22. The compound of claim 16, wherein R^{2a} is OH or OAc and R^{2b} is H.
23. The compound of claim 16, wherein A is C(O), C(O)O, or C(O)NH;
G is C₄₋₇cycloalkyl;
Q is absent; and
J is CO₂H or CO₂C₁₋₄alkyl.

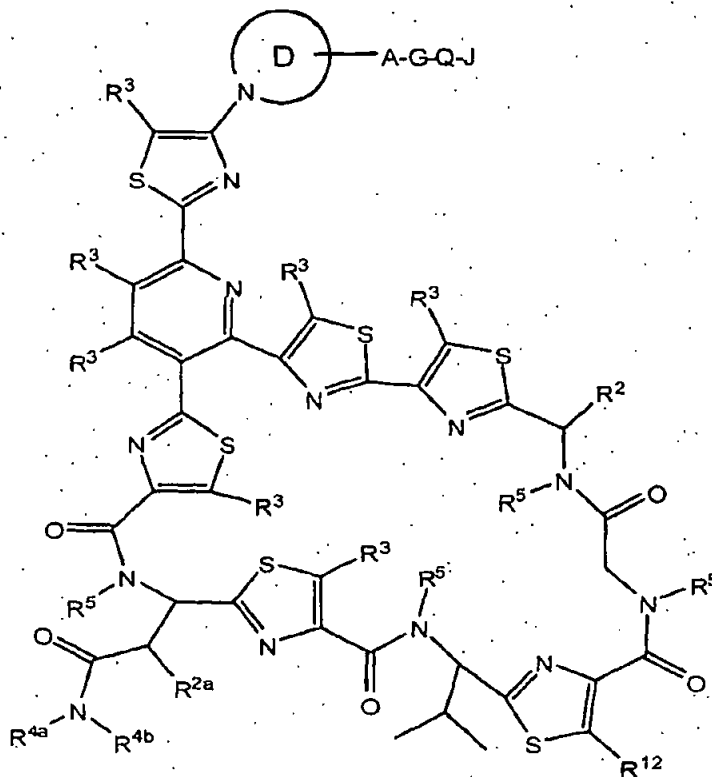
24. The compound of claim 16, wherein formula VI is represented by a compound of formula VII:



VII

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

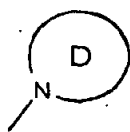
25. A compound of the formula VIII:



VIII

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

wherein



is a 4-7 membered heteroaryl ring having 0-2 additional ring heteroatoms which is substituted with a -A-G-Q-J residue and 0-4 additional substituents;

A is a bond or is selected from the group consisting of -C(O)-, -C(O)C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^{8a})-, -S(O)₂-, -S(O)-, -S(O)₂N(R^{8a})-, -S(O)N(R^{8a})-, -C(=NR⁸)N(R^{8a})-, -C(=NR⁸)N(R^{8a})C(O)-, -C(=NR⁸)-, -C=C-C(O)-, -C=C-C(O)O-, -C=C-C(O)N(R^{8a})-;

G is absent, selected from the group consisting of -[C(R^a)(R^b)]_x-, -[C(R^a)(R^b)]_x-C(R^a)=C(R^a)-[C(R^a)(R^b)]_y-, -[C(R^a)(R^b)]_x-O-[C(R^a)(R^b)]_y-, and -[C(R^a)(R^b)]_x-N(R^{8a})-

$[C(R^a)(R^b)]_y$ -, or is selected from the group consisting of -(cycloalkyl)-, -(heterocycle)-, -(aryl)-, and -(heteroaryl)- each of which has 0-4 substituents;

Q is absent, selected from the group consisting of $-C(O)-[C(R^a)(R^b)]_x$ -, $-C(O)-[C(R^a)(R^b)]_x-C(R^a)=C(R^a)-[C(R^a)(R^b)]_y$ -, $-C(O)-[C(R^a)(R^b)]_x-O-[C(R^a)(R^b)]_y$ -, and $-C(O)-\{N(R^{8a})-[C(R^a)(R^b)]_y\}_p$ -, or is selected from the group consisting of -(cycloalkyl)-, -(heterocycle)-, -(aryl)-, -(heteroaryl)-, $-C(O)-(cycloalkyl)$ -, $-C(O)-(heterocycle)$ -, $-C(O)-(aryl)$ -, and $-C(O)-(heteroaryl)$ -, each of which has 0-4 substituents;

J is selected from the group consisting of H, C_{1-4} alkyl, halogen, C_{1-4} alkoxy, hydroxy, amino, mono- and di- C_{1-4} alkylamino, tri- C_{1-4} alkylammonium, $N(R^{8a})C(O)C_{1-4}$ alkyl, CO_2H , $C(=O)N(R^{8a})_2$, CH_2CO_2H , $CH_2C(=O)N(R^{8a})_2$, CO_2-C_{1-4} alkyl, $C(O)C_{1-4}$ alkyl, $P(O)(OH)_2$, $P(O)(O-C_{1-4}alkyl)_2$, $C_{0-4}alkylene-(cycloalkyl)$ and $C_{0-4}alkylene-(heterocycle)$, which heterocycle may be substituted 0-4 times;

R^a is selected from the group consisting of H, alkyl, F, CO_2H , CO_2 -alkyl, $-N(R^1)_2$, $-OR^1$, $-(CH_2)_{0-4}-J$ and $-R^{4b}$;

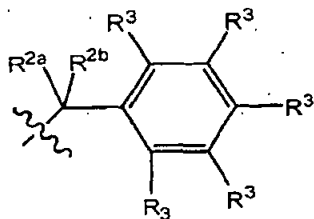
R^b is selected from the group consisting of H, alkyl, and F;

p is 0, 1, 2, or 3;

x and y are each, independently selected at each occurrence from integers from 0-10;

R^1 is independently selected at each occurrence from -H, alkyl substituted with J, and $-R^{4b}$;

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



R^{2a} is selected from the group consisting of H, C_{1-6} alkyl, OH, OR^{4a} , $OC(O)R^{4a}$, $OC(O)N(R^{8a})_2$ and $N(R^{8a})_2$;

R^{2b} is H or C_{1-6} alkyl, or R^{2a} and R^{2b} taken in combination form an oxo or imino group;

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

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

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

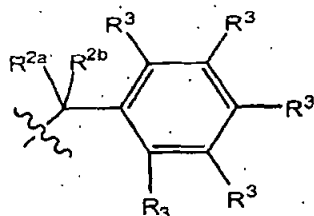
R^5 is selected from the group consisting of H, alkyl, and R^{4b} ;

R^8 is selected from the group consisting of H, CN, NO_2 , C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, and SO_2-C_{1-6} alkyl;

R^{8a} is absent, or selected from the group consisting of H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-6} alkyl substituted with J, and R^{4b} , or two R^{8a} residues, taken in combination may form a saturated, unsaturated or aromatic ring having 3 to 7 ring atoms, which ring may be substituted 0-4 times; and

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

26. The compound of claim 25, wherein R^2 is a residue of the formula:



R^{2a} is selected from the group consisting of H, C_{1-6} alkyl, OH, OR^{4a} , $OC(O)R^{4a}$, $OC(O)N(R^{8a})_2$ and $N(R^{8a})_2$; and

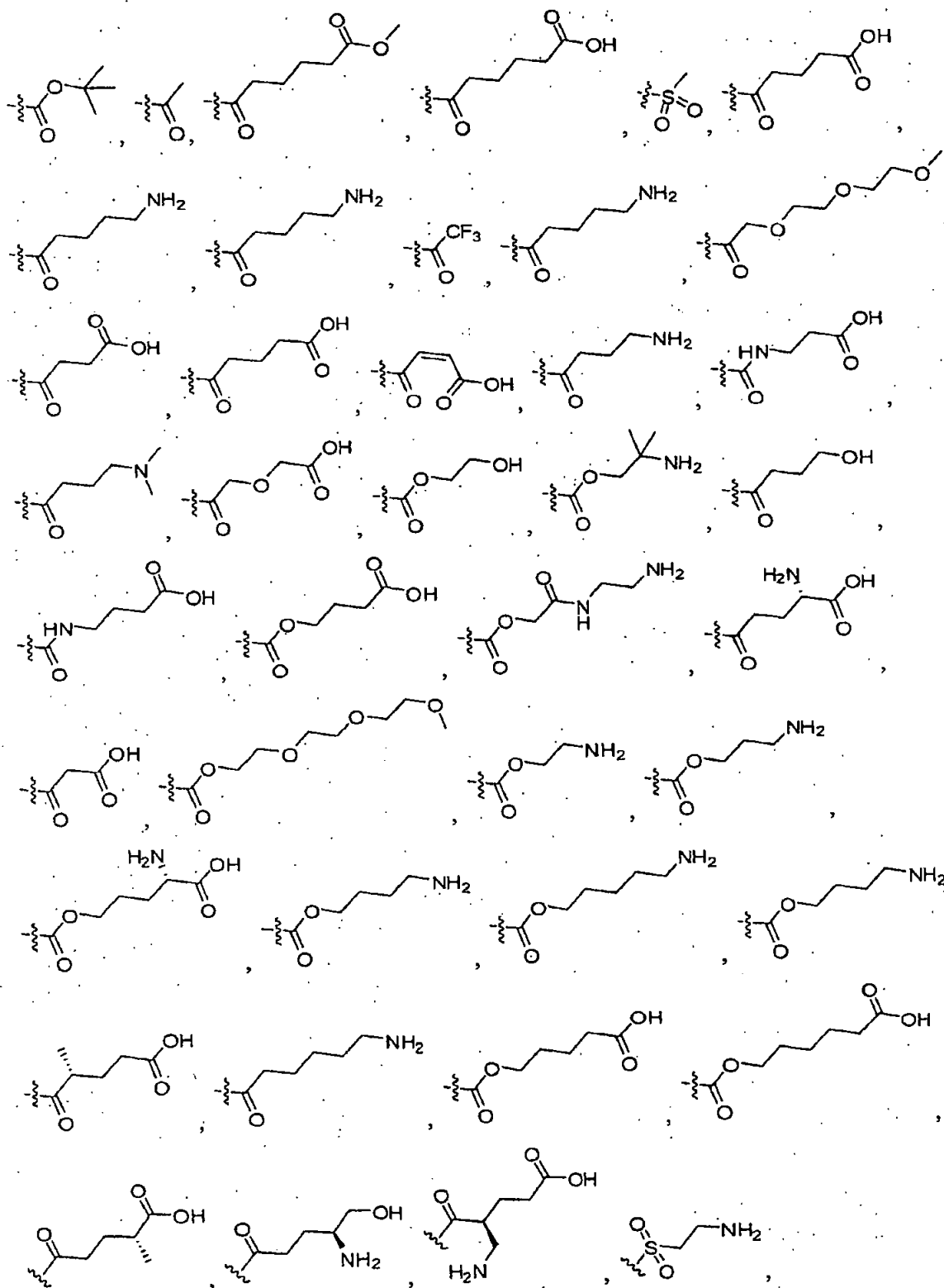
R^{2b} is H or C_{1-6} alkyl, or R^{2a} and R^{2b} taken in combination form an oxo or imino group.

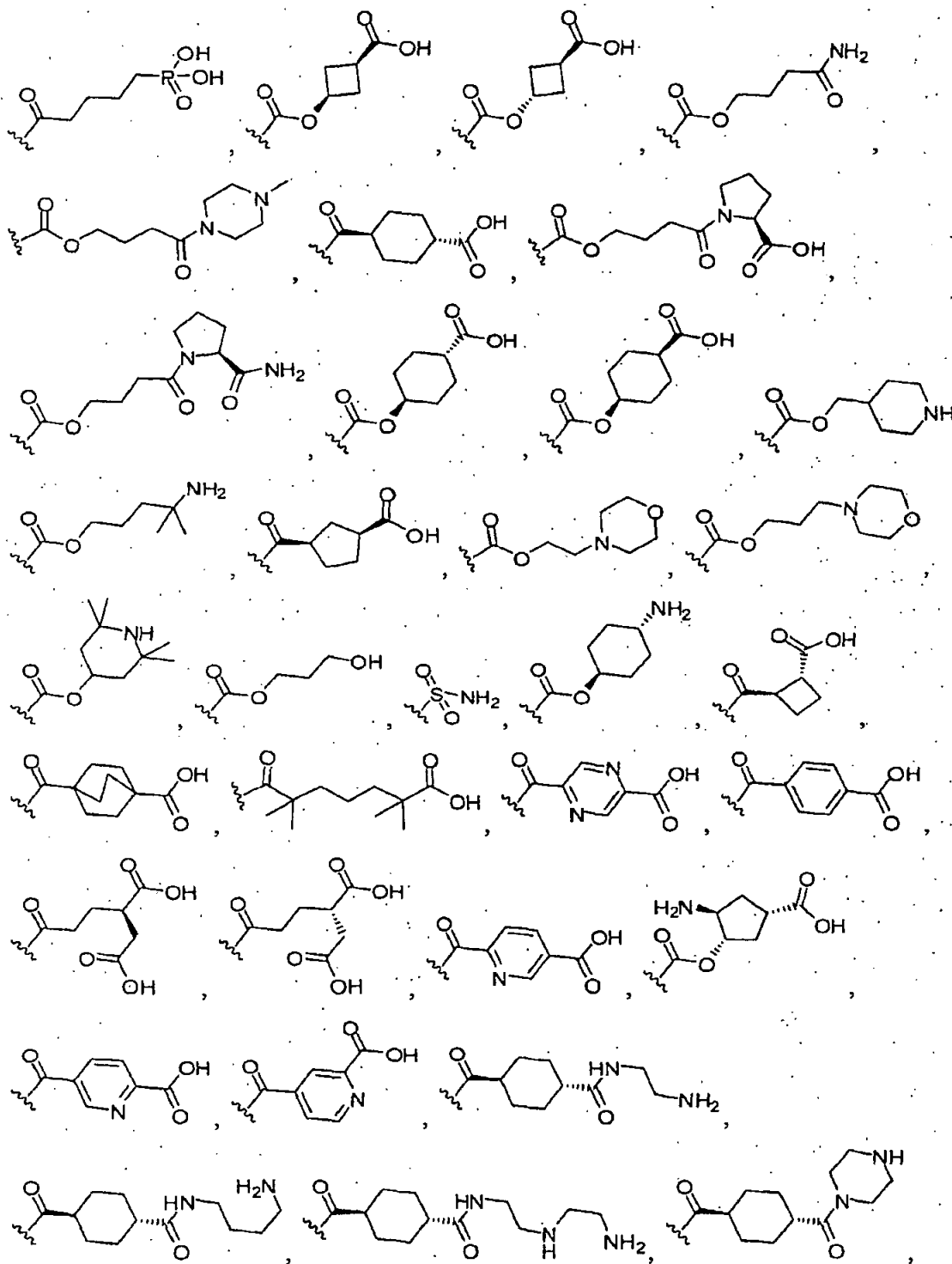
27. The compound of claim 25, wherein R^{2b} , R^{4b} and R^5 are H, and R^{4a} is CH_3 .

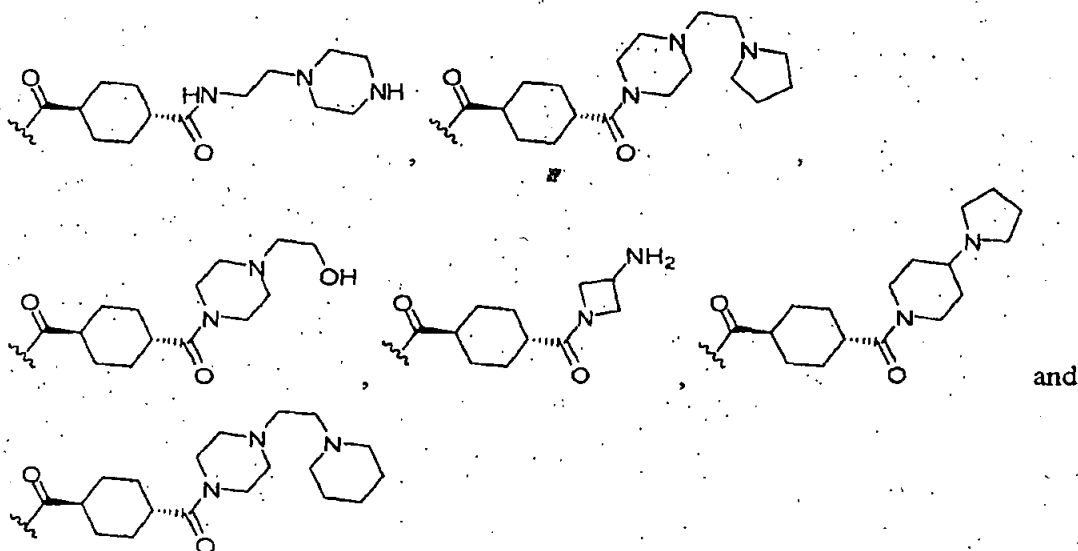
28. The compound of claim 25, wherein R^{2b} , R^{4b} and R^5 are H, R^{4a} is CH_3 , and R^{12} is CH_2-O-CH_3 .



29. The compound of claim 25, wherein  is an imidazolyl ring; and A-G-Q-J together form H, or together form a functional group selected from the group consisting of



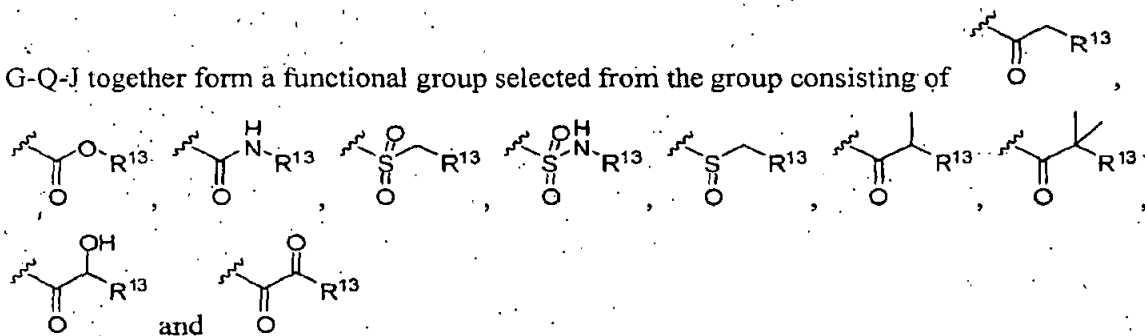




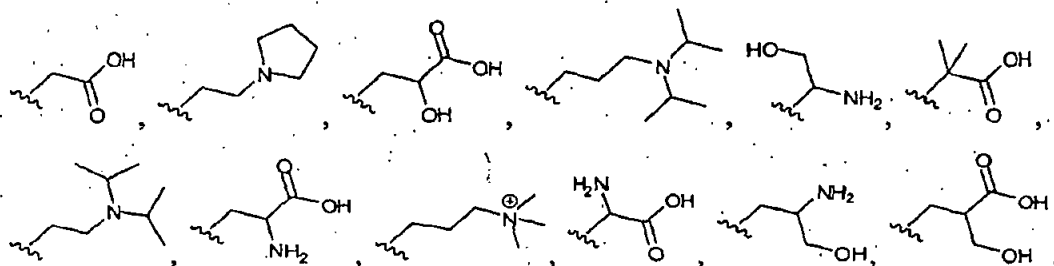
and

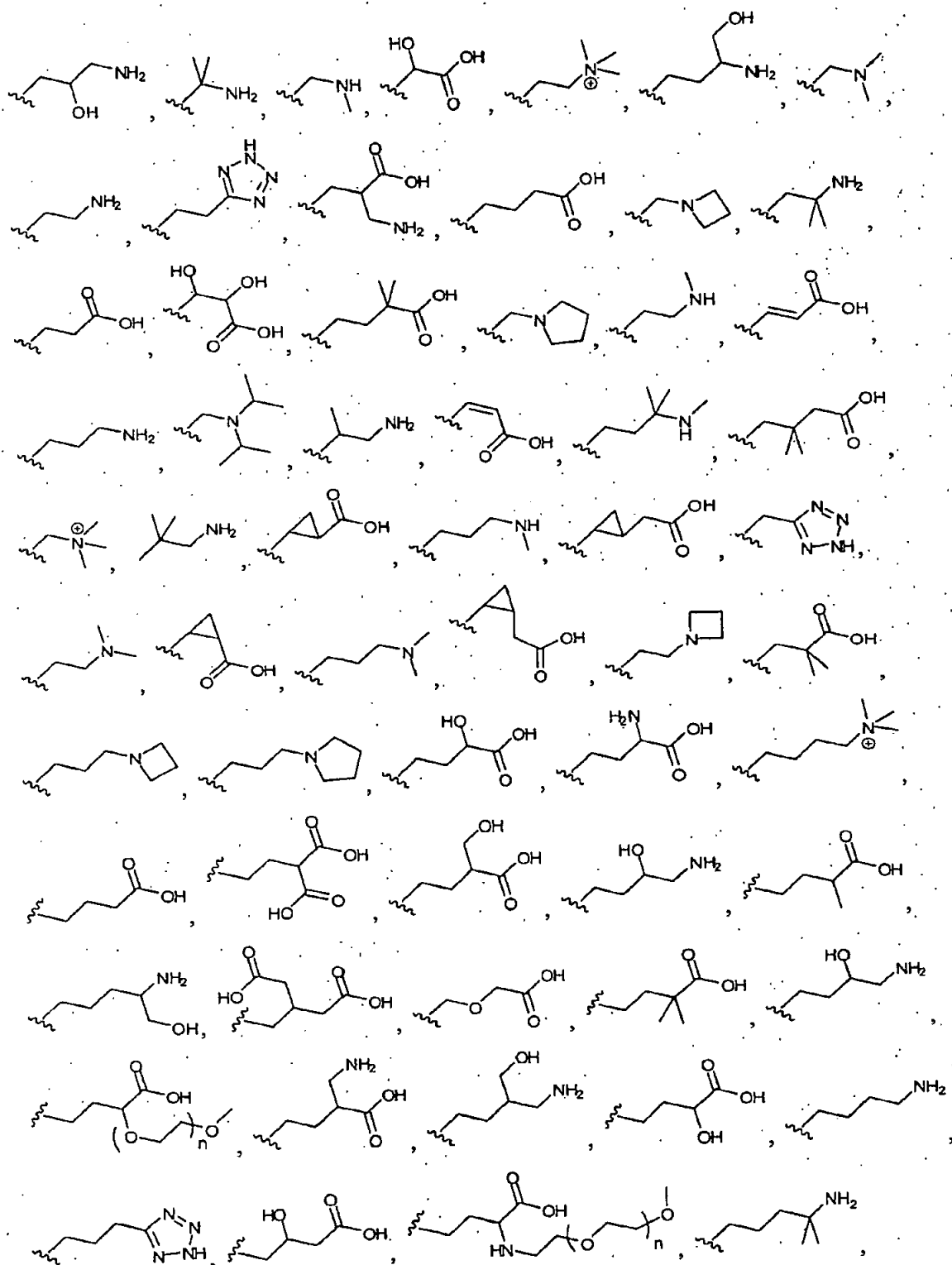
30. The compound of claim 25, wherein  is an imidazolyl ring; and A-

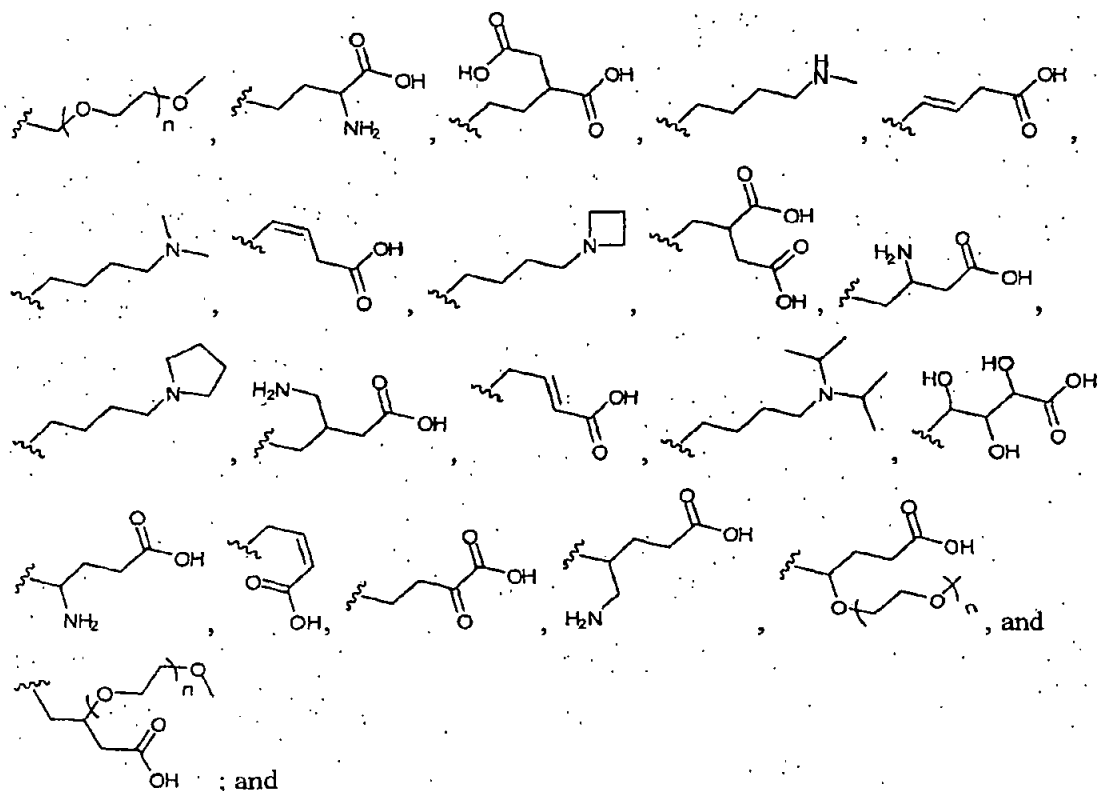
G-Q-J together form a functional group selected from the group consisting of



wherein R^{13} is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxymethyl, and aminomethyl or from the group consisting of:



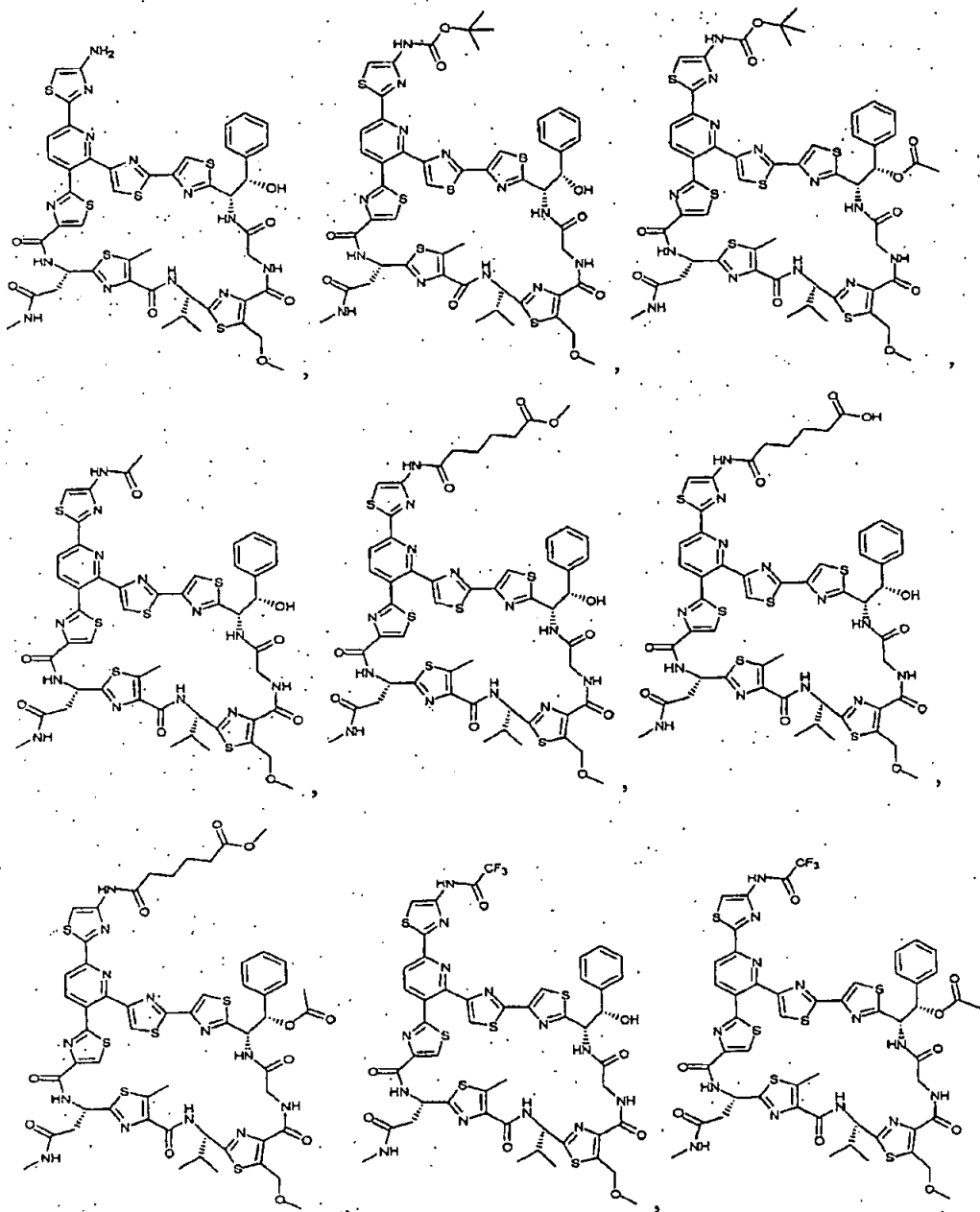


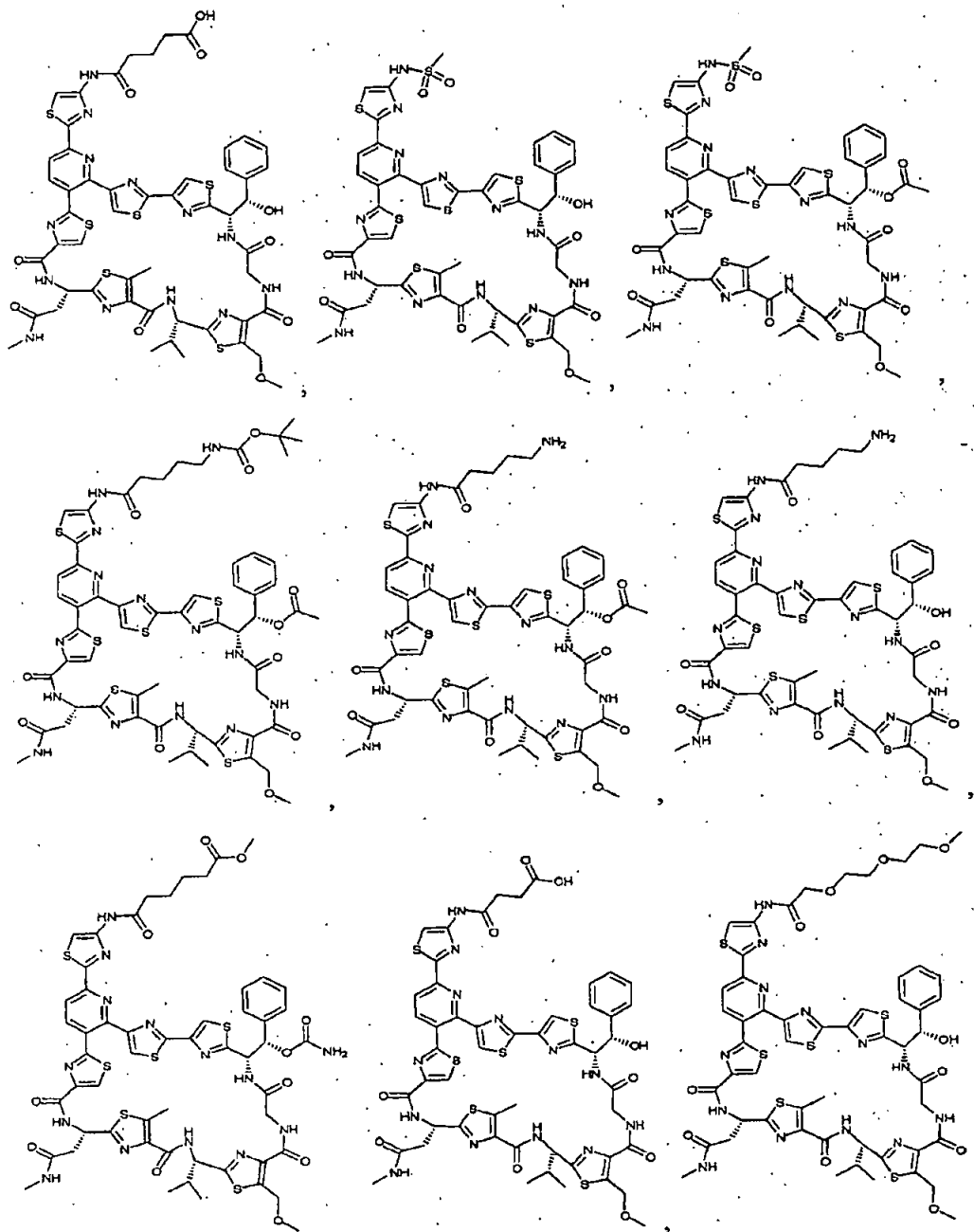


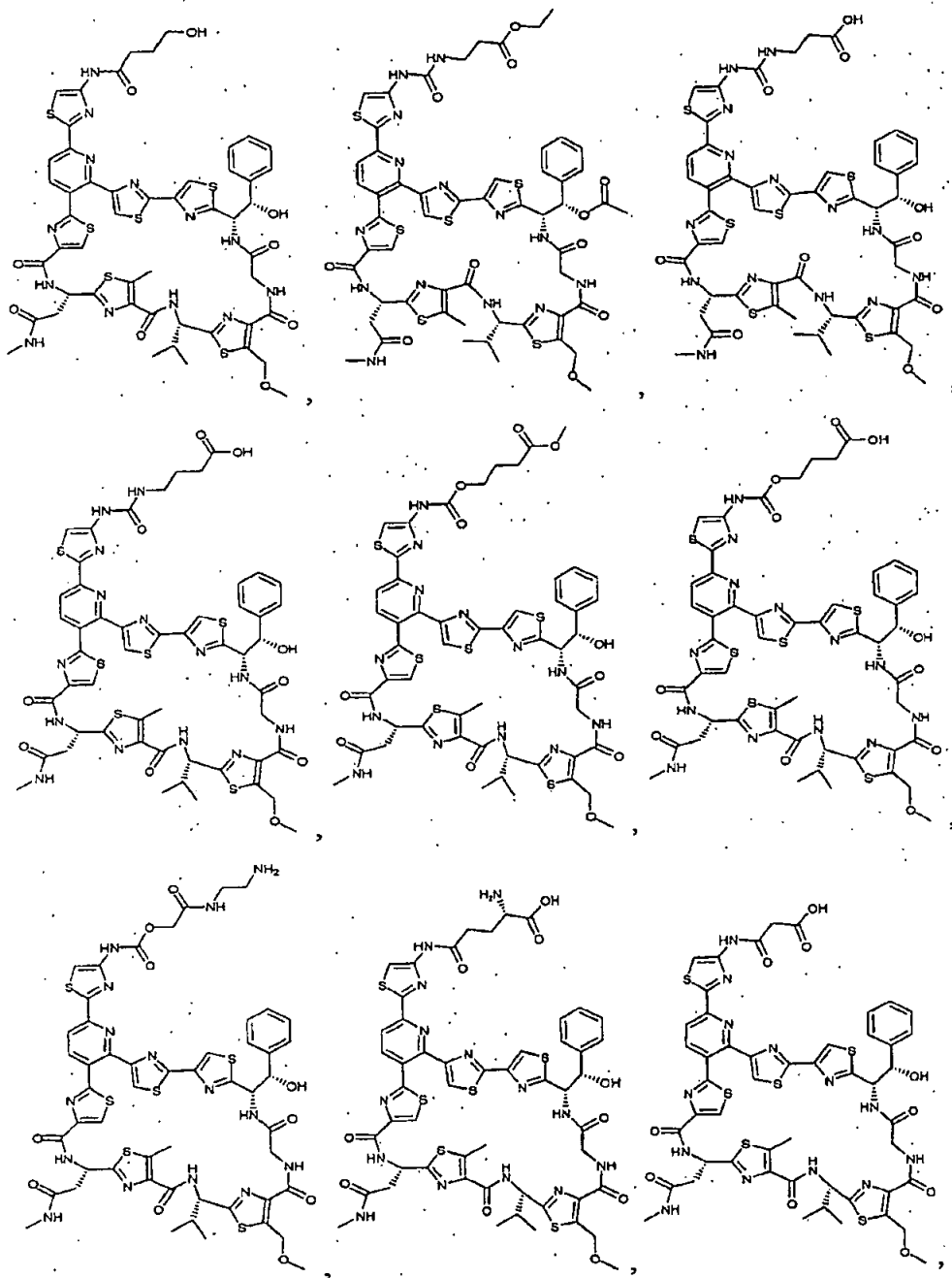
n is an integer of 1-500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, or 60,000 or is a mean of a plurality of integers having a value of 1-500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, or 60,000.

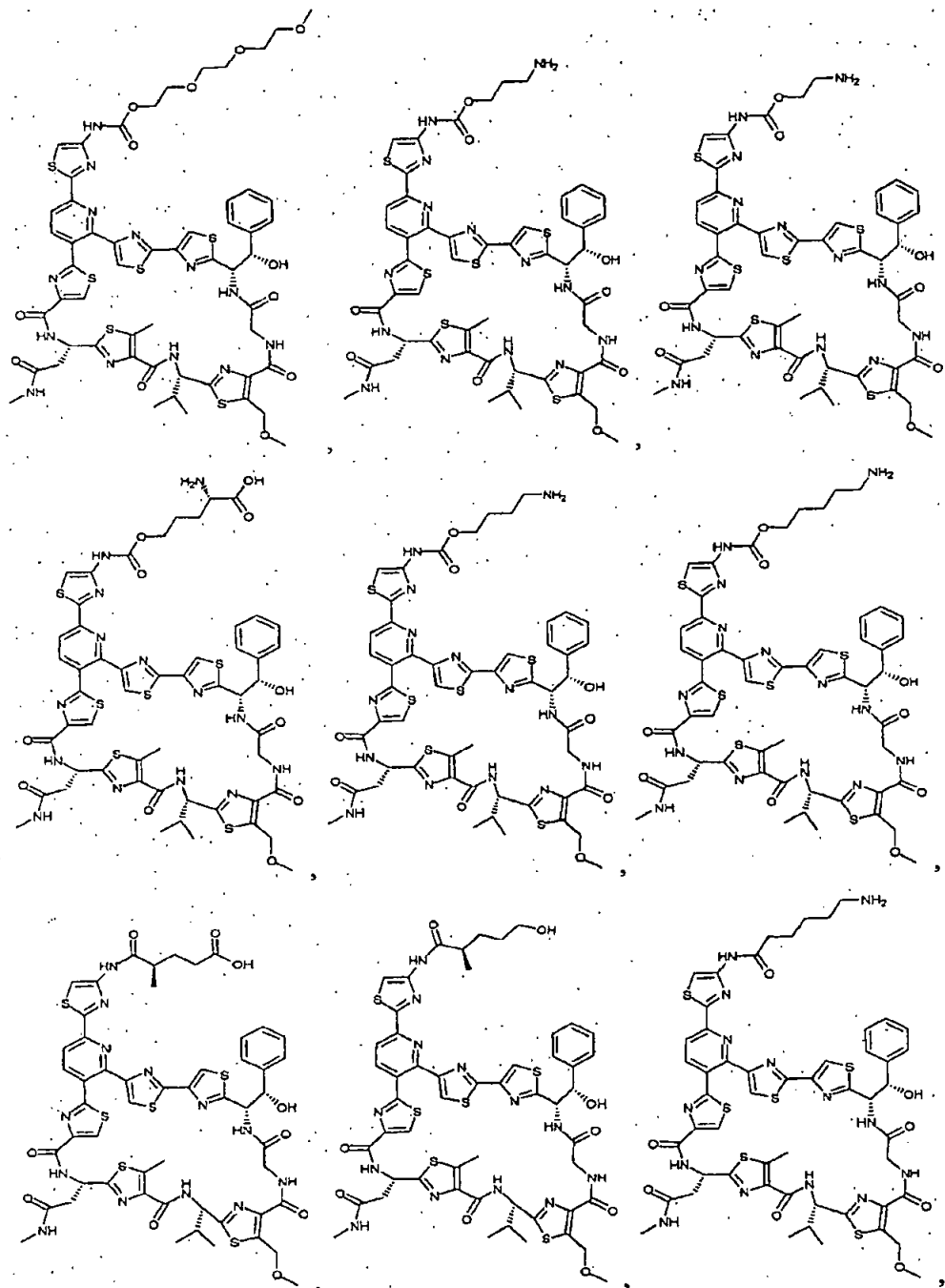
31. The compound of claim 25, wherein R^{2a} is OH or OAc and R^{2b} is H.
32. A compound selected from the group consisting of:

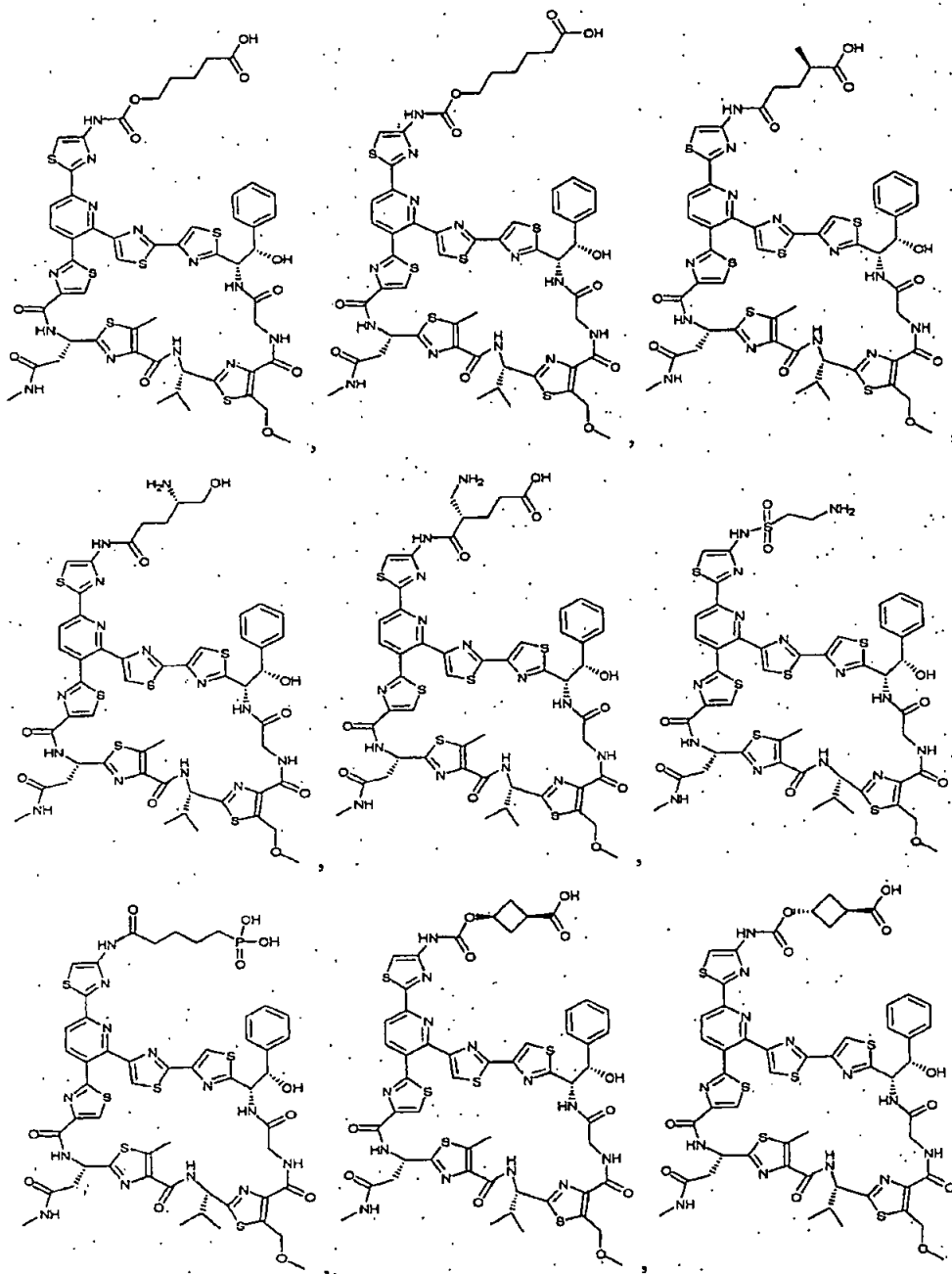
153

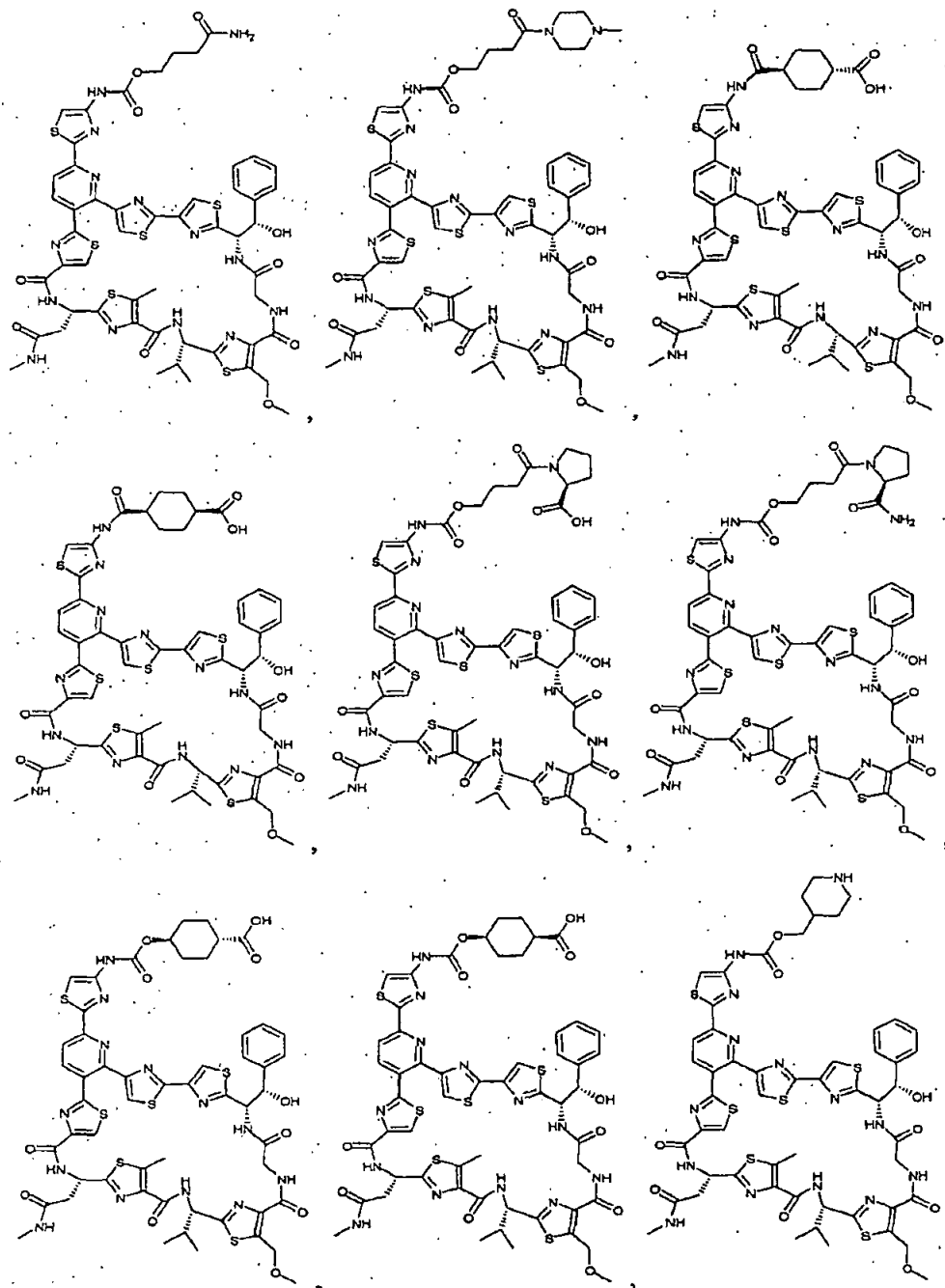


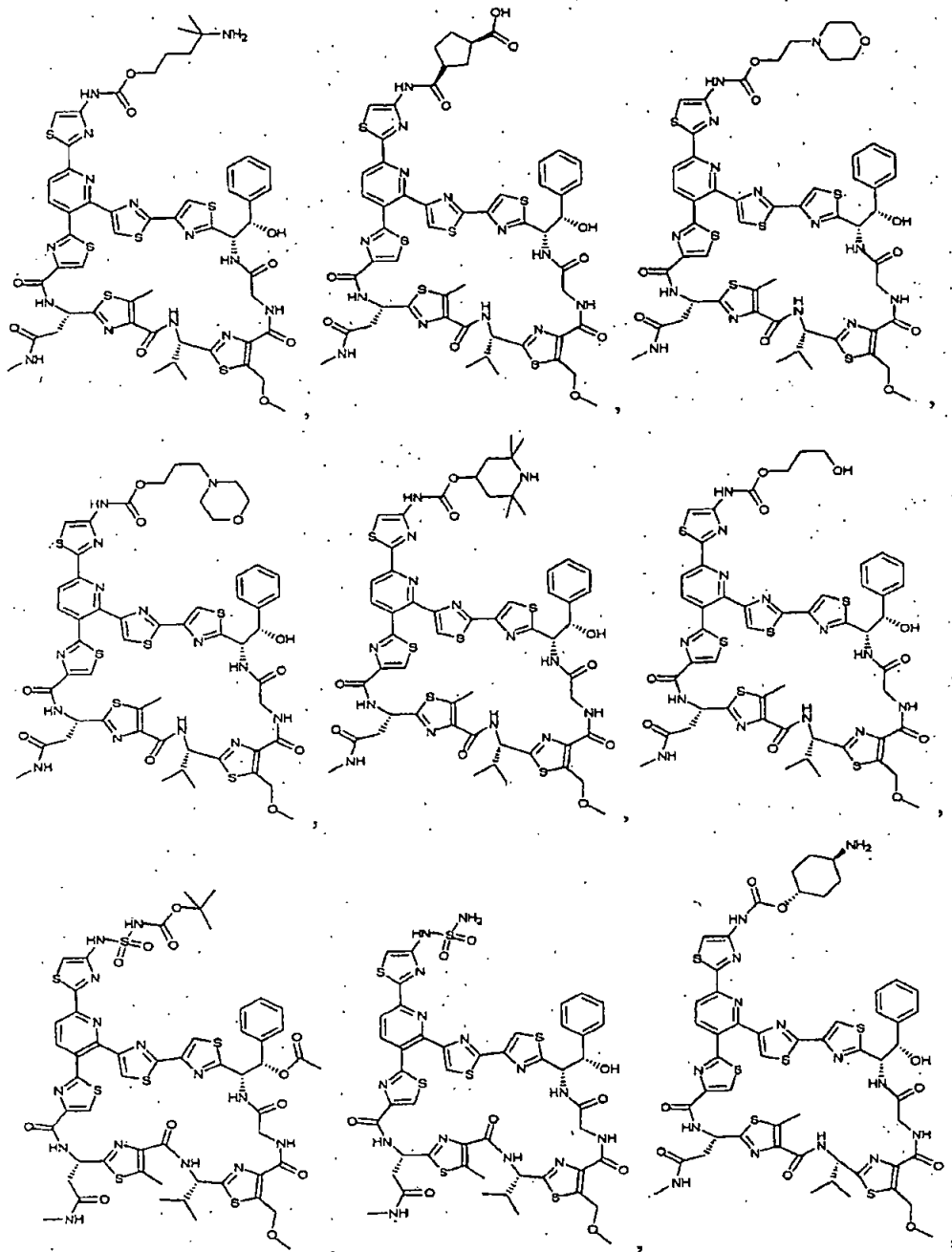


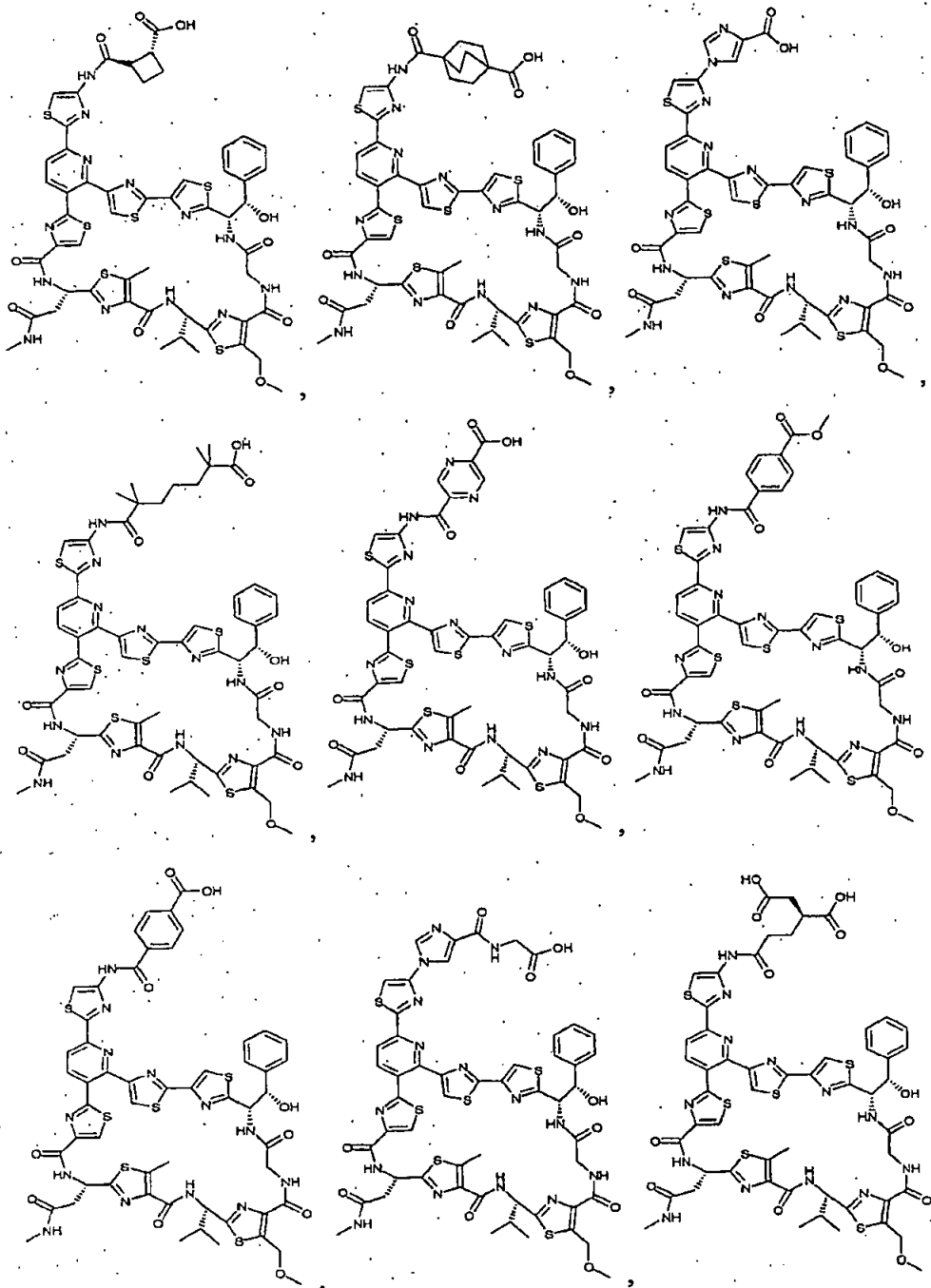


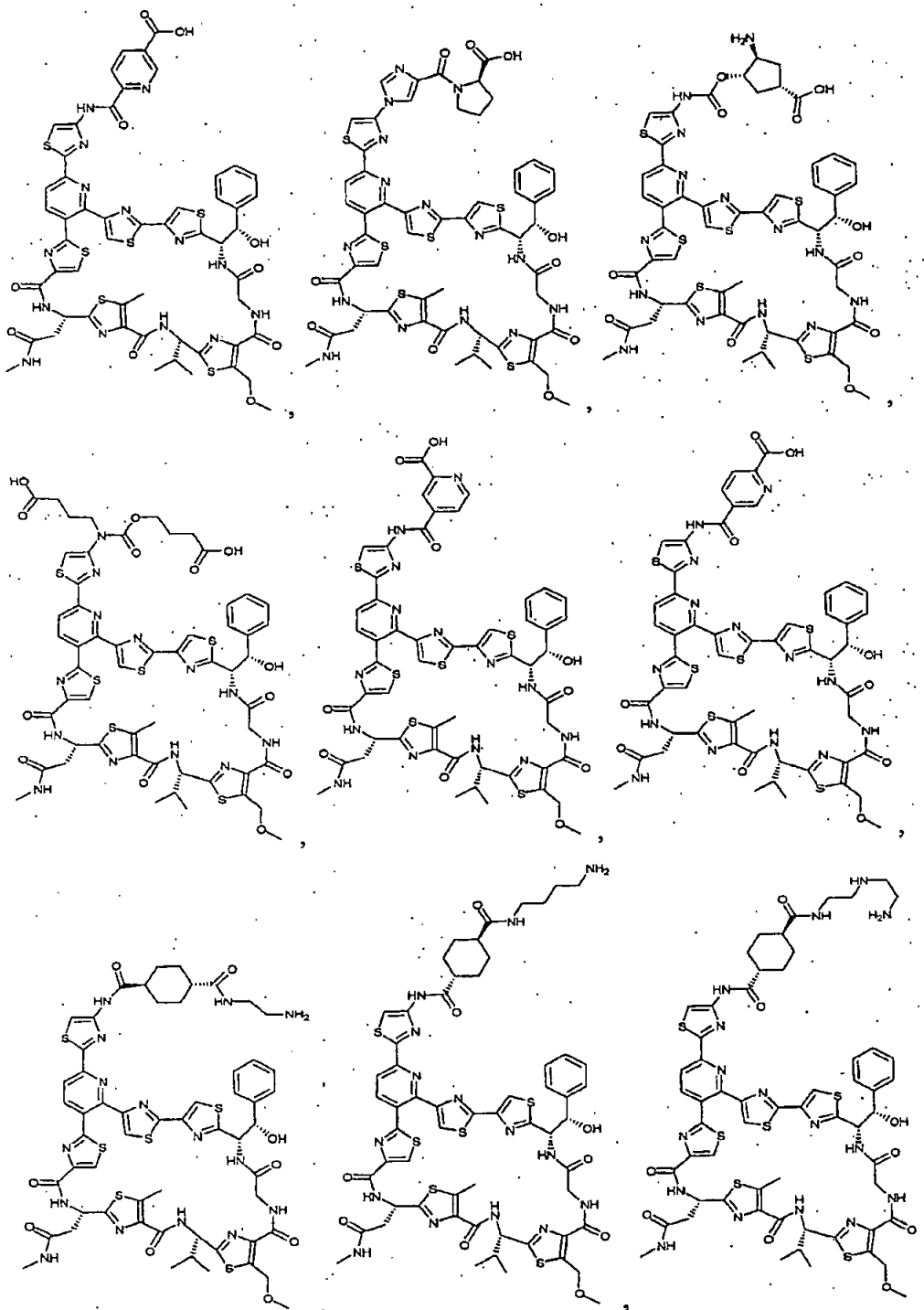


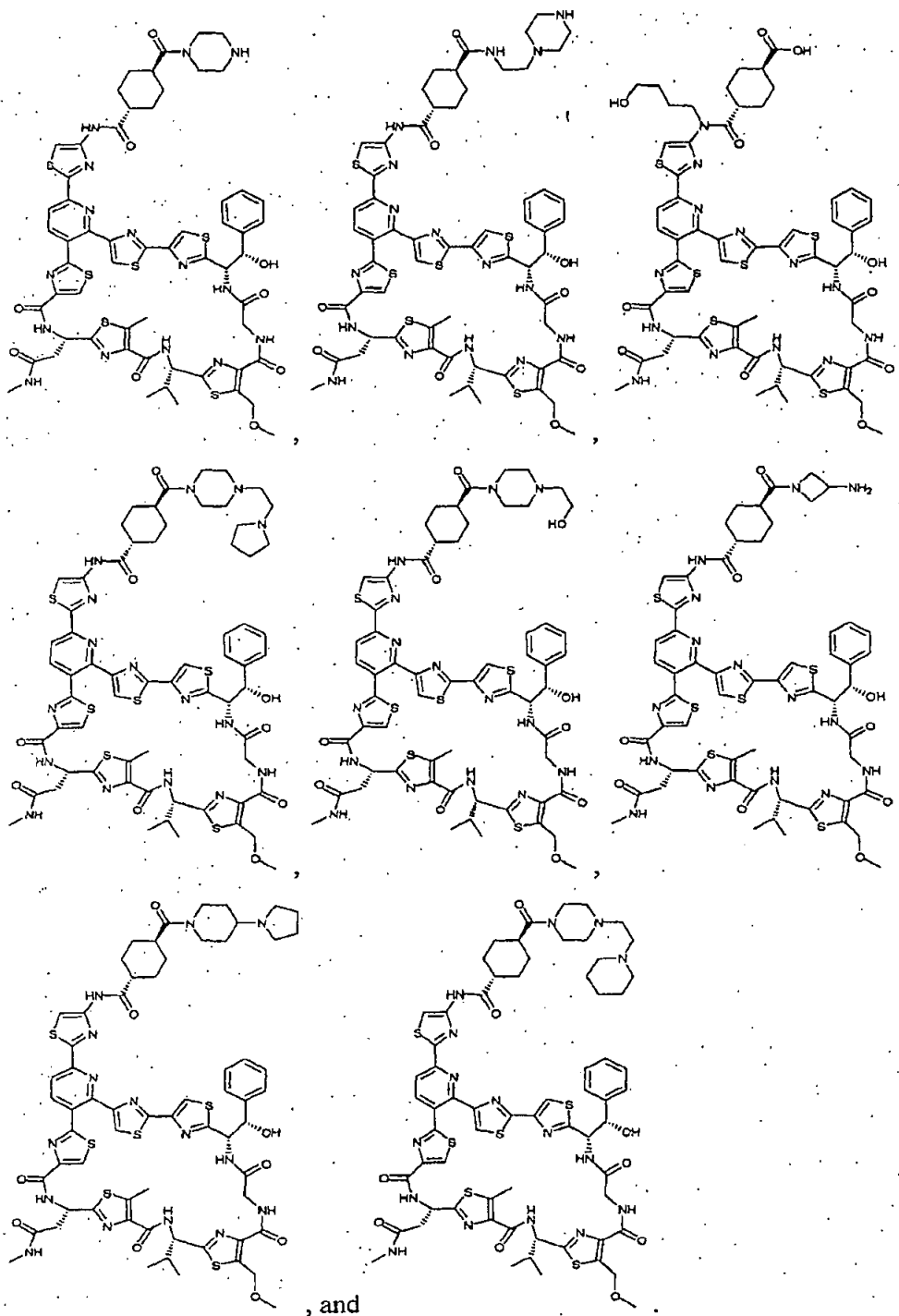












33. A method of treating a bacterial infection comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutically acceptable amount of a compound of any one of

claims 1-32, such that the bacterial infection is treated.

34. A method of treating an EF-Tu associated-state comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutically acceptable amount of a compound of any one of claims 1-32, such that the EF-Tu associated state is treated.

35. A method of treating, inhibiting or preventing the activity of EF-Tu in a subject in need thereof, comprising administering to the subject a pharmaceutically acceptable amount of a compound of any one of claims 1-32.

36. The method of claim 35, wherein a bacterial infection is treated in a subject in need thereof.

37. A method of treating, inhibiting or preventing the activity of bacteria in a subject in need thereof, comprising administering to the subject a pharmaceutically acceptable amount of a compound of any one of claims 1-32, wherein the compound interacts with any target in the life cycle of the bacteria.

38. The method of claim 37, wherein the target is EF-Tu.

39. A method of treating a bacterial infection in a subject, comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutically acceptable amount of a compound of the any one of claims 1-32, and a pharmaceutically acceptable carrier, such that the bacterial infection is treated.

40. A method of treating a bacterial infection comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of any one of claims 1-32, in combination with a pharmaceutically effective amount of an additional therapeutic agent, such that the bacterial infection is treated.

41. The method of claim 40 wherein the compound of any one of claims 1-32 and the other pharmaceutical agent are administered as part of the same pharmaceutical composition.

42. The method of claim 40 wherein the compound of any one of claims 1-32 and the other therapeutic agent are administered as separate pharmaceutical compositions, and the compound is administered prior to, at the same time as, or following administration of the other agent.

43. A packaged bacterial infection treatment, comprising a compound of any one of claims 1-32, packaged with instructions for using an effective amount of the compound to treat a bacterial infection.

44. A method of treating acne in subject in need thereof comprising administering to the subject a pharmaceutically acceptable amount of a compound of any one of claims 1-32.

45. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of claims 1-32, and at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (TCP)
OMPI**

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional

TCP

(43) Fecha de la Publicación Internacional:
13 de diciembre de 2007 (13.12.2007)

(10) Número de la Publicación Internacional:
WO 2007/142986 A3

(51) Clasificación de Patente Internacional:
C07K 5/06 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)

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

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/US2007/012768

(22) Fecha de Presentación Internacional:
30 de mayo de 2007 (30.05.2007)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/809,693 31 de mayo de 2006 (31.05.2006) US

(71) Solicitante (para todos los Estados (Países) designados excepto US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH).

(71) Solicitante (para AT solamente): NOVARTIS PHARMA GmbH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Viena (AT).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): LAMARCHE, Matthew, J. [US/US]; 11 Keith Road, Reading, Massachusetts 01867 (US). BUSHELL, Simon [GB/US]; 124 King Street, Unit B, Boston, Massachusetts 02122 (US). PATANE, Michael, A. [US/US]; 273 Forest Street, Reading, Massachusetts 01867 (US). WHITEHEAD, Lewis [GB/US]; 35 Elmwood Road, Swampscott, Massachusetts 01907 (US).

(74) Agente: ALEXANDER, John, B.; Novartis, Propiedad Intelectual Corporativa, One Health Plaza, Bldg. 104, East Hanover, Nueva Jersey 07936 (US).

(84) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaración de acuerdo con la Regla 4.17:

-- con respecto al derecho de la solicitante de solicitar y otorgársele una patente (Regla 4.17(ii))

Publicada:

-- con reporte de búsqueda internacional

-- antes del vencimiento del límite de tiempo para enmendar las reivindicaciones, y para volverse a publicar en el caso de recibirse las enmiendas

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:
10 de abril de 2008

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a las "Notas de Orientación sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al principio de cada publicación regular de la Gaceta del TCP.

(54) Título: DERIVADOS DE AMINO-TIAZOL Y SUS USOS COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS.

(57) Resumen:

La presente solicitud describe compuestos orgánicos que son útiles para el tratamiento, la prevención, y/o la mejora de enfermedades.

DERIVADOS DE AMINO-TIAZOL Y SUS USOS COMO AGENTES

ANTIBACTERIANOS

Antecedentes

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

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

Borrelia, Bacillus, Chlamydia, Mycoplasma, y similares.

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

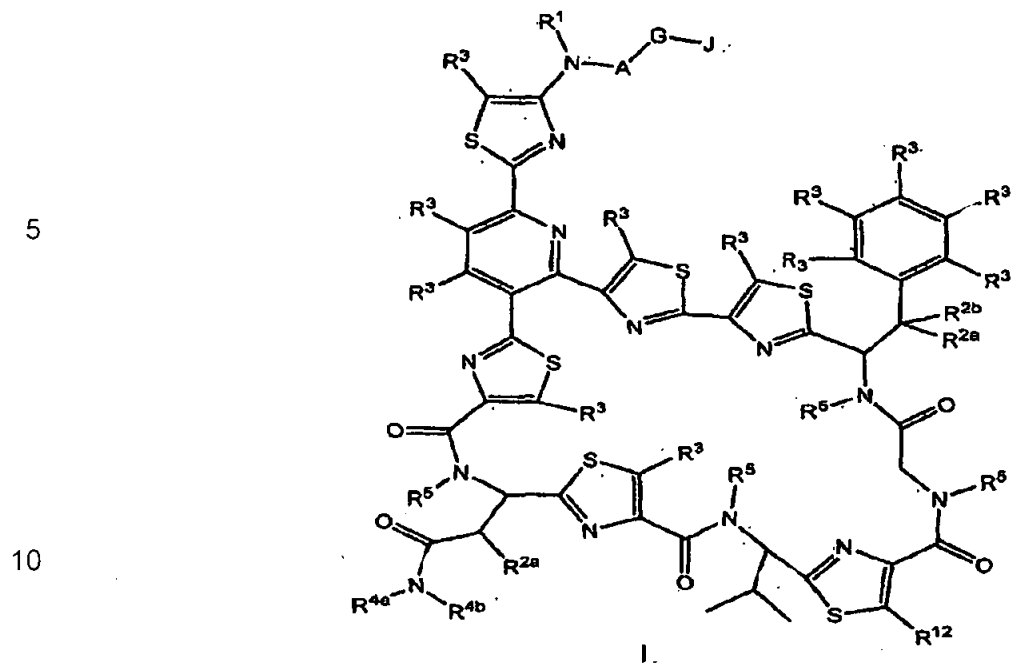
Esta resistencia a múltiples fármacos creciente ha dirigido recientemente el interés hacia la búsqueda de nuevas clases estructurales de antibióticos que inhiban o aniquilen estas bacterias.

Breve Descripción de la Invención

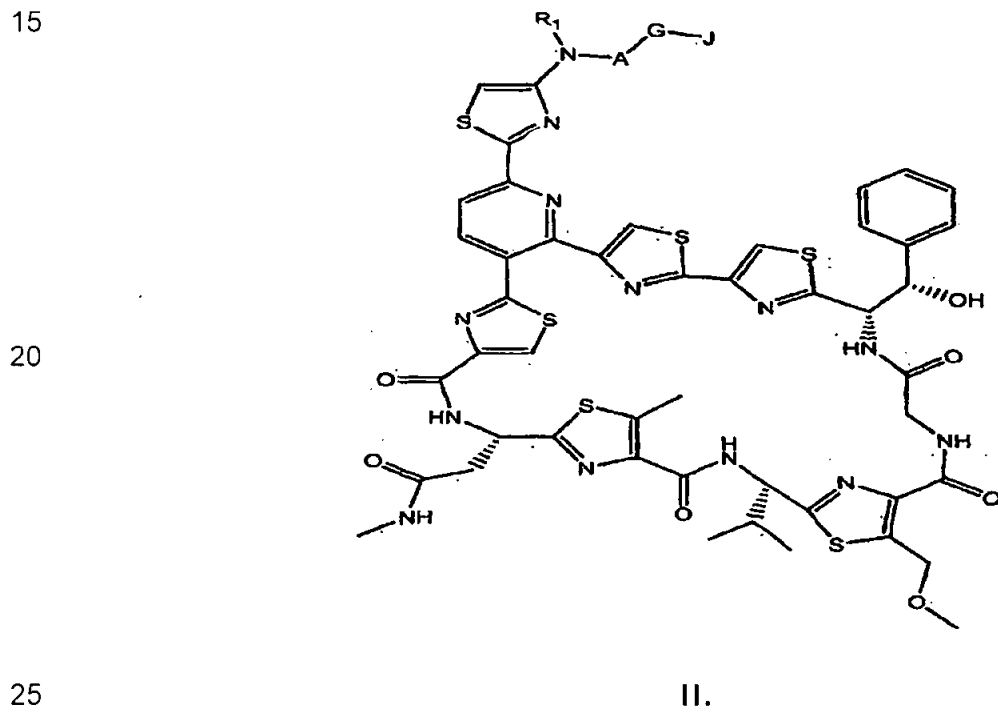
Sigue existiendo una necesidad de nuevos tratamientos y terapias para las infecciones bacterianas. También existe una necesidad de compuestos útiles en el tratamiento o en la prevención o en la mejoría de uno o más síntomas de las infecciones bacterianas. Adicionalmente, existe una necesidad de métodos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

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de la

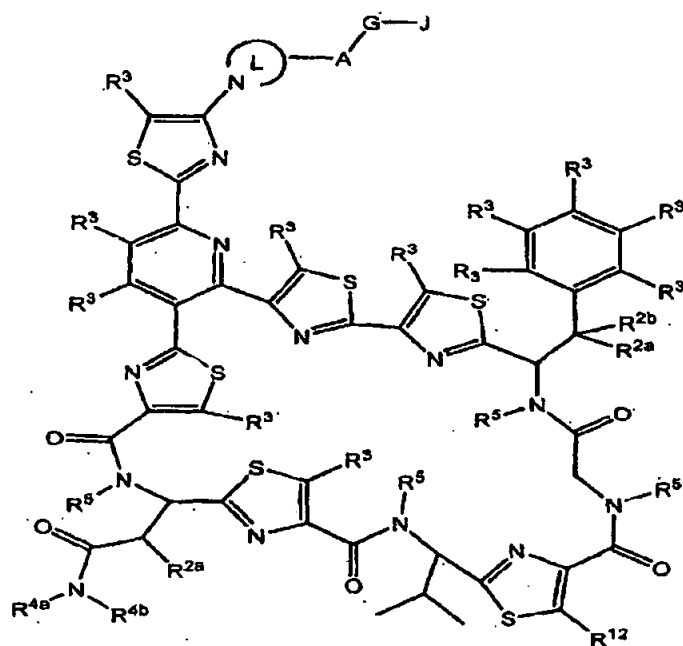
Fórmula I:



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

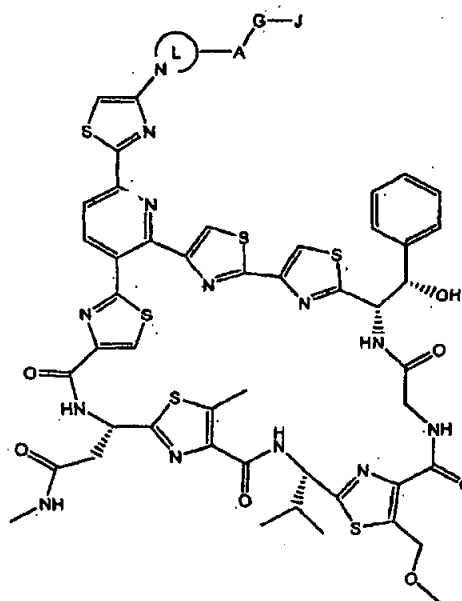


En todavía otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula III:



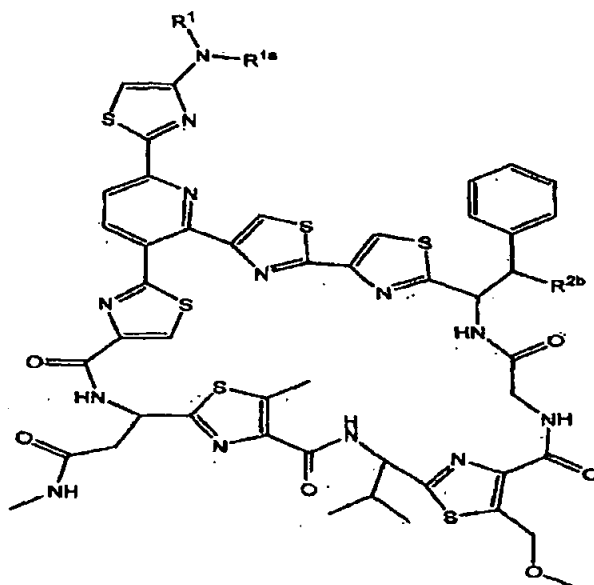
III.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula IV:



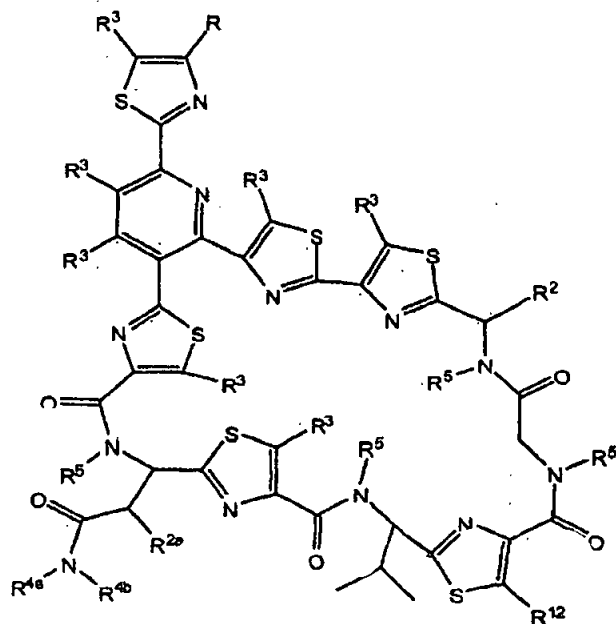
IV.

5



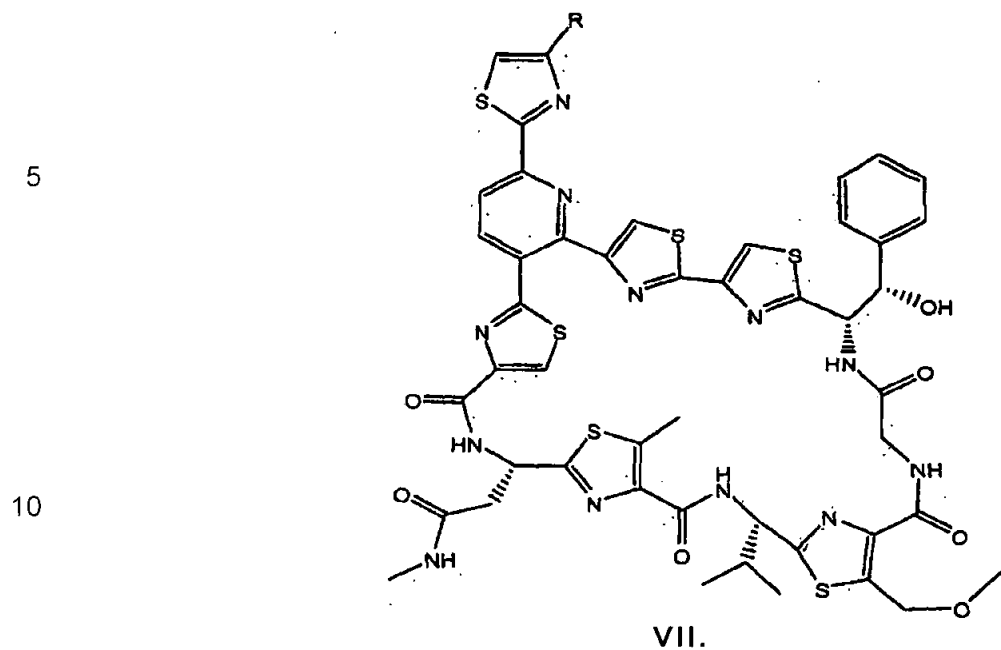
15

20

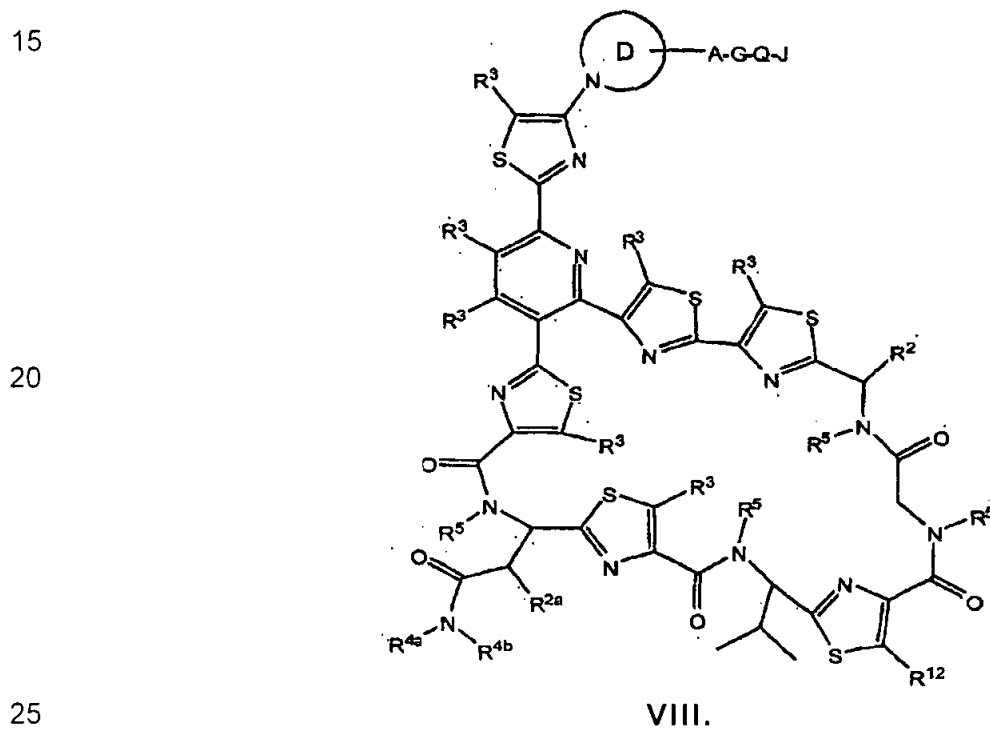


25

En todavía otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula VII:



En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula VIII:



En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de una infección bacteriana, en donde el tratamiento incluye administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, ó VIII, de tal manera que se trate la infección bacteriana.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de un estado asociado con EF-Tu, en donde el tratamiento incluye administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, ó VIII, de tal manera que se trate el estado asociado con EF-Tu.

En todavía otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento, la inhibición, o la prevención de la actividad de EF-Tu en un sujeto que lo necesite, el cual incluye administrar al sujeto, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, ó VIII. En una modalidad, se trata una infección bacteriana en un sujeto que lo necesite.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento, la inhibición, o la prevención de la actividad de bacteria en un sujeto que lo necesite, el cual incluye administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, ó VIII, en donde el compuesto interactúa con cualquier objetivo en el ciclo de vida de la bacteria. En una modalidad, el objetivo es EF-Tu.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, en donde el tratamiento incluye administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la
5 Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, ó VIII, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, de tal manera que se trate la infección bacteriana.

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

En otro aspecto, la invención proporciona un tratamiento para infección bacteriana empacado, comprendido de la Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, ó VIII, empacado con instrucciones para utilizar una
25 cantidad efectiva del compuesto para tratar una infección bacteriana.

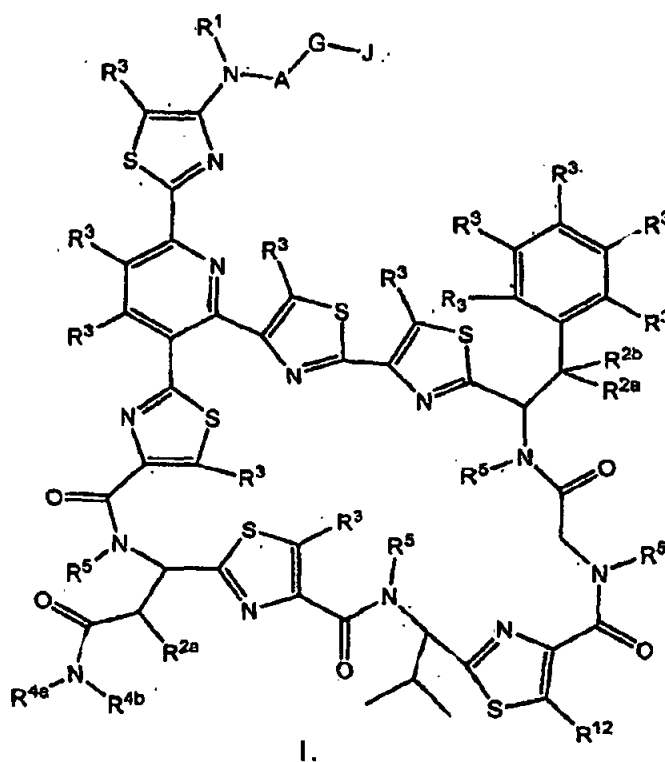
En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de acné en un sujeto que lo necesite, en donde el tratamiento incluye administrar al sujeto, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, ó VIII.

En todavía otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual incluye un compuesto de la Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, ó VIII, y cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Descripción Detallada de la Invención

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

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



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

en donde:

A se selecciona a partir del grupo que consiste en un enlace,
H, $-(CH_2)-$, $-C(\text{alquilo})_2-$, $-(CH_2)_{1-8}-$, $[C(\text{alquilo})_2]_{1-8}-$, $-(\text{cicloalquilo})-$,
 $-(\text{arilo})-$, $-(\text{heteroarilo})-$, $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{8a})-$,
 $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2N(R^{8a})-$, $-S(O)N(R^{8a})-$, $-C(=NR^8)N(R^{8a})$,

$-C(=NR^8)N(R^{8a})C(O)-$, $-C(=NR^8)-$, $-C=C-C(O)-$, $-C=C-C(O)O-$, $-C=C-C(O)N(R^{8a})-$;

G está ausente, o se selecciona a partir del grupo que consiste en H, $-[C(R^a)(R^b)]_x-$, $-[C(R^a)(R^b)]_x-O-[C(R^a)(R^b)]_y-$, $-[C(R^a)(R^b)]_x-N(R^{8a})[C(R^a)(R^b)]_y-$,
 5 $-(cicloalquilo)-$, $-(heterociclo)-$, $-(arilo)-$, $-(heteroarilo)-$;

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

R^a se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo, F, CO_2H , CO_2 -alquilo, $-N(R^1)_2$, $-OR^1$, $-(CH_2)_{0-4}-J$, y $-R^{4b}$;

R^b se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo, y F;

15 x e y son cada uno independientemente enteros a partir de 0 a 10;

R^1 se selecciona a partir de $-H$, $-C(alquilo)_2-J$, $-R^{4b}$,

R^{2a} se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o insustituido, OH, OR^{4a} , $OC(O)R^{4a}$, $OC(O)N(R^{8a})_2$, y
 20 $N(R^{8a})_2$;

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

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

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

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

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

R^8 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, CN, NO_2 , alquilo, cicloalquilo, y SO_2 -alquilo;

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

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

En una modalidad de la Fórmula I, R^{2b} , R^{4b} , y R^5 son H, y R^{4a}
20 es CH_3 . En otra modalidad de la Fórmula I, R^{2b} , R^{4b} , y R^5 son H, R^{4a} es CH_3 , y R^{12} es CH_2-O-CH_3 .

En otra modalidad, la Fórmula I está representada por un compuesto de la Fórmula II:



11.

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la

15 Fórmula III:



III.

5 en donde:

y el anillo L se selecciona a partir del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclo, arilo, y heteroarilo, todos los cuales pueden estar además opcionalmente sustituidos con -A-G-J.

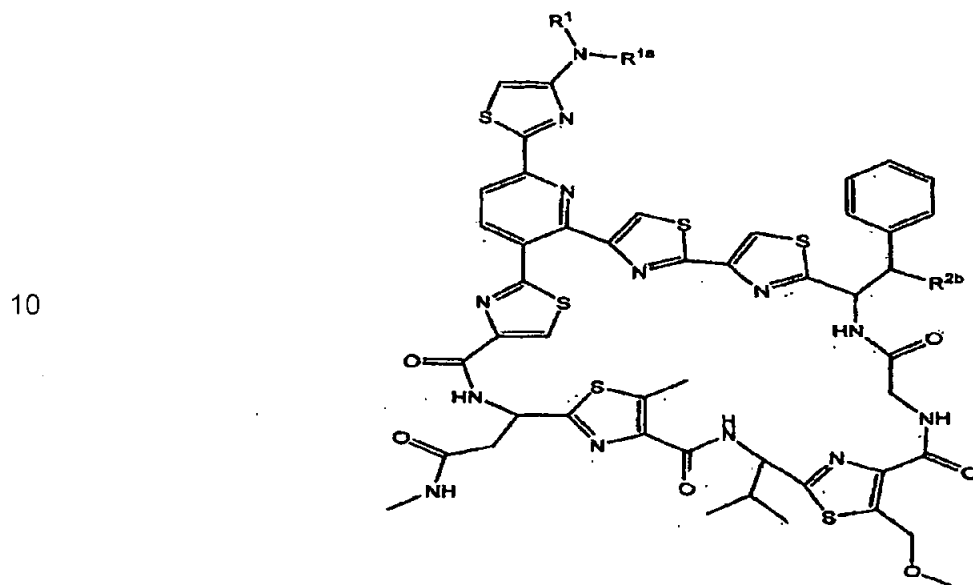
En otra modalidad, la Fórmula III está representa por un
15 compuesto de la Fórmula IV:



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde el anillo L, A, G, y J tienen los significados estipulados para la Fórmula III.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la
5 Fórmula V:



15 V.

en donde A-G-J es R^{1a} ;

en donde R^1 , R^{1a} , y R^{2a} se seleccionan cada uno
independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo
sustituido o insustituido, alquil-arilo, heteroalquilo, heterociclilo,
20 heteroarilo, aril-heteroarilo, alquil-heteroarilo, cicloalquilo,
alquiloxilo, alquil-ariloxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, heterocicililoxilo,
cicloalquiloxilo, amino, alquil-amino, aril-amino, alquil-aril-amino,
aril-amino, heteroaril-amino, cicloalquil-amino, carboxialquil-amino,
aril-alquiloxilo, y heterocicilil-amino; todos los cuales pueden estar
25 además independientemente sustituidos una o más veces con Z^1 y

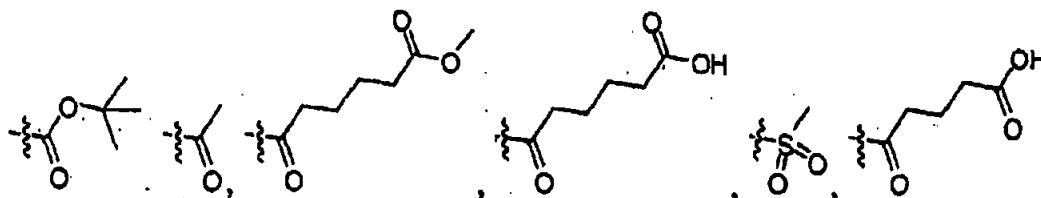
Z^2 ; en donde Z^1 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterocicilil-alquilo, arilo, alquil-arilo, aril-alquilo, aril-heteroarilo, heteroarilo, heterocicilil-amino, alquil-heteroarilo, o heteroaril-alquilo; en donde Z^1 puede estar
5 independientemente sustituido con una o más fracciones Z^2 , las cuales pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan de una manera independiente; en donde Z^2 es hidroxilo, alquilo, arilo, alcóxilo, arilóxilo, tio, tioalquilo, tioarilo, amino, alquil-amino, aril-amino, alquil-sulfonilo, aril-sulfonilo, alquil-sulfonamido, aril-sulfonamido,
10 sulfonamido, carboxilo, carbalcoxilo, carboxamido, alcóxi-carbonil-amino, alcóxi-carbonilóxilo, alquil-ureido, aril-ureido, halógeno, ciano, queto, éster, o nitro; en donde cada uno de estos alquilo, alcóxilo, y arilo puede estar insustituido, o puede estar opcionalmente sustituido independientemente con una o más
15 fracciones que pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente a partir de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterocicilil-alquilo, arilo, alquil-arilo, aril-alquilo, aril-heteroarilo, heteroarilo, heterocicilil-amino, alquil-heteroarilo, y heteroaril-alquilo;

20 o R^1 y R^{1a} pueden formar juntos un anillo de 3, 4, 5, 6, ó 7 miembros, que es aromático o no aromático, y puede contener uno o más heteroátomos, en donde el anillo puede estar adicionalmente sustituido una o más veces con sustituyentes que sean iguales o diferentes.

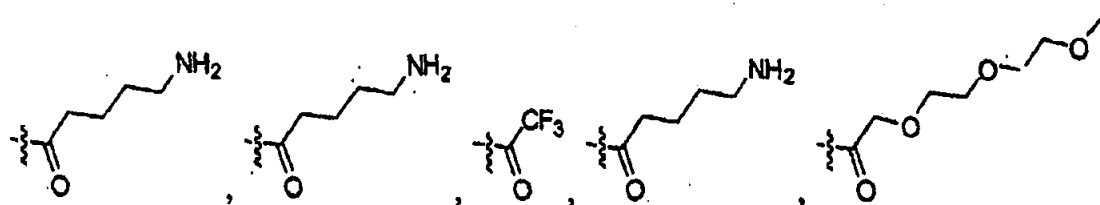
25 En una modalidad de la Fórmula V, R^{2a} es OH.

En otra modalidad de los compuestos de la invención, R^1 es H ó CH_3 , y A-G-J forman juntos H, o forman juntos un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que consiste en:

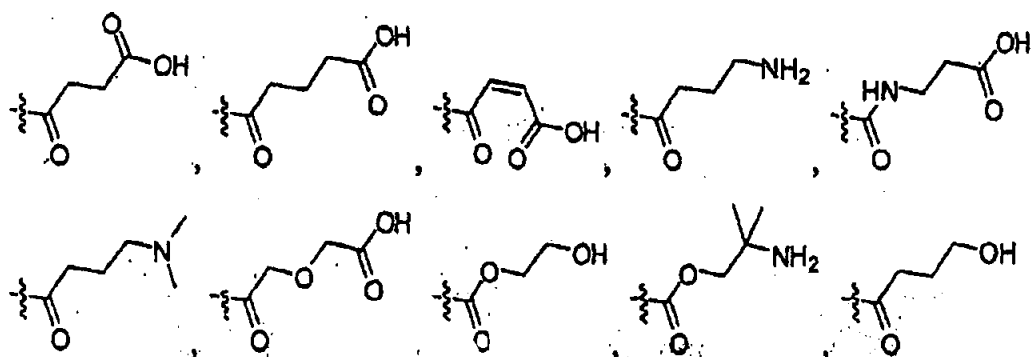
5



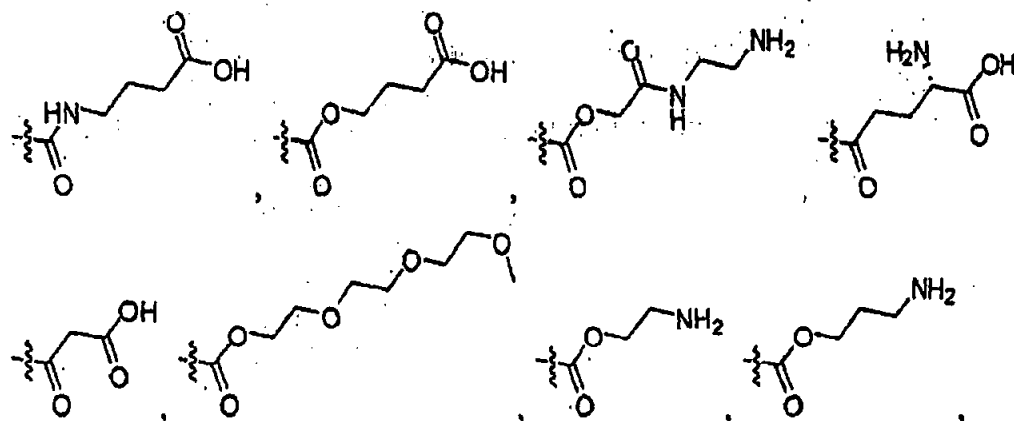
10



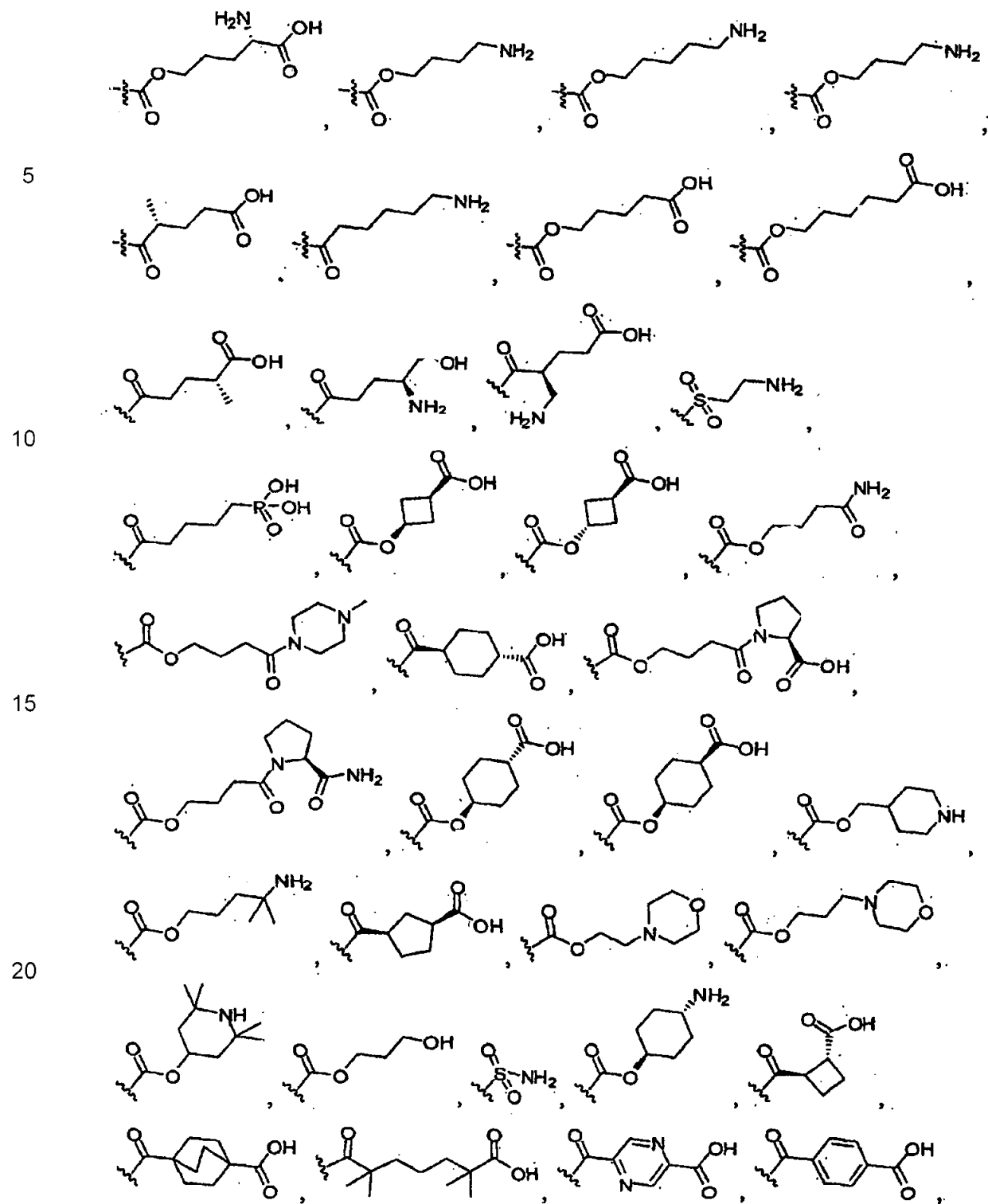
15

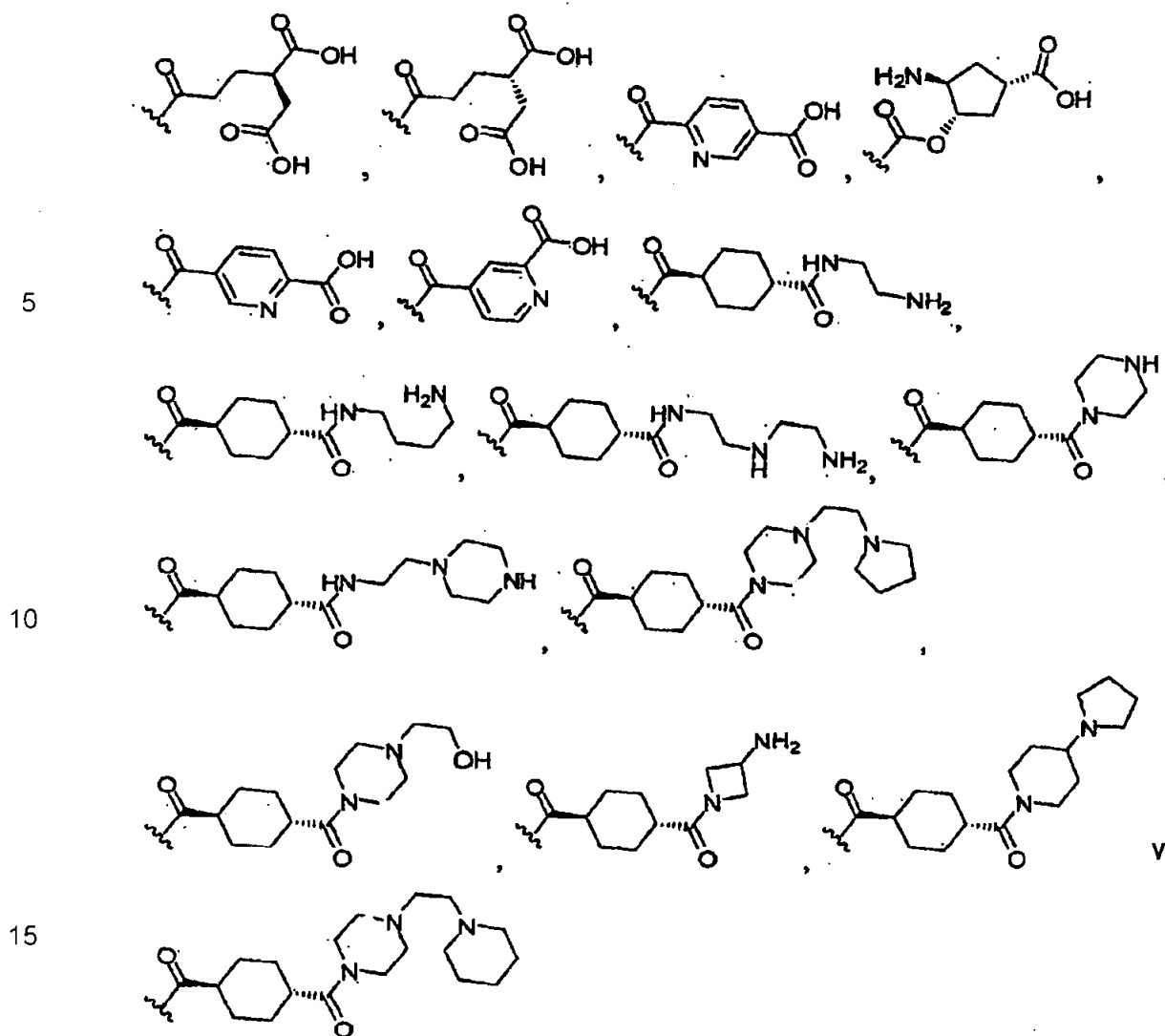


20



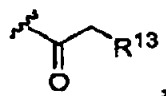
25



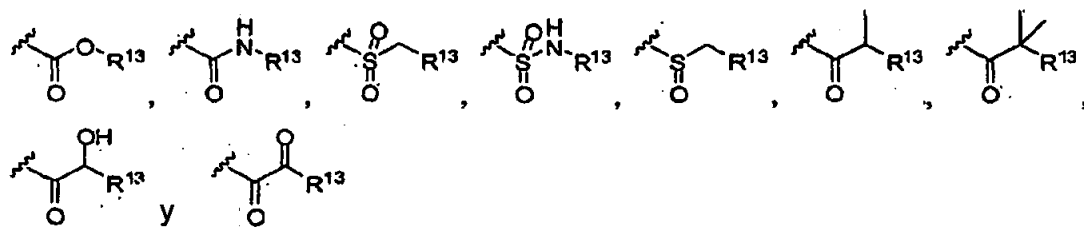


En otra modalidad de los compuestos de la invención, R^1 es H, y A-G-J forman juntos un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que consiste en:

20

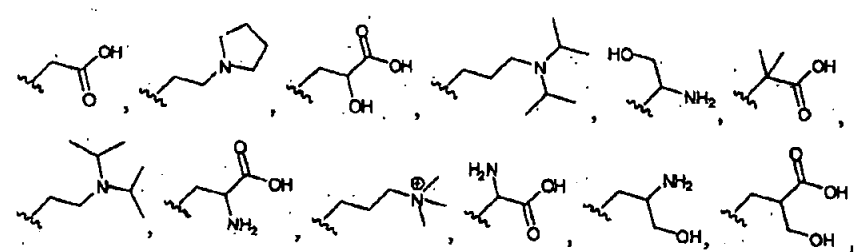


25

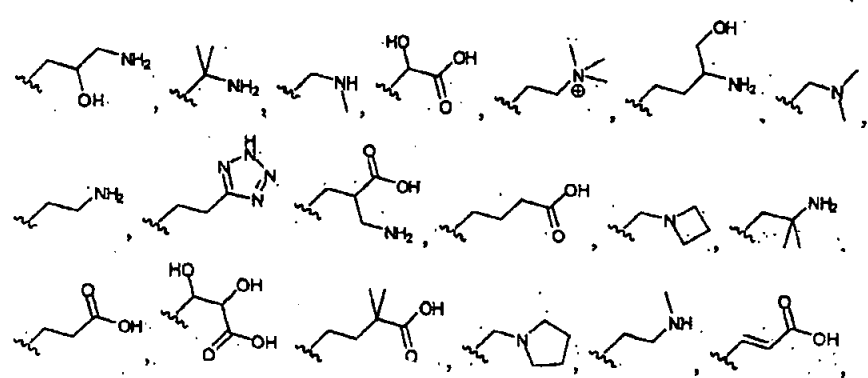


en donde R^{13} se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi-metilo, y amino-metilo, o a partir del grupo que consiste en:

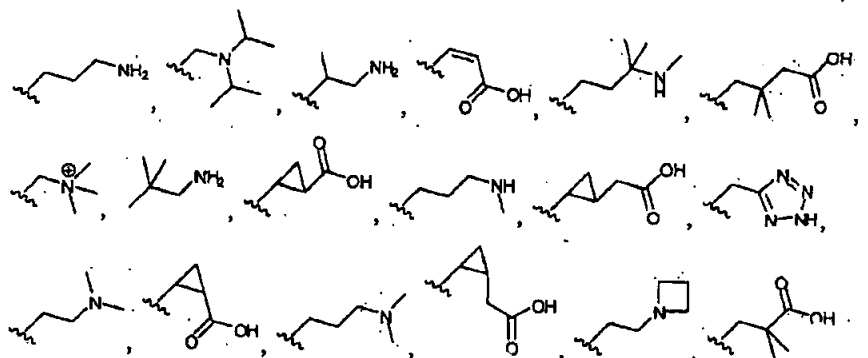
5



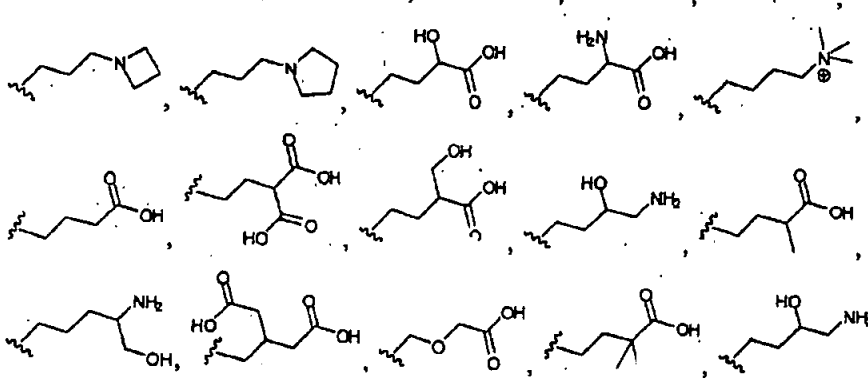
10



15



20

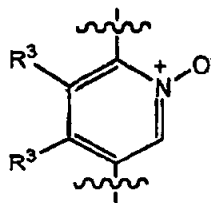


25



20

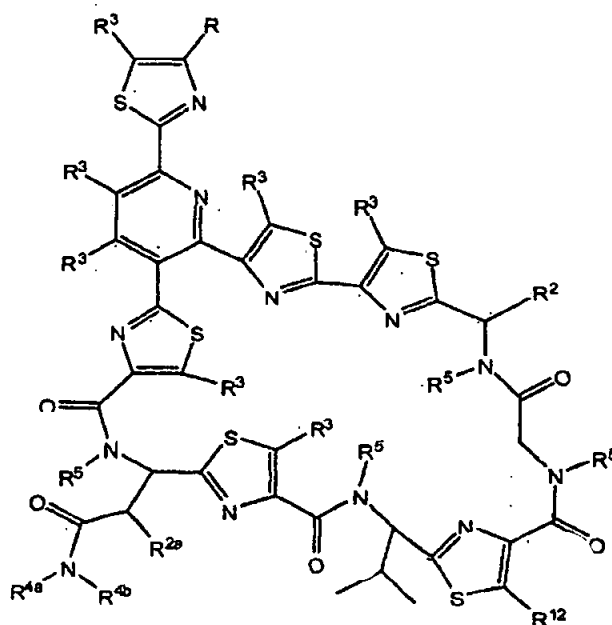
25



En una modalidad de los compuestos de la invención, cuando J no es F, J se enlaza con O ó N. En otra modalidad, cuando R^b no es F, R^a es -(R¹)₂.

Las modalidades preferidas de las Fórmulas I, II, III, IV, y V (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, así como los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, atropisómeros, o racematos de las mismas, incluyendo los N-óxidos de piridina de las mismas), se muestran más adelante en la Tabla A y en la Tabla B, y también se consideran como "compuestos de la invención". Los compuestos de la invención también son referidos en la presente como "antibióticos" e "inhibidores de EF-Tu".

En todavía otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula VI:



VI.

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

5 en donde:

R se selecciona a partir del grupo que consiste en $N(R^1)_2$, $N(R^1)$ -A-G-Q-J, y -(heteroarilo)-A-G-Q-J;

A es un enlace, o se selecciona a partir del grupo que consiste en -C(O)-, -C(O)C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^{8a})-, -S(O)₂-, -S(O)-, 10 -S(O)₂N(R^{8a})-, -S(O)N(R^{8a})-, -C(=NR⁸)N(R^{8a})-, -C(=NR⁸)N(R^{8a})C(O)-, -C(=NR⁸)-, -C=C-C(O)-, -C=C-C(O)O-, -C=C-C(O)N(R^{8a})-;

G está ausente, se selecciona a partir del grupo que consiste en $-[C(R^a)(R^b)]_x$ -, $-[C(R^a)(R^b)]_x-C(R^a)=C(R^a)-[C(R^a)(R^b)]_y$ -, $-[C(R^a)(R^b)]_x-O-[C(R^a)(R^b)]_y$, y $-[C(R^a)(R^b)]_x-N(R^{8a})-[C(R^a)(R^b)]_y$ -, o se 15 selecciona a partir del grupo que consiste en -(cicloalquilo)-, -(heterociclo)-, -(arilo)-, y (heteroarilo)-, cada uno de los cuales tiene de 0 a 4 sustituyentes;

Q está ausente, se selecciona a partir del grupo que consiste en -C(O)- $[C(R^a)(R^b)]_x$ -, -C(O)- $[C(R^a)(R^b)]_x-C(R^a)=C(R^a)-[C(R^a)(R^b)]_y$ -, 20 -C(O)- $[C(R^a)(R^b)]_x-O-[C(R^a)(R^b)]_y$ -, y -C(O)- $\{N(R^{8a})-[C(R^a)(R^b)]_y\}_p$ -, o se selecciona a partir del grupo que consiste en -(cicloalquilo)-, -(heterociclo)-, -(arilo)-, -(heteroarilo)-, -C(O)-(cicloalquilo)-, -C(O)-(heterociclo)-, -C(O)-(arilo)-, y -C(O)-(heteroarilo)-, cada uno de los cuales tiene de 0 a 4 sustituyentes;

25 J se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo de

1 a 4 átomos de carbono, halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amonio, $N(R^{8a})C(O)$ -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO_2H , $C(=O)N(R^{8a})_2$,
 5 CH_2CO_2H , $CH_2C(=O)N(R^{8a})_2$, CO_2 -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)$ -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $P(O)(OH)_2$, $P(O)(O$ -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) $_2$, alquilenos de 0 a 4 átomos de carbono-(cicloalquilo), y alquilenos de 0 a 4 átomos de carbono-(heterociclo), cuyo heterociclo puede estar sustituido de 0 a
 10 4 veces;

R^a se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo, F, CO_2H , CO_2 -alquilo, $-N(R^1)_2$, $-OR^1$, $-(CH_2)_{0-4}-J$, y $-R^{4b}$;

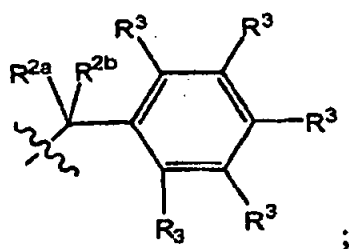
R^b se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo, y F;

15 p es de 0, 1, 2, ó 3;

x e y se seleccionan cada uno independientemente en cada presentación, a partir de los enteros de 0 a 10;

R^1 se selecciona independientemente en cada presentación a partir de -H, alquilo sustituido con J, y $-R^{4b}$;

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



5 R^{2a} se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, OH, OR^{4a} , $OC(O)R^{4a}$, $OC(O)N(R^{8a})_2$, y $N(R^{8a})_2$;

R^{2b} es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o R^{2a} y R^{2b} , tomados en combinación, forman un grupo oxo o imino;

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

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

R^{4b} se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo y $-(CH_2-CH_2-O-)_n-R^9$, en donde n es un entero de 1 a 500, 1,000, 15 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, ó 60,000, o es un promedio de una pluralidad de enteros que tienen un valor de 1 a 500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, ó 60,000;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo, y 20 R^{4b} ;

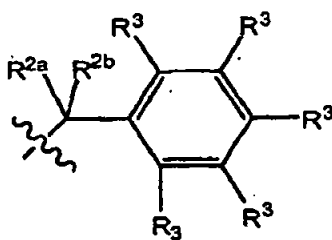
R^8 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, CN, NO_2 , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, y SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{8a} está ausente, o se selecciona a partir del grupo que 25 consiste en H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3

a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con J, y R^{4b} , o dos residuos R^{8a} , tomados en combinación, pueden formar un anillo saturado, insaturado, o aromático que tiene de 3 a 7 átomos del anillo, cuyo anillo puede estar sustituido de 0 a 4 veces; y

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo, y $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$.

Ciertos compuestos de la Fórmula VI incluyen los compuestos en donde R^2 es un residuo de la Fórmula:



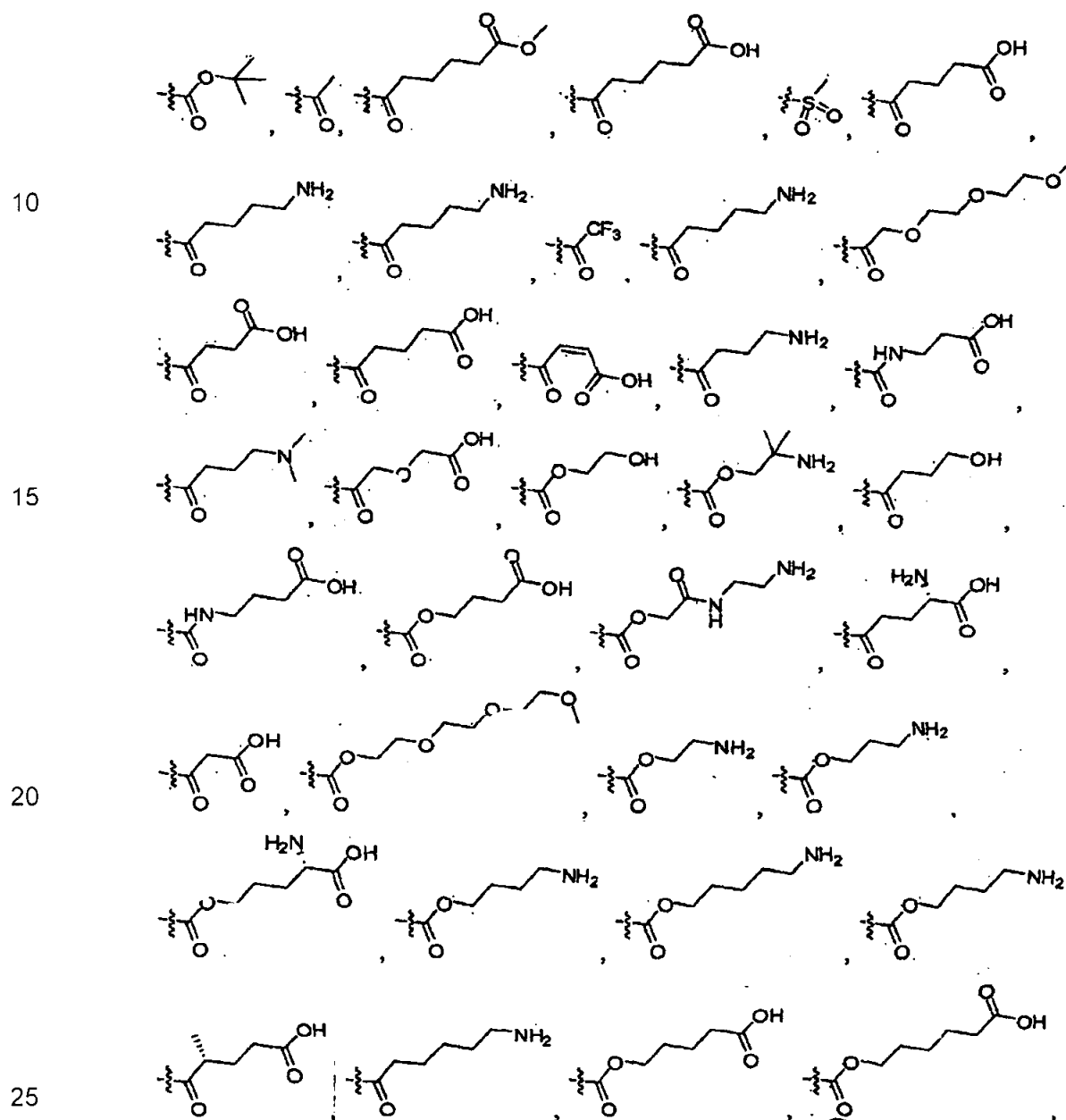
R^{2a} se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, OH, OR^{4a} , $\text{OC(O)}\text{R}^{4a}$, $\text{OC(O)}\text{N(R}^{8a})_2$, y $\text{N(R}^{8a})_2$; y

R^{2b} es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o R^{2a} y R^{2b} , tomados en combinación, forman un grupo oxo o imino.

Todavía otros compuestos de la Fórmula VI incluyen los compuestos en donde R^{2b} , R^{4b} , y R^5 son H, y R^{4a} es CH_3 . Algunos otros compuestos de la Fórmula VI incluyen los compuestos en donde R^{2b} , R^{4b} , y R^5 son H, R^{4a} es CH_3 , y R^{12} es $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$. Otros compuestos de la Fórmula VI incluyen los compuestos en donde R^{2a} es OH u OAc, y R^{2b} es H. Todavía otros compuestos de la Fórmula VI incluyen los compuestos en donde A es C(O) , C(O)O , ó C(O)NH ;

G es cicloalquilo de 4 a 7 átomos de carbono; Q está ausente; y J es CO_2H ó CO_2 -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Otros compuestos de la Fórmula VI incluyen los compuestos en donde R^1 es $\text{N}(\text{R}^1)\text{-A-G-Q-J}$, R^1 es H, A-G-Q-J forman juntos H, o
5 forman juntos un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que consiste en:



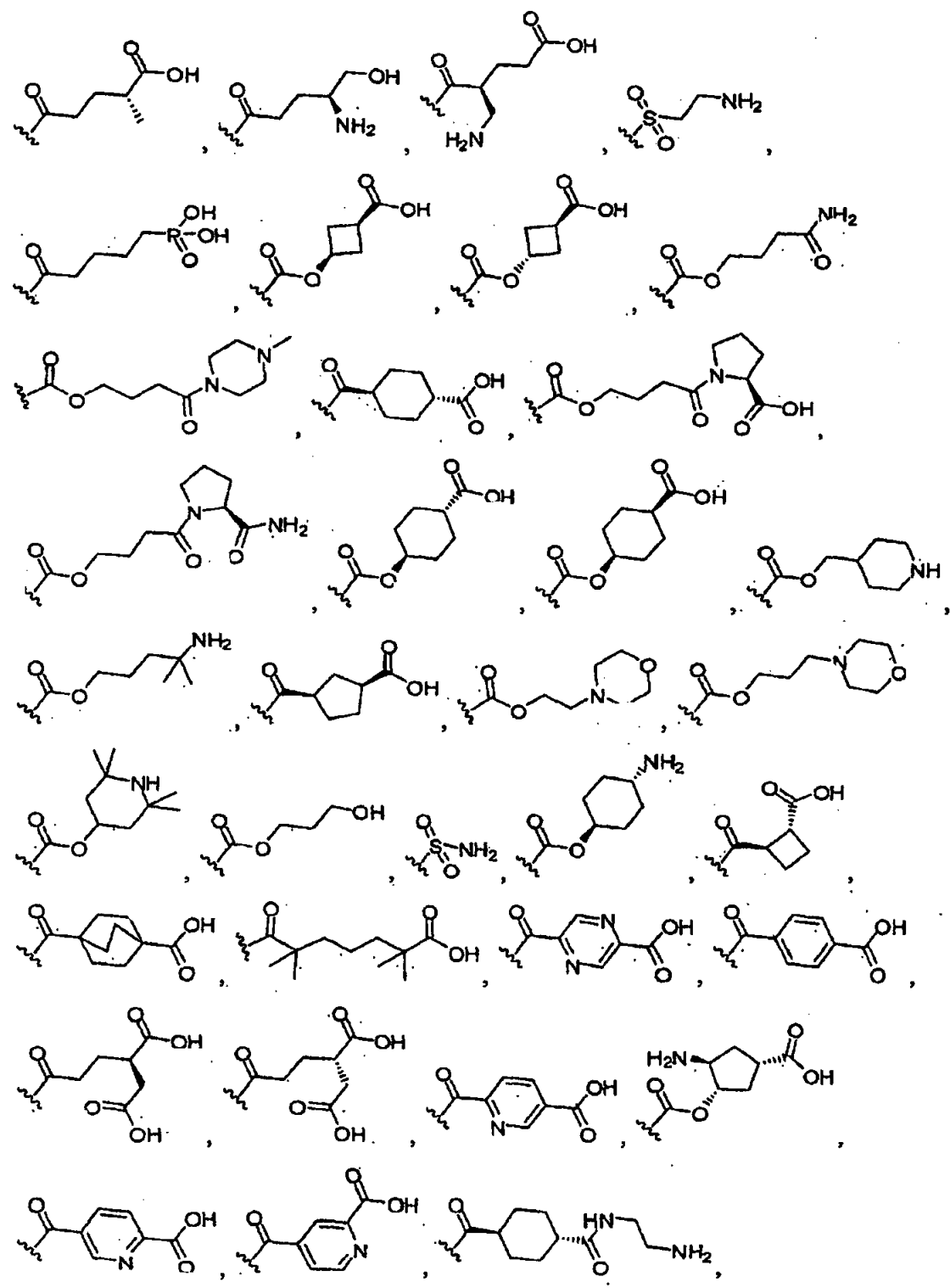
5

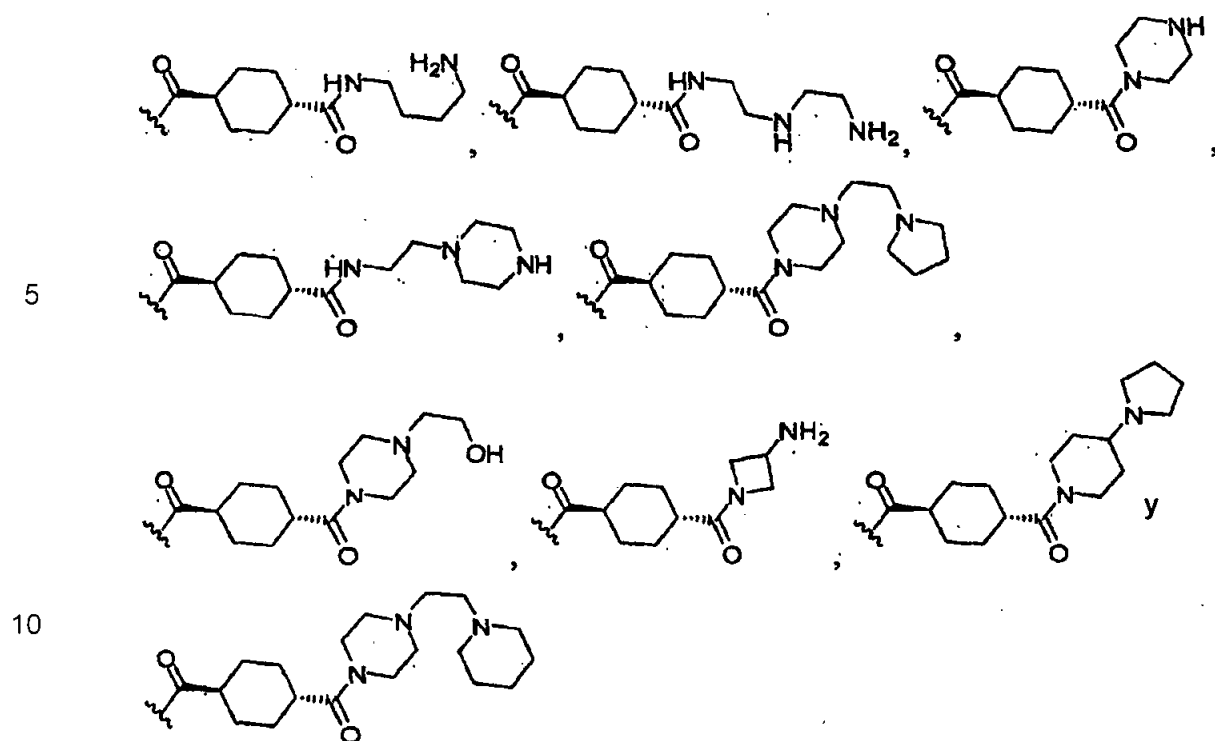
10

15

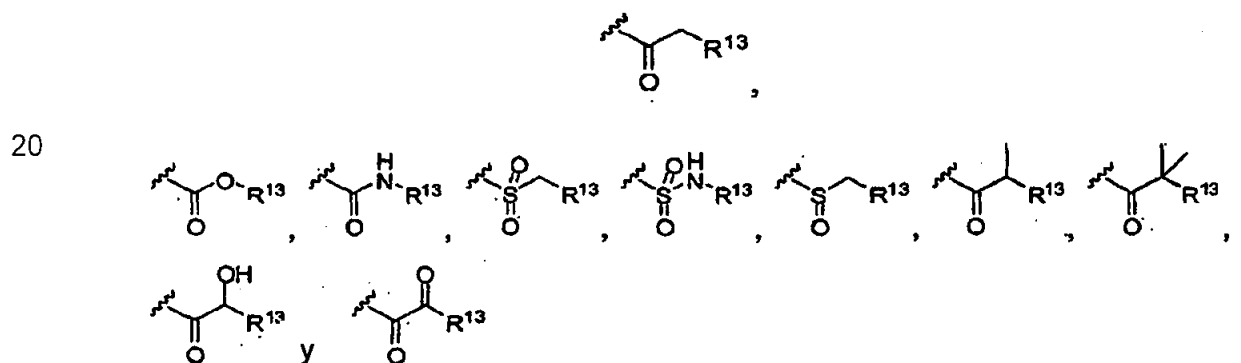
20

25



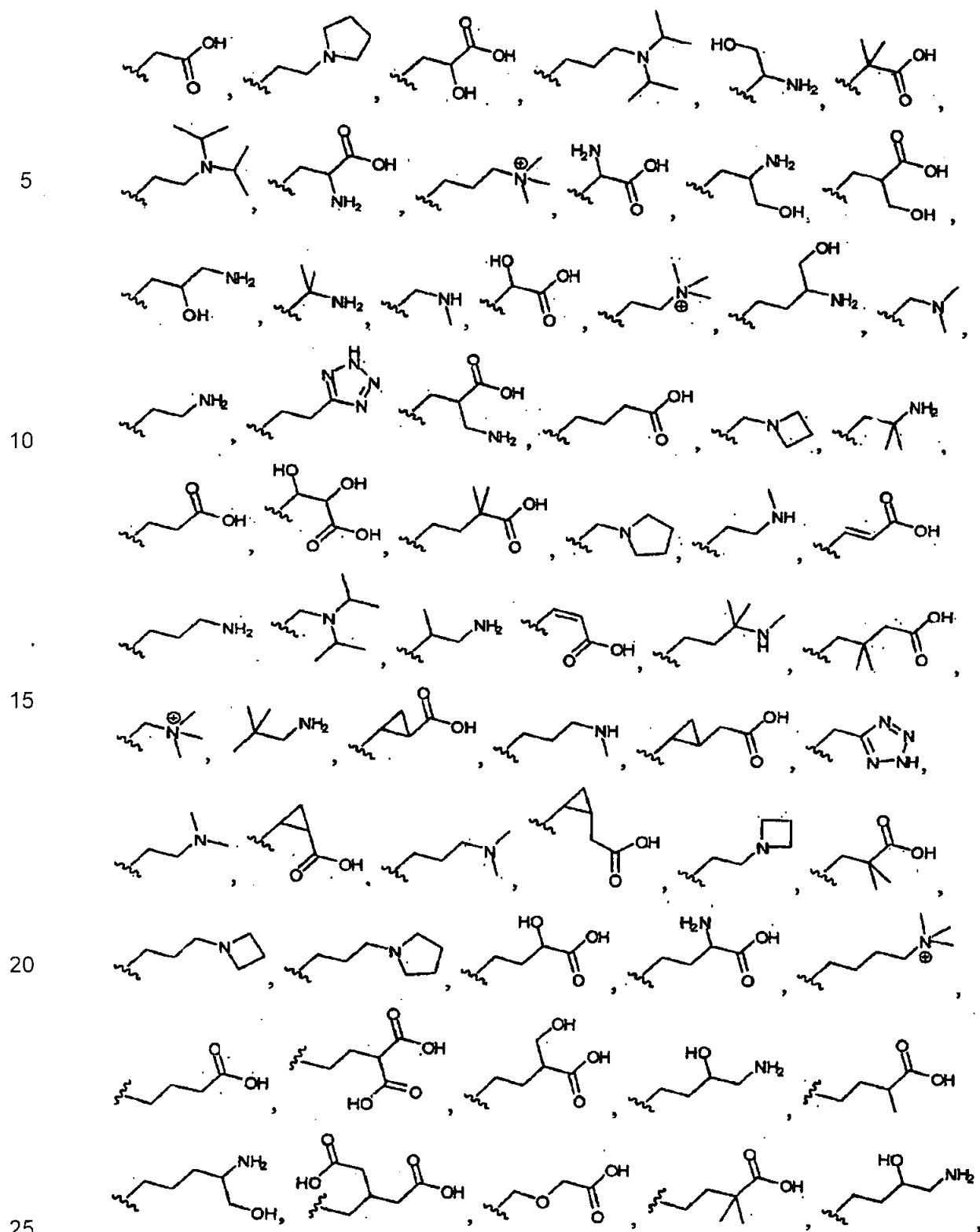


Todavía otros compuestos de la Fórmula VI incluyen los
 15 compuestos en donde R es N(R¹)-A-G-Q-J, R¹ es H, y A-G-Q-J
 forman juntos un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que
 consiste en:

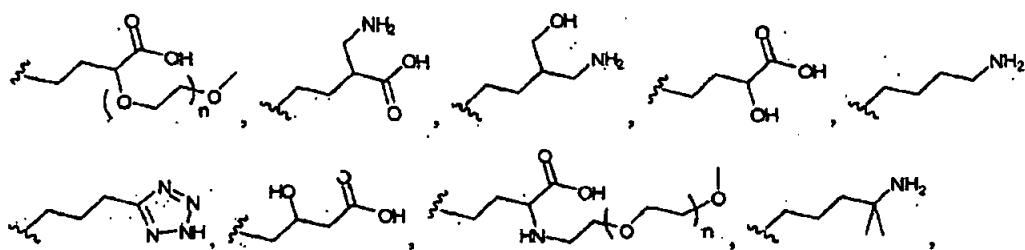


en donde R¹³ se selecciona a partir del grupo que consiste en
 25 hidrógeno, hidroximetilo, y aminometilo, o a partir del grupo que

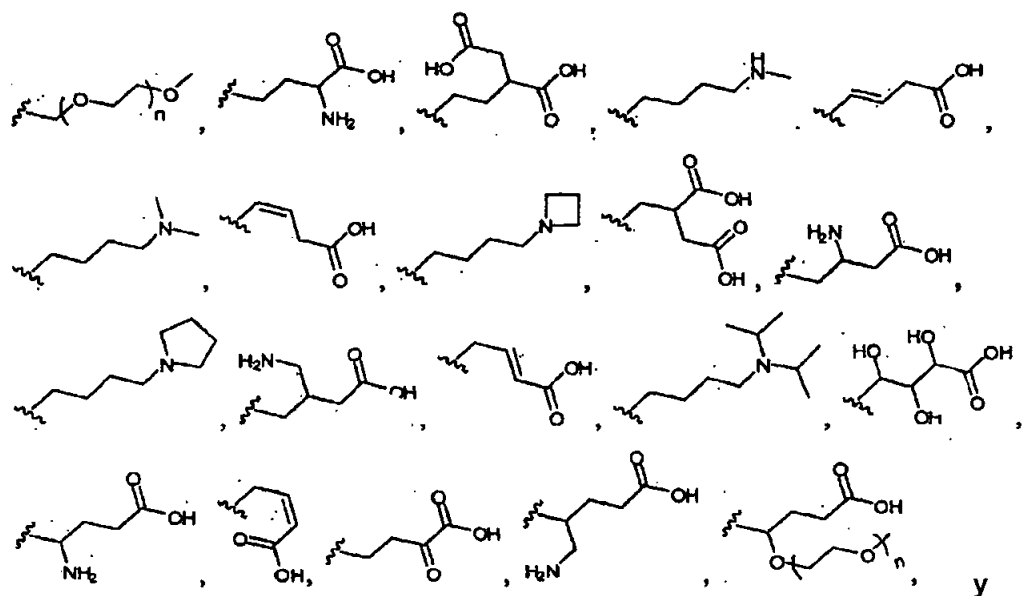
consiste en:



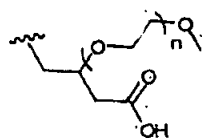
5



10



15

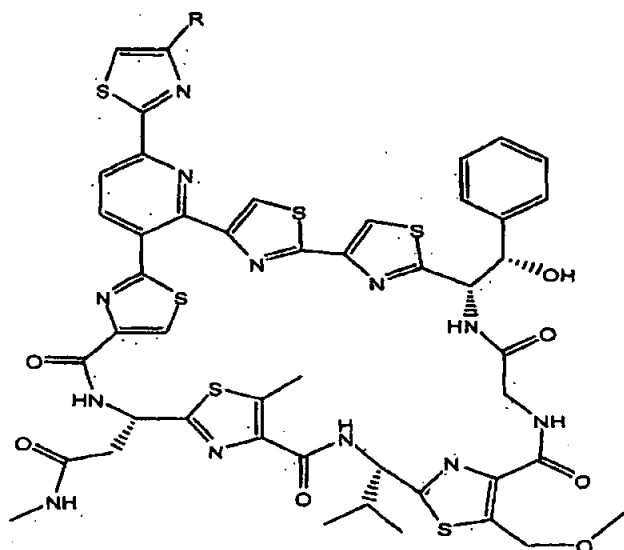


; y

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

Ciertos compuestos preferidos de la Fórmula VI incluyen, pero no se limitan a, los compuestos de la Fórmula VII:

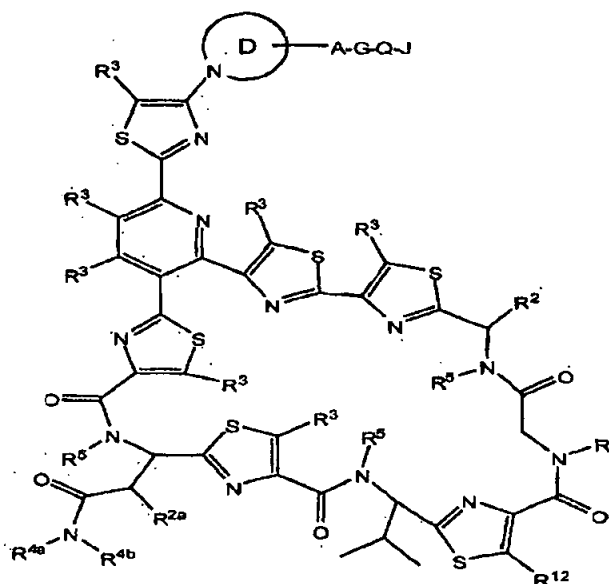
25



VII.

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En todavía otro aspecto, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula VIII:



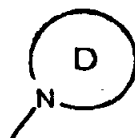
VIII.

y sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros,

atropisómeros, o racematos de los mismos, incluyendo el N-óxido de piridina de los mismos;

en donde:

5



es un anillo de heteroarilo de 4 a 7 miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales del anillo, que está sustituido con un residuo de -AG-Q-J, y con de 0 a 4 sustituyentes adicionales;

10

A es un enlace, o se selecciona a partir del grupo que consiste en -C(O)-, -C(O)C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^{8a})-, -S(O)₂-, -S(O)-, -S(O)₂N(R^{8a})-, -S(O)N(R^{8a})-, -C(=NR⁸)N(R^{8a})-, -C(=NR⁸)N(R^{8a})C(O)-, -C(=NR⁸)-, -C=C-C(O)-, -C=C-C(O)O-, -C=C-C(O)N(R^{8a})-;

15

G está ausente, se selecciona a partir del grupo que consiste en $-[C(R^a)(R^b)]_x-$, $-[C(R^a)(R^b)]_x-C(R^a)=C(R^a)-[C(R^a)(R^b)]_y-$, $-[C(R^a)(R^b)]_x-O-[C(R^a)(R^b)]_y$, y $-[C(R^a)(R^b)]_x-N(R^{8a})-[C(R^a)(R^b)]_y-$, o se selecciona a partir del grupo que consiste en -(cicloalquilo)-, -(heterociclo)-, -(arilo)-, y (heteroarilo)-, cada uno de los cuales tiene de 0 a 4 sustituyentes;

20

Q está ausente, se selecciona a partir del grupo que consiste en -C(O)-[C(R^a)(R^b)]_x-, -C(O)-[C(R^a)(R^b)]_x-C(R^a)=C(R^a)-[C(R^a)(R^b)]_y-, -C(O)-[C(R^a)(R^b)]_x-O-[C(R^a)(R^b)]_y-, y -C(O)-{N(R^{8a})-[C(R^a)(R^b)]_y}_p-, o se selecciona a partir del grupo que consiste en -(cicloalquilo)-, -(heterociclo)-, -(arilo)-, -(heteroarilo)-, -C(O)-(cicloalquilo)-, -C(O)-(heterociclo)-, -C(O)-(arilo)-, y -C(O)-(heteroarilo)-, cada uno de los

25

cuales tiene de 0 a 4 sustituyentes;

J se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amonio, $N(R^{8a})C(O)$ -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO_2H , $C(=O)N(R^{8a})_2$, CH_2CO_2H , $CH_2C(=O)N(R^{8a})_2$, CO_2 -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)$ -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $P(O)(OH)_2$, $P(O)(O$ -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) $_2$, alquilenos de 0 a 4 átomos de carbono-(cicloalquilo), y alquilenos de 0 a 4 átomos de carbono-(heterociclo), cuyo heterociclo puede estar sustituido de 0 a 4 veces;

R^a se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo, F, CO_2H , CO_2 -alquilo, $-N(R^1)_2$, $-OR^1$, $-(CH_2)_{0-4}$ -J, y $-R^{4b}$;

R^b se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo, y F;

p es de 0, 1, 2, ó 3;

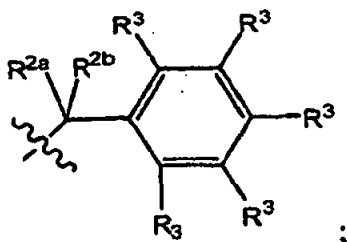
x e y se seleccionan cada uno independientemente en cada presentación, a partir de los enteros de 0 a 10;

R^1 se selecciona independientemente en cada presentación a partir de -H, alquilo sustituido con J, y $-R^{4b}$;

R^2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, aril-alquilo

de 0 a 4 átomos de carbono, o un residuo de la Fórmula:

5



R^{2a} se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, OH, OR^{4a} , $OC(O)R^{4a}$, $OC(O)N(R^{8a})_2$, y $N(R^{8a})_2$;

10 R^{2b} es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o R^{2a} y R^{2b} , tomados en combinación, forman un grupo oxo o imino;

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

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

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

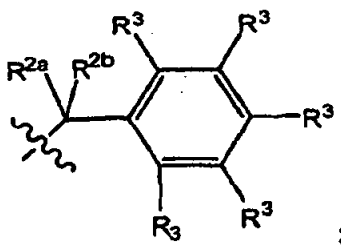
20 R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo, y R^{4b} ;

25 R^8 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, CN, NO_2 , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, y SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{8a} está ausente, o se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con J, y R^{4b} , o dos residuos R^{8a} , tomados en combinación, pueden formar un anillo saturado, insaturado, o aromático que tiene de 3 a 7 átomos del anillo, cuyo anillo puede estar sustituido de 0 a 4 veces; y

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

Ciertos compuestos de la Fórmula VI incluyen los compuestos en donde R^2 es un residuo de la Fórmula:



15

R^{2a} se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, OH, OR^{4a} , $OC(O)R^{4a}$, $OC(O)N(R^{8a})_2$, y $N(R^{8a})_2$; y

R^{2b} es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o R^{2a} y R^{2b} , tomados en combinación, forman un grupo oxo o imino.

Todavía otros compuestos de la Fórmula VIII incluyen los compuestos en donde R^{2b} , R^{4b} , y R^5 son H, y R^{4a} es CH_3 . Algunos otros compuestos de la Fórmula VIII incluyen los compuestos en donde R^{2b} , R^{4b} , y R^5 son H, R^{4a} es CH_3 , y R^{12} es CH_2-O-CH_3 . Otros compuestos de la Fórmula VIII incluyen los compuestos en donde R^{2a}

25

es OH u OAc, y R^{2b} es H. Todavía otros compuestos de la Fórmula VIII incluyen los compuestos en donde A es C(O), C(O)O, ó C(O)NH;

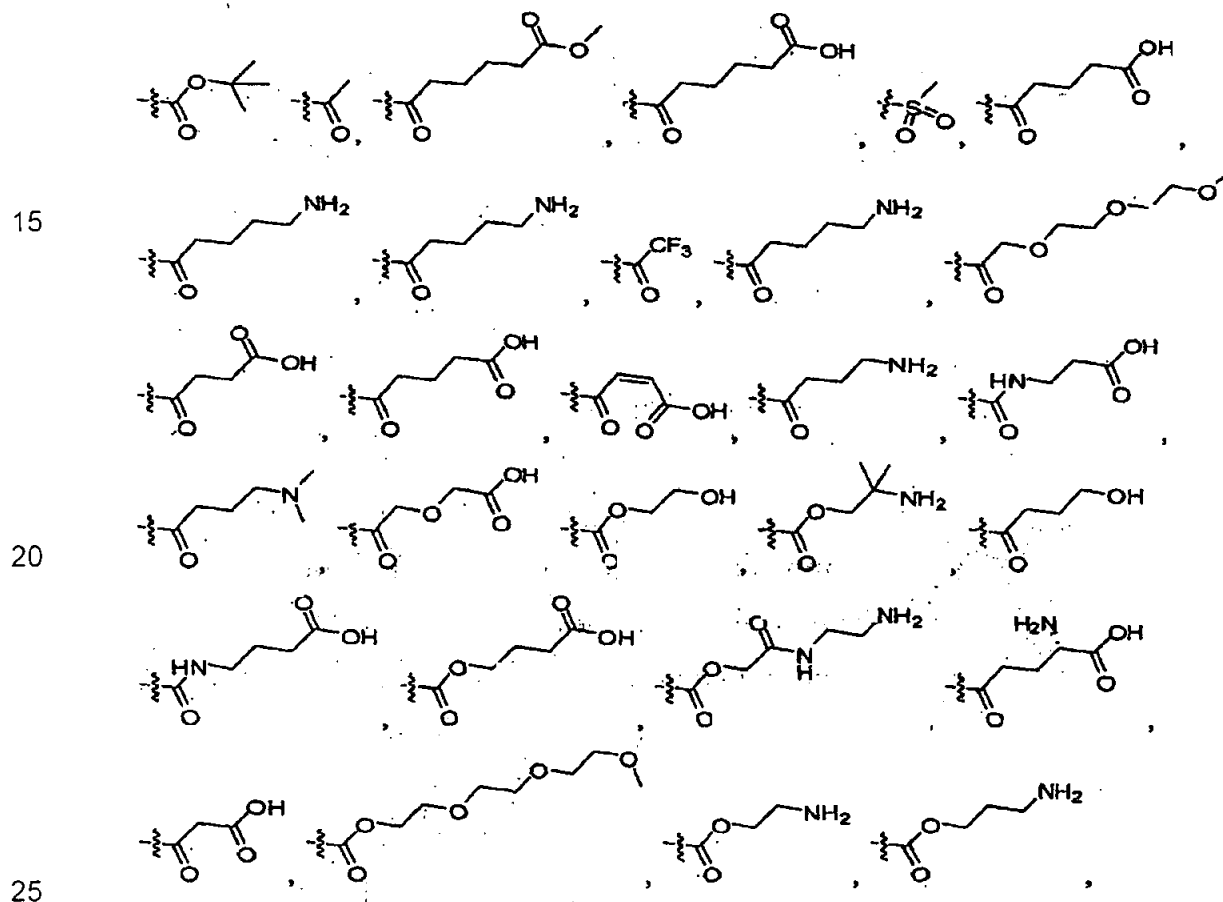
G es cicloalquilo de 4 a 7 átomos de carbono; Q está ausente; y J es CO₂H ó CO₂-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

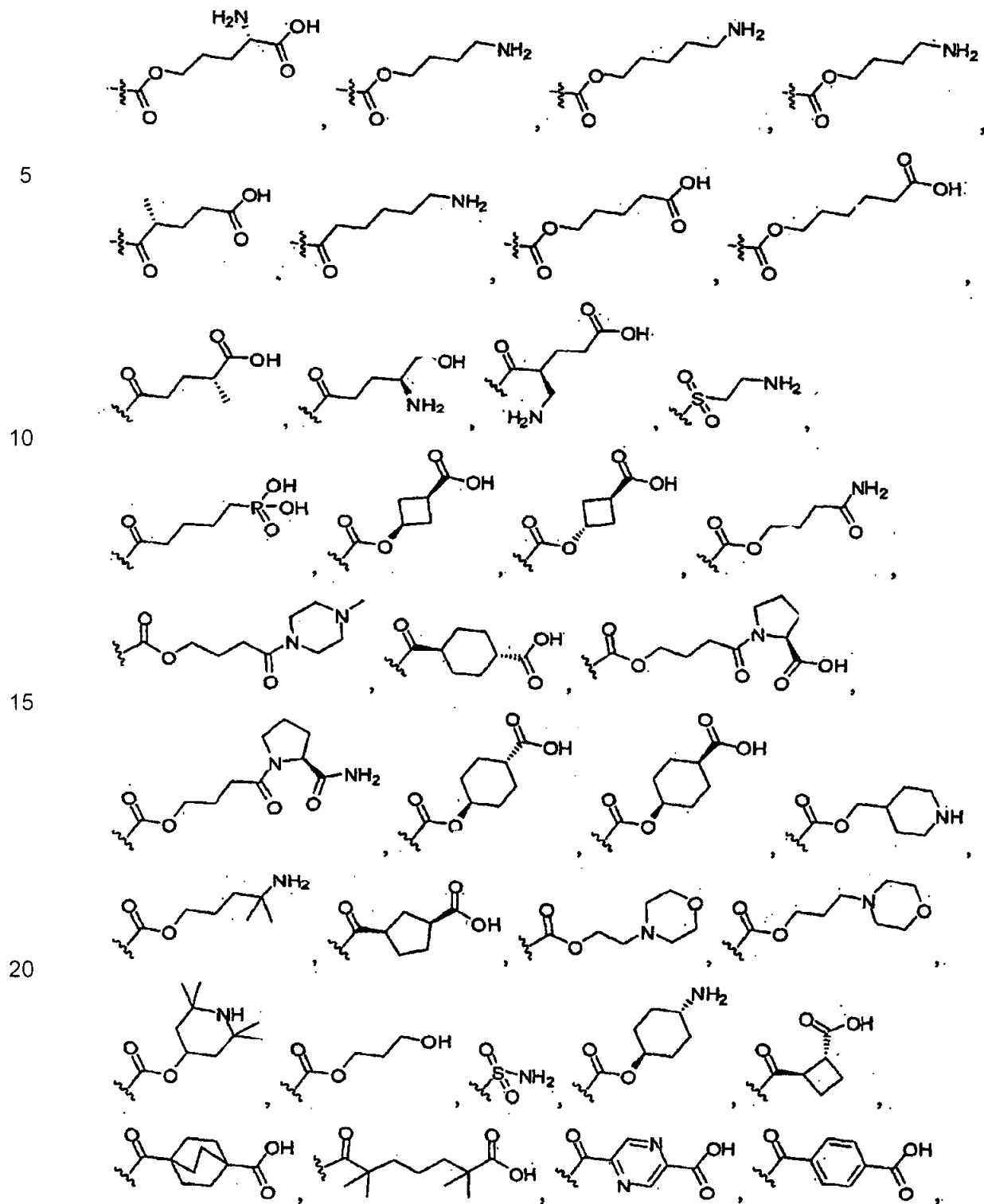
5 Todavía otros compuestos de la Fórmula VIII incluyen los compuestos en donde el residuo:

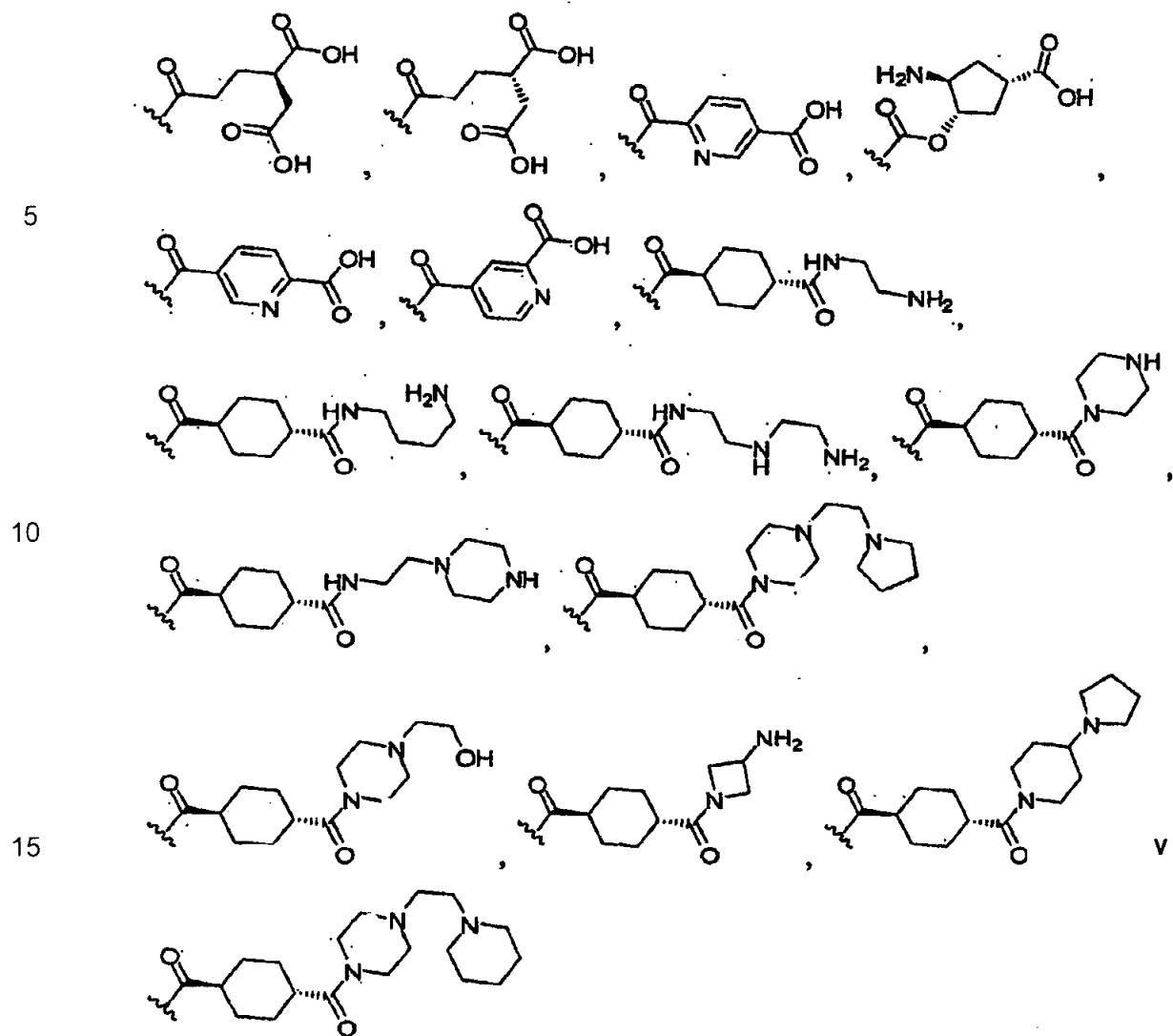


es un anillo de imidazolilo sustituido con A-G-Q-J; y

10 A-G-J forman juntos H, o forman juntos un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que consiste en:



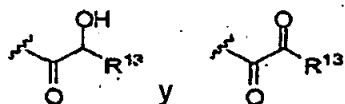
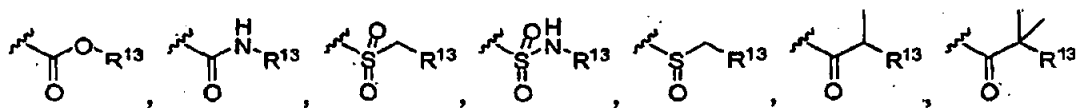




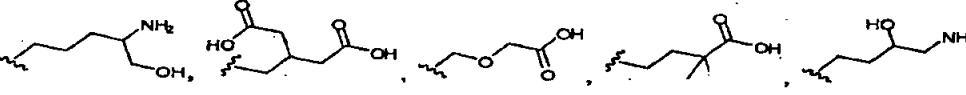
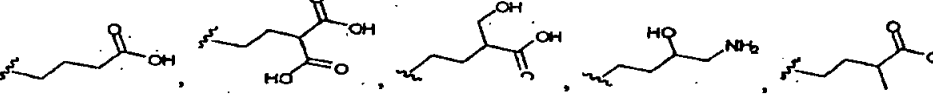
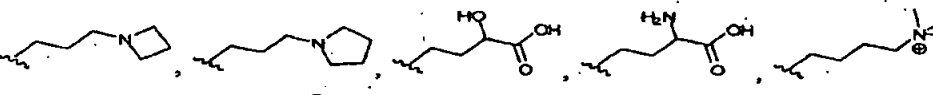
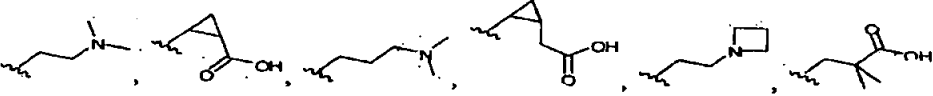
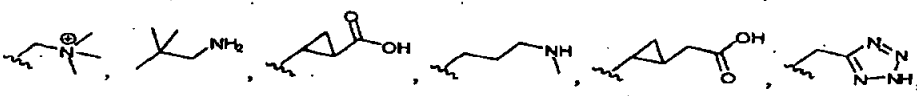
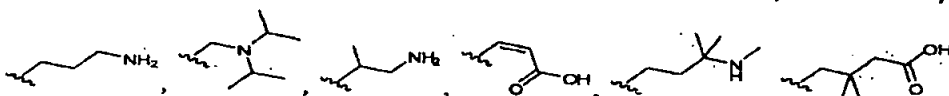
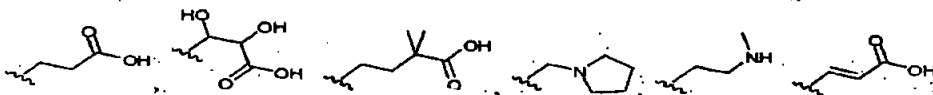
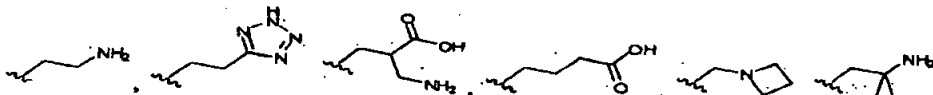
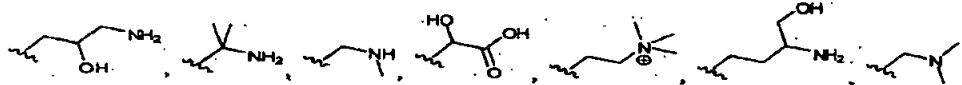
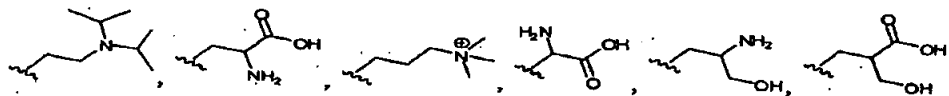
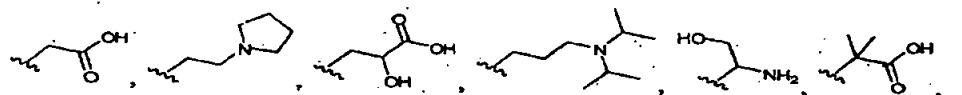
Todavía otros compuestos de la Fórmula VIII incluyen los
 20 compuestos en donde el residuo:



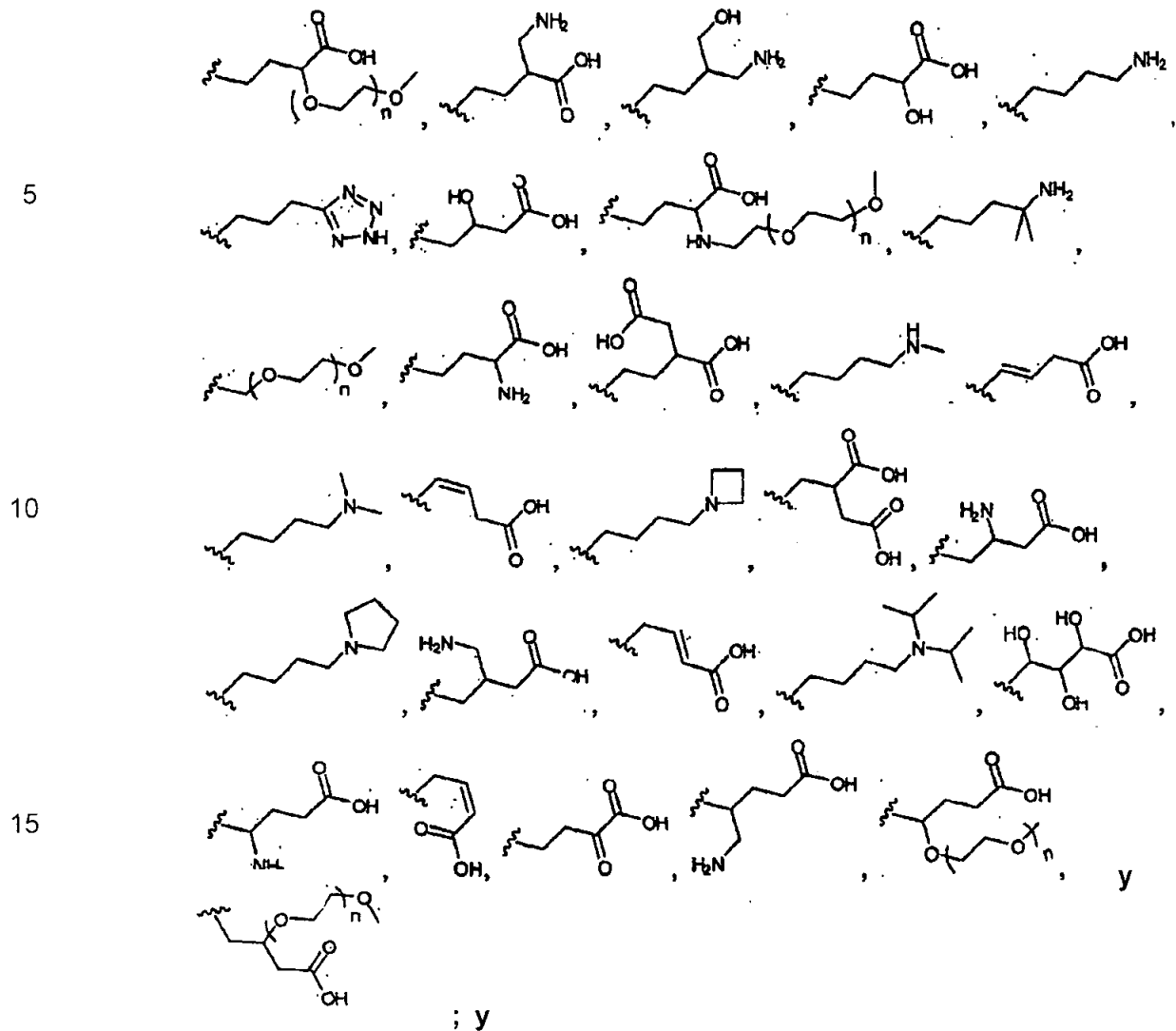
es un anillo de imidazolilo sustituido con A-G-Q-J; y A-G-J
 forman juntos un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que
 25 consiste en:



10

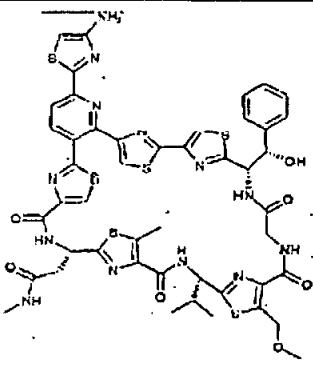
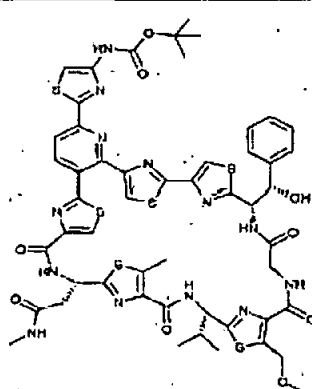
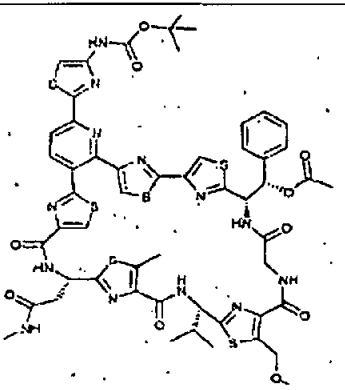
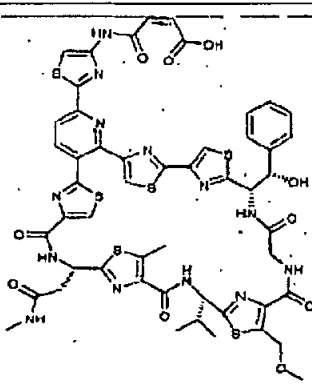
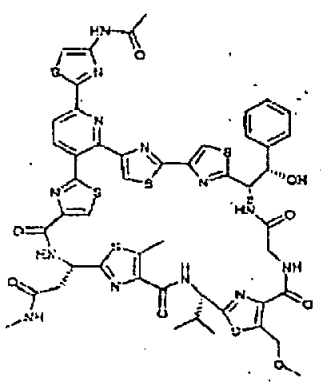
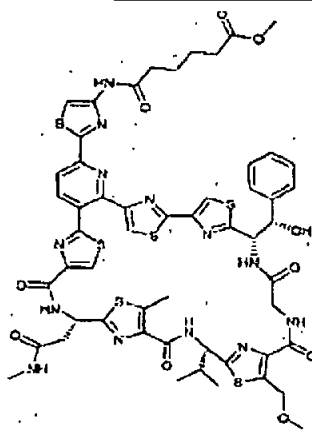


consiste en:



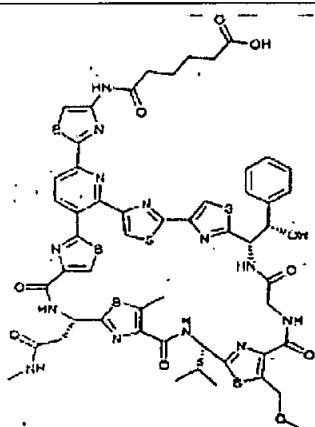
28

TABLA A

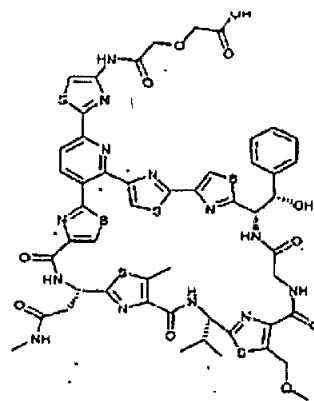
Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
1		2	
3		4	
5		6	

5

7

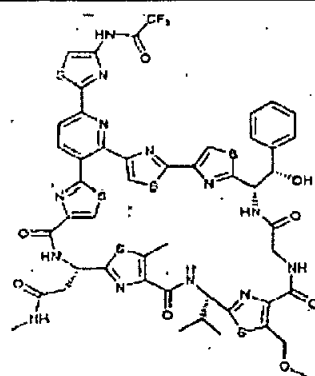


8

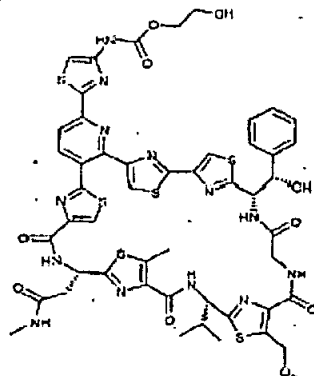


10

9

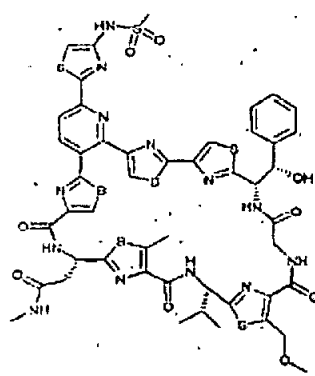


10

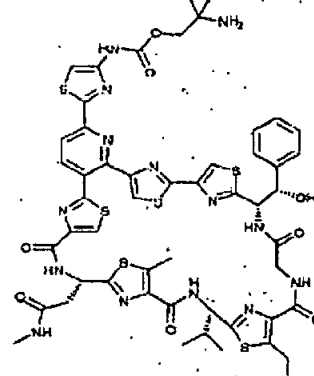


15

11

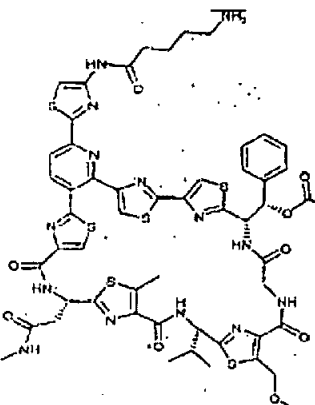


12

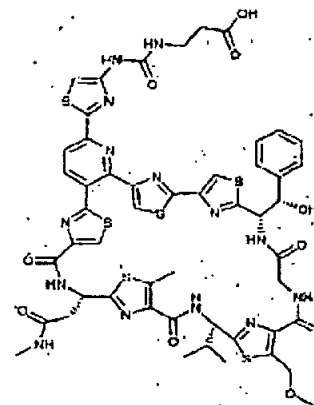


20

13



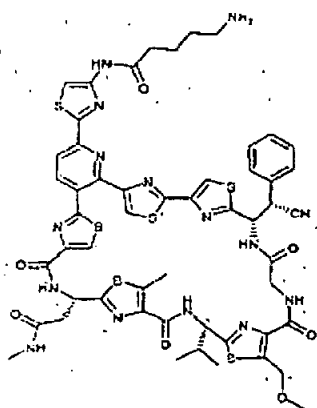
14



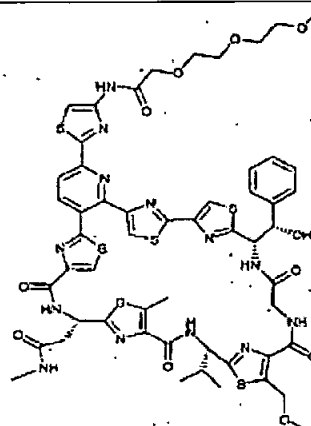
25

5

15

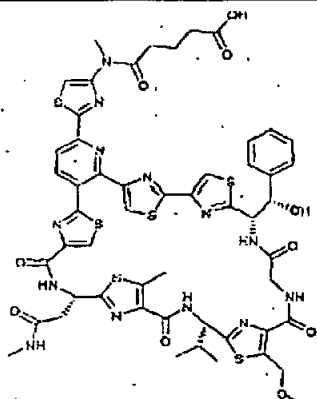


16

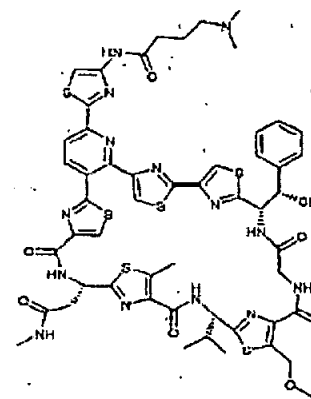


10

17

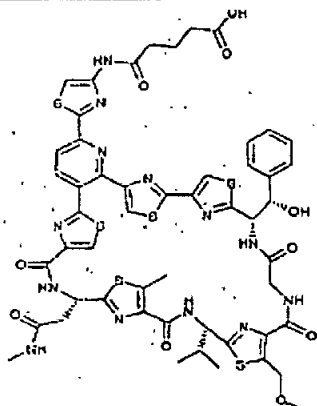


18

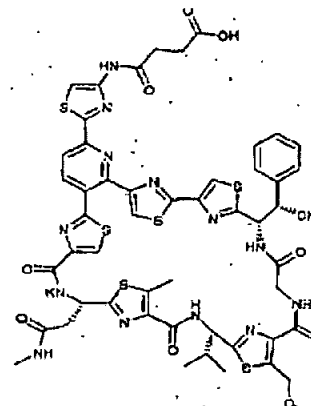


15

19

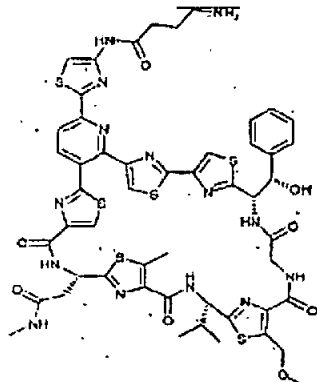


20

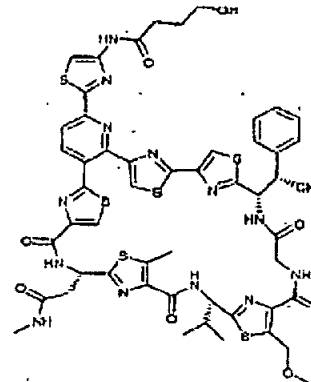


20

21



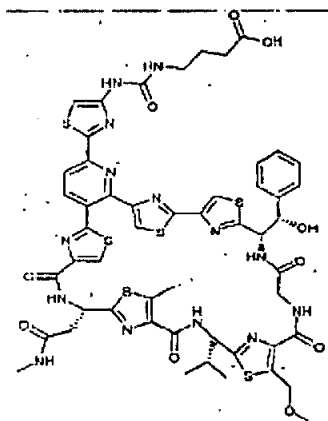
22



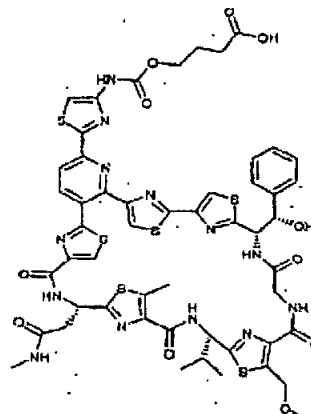
25

5

23

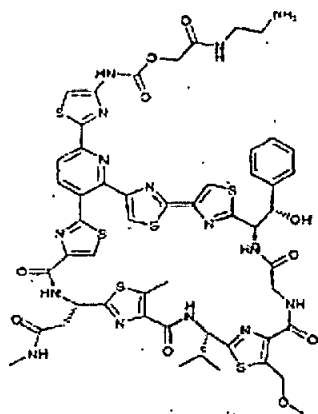


24

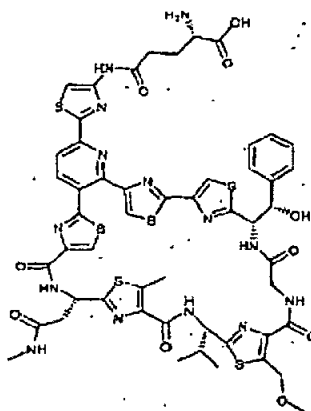


10

25



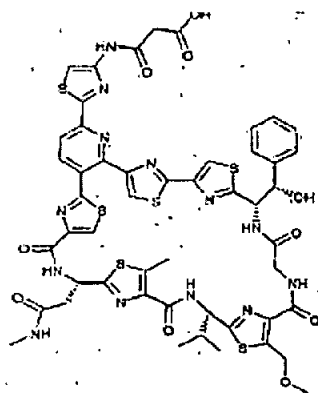
26



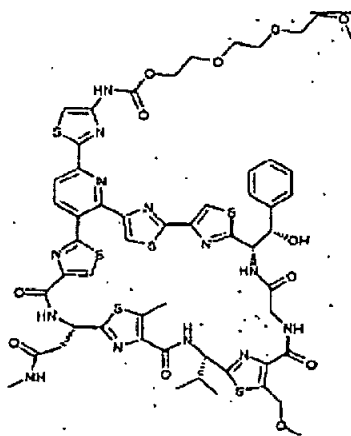
15

20

27



28



25

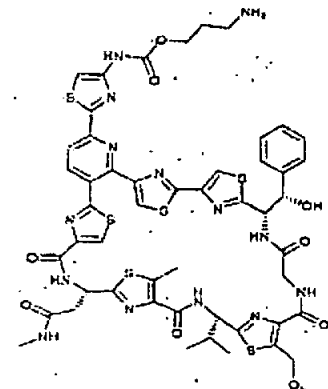
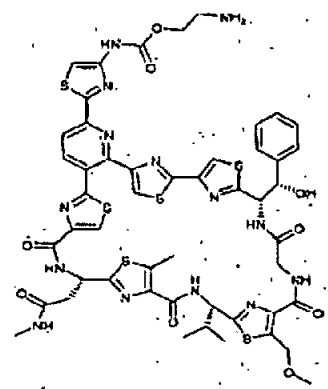
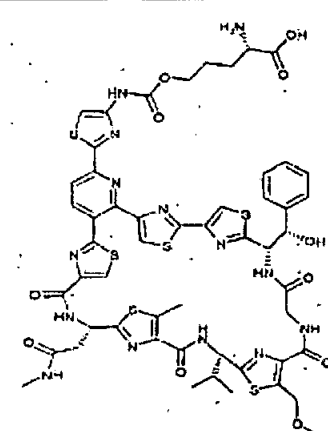
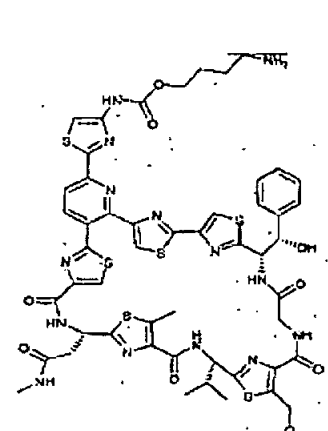
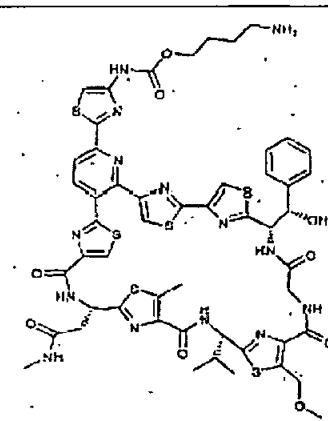
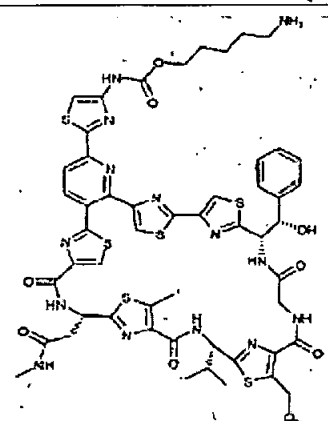
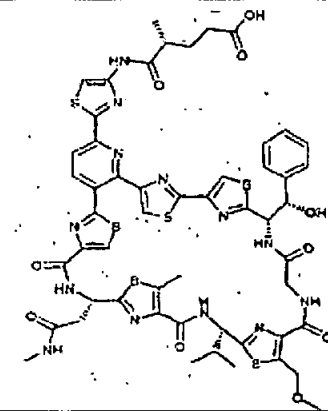
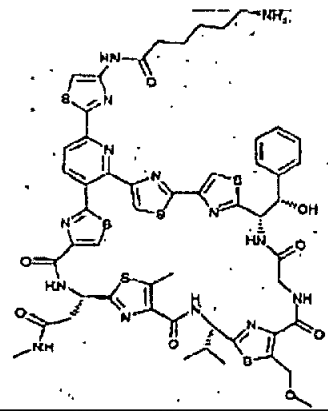
5

10

15

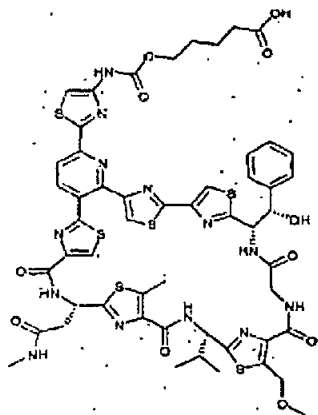
20

25

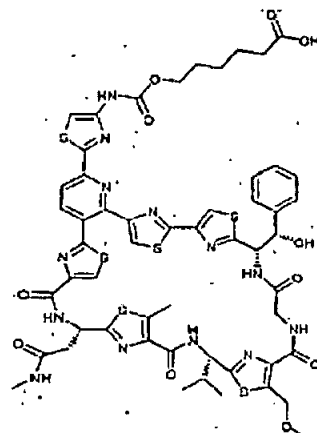
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

5

37

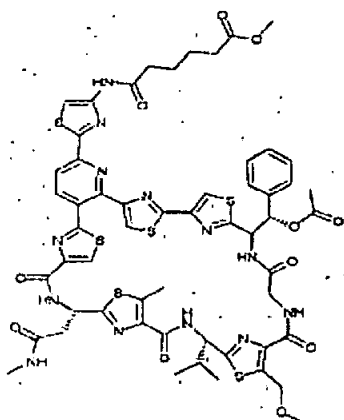


38

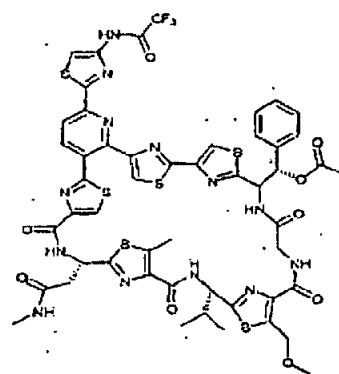


10

39



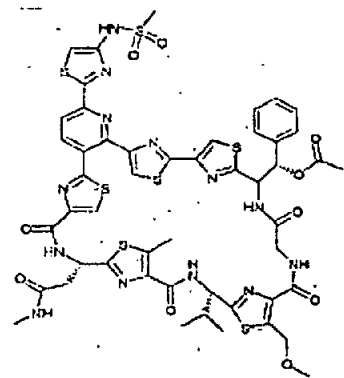
40



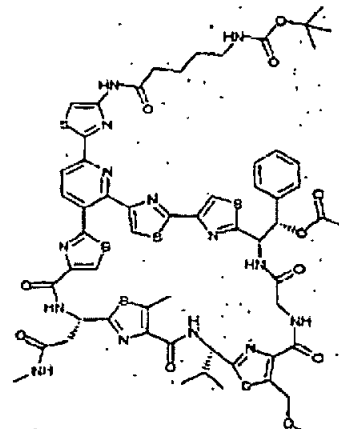
15

20

41



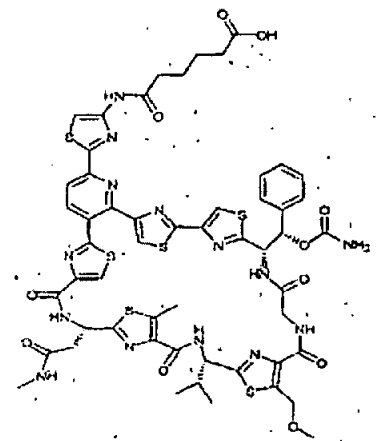
42



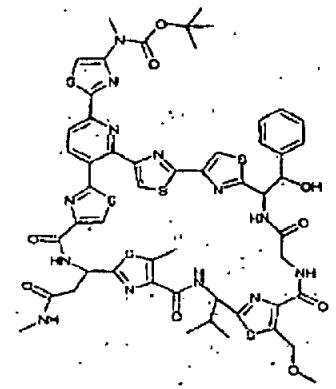
25

5

43

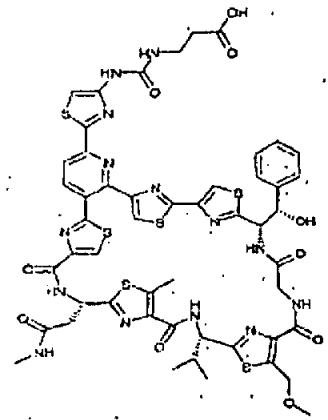


44

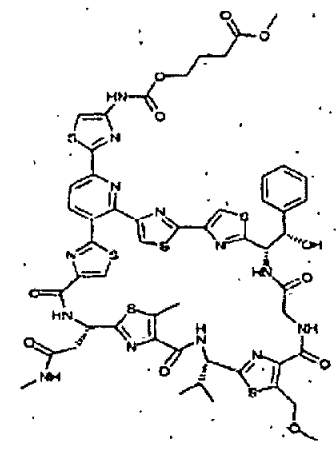


10

45



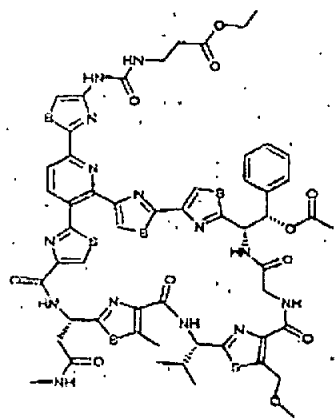
46



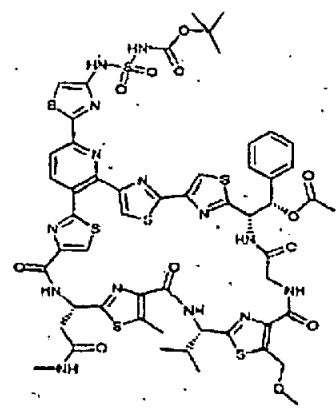
15

20

47



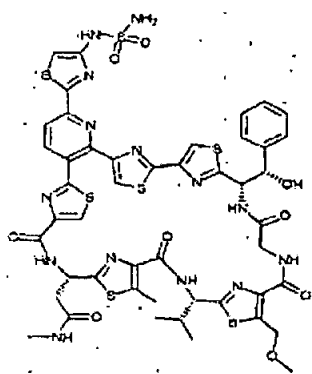
48



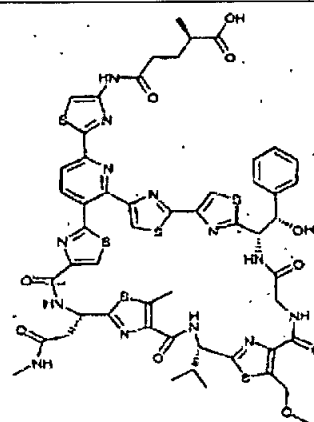
25

5

49

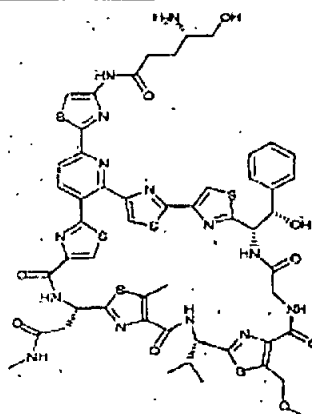


50

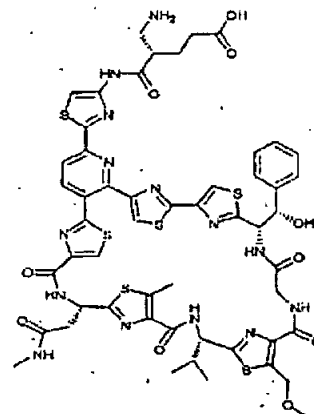


10

51

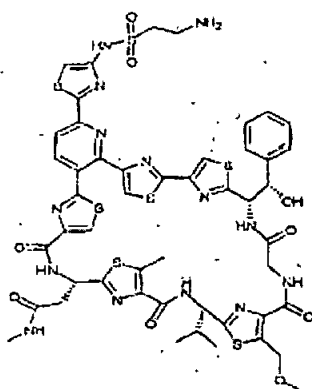


52

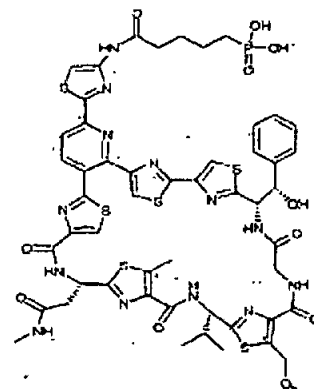


15

53

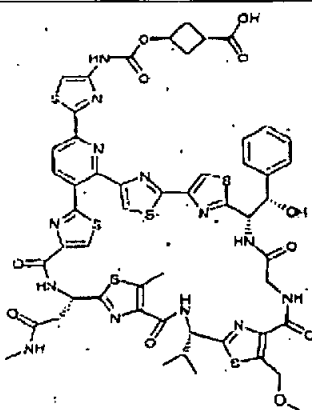


54

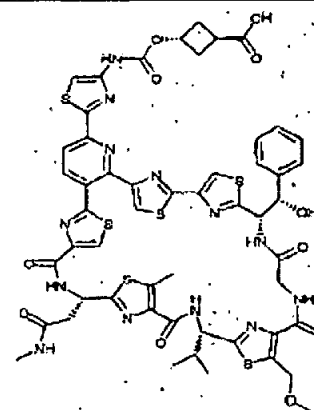


20

55



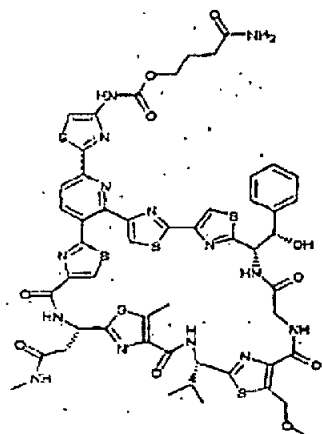
56



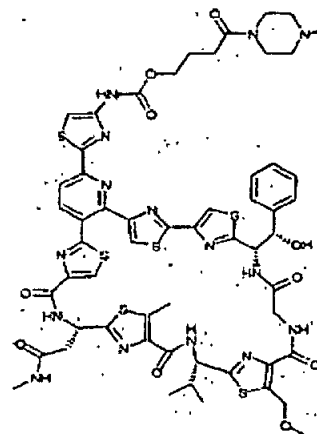
25

5

57

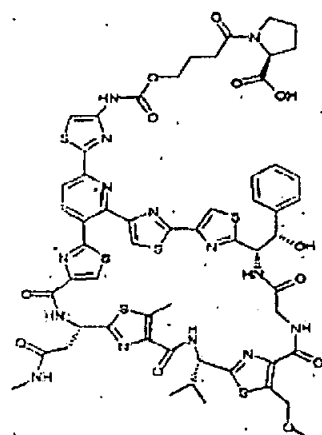


58

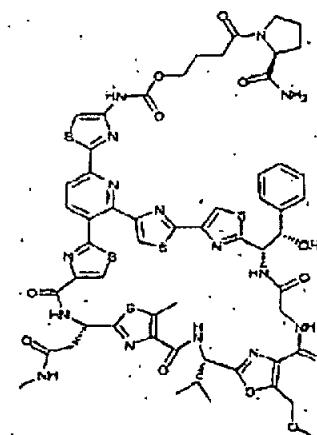


10

59



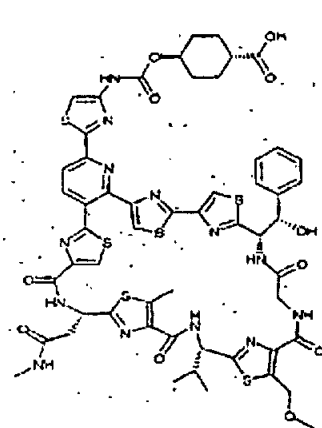
60



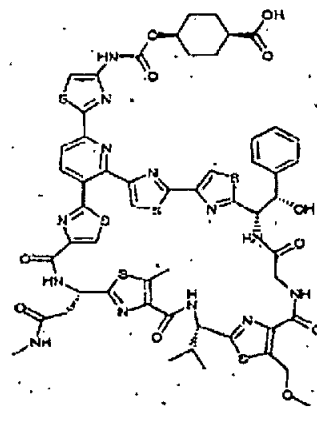
15

20

61



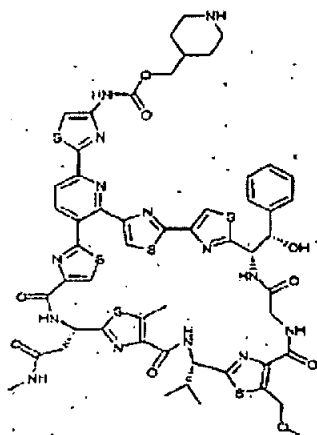
62



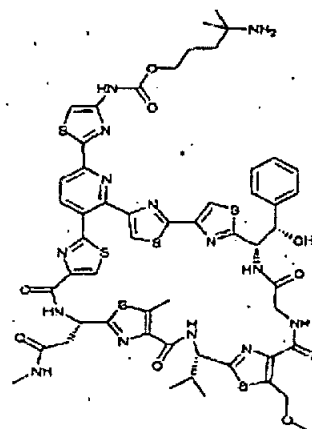
25

5

63

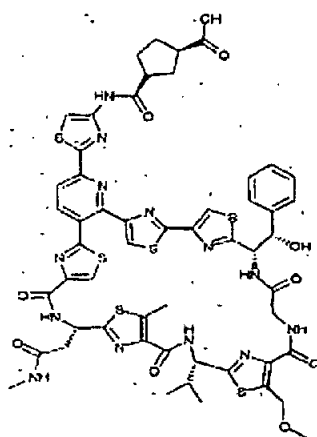


64

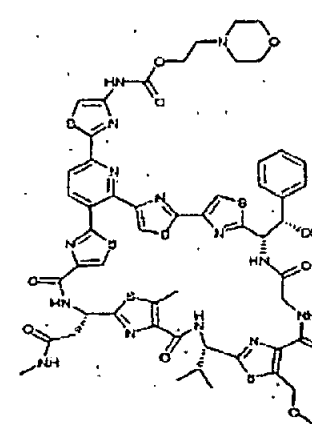


10

65



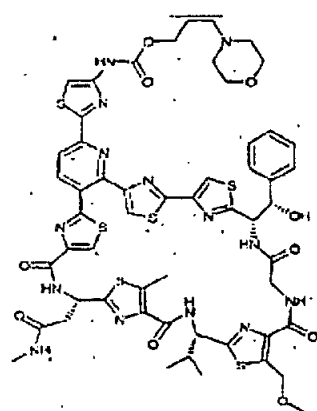
66



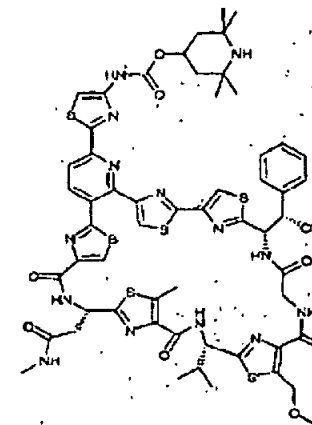
15

20

67



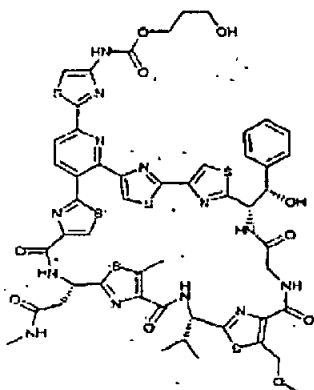
68



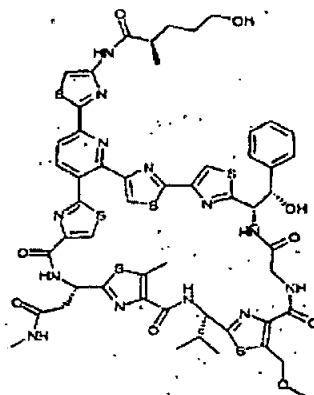
25

5

69

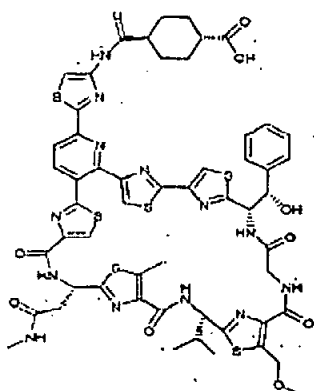


70

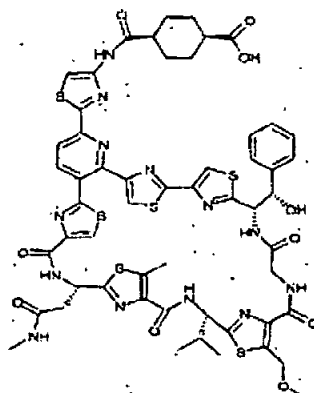


10

71



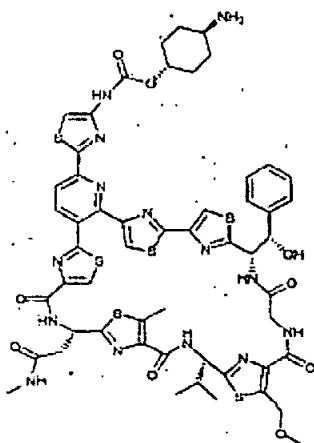
72



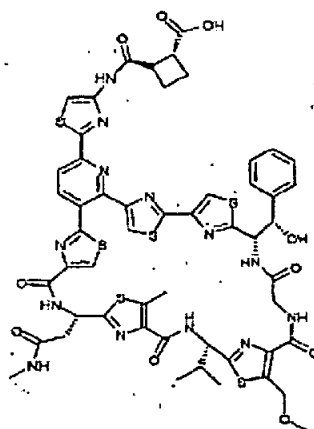
15

20

73



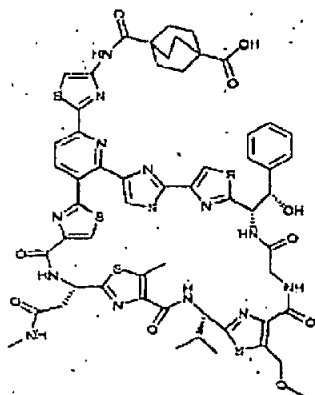
74



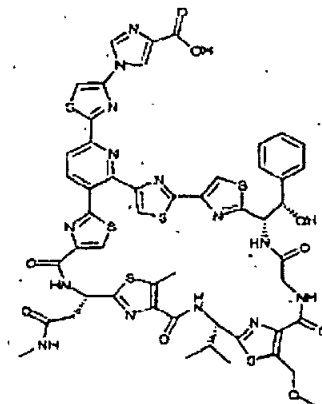
25

5

75

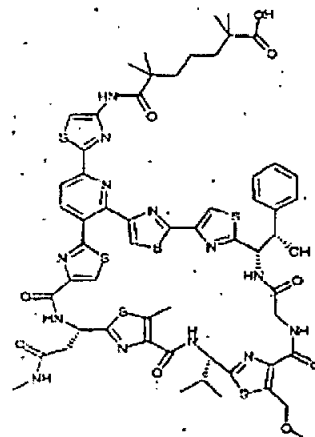


76

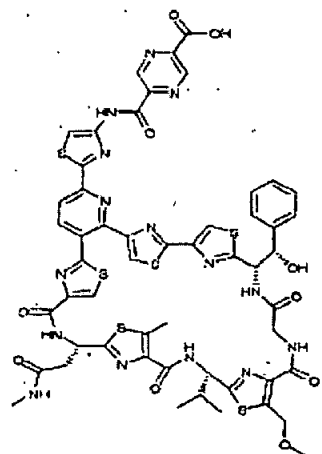


10

77



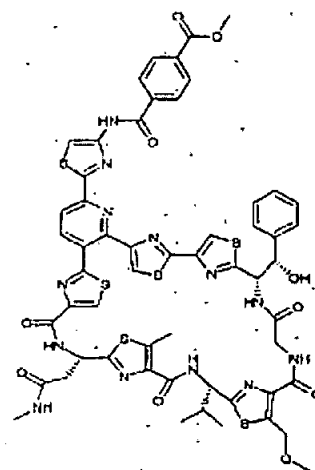
78



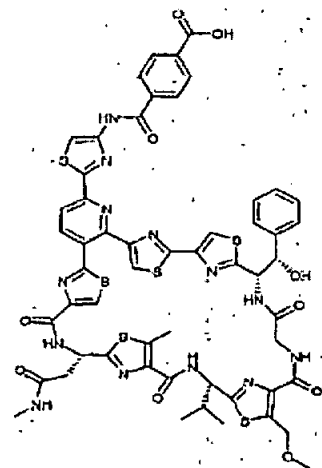
15

20

79



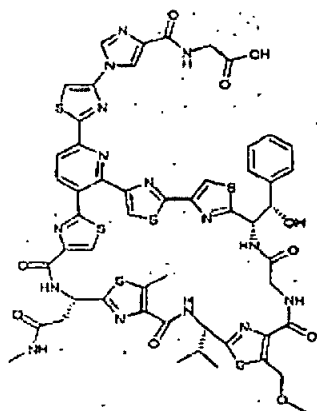
80



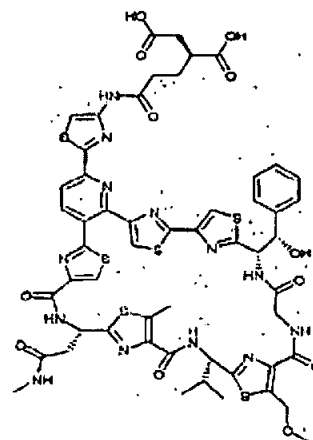
25

5

81

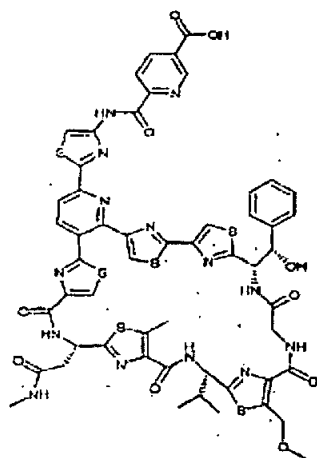


82

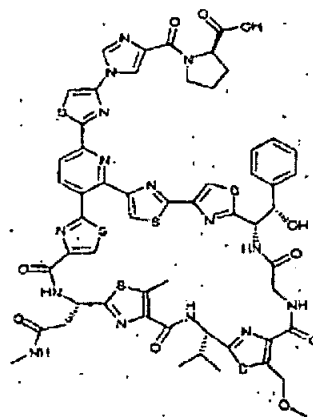


10

83



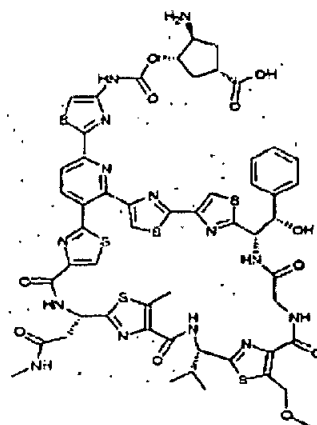
84



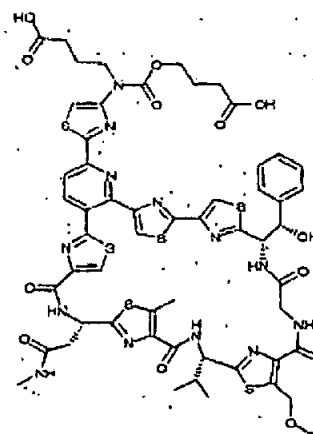
15

20

85



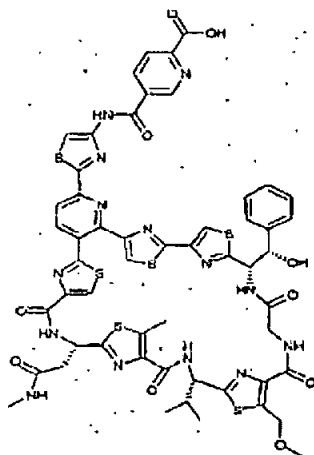
86



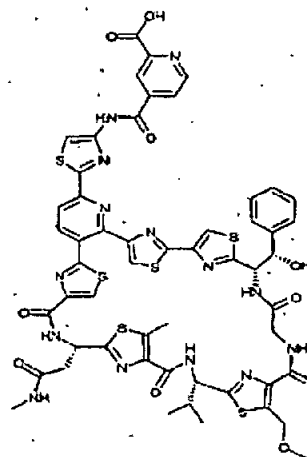
25

5

87

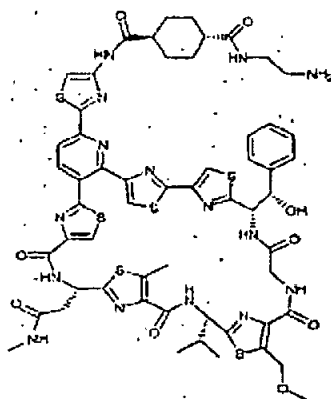


88

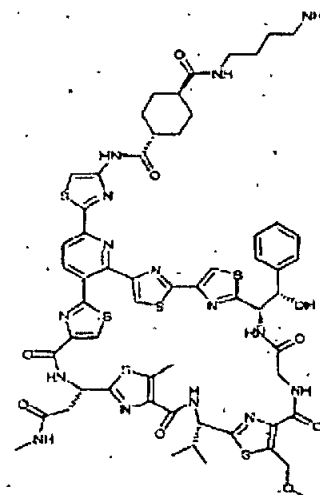


10

89



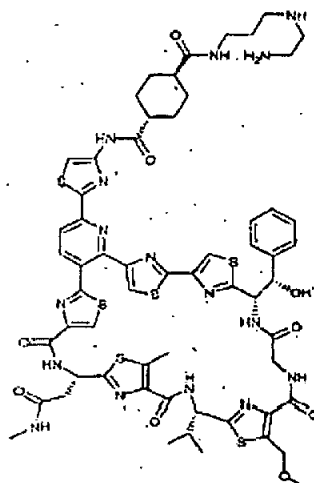
90



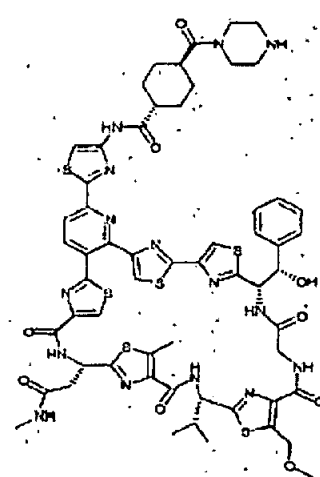
15

20

91



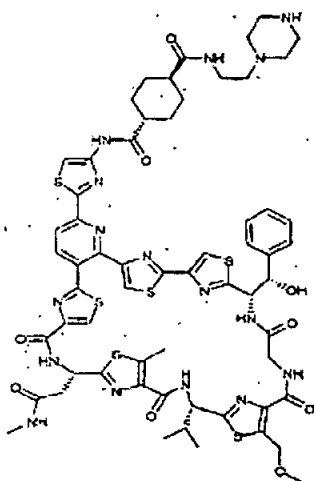
92



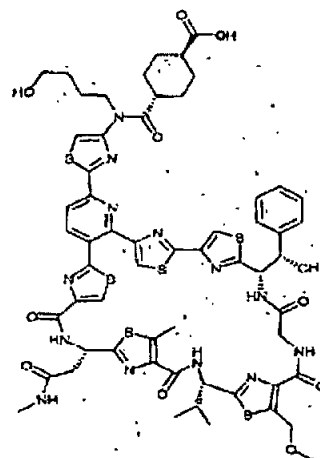
25

5

93

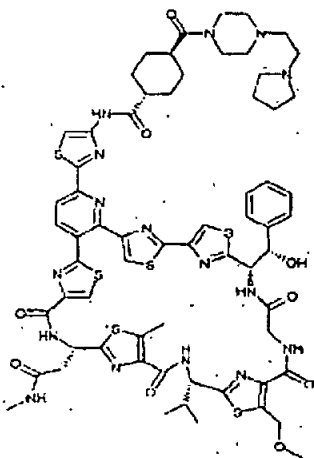


94

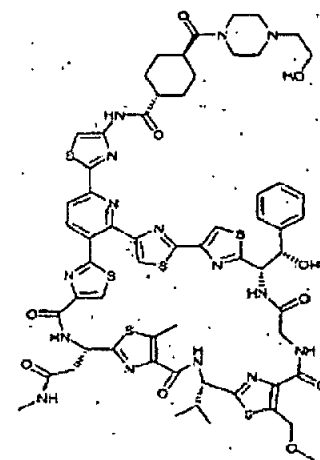


10

95

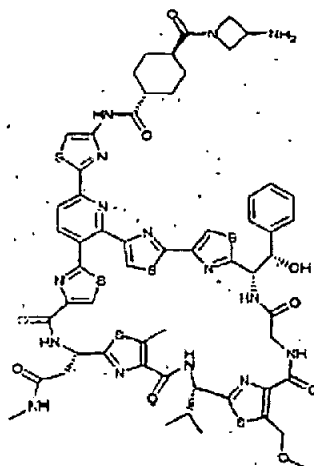


96

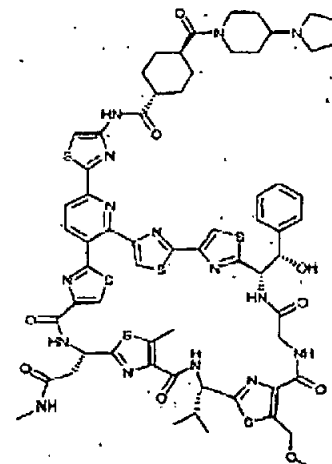


15

97



98



20

25

5

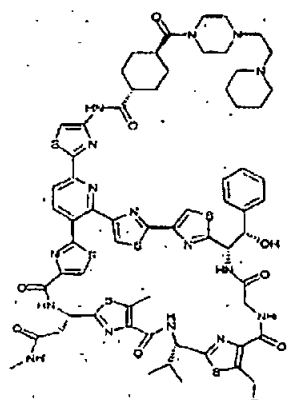
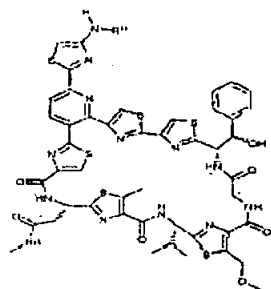
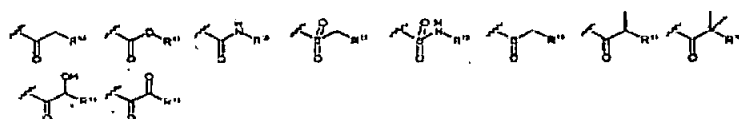
99		100	
----	---	-----	--

TABLA B

10

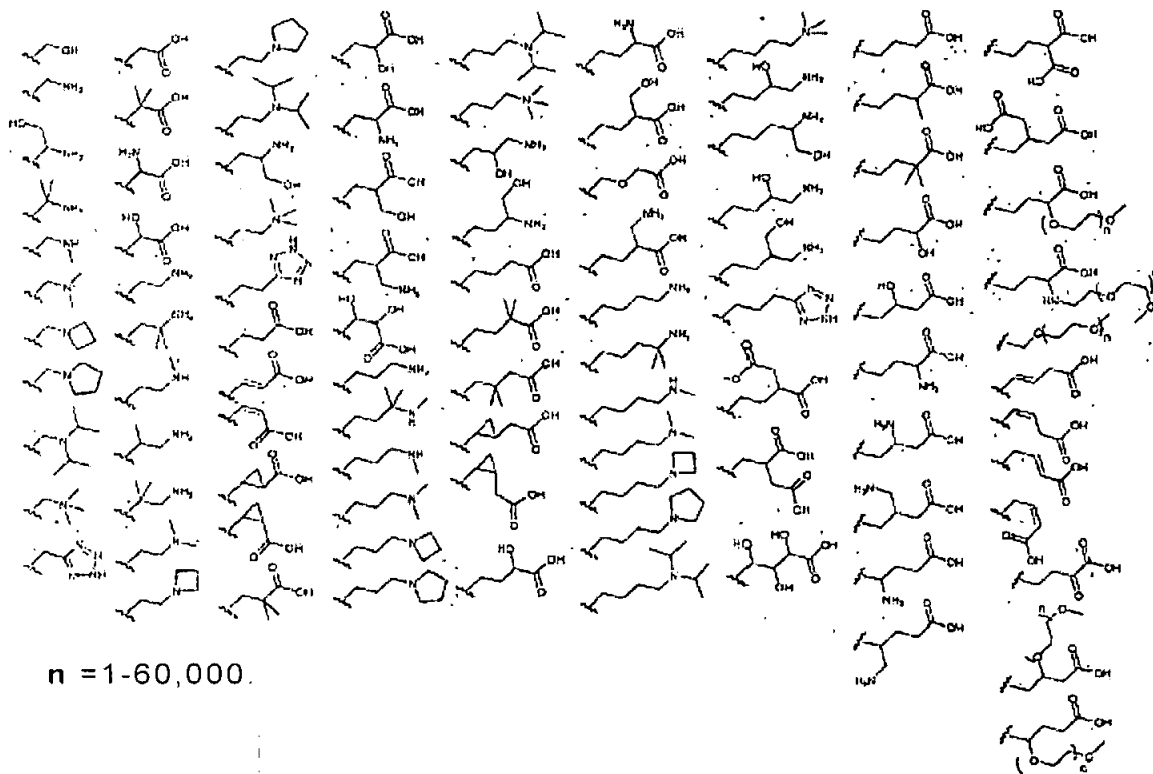


R^{1a} =



R¹³ =

15



n = 1-60,000.

25

En ciertas modalidades, el compuesto de la presente invención se caracteriza además como un modulador de EF-Tu, incluyendo un EF-Tu procariótico, y en especial incluyendo un EF-Tu bacteriano. En una modalidad preferida, el compuesto de la invención es un

5. inhibidor de EF-Tu.

Como se utiliza en la presente, el término "infecciones bacterianas" incluye, pero no se limita a, infecciones bacterianas que se presentan en mamíferos, peces, y aves, así como los trastornos relacionados con las infecciones bacterianas que se pueden tratar o

10 prevenir mediante la administración de antibióticos, tales como los compuestos de la presente invención. En adición al tratamiento de las infecciones causadas por las cepas resistentes a múltiples fármacos de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Enterococci*, los compuestos de la

15 presente invención son útiles en el tratamiento de las infecciones causadas por otras bacterias, incluyendo, pero no limitándose a, *Clostridium difficile*, *Propionibacterium acnes*, *Bacteroides fragilis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*,

20 *Klebsiella pneumonia*, y *Chlamydia trachomatis*.

Estas infecciones bacterianas y trastornos relacionados con las infecciones incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acné, rosácea, infección de la piel, neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, tonsilitis, y mastoiditis relacionada con infección por

25 *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella*

catarrhalis, *Staphylococcus aureus*, *Peptostreptococcus* spp. o *Pseudomonas* spp.; faringitis, fiebre reumática, y glomerulonefritis relacionada con infección por *Streptococcus pyogenes*, estreptococos de los grupos C y G, *Clostridium diphtheriae*, o
5 *Actinobacillus haemolyticum*; infecciones del tracto respiratorio relacionadas con infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones de la piel y del tejido blando no complicadas, abscesos y osteomielitis, y fiebre puerperal relacionada
10 con infección *Staphylococcus aureus*, estafilococos positivos para coagulasa (es decir, *S. epidermidis*, *S. hemolyticus*, etc.), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, los grupos estreptocócicos C-F (estreptococos de colonias diminutas), estreptococos viridans, *Corynebacterium* spp., *Clostridium* spp., o *Bartonella henselae*;
15 infecciones del tracto urinario agudas no complicadas relacionadas con infección por *S. saprophyticus* o *Enterococcus* spp.; uretritis y cervicitis; enfermedades sexualmente transmitidas relacionadas con infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, o *Nisseria gonorrhoeae*;
20 enfermedades por toxinas relacionadas con infección por *S. aureus* (envenenamiento por alimento y síndrome de choque tóxico), o estreptococos de los Grupos A, S, y C; úlceras relacionadas con infección por *Helicobacter pylori*; síndromes febriles sistémicos relacionados con infección por *Borrelia recurrentis*;
25 enfermedad de Lyme relacionada con infección por *Borrelia*

burgdorferi; conjuntivitis, queratitis, y dacrocistitis relacionada con infección por *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, o *Listeria spp.*; enfermedad por complejo de *Mycobacterium avium* (MAC) diseminada relacionada con infección por *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare*; gastroenteritis relacionada con infección por *Campylobacter jejuni*; protozoarios intestinales relacionados con infección por *Cryptosporidium spp.*, infección odontogénica relacionada con infección por estreptococos viridans; tos persistente relacionada con infección por *Bordetella pertussis*; gangrena de gas relacionada con infección por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides spp.*; infección de la piel por *S. aureus*, acné por *Propionibacteria*; aterosclerosis relacionada con infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*; o similares.

Otras infecciones bacterianas y trastornos relacionados con estas infecciones que se pueden tratar o prevenir en los animales incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: enfermedad respiratoria bovina relacionada con infección por *P. haemolytica.*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis*, o *Bordetella spp.*; enfermedad entérica de vaca relacionada con infección por *E. coli* o por protozoarios (es decir, coccidios, Criptosporidios, etc.), mastitis de vaca lechera relacionada con infección por *S. aureus*, *S. uberis*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *Klebsiella spp.*, *Corynebacterium*, o *Enterococcus spp.*; enfermedad respiratoria de cerdo relacionada con infección por *A. pleuropneumoniae.*, *P. multocida*, o *Mycoplasma spp.*; enfermedad

entérica de cerdo relacionada con infección por *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella spp.*, o *Serpulina hyodysenteriae*; putrefacción de la pata de res relacionada con infección por *Fusobacterium spp.*; metritis de vaca relacionada con infección por *E. coli*; verrugas pilosas de vaca relacionadas con infección por *Fusobacterium necrophorum* o *Bacteroides nodosus*; ojo rosado de vaca relacionada con infección por *Moraxella bovis*, aborto prematuro de vaca relacionado con infección por protozoarios (es decir, *neospodium*); infección del tracto urinario en perros y gatos, relacionada con infección por *E. coli*; infecciones de la piel y del tejido blando en perros y gatos, relacionada con infección por *S. epidermidis*, *S. intermedius*, *Staphylococcus* negativa para coagulasa, o *P. multocida*; infecciones dentales o de la boca en perros y cabras, relacionadas con infección por *Alcaligenes spp.*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Enterobacter spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Porphfyromonas spp.*, *Campylobacter spp.*, *Actinomyces spp.*, *Erysipelothrix spp.*, *Rhodococcus spp.*, *Trypanosoma spp.*, *Plasmodium spp.*, *Babesia spp.*, *Toxoplasma spp.*, *Pneumocystis spp.*, *Leishmania spp.*, *Trichomonas spp.* o *Prevotella spp.* Otras infecciones bacterianas y trastornos relacionados con estas infecciones que se pueden tratar o prevenir de acuerdo con el método de la presente invención, son referidas en J. P. Sanford y colaboradores, "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy," 26ª Edición, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

Otras infecciones bacterianas y trastornos relacionados con

estas infecciones que se pueden tratar o prevenir en animales incluyen, pero no se limitan a, infecciones del sistema nervioso central, infecciones del oído externo, infecciones del oído medio, tales como otitis media aguda, infecciones de los senos craneales, infecciones de los ojos, infecciones de la cavidad oral, tales como infecciones de los dientes, de las encías, y de la mucosa, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones genitourinarias, infecciones gastrointestinales, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones de huesos y articulaciones, infecciones de la piel y de la estructura de la piel, endocarditis bacteriana, quemaduras, profilaxis antibacteriana de cirugía, profilaxis antibacteriana en pacientes inmunosuprimidos, tales como pacientes que reciben quimioterapia de cáncer, o pacientes de trasplante de órganos, y enfermedades crónicas causadas por organismos infecciosos, por ejemplo arterioesclerosis.

La síntesis de proteína bacteriana requiere de las proteínas chaperonas EF-Tu. EF-Tu es una de las proteínas más abundantes en las bacterias, así como una de las más altamente conservadas, y en un número de especies, el gen se duplica con una función idéntica. Cuando se enlaza con GTP, la EF-Tu puede formar un complejo con la mayoría de los ARNts aminoacilados, cargando el ARNc sobre el ribosoma. En una modalidad, la infección bacteriana está asociada con la actividad de EF-Tu. Sin obligarse por la teoría, se cree que la alteración de la actividad de la proteína EF-Tu

mediante los compuestos de la invención, interferirá con la síntesis de la proteína, y por lo tanto, con la función y/o proliferación bacteriana. Debido a que EF-Tu está altamente conservada a través de las bacterias gram-positivas y gram-negativas, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de las infecciones de ambas clases de bacterias.

Como se utiliza en la presente, el término "estado asociado con EF-Tu" o "trastorno asociado con EF-Tu", incluye los trastornos y estados (por ejemplo, un estado de enfermedad) que están asociados con la actividad de EF-Tu. Un ejemplo no limitante de un trastorno asociado con EF-Tu es una infección bacteriana en un sujeto.

La presente invención incluye el tratamiento de infecciones bacterianas, así como los trastornos asociados con EF-Tu, como se describen anteriormente, pero la invención no pretende limitarse a la manera mediante la cual el compuesto lleva a cabo su función pretendida de tratamiento de una enfermedad. La presente invención incluye el tratamiento de las enfermedades descritas en la presente, de cualquier manera que permita que ocurra el tratamiento, por ejemplo de infección bacteriana.

En ciertas modalidades, la invención proporciona una composición farmacéutica de cualquiera de los compuestos de la presente invención. En una modalidad relacionada, la invención proporciona una composición farmacéutica de cualquiera de los compuestos de la presente invención, y un vehículo o excipiente

farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos. En ciertas modalidades, la invención incluye los compuestos como entidades químicas novedosas.

5 En una modalidad, la invención incluye un tratamiento empacado para infección bacteriana. El tratamiento empacado incluye un compuesto de la invención empacado con instrucciones para utilizar una cantidad efectiva del compuesto de la invención para un uso pretendido.

10 Los compuestos de la presente invención son adecuados como agentes activos en composiciones farmacéuticas que son eficaces en particular para el tratamiento de infecciones bacterianas. La composición farmacéutica, en diferentes modalidades, tiene una cantidad farmacéuticamente efectiva del presente agente activo, junto con otros excipientes, vehículos, rellenos, diluyentes, y
15 similares, farmacéuticamente aceptables. La frase "cantidad farmacéuticamente efectiva", como se utiliza en la presente, indica una cantidad necesaria para administrarse a un huésped, o a una célula, tejido, u órgano de un huésped, para lograr un resultado terapéutico, en especial un efecto contra la infección bacteriana, por
20 ejemplo, la inhibición de la proliferación de una bacteria, o de cualquier otra infección bacteriana.

En otras modalidades, la presente invención proporciona un método para inhibir la actividad de una proteína EF-Tu. El método incluye poner en contacto una célula con cualquiera de los
25 compuestos de la presente invención. En una modalidad relacionada,

el método dispone además que el compuesto está presente en una cantidad efectiva para inhibir selectivamente la actividad de una proteína EF-Tu.

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

En otras modalidades, la invención proporciona un método para la fabricación de un medicamento, el cual incluye formular cualquiera de los compuestos de la presente invención para el tratamiento de un
10 sujeto.

Definiciones

El término "tratar", "tratado", "tratando", o "tratamiento", incluye la disminución o el alivio de cuando menos un síntoma asociado o causado por el estado, trastorno, o enfermedad que se esté tratando.
15 En ciertas modalidades, el tratamiento comprende la inducción de una infección bacteriana, seguida por la activación del compuesto de la invención, lo cual a su vez disminuiría o aliviaría cuando menos un síntoma asociado o causado por la infección bacteriana que se esté tratando. Por ejemplo, el tratamiento puede ser la disminución de
20 uno o varios síntomas de un trastorno, o la erradicación completa de un trastorno.

El término "sujeto" pretende incluir organismos, por ejemplo procariotes y eucariotes, los cuales son capaces de sufrir de, o de ser afligidos con, una infección bacteriana. Los ejemplos de los
25 sujetos incluyen mamíferos, por ejemplo seres humanos, perros,

vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, gatos, ratones, conejos, ratas, y animales no humanos transgénicos. En ciertas modalidades, el sujeto es un ser humano, por ejemplo un ser humano que sufre de, o que está en riesgo de sufrir de, o que es potencialmente capaz de
5 sufrir de, una infección bacteriana, o para las enfermedades o condiciones descritas en la presente. En otra modalidad, el sujeto es una célula.

El lenguaje "compuesto modulador de EF-Tu", "modulador de EF-Tu", o "inhibidor de EF-Tu", se refiere a los compuestos que
10 modulan, por ejemplo inhiben, o alteran de otra manera, la actividad de EF-Tu. Los ejemplos de los compuestos moduladores de EF-Tu incluyen los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV, y V, así como los de la Tabla A y de la Tabla B (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como los
15 enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, atropisómeros, o racematos de los mismos).

Adicionalmente, un método de la invención incluye administrar a un sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto modulador de EF-Tu de la invención, por ejemplo, los compuestos moduladores de
20 EF-Tu de las Fórmulas I, II, III, IV, y V, así como de la Tabla A y de la Tabla B (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, atropisómeros, o racematos de los mismos).

25 El término "alquilo" incluye los grupos alifáticos saturados,

incluyendo los grupos alquilo de cadena recta (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc.), los grupos alquilo de cadena ramificada (isopropilo, butilo terciario, isobutilo, etc.), los grupos cicloalquilo (alicíclicos) (ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclo-octilo), los grupos cicloalquilo sustituido por alquilo, y los grupos alquilo sustituido por cicloalquilo. El término "alquilo" también incluye los grupos alquenilo y los grupos alquinilo. Adicionalmente, la expresión "alquilo-C_x-C_y", en donde **x** es de 1 a 5, e **y** es de 2 a 10, indica un grupo alquilo particular (de cadena recta o ramificada) de un intervalo de átomos de carbono particular. Por ejemplo, la expresión alquilo de 1 a 4 átomos de carbono incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, butilo terciario, isobutilo, y butilo secundario. Más aún, el término cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Como se discute más adelante, estos grupos alquilo, así como los grupos cicloalquilo, pueden estar adicionalmente sustituidos. "Alquilo de 0 a **n** átomos de carbono" se refiere a un solo enlace covalente (C₀), o a un grupo alquilo que tiene de 1 a **n** átomos de carbono; por ejemplo, "alquilo de 0 a 4 átomos de carbono" se refiere a un solo enlace covalente, o a un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; "alquilo de 0 a 8 átomos de carbono" se refiere a un solo enlace covalente, o a un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono. En algunas instancias, se indica específicamente un sustituyente de un grupo alquilo. Por ejemplo, "hidroxi-alquilo de

1 a 4 átomos de carbono" se refiere a un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono que tiene cuando menos un sustituyente de hidroxilo.

"Alquilenos" se refiere a un grupo alquilo divalente, como se define en lo anterior. Alquilenos de 0 a 4 átomos de carbono es un solo enlace covalente, o un grupo alquilenos que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y alquilenos de 0 a 6 átomos de carbono es un solo enlace covalente, o un grupo alquilenos que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquenilenos" y "alquinilenos" se refieren a los grupos alquilenos y alquilenos divalentes, respectivamente, como se definen en lo anterior.

Un "cicloalquilo" es un grupo que comprende uno o más anillos saturados y/o parcialmente saturados, en donde todos los miembros de los anillos son átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclo-octilo, adamantilo, decahidro-naftalenilo, octahidro-indenilo, y las variantes parcialmente saturadas de los anteriores, tales como ciclohexenilo. Los grupos cicloalquilo no comprenden un anillo aromático o un anillo heterocíclico. Ciertos grupos cicloalquilo son cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, en donde el grupo contiene un solo anillo con de 3 a 8 miembros del anillo. Un "(cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono)-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono" es un grupo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono enlazado por medio de un solo enlace covalente, o un grupo alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono. En ciertos aspectos, los grupos cicloalquilo de 3 a 6 átomos

de carbono están sustituidos una o más veces (o de preferencia entre 1 y 5 veces) con sustituyentes independientemente seleccionados a partir de un átomo de halógeno, arilo, heteroarilo, trihalo-metilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Más aún, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, etc.), incluye tanto "alquilo insustituido" como "alquilo sustituido", el último de los cuales se refiere a las fracciones de alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan a un átomo de hidrógeno sobre uno o más átomos de carbono de la estructura base de hidrocarburo, que permiten que la molécula lleve a cabo su función pretendida.

El término "sustituida" pretende describir las fracciones que tienen sustituyentes que reemplazan a un átomo de hidrógeno sobre uno o más átomos, por ejemplo C, O, ó N, de una molécula. Estos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, oxo, alquilo, alcoxilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, dialquil-amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoílo, y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoílo,

sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, alquil-
 arilo, morfolino, fenol, bencilo, fenilo, piperazina, ciclopentano,
 ciclohexano, piridina, 5H-tetrazol, triazol, piperidina, o una fracción
 aromático o heteroaromática, y cualquier combinación de los
 5 mismos.

Otros ejemplos de sustituyentes de la invención, que no
 pretenden ser limitantes, incluyen las fracciones seleccionadas a
 partir de alquilo de cadena recta o ramificada (de preferencia de 1 a 5
 átomos de carbono), cicloalquilo (de preferencia de 3 a 8 átomos de
 10 carbono), alcóxilo (de preferencia de 1 a 6 átomos de carbono),
 tioalquilo (de preferencia de 1 a 6 átomos de carbono), alquénilo (de
 preferencia de 2 a 6 átomos de carbono), alquínilo (de preferencia de
 2 a 6 átomos de carbono), heterocíclico, carbocíclico, arilo (por
 ejemplo, fenilo), arilóxilo (por ejemplo, fenóxilo), aralquilo (por
 15 ejemplo, bencilo), ariloxi-alquilo (por ejemplo, feniloxi-alquilo), aril-
 acetamidoílo, alquil-arilo, heteroaralquilo, alquil-carbonilo, y aril-
 carbonilo, u otro grupo acilo, heteroaril-carbonilo, o un grupo
 heteroarilo, $(CR'R'')_{0-3}NR'R''$ (por ejemplo, $-NH_2$), $(CR'R'')_{0-3}CN$ (por
 ejemplo, $-CN$), $-NO_2$, halógeno (por ejemplo, $-F$, $-Cl$, $-Br$, o $-I$),
 20 $(CR'R'')_{0-3}C(halógeno)_3$ (por ejemplo, $-CF_3$), $(CR'R'')_{0-3}CH(halógeno)_2$,
 $(CR'R'')_{0-3}CH_2(halógeno)$, $(CR'R'')_{0-3}CONR'R''$, $(CR'R'')_{0-3}(CNH)NR'R''$,
 $(CR'R'')_{0-3}S(O)_{1-2}NR'R''$, $(CR'R'')_{0-3}CHO$, $(CR'R'')_{0-3}O(CR'R'')_{0-3}H$,
 $(CR'R'')_{0-3}S(O)_{0-3}R'$ (por ejemplo, $-SO_3H$, $-OSO_3H$), $(CR'R'')_{0-3}$
 $O(CR'R'')_{0-3}H$ (por ejemplo, $-CH_2OCH_3$ y $-OCH_3$), $(CR'R'')_{0-3}$
 25 $S(CR'R'')_{0-3}H$ (por ejemplo, $-SH$ y $-SCH_3$), $(CR'R'')_{0-3}OH$ (por ejemplo,

-OH), $(CR'R'')_{0-3}COR'$, $(CR'R'')_{0-3}$ (fenilo sustituido o insustituido), $(CR'R'')_{0-3}$ (cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono), $(CR'R'')_{0-3}CO_2R'$ (por ejemplo, $-CO_2H$), o un grupo $(CR'R'')_{0-3}OR'$, o la cadena lateral de cualquier aminoácido que se presente naturalmente; en donde R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 5 átomos de carbono, o arilo. Estos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo, alcóxido, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoilo, y ureido), amidino, imino, oxima, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, o una fracción aromática o heteroaromática, y cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades, una fracción de carbonilo ($C=O$) puede además derivarse con una fracción de oxima, por ejemplo, una fracción de aldehído se puede derivar como su análogo de oxima ($-C=N-OH$). Será entendido por los expertos en este campo que las fracciones sustituidas sobre la cadena de hidrocarburo pueden ellas mismas estar sustituidas, si es apropiado. Los cicloalquilos pueden estar además sustituidos, por ejemplo, con los sustituyentes descritos anteriormente. Una fracción

de "aralquilo" es un alquilo sustituido con un arilo (por ejemplo, fenilmetilo (es decir, bencilo)).

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

Por ejemplo, el término "alquenilo" incluye los grupos alquenilo de cadena recta (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, etc.), los grupos alquenilo de cadena ramificada, los grupos cicloalquenilo (alíclicos) (ciclopropenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo), los grupos cicloalquenilo sustituidos por alquilo o por alquenilo, y los grupos alquenilo sustituidos por cicloalquilo o por cicloalquenilo. El término "alquenilo" incluye además los grupos alquenilo que incluyen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre, o fósforo reemplazando a uno o más átomos de carbono de la estructura base del hidrocarburo. En ciertas modalidades, un grupo alquenilo de cadena recta o de cadena ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su estructura base (por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono para la cadena recta, de 3 a 6 átomos de carbono para la cadena ramificada). De la misma manera, los grupos cicloalquenilo pueden tener de 3 a 8 átomos de carbono en su estructura de anillo, y más preferiblemente tienen 5 ó 6 átomos de carbono en su estructura de anillo. El término "de 2 a 6 átomos de carbono" incluye los grupos alquenilo que contienen de 2 a 6 átomos de carbono.

Más aún, el término "alquenilo" incluye tanto a los "alquenilos insustituídos" como a los "alquenilos sustituidos", los últimos de los cuales se refieren a las fracciones de alquenilo que tienen sustituyentes reemplazando a un hidrógeno sobre uno o más átomos de carbono de la estructura base del hidrocarburo. Estos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquínilo, halógenos, hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, dialquil-amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoilo, y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, alquil-arilo, o una fracción aromática o heteroaromática.

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

Por ejemplo, el término "alquinilo" incluye los grupos alquinilo de cadena recta (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo, etc.), los grupos alquinilo de cadena ramificada, y los grupos alquinilo sustituidos por

cicloalquilo o por cicloalquenilo. El término "alquinilo" incluye además los grupos alquinilo que incluyen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre, o fósforo reemplazando a uno o más átomos de carbono de la estructura base del hidrocarburo. En ciertas
5 modalidades, un grupo alquinilo de cadena recta o de cadena ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su estructura base (por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono para la cadena recta, de 3 a 6 átomos de carbono para la cadena ramificada). El término "de 2 a 6 átomos de carbono" incluye los grupos alquinilo que contienen de 2
10 a 6 átomos de carbono.

Más aún, el término "alquinilo" incluye tanto los "alquínulos insustituídos" como los "alquínulos sustituidos", los últimos de los cuales se refieren a las fracciones de alquilo que tienen sustituyentes reemplazando a un hidrógeno sobre uno o más átomos
15 de carbono de la estructura base de hidrocarburo. Estos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, dialquil-amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo,
20 alcóxido, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoilo, y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo,
25 tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoilo,

sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, alquil-arilo, o una fracción aromática o heteroaromática.

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

El término "amida", "amido", o "amino-carbonilo", incluye los compuestos o fracciones que contienen un átomo de nitrógeno que está enlazado con el átomo de carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. El término incluye los grupos "alcamino-carbonilo" o "alquil-amino-carbonilo", los cuales incluyen a los grupos alquilo, alquenoilo, arilo, o alquinilo enlazados con un grupo amino enlazado con un grupo carbonilo. Incluye los grupos aril-amino-carbonilo y aril-carbonil-amino, los cuales incluyen las fracciones de arilo o heteroarilo enlazadas con un grupo amino que está enlazado con el átomo de carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. Los términos "alquil-amino-carbonilo", "alquenoil-amino-carbonilo", "alquinil-amino-carbonilo", "aril-amino-carbonilo", alquil-carbonil-amino", "alquenoil-carbonil-amino", "alquinil-carbonil-amino", y "aril-carbonil-amino", se incluyen en el término "amida". Las amidas también incluyen grupos urea (amino-carbonil-amino), y carbamatos (oxi-carbonil-amino).

El término "arilo" incluye los grupos que incluyen grupos aromáticos de un solo anillo de 5 y 6 miembros, que pueden incluir de 0 a 4 heteroátomos, por ejemplo fenilo, pirrol, furano, tiofeno, triazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, piridazina, y pirimidina, y similares. Adicionalmente, el término "arilo" incluye los grupos arilo multicíclicos, por ejemplo tricíclicos, bicíclicos, por ejemplo, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilendioxi-fenilo, quinolina, isoquinolina, antrilo, fenantrilo, naftiridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano,

desazapurina, o indolizina. Los grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura del anillo también pueden ser requeridos como "aril-heterociclos", "heterociclos", o "heteroarilos", o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones

5 del anillo con sustituyentes tales como los descritos anteriormente, como por ejemplo, alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carbonilo, carboxilato, alquil-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, aralquil-amino-carbonilo, alquenil-amino-carbonilo, alquil-carbonilo, aril-carbonilo,

10 aralquil-carbonilo, alquenil-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoilo, y ureido), amidino, imino,

15 sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, alquil-arilo, o una fracción aromática o heteroaromática. Los grupos arilo también se pueden fusionar o puentear con anillos alicíclicos o heterocíclicos que no sean

20 aromáticos, para formar un policiclo (por ejemplo, tetralina).

El término "heteroarilo", como se utiliza en la presente, representa un anillo monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 átomos en cada anillo, en donde cuando menos un anillo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir

25 del grupo que consiste en O, N, y S. Los grupos heteroarilo dentro

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

El término "heterociclo" o "heterociclilo", como se utiliza en la presente, pretende significar un heterociclo aromático o no aromático de 5a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, N, y S, e incluye los grupos bicíclicos. Por consiguiente, "heterociclilo" incluye los heteroarilos anteriormente mencionados, así como los análogos de dihidro y tetrahydro de los mismos. Otros ejemplos de "heterociclo" incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazinilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftpiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina,

oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirido-piridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidro-piranilo, tetrazolilo, tetrazolo-piridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidinilo, 1,4-dioxanilo, 5 hexahidro-azepinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidro-benzoimidazolilo, dihidro-benzofuranilo, dihidro-benzotiofenilo, dihidro-benzoxazolilo, dihidro-furanilo, dihidro-imidazolilo, dihidro-indolilo, dihidro-iso-oxazolilo, dihidro-isotiazolilo, dihidro-oxadiazolilo, dihidro-oxazolilo, 10 dihidro-pirazinilo, dihidro-pirazolilo, dihidro-piridinilo, dihidro-pirimidinilo, dihidro-pirrolilo, dihidro-quinolinilo, dihidro-tetrazolilo, dihidro-tiadiazolilo, dihidro-tiazolilo, dihidro-tienilo, dihidro-triazolilo, dihidro-azetidinilo, metilen-dioxibenzofilo, tetrahidro-furanilo, y tetrahidro-tienilo, y los N-óxidos de los mismos. La unión de un 15 sustituyente de heterociclilo puede presentarse por medio de un átomo de carbono o por medio de un heteroátomo.

El término "acilo" incluye los compuestos y fracciones que contienen el radical de acilo ($\text{CH}_3\text{CO}-$) o un grupo carbonilo. El término "acilo sustituido" incluye uno o más de los átomos de 20 hidrógeno son reemplazados, por ejemplo, por grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, dialquil-amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo, 25 alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo

alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoilo, y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una fracción aromático o heteroaromática.

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

El término "alcoxilo" incluye los grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo sustituidos e insustituidos covalentemente enlazados a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de los grupos alcoxilo incluyen los grupos metoxilo, etoxilo, isopropiloxilo, propoxilo, butoxilo, y pentoxilo, y pueden incluir grupos cíclicos, tales como ciclopentoxilo. Los ejemplos de los grupos alcoxilo sustituido incluyen los grupos alcoxilo halogenados. Los grupos alcoxilo pueden estar sustituidos con grupos tales como alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, dialquil-amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoilo, y ureido), amidino,

imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, alquil-arilo, o fracciones aromáticas o heteroaromáticas. Los ejemplos de los grupos alcoxilo sustituido por

5 halógeno incluyen, pero no se limitan a, fluoro-metoxilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, cloro-metoxilo, dicloro-metoxilo, tricloro-metoxilo, etc.

El término "carbonilo" o "carboxilo" incluye los compuestos y fracciones que contienen un átomo de carbono conectado con un

10 doble enlace a un átomo de oxígeno, y las formas tautoméricas de los mismos. Los ejemplos de las fracciones que contienen un carbonilo incluyen aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anhídridos, etc. El término "fracción de carboxilo" o "fracción de carbonilo" se refiere a grupos tales como los grupos "alquil-

15 carbonilo", en donde un grupo alquilo está enlazado covalentemente con un grupo carbonilo, los grupos "alquenil-carbonilo", en donde un grupo alquenilo está enlazado covalentemente con un grupo carbonilo, los grupos "alquinil-carbonilo", en donde un grupo alquinilo está enlazado covalentemente con un grupo carbonilo, los grupos

20 "aril-carbonilo", en donde un grupo arilo está unido covalentemente al grupo carbonilo. Adicionalmente, el término también se refiere a los grupos en donde uno o más heteroátomos están enlazados covalentemente a la fracción de carbonilo. Por ejemplo, el término

25 amino-carbonilo (en donde un átomo de nitrógeno está enlazado con

el átomo de carbono del grupo carbonilo, por ejemplo una amida), las fracciones de amino-carboniloxilo, en donde un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno están ambos enlazados con el átomo del grupo carbonilo (por ejemplo, también referido como un

5 "carbamato"). Adicionalmente, los grupos amino-carbonil-amino (por ejemplo, ureas) también están incluidos, así como otras combinaciones de grupos carbonilo enlazados con heteroátomos (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, etc., así como átomos de carbono). Además, el heteroátomo puede estar adicionalmente

10 sustituido con una o más fracciones de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, acilo, etc.

El término "tiocarbonilo" o "tiocarboxilo" incluye los compuestos y fracciones que contienen un átomo de carbono conectado con un doble enlace a un átomo de azufre. El término "fracción de

15 tiocarbonilo" incluye las fracciones que son análogos a las fracciones de carbonilo. Por ejemplo, las fracciones de "tiocarbonilo" incluyen amino-tiocarbonilo, en donde un grupo amino está enlazado al átomo de carbono del grupo tiocarbonilo, además otras fracciones de tiocarbonilo incluyen los oxitiocarbonilos (oxígeno enlazado al átomo

20 de carbono), los grupos amino-tiocarbonil-amino, etc.

El término "éter" incluye los compuestos o fracciones que contienen un átomo de oxígeno enlazado a dos átomos de carbono diferentes o heteroátomos. Por ejemplo, el término incluye "alcoxi-

25 alquilo", que se refiere a un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo covalentemente enlazado a un átomo de oxígeno que está

covalentemente enlazado a otro grupo alquilo.

El término "éster" incluye los compuestos y fracciones que contienen un átomo de carbono o un heteroátomo enlazado a un átomo de oxígeno que está enlazado al átomo de carbono de un grupo carbonilo. El término "éster" incluye los grupos alcoxi-carboxilo, tales como metoxi-carbonilo, etoxi-carbonilo, propoxi-carbonilo, butoxi-carbonilo, pentoxi-carbonilo, etc. Los grupos alquilo, alquenilo, o alquinilo son como se definen anteriormente.

El término "tioéter" incluye los compuestos y fracciones que contienen un átomo de azufre enlazado a dos átomos de carbono diferentes o heteroátomos. Los ejemplos de los tioéteres incluyen, pero no se limitan a, alktioalquilos, alktioalquenilos, y alktioalquinilos. El término "alktioalquilos" incluye los compuestos con un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo enlazado a un átomo de azufre que está enlazado a un grupo alquilo. De una manera similar, los términos "alktioalquenilos" y "alktioalquinilos" se refieren a los compuestos o fracciones en donde un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo está enlazado a un átomo de azufre que está covalentemente enlazado a un grupo alquinilo.

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

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

Los términos "policiclilo" o "radical policíclico" incluyen las fracciones con dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos, y/o heterociclilos), en donde dos o más átomos de carbono son comunes a dos anillos adjuntos, por ejemplo, los anillos son "anillos fusionados". Los anillos que están unidos a través de átomos no adyacentes se denominan como anillos "puenteados". Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido con sustituyentes tales como se describen anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, alcoxi-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, aralquil-amino-carbonilo, alquenal-amino-carbonilo, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, aralquil-carbonilo, alquenal-carbonilo, amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoilo, y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilo, alquil-arilo, o una fracción aromática o heteroaromática.

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

Adicionalmente, la frase "cualquier combinación de los mismos"

implica que se puede combinar cualquier número de los grupos funcionales y moléculas enlistados para crear una arquitectura molecular más grande. Por ejemplo, los términos "fenilo", "carbonilo" (o " $=O$ "), " $-O-$ ", " $-OH$ ", y C_{1-6} (es decir, $-CH_3$ y $-CH_2CH_2CH_2-$), se pueden combinar para formar un sustituyente de ácido 3-metoxi-4-propoxi-benzoico. Se debe entender que, cuando se combinan grupos funcionales y moléculas para crear una arquitectura molecular más grande, se pueden remover o agregar átomos de hidrógeno, como se requiera para satisfacer la valencia de cada átomo.

Se debe entender que todos los compuestos de la invención descritos anteriormente incluirán además enlaces entre los átomos y/o hidrógenos adyacentes, como se requiera para satisfacer la valencia de cada átomo. Es decir, se agregan enlaces y/o átomos de hidrógeno para proporcionar el siguiente número de enlaces totales para cada uno de los siguientes tipos de átomos: carbono: cuatro enlaces; nitrógeno: tres enlaces; oxígeno: dos enlaces; y azufre: de dos a seis enlaces.

Se observará que las estructuras de algunos de los compuestos de esta invención incluyen átomos de carbono asimétricos. De conformidad con lo anterior, se debe entender que los isómeros que se presenten de esta asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, o racematos) se incluyen dentro del alcance de esta invención. Estos isómeros se pueden obtener en una forma sustancialmente pura

mediante técnicas de separación clásicas y mediante síntesis estereoquímicamente controlada. Adicionalmente, las estructuras y otros compuestos y fracciones discutidas en esta solicitud también incluyen todos los tautómeros de los mismos. Los compuestos descritos en la presente se pueden obtener a través de las estrategias de síntesis reconocidas en la técnica.

También se observará que los sustituyentes de algunos de los compuestos de esta invención incluyen estructuras cíclicas isoméricas. De conformidad con lo anterior, se debe entender que se incluyen los isómeros constitucionales de los sustituyentes particulares dentro del alcance de esta invención, a menos que se indique de otra manera. Por ejemplo, el término "tetrazol" incluye tetrazol, 2H-tetrazol, 3H-tetrazol, 4H-tetrazol, y 5H-tetrazol.

Uso en Infección Bacteriana

Los compuestos de la presente invención tienen valiosas propiedades farmacológicas, y son útiles en el tratamiento de enfermedades. En ciertas modalidades, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas.

El término "uso" incluye cualquiera o más de las siguientes modalidades de la invención, respectivamente; el uso en el tratamiento de infecciones bacterianas; el uso para la fabricación de composiciones farmacéuticas para utilizarse en el tratamiento de estas enfermedades, por ejemplo, en la fabricación de un medicamento; métodos de uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de estas enfermedades; preparaciones farmacéuticas

que tienen los compuestos de la invención para el tratamiento de estas enfermedades; y los compuestos de la invención para utilizarse en el tratamiento de estas enfermedades; como sea apropiado y conveniente, si no se menciona de otra manera. En particular, las enfermedades que se van a tratar, y por lo tanto, las preferidas para el uso de un compuesto de la presente invención, se seleccionan a partir de infecciones bacterianas, así como las enfermedades que dependan de la actividad de EF-Tu. El término "uso" incluye además las modalidades de las composiciones de la presente que se enlazan con una proteína EF-Tu suficientemente para servir como rastreadores o marcas, de tal manera que, cuando se acoplan con un flúor o con una marca, o se hacen radioactivas, se pueden utilizar como un reactivo de investigación o como un agente de diagnóstico o de toma de imágenes.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para el tratamiento de enfermedades asociadas con EF-Tu, y el uso del compuesto de la presente invención como un inhibidor de cualquiera o más de las proteínas EF-Tu. Se prevé que un uso puede ser un tratamiento para inhibir una o más isoformas de EF-Tu.

Ensayos

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

Composiciones Farmacéuticas

El lenguaje "cantidad efectiva" del compuesto, es la cantidad necesaria o suficiente para tratar o prevenir una infección bacteriana, por ejemplo para prevenir los diferentes síntomas morfológicos y somáticos de una infección bacteriana, y/o una enfermedad o condición descrita en la presente. En un ejemplo, una cantidad efectiva del compuesto de la invención es la cantidad suficiente para tratar una infección bacteriana en un sujeto. La cantidad efectiva puede variar dependiendo de factores tales como el tamaño y el peso del sujeto, el tipo de enfermedad, o el compuesto particular de la invención. Por ejemplo, la elección del compuesto de la invención puede afectar a lo que constituya una "cantidad efectiva". Un experto ordinario en la materia sería capaz de estudiar los factores contenidos en la presente, y hacer la determinación con respecto a la cantidad efectiva de los compuestos de la invención sin una indebida experimentación.

El régimen de administración puede afectar lo que constituya una cantidad efectiva. El compuesto de la invención se puede administrar al sujeto ya sea antes o después del establecimiento de una infección bacteriana. Además, se pueden administrar varias dosificaciones divididas, así como dosificaciones escalonadas, diariamente o en secuencia, o la dosis se puede infundir continuamente, o puede ser una inyección de bolo. Además, las dosificaciones de los compuestos de la invención se pueden aumentar o disminuir proporcionalmente, como sea indicado por las

exigencias de la situación terapéutica o profiláctica.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar en el tratamiento de estados, trastornos, o enfermedades como se describen en la presente, o para la fabricación de composiciones farmacéuticas para utilizarse en el tratamiento de estas enfermedades. Los métodos de uso de los compuestos de la presente invención en el tratamiento de estas enfermedades, o las preparaciones farmacéuticas que tienen los compuestos de la presente invención para el tratamiento de estas enfermedades.

El lenguaje "composición farmacéutica" incluye las preparaciones adecuadas para administrarse a mamíferos, por ejemplo a seres humanos. Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos a mamíferos, por ejemplo a seres humanos, se pueden dar por sí mismos o como una composición farmacéutica que contenga, por ejemplo, del 0.1 al 99.5 por ciento (más preferiblemente del 0.5 al 90 por ciento de ingrediente activo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" es reconocida en la técnica, e incluye un material, composición, o vehículo farmacéuticamente aceptable, adecuado para administrar los compuestos de la presente invención a mamíferos. Los vehículos incluyen rellenos líquidos o sólidos, diluyentes, excipientes, solventes, o materiales encapsulantes, involucrados en la portación o el transportación del presente agente desde un órgano, o una

porción del cuerpo, hasta otro órgano, u otra porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación, y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de los materiales que pueden servir

5 como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tales como carboxi-metil-celulosa de sodio, etil-celulosa, y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes,

10 tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de azafrán, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de semilla de soya; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol, y polietilenglicol;

15 ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; ágar; agentes reguladores del pH, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógeno; suero isotónico; solución de Ringer, alcohol etílico; soluciones reguladoras de fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en las formulaciones

20 farmacéuticas.

También puede haber agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril-sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y

25 perfumantes, conservadores y antioxidantes, presentes en las

composiciones.

Los ejemplos de los antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, 5 metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxí-anisol butilado (VHA), hidroxí-tolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, α -tocoferol, y similares; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilén-diamina-tetra-acético (EDTA), 10 sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, nasal, tópica, bucal, sublingual, rectal, vaginal, y/o parenteral. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en una forma de dosificación unitaria, y 15 se pueden preparar mediante cualesquiera métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material de vehículo para producir una sola forma de dosificación, será en general la cantidad del compuesto que produzca un efecto terapéutico. En términos generales, del 100 por 20 ciento, esta cantidad estará en el intervalo de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 99 por ciento del ingrediente activo, de preferencia de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 70 por ciento, más preferiblemente de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 30 por 25 ciento.

Los métodos para la preparación de estas formulaciones o composiciones incluyen el paso de poner en asociación un compuesto de la presente invención con el vehículo, y opcionalmente, uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de una manera uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos, o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y entonces, si es necesario, se configura el producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en la forma de cápsulas, pastillas, tabletas, grageas (utilizando una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite de agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (utilizando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia), y/o como enjuagues bucales y similares, cada uno conteniendo una cantidad previamente determinada de un compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención también se puede administrar como un bolo, electuario, o pasta.

En las formas de dosificación sólida de la invención para administración oral (cápsulas, tabletas, píldoras, grageas, polvos, gránulos, y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o difosfato de calcio, y/o cualquiera de los siguientes: rellenos o

extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboxi-metil-celulosa, alginatos, gelatina, polivinil-pirrolidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes
5 desintegrantes, tales como ágar-ágar, carbonato de calcio, almidón de papa o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio; agentes retardantes de solución, tales como parafina; aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol
10 cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril-sulfato de sodio, y mezclas de los mismos; y agentes colorantes. En el caso de las cápsulas, tabletas, y píldoras, las composiciones
15 farmacéuticas también pueden comprender agentes reguladores del pH. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en las cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras utilizando excipientes tales como lactosa o azúcares de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

20 Una tableta se puede hacer mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Las tabletas comprimidas se pueden preparar utilizando un aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropil-metil-celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservador, desintegrante (por ejemplo, glicolato
25 de almidón de sodio, o carboxi-metil-celulosa de sodio reticulada),

agente de actividad superficial o dispersante. Las tabletas moldeadas se pueden hacer moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

5 Las tabletas, y otras formas de dosificación sólida de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos, opcionalmente se pueden marcar o preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la

10 técnica de la formulación farmacéutica. También se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en las mismas, utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en diferentes proporciones para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas, y/o

15 microesferas. Se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se puedan disolver en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril, inmediatamente antes

20 de usarse. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes, y pueden ser de una composición tal que liberen los ingredientes activos solamente, o preferencialmente, en cierta porción del tracto gastrointestinal, de una manera retardada. Los ejemplos de las composiciones de

25 empotramiento que se pueden utilizar incluyen sustancias

poliméricas y ceras. El ingrediente activo también puede estar en una forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente descritos.

Las formas de dosificación líquida para administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires. En adición al ingrediente activo, las formas de dosificación líquida pueden contener un diluyente inerte comúnmente utilizado en la técnica, tal como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino, y de ajonjolí), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles, y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes, perfumantes, y conservadores.

Las suspensiones, en adición a los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de sorbitol y de sorbitán de polioxietileno, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, ágar-ágar, y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal se pueden presentar como un supositorio, el cual se puede preparar mezclando uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorio, o un salicilato, y que sean sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a la temperatura corporal, y por consiguiente, que se fundan en el recto o en la cavidad vaginal y liberen el compuesto activo.

10 Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o formulaciones en aerosol que contengan los vehículos conocidos en la técnica como apropiados.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches, e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualesquiera conservadores, reguladores del pH, o propelentes
20 que se puedan requerir.

Los ungüentos, pastas, cremas, y geles pueden contener, en adición a un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco, y óxido de zinc, o mezclas
25

de los mismos.

Los polvos y aerosoles pueden contener, en adición a un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio, y polvo de
5 poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente los propelentes acostumbrados, tales como cloro-fluoro-hidrocarbonos, e hidrocarbonos insustituídos volátiles, tales como butano y propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de
10 proporcionar el suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Estas formas de dosificación se pueden hacer mediante la disolución o dispersión del compuesto en el medio apropiado. También se pueden utilizar potenciadores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel.
15 La velocidad de este flujo se puede controlar ya sea proporcionando una membrana de control de velocidad, o bien dispersando el compuesto activo en una matriz polimérica o en un gel.

También se contemplan las formulaciones oftálmicas, ungüentos para los ojos, polvos, soluciones, y similares, dentro del
20 alcance de esta invención.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones, o emulsiones acuosas o no acuosas,
25 isotónicas, estériles, farmacéuticamente aceptables, o polvos

estériles que se puedan reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de usarse, los cuales pueden contener antioxidantes, reguladores del pH, bacteriostáticos, solutos que hagan a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido, o agentes de suspensión o espesantes.

Los ejemplos de los vehículos acuosos y no acuosos adecuados que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de las dispersiones, y mediante el uso de tensoactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, tales como conservadores, agentes humectantes, agentes emulsionantes, y agentes dispersantes. Se puede asegurar la prevención de la acción de los microorganismos mediante la inclusión de diferentes agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, cloro-butanol, ácido sórbico de fenol, y similares. También puede ser recomendable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares, en las composiciones. En adición, se puede provocar una absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de agentes que

retarden la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con el objeto de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable hacer más lenta la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede llevar a cabo mediante el uso de una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo que tenga una pobre solubilidad al agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, que a su vez puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. De una manera alternativa, la absorción retardada de un fármaco parenteralmente administrado se lleva a cabo mediante la disolución o suspensión del fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectables se hacen mediante la formación de matrices microencapsuladas de los presentes compuestos en polímeros biodegradables; tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción del fármaco al polímero, y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli-(orto-ésteres) y poli-(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con el tejido corporal.

Las preparaciones de la presente invención se pueden dar oralmente, parenteralmente, tópicamente, o rectalmente. Desde

luego, se dan mediante formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en tabletas o en forma de cápsulas, mediante inyección, inhalación, loción para los ojos, ungüento, supositorio, etc., administración mediante inyección, 5 infusión, o inhalación; tópica mediante loción o ungüento; y rectalmente mediante supositorios. Se prefiere la administración oral y/o intravenosa.

Las frases "administración parenteral" y "administrado parenteralmente", como se utilizan en la presente, significan modos 10 de administración diferentes de la administración enteral y tópica, usualmente mediante inyección, e incluyen, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intra- 15 articular, subcápsulas, subaracnoide, intraespinal, e intraesternal.

Las frases "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica", y "administrado periféricamente", como se utilizan en la presente, significan la administración de un compuesto, fármaco, u otro material diferente 20 de directamente en el sistema nervioso central, de tal manera que entra al sistema del paciente, y por lo tanto, está sujeto al metabolismo y a otros procesos similares, por ejemplo, la administración subcutánea.

Estos compuestos se pueden administrar a seres humanos y a 25 otros animales para terapia por cualquier vía de administración

adecuada, incluyendo oralmente, nasalmente, como por ejemplo, un aerosol, rectalmente, intravaginalmente, parenteralmente, intracisternalmente, y tópicamente, como mediante polvos, ungüentos, o gotas, incluyendo bucalmente y sublingualmente.

5 Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, los cuales se pueden utilizar en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, mediante métodos
10 convencionales conocidos por los expertos en este campo.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un
15 paciente particular, composición, y modo de administración, sin que sea tóxica para el paciente.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o el éster, sal, o amida
20 del mismo, de la vía de administración, del tiempo de administración, de la velocidad de excreción del compuesto particular que se esté empleando, de la duración del tratamiento, de otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con el compuesto particular empleado, de la edad, sexo, peso, condición,
25 salud general, e historia médica previa del paciente que se esté

tratando, y de factores similares bien conocidos en la técnica médica.

Un médico o veterinario que tenga una experiencia ordinaria en la materia, puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el
5 médico o veterinario podría empezar con dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica en niveles más bajo que el requerido con el objeto de lograr el efecto terapéutico deseado, y aumentar gradualmente la dosificación hasta
10 que se logre el efecto deseado.

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad del compuesto que sea la dosis más baja efectiva para producir un efecto terapéutico. Esta dosis efectiva generalmente dependerá de los factores descritos anteriormente. En
15 términos generales, las dosis intravenosa y subcutánea de los compuestos de esta invención para un paciente, cuando se utilizan para los efectos analgésicos indicados, estarán en el intervalo de aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal al día, más preferiblemente de
20 aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 miligramos por kilogramo al día, y todavía de una manera muy preferible de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo al día. Una cantidad efectiva es la cantidad que trate una infección bacteriana.

25 Si se desea, la dosis diaria efectiva del compuesto activo se

puede administrar como dos, tres, cuatro, cinco, seis, o más sub-dosis administradas por separado a intervalos apropiados a través de todo el día, opcionalmente en formas de dosificación unitaria.

Aunque es posible que un compuesto de la presente invención se administre solo, es preferible administrar el compuesto como una composición farmacéutica.

Procedimiento Sintético

Los compuestos de la presente invención se preparan a partir de los compuestos comúnmente disponibles, empleando los procedimientos conocidos por los expertos en este campo, incluyendo cualquiera o más de las siguientes condiciones, sin limitación:

Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no sea un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención, se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otra manera. La protección de los grupos funcionales mediante estos grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de disociación, se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como, por ejemplo, Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania, 2005. página 41627 (URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (Versión electrónica, 48 Volúmenes)); J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en

T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de Química Orgánica), Houben Weyl, 4ª Edición, Volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, Péptidos, Proteínas, Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de Carbohidratos: Monosacáridos y Derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores, es que se pueden remover fácilmente (es decir, sin la presentación de reacciones secundarias indeseadas), por ejemplo, mediante solvolisis, reducción, fotólisis, o de una manera alternativa, bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante disociación enzimática).

Las sales de los compuestos de la presente invención que tengan cuando menos un grupo formador de sal, se pueden preparar de una manera conocida por sí misma. Por ejemplo, las sales de los compuestos de la presente invención que tengan grupos ácidos se pueden formar, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con compuestos de metales, tales como sales de metales alcalinos de los ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal sódica del ácido 2-etil-hexanoico, con compuestos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos orgánicos, tales

como los hidróxidos, carbonatos, o carbonatos ácidos correspondientes, tales como hidróxido, carbonato, o carbonato ácido de sodio o de potasio, con los compuestos de calcio correspondientes, o con amoníaco o con una amina orgánica adecuada, utilizándose de preferencia cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen de la manera acostumbrada, por ejemplo mediante el tratamiento de los compuestos con un ácido o con un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Las sales internas de los compuestos de la presente invención que contengan grupos formadores de sales ácidos y básicos, por ejemplo un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, se pueden formar, por ejemplo, mediante la neutralización de las sales, tales como las sales de adición de ácido, hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante su tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales se pueden convertir de la manera acostumbrada en los compuestos libres; las sales de metales y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante su tratamiento con ácidos adecuados, y las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante su tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros que se puedan obtener de acuerdo con la invención se pueden separar de una manera conocida por sí misma en los isómeros individuales; los diaestereoisómeros se

pueden separar, por ejemplo, mediante división entre mezclas de solventes polifásicas, recristalización, y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice, o mediante, por ejemplo, cromatografía de líquidos a presión media sobre una columna de fase inversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros, y la separación de la mezcla de diaestereoisómeros que se pueda obtener de esta manera, por ejemplo, por medio de cristalización fraccionaria, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los intermediarios y los productos finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo, empleando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-)cristalización, y similares.

15 **Condiciones Generales del Proceso**

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

Los pasos del proceso para sintetizar los compuestos de la invención se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas por sí mismas, incluyendo las mencionadas de una manera específica, en ausencia, o por costumbre en la presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, los solventes o diluyentes que sean inertes hacia los reactivos utilizados y los disuelvan, en ausencia o en la presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de

iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo en la forma H^+ , dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos, a temperatura reducida, normal, o elevada, por ejemplo, en un intervalo de temperatura de aproximadamente $-100^{\circ}C$ a aproximadamente $190^{\circ}C$, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente $-80^{\circ}C$ a aproximadamente $150^{\circ}C$, por ejemplo de $-80^{\circ}C$ a $-60^{\circ}C$, a temperatura ambiente, de $-20^{\circ}C$ a $40^{\circ}C$, o a la temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se formen se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo en los diaestereoisómeros o enantiómeros, o en cualesquiera mezclas de isómeros deseadas, por ejemplo racematos o mezclas de diaestereoisómeros, por ejemplo de una manera análoga a los métodos descritos en Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania, 2005.

Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar los solventes que sean adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados de una manera específica, o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil-éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o

tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol, o 1- ó 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetil-formamida o dimetil-acetamida, bases, tales como bases de

5 nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metil-pirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo, anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano, o isopentano, o mezclas de estos solventes, por ejemplo soluciones

10 acuosas, a menos que se indique de otra manera en la descripción de los procesos. Estas mezclas de solventes también se pueden utilizar en el procesamiento, por ejemplo, mediante cromatografía o división.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden

15 obtener en la forma de hidratos, o sus cristales, por ejemplo, pueden incluir al solvente utilizado para la cristalización. Puede haber diferentes formas cristalinas presentes.

La invención también se refiere a las formas del proceso en donde se utiliza un compuesto que se pueda obtener como un

20 intermediario en cualquier etapa del proceso como material de partida, y se llevan a cabo los pasos del proceso restantes, o en donde se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción, o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en la forma de una sal, o se produce un compuesto

25 que se puede obtener mediante el proceso de acuerdo con la

invención bajo las condiciones del proceso, y se procesa adicionalmente *in situ*.

Pro-fármacos

Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas
5 que contienen, y métodos para el tratamiento de infecciones
bacterianas a través de la administración de, pro-fármacos
farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención.
Por ejemplo, los compuestos de la invención que tengan grupos
amino, amido, hidroxilo, o carboxílicos libres se pueden convertir en
10 pro-fármacos. Los pro-fármacos incluyen los compuestos en donde
un residuo de aminoácido, o una cadena de polipéptido de dos o más
(por ejemplo, dos, tres, o cuatro) residuos de aminoácidos, se une
covalentemente a través de un enlace de amida o éster con un grupo
amino, hidroxilo, o de ácido carboxílico libre de los compuestos de la
15 invención. Los residuos de aminoácidos incluyen, pero no se limitan
a, los 20 aminoácidos que se presentan naturalmente comúnmente
designados por los símbolos de tres letras, y también incluyen 4-
hidroxi-prolina, hidroxi-lisina, demosina, isodemosina, 3-metil-
histidina, norvalina, beta-alanina, gamma-ácido amino-butírico,
20 citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina, y metionina-sulfona.
También se abarcan tipos adicionales de pro-fármacos. Por ejemplo,
los grupos carboxilo libres se pueden derivar como amidas o como
alquil-ésteres. Los grupos hidroxilo libres se pueden derivar
utilizando grupos que incluyen, pero no se limitan a, hemisuccinatos,
25 ésteres de fosfato, dimetil-amino-acetatos, y fosforiloxi-metiloxi-

carbonilos, como se ilustra en *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115. También se incluyen los pro-fármacos de carbamato de los grupos hidroxilo y amino, así como los pro-fármacos de carbonato, los ésteres de sulfonato y los ésteres de sulfato de los grupos hidroxilo. También se abarca la derivación de los grupos hidroxilo como éteres de (aciloxi)-metilo y de (aciloxi)-etilo, en donde el grupo acilo puede ser un alquil-éster, opcionalmente sustituidos con grupos que incluyen, pero no se limitan a, las funcionalidades de éter, amina, y de ácido carboxílico, o en donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se describe anteriormente. Los pro-fármacos de este tipo se describen en *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Las aminas libres también se pueden derivar como amidas, sulfonamidas, o fosfonamidas. Todas estas fracciones de pro-fármaco pueden incorporar grupos que incluyen, pero no se limitan a, las funcionalidades de éter, amina, y ácido carboxílico.

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

Combinaciones

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

El término "combinación" significa ya sea una combinación fija

en una forma unitaria de dosificación, o un kit de partes para la administración combinada, en donde se pueden administrar un compuesto de la presente invención y un componente de combinación de una manera independiente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo que permitan en especial que los componentes de la combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo sinérgico, o cualquier combinación de los mismos.

Un compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con otro agente antibacteriano. El término "agente antibacteriano" se refiere a cualquier sustancia que sea bactericida o bacteriostática, es decir, capaz de aniquilar o inhibir el crecimiento de las células bacterianas. Los agentes antibacterianos incluyen antibióticos, biocidas, antimicrobianos, y agentes bacteriostáticos. Los tipos conocidos de antibióticos incluyen, por ejemplo, inhibidores de la síntesis de la pared celular, inhibidores de la membrana celular, inhibidores de la síntesis de proteína, e inhibidores que se enlazan con, o afectan a, la síntesis del ADN o del ARN. Se conocen numerosos agentes antibióticos adecuados para utilizarse en el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con bacterias, y se dan a conocer, por ejemplo, en The Physician's Desk Reference (PDR), Medical Economics Company (Montvale, N. J.), (53rd Ed.), 1999; Mayo Medical Center Formulary, Unabridged Version, Mayo Clinic (Rochester, Minn.), Enero de 1998; Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals,

(11^{sup.th} Ed.), Merck & Co., Inc. (Rahway, N. J.), 1989; University of Wisconsin Antimicrobial Use Guide, <http://www.medsch.wisc.edu/clinsci/5amcg/amcg.html>; Introduction on the Use of the Antibiotics Guideline, of Specific Antibiotic
 5 Classes, Thomas Jefferson University, http://jefferson.tju.edu/CWIS/OAC/antibiotics_guide/intro.html; y las referencias citadas en los mismos.

Los ejemplos de los antibióticos para utilizarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a,
 10 quinolona, quinolona, macrólido, glicopéptido, oxazolidinona, β -lactamas (incluyendo amoxicilina, ampicilina, bacampicilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, meticilina, mezlocilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, pivampicilina, pivmecilinam, ticarcilina, sulbactam,
 15 tazobactam, clavulanato), cefalosporinas (cefaclor, cefadroxil, cefamandol, cefazolina, cefdinir, cefditoreno, cefepima, cefixima, cefonicida, cefoperazona, cefotaxima, cefotetano, cefoxitina, cefpodoxima, cefprozil, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefalexina, cefalotina, cefapirina, cefradina),
 20 aminoglicósidos (incluyendo gentamicina, estreptomina, amikacina, canamicina, viomicina, capreomicina), etionamida, protionamida, cicloserina, dapsona, clofazimina, tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, minociclina, desmeclociclina), oxazolidinonas (linezolida, eperezolida),
 25 metronidazol, rifabutina, isoniazonida, etambutol, y combinaciones

de los mismos.

Los ejemplos de los agentes antivirales para utilizarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, zidovudina, lamivudina, didanosina, zalcitabina, 5 estavudina, abacavir, nevirapina, delavirdina, emtricitabina, efavirenz, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, tenofovir, adefovir, atazanavir, fosamprenavir, hidroxí-urea, AL-721, ampligeno, hidroxí-tolueno butilado; polimanoacetato, castanoespermina; contracano; crema farmatex, CS-87, penciclovir, 10 famciclovir, aciclovir, citofovir, ganciclovir, sulfato de dextrano, fosfonoformato trisódico de D-penicilamina, ácido fusídico, HPA-23, eflornitina, nonoxinol, isetionato de pentamidina, péptido T, fenitoína, isoniazida, ribavirina, rifabutina, ansamicina, trimetrexato, SK-818, suramina, UA001, enfuvirtida, péptidos derivados de gp41, 15 anticuerpos para CD4, CD4 soluble, moléculas que contienen CD4, IgG2 de CD4, y combinaciones de los mismos.

Otros ejemplos de los agentes de los compuestos de la presente invención con los que se pueden utilizar en combinación incluyen, pero no se limitan a, eliminadores de radicales libres, ácido 20 ascórbico, vitamina C, agentes contra el cáncer, agentes quimioterapéuticos, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, fármacos anti-inflamatorios esteroideos, agentes anti-fúngicos, agentes destoxificantes, analgésicos, broncodilatadores, fármacos para el tratamiento de isquemia vascular, agente de anticuerpo 25 monoclonal, minoxidil para aplicación tópica para crecimiento de

pelo, diuréticos, inmunosupresores, linfocinas, α - y β -interferón, y combinaciones de los mismos.

El compuesto de la invención y cualquier agente adicional se pueden formular en formas de dosificación separadas. De una manera alternativa, para disminuir el número de formas de dosificación administradas a un paciente, el compuesto de la invención y cualquier agente adicional se pueden formular juntos en cualquier combinación. Por ejemplo, el compuesto del inhibidor de la invención se puede formular en una forma de dosificación, y el agente adicional se puede formular junto en otra forma de dosificación. Cualesquiera formas de dosificación separadas se pueden administrar al mismo tiempo o en diferentes tiempos.

De una manera alternativa, una composición de esta invención comprende un agente adicional como se describe en la presente. Cada componente puede estar presente en composiciones individuales, en composiciones de combinación, o en una sola composición.

Ejemplificación de la Invención

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes Ejemplos, los cuales no deben interpretarse como una limitación adicional. La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique de otra manera, técnicas convencionales de biología celular, cultivo celular, biología molecular, biología transgénica, microbiología, e inmunología, que están dentro de la experiencia de la técnica.

MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes, y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención, están comercialmente disponibles, o bien se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weyl, 4^a Edición, 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en la materia, como se muestra en los siguientes Ejemplos.

EJEMPLOS

Definiciones

15	AcOH	Ácido acético.
	ac.	Acuoso.
	Boc	Terbutoxi-carbonilo.
	DMF	N,N-dimetil-formamida.
	DCC	N,N-diciclohexil-carbodi-imida.
20	DCE	Dicloro-etano.
	DCM	Dicloro-metano.
	DMAP	4-dimetil-amino-piridina.
	DMSO	Sulfóxido de dimetilo.
	EtOAc	Acetato de etilo.
25	EtOH	Etanol.

	eq	Equivalentes.
	LC	Cromatografía de líquidos.
	LCMS	Espectro de masas con cromatografía de líquidos.
	MeOH	Metanol.
5	MHz	Megahertz.
	PS	Poliestireno.
	RT	Temperatura ambiente.
	R _t	Tiempo de retención.
	s	Sólido.
10	sat.	Saturado.
	TEA	Trietil-amina.
	TFA	Ácido trifluoro-acético.
	THF	Tetrahidrofurano.
	h	Horas.
15	min	Minutos.
	m/z	Masa a carga.
	MS	Espectro de masas.
	HRMS	Espectro de masas de alta resolución.
	RMN	Resonancia magnética nuclear.

20 **MÉTODOS ANALÍTICOS**

RMN: Los espectros de protones se registran en un espectrómetro Ultrashield Bruker de 400 MHz. Los cambios químicos se reportan en relación con metanol (δ 3.31), sulfóxido de dimetilo (β 2.50), o cloroformo (δ 7.26).

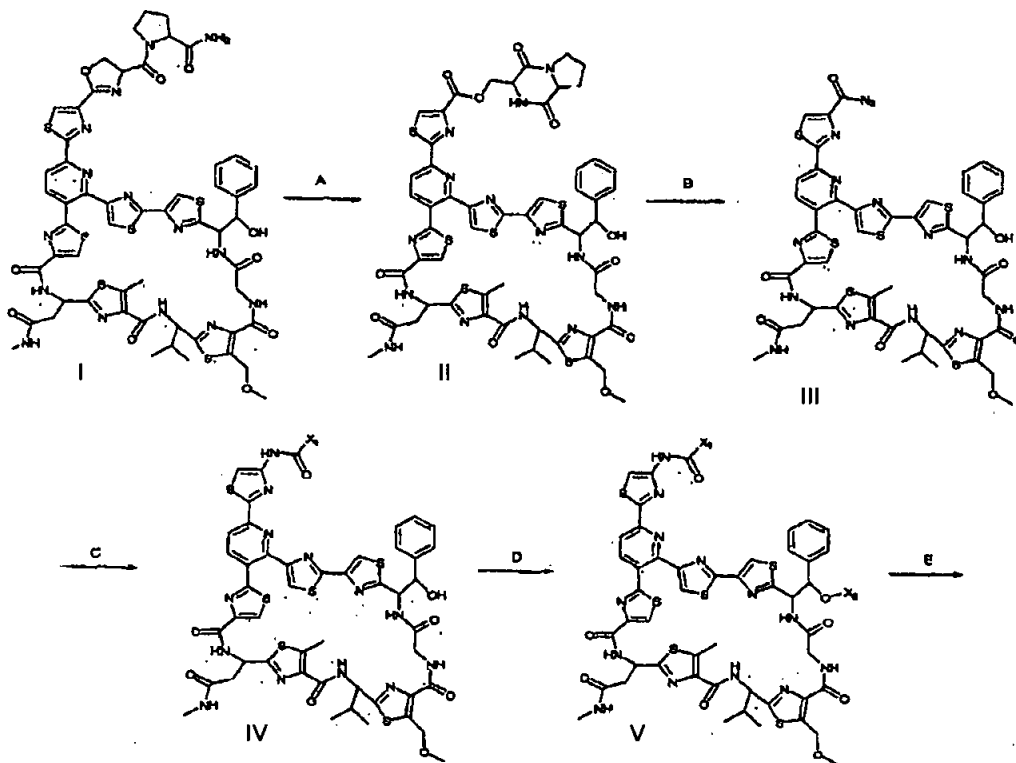
25 **LCMS:** Los compuestos se analizan sobre una columna Inertsil

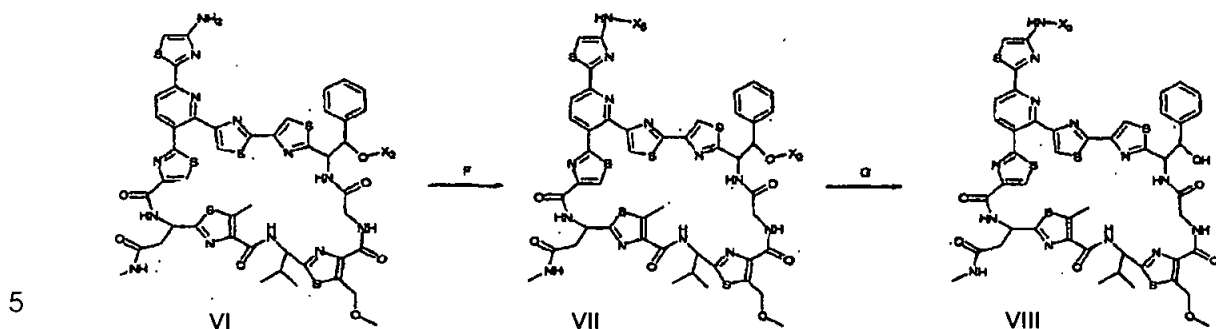
ODS-3 (C18, 50 x 4.6 milímetros, 3 micras), con una elución en gradiente de 2 minutos (25 por ciento de acetonitrilo/H₂O/5 mM, formato de amonio), y una velocidad de flujo de 4 mililitros/minuto.

La purificación de HPLC utiliza una columna C8 ó C18 (30 x 100 milímetros, 5 micras, marca: Sunfire o XTerra), y se lleva a cabo de acuerdo con dos métodos. **Método 1:** consiste en ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento en del 10 por ciento al 95 por ciento de ACN en H₂O. **Método 2:** consiste en NH₄OH 10 mM en del 40 por ciento al 95 por ciento de ACN en H₂O.

El análisis de LC utiliza una columna C18 marca Atlantis (150 milímetros) con elución en gradiente (del 0 al 95 por ciento de acetonitrilo en agua + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento).

Esquema General 1:





El compuesto de la Fórmula General (i) se puede preparar mediante métodos sintéticos bien conocidos por los expertos en este campo, o de una manera alternativa, se puede aislar a partir de un caldo de fermentación. Véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,202,241, la cual se incorpora a la presente en su totalidad. El compuesto de la Fórmula Estructural General (ii) se puede preparar mediante el proceso A, mediante reconfiguración mediada por ácido o por base del compuesto (i) en la presencia de agua y un ácido o base adecuados. El compuesto de la Fórmula General (iii) se puede preparar en el proceso B a partir del (ii) directamente mediante su reacción con azida, o de una manera alternativa, a través de un proceso de múltiples pasos, el cual incluye la remoción de la funcionalidad de éster a través de hidrólisis con una base o un ácido adecuado, la activación de la fracción de ácido carboxílico utilizando un agente de activación adecuado, y la reacción con un reactivo adecuado tal como azida. Las azidas representadas por la Fórmula (iii) son conocidas en la materia, y se sintetizan fácilmente mediante procedimientos convencionales comúnmente empleados en este

10

15

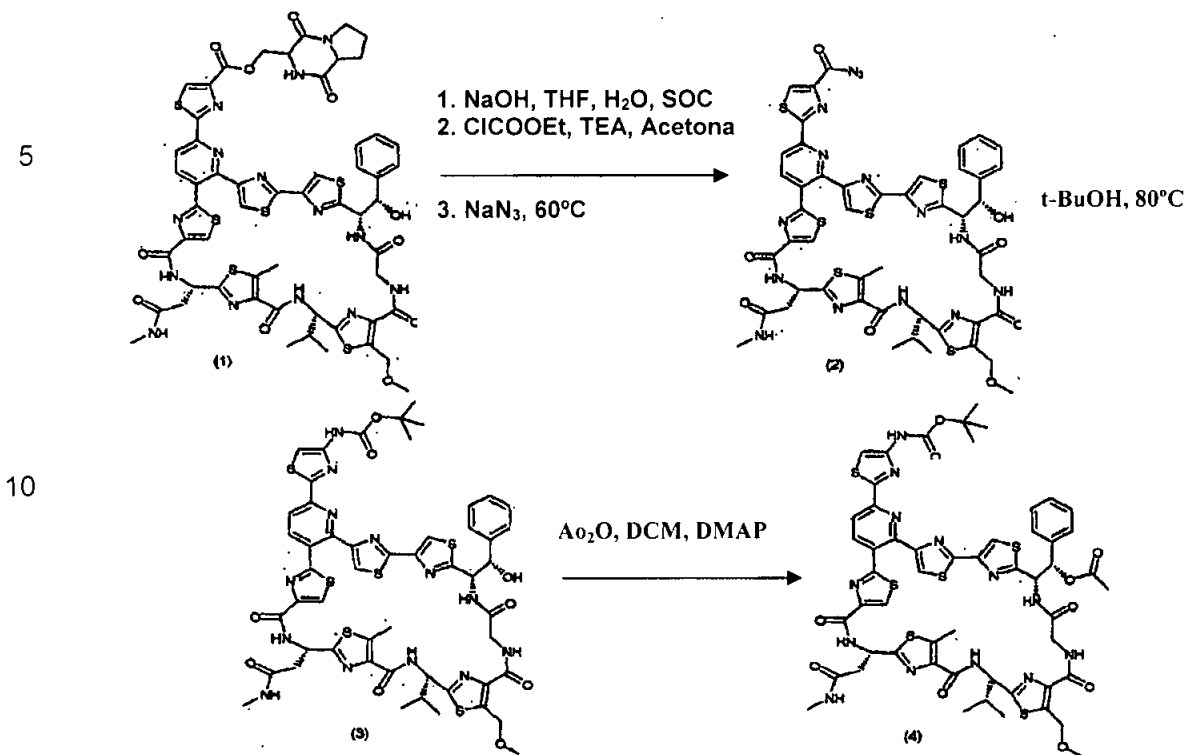
20

25

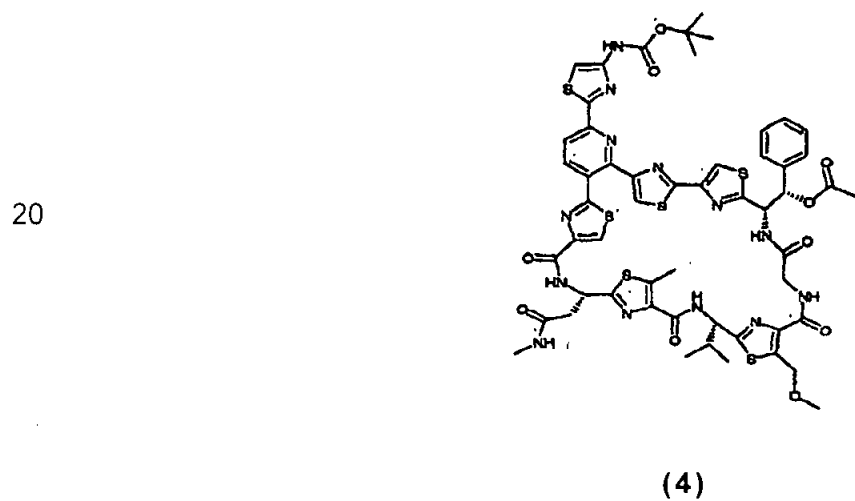
campo. El compuesto de la Fórmula General (IV) se puede preparar mediante la reacción de la azida (iii) con un nucleófilo, alcohol, amina, o grupo protector (X_1). Un grupo protector adecuado puede ser seleccionado por los expertos en la técnica. Los grupos protectores se seleccionan de tal manera que sean adecuados para las transformaciones ilustradas, y que se puedan remover en seguida de la síntesis con poca o ninguna pérdida de rendimiento. La introducción y la remoción selectiva de los grupos protectores se enseñan en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons (1991). El compuesto de la Fórmula Estructural General (v) se puede preparar mediante la reacción del compuesto (iv) con un reactivo tal como un electrófilo, un agente alquilante, un agente acilante, o un grupo protector (X_2), para proporcionar el compuesto (v). El compuesto de la Fórmula General (vi) se puede preparar mediante la remoción del compuesto (v) con ácido, base, un nucleófilo, o un electrófilo, para remover el grupo protector (X_1). El compuesto de la estructura general (vii) se puede preparar mediante la reacción del compuesto (vi) con un electrófilo adecuado, agente alquilante, o agente acilante (X_3). El compuesto de la estructura general (viii) se puede preparar mediante la reacción del compuesto (vii) con ácido, base, un nucleófilo, o un electrófilo, para remover el grupo protector (X_2). De una manera alternativa, cualquiera de estos pasos (A-G) se puede llevar a cabo en un orden diferente, o quitando o alterando ligeramente algunos pasos, lo cual es obvio para los expertos en este campo.

Esquema 2: Preparación del Intermediario Común, Boc-Amina

(4):

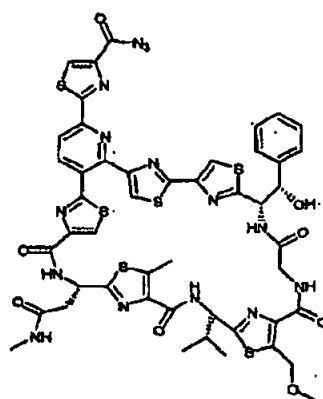


La preparación del Intermediario Común (4):



25 Pasos 1 a 3, preparación de la acil-azida (2):

5



(2)

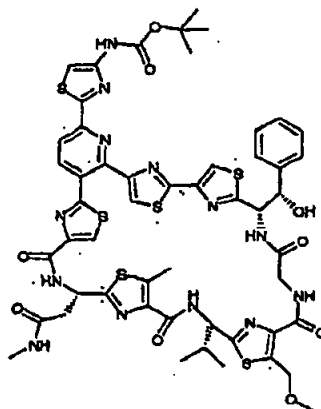
A una solución del éster (1, 1.5 gramos, 1.16 milimoles) en
10 tetrahidrofurano (300 mililitros), se le agregan 20 mililitros de H₂O, y
NaOH (60 miligramos, 1.50 milimoles). La reacción se agita a 60°C
durante 1.5 horas, y se monitorea mediante TLC (10 por ciento de
MeOH/DCM), y LCMS. Después de completarse, la reacción se
concentra a sequedad. El sólido grisáceo se suspende en tolueno
15 (100 mililitros), y se concentra a sequedad (se repite tres veces), lo
cual proporciona el ácido, un sólido grisáceo. El sólido crudo se
almacena al vacío (0.1 Torr) durante 12 horas. LCMS: R_t = 1.12
minutos, [M+H]⁺1125.

El ácido crudo se suspende en 300 mililitros de acetona. El
20 matraz se sonica, y el sólido se raspa de los lados del matraz
durante 15 minutos. A esta suspensión se le agregan trietil-amina
(2.0 mililitros, 14.2 milimoles) y cloroformato de etilo (2.0 mililitros,
20.91 milimoles). La reacción parece disolverse lentamente. Se
utiliza una sonicación adicional y agitación vigorosa para romper
25 todas las partículas. Después de 1 hora, la reacción parece completa

mediante LCMS, y se agrega NaN_3 (500 miligramos, 7.69 milimoles). La suspensión (de una apariencia blanca/amarilla) se agita durante 1 hora a 60°C , y se monitorea mediante LCMS. Se agregan dos alícuotas más de NaN_3 (500 miligramos, 7.69 milimoles), y la
5 reacción se agita durante 20 minutos. La reacción se concentra sobre SiO_2 , y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de 1.5" x 1.5" de SiO_2 , 3 litros de EtOAc). Esto proporciona 920 miligramos de la acil-azida cruda (2), un sólido blanco. El material crudo se lleva al siguiente paso sin mayor
10 purificación. LCMS: $R_t = 1.55$ minutos, $[\text{M}+\text{H}]^+ 1150$.

Paso 4, Preparación de la Boc-amina (3):

15

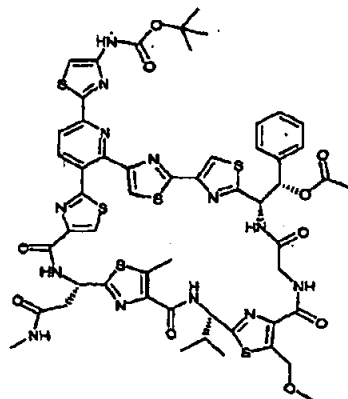


(3)

20 Una suspensión de la acil-azida (2, 920 miligramos) se calienta (80°C) en t-BuOH (100 gramos). Después de 2 horas, se presenta la disolución completa, y después de 12 horas, la reacción aparece completa mediante LCMS. La solución se concentra directamente sobre SiO_2 , y se pasa por cromatografía (elución en
25 gradiente: del 50 al 70 por ciento de EtOAc/hexanos, la cual

proporciona 600 miligramos de la Boc-amina (3), un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.38 (br s, 1 H), 9.00 (d, 1 H), 8.70 (app d, 2 H), 8.58 (s, 1 H), 8.44-8.41 (m, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 7.48 (br s, 1 H), 7.38-7.23 (m, 7 H), 6.02 (br s, 1 H), 5.31-5.18 (m, 3 H), 5.01-5.00 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.30-4.24 (dd, 1 H), 3.79 (dd, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.75-2.68 (m, 1 H), 2.47 (d, 3 H), 2.22-2.13 (m, 1 H), 1.49 (s, 9 H), 1.37-1.31 (m, 1 H), 0.87 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H). LCMS: R_t = 1.72 minutos, $[\text{M}+\text{H}]^+ 1196$.

Paso 5, Preparación de acetato de Boc-amina (4):

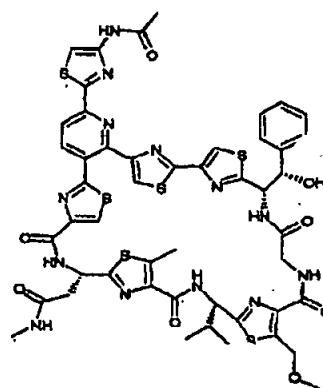


(4)

A una solución de la Boc-amina (3, 540 miligramos, 0.451 milimoles) en dicloro-metano (250 mililitros), se le agregan anhídrido acético (0.100 mililitros, 0.979 milimoles), piridina (1.0 mililitros, 12.4 milimoles), y DMAP (20 miligramos, 0.169 milimoles). La reacción se agita durante 3 horas, se concentra directamente sobre SiO_2 , y se pasa por cromatografía (elución en gradiente: del 50 al 70 por ciento de EtOAc/hexanos), la cual proporciona 465 miligramos del acetato de Boc-amina (4). ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.38 (br s, 1 H), 9.20 (br d, 1 H), 8.79 (br d, 1 H), 8.61 (br d, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.44-

8.41 (m, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 7.48 (br s, 1 H), 7.42 (s, 2 H), 7.35-7.29 (m, 6 H), 6.14 (s, 1 H), 5.47 (t, 1 H), 5.31-5.26 (m, 1 H), 5.19 (dd, 1 H), 4.97 (s, 3 H), 4.26 (dd, 1 H), 3.72 (dd, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.70-2.65 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.45 (d, 3 H), 2.22-2.14 (m, 1 H), 1.96 (s, 3 H), 1.57-1.50 (m, 1 H), 1.49 (s, 9 H), 0.88 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H). LCMS: R_t = 1.81 minutos, $[M+H]^+$ 1238.

Ejemplo 1, Preparación de la amida (5):



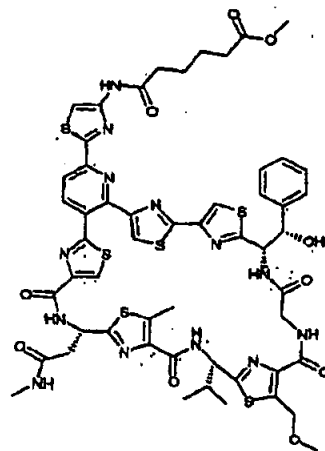
(5)

A una solución de la Boc-amina (3, 10 miligramos, 0.0083 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros), se le agrega ácido trifluoro-acético (1 mililitro, 13.46 milimoles). La reacción se agita durante 30 minutos, y se concentra. La espuma amarilla resultante se disuelve en dicloro-metano (10 mililitros), y se concentra (se repite tres veces). La sal de amina cruda se lleva adelante sin mayor purificación. LCMS: R_t = 1.33 minutos, $[M+H]^+$ 1096.

A una solución de la amina (0.0083 milimoles) en piridina (1 mililitro), se le agrega anhídrido acético (0.100 mililitros, 0.979 milimoles). La solución se agita a temperatura ambiente durante 10

minutos, y se vierte en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mililitros). La mezcla se extrae con EtOAc (tres veces), y los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO_4 , se filtran, y se concentran directamente sobre SiO_2 . El producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 0 al 5 por ciento de MeOH/DCM), para proporcionar 6 miligramos de la amida (**5**) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.14 (br s, 1 H), 9.00 (br d, 1 H), 8.68-8.66 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.45-8.42 (m, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.38-7.21 (m, 7 H), 6.01 (br d, 1 H), 5.32-5.17 (m, 3 H), 5.01-4.99 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.27 (dd, 1 H), 3.79 (dd, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.73-2.68 (m, 1 H), 2.46 (d, 3 H), 2.19-2.14 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 1.35-1.28 (m, 1 H), 0.87 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H). LCMS: R_t = 1.35 minutos, $[\text{M}+\text{H}]^+1138$.

Ejemplo 2, Preparación del metil-éster (6):

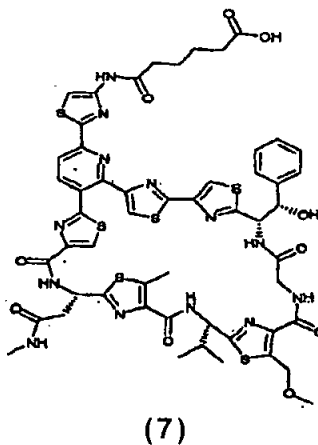


(6)

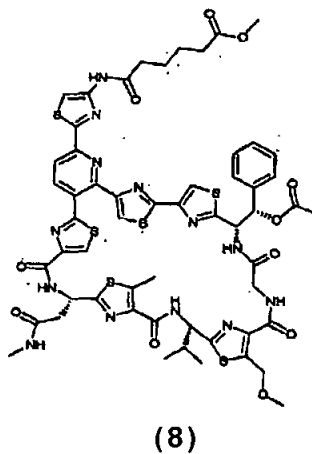
El metil-éster (**6**) se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, excepto que se utiliza el cloruro de

monometil-éster del ácido adípico como un agente acilante. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 11.11 (br s, 1 H), 9.00 (br s, 1 H), 8.68-8.66 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.44-8.41 (m, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.38-7.22 (m, 8 H), 6.02 (br d, 1 H), 5.31-5.17 (m, 3 H), 5.01-4.99 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.78 (dd, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 2.70 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.46 (d, 3 H), 2.40 (app t, 2 H), 2.34 (app t, 2 H), 2.20-2.12 (m, 1 H), 1.65-1.54 (m, 4 H), 1.35-1.32 (m, 1 H), 0.87 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H). LCMS: $R_1 = 1.47$ minutos, $[\text{M}+\text{H}]^+ 1238$.

Ejemplo 3, Preparación del ácido (7):



Paso 1-2, Preparación del acetato de metil-éster (8):



A una solución del acetato de Boc-amina (**4**, 190 miligramos, 0.153 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros), se le agrega ácido trifluoro-acético (5 mililitros, 67.3 milimoles). La reacción se agita durante 30 minutos, y se concentra. La espuma amarilla resultante se disuelve en dicloro-metano (10 mililitros), y se concentra (se repite tres veces). La sal cruda se lleva adelante sin mayor purificación. LCMS: $R_t = 1.45$ minutos, $[M+H]^+ 1138$.

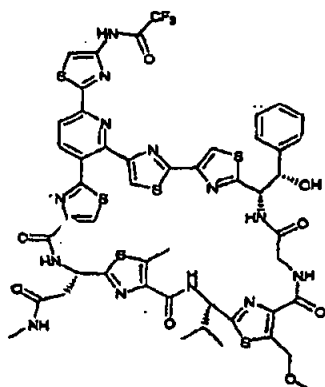
A una solución de la sal de amina en piridina (5 mililitros), se le agrega el cloruro de monometil-éster del ácido adípico (0.200 mililitros, 1.285 milimoles). La solución se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se vierte en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mililitros). La mezcla se extrae con EtOAc (tres veces), y los extractos orgánicos combinados se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y se concentran directamente sobre SiO_2 . El producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 50 al 80 por ciento de EtOAc/hexanos), la cual proporciona 170 miligramos del éster-acetato (**8**). LCMS: $R_t = 1.58$ minutos, $[M+H]^+ 1280$.

Paso 3, Preparación del ácido (7**):**

A una solución del acetato de metil-éster (**8**, 170 miligramos, 0.133 milimoles) en MeOH (100 mililitros), se le agregan H_2O (5 mililitros) y NaOH (100 miligramos, 2.5 milimoles). La solución se calienta a $50^\circ C$, se agita durante 2 horas, y se concentra sobre SiO_2 . La cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 0 al 5 por ciento de MeOH/DCM) proporciona 95 miligramos del

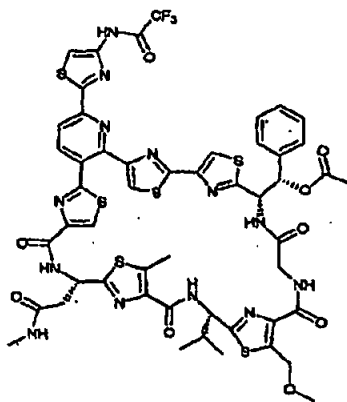
compuesto del título, un sólido bronceado. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.05 (br s, 1 H), 11.13 (br s, 1 H), 9.44 (br d, 1 H), 8.70-8.65 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.45-8.42 (m, 1 H), 8.39 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.42-7.38 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.29-7.17 (m, 6 H), 6.13 (br s, 1 H), 5.33-5.17 (m, 3 H), 5.03 (d, 1 H), 4.98 (s, 3 H), 4.32 (dd, 1 H), 3.83-3.76 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.74-2.68 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.47 (d, 3 H), 2.40 (t, 2 H), 2.23 (t, 2 H), 2.19-2.14 (m, 1 H), 1.66-1.52 (m, 4 H), 1.34-1.29 (m, 1 H), 0.87 (d, 3 H), 0.74 (d, 3 H). LCMS: $R_t = 1.24$ minutos, $[\text{M}+\text{H}]^+1224$.

Ejemplo 4, Preparación del trifluoro-acetato (9):



(9)

Paso 1-2, Preparación del acetato (10):



(10)

A una solución del acetato de Boc-amina (**4**, 400 miligramos, 0.323 milimoles) en dicloro-metano (25 mililitros), se le agrega ácido trifluoro-acético (5 mililitros, 67.3 milimoles). La reacción se agita durante 30 minutos, y se concentra. La espuma amarilla resultante se disuelve en dicloro-metano (10 mililitros), y se concentra (se repite tres veces). La sal de amina cruda se lleva adelante sin mayor purificación. LCMS: R_t = 1.45 minutos, $[M+H]^+$ 1138.0.

A una solución de la amina (0.323 milimoles) en piridina (5 mililitros), se le agrega cloruro de metan-sulfonilo (0.050 mililitros, 0.646 milimoles). La solución se agita durante 30 minutos, y se vierte en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mililitros). La mezcla se extrae con EtOAc (tres veces), y los extractos orgánicos combinados se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y se concentran directamente sobre SiO_2 . El producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 50 al 80 por ciento de EtOAc/hexanos), la cual proporciona 330 miligramos del acetato (**10**). LCMS: R_t = 1.67 minutos, $[M+H]^+$ 1234.0.

Paso 3, Preparación del trifluoro-acetato (9):

A una solución del acetato (**10**, 200 miligramos, 0.162 milimoles) en MeOH (50 mililitros), se le agrega K_2CO_3 (50 miligramos, 0.362 milimoles). La reacción se agita durante 10 minutos, y se concentra. El sólido se suspende en EtOAc, y se vierte en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100

10

Ejemplo 5, Preparación de la sulfonamida (11):



(11)

20 **Pasos 1-2, Preparación del acetato (12):**



(12)

A una solución del acetato de Boc-amina (**4**, 100 miligramos, 0.081 milimoles) en dicloro-metano (25 mililitros), se le agrega ácido trifluoro-acético (5 mililitros, 67.3 milimoles). La reacción se agita durante 30 minutos, y se concentra. La espuma amarilla resultante se disuelve en dicloro-metano (10 mililitros), y se concentra (se repite tres veces). La sal de amina cruda se disuelve en EtOAc, y se vierte en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mililitros). La mezcla se extrae con EtOAc (tres veces), y los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO_4 , se filtran, y se concentran. La amina de base libre cruda se lleva adelante sin mayor purificación. LCMS: $R_t = 1.45$ minutos, $[\text{M}+\text{H}]^+ 1138$.

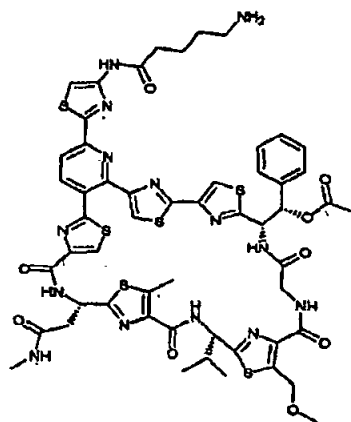
A una solución de la amina (0.081 milimoles) en piridina (5 mililitros), se le agrega cloruro de metan-sulfonilo (0.050 mililitros, 0.646 milimoles). La solución se agita durante 30 minutos, y se vierte en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mililitros). La mezcla se extrae con EtOAc (tres veces), y los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO_4 , se filtran, y se concentran directamente sobre SiO_2 . El acetato crudo (**12**) se lleva adelante al siguiente paso sin mayor purificación. LCMS: $R_t = 1.42$ minutos, $[\text{M}+\text{H}]^+ 1216$.

Paso 3, Preparación de la sulfonamida (11**):**

A una solución de la sulfonamida (**12**) en MeOH (10 mililitros), se le agrega K_2CO_3 (50 miligramos, 0.362 milimoles). La reacción se agita durante 5 minutos, se concentra, y se purifica mediante HPLC (método 2), para proporcionar 15 miligramos de la sulfonamida **11**.

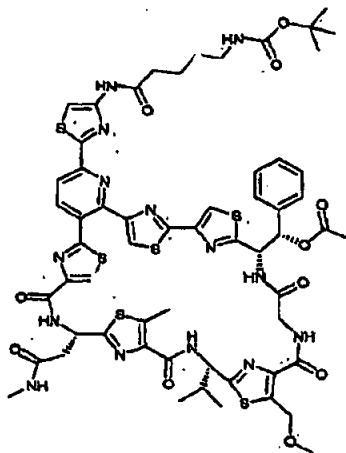
^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.62 (br s, 1 H), 9.00 (br d, 1 H), 8.68-8.66 (m, 2 H), 8.58 (s, 1 H), 8.44-8.41 (m, 1 H), 8.37 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 7.39-7.20 (m, 7 H), 7.07 (br s, 1 H), 6.02 (d, 1 H), 5.31-5.18 (m, 3 H), 5.01-4.98 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.27 (dd, 1 H), 3.77 (dd, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H), 2.73-2.67 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.47 (d, 3 H), 2.19-2.13 (m, 1 H), 1.36-1.28 (m, 1 H), 0.87 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H). LCMS: R_t = 1.31 minutos, $[\text{M}+\text{H}]^+ 1174$.

Ejemplo 6, Preparación de la amina (13):



(13)

Paso 1-2, Preparación de la Boc-amina (14):



(14)

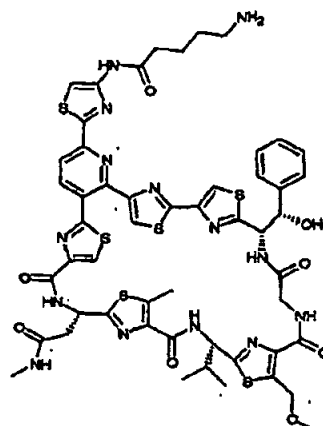
La preparación de la Boc-amina (**14**) se lleva a cabo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3, excepto que se utiliza el cloruro de ácido del ácido 5-(terbutoxi-carbonil-amino)-valérico como un agente acilante. LCMS: $R_t = 1.66$ minutos, $[M+2H]^+ 1338$.

5 **Paso 3, Preparación de la amina (13):**

A una solución de la Boc-amina (**14**, 150 miligramos, 0.112 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros), se le agrega ácido trifluoro-acético (2 mililitros, 26.9 milimoles). La solución se agita durante 30 minutos, y se concentra directamente sobre SiO_2 . La cromatografía por evaporación instantánea (solución en gradiente: del 0 al 10 por ciento de MeOH/DCM, luego el 10 por ciento de DCM, luego del 0 al 10 por ciento de MeOH/DCM con AcOH al 0.1 por ciento), proporciona 90 miligramos de la amina **13**. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.16 (br s, 1 H), 9.23 (br d, 1 H), 8.77 (br d, 1 H), 8.62 (br d, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.44-8.42 (m, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.73-7.64 (m, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 7.35-7.31 (m, 5 H), 7.28-6.95 (m, 2 H), 6.14 (d, 1 H), 5.46 (t, 1 H), 5.29-5.25 (m, 1 H), 5.19 (dd, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.26 (dd, 1 H), 3.72 (dd, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.85-2.79 (m, 2 H), 2.71-2.65 (m, 2 H), 2.59 (s, 1 H), 2.46 (d, 3 H), 2.44-2.42 (m, 2 H), 2.22-2.15 (m, 1 H), 1.96 (s, 3 H), 1.70-1.56 (m, 4 H), 1.50-1.42 (m, 1 H), 0.88 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H). LCMS: $R_t = 1.06$ minutos, $[M+H]^+ 1238$.

Ejemplo 7, Preparación de la amina (15):

5



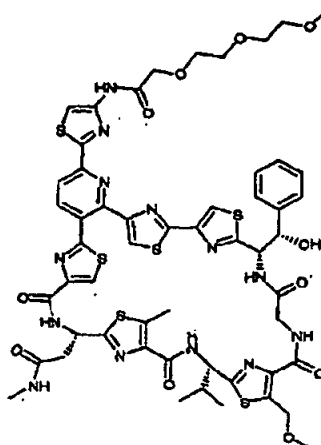
(15)

La Boc-amina (14) se prepara como se describe en el Ejemplo
 10 6. Luego se remueve el grupo protector de acetato de acuerdo con
 los procedimientos descritos en el Ejemplo 4. El grupo protector de
 Boc se remueve de acuerdo con los procedimientos descritos en el
 Ejemplo 6. La purificación mediante HPLC (método 1) proporciona la
 amina (15). ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.16 (s, 1 H), 9.02, (br
 15 d, 1 H), 8.70-8.65 (m, 2 H), 8.60 (s, 1 H), 8.45-8.41 (m, 1 H), 8.40 (d,
 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.69-7.62 (br s, 3 H),
 7.38-7.20 (m, 7 H), 6.03 (br s, 1 H), 5.31-5.18 (m, 3 H), 5.02-4.99 (m,
 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.78 (dd, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.12-
 3.06 (m, 4 H), 2.84-2.79 (m, 2 H), 2.73-2.69 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H),
 20 2.47 (d, 3 H), 2.46-2.42 (d, 3 H), 2.20-2.12 (m, 1 H), 1.70-1.54 (m, 4
 H), 1.29-1.22 (m, 1 H), 1.17 (t, 6 H), 0.87 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H).
 LCMS: R_t = 0.93 minutos, [M+2H]⁺1196.

Ejemplo 8, Preparación de la amida (16):

25

5

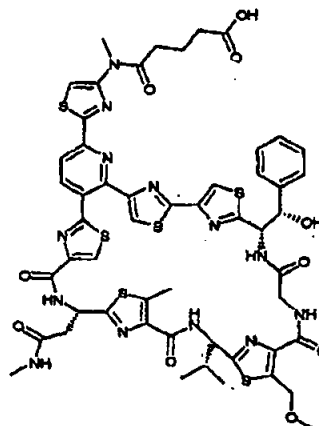


(16)

La amida (16) se prepara de acuerdo con los procedimientos
 10 descritos en el Ejemplo 3. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10.69 (s, 1 H), 9.00 (br d, 1 H), 8.68-8.66 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.45-8.41 (m, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.39-7.21 (m, 7 H), 6.03 (br s, 1 H), 5.31-5.18 (m, 3 H), 5.01-4.99 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.27 (dd, 1 H), 4.18 (s, 2 H), 3.78 (dd, 1 H), 3.70-3.68
 15 (m, 2 H), 3.63-3.59 (m, 4 H), 3.52-3.50 (m, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H), 2.73-2.68 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.47 (d, 3 H), 2.20-2.12 (m, 1 H), 1.35-1.28 (m, 1 H), 0.87 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H). LCMS: R_t = 1.45 minutos, $[\text{M}+\text{H}]^+1256$.

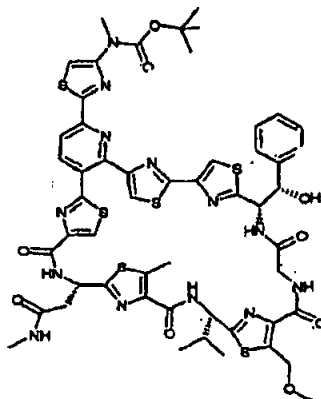
Ejemplo 9, Preparación del ácido (17):

20



(17)

25

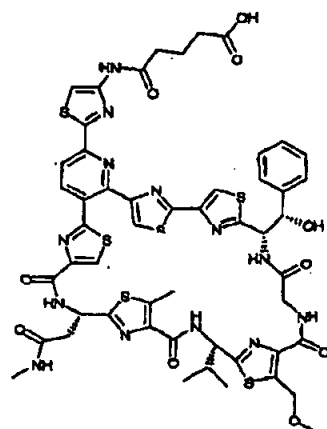
Paso 1, Preparación de la amida (18):**(18)**

A una solución del acetato de Boc-amina (**3**, 200 miligramos, 0.167 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (5 mililitros), se le agregan Cs_2CO_3 (100 miligramos, 0.309 milimoles) y yodo-metano (0.100 mililitros, 1.61 milimoles, neutralizado con Al_2O_3). La solución se agita durante 2 horas, se concentra, y se lleva hasta el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS: $R_t = 1.85$, $[\text{M}+\text{H}]^+ 1210$.

Paso 2-4, Preparación del ácido (17):

El ácido (**17**) se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.01 (br d, 1 H), 8.69-8.66 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.45-8.41 (m, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 7.92 (br s, 1 H), 7.39-7.20 (m, 8 H), 5.31-5.18 (m, 3 H), 5.00-4.99 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.27 (dd, 1 H), 3.81-3.76 (dd, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.34 (br s, 3 H), 2.73-2.68 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.47 (d, 3 H), 2.46-2.40 (m, 2 H), 2.26-2.41 (m, 2 H), 2.19-2.12 (m, 1 H), 1.80-1.73 (m, 2 H), 1.33-1.25 (m, 1 H), 0.88 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H). LCMS: $R_t = 1.27$, $[\text{M}+\text{H}]^+ 1224$.

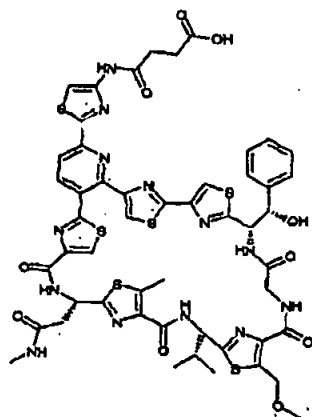
Ejemplo 10, Preparación del ácido (19):



(19)

El ácido (19) se prepara de acuerdo con los procedimientos
descritos en el Ejemplo 3. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.22 (s, 1
H), 9.27 (d, 1 H), 8.65-8.69 (m, 2 H), 8.58 (s, 1 H), 8.42- 8.45 (m, 1
H), 8.38 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.19-7.46
(m, 8 H), 6.42 (br s, 1 H), 5.18-5.30 (m, 3 H), 5.02 (d, 1 H), 4.98 (s, 2
H), 4.27-4.34 (m, 1 H), 3.77- 3.82 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.69-2.74
(m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.41-2.46 (m, 5 H), 2.14- 2.23 (m, 3 H), 1.79-
1.85 (m, 2 H), 1.28-1.34 (m, 1 H), 0.83-0.88 (m, 6 H). LCMS: R_t =
1.18, $[\text{M}+\text{H}]^+1210$.

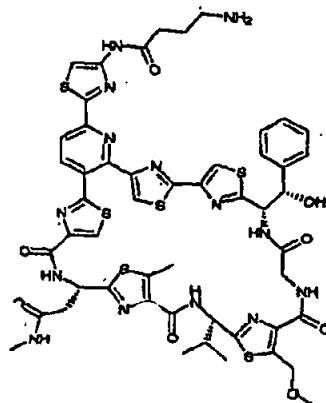
Ejemplo 11, Preparación del ácido (20):



(20)

El ácido (20) se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.18 (s, 1 H), 9.00 (d, 1 H), 8.67 (d, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.42 (d, 2 H), 8.24 (s, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.22-7.38 (m, 8 H), 5.18-5.31 (m, 3 H), 5.00 (d, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.24-4.30 (m, 1 H), 3.75-3.81 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.63-2.73 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.53-2.56 (m, 1 H), 2.46-2.48 (m, 5 H), 2.13-2.19 (m, 1 H), 1.29-1.35 (m, 1 H), 0.83-0.88 (m, 6 H). LCMS: R_t = 1.22 minutos, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1196.

Ejemplo 12, Preparación de la amina (21):

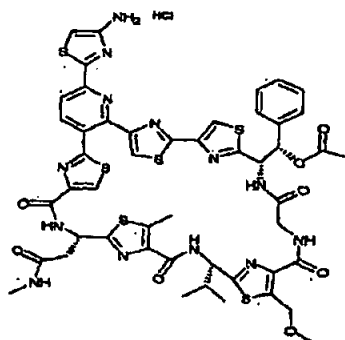


(21)

La amina (21) se prepara de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 7. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, 1 H), 8.65-8.69 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.39-8.44 (m, 2 H), 8.24 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.20-7.37 (m, 8 H), 6.02 (d, 1 H), 5.18-5.31 (m, 3 H), 5.00 (d, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.24-4.30 (m, 1 H), 3.76-3.81 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.66-2.72 (m, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.44-2.4 (m, 5 H), 2.14-2.18 (m, 1 H), 1.72-1.79 (m, 2 H), 1.24-1.33 (m, 1 H), 0.83-0.88 (m, 6 H). LCMS: R_t = 0.86, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1181.

Ejemplo 13, Preparación del ácido clorhídrico de amino-tiazol

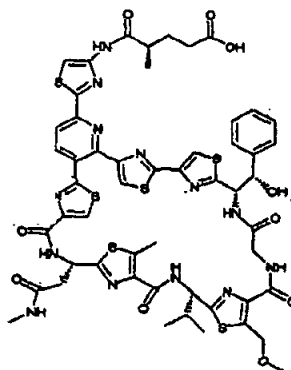
(22):



(22)

Se burbujea ácido clorhídrico a través de una solución de la amina protegida por Boc (4, 1.4 gramos, 1.1 milimoles) en dicloro-
metano (20 mililitros) durante 30 minutos. Luego la mezcla de
reacción se tapa herméticamente, y se agita durante 30 minutos,
después de lo cual la mezcla de reacción se dispersa con nitrógeno.
La mezcla pierde su apariencia de tipo gel. Se agrega dicloro-metano
(5 mililitros) a la solución, y se burbujea gas de HCl a través de ella
durante 20 minutos adicionales, seguido por nitrógeno durante 30
minutos. Se obtiene el producto crudo (1.32 gramos) después de la
concentración como un sólido color naranja brillante, y se lleva
adelante hasta el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS: R_t =
1.5 minutos, $[M+H]^+$ 1138.

Ejemplo 14, Preparación del ácido (23):



(23)

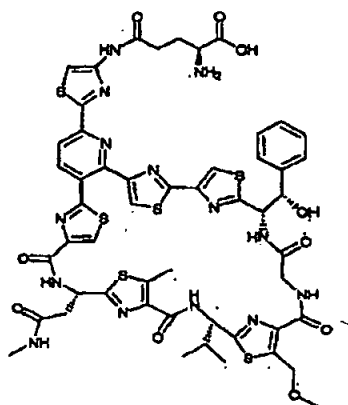
Paso 1, Reacciones de acoplamiento utilizando N-ciclohexil-carbodi-imida, N'-metil-poliestireno.

A una solución del ácido clorhídrico de amino-tiazol (**22**, 348 miligramos, 1 equivalente) en dicloro-metano (20 mililitros) y piridina (0.5 mililitros), se le agregan el 1-monometil-éster del ácido R-(-)-4-metil-glutárico (72.0 microlitros, 0.45 milimoles, 2 equivalentes), y N-ciclohexil-carbodi-imida, N'-metil-poliestireno (348 miligramos, 0.90 milimoles, 3 equivalentes). La mezcla de reacción se agita durante 4 horas, y luego la solución se filtra a través de Celite y se concentra.

Paso 2, Desprotección del acetato y saponificación hasta el ácido:

El concentrado se disuelve en tetrahidrofurano (5.0 mililitros), MeOH (5.0 mililitros), y agua (2.0 mililitros). A esta solución se le agrega LiOH 4M (0.34 mililitros, 3.96 milimoles). Se agrega cloruro de amonio (acuoso saturado) para neutralizar el exceso de LiOH, y la solución se concentra sobre sílice. El residuo crudo se pasa primero por cromatografía con MeOH al 10 por ciento en dicloro-metano (isocrática). Una segunda cromatografía (elución en gradiente: del 0 al 10 por ciento de MeOH/DCM) proporciona el producto **23**. HRMS $[M+H]^+$ 1224.2688. LC R_t = 14.85 minutos.

Ejemplo 15, Preparación del aminoácido (24):



(24)

Paso 1:

Las condiciones para el acoplamiento de amida para el **24** son las mismas que para el Ejemplo 14, paso 1, con el *tert*-butil-éster del ácido Boc-(L)-glutámico (27.3 miligramos, 0.09 milimoles).

Paso 2:

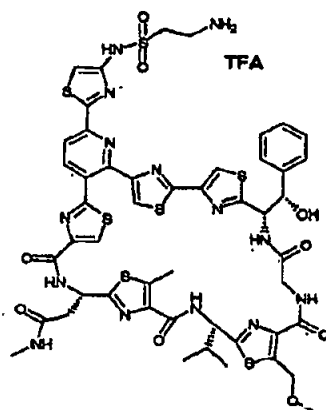
Se emplea el procedimiento del Ejemplo 5 para remover el grupo protector de acetato. La cromatografía por evaporación instantánea (del 50 al 80 por ciento de acetato de etilo/hexanos) proporciona 239 miligramos de un sólido amarillo.

Paso 3, Desprotección de los grupos Boc y *tert*-butilo:

El material se disuelve en dicloro-metano (50 mililitros), y se burbujea gas de HCl a través de la solución durante 10 minutos. Luego la solución se dispersa con nitrógeno para remover el exceso de ácido. La purificación por medio de HPLC proporciona el **24** (9 miligramos). LCMS: $R_t = 0.99$ minutos, $[M+2H]^+ 1226$.

Ejemplo 16, Preparación de la sulfonamida (25):

5



(25)

Paso 1:

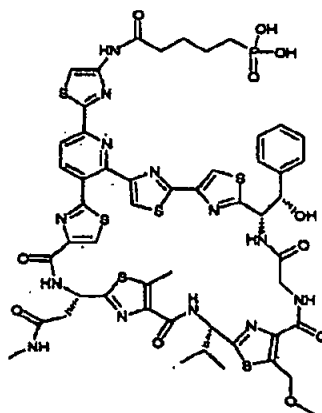
10 A una solución de la sal de clorhidrato de amino-tiazol (**22**, 1.0 gramos, 0.85 milimoles) en piridina (30 mililitros), se le agrega cloruro de 2-ftalimido-etan-sulfonilo (700 miligramos, 1.3 milimoles). La reacción se agita durante 2 horas. Se agrega cloruro de sulfonilo adicional (236 miligramos, 1.3 milimoles). Después de agitar durante
15 30 minutos, la mezcla se concentra sobre gel de sílice, y se purifica por medio de cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 50 al 100 por ciento de EtOAc/hexanos), proporcionando el producto (500 miligramos).

Paso 2, Desprotección de la ftalimida-amina:

20 A una solución de la sulfonamida en MeOH (30 mililitros), se le agrega hidrato de hidrazina (0.5 mililitros). La reacción se agita durante 1 hora, y la mezcla se concentra sobre gel de sílice, y se purifica primero mediante cromatografía por evaporación instantánea (solución en gradiente: del 0 al 10 por ciento de MeOH/DCM, luego
25 NH₄OH al 1 por ciento + el 10 por ciento de MeOH/DCM). Se lleva a

cabo una segunda purificación con una columna C18 Biotage (elución en gradiente: del 10 al 70 por ciento de CH₃CN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0.01 por ciento), proporcionando la sal de ácido trifluoro-acético (10.4 miligramos) como un sólido blanco. HRMS: 1203.1965, LC R_t = 12.33 minutos.

Ejemplo 17, Preparación del ácido fosfórico (26):



(26)

Paso 1:

La síntesis de la amida del compuesto 26 se lleva a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, utilizando el ácido dietil-fosfono-pentanoico (0.2 mililitros), y PS-DCC.

Paso 2, Desprotección del ácido fosfórico:

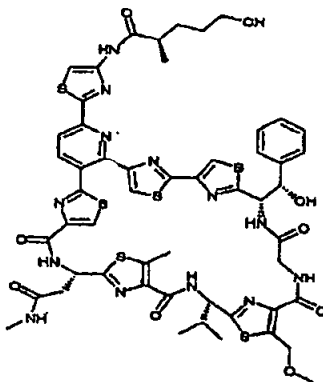
A una solución enfriada del éster fosfórico (275 miligramos, 0.21 milimoles) en dicloro-metano (50 mililitros) a 0°C, se le agrega TMSBr (1 mililitro, >100 equivalentes). La mezcla se agita durante 1 hora, y luego se calienta a temperatura ambiente. Se agrega TMSBr (2 mililitros, >100 equivalentes), y la solución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentra a sequedad, y el

ácido fosfórico crudo se lleva adelante sin mayor purificación.

Paso 3:

La remoción del acetato se lleva a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente. La purificación se lleva a cabo sobre una columna C18 Biotage. Se realizan dos purificaciones (elución en gradiente: del 20 al 80 por ciento de acetonitrilo/agua con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento; segunda columna con del 20 al 80 por ciento de acetonitrilo/agua con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento), para proporcionar el producto **26**. HRMS: m/z = 630.6124, LC R_t = 13.24 minutos.

Ejemplo 18, preparación del alcohol (27):

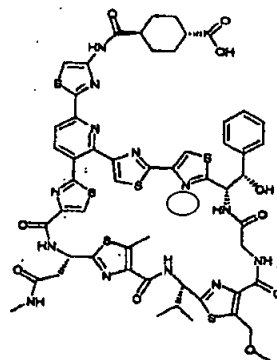


(27)

A una solución a 0°C del ácido **23** (1.0 gramos, 0.82 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros), se le agrega Et_3N (0.11 mililitros, 0.82 milimoles), seguido por clorformato de etilo (0.08 mililitros, 0.89 milimoles). La mezcla se agita durante 30 minutos, luego se calienta a temperatura ambiente, y se agita durante 30 minutos adicionales. La sal de clorhidrato de trietil-amina se filtra, y la solución se enfría nuevamente a 0°C. Se agrega NaBH_4 (68

miligramos, 1.8 milimoles) en agua (3 mililitros). La mezcla se agita durante 30 minutos, se calienta a temperatura ambiente, y se agita durante 30 minutos adicionales. La mezcla se neutraliza con HCl 1N, y se divide con dicloro-metano. El extracto orgánico se recolecta y se concentra. El producto se purifica mediante cromatografía: columna 1, columna Biotage C18, elución en gradiente del 20 al 70 por ciento de acetonitrilo/agua con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento. Una segunda purificación repite las purificaciones de la columna 1. Una tercera purificación utiliza una columna Biotage C18 (elución en gradiente: del 20 al 70 por ciento de acetonitrilo/agua con formato de amonio al 0.1 por ciento), para proporcionar el producto. LCMS R_t = 1.37 minutos, $[M+H]^+$ 1210.

Ejemplo 19, Preparación del ácido (28):



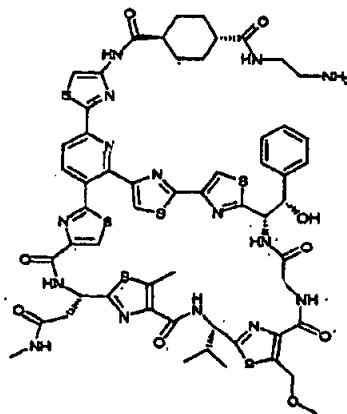
(28)

Paso 1:

La síntesis de la amida del compuesto 28 se lleva a cabo de acuerdo con el procedimiento de PS-DCC descrito anteriormente, utilizando el ácido trans-4-carbometoxi-ciclohexan-1-carboxílico (316 miligramos, 1.70 milimoles).

Paso 2:

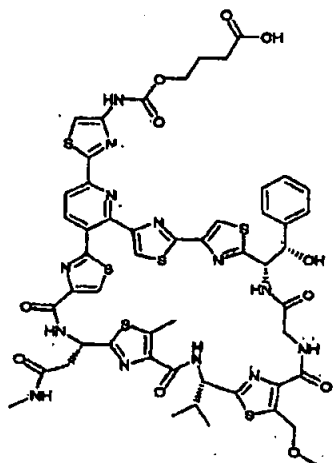
La desprotección del acetato y la saponificación para la síntesis del **28**, se llevan a cabo de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente. La purificación por medio de cromatografía por evaporación instantánea (elución isocrática: 10 por ciento de MeOH/DCM), y luego por medio de HPLC, proporcionan el **28** (100 miligramos) como un sólido amarillo claro. LCMS: $R_t = 1.37$ minutos, $[M+H]^+ = 1250$.

Ejemplo 20, Preparación de la amino-amida (29):**(29)**

A una solución del **28** (470 miligramos, 0.38 milimoles) en acetona (20 mililitros), agua (30 microlitros), y Et_3N (0.2 mililitros, 1.5 milimoles), se le agrega clorofornato de etilo (0.07 mililitros, 0.75 milimoles). La solución se agita durante 1 hora, y se agrega etilen-diamina (0.5 mililitros, 7.5 milimoles). Luego la solución cruda se concentra sobre gel de sílice, y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 0 al 20 por ciento de MeOH/DCM), y luego por medio de HPLC, para proporcionar el producto como un sólido amarillo. LCMS: $R_t = 0.94$

minutos, $[M-H]^+ 1290$.

Ejemplo 21, Preparación del carbamato (30):



(30)

Paso 1:

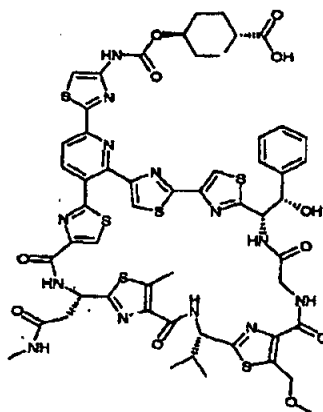
A una suspensión de acil-azida **2** (1.15 gramos, 1.00 milimoles) en tolueno (60 mililitros), se le agrega el alcohol (0.354 gramos, 3.00 milimoles), y la mezcla se agita a 80°C durante 4 horas. La reacción se concentra al vacío, y el producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (heptano/EtOAc), para proporcionar 1.01 gramos (0.815 milimoles, 81.5 por ciento) del éster intermediario.

Paso 2:

A una solución del éster (1.01 gramos, 0.815 milimoles) en MeOH (25 mililitros) y agua (3 mililitros), se le agrega hidróxido de sodio (0.325 gramos, 8.13 milimoles), y la mezcla se agita a 22°C durante 16 horas. La reacción se concentra al vacío, y el producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (MeOH/DCM), para proporcionar 0.705 gramos (0.575

milimoles, 71 por ciento) del **30**. LC: R_t = 14.83 minutos, HRMS: $[M+H]^+$ 1226.2257.

Ejemplo 22, Preparación del carbamoil-ácido (31):



(31)

Paso 1:

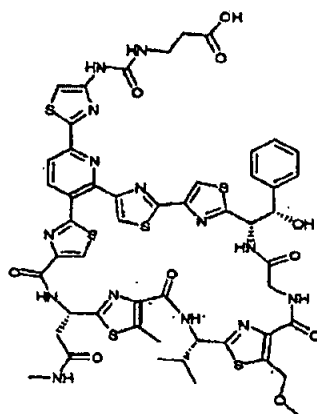
A una suspensión de la acil-azida (**2**, 0.600 gramos, 0.522 milimoles) en tolueno (20 mililitros), se le agrega el etil-éster del ácido trans-4-hidroxi-ciclohexan-carboxílico (0.134 gramos, 0.778 milimoles), y la mezcla se agita a 80°C durante 5 horas. La reacción se concentra al vacío, y el producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (MeOH/DCM), para proporcionar 0.236 gramos (0.182 milimoles, 35 por ciento) del éster.

Paso 2:

A una solución del éster (0.236 gramos, 0.182 milimoles) en tetrahidrofurano (3.6 mililitros), y H₂O (1.2 mililitros), se le agrega hidróxido de litio (0.045 gramos, 1.29 milimoles), y la mezcla se agita a 22°C durante 48 horas. La reacción se concentra al vacío, y el producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación

instantánea (MeOH/DCM), para proporcionar 0.119 gramos (0.094 milimoles, 52 por ciento) del **31**. La purificación adicional mediante HPLC (Waters Sunfire C18 de 30 x 100 milímetros, elución en gradiente del 30 al 80 por ciento de ACN/H₂O, ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento, 6 mililitros/minuto durante 9 minutos) proporciona el **31**. LC: R_t = 12.98 minutos. HRMS: m/z, [M+2H]⁺633.6321.

Ejemplo 23, Preparación de la urea (32):



(32)

Paso 1:

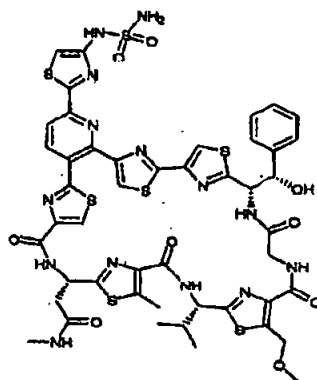
A una solución de la amina **22** (0.115 gramos, 0.101 milimoles) en piridina (4 mililitros), se le agrega el etil-éster del ácido 3-isociano-propiónico (0.452 mililitros, 0.343 milimoles), y la mezcla se agita a 22°C durante 1 hora. La reacción se concentra al vacío, y el residuo se destila azeotrópicamente con tolueno, para proporcionar 0.129 gramos (0.101 milimoles) del acetato-éster **32**. LCMS: m/z [M+2H]⁺641.

Paso 2:

A una solución del acetato (0.129 gramos, 0.101 milimoles) en MeOH (4 mililitros), se le agrega K₂CO₃ (42 miligramos, 0.303

milimoles), y la mezcla se agita durante 2 horas a 22°C. Se agrega NaOH (sólido, 100 miligramos, 2.5 milimoles) en H₂O (2 mililitros) por medio de una jeringa, y la mezcla de reacción se agita durante 24 horas. Los volátiles se remueven bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC (del 30 al 80 por ciento de ACN/H₂O, ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento), para proporcionar 30 miligramos (25 por ciento) del sólido amarillo, **32**. LC: R_t = 16.69 minutos, MS [M+H]⁺ 1211.

Ejemplo 24, Preparación de la sulfonil-urea (**33**):



(**33**)

Paso 1:

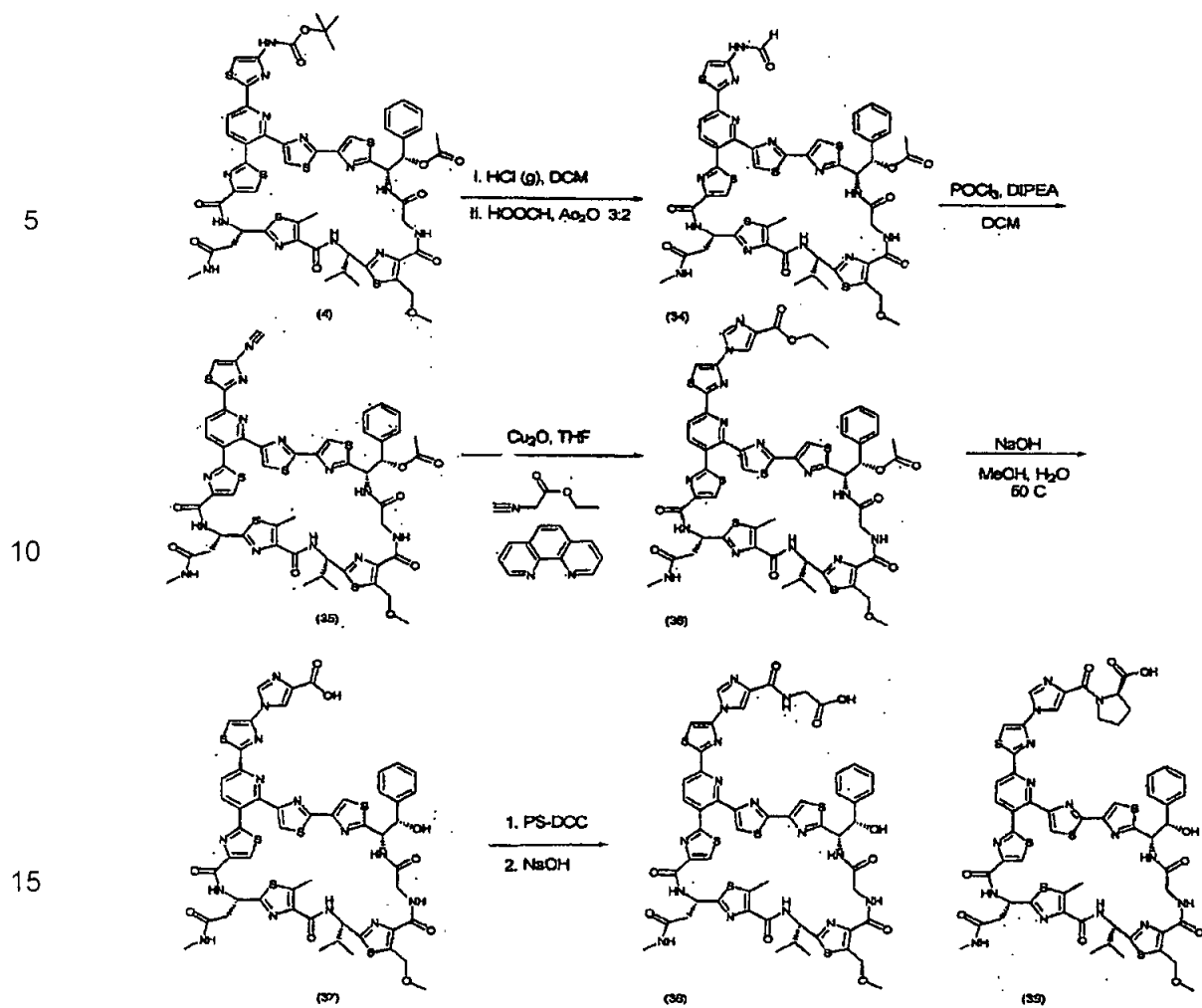
A una solución del isocianato de cloro-sulfonilo (1.35 gramos, 9.6 milimoles) en dicloro-metano (50 mililitros) a 0°C, se le agrega t-BuOH (918 microlitros, 9.6 milimoles), y se agita durante 30 minutos, mientras que se mantiene la temperatura a 0°C. A una solución de la amina **22** (820 miligramos, 0.72 milimoles) en piridina (12 mililitros), se le agrega una solución de cloruro de sulfonilo 0.2M (1.44 milimoles, 0.72 mililitros). La reacción se agita durante 5 minutos a 0°C. Los solventes se evaporan al vacío, y el sólido se purifica

mediante cromatografía por evaporación instantánea con alúmina básica (elución en gradiente: del 0 al 10 por ciento de MeOH/DCM), para proporcionar 220 miligramos de la boc-sulfonil-urea. MS (M+H)⁺1317.

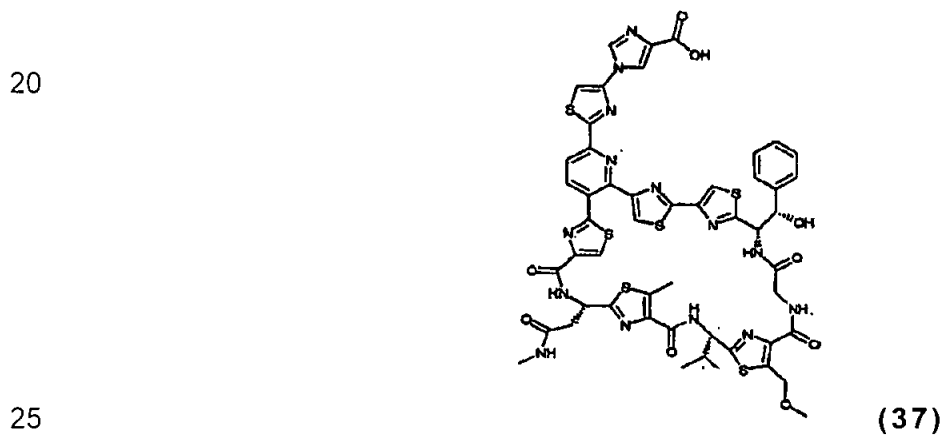
5 **Paso 2:**

A una solución de la boc-sulfonil-urea intermediaria (106 miligramos, 0.08 milimoles) en MeOH (10 mililitros), se le agrega K₂CO₃ (111 miligramos, 0.8 milimoles). La reacción se agita durante 2 horas a 22°C. Se agrega 1 gramo de SiO₂ a la reacción, y los
10 solventes se evaporan al vacío. El sólido se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 0 al 10 por ciento de MeOH/DCM), para proporcionar 102 miligramos de un sólido amarillo. El sólido amarillo (120 miligramos, 0.09 milimoles) se disuelve en dicloro-metano (20 mililitros), se enfría a
15 0°C, y se burbujea HCl (gas) en la solución durante 10 minutos. La reacción se tapa, y se agita durante 2 horas. Se burbujea gas de N₂ en la reacción para remover el exceso de gas de HCl. Los solventes se evaporan al vacío para proporcionar 140 miligramos de un sólido amarillo crudo. El sólido se purifica mediante purificación con HPLC
20 (elución en gradiente: del 30 al 50 por ciento de ACN/H₂O, ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento), para proporcionar 11 miligramos del sólido puro al 60 por ciento. La segunda purificación con HPLC (elución en gradiente: del 50 al 55 por ciento de ACN/H₂O, ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) proporciona 6.7 miligramos del
25 producto **33**. LCMS: R_t 12.4 minutos, (M+H)⁺1175.

Esquema 3: Síntesis de Imidazoles



Ejemplo 25, Preparación del imidazol (37):



Paso 1:

A una suspensión de la boc-amina **4** (800 miligramos, 0.647 milimoles) en dicloro-metano (150 mililitros), se le agrega HCl (gas, corriente) durante 20 minutos. La reacción se tapa, y se agita durante 30 minutos. La reacción se concentra a sequedad, y se lleva hasta el siguiente paso sin mayor purificación. El residuo se suspende en dicloro-metano (150 mililitros), y se agrega una solución de ácido fórmico en anhídrido acético (1 mililitro, 3:2), seguida por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La formamida cruda (**34**) se concentra a sequedad, y se almacena al vacío durante 12 horas. LCMS: R_t 1.46 minutos, $[M+H]^+ 1166$.

Paso 2:

A una suspensión de la formamida intermediaria (**34**, 670 miligramos) en dicloro-metano (100 mililitros), se le agrega DIPEA (1 mililitro, 5.74 milimoles) y $POCl_3$ (100 microlitros, 1.27 milimoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se hace una segunda adición de DIPEA (1 mililitro, 5.74 milimoles) y $POCl_3$ (100 microlitros, 1.27 milimoles). La reacción se agita durante 30 minutos adicionales, y luego se concentra sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 60 al 100 por ciento de EtOAc en heptano), proporciona 150 miligramos del isonitrilo (**35**). LCMS: R_t 1.72 minutos, $[M] 1148$.

Paso 3:

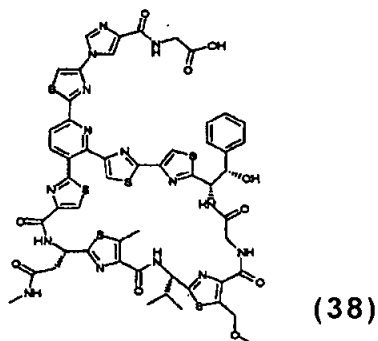
A una solución del isonitrilo (**35**, 100 miligramos, 0.087

milimoles) en tetrahidrofurano (8 mililitros), se le agregan Cu_2O (catalizador), isociano-acetato de etilo (13.8 miligramos, 0.122 milimoles), y fenantrolina (3.1 miligramos, 0.017 milimoles). La reacción se coloca en un tubo sellado, y se calienta a 80°C durante 2 horas, y luego se enfría a temperatura ambiente. La reacción se concentra y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 50 al 100 por ciento de EtOAc en heptano); segunda columna: (elución en gradiente: del 0 al 10 por ciento de MeOH en dicloro-metano), para proporcionar el imidazol-éster **36**. LCMS: R_t 1.62 minutos, $[\text{M}+2\text{H}]^+ 1262$.

Paso 4:

A una solución del imidazol **36** en MeOH (8 mililitros) y H_2O (2 mililitros), se le agrega NaOH (sólido, 10 miligramos, 0.25 milimoles), y la reacción se calienta a 40°C durante 12 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente, y se concentra a sequedad. La purificación final mediante HPLC (elución en gradiente: del 45 al 55 por ciento de acetonitrilo en H_2O con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) genera 3 miligramos del **37** como una sal de ácido trifluoro-acético. LCMS: R_t 1.13 minutos, $[\text{M}+\text{H}]^+ 1191$.

20 Ejemplo 26, Preparación del imidazol (**38**):



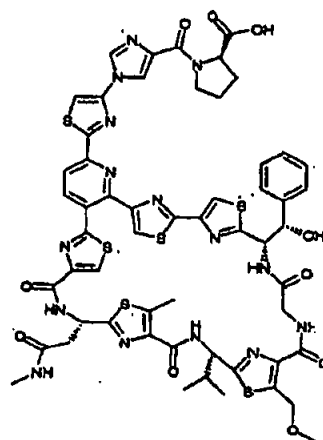
Paso 1:

A una suspensión del imidazol crudo **37** (180 miligramos, 0.151 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros) y piridina (500 microlitros), se le agregan PS-DCC (0.453 milimoles), y metil-éster del ácido amino-acético (20 miligramos, 0.227 milimoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 horas, y luego se calienta a 40°C durante 2 horas. El residuo se concentra sobre gel de sílice, y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 50 al 100 por ciento de EtOH en heptanos), para generar 77 miligramos del intermediario de metil-éster. LCMS: R_t 1.35 minutos, $[M+H]^+1262$.

Paso 2:

El metil-éster (77 miligramos, 0.061 milimoles) se suspende en MeOH (5 mililitros), y se agregan H₂O (1 mililitro) y NaOH (sólido, 40 miligramos, 1.00 milimoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas, y luego se concentra sobre gel de sílice para la purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 0 al 10 por ciento de MeOH en dicloro-metano + ácido acético al 0.1 por ciento), para generar 4.2 miligramos del ácido de imidazol **38**. LCMS: R_t 1.18 minutos, $[M+2H]^+1249$.

Ejemplo 26, Preparación del imidazol (39):



(39)

Paso 1:

5 A una suspensión del ácido de imidazol crudo (276 miligramos, 0.232 milimoles) en dicloro-metano (20 mililitros) y piridina (1.0 mililitros), se le agrega PS-DCC (0.695 milimoles) y el metil-éster del ácido 8R)-pirrolidin-2-carboxílico (60 miligramos, 0.463 milimoles). La reacción se agita y se calienta a 40°C durante 24 horas. La
15 reacción se concentra sobre gel de sílice, y se purifica (dos veces) mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente: del 0 al 5 por ciento de MeOH en dicloro-metano), para generar 170 miligramos del intermediario de metil-éster. LCMS: R_t 1.45 minutos, $[M+2H]^+1303$.

20 El metil-éster (170 miligramos, 1.305 milimoles) se suspende en MeOH (10 mililitros), y se agregan H_2O (2 mililitros) y NaOH (sólido, 40 miligramos, 1.00 milimoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, y luego se calienta a 40°C durante 12 horas. La reacción se monta sobre gel de sílice para la
25 purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea

(elución en gradiente: del 0 al 10 por ciento de MeOH en diclorometano), seguida por purificación con HPLC (elución en gradiente: del 40 al 60 por ciento de acetonitrilo en H₂O con ácido trifluoroacético al 0.1 por ciento), para generar 5 miligramos del ácido de imidazol **39**. LCMS: R_t 1.11 minutos, [M+H]⁺1288.

Resultados Biológicos:

Empleando la prueba de MIC convencional descrita anteriormente, con las bacterias *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, o *Staphylococcus aureus*, los compuestos **5-7**, **9**, **11**, **13**, **15-17**, **19-21**, **23-25**, **27-33**, **37-39** demuestran una concentración inhibidora mínima en el intervalo de 0.0010 microgramos/mililitro a 128 microgramos/mililitro.

Equivalentes

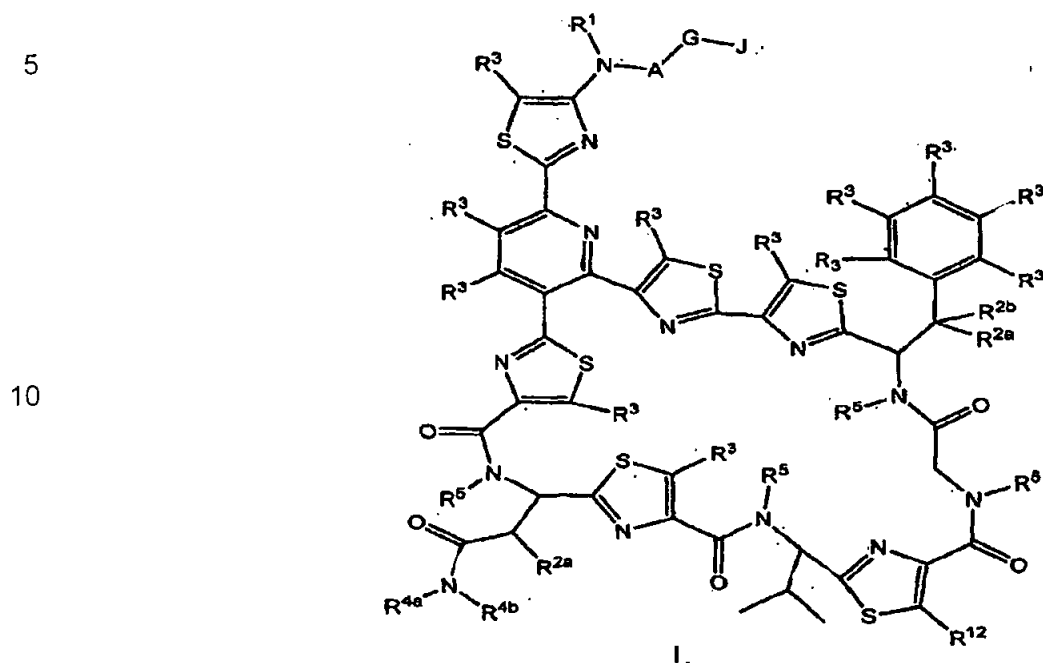
Los expertos en la materia reconocerán, o serán capaces de aseverar sin emplear más que la experimentación de rutina, muchos equivalentes para las modalidades y métodos específicos descritos en la presente. Se pretende que estos equivalentes sean abarcados por el alcance de las siguientes reivindicaciones.

Incorporación por Referencia

Todo el contenido de todas las patentes, solicitudes de patente publicadas, y otras referencias citadas en la presente, se incorporan expresamente a la presente en su totalidad por referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I:



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

en donde:

20 A se selecciona a partir del grupo que consiste en un enlace, H, $-(CH_2)-$, $-C(\text{alquilo})_2-$, $-(CH_2)_{1-8}-$, $[C(\text{alquilo})_2]_{1-8}-$, $-(\text{cicloalquilo})-$, $-(\text{arilo})-$, $-(\text{heteroarilo})-$, $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{8a})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2N(R^{8a})-$, $-S(O)N(R^{8a})-$, $-C(=NR^8)N(R^{8a})-$, $-C(=NR^8)N(R^{8a})C(O)-$, $-C(=NR^8)-$, $-C=C-C(O)-$, $-C=C-C(O)O-$, $-C=C-C(O)N(R^{8a})-$;

25

G está ausente, o se selecciona a partir del grupo que consiste en H, $-[C(R^a)(R^b)]_x-$, $-[C(R^a)(R^b)]_x-O-[C(R^a)(R^b)]_y-$, $-[C(R^a)(R^b)]_x-N(R^{8a})[C(R^a)(R^b)]_y-$, $-(\text{cicloalquilo})-$, $-(\text{heterociclo})-$, $-(\text{arilo})-$, $-(\text{heteroarilo})-$;

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

10 R^a se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo, F, CO_2H , $CO_2\text{-alquilo}$, $-N(R^1)_2$, $-OR^1$, $-(CH_2)_{0-4}\text{-J}$, y $-R^{4b}$;

R^b se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo, y F;

x e y son cada uno independientemente enteros a partir de 0 a 10;

15 R^1 se selecciona a partir de $-H$, $-C(\text{alquilo})_2\text{-J}$, $-R^{4b}$,

R^{2a} se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o insustituido, OH, OR^{4a} , $OC(O)R^{4a}$, $OC(O)N(R^{8a})_2$, y $N(R^{8a})_2$;

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

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

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

25 R^{4b} se selecciona a partir del grupo que consiste en

alquilo y $-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-})_n\text{-R}^9$, en donde n es un entero de 1 a 500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, ó 60,000, o es un promedio de una pluralidad de enteros que tienen un valor de 1 a 500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, ó 60,000;

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

R^8 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, CN, NO_2 , alquilo, cicloalquilo, y SO_2 -alquilo;

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

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo, y $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$.

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

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

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



II.

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. Un compuesto de I Fórmula III:



III.

y las sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros,

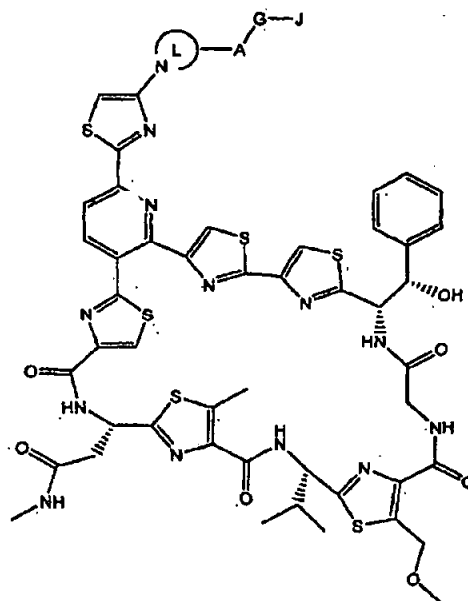
en donde:

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

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

8. El compuesto de la reivindicación 5, en donde la Fórmula

15 III está representada por un compuesto de la Fórmula IV:



IV.

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

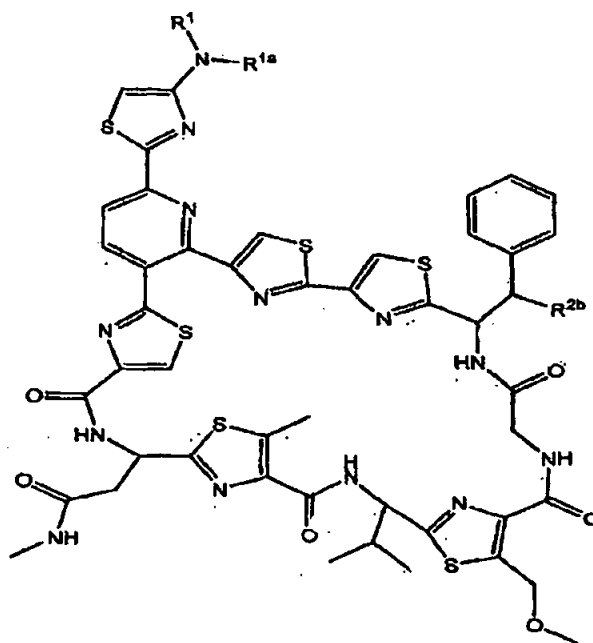
en donde el anillo L, A, G, y J tienen los significados estipulados para la Fórmula III.

9. Un compuesto de la Fórmula V:

5

10

15



V.

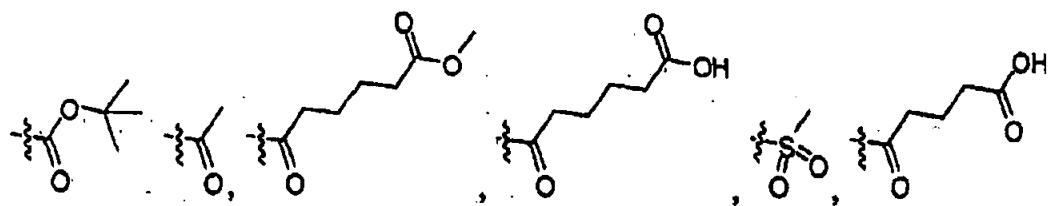
en donde A-G-J es R^{1a};

en donde R¹, R^{1a}, y R^{2a} se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o insustituido, alquil-arilo, heteroalquilo, heterociclilo, heteroarilo, aril-heteroarilo, alquil-heteroarilo, cicloalquilo, alquiloxilo, alquil-ariloxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, heterocicliloxilo, cicloalquiloxilo, amino, alquil-amino, aril-amino, alquil-aril-amino, aril-amino, heteroaril-amino, cicloalquil-amino, carboxialquil-amino, aril-alquiloxilo, y heterocicliil-amino; todos los cuales pueden estar además independientemente sustituidos una o más veces con Z¹ y

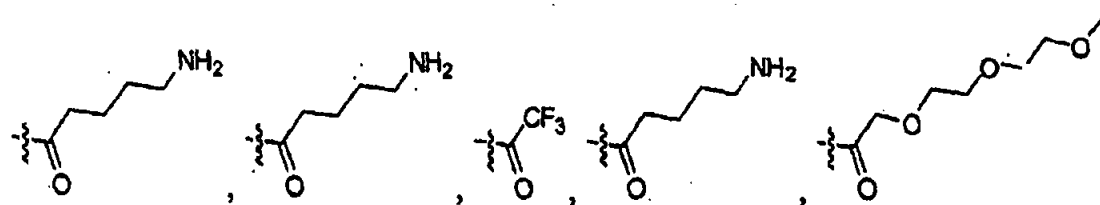
25

9, en donde R^1 es H ó CH_3 , y A-G-J forman juntos H, o forman juntos un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que consiste en:

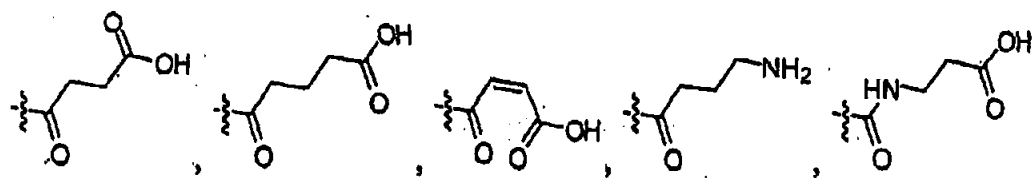
5



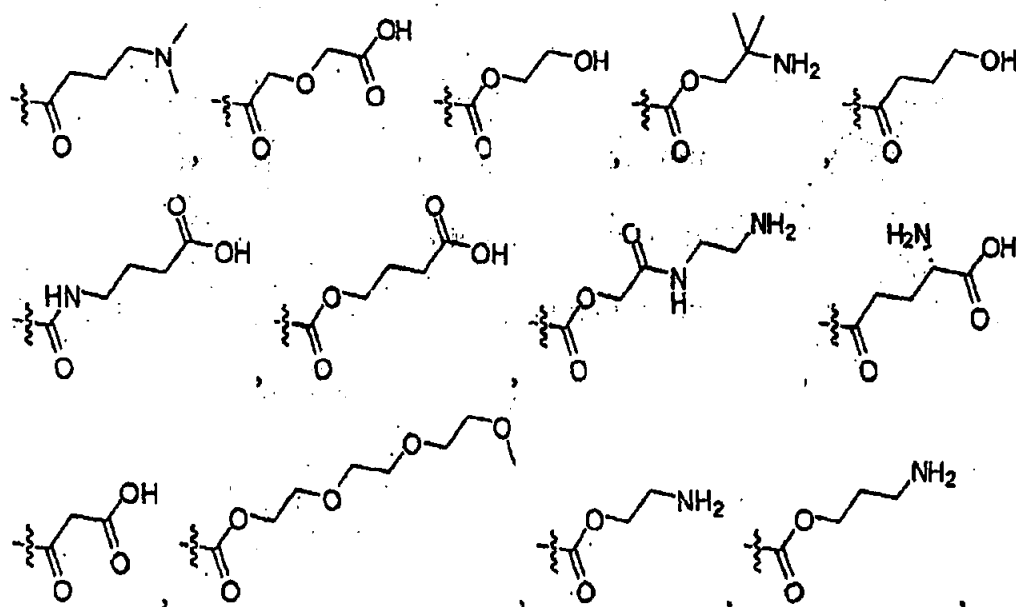
10



15



20

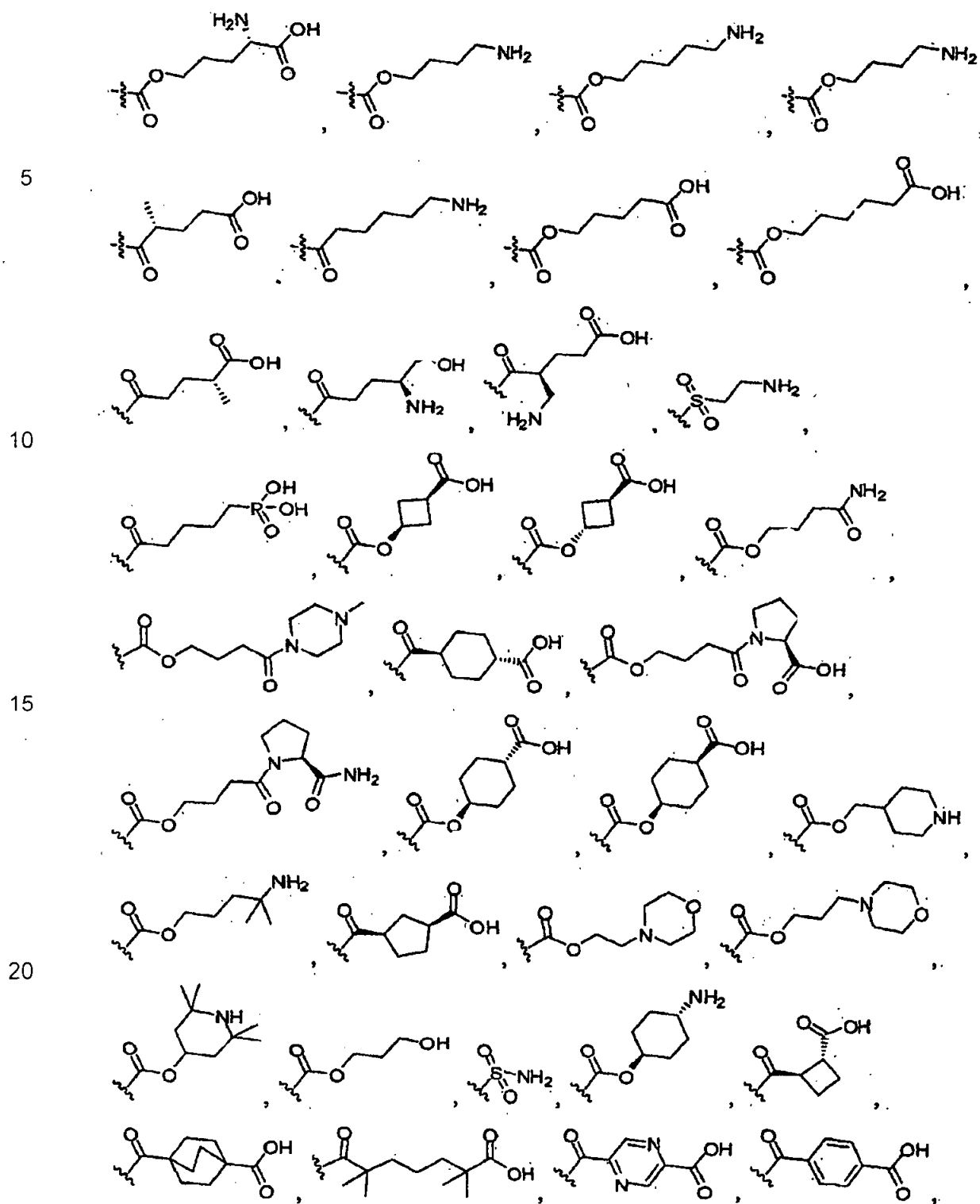


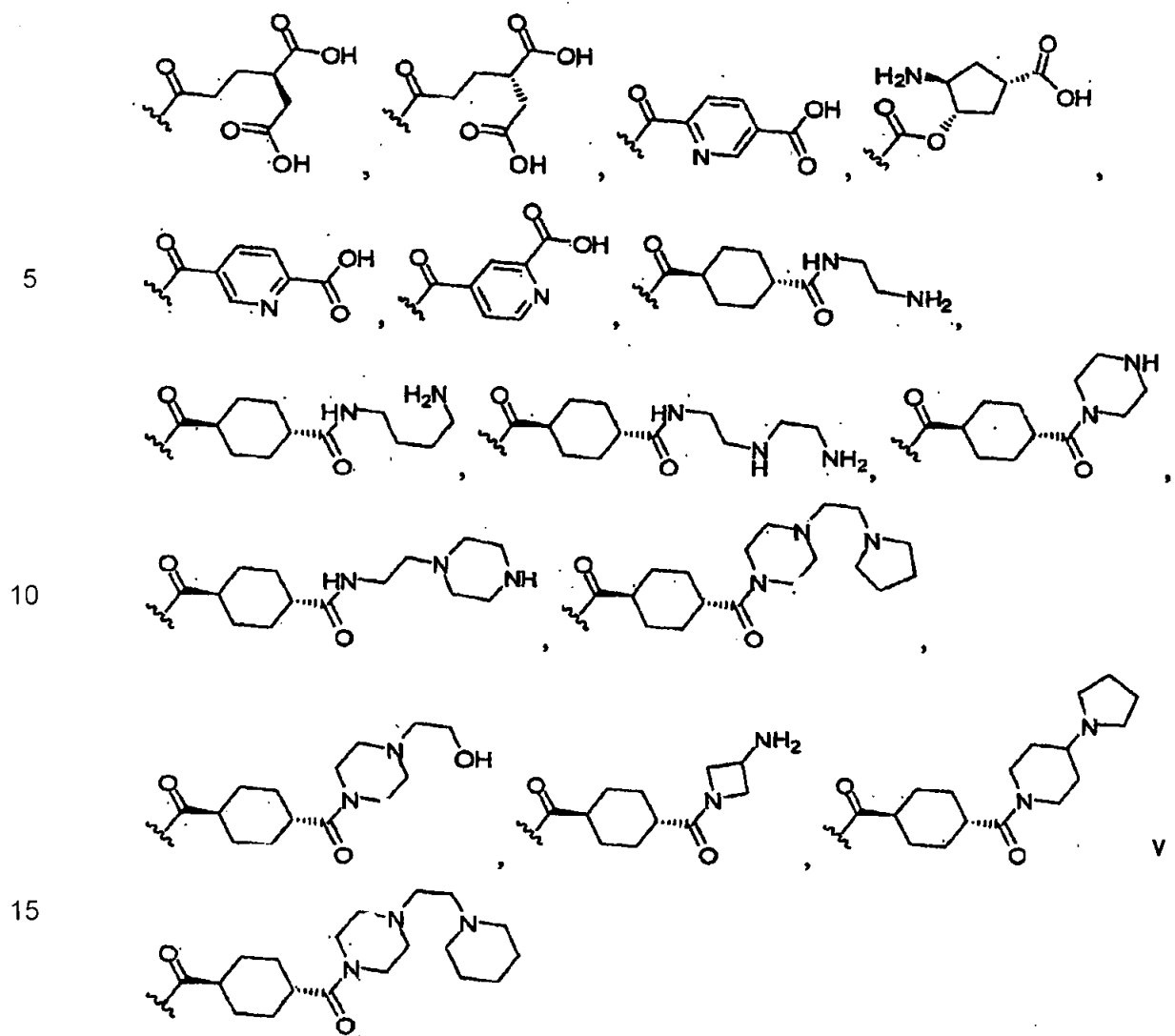
25

Z^2 ; en donde Z^1 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterocicilil-alquilo, arilo, alquil-arilo, aril-alquilo, aril-heteroarilo, heteroarilo, heterocicilil-amino, alquil-heteroarilo, o heteroaril-alquilo; en donde Z^1 puede estar
5 independientemente sustituido con una o más fracciones Z^2 , las cuales pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan de una manera independiente; en donde Z^2 es hidroxilo, alquilo, arilo, alcóxilo, arilóxilo, tio, tioalquilo, tioarilo, amino, alquil-amino, aril-amino, alquil-sulfonilo, aril-sulfonilo, alquil-sulfonamido, aril-sulfonamido,
10 sulfonamido, carboxilo, carbalcoxilo, carboxamido, alcoxi-carbonil-amino, alcoxi-carbonilóxilo, alquil-ureido, aril-ureido, halógeno, ciano, queto, éster, o nitro; en donde cada uno de estos alquilo, alcóxilo, y arilo puede estar insustituido, o puede estar opcionalmente sustituido independientemente con una o más
15 fracciones que pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente a partir de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterocicilil-alquilo, arilo, alquil-arilo, aril-alquilo, aril-heteroarilo, heteroarilo, heterocicilil-amino, alquil-heteroarilo, y heteroaril-alquilo;

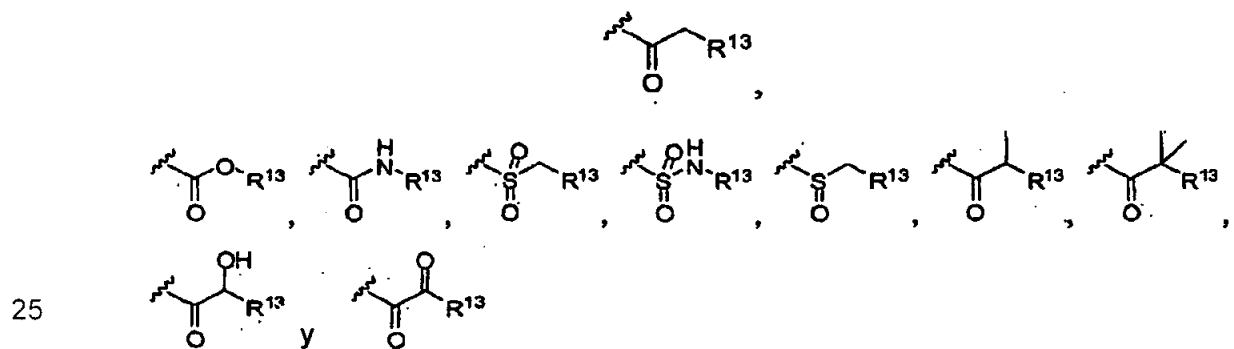
20 o R^1 y R^{1a} pueden formar juntos un anillo de 3, 4, 5, 6, ó 7 miembros, que es aromático o no aromático, y puede contener uno o más heteroátomos, en donde el anillo puede estar adicionalmente sustituido una o más veces con sustituyentes que sean iguales o diferentes.

25 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, ó



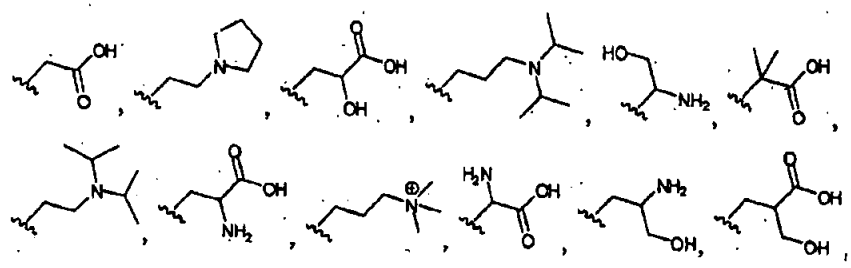


11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, ó 9, en donde R^1 es H, y A-G-J forman juntos un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que consiste en:

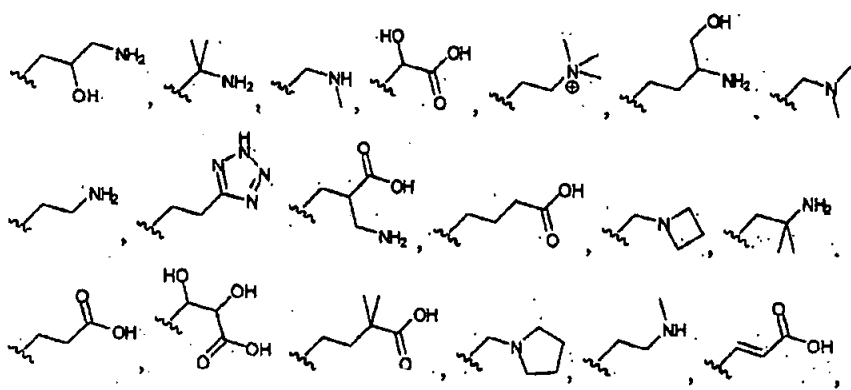


en donde R^{13} se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi-metilo, y amino-metilo, o a partir del grupo que consiste en:

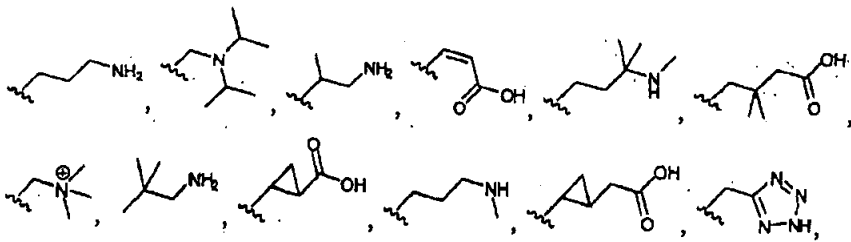
5



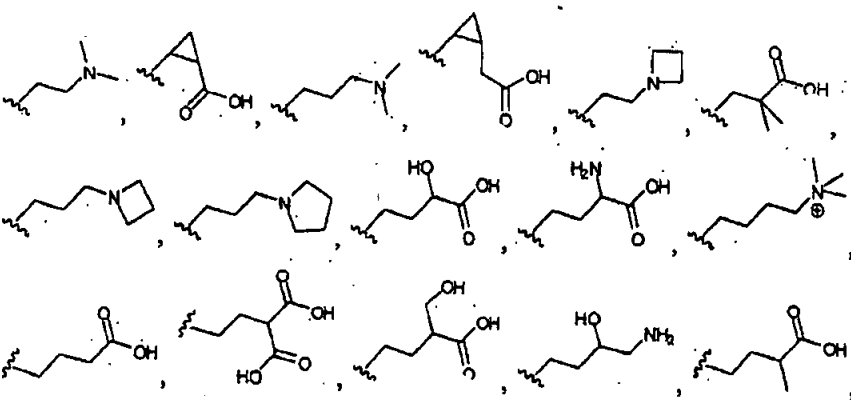
10



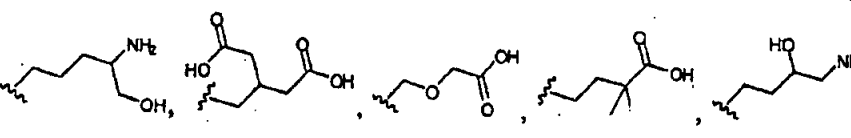
15

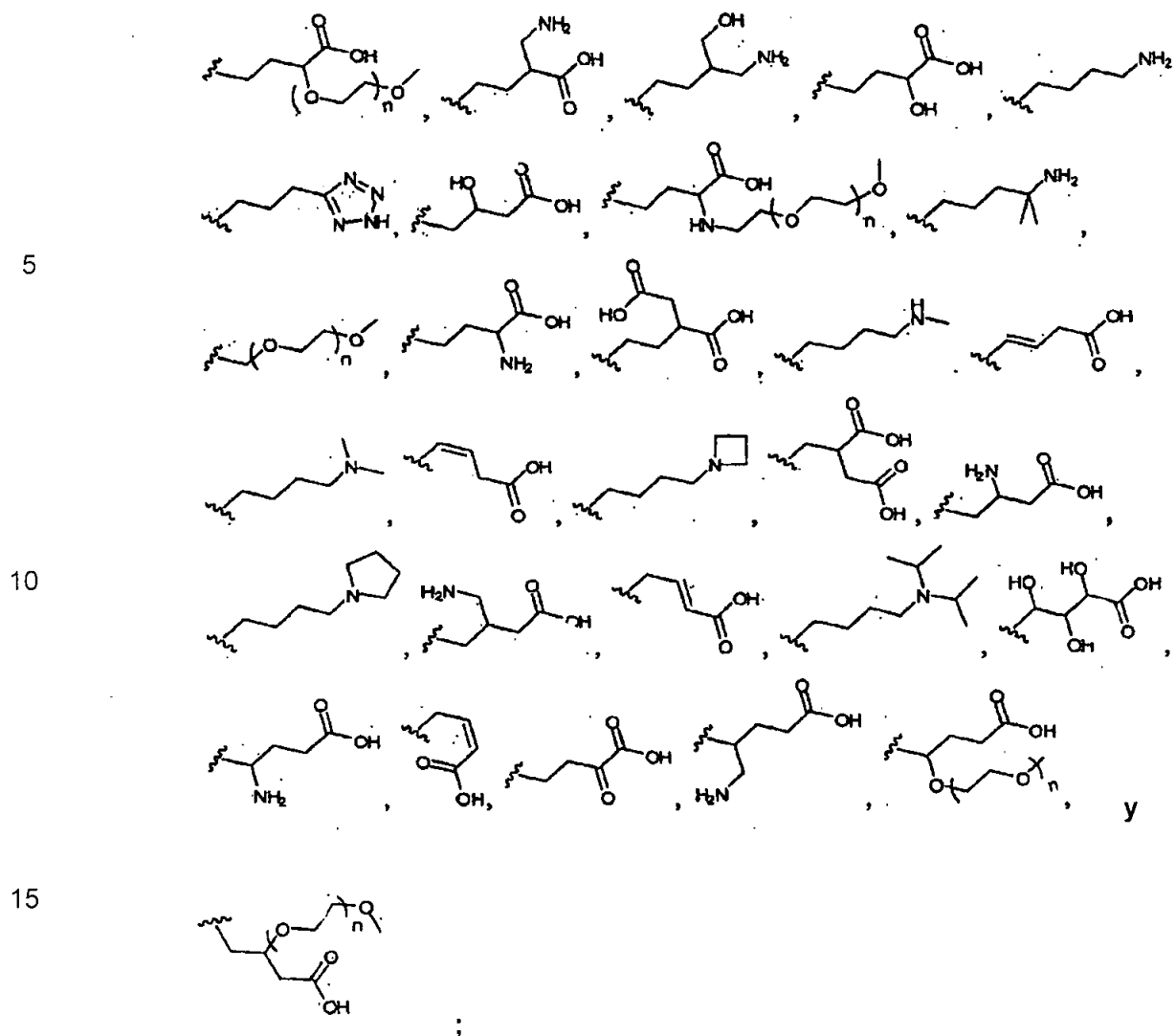


20



25





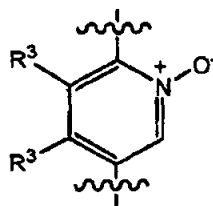
en donde n es un entero de 1 a 500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, ó 60,000, o es un promedio de una pluralidad de enteros que tienen un valor de 1 a 500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, ó 60,000.

12. El compuesto de la reivindicación 9, en donde R^{2a} es OH u OAc.

13. El compuesto de la reivindicación I ó III, en donde la

funcionalidad de piridina del núcleo es de las siguientes fórmulas de N-óxido:

5

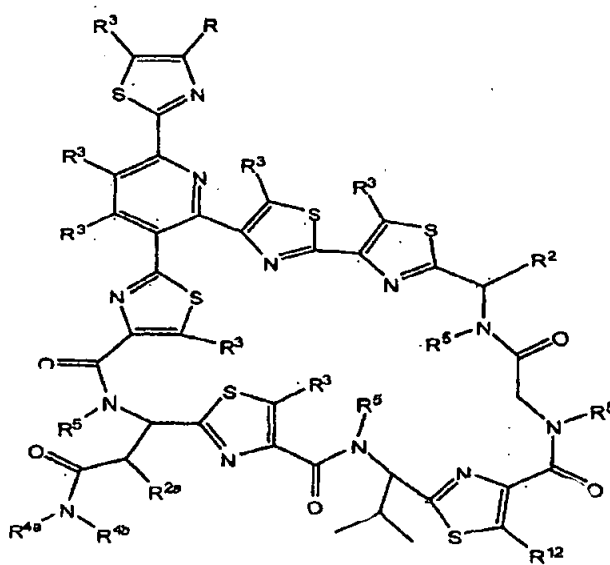


14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde, cuando J no es F, J se enlaza con O ó N.

15. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde, cuando R^b no es F, R^a es -(R¹)₂.

16. Un compuesto de la Fórmula VI:

15



20

VI.

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

25

en donde:

R se selecciona a partir del grupo que consiste en $N(R^1)_2$, $N(R^1)$ -A-G-Q-J, y -(heteroarilo)-A-G-Q-J;

A es un enlace, o se selecciona a partir del grupo que
 5 consiste en -C(O)-, -C(O)C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^{8a})-, -S(O)₂-,
 -S(O)-, -S(O)₂N(R^{8a})-, -S(O)N(R^{8a})-, -C(=NR⁸)N(R^{8a})-,
 -C(=NR⁸)N(R^{8a})C(O)-, -C(=NR⁸)-, -C=C-C(O)-, -C=C-C(O)O-, -C=C-
 C(O)N(R^{8a})-;

G está ausente, se selecciona a partir del grupo que
 10 consiste en $-[C(R^a)(R^b)]_x$ -, $-[C(R^a)(R^b)]_x-C(R^a)=C(R^a)-[C(R^a)(R^b)]_y$ -,
 $-[C(R^a)(R^b)]_x-O-[C(R^a)(R^b)]_y$, y $-[C(R^a)(R^b)]_x-N(R^{8a})-[C(R^a)(R^b)]_y$ -, o se
 selecciona a partir del grupo que consiste en -(cicloalquilo)-,
 -(heterociclo)-, -(arilo)-, y (heteroarilo)-, cada uno de los cuales tiene
 de 0 a 4 sustituyentes;

15 Q está ausente, se selecciona a partir del grupo que
 consiste en -C(O)- $[C(R^a)(R^b)]_x$ -, -C(O)- $[C(R^a)(R^b)]_x-C(R^a)=C(R^a)-$
 $[C(R^a)(R^b)]_y$ -, -C(O)- $[C(R^a)(R^b)]_x-O-[C(R^a)(R^b)]_y$ -, y -C(O)-{N(R^{8a})-
 $[C(R^a)(R^b)]_y$ }_p-, o se selecciona a partir del grupo que consiste en
 -(cicloalquilo)-, -(heterociclo)-, -(arilo)-, -(heteroarilo)-, -C(O)-
 20 (cicloalquilo)-, -C(O)-(heterociclo)-, -C(O)-(arilo)-, y -C(O)-
 (heteroarilo)-, cada uno de los cuales tiene de 0 a 4 sustituyentes;

J se selecciona a partir del grupo que consiste en H,
 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, alcóxido de 1 a 4
 átomos de carbono, hidróxido, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 4
 25 átomos de carbono-amino, tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-

amonio, $N(R^{8a})C(O)$ -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO_2H , $C(=O)N(R^{8a})_2$, CH_2CO_2H , $CH_2C(=O)N(R^{8a})_2$, CO_2 -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)$ -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $P(O)(OH)_2$, $P(O)(O$ -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) $_2$, alquilenos de 0 a 4 átomos de carbono-(cicloalquilo), y alquilenos de 0 a 4 átomos de carbono-(heterociclo), cuyo heterociclo puede estar sustituido de 0 a 4 veces;

R^a se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo, F, CO_2H , CO_2 -alquilo, $-N(R^1)_2$, $-OR^1$, $-(CH_2)_{0-4}-J$, y $-R^{4b}$;

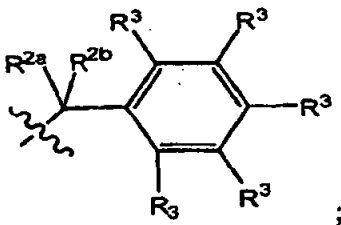
R^b se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo, y F;

p es de 0, 1, 2, ó 3;

x e y se seleccionan cada uno independientemente en cada presentación, a partir de los enteros de 0 a 10;

R^1 se selecciona independientemente en cada presentación a partir de $-H$, alquilo sustituido con J , y $-R^{4b}$;

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



R^{2a} se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, OH, OR^{4a} , $OC(O)R^{4a}$, $OC(O)N(R^{8a})_2$, y $N(R^{8a})_2$;

5 R^{2b} es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o R^{2a} y R^{2b} , tomados en combinación, forman un grupo oxo o imino;

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

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

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

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

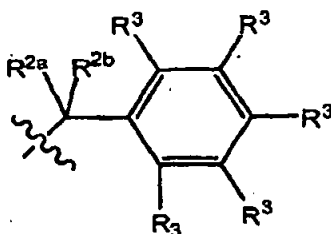
20 R^8 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, CN, NO_2 , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, y SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{8a} está ausente, o se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono
25 sustituido con J, y R^{4b} , o dos residuos R^{8a} , tomados en combinación,

pueden formar un anillo saturado, insaturado, o aromático que tiene de 3 a 7 átomos del anillo, cuyo anillo puede estar sustituido de 0 a 4 veces; y

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo, y $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$.

17. El compuesto de la reivindicación 16, en donde R^2 es un residuo de la Fórmula:



10

R^{2a} se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, OH, OR^{4a} , $\text{OC(O)}\text{R}^{4a}$, $\text{OC(O)}\text{N(R}^{8a})_2$, y $\text{N(R}^{8a})_2$; y

15

R^{2b} es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o R^{2a} y R^{2b} , tomados en combinación, forman un grupo oxo o imino.

18. El compuesto de la reivindicación 16, en donde R^{2b} , R^{4b} , y R^5 son H, y R^{4a} es CH_3 .

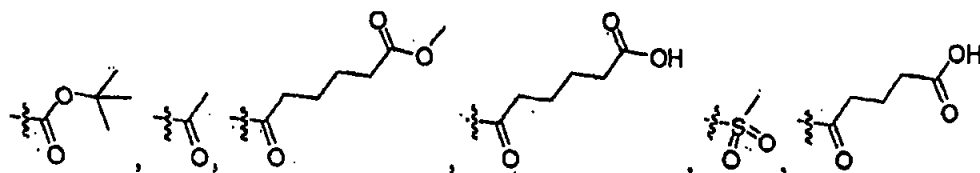
20

19. El compuesto de la reivindicación 16, en donde R^{2b} , R^{4b} , y R^5 son H, R^{4a} es CH_3 , y R^{12} es $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$.

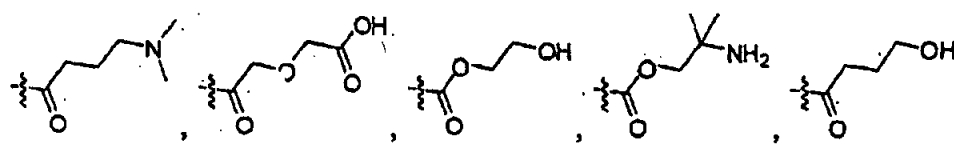
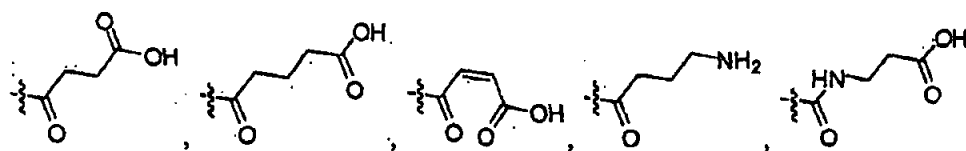
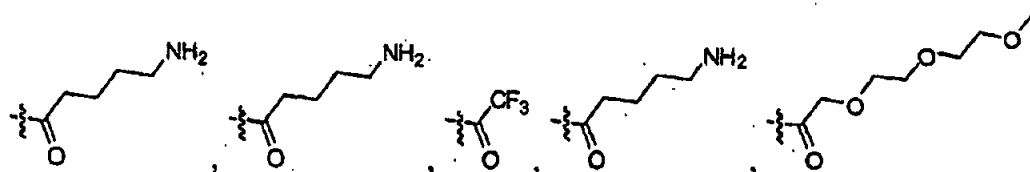
20. El compuesto de la reivindicación 16, en donde R^1 es $\text{N(R}^1\text{)-A-G-Q-J}$, R^1 es H, A-G-Q-J forman juntos H, o forman juntos un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que consiste en:

25

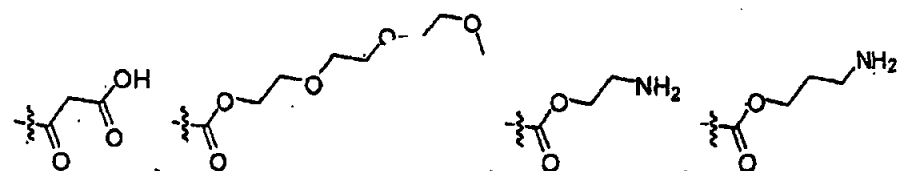
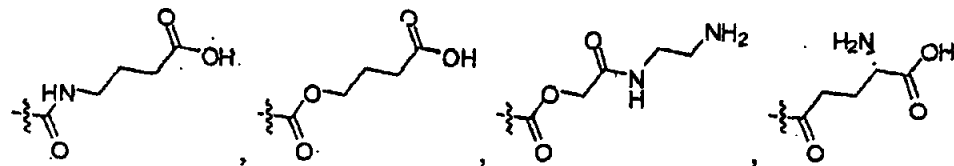
5



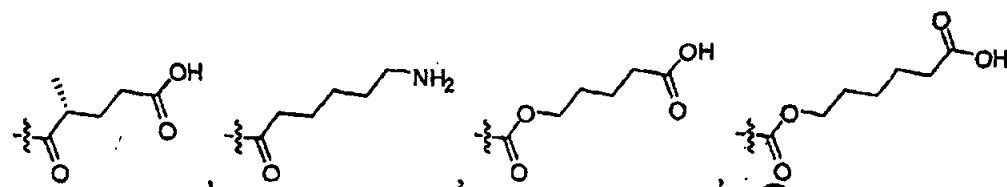
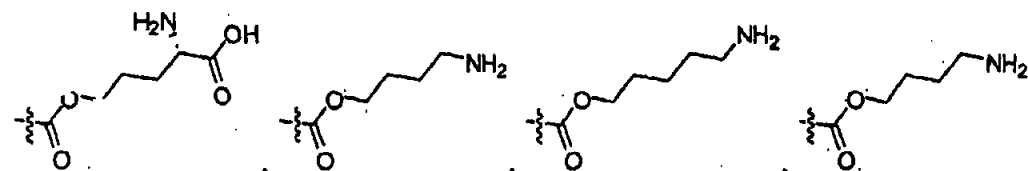
10



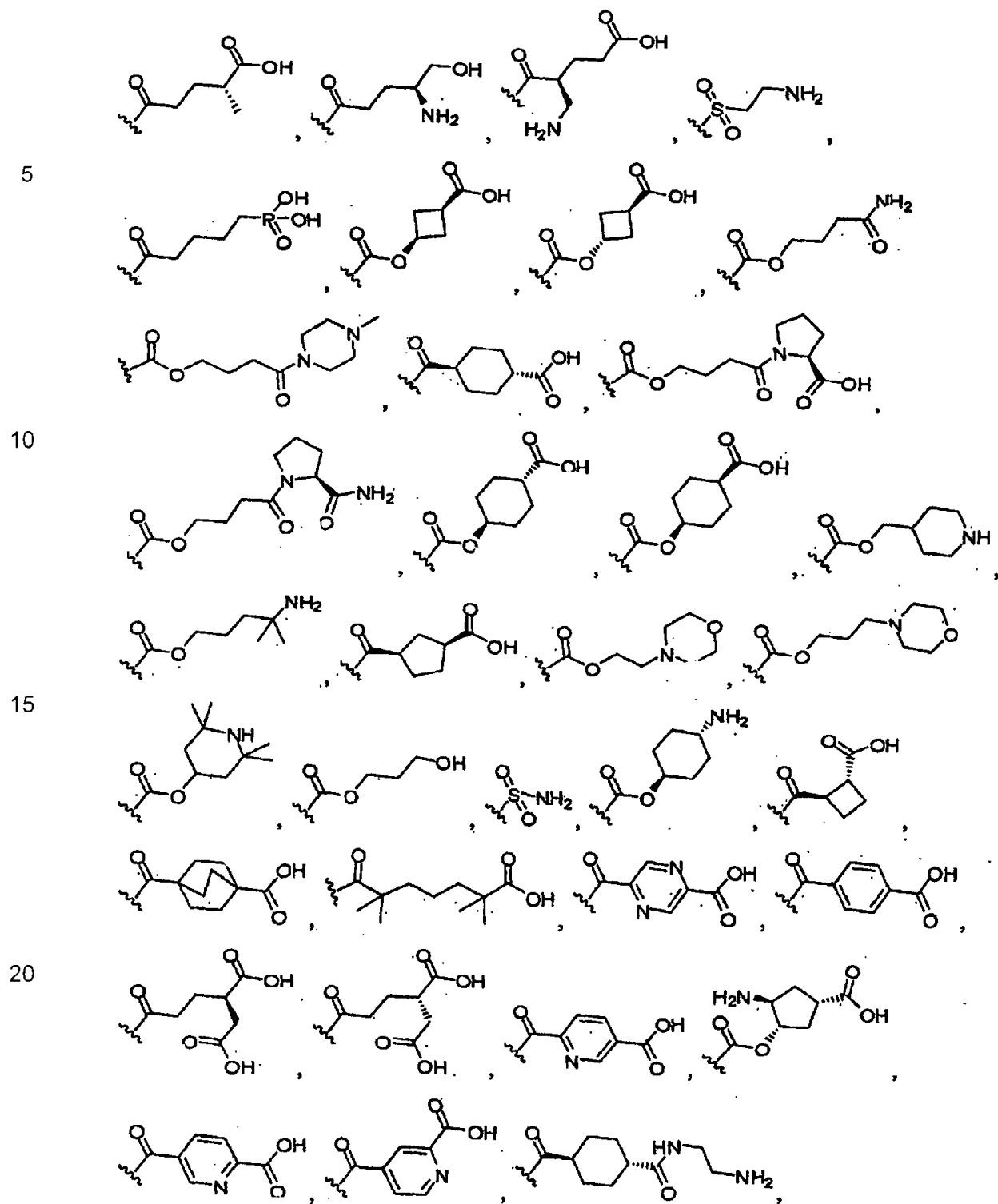
15



20



25

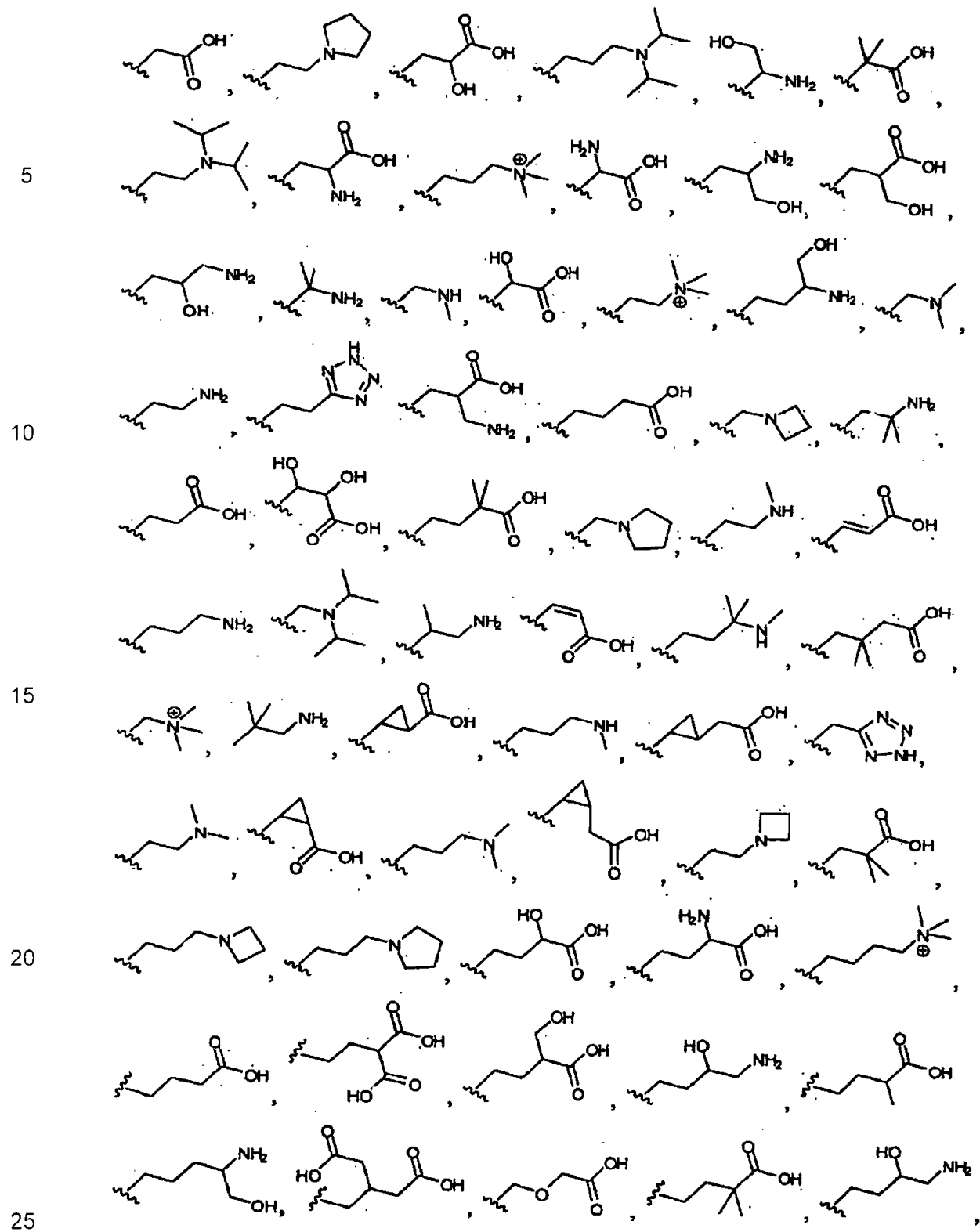


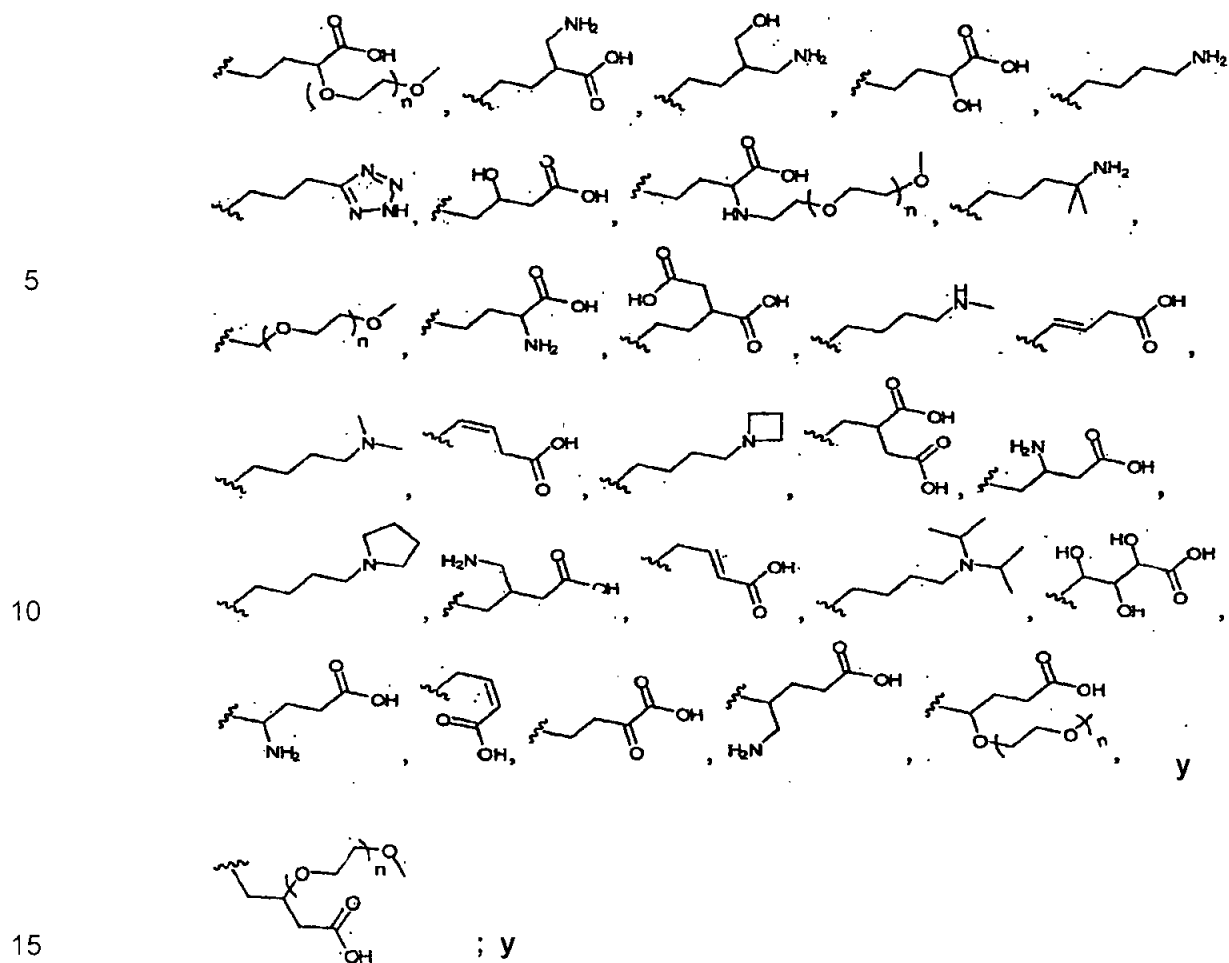


15



25





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

22. El compuesto de la reivindicación 16, en donde R^{2a} es OH u OAc, y R^{2b} es H.

23. El compuesto de la reivindicación 16, en donde A es C(O), C(O)O, ó C(O)NH;

25 G es cicloalquilo de 4 a 7 átomos de carbono;

J es CO₂H ó CO₂-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

5



15

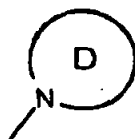
20



VIII.

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

5 en donde:



es un anillo de heteroarilo de 4 a 7 miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales del anillo, que está sustituido con un residuo de -AG-Q-J, y con de 0 a 4 sustituyentes adicionales;

A es un enlace, o se selecciona a partir del grupo que consiste en -C(O)-, -C(O)C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^{8a})-, -S(O)₂-, -S(O)-, -S(O)₂N(R^{8a})-, -S(O)N(R^{8a})-, -C(=NR⁸)N(R^{8a})-, -C(=NR⁸)N(R^{8a})C(O)-, -C(=NR⁸)-, -C=C-C(O)-, -C=C-C(O)O-, -C=C-C(O)N(R^{8a})-;

G está ausente, se selecciona a partir del grupo que consiste en -[C(R^a)(R^b)]_x-, -[C(R^a)(R^b)]_x-C(R^a)=C(R^a)-[C(R^a)(R^b)]_y-, -[C(R^a)(R^b)]_x-O-[C(R^a)(R^b)]_y, y -[C(R^a)(R^b)]_x-N(R^{8a})-[C(R^a)(R^b)]_y-, o se selecciona a partir del grupo que consiste en -(cicloalquilo)-, -(heterociclo)-, -(arilo)-, y (heteroarilo)-, cada uno de los cuales tiene de 0 a 4 sustituyentes;

Q está ausente, se selecciona a partir del grupo que consiste en -C(O)-[C(R^a)(R^b)]_x-, -C(O)-[C(R^a)(R^b)]_x-C(R^a)=C(R^a)-[C(R^a)(R^b)]_y-, -C(O)-[C(R^a)(R^b)]_x-O-[C(R^a)(R^b)]_y-, y -C(O)-{N(R^{8a})-[C(R^a)(R^b)]_y}_p-, o se selecciona a partir del grupo que consiste en -

(cicloalquilo)-, -(heterociclo)-, -(arilo)-, -(heteroarilo)-, -C(O)-(cicloalquilo)-, -C(O)-(heterociclo)-, -C(O)-(arilo)-, y -C(O)-(heteroarilo)-, cada uno de los cuales tiene de 0 a 4 sustituyentes;

J se selecciona a partir del grupo que consiste en H,
 5 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amonio, $N(R^{8a})C(O)$ -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO_2H , $C(=O)N(R^{8a})_2$, CH_2CO_2H , $CH_2C(=O)N(R^{8a})_2$, CO_2 -alquilo de 1 a 4
 10 átomos de carbono, $C(O)$ -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $P(O)(OH)_2$, $P(O)(O$ -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) $_2$, alquilenos de 0 a 4 átomos de carbono-(cicloalquilo), y alquilenos de 0 a 4 átomos de carbono-(heterociclo), cuyo heterociclo puede estar sustituido de 0 a 4 veces;

15 R^a se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo, F, CO_2H , CO_2 -alquilo, $-N(R^1)_2$, $-OR^1$, $-(CH_2)_{0-4}$ -J, y $-R^{4b}$;

R^b se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo, y F;

p es de 0, 1, 2, ó 3;

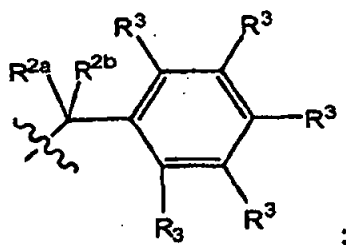
20 x e y se seleccionan cada uno independientemente en cada presentación, a partir de los enteros de 0 a 10;

R^1 se selecciona independientemente en cada presentación a partir de -H, alquilo sustituido con J, y $-R^{4b}$;

25 R^2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos

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

5



10

R^{2a} se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, OH, OR^{4a} , $OC(O)R^{4a}$, $OC(O)N(R^{8a})_2$, y $N(R^{8a})_2$;

R^{2b} es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o R^{2a} y R^{2b} , tomados en combinación, forman un grupo oxo o imino;

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

15

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

20

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

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

25

R^8 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, CN,

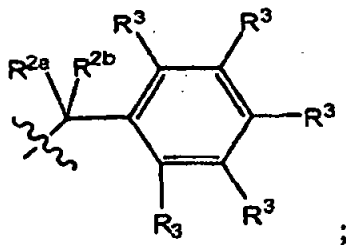
NO₂, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, y SO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{8a} está ausente, o se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con J, y R^{4b}, o dos residuos R^{8a}, tomados en combinación, pueden formar un anillo saturado, insaturado, o aromático que tiene de 3 a 7 átomos del anillo, cuyo anillo puede estar sustituido de 0 a 4 veces; y

R⁹ se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo, y CH₂CO₂H.

26. El compuesto de la reivindicación 25, en donde R² es un residuo de la Fórmula:

15



20

R^{2a} se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, OH, OR^{4a}, OC(O)R^{4a}, OC(O)N(R^{8a})₂, y N(R^{8a})₂; y

R^{2b} es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o R^{2a} y R^{2b}, tomados en combinación, forman un grupo oxo o imino.

27. El compuesto de la reivindicación 25, en donde R^{2b}, R^{4b}, y R⁵ son H, y R^{4a} es CH₃.

25

28. El compuesto de la reivindicación 25, en donde R^{2b}, R^{4b}, y

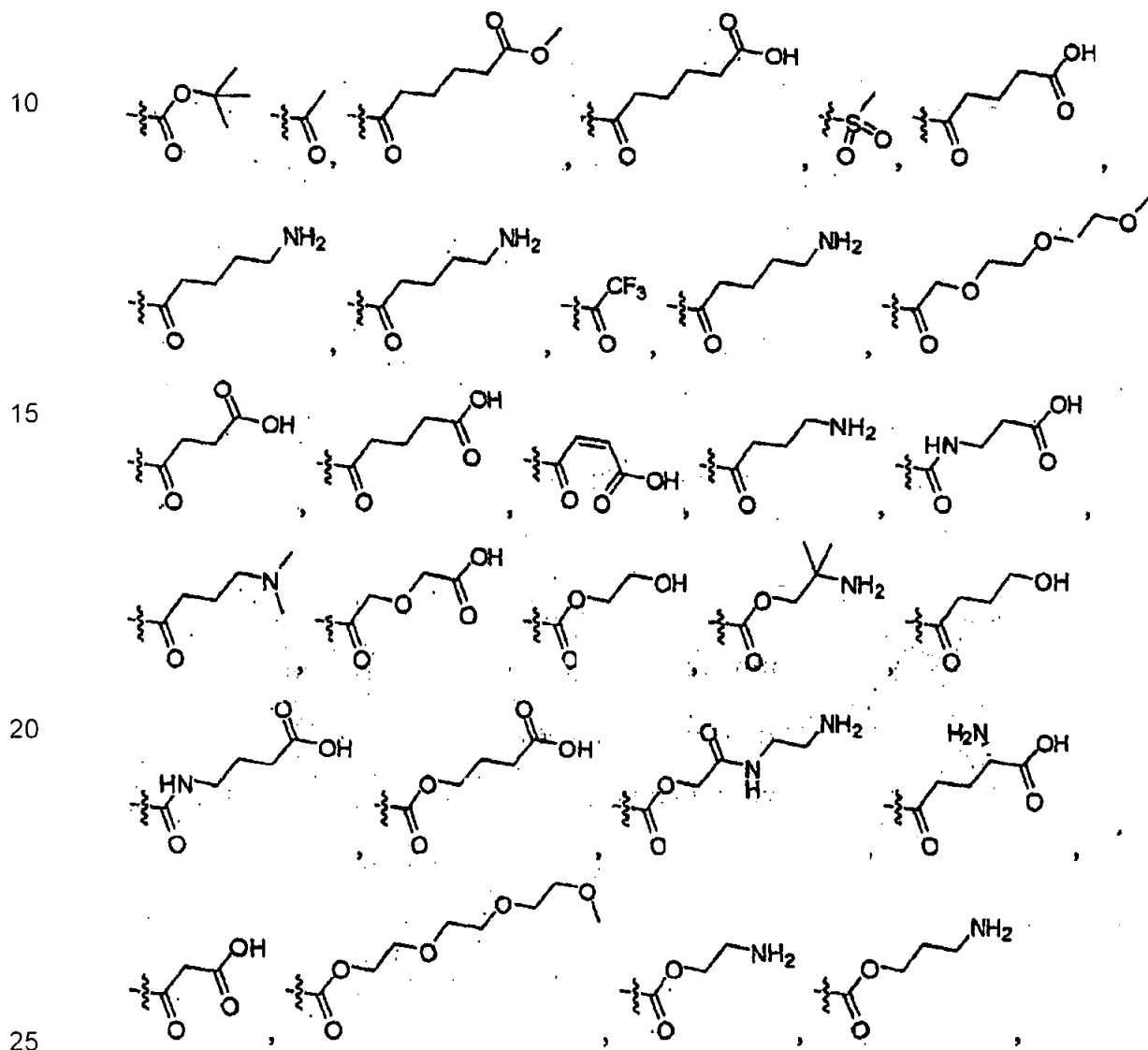
R^5 son H, R^{4a} es CH_3 , y R^{12} es CH_2-O-CH_3 .

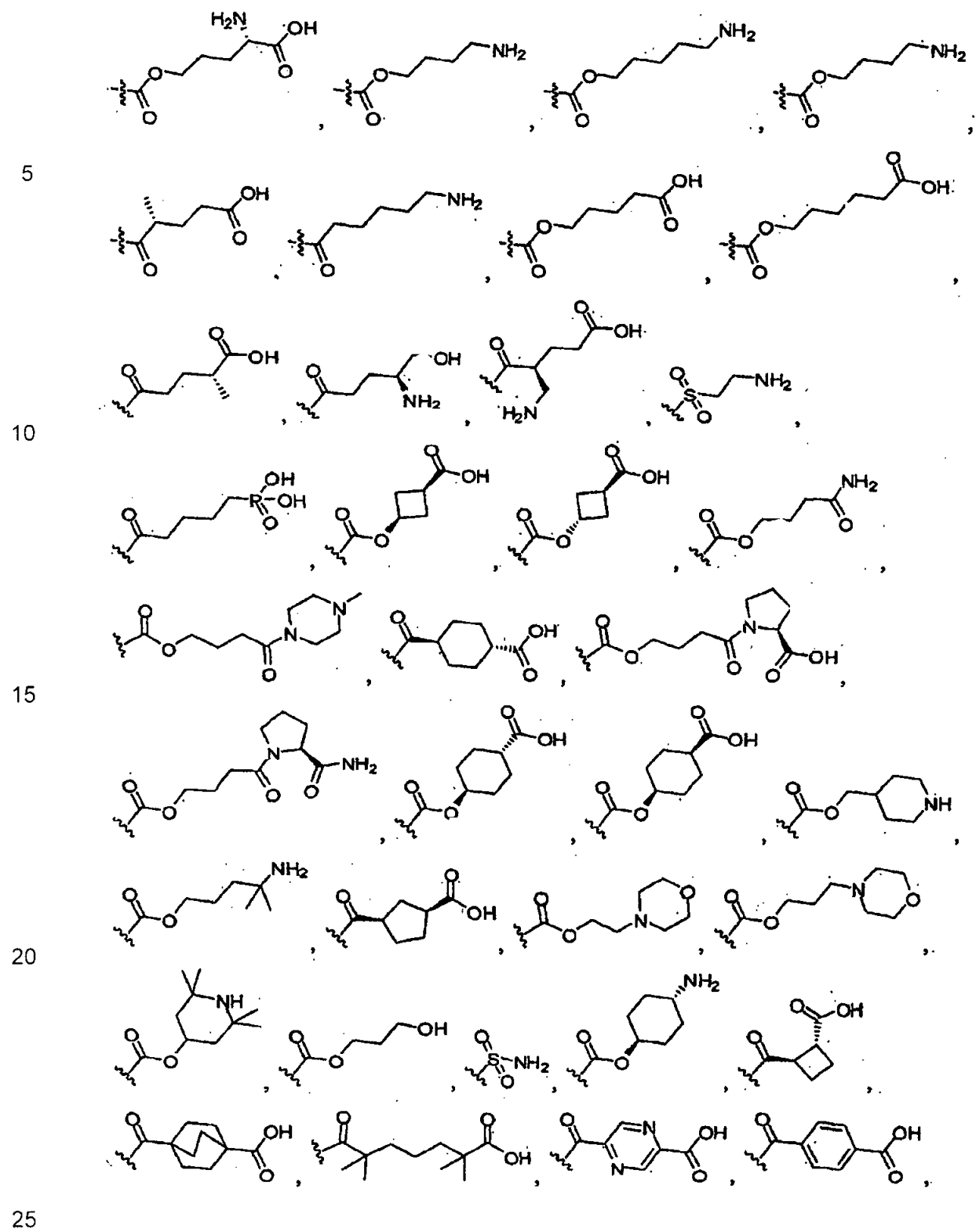
29. El compuesto de la reivindicación 25, en donde:

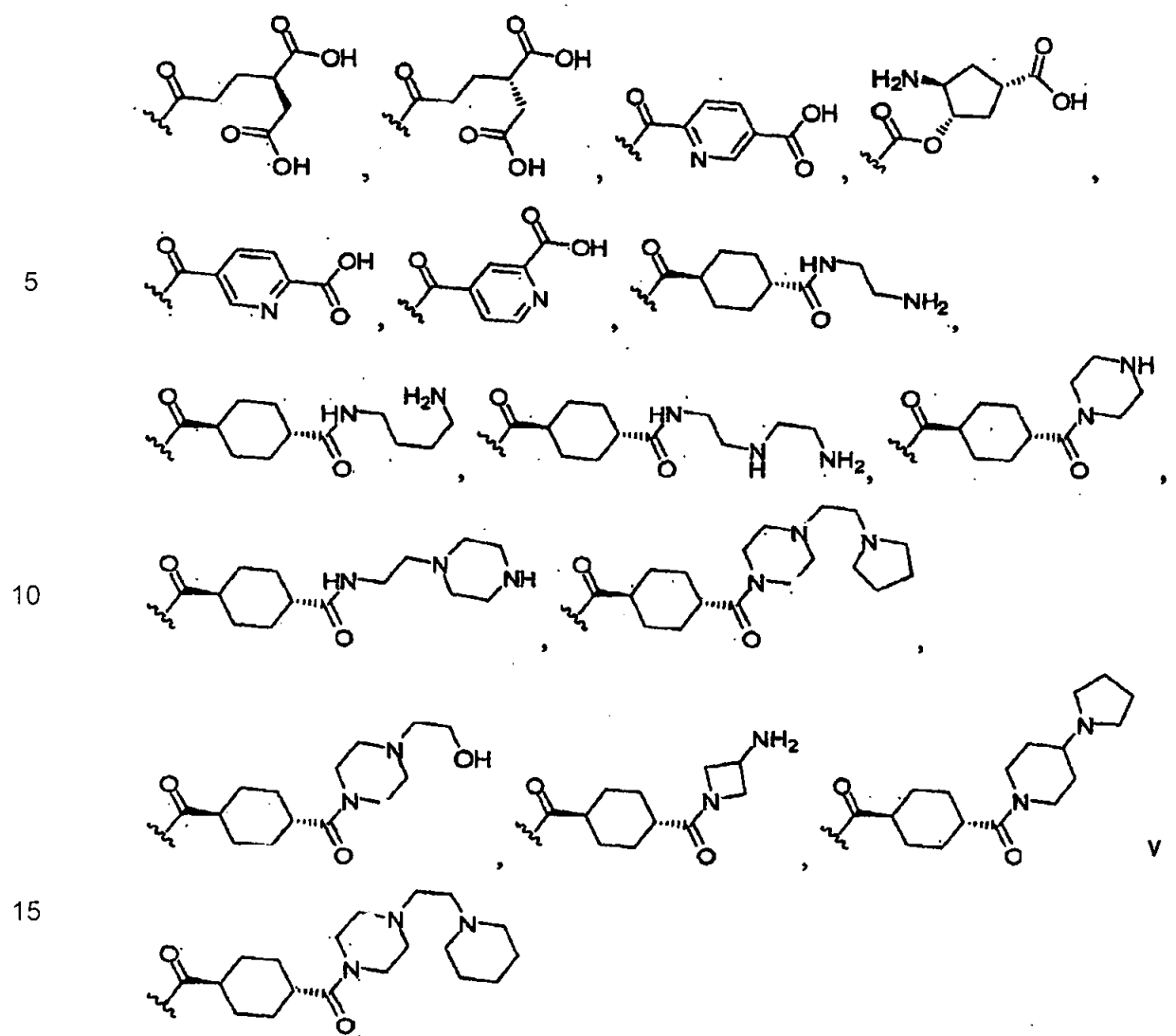


5

es un anillo de imidazolilo; y A-G-J forman juntos H, o forman juntos un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que consiste en:





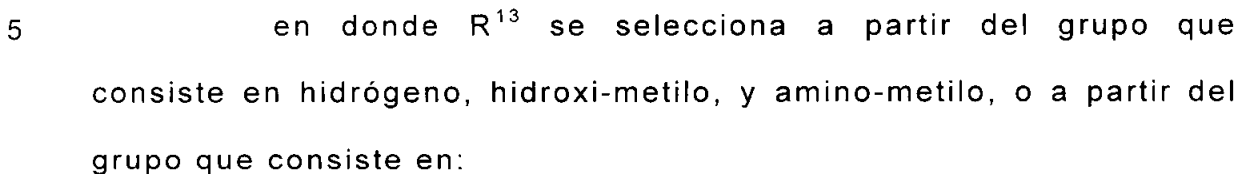


30. El compuesto de la reivindicación 25, en donde:



es un anillo de imidazolilo; y A-G-J forman juntos un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que consiste en:





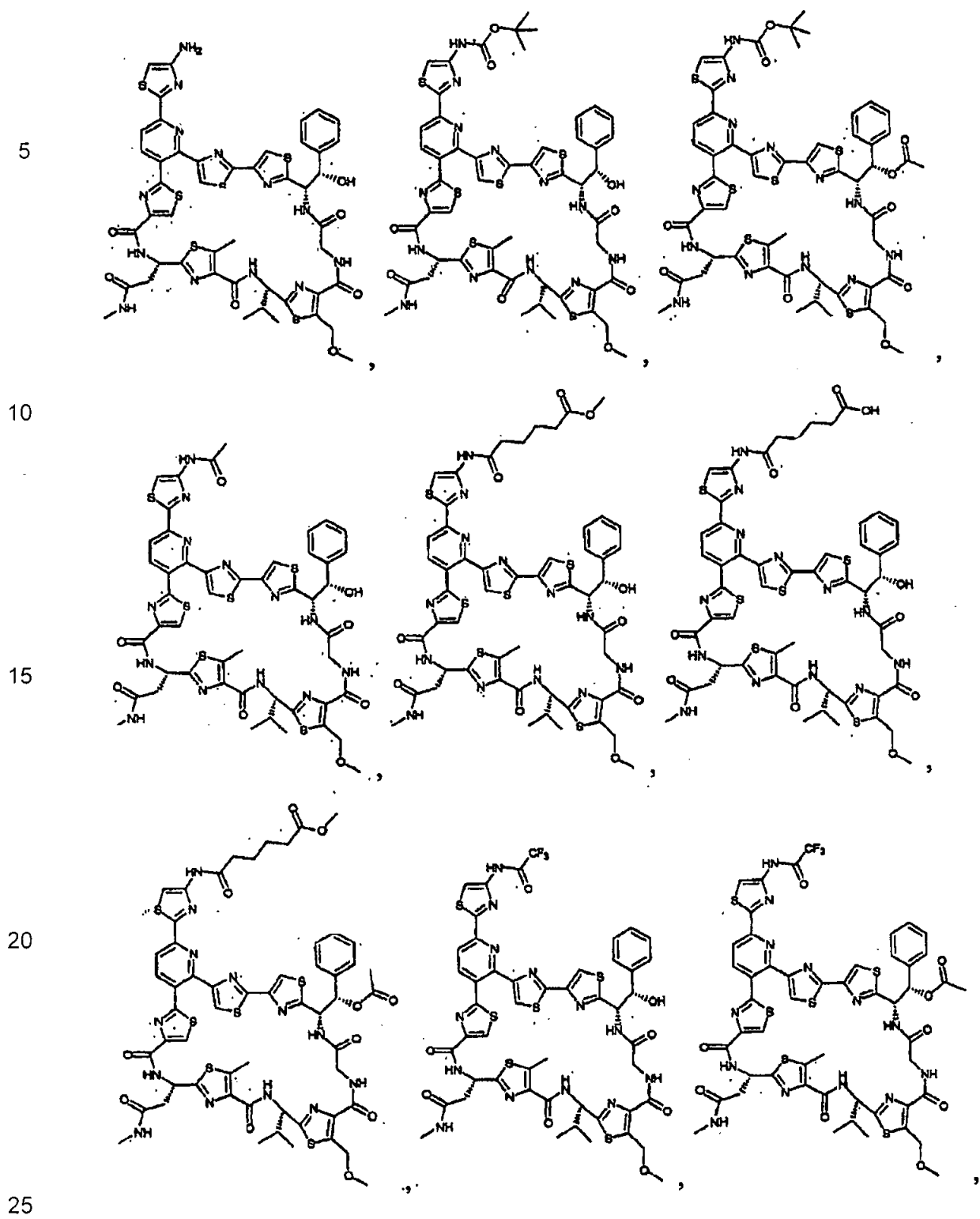


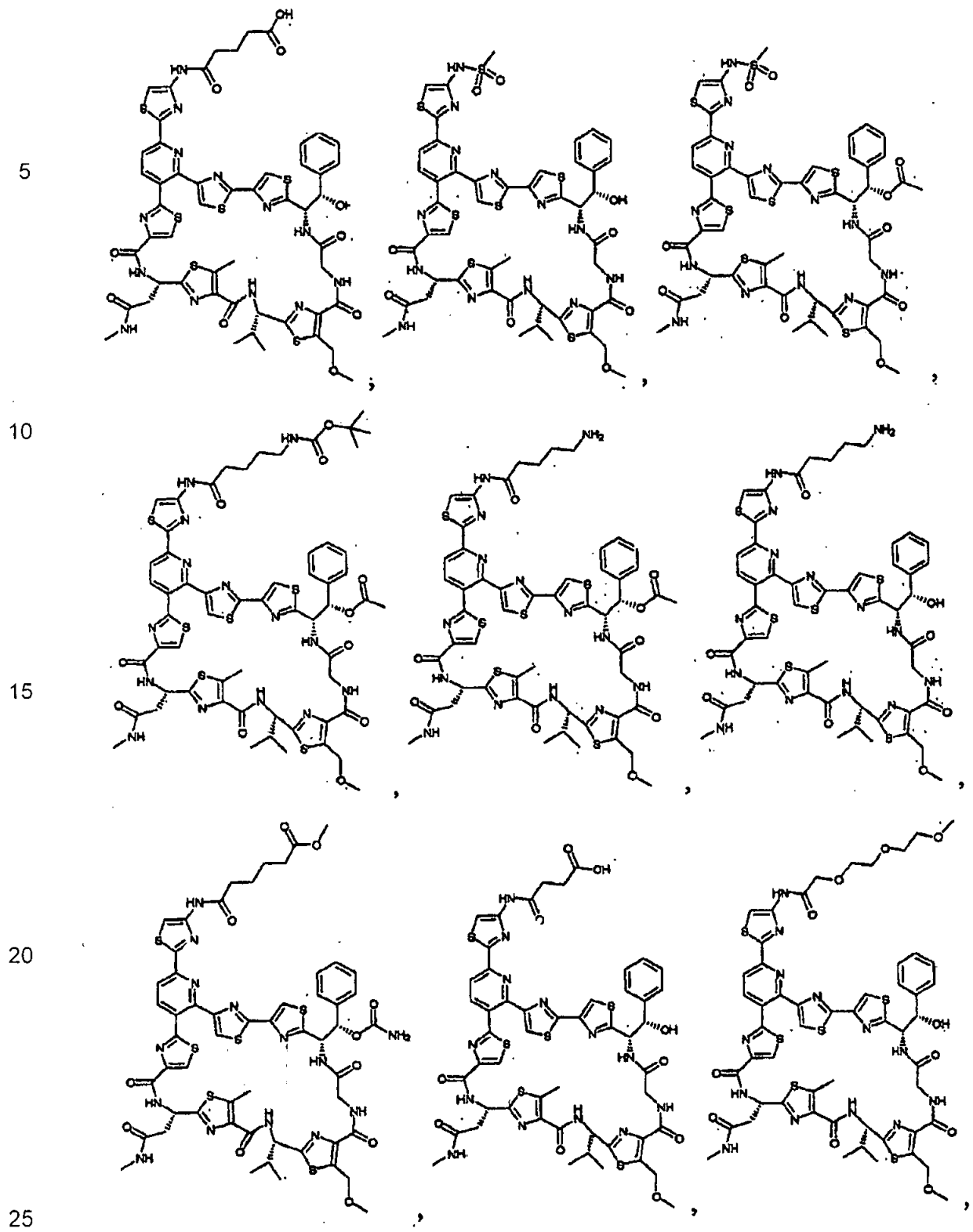
20

25

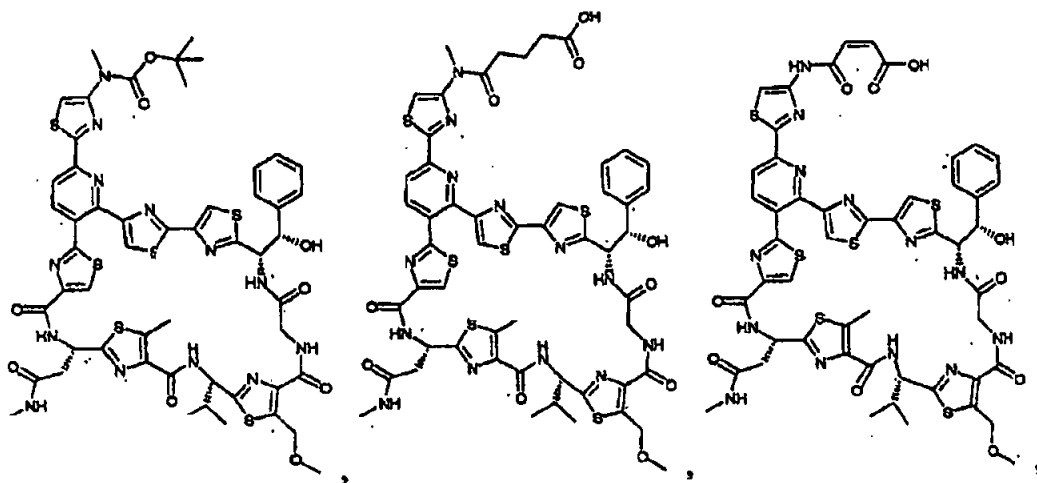
32. Un compuesto seleccionado a partir del grupo que

consiste en:

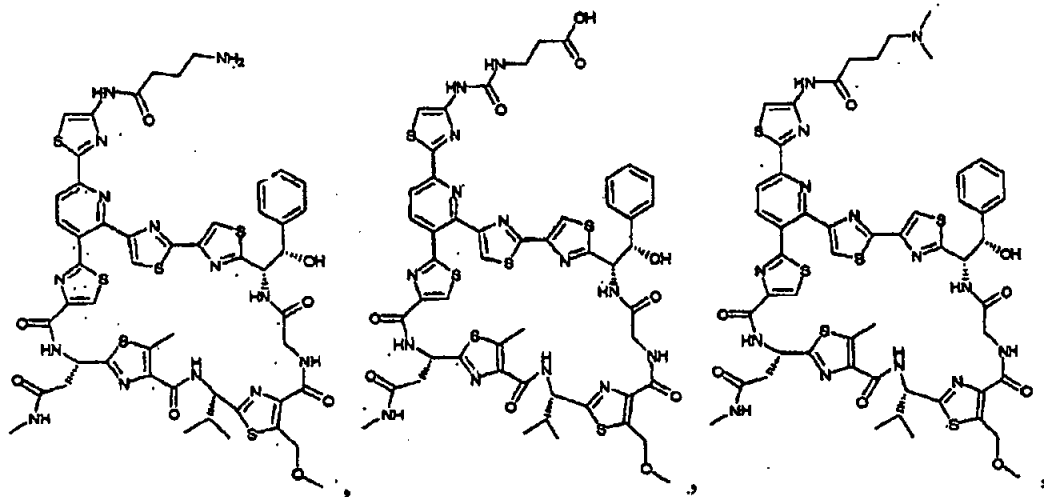




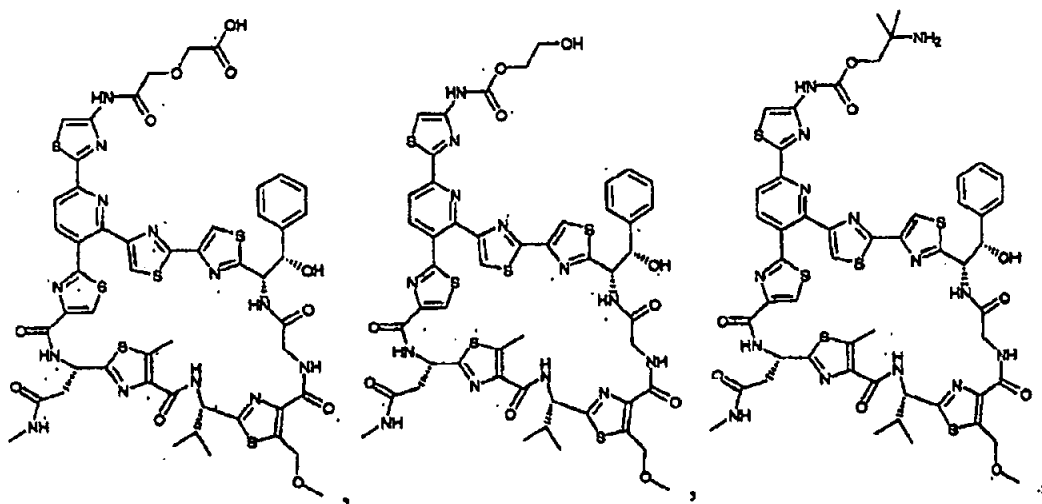
5



10



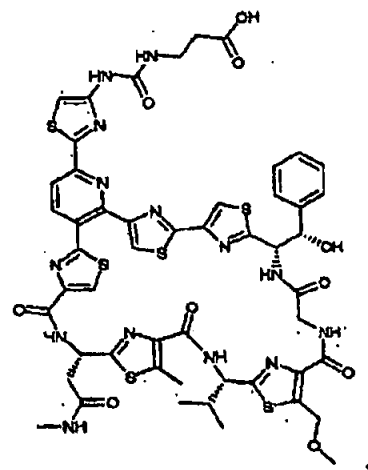
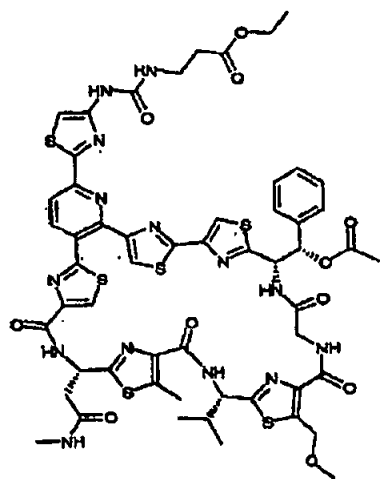
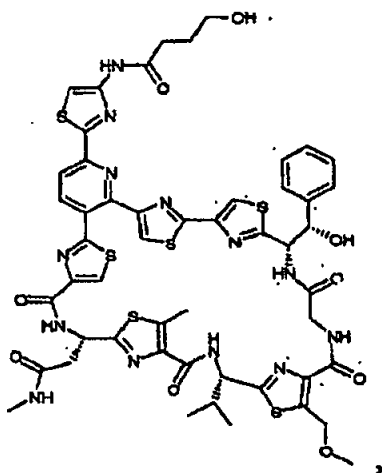
15



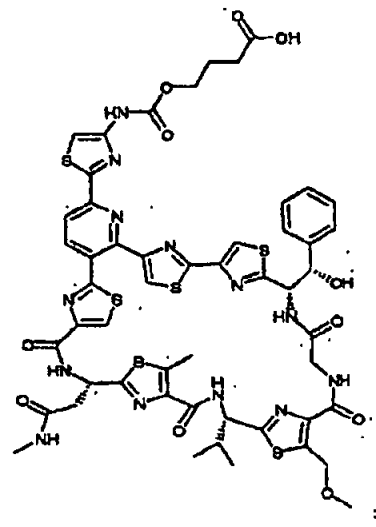
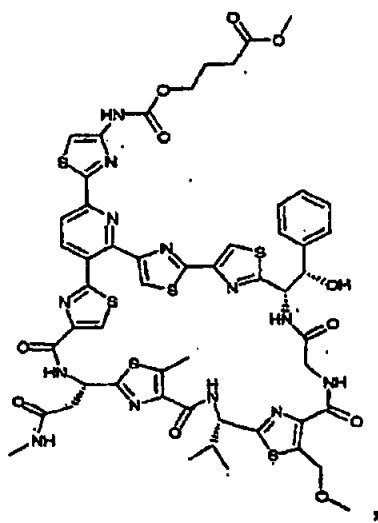
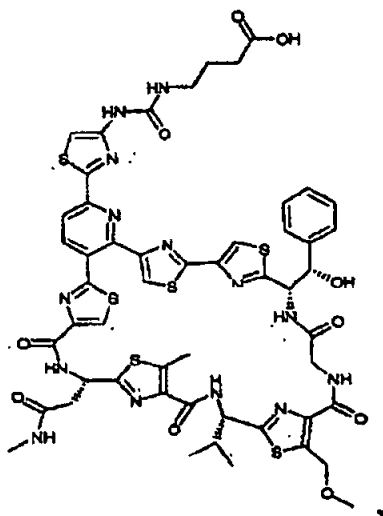
20

25

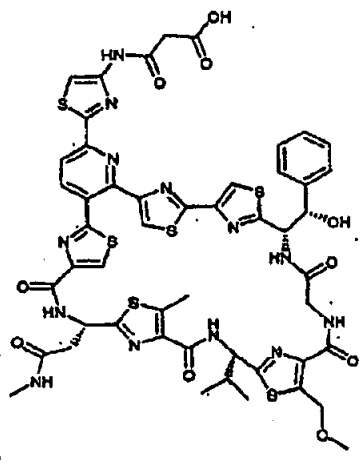
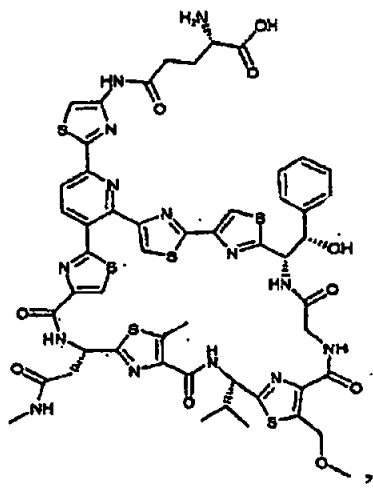
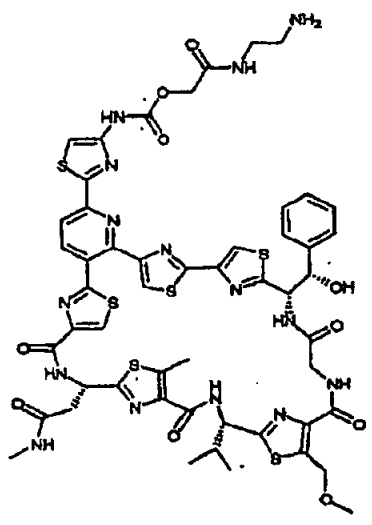
5



10



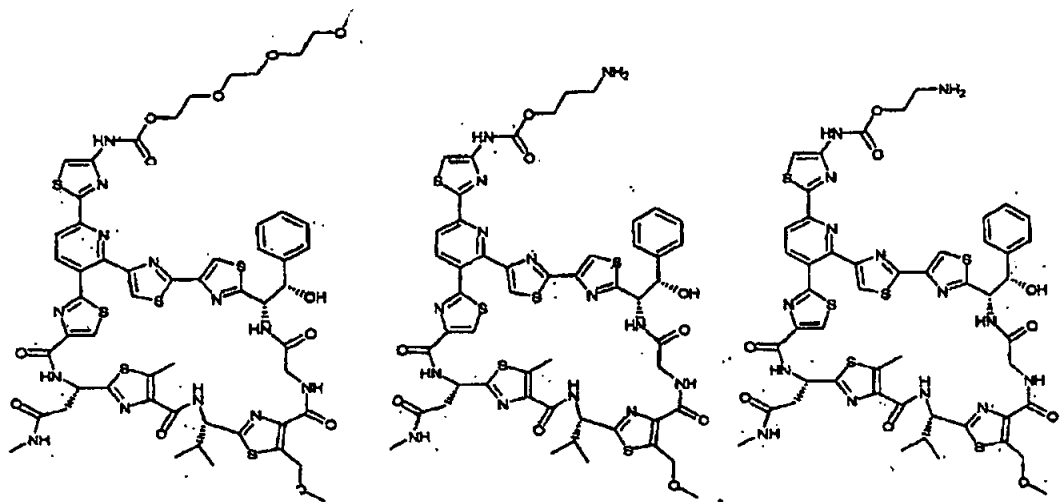
15



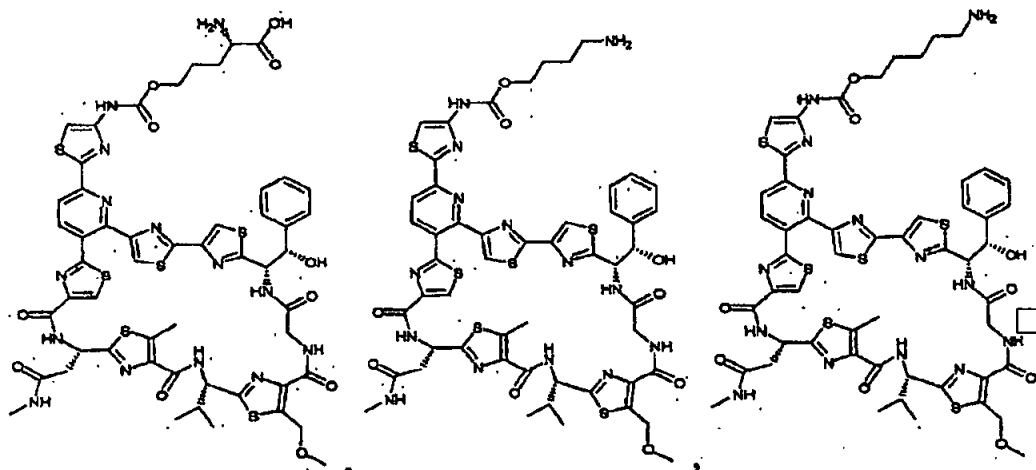
20

25

5

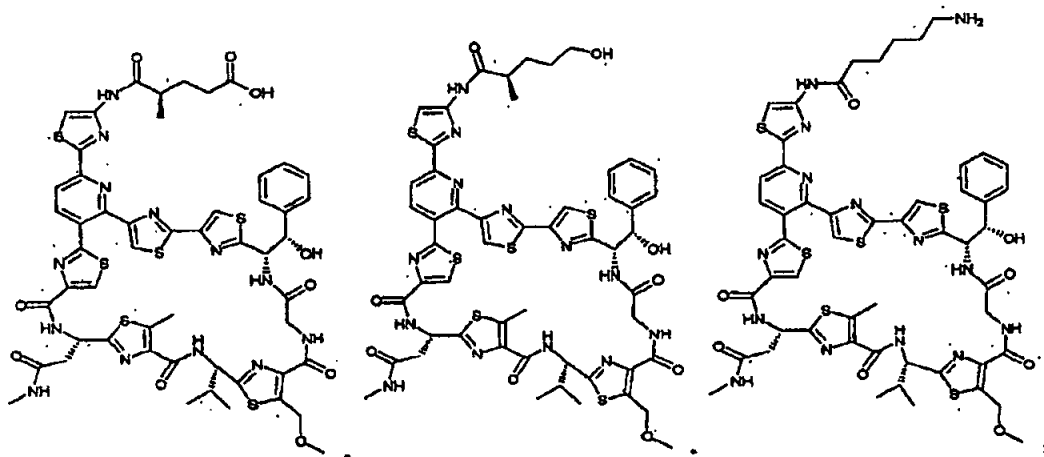


10



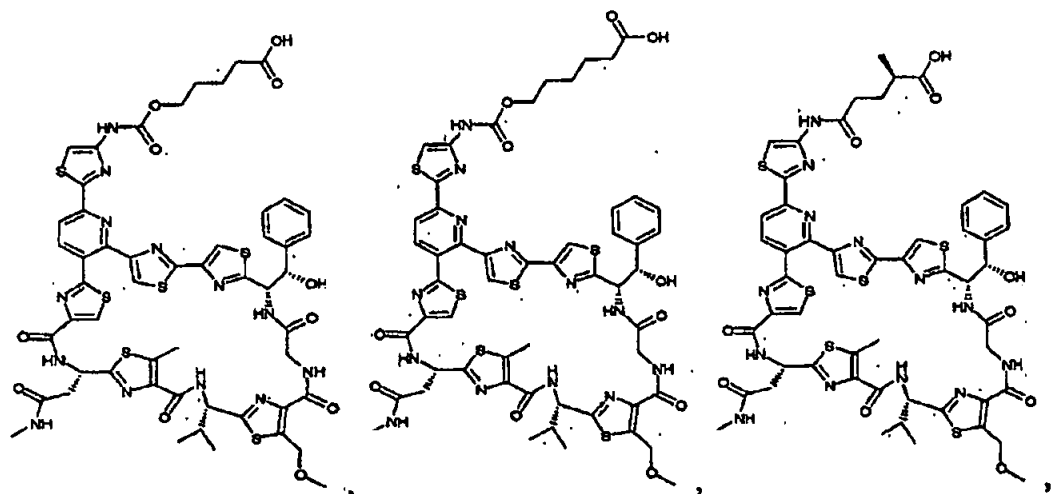
15

20

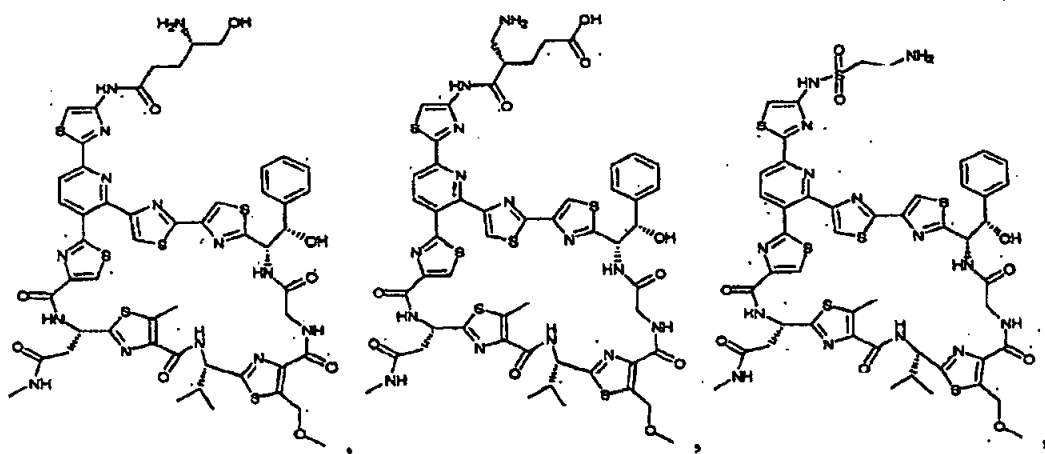


25

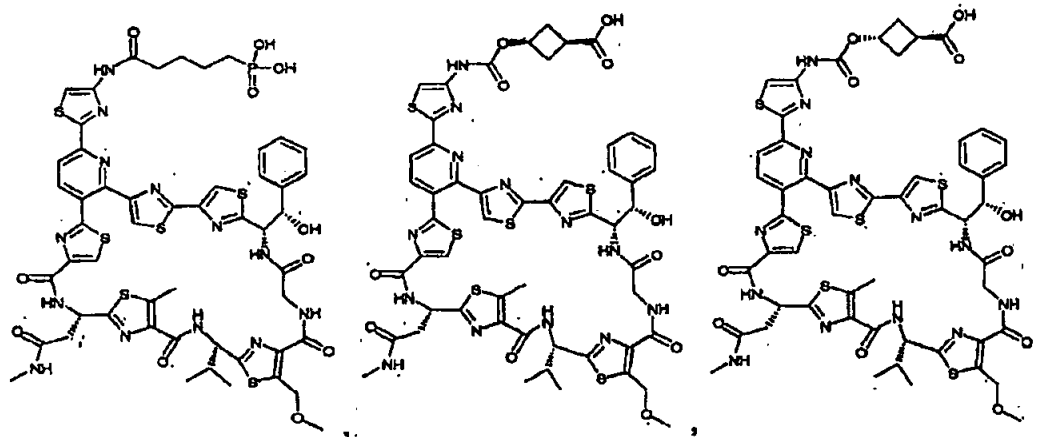
5



10



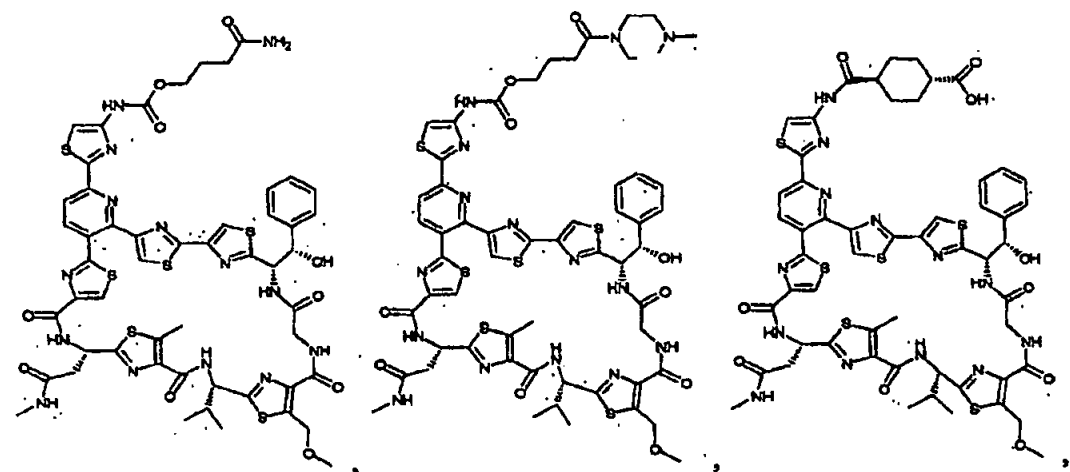
15



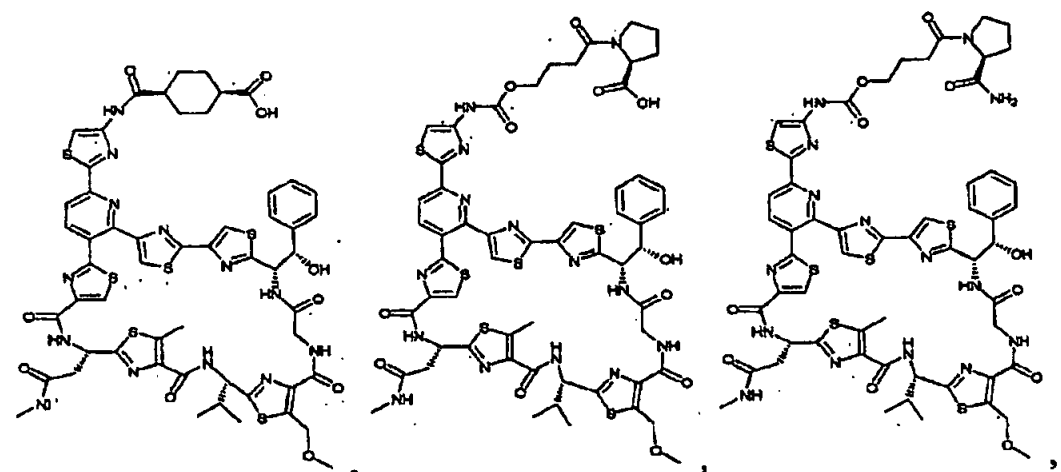
20

25

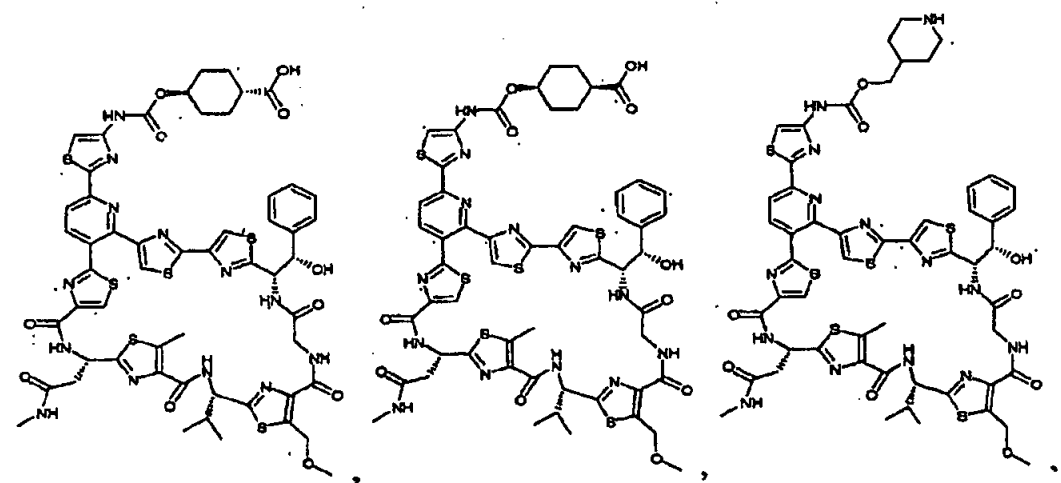
5



10



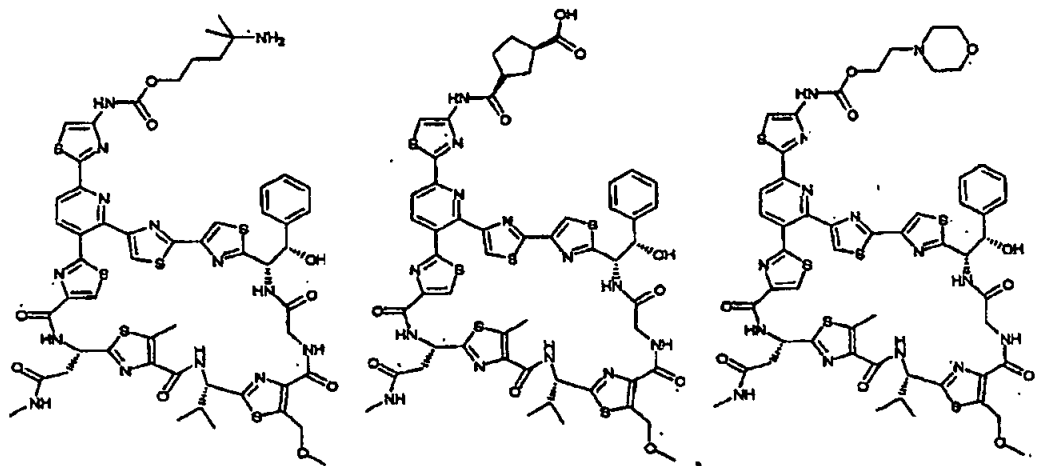
15



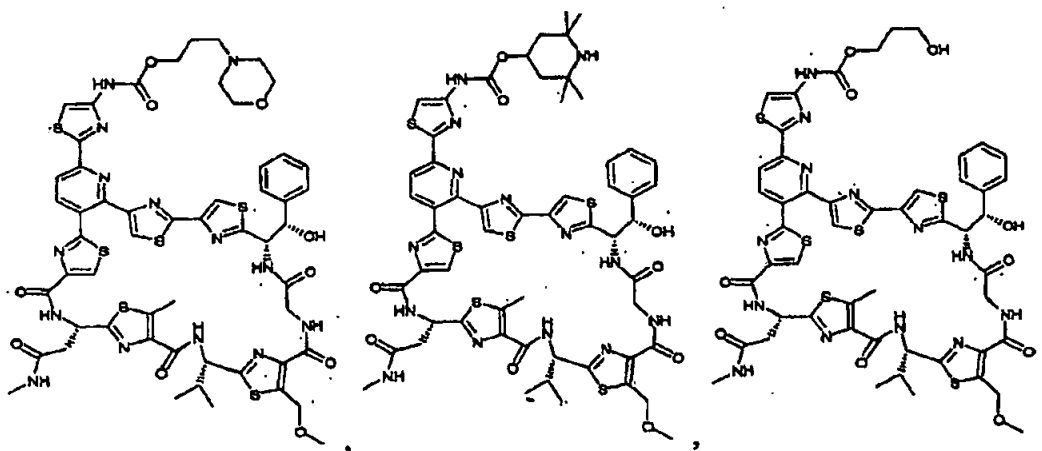
20

25

5

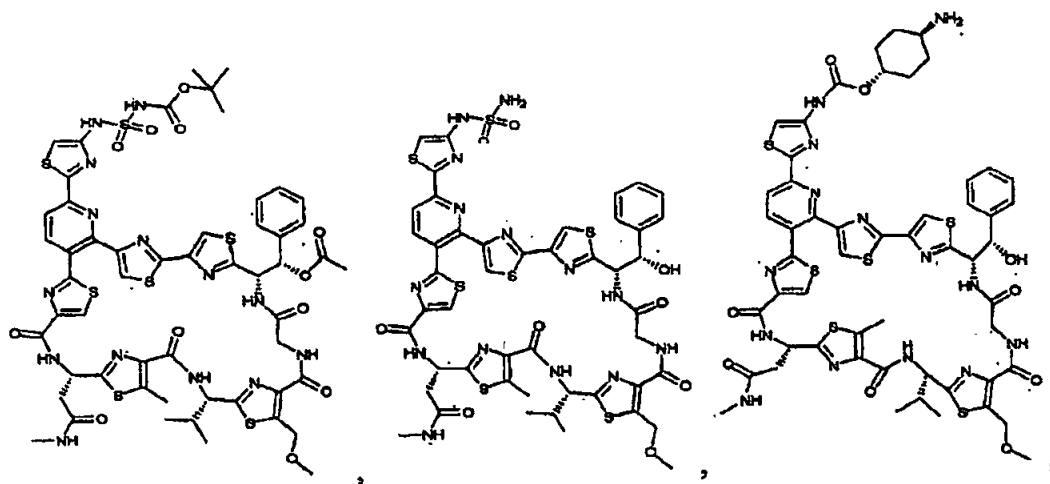


10



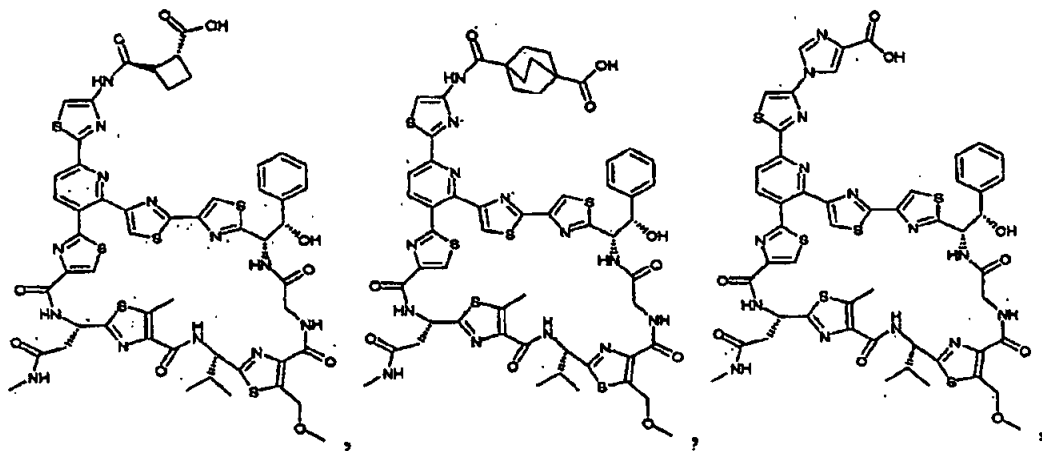
15

20



25

5



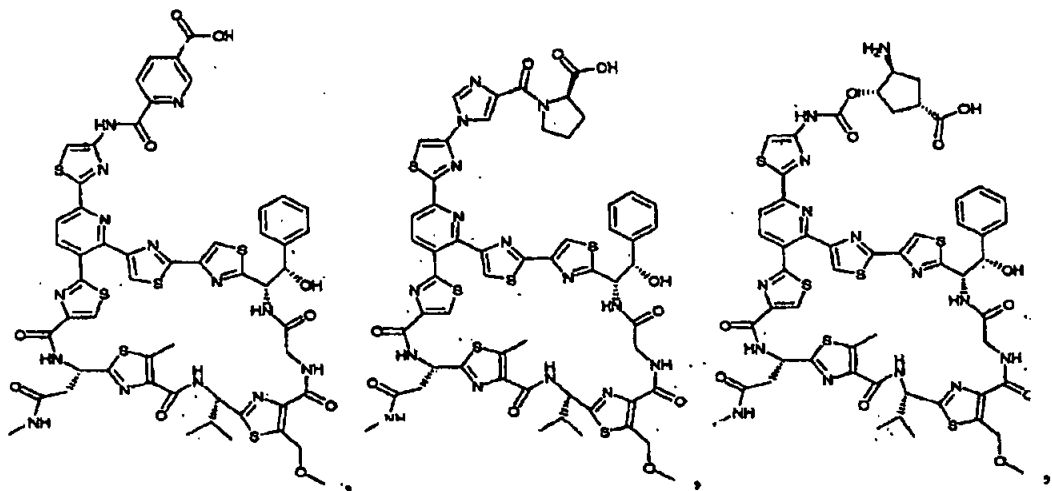
10

15

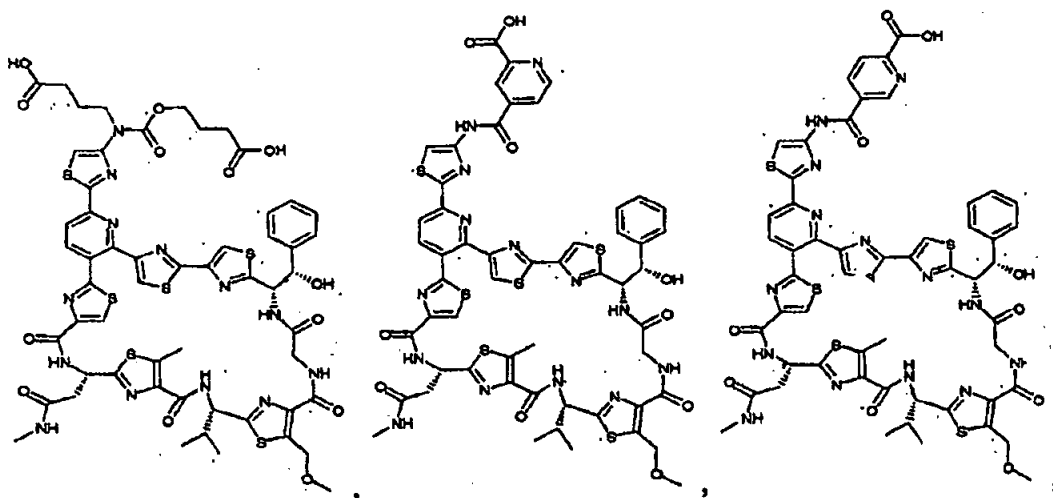
20

25

5

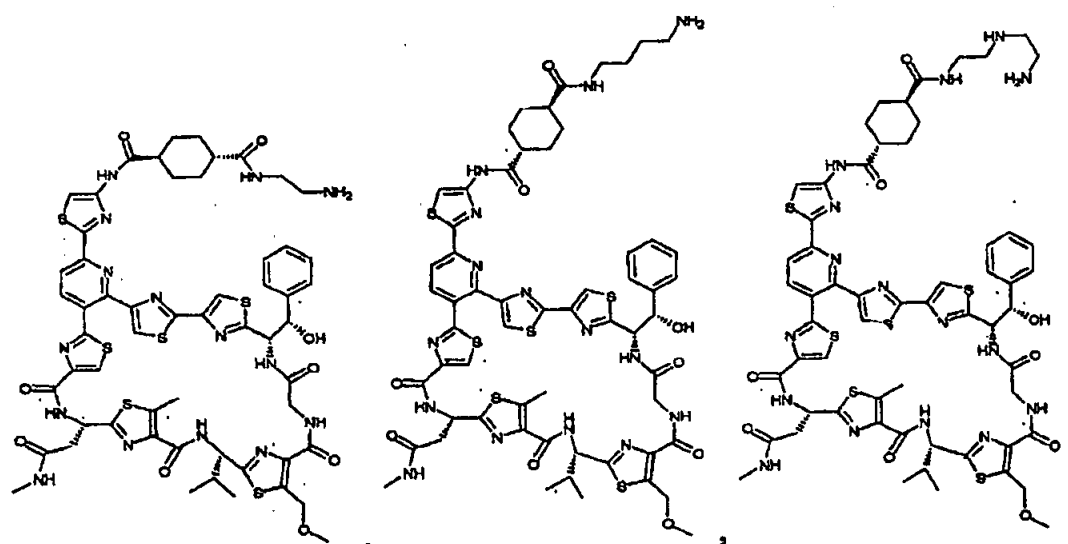


10



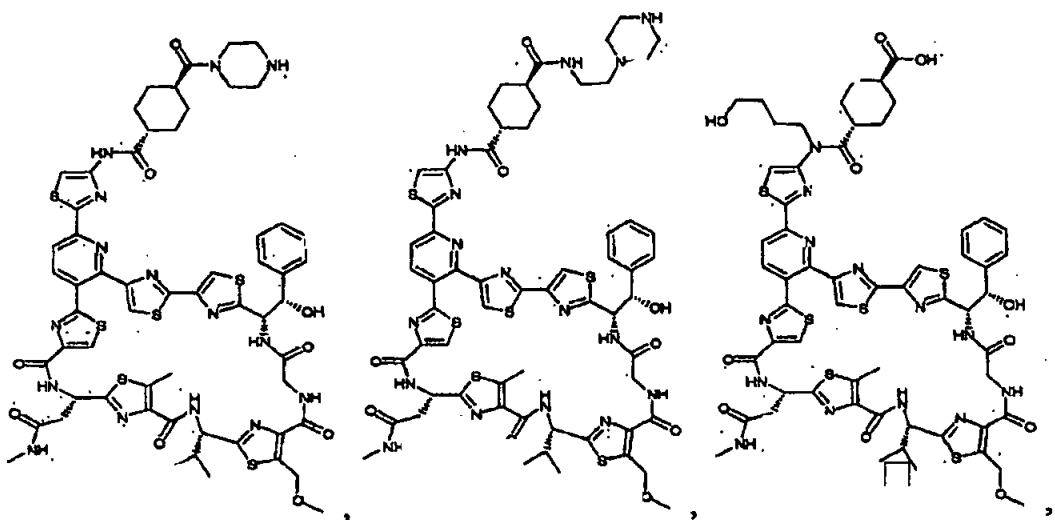
15

20

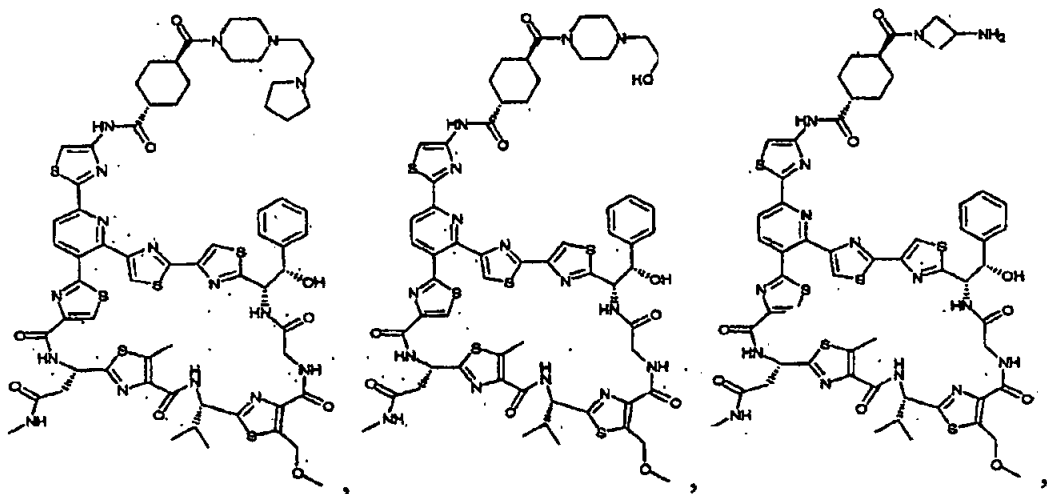


25

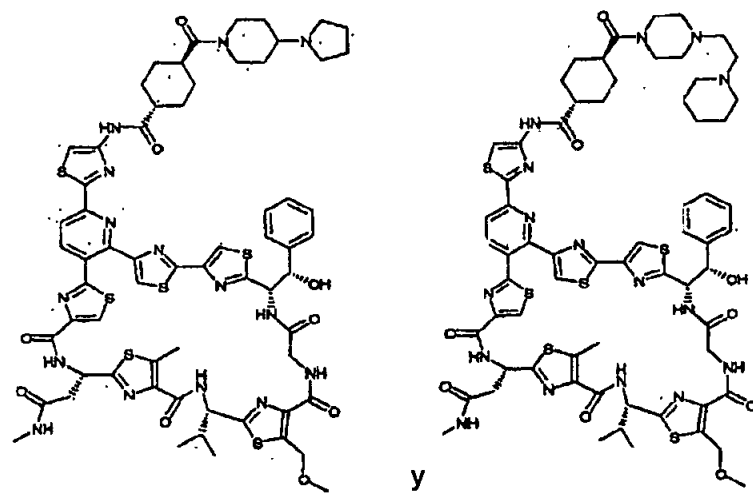
5



10



15



20

25

y

33. Un método para el tratamiento de una infección bacteriana, el cual comprende administrara un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, de tal manera que se trate la infección bacteriana.

34. Un método para el tratamiento de un estado asociado con EF-Tu, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, de tal manera que se trate el estado asociado con EF-Tu.

35. Un método para el tratamiento, la inhibición, o la prevención de la actividad de EF-Tu en un sujeto que lo necesite, el cual comprende administrar al sujeto, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32.

36. El método de la reivindicación 35, en donde se trata una infección bacteriana en un sujeto que lo necesita.

37. Un método para el tratamiento, la inhibición, o la prevención de la actividad de bacterias en un sujeto que lo necesite, el cual comprende administrar al sujeto, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en donde el compuesto interactúa con cualquier objetivo en el ciclo de vida de las bacterias.

38. El método de la reivindicación 37, en donde el objetivo es EF-Tu.

39. Un método para el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, y un
5 vehículo farmacéuticamente aceptable, de tal manera que se trate la infección bacteriana.

40. Un método para el tratamiento de una infección bacteriana, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto
10 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en combinación con una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente terapéutico adicional, de tal manera que se trate la infección bacteriana.

41. El método de la reivindicación 40, en donde el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 y el otro agente
15 farmacéutico, se administran como parte de la misma composición farmacéutica.

42. El método de la reivindicación 40, en donde el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 y el otro agente terapéutico, se administran como composiciones farmacéuticas
20 separadas, y el compuesto se administra antes, en el mismo momento que, o en seguida de la administración del otro agente.

43. Un tratamiento para infección bacteriana empacado, el cual comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, empacado con instrucciones para utilizar una cantidad
25 efectiva del compuesto para tratar una infección bacteriana.

44. Un método para el tratamiento de acné en un sujeto que lo necesite, el cual comprende administrar al sujeto, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32.

5 45. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, y cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10

15

20

25

RESUMEN

La presente solicitud describe compuestos orgánicos que son
útiles para el tratamiento, la prevención, y/o la mejora de
5 enfermedades.

* * * * *

10

15

20

25

321

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
13 December 2007 (13.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/142986 A2

(51) International Patent Classification:

C07K 5/06 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/012768

(22) International Filing Date: 30 May 2007 (30.05.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/809,693 31 May 2006 (31.05.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).(71) Applicant (for AT only): **NOVARTIS PHARMA GmbH** [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **LAMARCHE, Matthew, J.** [US/US]; 11 Keith Road, Reading, Massachusetts 01867 (US). **BUSHEIL, Simon** [GB/US]; 124 King Street, Unit B, Boston, Massachusetts 02122 (US). **PATANE, Michael, A.** [US/US]; 273 Forest Street, Reading, Massachusetts 01867 (US). **WHITEHEAD, Lewis** [GB/US]; 35 Elmwood Road, Swampscott, Massachusetts 01907 (US).(74) Agent: **ALEXANDER, John, B.**; Novartis, Corporate Intellectual Property, One Health Plaza, Bldg. 104, East Hanover, New Jersey 07936 (US).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

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

Published:

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

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

WO 2007/142986 A2

(54) Title: AMINOTHIAZOLES AND THEIR USES

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/012768

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K5/06 A61K38/00 A61P31/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K A61K A61P		
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, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ENRICO SELVA ET AL: "COMPONENTS OF THE GE2270 COMPLEX PRODUCED BY PLANOBISPOREA ROSEA ATCC 53773" JOURNAL OF ANTIBIOTICS, JAPAN ANTIBIOTICS RESEARCH ASSOCIATION, TOKYO, JP, vol. 48, no. 9, 1 September 1995 (1995-09-01), pages 1039-1042, XP000568771 ISSN: 0021-8820 figure 1; compound FACTOR F	1-45
A	EP 0 494 078 A (LEPETIT SPA [IT]) 8 July 1992 (1992-07-08) claims 1,15,16	1-45
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 8 November 2007		Date of mailing of the international search report 21/02/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer MORIGGI, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/012768

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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 33-42 and 44 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:
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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.:

1-15, 16(part)-19(part), 20, 21, 22(part)-24(part), 25-32
33(part)-45(part)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-15, 16(part)-19(part), 20, 21, 22(part)-24(part), 25-32, 33(part)-45(part)

the compounds of formulae I, III, V, VI, and VIII, wherein the substituent on the thiazole ring that does not belong to the macrocyclic unit is attached through a nitrogen atom.

2. claims: 16(part)-19(part), 22(part)-24(part), 33(part)-45(part)

the compounds of formula VI, wherein the substituent on the thiazole ring that does not belong to the macrocyclic unit is -(heteroaryl)-A-G-Q-J that is not linked to said thiazole ring through a nitrogen atom.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/012768

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0494078	A	08-07-1992	AT 117320 T	15-02-1995
			AU 662122 B2	24-08-1995
			AU 1154492 A	17-08-1992
			CA 2093219 A1	04-07-1992
			CN 1063110 A	29-07-1992
			DE 69201236 D1	02-03-1995
			DE 69201236 T2	01-06-1995
			WO 9212172 A1	23-07-1992
			EP 0565567 A1	20-10-1993
			ES 2067325 T3	16-03-1995
			FI 932944 A	24-06-1993
			HU 64085 A2	29-11-1993
			IE 920005 A1	15-07-1992
			IL 100572 A	10-01-1997
			JP 3183508 B2	09-07-2001
			JP 6504768 T	02-06-1994
			MX 9200015 A1	31-07-1992
			NZ 241216 A	27-04-1994
			US 5599791 A	04-02-1997
			ZA 9200007 A	30-09-1992



No. 08-125888- -00000-0000

Fecha: 2008-11-26 15:55:45 Dep. 2020 NULCREACION
 Tra: 11 PATENTE Y D. Ene: 378 FASE NACIONAL I
 Act: 411 PRESENTACION Folios: 375

bio
IA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

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 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 se 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 trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Sandra Rodríguez
Firma Responsable

Fecha NOV. 26-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 377

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	8 125888
	Solicitud internacional	PCT/US2007/012768
	Fecha inicio fase nacional	31/12/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	7450
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

21 ENE 2009

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall