

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 993**

51 Int. Cl.:

C07K 5/06 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2007 E 07795502 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013 EP 2044101**

54 Título: **Derivados del aminotiazol y sus usos como agentes antibacterianos**

30 Prioridad:

31.05.2006 US 809693 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.02.2014

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse, 35
4056 Basel , CH**

72 Inventor/es:

**LAMARCHE, MATTHEW, J.;
BUSHELL, SIMON;
PATANE, MICHAEL, A. y
WHITEHEAD, LEWIS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 441 993 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados del aminotiazol y sus usos como agentes antibacterianos

Antecedentes

5 Desde el descubrimiento de la penicilina, las compañías farmacéuticas han producido un número de agentes antibacterianos para combatir una amplia variedad de infecciones bacterianas (véase por ejemplo la European Patent Application EP 0 494 078 A1). En los últimos años, se ha producido una rápida aparición de resistencia bacteriana a varios de estos antibióticos. La resistencia multifármaco entre estos patógenos bacterianos también se puede deber a la mutación que conduce a más aislamiento clínico virulento. Tal vez el caso más preocupante ha sido la adquisición de resistencia a la vancomicina, un antibiótico considerado generalmente como el agente del
10 último recurso para las infecciones graves Gram-positivas.

Esto es cierto especialmente de algunos grupos patógenos Gram-positivos, tales como estafilococo, neumococo y enterococo (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
15 Sep. 15, 33 Suppl. 3, 108-115), así como Staphylococcus, Streptococcus, Mycobacterium, Enterococcus, Corynebacterium, Borrelia, Bacillus, Chlamydia, Mycoplasma, y similares.

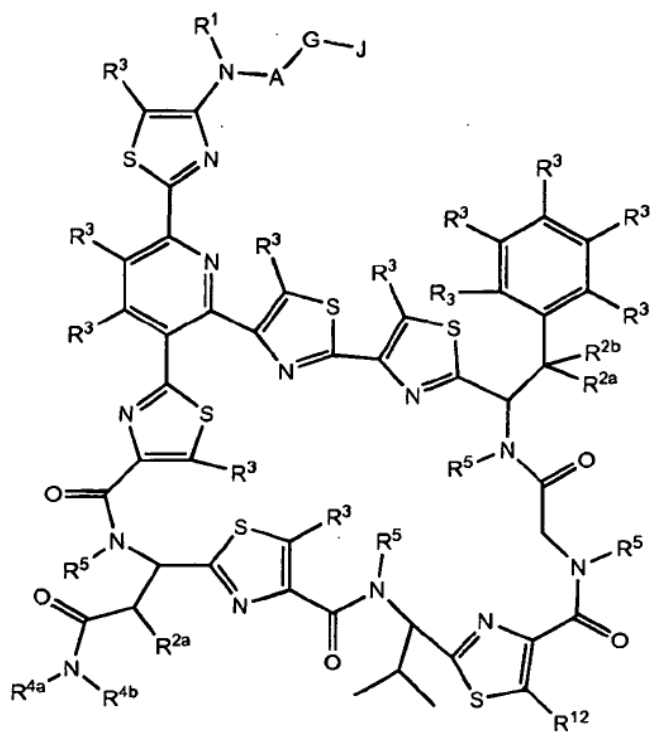
Igualmente, un problema de gran dimensión es la creciente incidencia del Staphylococcus aureus resistente a la meticiclina (MRSA) más virulento, entre los aislados clínicos encontrados en el mundo. Al igual que con los organismos resistentes a la vancomicina, muchas cepas de MRSA son resistentes a la mayoría de los antibióticos conocidos, pero las cepas de MRSA se han mantenido sensibles a la vancomicina. Sin embargo, en vista de los
20 crecientes reportes de aislados clínicos resistentes a la vancomicina y el problema en aumento de la resistencia bacteriana, existe una necesidad urgente de nuevas entidades moleculares efectivas contra los organismos Gram-positivos problemáticos en la actualidad y emergentes.

Este aumento en la resistencia multifármaco recientemente ha reavivado el interés en la búsqueda de nuevas clases estructurales de los antibióticos que inhiben o matan estas bacterias.
25

Resumen de la Invención

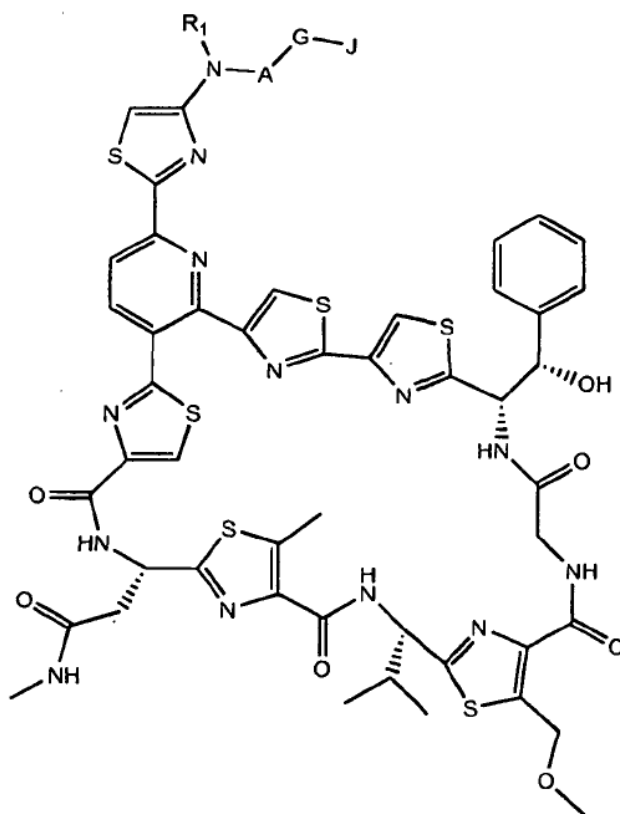
Sigue habiendo una necesidad de nuevos tratamientos y terapias para las infecciones bacterianas. También hay una necesidad de compuestos útiles en el tratamiento o prevención o mejora de uno o más síntomas de infecciones bacterianas. Adicionalmente, existe una necesidad de métodos para la modulación de la actividad del factor de elongación EF-Tu, utilizando los compuestos proporcionados en este documento.
30

En la presente divulgación se provee un compuesto de fórmula I:



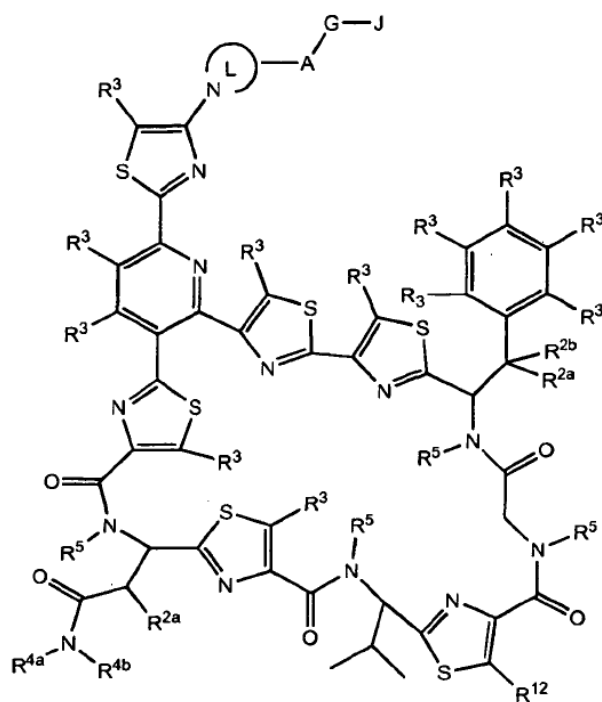
I.

En la presente divulgación incluso se provee un compuesto de fórmula II:



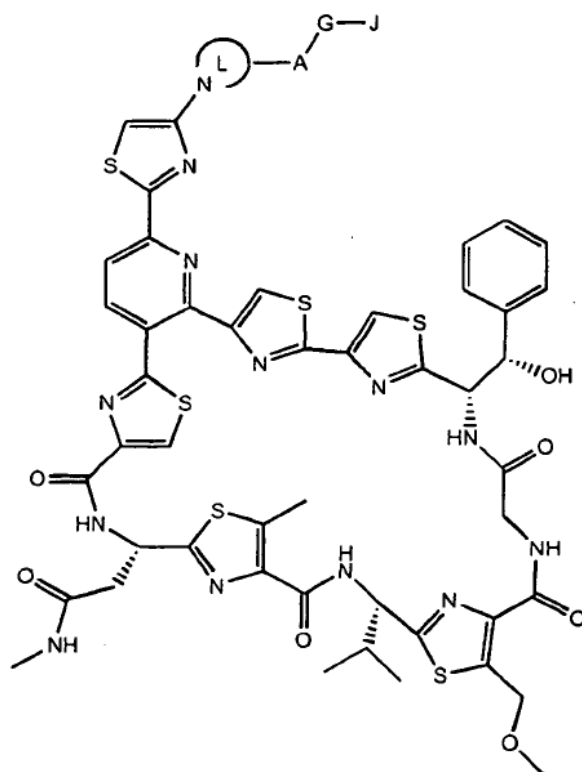
II.

En la presente divulgación, aun así se provee un compuesto de fórmula III:



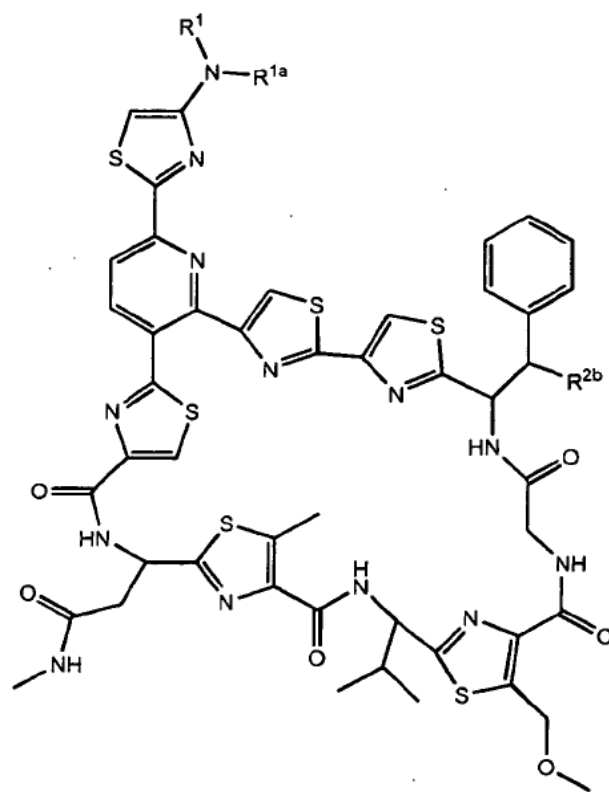
III.

En la presente divulgación se provee un compuesto de fórmula IV:



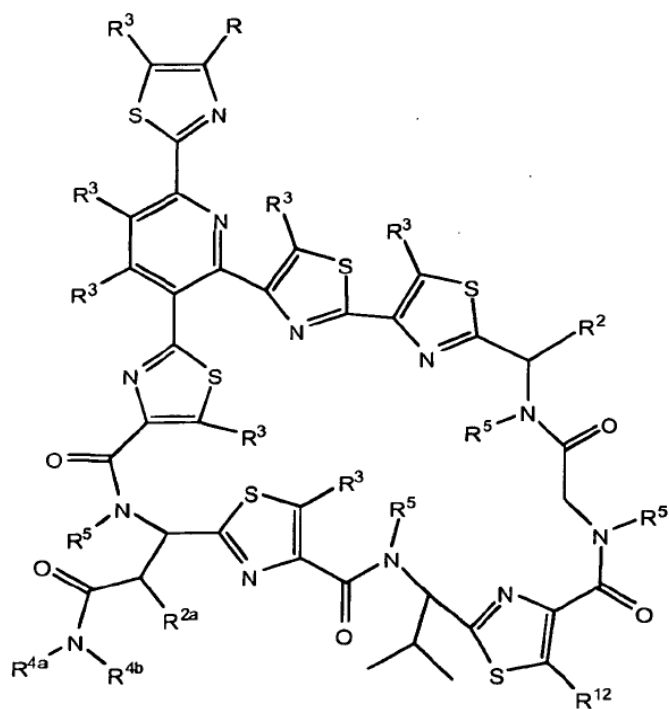
IV.

En la presente divulgación se provee un compuesto de fórmula V:



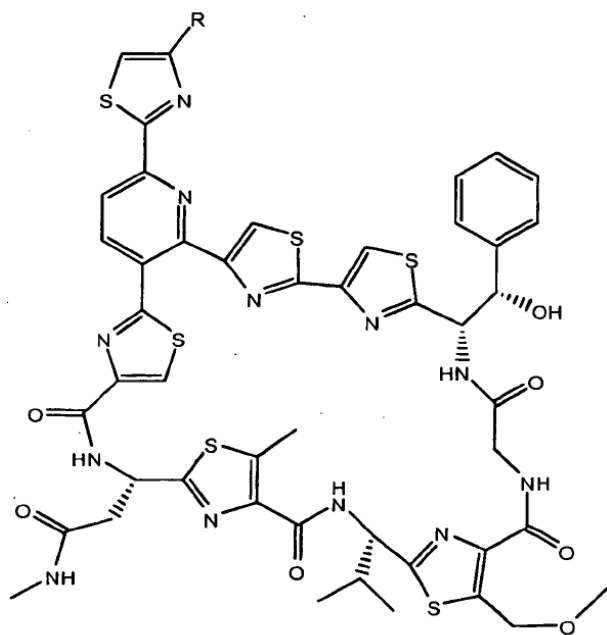
V.

En un primer aspecto, la invención provee un compuesto de fórmula VI:



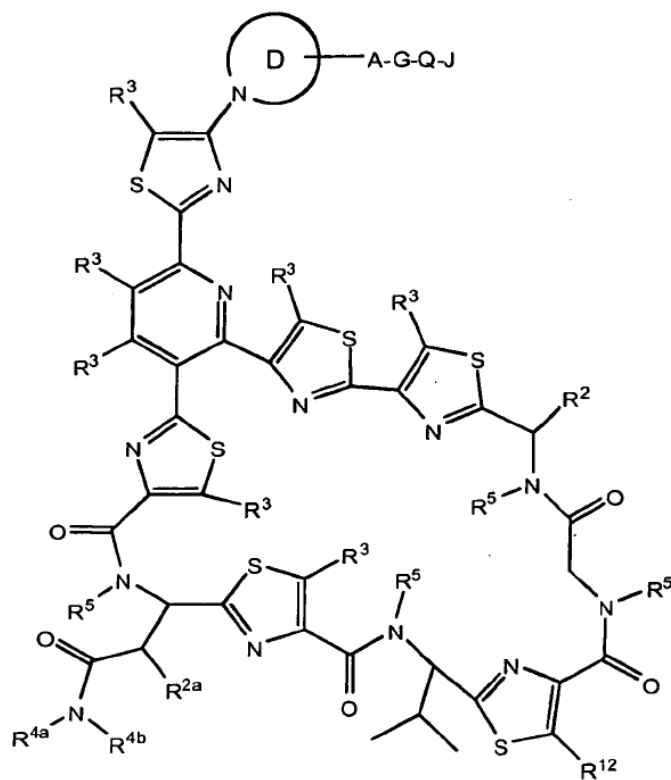
VI.

En un segundo aspecto, la invención provee un compuesto de fórmula VII:



VII.

En la presente divulgación se provee un compuesto de fórmula VIII:



VIII

En otro aspecto, la invención provee un compuesto de fórmula VI o VII, para utilizar en el tratamiento de una enfermedad.

5 En otro aspecto, la invención provee un compuesto de fórmula VI o VII, para utilizar en el tratamiento de una infección bacteriana. En la presente divulgación se provee un método para tratar un estado asociado con EF-Tu, en donde el tratamiento incluye la administración a un sujeto necesitado de este, de una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula VI o VII, de tal manera que se trata el estado asociado con EF-Tu.

10 En la presente divulgación se provee un método para tratar, inhibir o prevenir la actividad de EF-Tu en un sujeto que lo necesita, que incluye la administración al sujeto de una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula VI o VII. En otro aspecto, la invención provee un compuesto de fórmula VI o VII para utilizar en el tratamiento, la inhibición o la prevención de la actividad de bacterias en un sujeto que lo necesita, en donde el compuesto interactúa con cualquier diana en el ciclo de vida de la bacteria. En un aspecto de la divulgación, la diana es EF-Tu.

15 En incluso otro aspecto, la invención provee un compuesto de la fórmula VI o VII, en combinación con una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente terapéutico adicional, para utilizar en el tratamiento de una infección bacteriana. En un aspecto de la divulgación, el compuesto de la fórmula VI o VII y el otro agente farmacéutico se administran como parte de la misma composición farmacéutica. En otro aspecto de la modalidad de la divulgación, el compuesto de la fórmula VI o VII y el otro agente terapéutico se administran como composiciones farmacéuticas separadas, y el compuesto se administra antes de, al mismo tiempo que, o después de la administración del otro agente.

20 En otro aspecto, la invención provee un tratamiento envasado contra una infección bacteriana, constituido de la fórmula VI o VII, empacado con las instrucciones para utilizar una cantidad efectiva del compuesto para tratar una infección bacteriana.

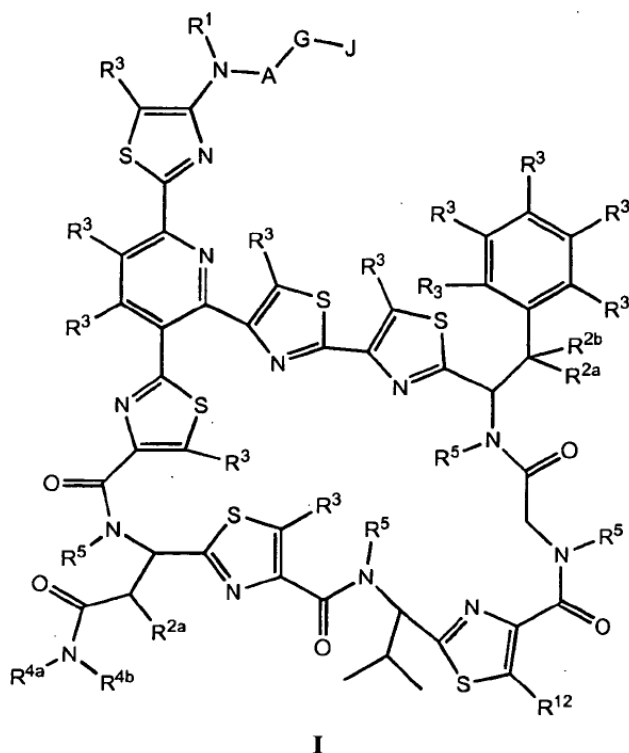
25 En otro aspecto de la divulgación, se provee un método para tratar el acné en un sujeto que lo necesita, en donde el tratamiento incluye la administración al sujeto de una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula VI o VII.

En incluso otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula VI o VII, y al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Descripción Detallada de la Invención

30 Esta invención se dirige a los compuestos de fórmula VI o VII, *por ejemplo*, compuestos tiopeptídicos, y los intermedios de los mismos, así como las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos para utilizar en el tratamiento de infección bacteriana. Esta invención también se refiere a los compuestos de la invención o las composiciones de estos como moduladores del factor de elongación EF-Tu. Los compuestos son particularmente útiles para interferir con el ciclo de vida de las bacterias y en el tratamiento o prevención de una infección bacteriana o condiciones fisiológicas asociadas con esta. La presente invención también se refiere a los métodos de terapia de combinación para inhibir la actividad de EF-Tu en las células, o para tratar o prevenir una infección bacteriana en 35 pacientes que utilizan los compuestos de la invención o las composiciones farmacéuticas, o kits de estos.

En la presente divulgación se provee los compuestos de la fórmula I:



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

en donde

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

- 10 G está ausente, o se selecciona del grupo que consiste de H, $-[C(R^a)(R^b)]_x-$, $-[C(R^a)(R^b)]_xO-$, $[C(R^a)(R^b)]_y-$, $-[C(R^a)(R^b)]_xN(R^{8a})-$, $[C(R^a)(R^b)]_y-$, $-(\text{cicloalquilo})-$, $-(\text{heterociclo})-$, $-(\text{arilo})-$, $-(\text{heteroarilo})-$;

J se selecciona del grupo que consiste de 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, $P(O)(OH)_2$, $P(O)(O-\text{alquilo})_2$, y un heterociclo que contiene nitrógeno sustituido;

R^a se selecciona del grupo que consiste de 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 del grupo que consiste de H, alquilo, y F;

- 15 x e y son cada uno, independientemente, números enteros de 0- 10;

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

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, OH, OR^{4a} , $OC(O)R^{4a}$, $OC(O)N(R^{8a})_2$ y $N(R^{8a})_2$ sustituido o no sustituido;

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

- 20 R^3 y R^{12} son cada uno, independientemente, seleccionados del grupo que consiste de H, halógeno, OR^{4b} , $-G-J$, y $N(R^{8a})_2$;

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

R^{4b} se selecciona del grupo que consiste de alquilo y - (CH₂- CH₂- O -)_n- R⁹, en donde n es un número entero igual o la media de 1- 60, 000, por ejemplo, 1- 500, 1, 000, 2, 000, 3, 000, 4, 000, 5, 000, 10, 000, 20, 000, 30, 000, 40, 000, 50, 000, 60, 000;

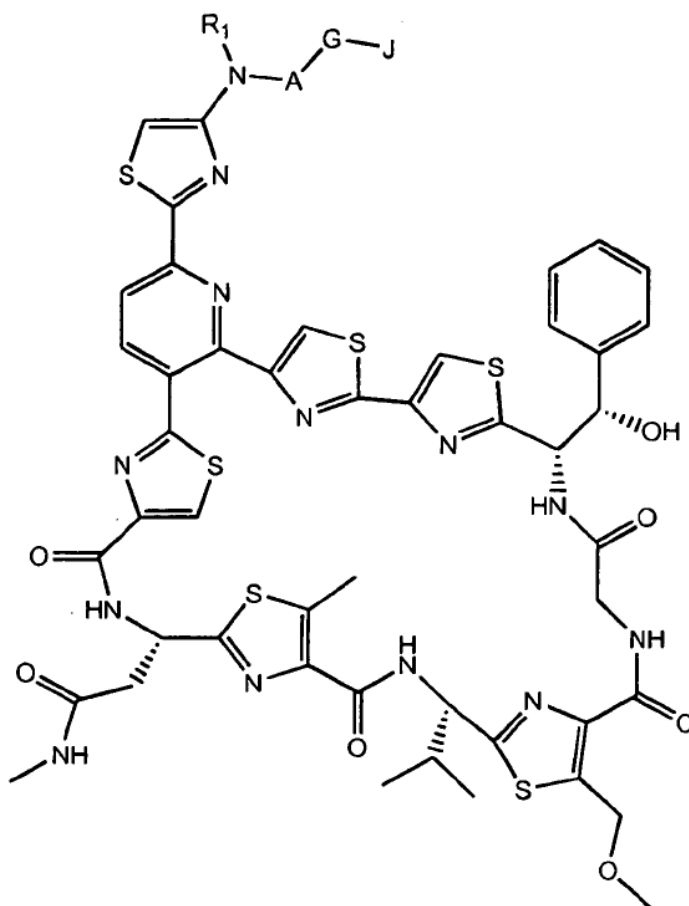
R⁵ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, y R^{4b};

5 R⁸ se selecciona del grupo que consiste de H, CN, NO₂, alquilo, cicloalquilo, y SO₂- alquilo;

R^{8a} está ausente, o se selecciona del grupo que consiste de H, -(alquilo) -, -(cicloalquilo) -, C (alquilo)₂- J, -R^{4b}, en donde R^{8a} también se puede ciclar con el átomo al cual R^{8a} se une para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7- miembros que es aromático o no aromático y puede contener uno o más heteroátomos, en donde el anillo adicionalmente puede ser sustituido una o más veces con sustituyentes que son iguales o diferentes; y

10 R⁹ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo y CH₂CO₂H.

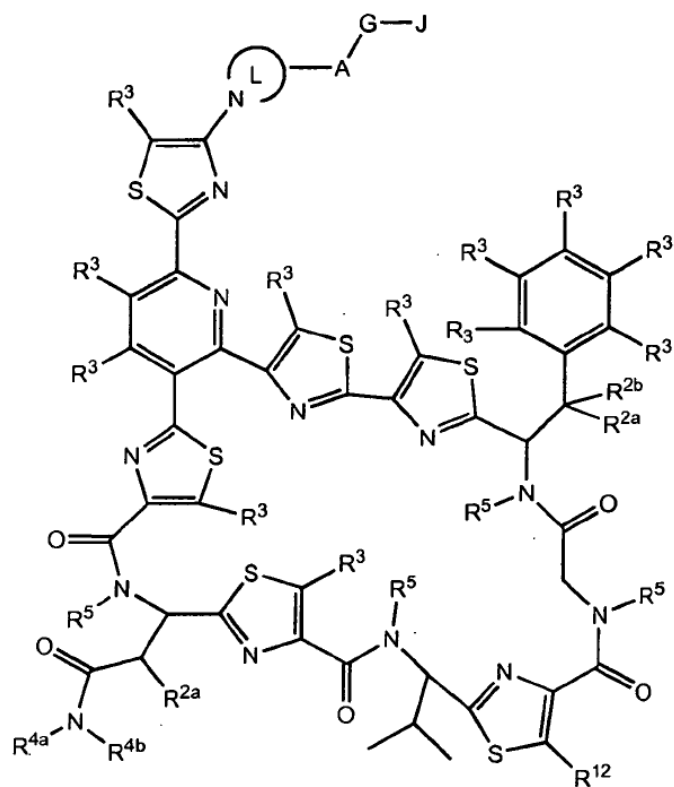
En la presente divulgación se provee un compuesto de fórmula II:



II

y la sal de este farmacéuticamente aceptable.

En la presente divulgación también se provee un compuesto de la fórmula III:



III

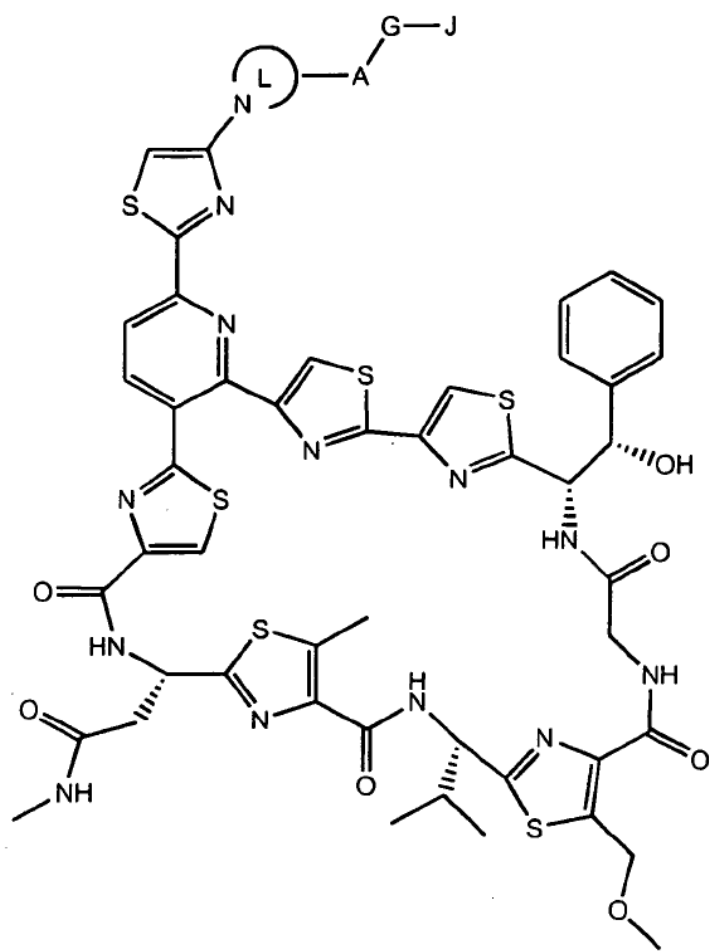
y las sales, enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diastereómeros, atropisómeros o racematos de estos farmacéuticamente aceptables, incluyendo el N-óxido de piridina de estos;

en donde

- 5 R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^{12} , A, G y J tienen los significados determinados para la fórmula I;

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

En la presente divulgación se provee un compuesto de fórmula IV:

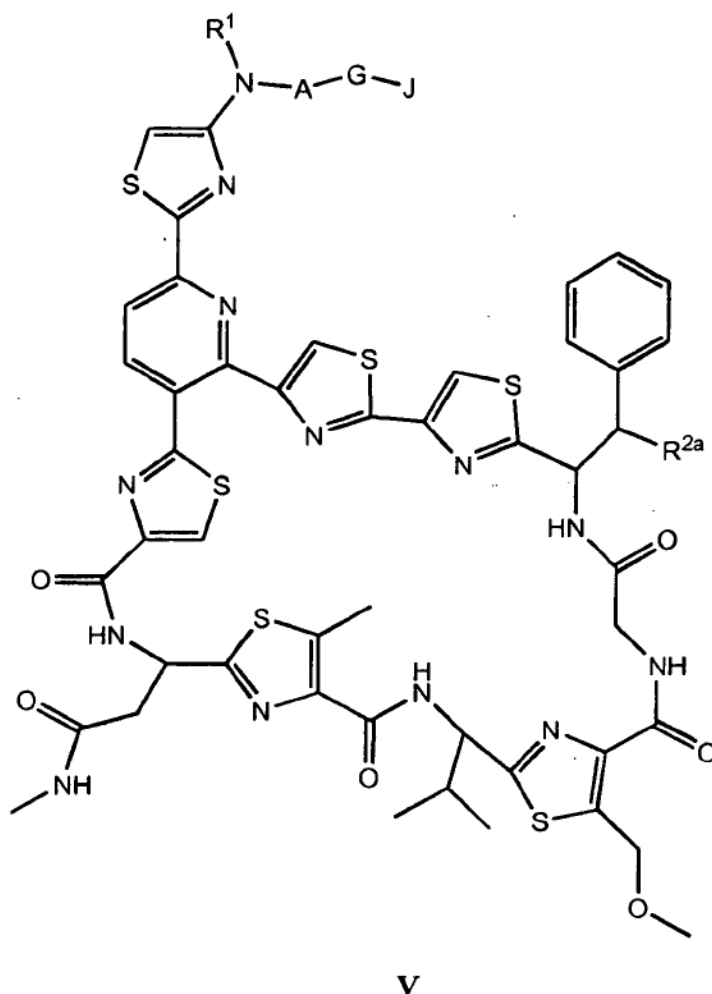


IV

y la sal de este farmacéuticamente aceptable

en donde el anillo L, A, G y J tiene los significados determinados para la fórmula III.

En otro aspecto de la presente divulgación se provee un compuesto de la fórmula V:



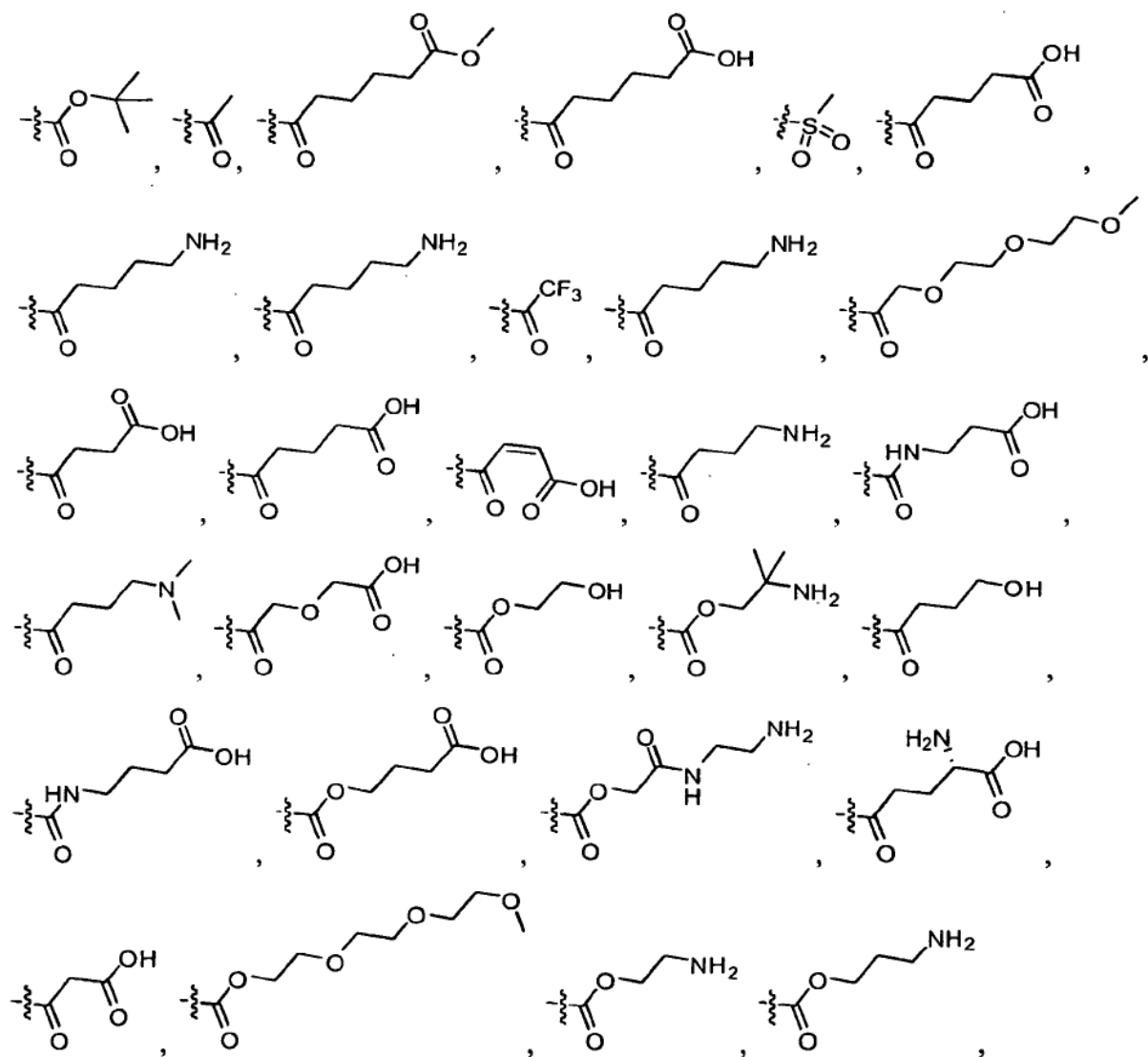
en donde A-G-J es R^{1a},

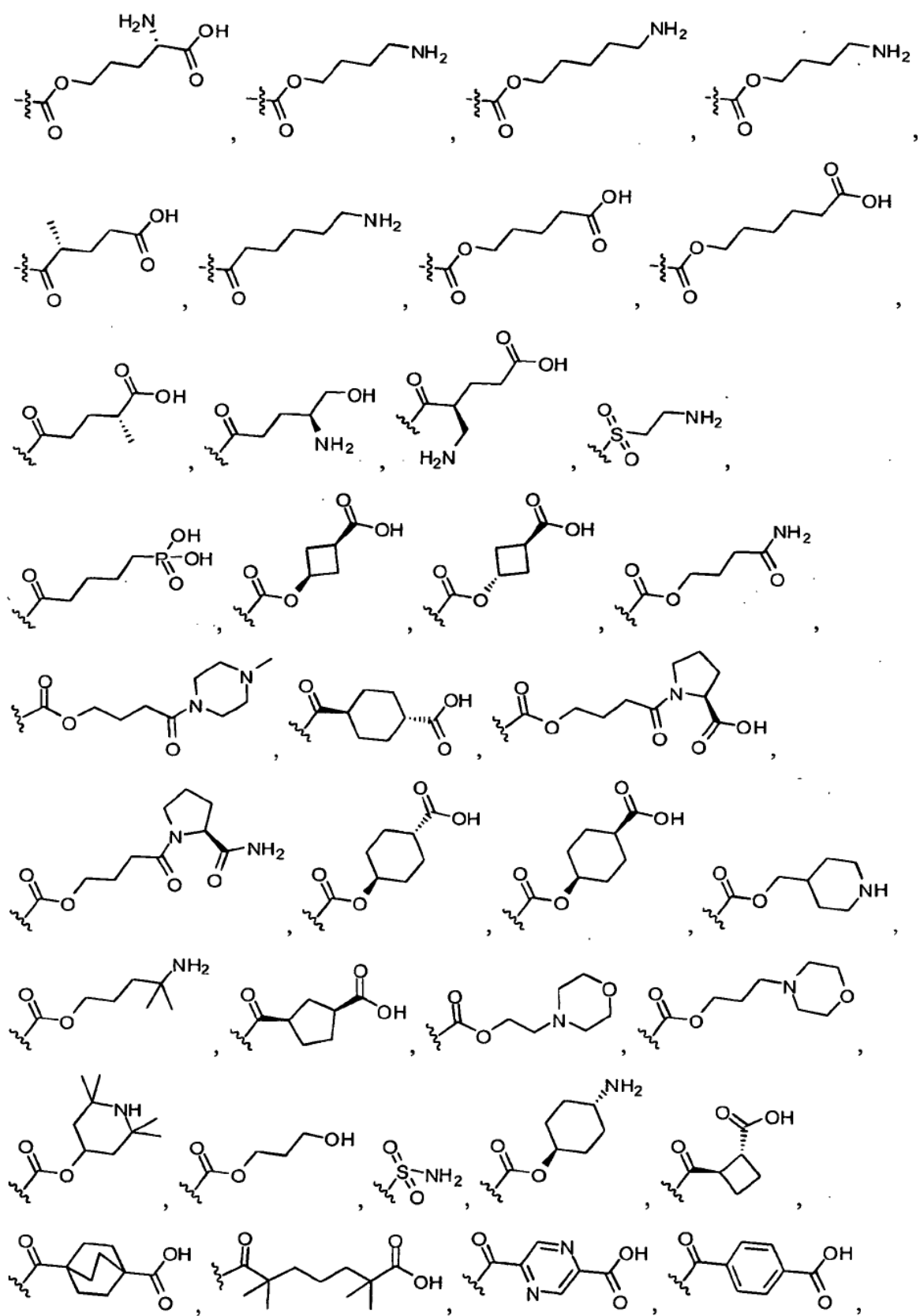
en donde R¹, R^{1a} y R^{2a} son cada uno, independientemente, seleccionados del grupo que consiste de H, alquilo, alquilo-arilo, heteroalquilo, heterociclilo, heteroarilo, arilheteroarilo, alquilo-heteroarilo, cicloalquilo, alquilo-
 5 ariloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociciloxi, cicloalquiloxi, amino, alquilamino, arilamino, alquilo-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino, carboxialquilamino, arilalquiloxi y heterocicilamino sustituido o no sustituido; todos los cuales además pueden estar independientemente sustituido uno o más veces con Z¹ y Z²; en donde Z¹ es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, arilheteroarilo, heteroarilo, heterocicilamino, alquilheteroarilo, o heteroarilalquilo; en donde Z¹ puede ser
 10 independientemente sustituido con uno o más de fracciones Z² que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente; en donde Z² es hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, arilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carboxi, carbalcoxi, carboxamido, alcoxycarbonilamino, alcoxycarboniloxi, alquileido, arileido, halógeno, ciano, ceto, éster o nitro; en donde cada uno de dicho alquilo, alcoxi, y arilo puede ser no sustituido o de forma opcional independientemente sustituido con
 15 una o más fracciones que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, arilheteroarilo, heteroarilo, heterocicilamino, alquilheteroarilo y heteroarilalquilo;

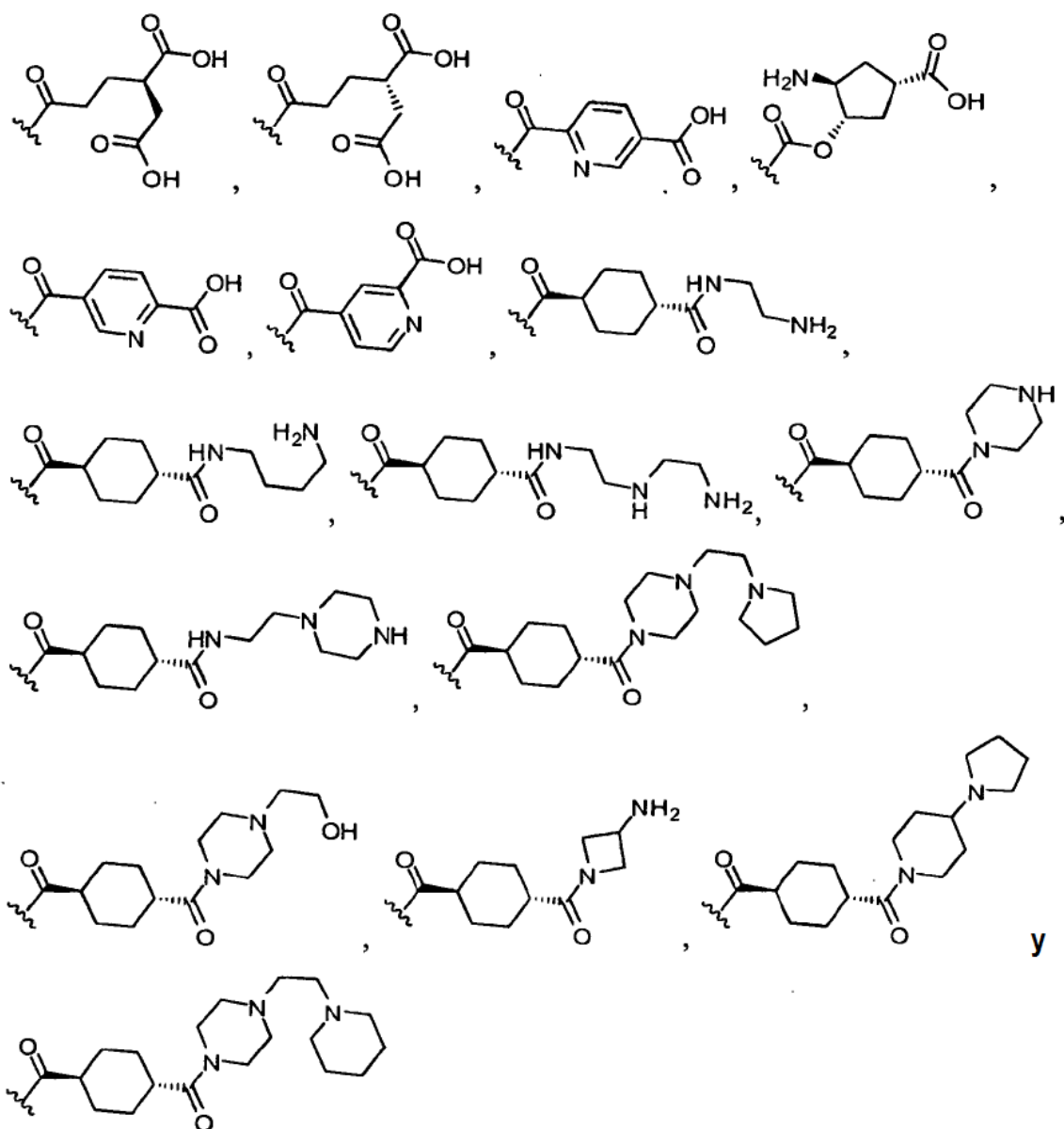
o R¹ y R^{1a} juntos pueden formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7- miembros que es aromático o no-aromático y puede
 20 contener uno o más heteroátomos, en donde el anillo adicionalmente puede ser sustituido una o más veces con sustituyentes que son iguales o diferentes.

En una modalidad de fórmula V, R^{2a} es OH.

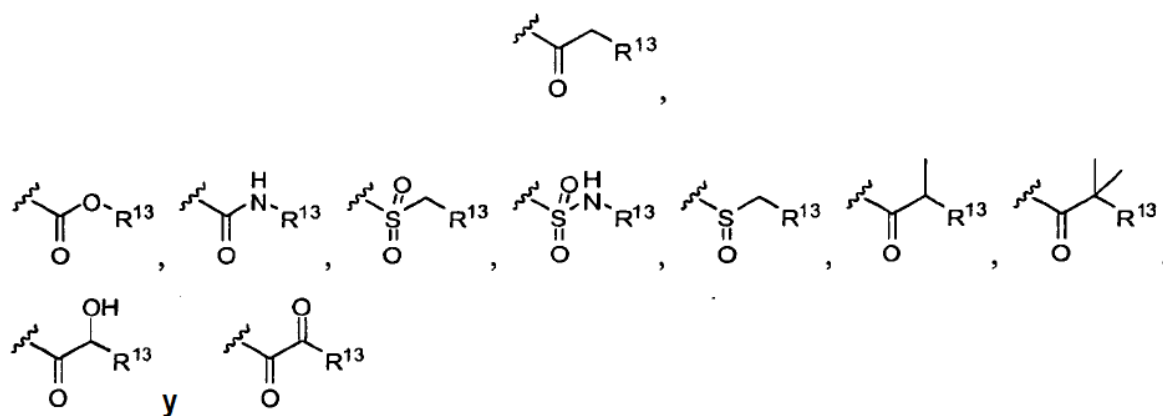
En otra modalidad de los compuestos de la presente divulgación, R¹ es H o CH₃, y A-G-J juntos forman H, o juntos forman un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste de



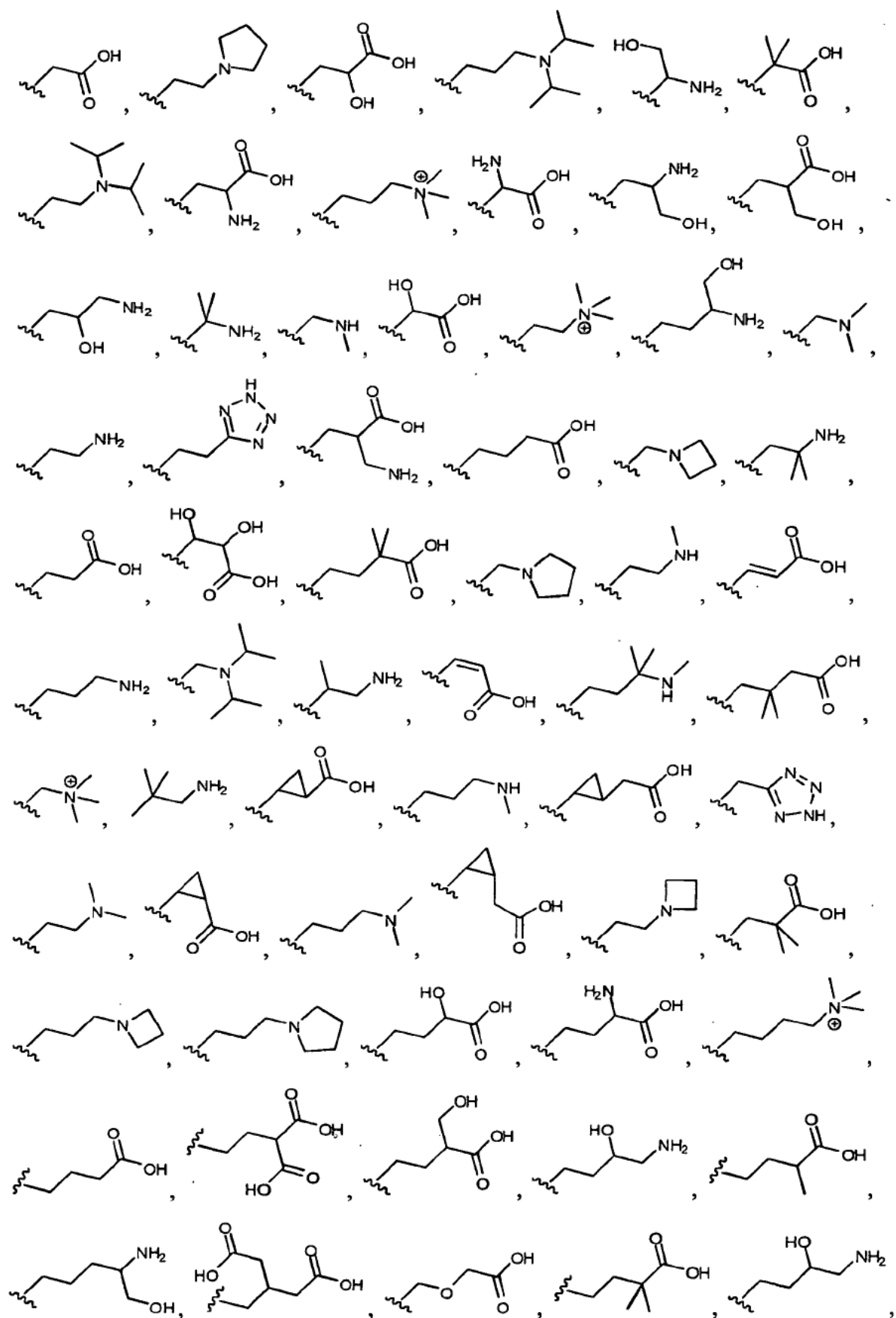


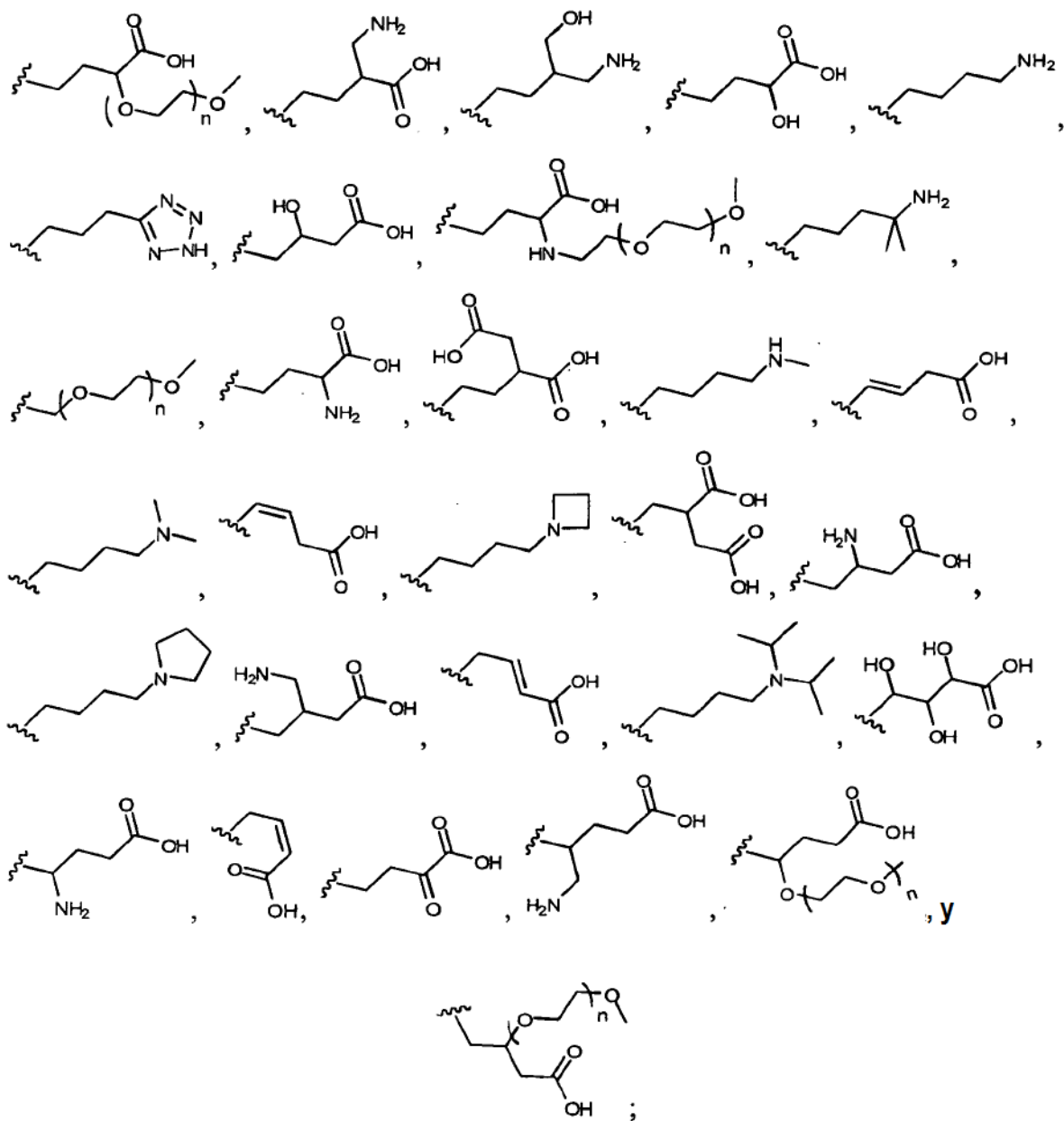


En otra modalidad de los compuestos de la divulgación, R¹ es H, y A-G-J juntos forman un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste de



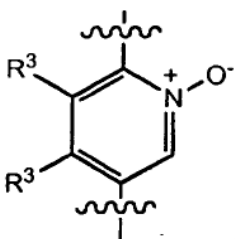
en donde R^{13} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, hidroximetilo, y aminometilo o del grupo que consiste de:





en donde n es un número entero igual o la media de 1-500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, 60,000.

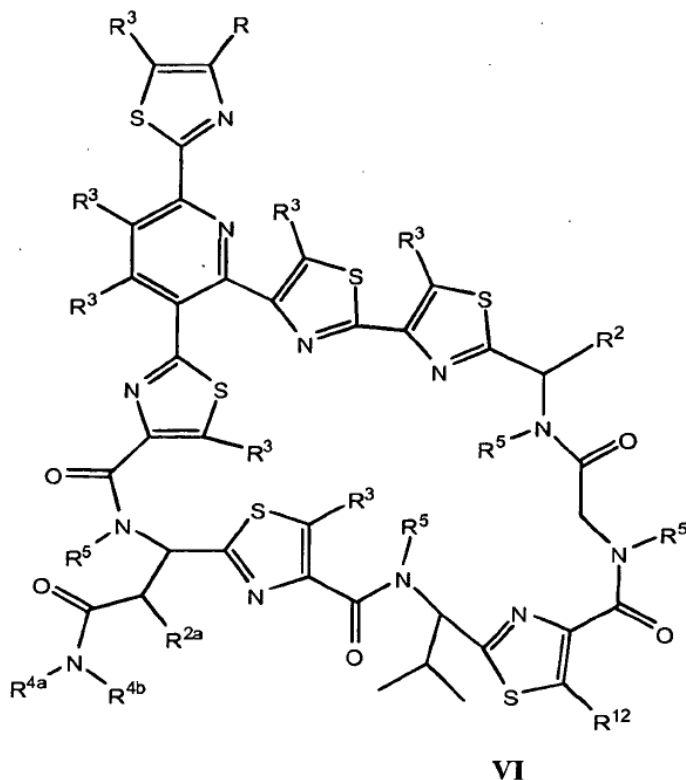
En otra modalidad de fórmulas I o III, la funcionalidad del núcleo de piridina es de la siguiente fórmula N-óxido:



En una modalidad de los compuestos de la divulgación, cuando J no es F, J se une a O o N. En otra modalidad, cuando R^b no es F, R^a es -(R¹)₂.

Las fórmulas I, II, III, IV y V (incluyendo la sal de este farmacéuticamente aceptable, así como enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diastereómeros, atropisómeros o racematos de estos, incluyendo N-piridina-óxidos de estos) se muestran a continuación en la Tabla A y Tabla B. Los compuestos de la invención también se denominan en este documento como "antibióticos" y "inhibidores de EF-Tu".

En un primer aspecto, la invención provee un compuesto de la fórmula VI:



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

en donde

R se selecciona del grupo que consiste de N (R¹)₂, N (R')- A- G- Q- J;

A es un enlace o se selecciona del grupo que consiste de - 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) -;

G está ausente, o se selecciona del grupo que consiste de - [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 del grupo que consiste de - (cicloalquilo) -, - (heterociclo) -, - (arilo) -, y - (heteroarilo)- cada uno de los cuales tiene 0- 4 sustituyentes;

Q está ausente, o se selecciona del grupo que consiste de- 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}, o se selecciona del grupo que consiste de - (cicloalquilo) -, - (heterociclo) -, - (arilo) -, - (heteroarilo) -, - C (O)- (cicloalquilo) -, - C (O)- (heterociclo) -, - C (O)- (arilo) -, y - C (O)- (heteroarilo) -, cada uno de los cuales tiene 0- 4 sustituyentes;

J se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C₁₋₄, halógeno, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, amino, mono- y di- alquilo C₁₋₄ amino, trialquilo C₁₋₄ amonio, , N (R^{8a}) C (O) alquilo C₁₋₄, CO₂H, C (=O) N (R^{8a})₂, CH₂CO₂H, CH₂C (=O) N (R^{8a})₂, CO₂- alquilo C₁₋₄, C (O) alquilo C₁₋₄, P (O) (OH)₂, P (O) (O- alquilo C₁₋₄)₂, alquilenos C₀₋₄ - (cicloalquilo) y alquilenos C₀₋₄ - (heterociclo), heterociclo que puede ser sustituido 0- 4 veces;

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

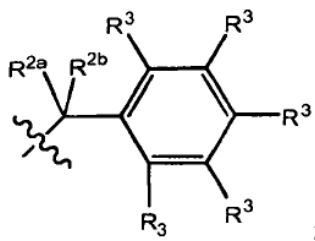
R^b se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, y F;

p es 0, 1, 2, o 3;

x e y son cada uno, independientemente seleccionado en cada aparición de números enteros de 0- 10;

- 5 R^1 se selecciona independientemente en cada aparición de - H, alquilo sustituido con J, y $-\text{R}^{4b}$.

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{0-6} , cicloalquilo C_{3-7} alquilo C_{0-4} , arilalquilo C_{0-4} , o un residuo de la fórmula:



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

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

R^3 y R^{12} son cada uno, independientemente, seleccionados del grupo que consiste de H, halógeno, OR^{4b} , $-\text{G}-\text{J}$, y $\text{N}(\text{R}^{8a})_2$;

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

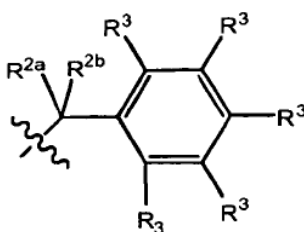
R^{4b} es alquilo;

- 15 R^5 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, y R^{4b} ;

R^8 se selecciona del grupo que consiste de H, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , y SO_2^- alquilo C_{1-6} ;

R^{8a} se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-6} sustituido con J, y los residuos R^{4b} .

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



20

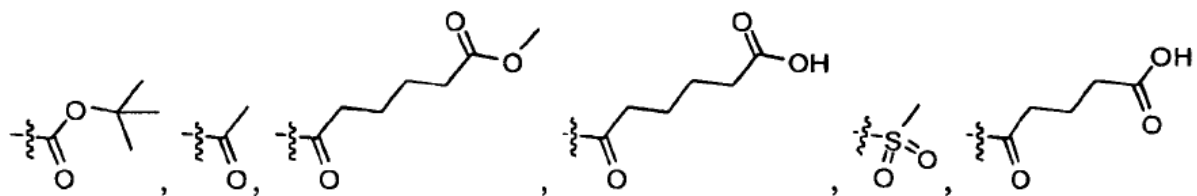
R^{2a} se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C_{1-6} , OH, OR^{4a} , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{4a}$, $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})_2$ y $\text{N}(\text{R}^{8a})_2$; y

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

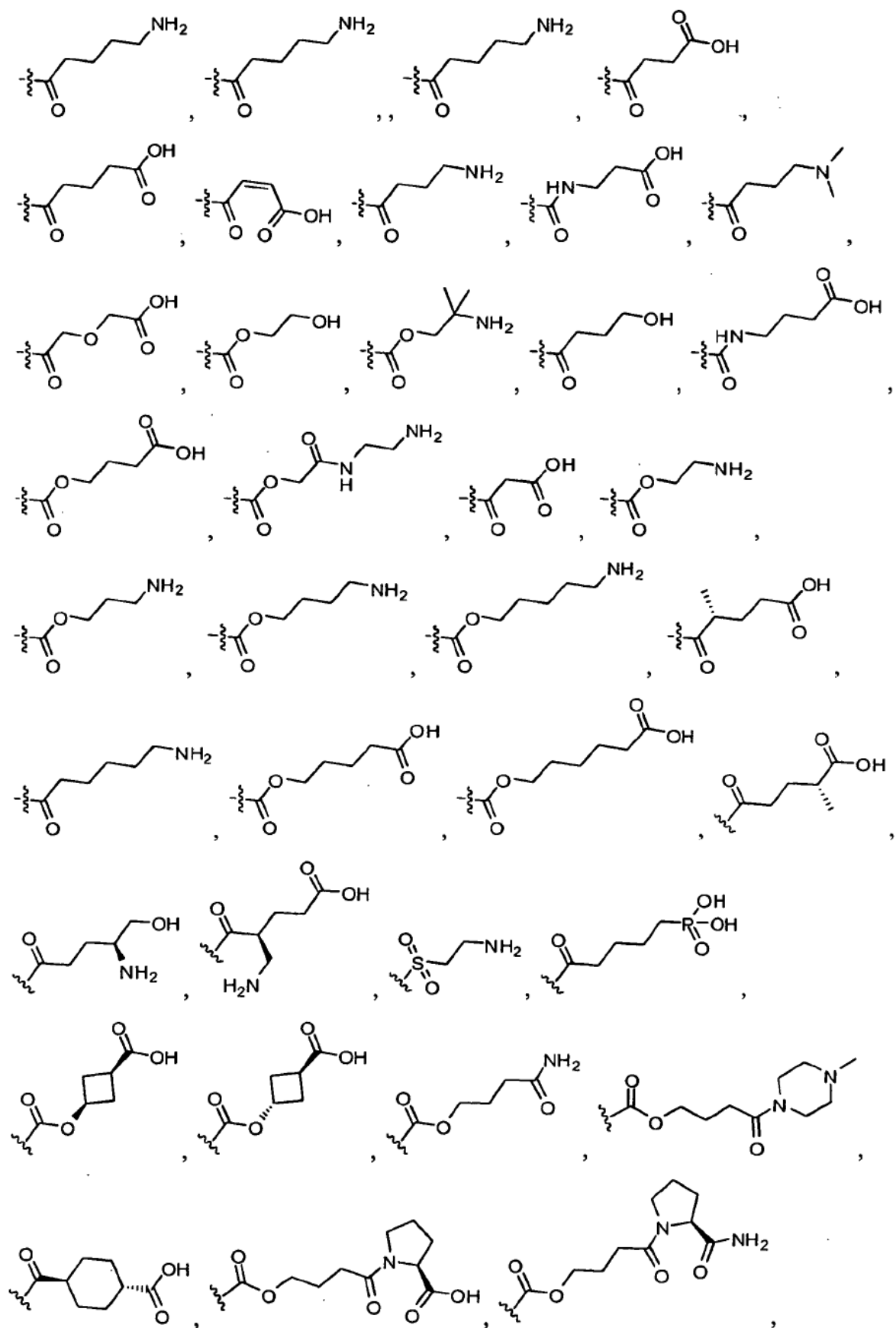
Además otros compuestos de la invención que tienen la Fórmula VI, incluyen los compuestos en los cuales R^{2b} , R^{4b} y R^5 son H, y R^{4a} es CH_3 . Otros compuestos de la Fórmula VI, incluyen los compuestos en los cuales R^{2a} es OH u OAc y R^{2b} es H. Además otros compuestos de la Fórmula VI, incluyen los compuestos en los cuales A es C(O), C(O)O, o C(O)NH; G es cicloalquilo C_{4-7} ; Q está ausente; y J es CO_2H o CO_2 alquilo C_{1-4} .

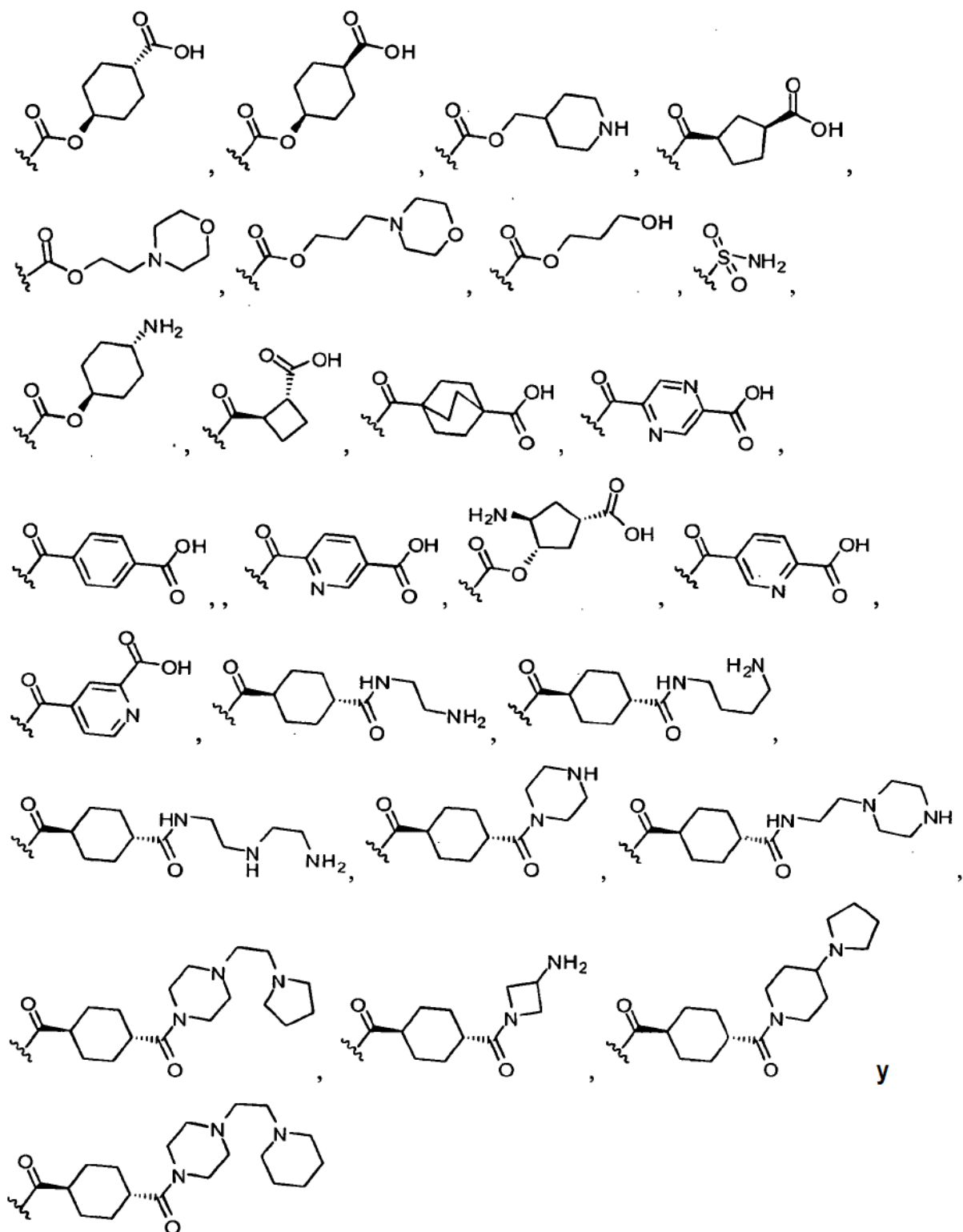
25

Otros compuestos de la invención que tienen la Fórmula VI, incluyen los compuestos en los cuales R es N (R¹)- A- G- QJ, R¹ es H y A- G- Q- J juntos forman H, o juntos forman un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste de

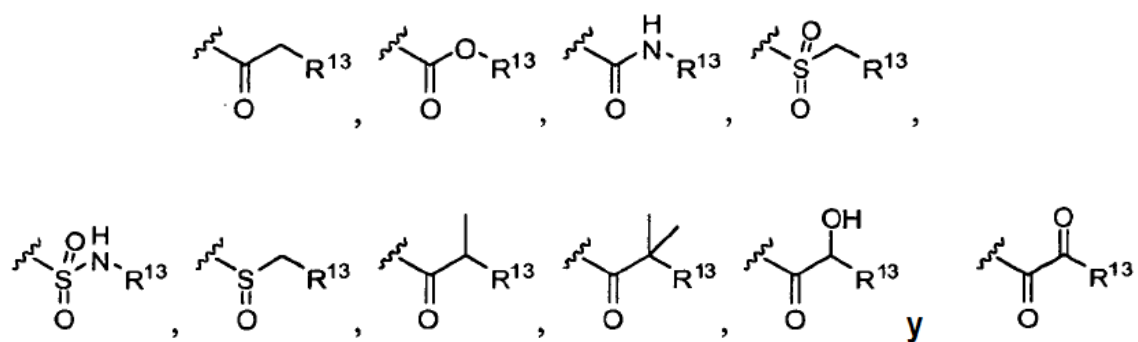


5

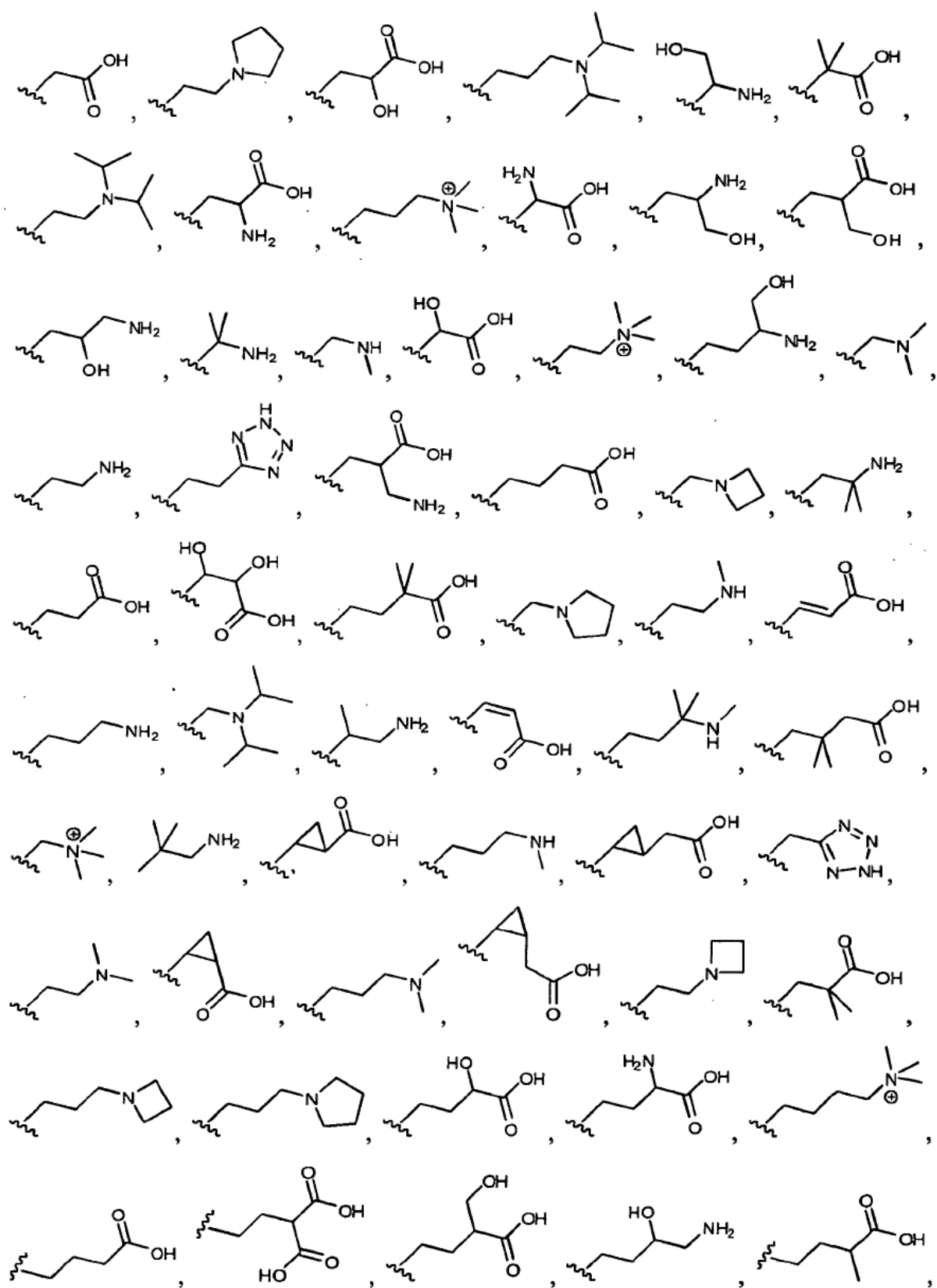


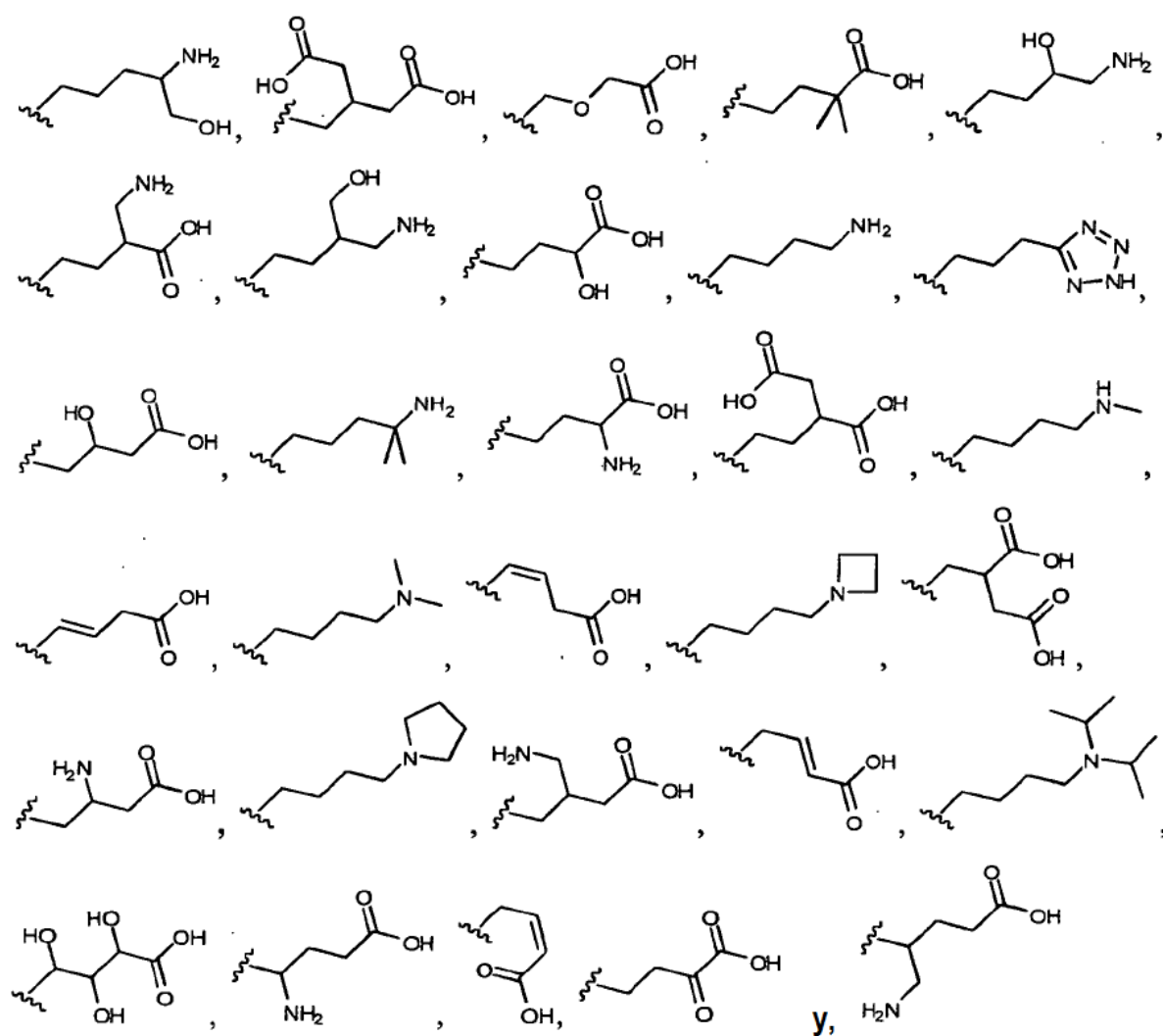


Incluso otros compuestos de la invención que tienen la Fórmula VI, incluyen los compuestos en los cuales R es N (R¹)- A- GQ-J, R¹ es H y A- G- Q- J juntos forman un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste de

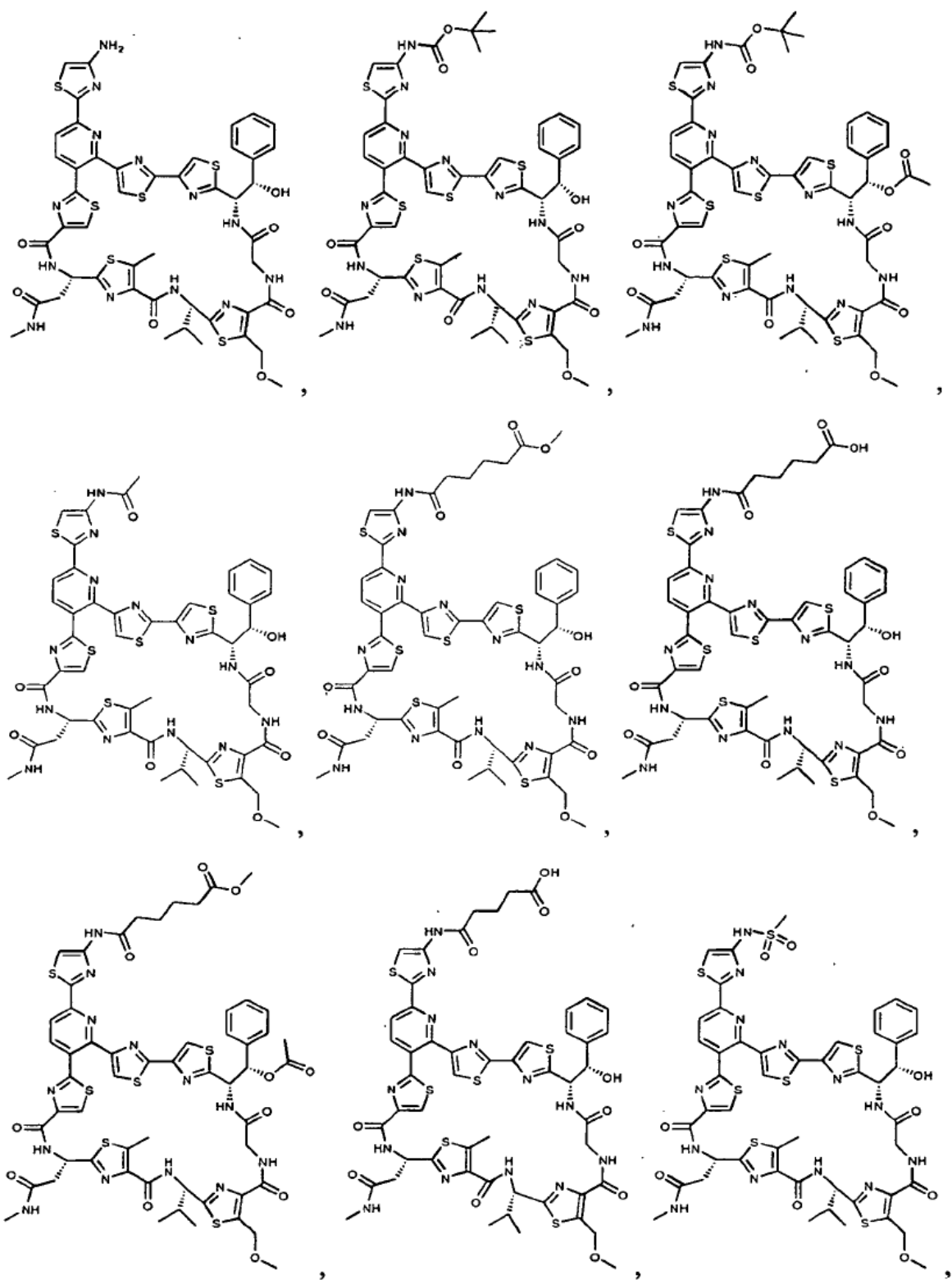


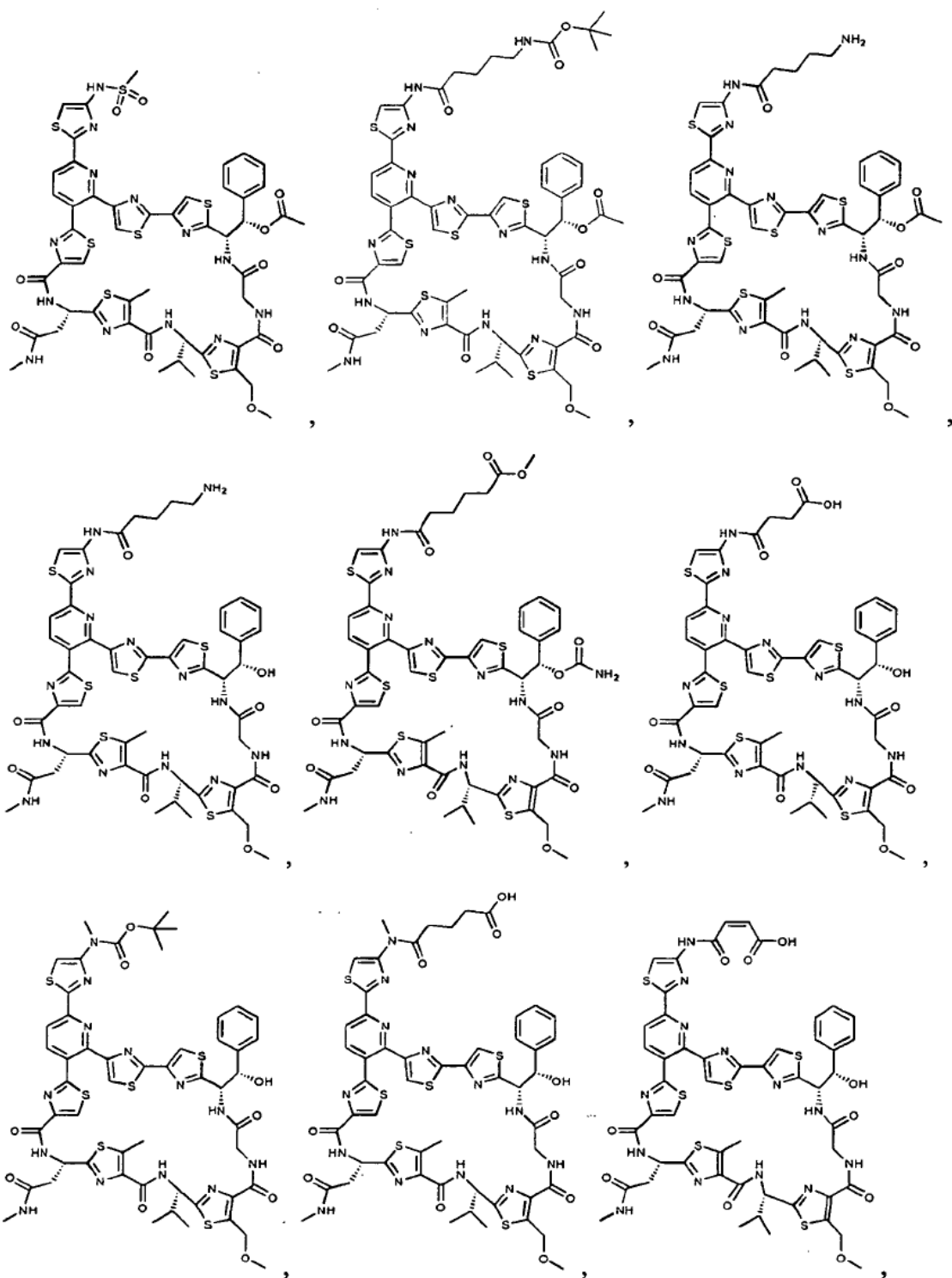
en donde R^{13} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, hidroximetilo, y aminometilo o del grupo que consiste de:

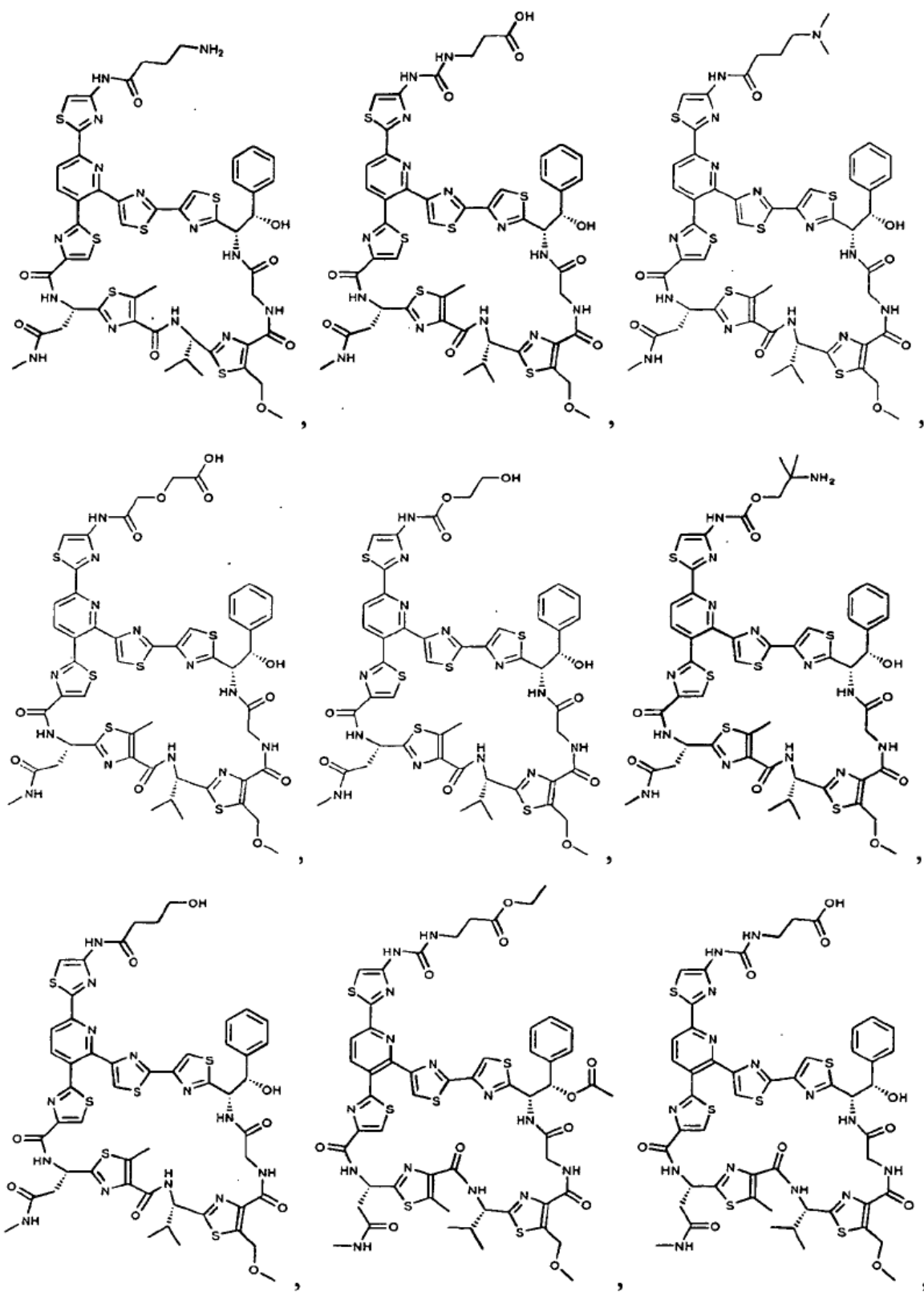


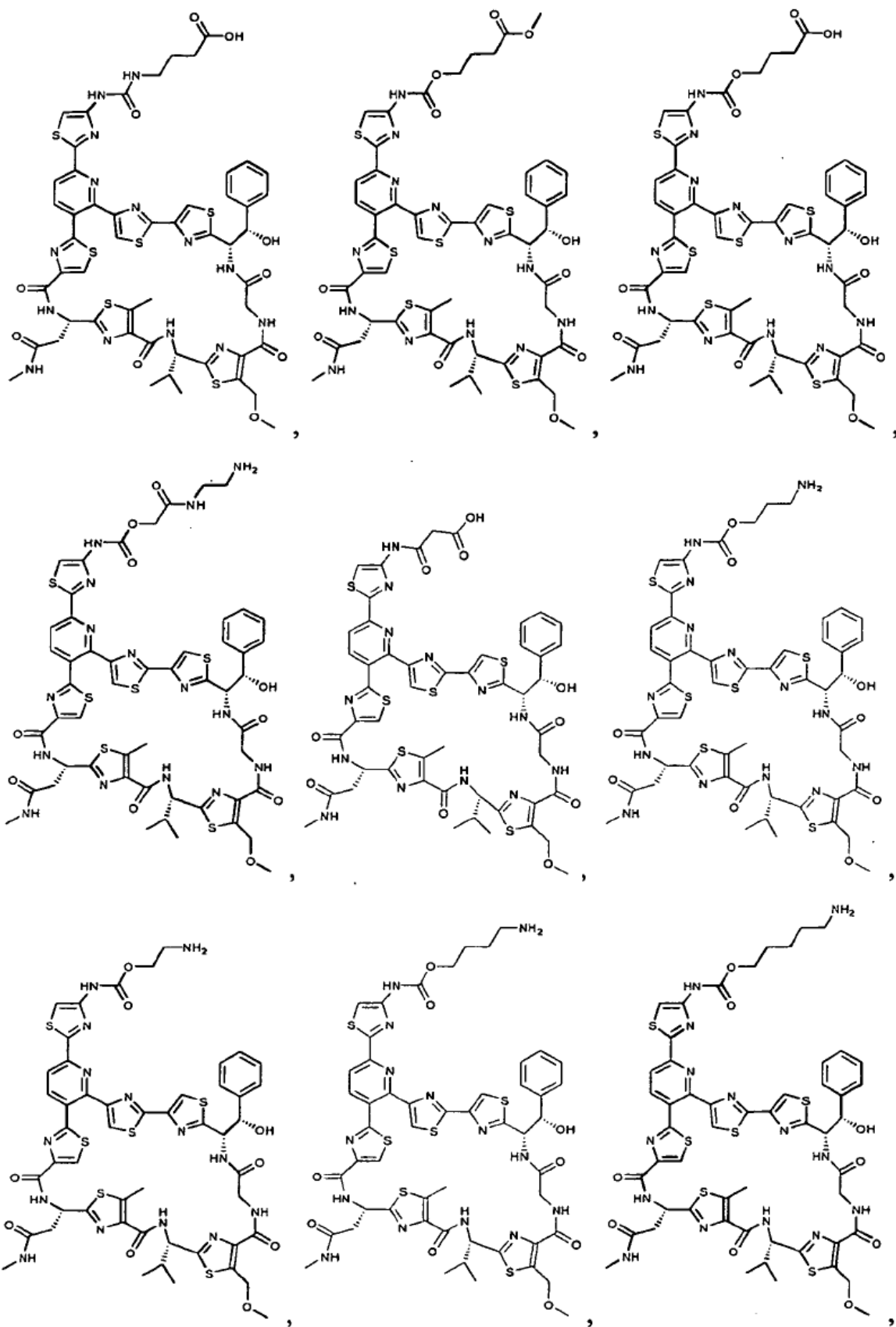


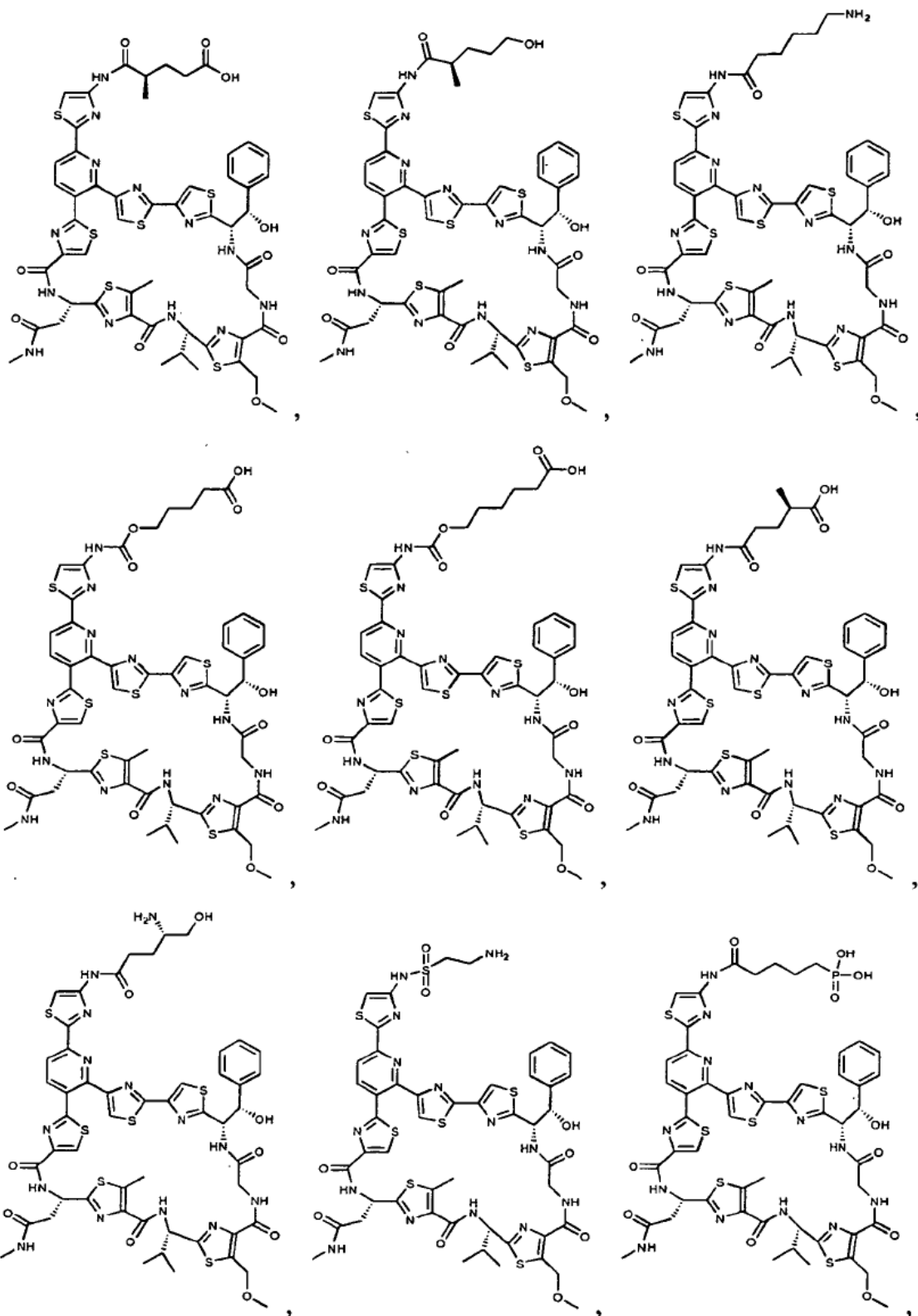
Incluso otros compuestos de la invención que tienen la Fórmula VI incluyen el grupo que consiste de:

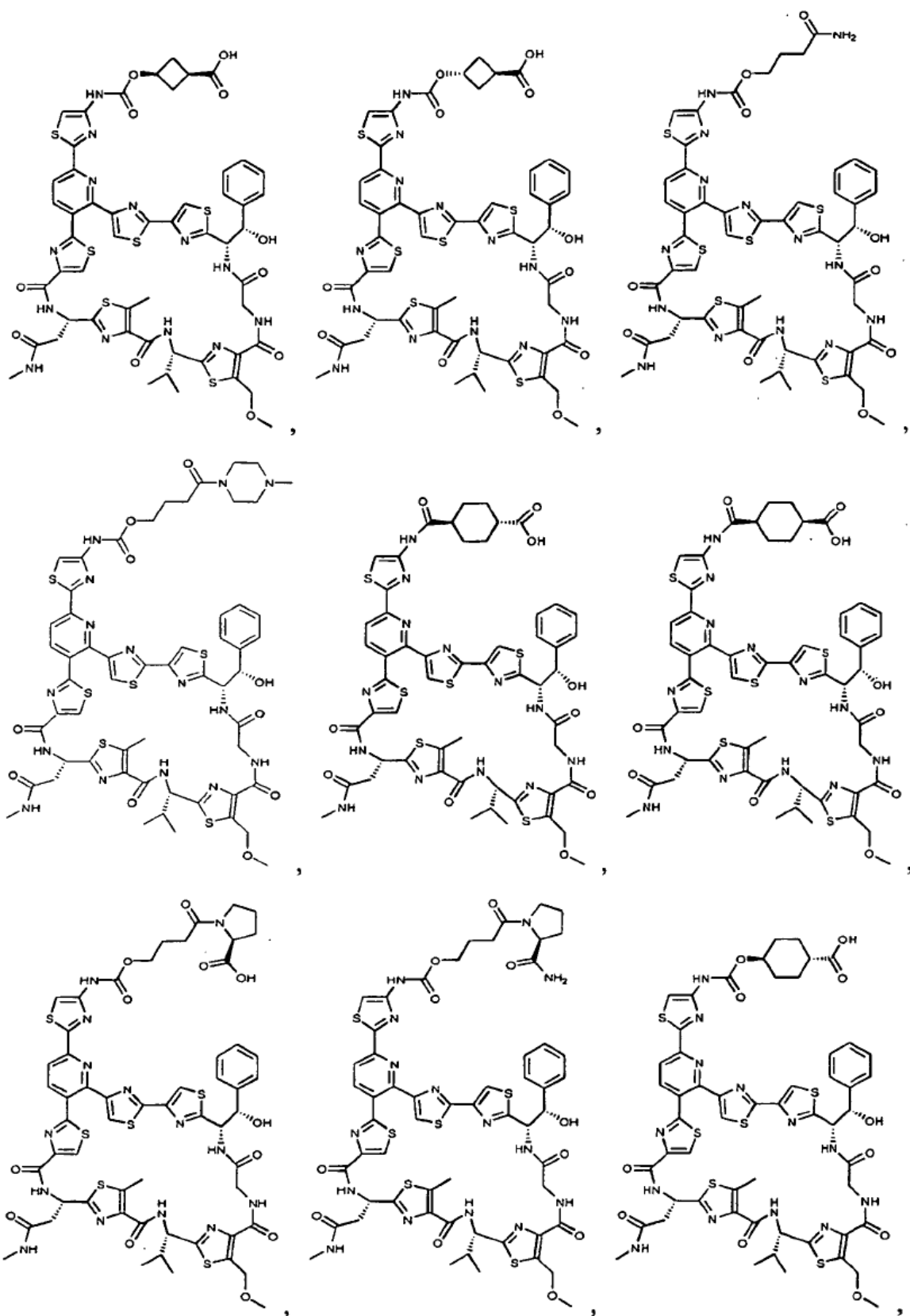


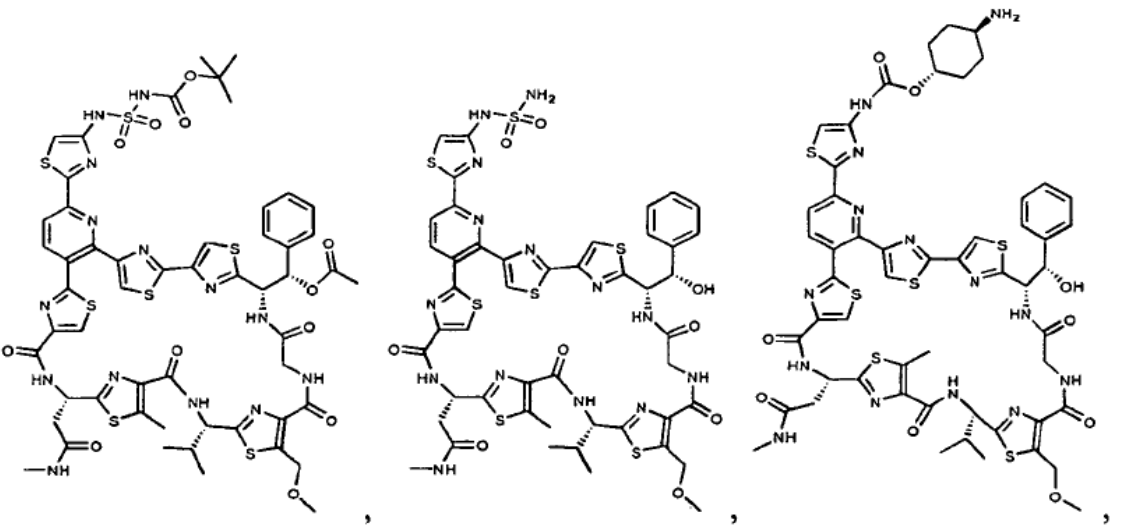
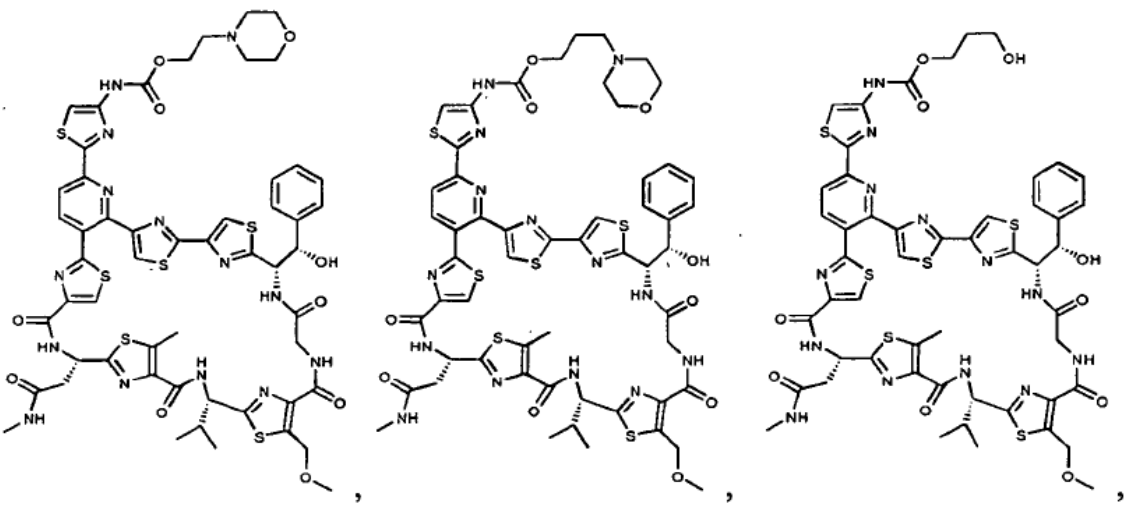
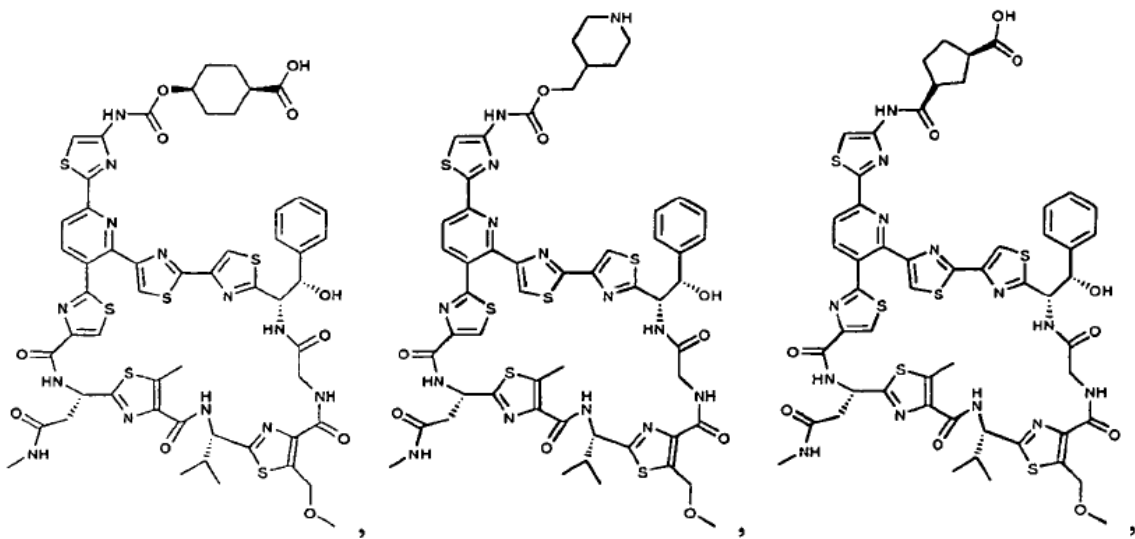


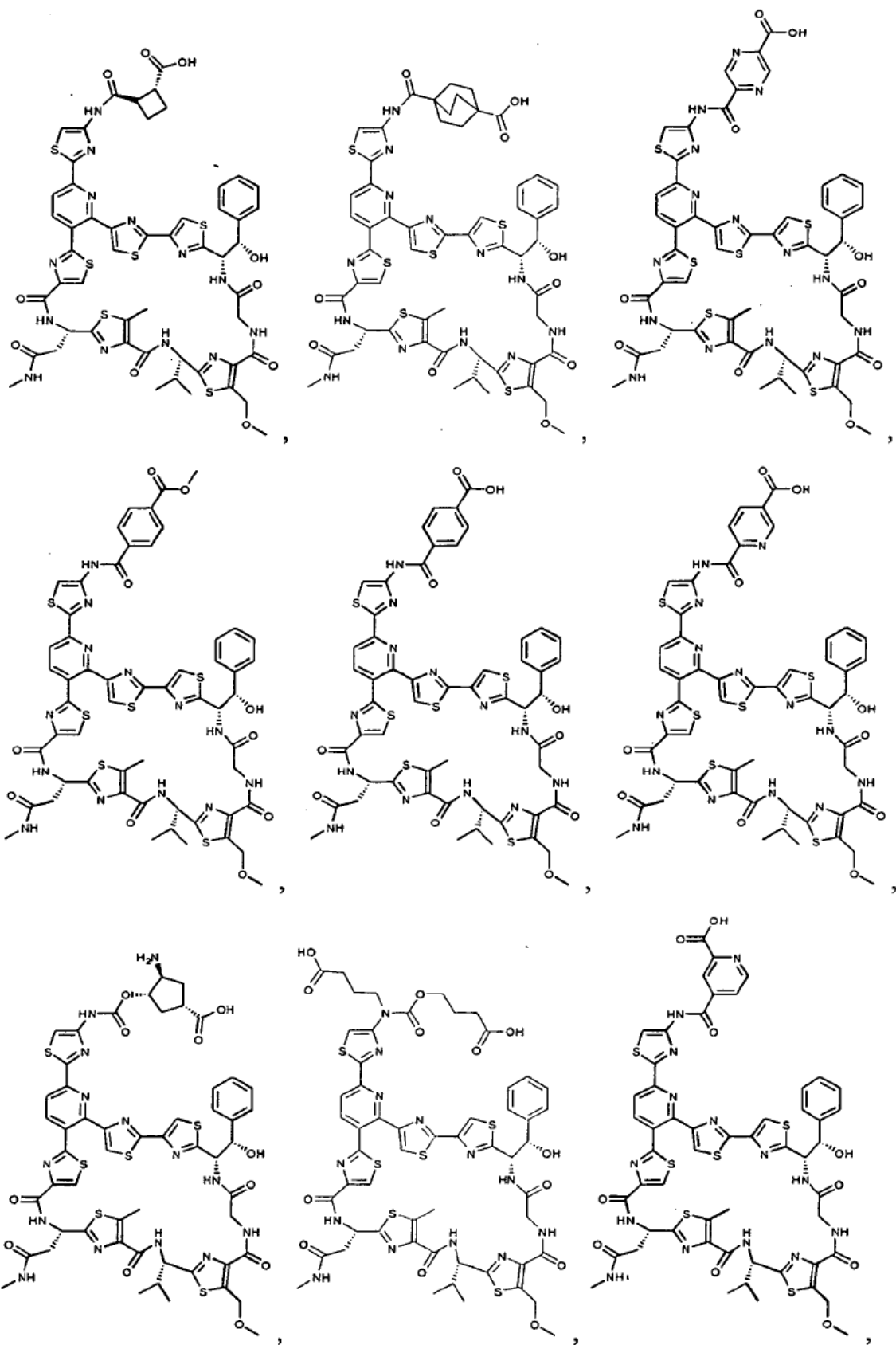


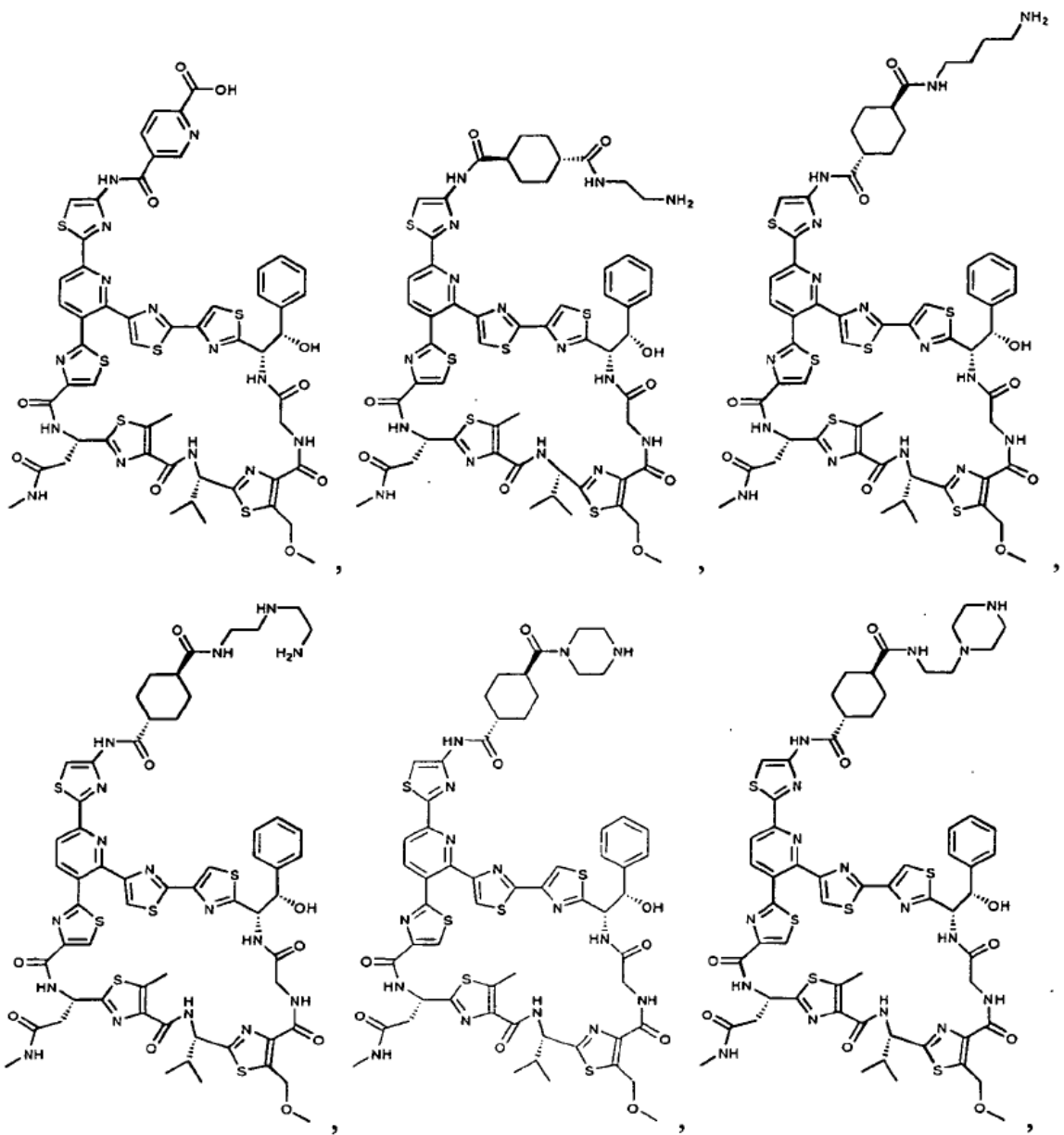


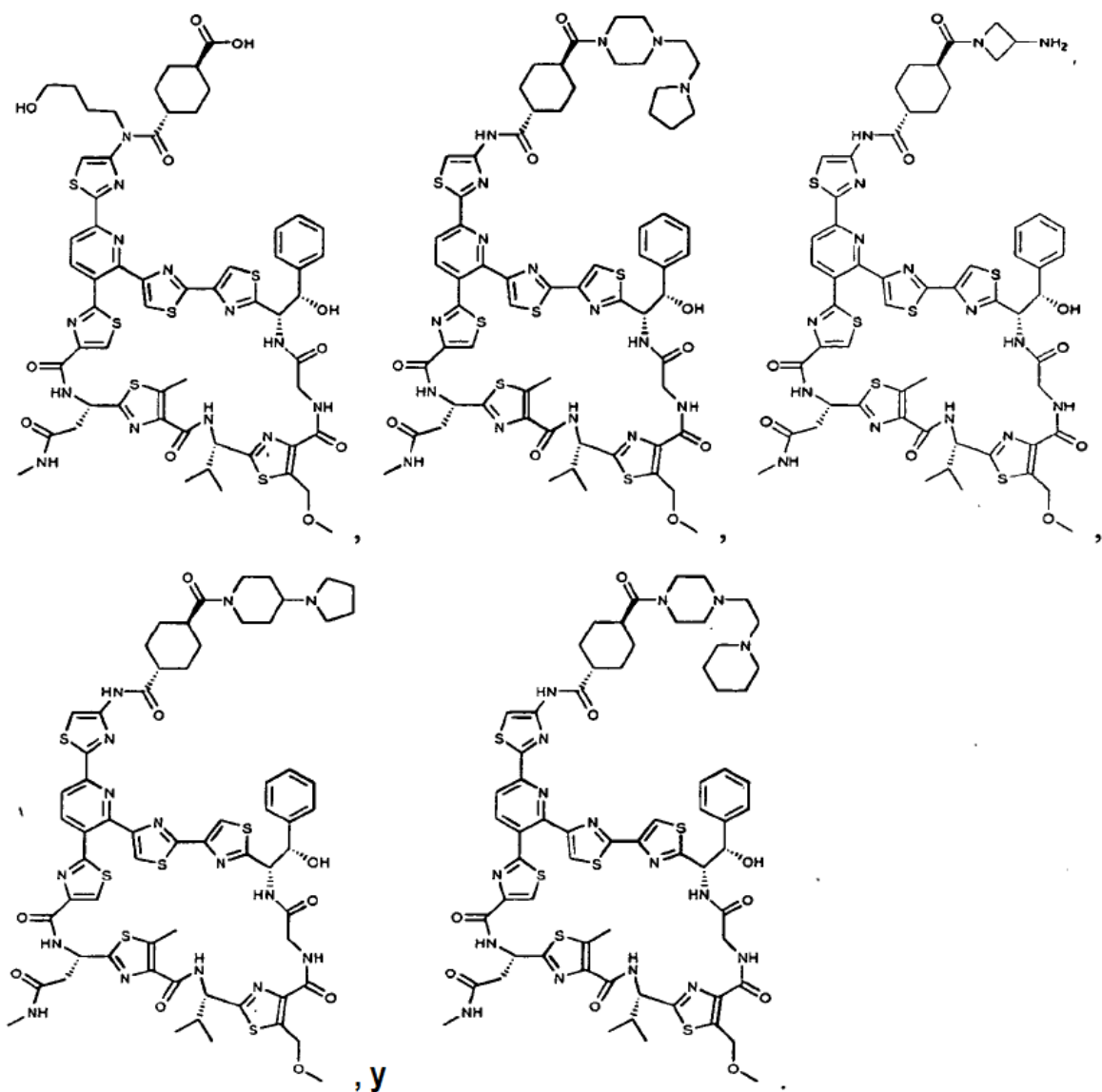




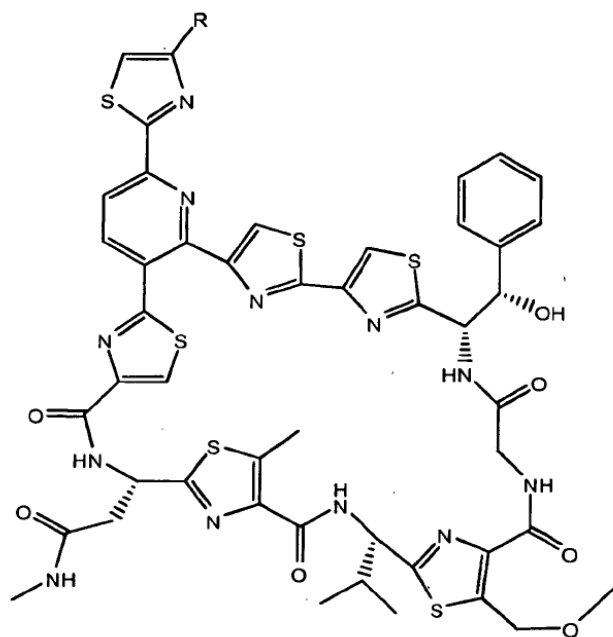








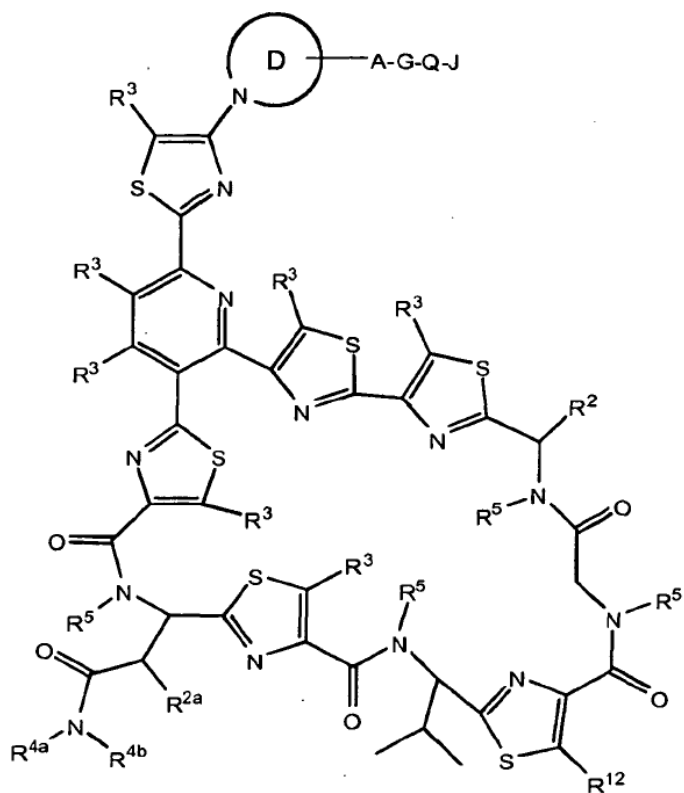
Ciertos compuestos preferidos de la invención que tienen la Fórmula VI incluyen, pero no se limitan a, los compuestos de la Fórmula VII:



VII

y la sal de este farmacéuticamente aceptable.

En la presente divulgación se proveen los compuestos de acuerdo con la Fórmula VIII:



VIII

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

en donde



- 5 es un anillo heteroarilo de 4 - 7 miembros que tiene 0- 2 heteroátomos adicionales en el anillo, el cual es sustituido con un residuo - A- G- Q- J y 0- 4 sustituyentes adicionales;

A es un enlace o se selecciona del grupo que consiste de - 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}) -;

- 10 G está ausente, se selecciona del grupo que consiste de- [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 del grupo que consiste de - (cicloalquilo) -, - (heterociclo) -, - (arilo) -, y - (heteroarilo)- cada uno de los cuales tiene 0- 4 sustituyentes;

- 15 Q está ausente, se selecciona del grupo que consiste de- 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)]_p -, o se selecciona del grupo que consiste de - (cicloalquilo) -, - (heterociclo) -, - (arilo) -, - (heteroarilo) -, - C (O)- (cicloalquilo) -, - C (O)- (heterociclo) -, - C (O)- (arilo) -, y - C (O)- (heteroarilo) -, cada uno de los cuales tiene 0- 4 sustituyentes;

- 20 J se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C₁₋₄, halógeno, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, amino, mono- y di- alquilo C₁₋₄ amino, trialquilo C₁₋₄ amonio, , N (R^{8a}) C (O) alquilo C₁₋₄, CO₂H, C (=O) N (R^{8a})₂, CH₂CO₂H, CH₂C (=O) N (R^{8a})₂, CO₂- alquilo C₁₋₄, C (O) alquilo C₁₋₄, P (O) (OH)₂, P (O) (O- alquilo C₁₋₄)₂, alquileo C₀₋₄ - (cicloalquilo) y alquileo C₀₋₄ - (heterociclo), heterociclo que puede ser sustituido 0- 4 veces;

R^a se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, F, CO₂H, CO₂- alquilo, -N (R¹)₂, -OR¹, -(CH₂)₀₋₄- J y- R^{4b};

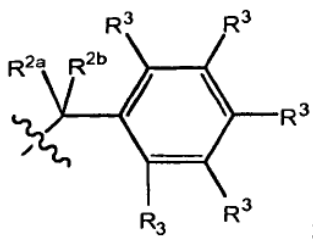
R^b se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, y F;

p es 0, 1, 2, o 3;

- 25 x e y son cada uno, independientemente seleccionado en cada aparición de los números enteros de 0- 10;

R¹ se selecciona independientemente en cada aparición de - H, alquilo sustituido con J, y- R^{4b}.

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ alquilo C₀₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ alquilo C₀₋₄, arilalquilo C₀₋₄, o un residuo de la fórmula:



- 30 R^{2a} se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C₁₋₆, OH, OR^{4a}, OC (O) R^{4a}, OC (O) N (R^{8a})₂ y N (R^{8a})₂;

R^{2b} es H o alquilo C₁₋₆, o R^{2a} y R^{2b} tomados en combinación forman un grupo oxo o imino;

R^3 y R^{12} son cada uno, independientemente, seleccionados del grupo que consiste de H, halógeno, OR^{4b} , $-G-J$, y N (R^{8a})₂;

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

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

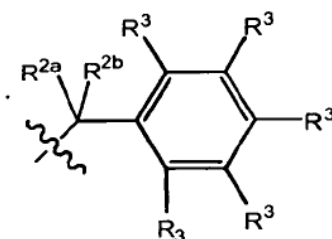
R^5 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, y R^{4b} ;

R^8 se selecciona del grupo que consiste de H, CN, NO₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, y SO₂-alquilo C₁₋₆;

10 R^{8a} está ausente, o se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆ sustituido con J, y R^{4b} , o dos residuos de R^{8a} , tomados en combinación pueden formar un anillo saturado, insaturado o aromático que tiene 3 a 7 átomos en el anillo, anillo que puede ser sustituido 0-4 veces; y

R^9 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo y CH₂CO₂H.

15 Certos compuestos de la invención que tienen la Fórmula VI, incluyen los compuestos en los cuales R^2 es un residuo de la fórmula:



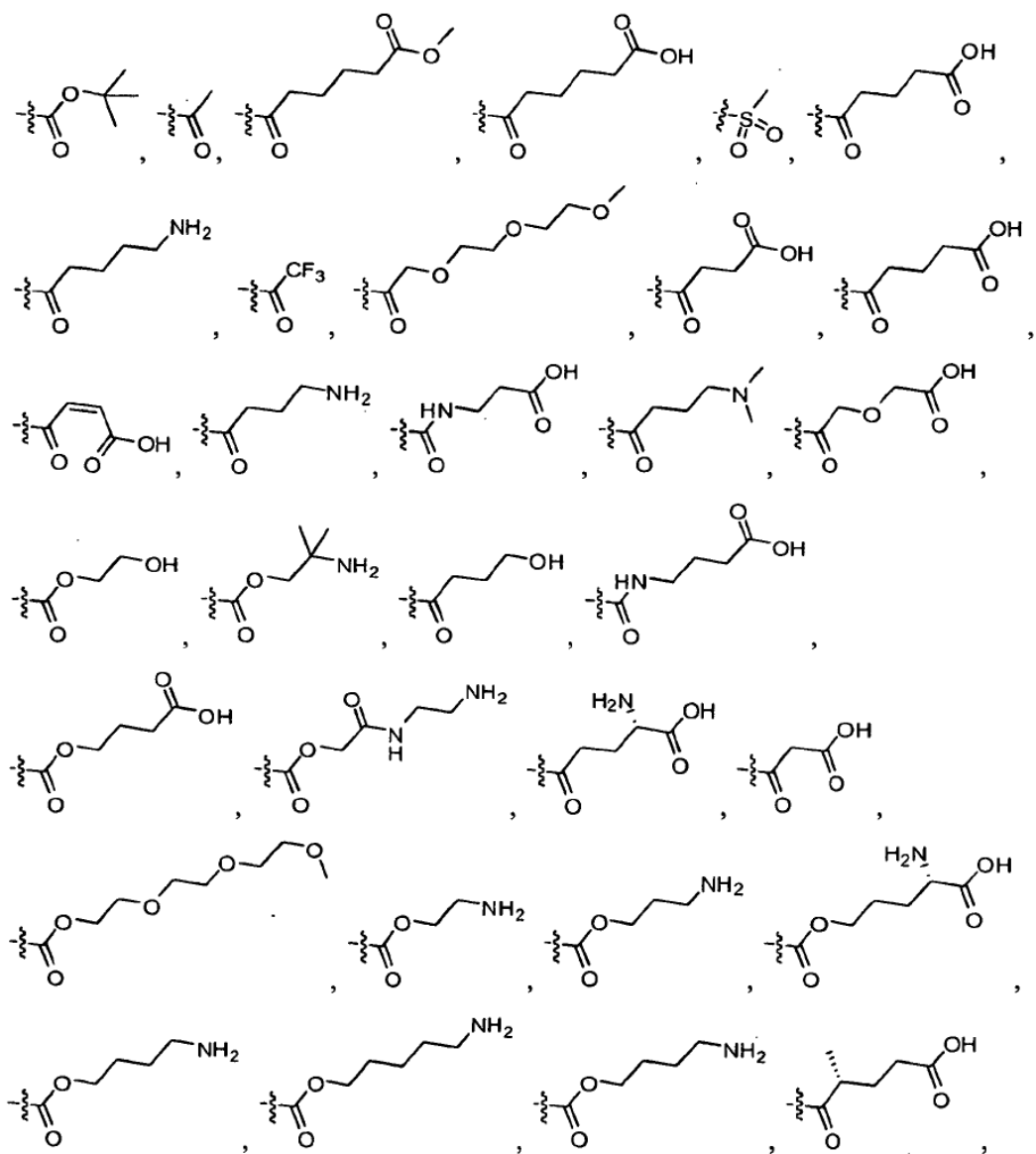
R^{2a} se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C₁₋₆, OH, OR^{4a} , OC(O) R^{4a} , OC(O)N(R^{8a})₂ y N(R^8)₂; y R^{2b} es H o alquilo C₁₋₆, o R^{2a} y R^{2b} tomados en combinación forman un grupo oxo o imino.

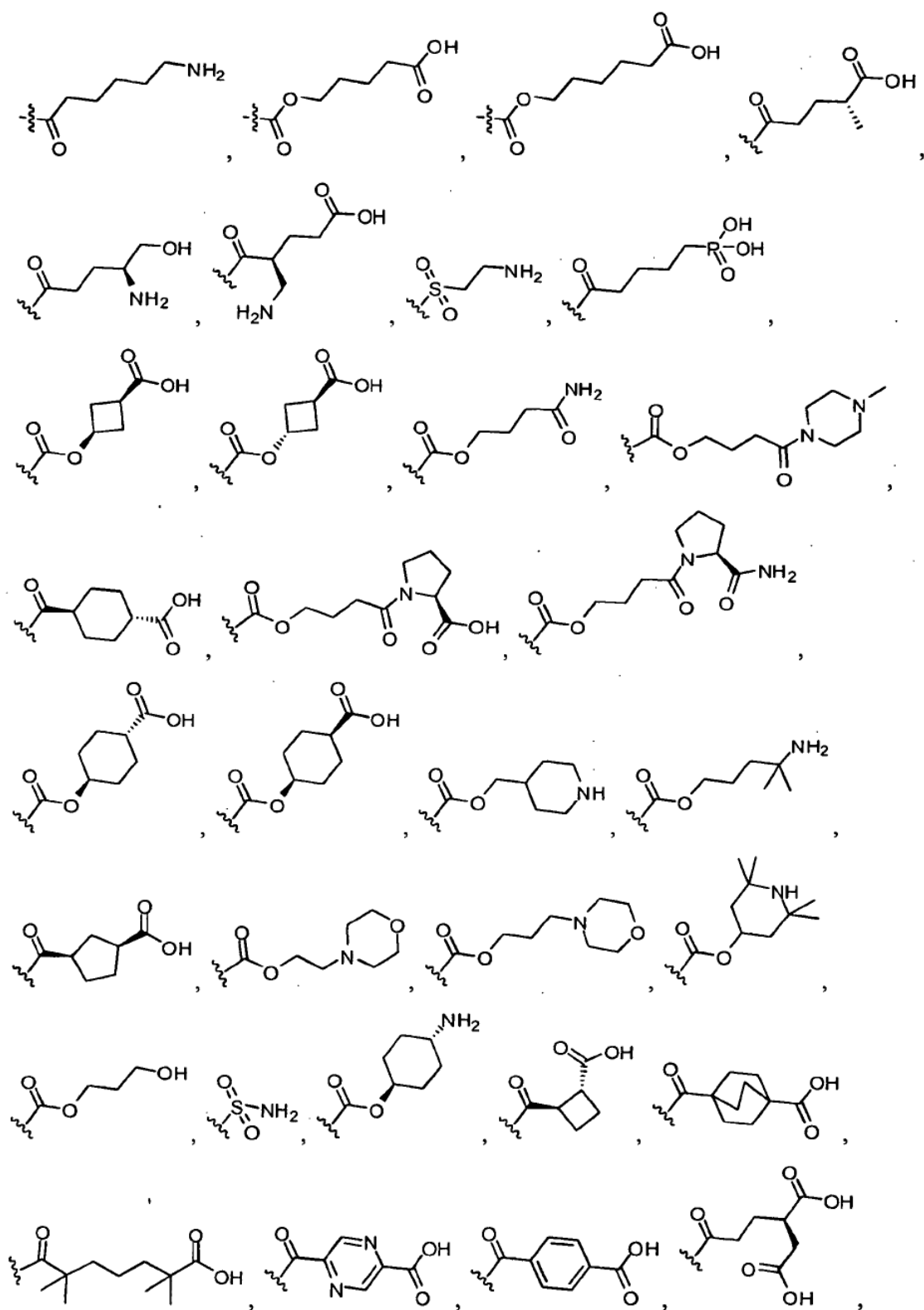
20 Además en otro aspecto de la divulgación, otros compuestos de la Fórmula VIII, incluyen los compuestos en los cuales R^{2b} , R^{4b} y R^5 son H, y R^{4a} es CH₃. Certos otros compuestos de la Fórmula VIII, incluyen los compuestos en los cuales R^{2b} , R^{4b} y R^5 son H, R^{4a} es CH₃, y R^{12} es CH₂-O-CH₃. Otros compuestos de la Fórmula VIII, incluyen los compuestos en los cuales R^{2a} es OH u OAc y R^{2b} es H. Además otros compuestos de la Fórmula VIII, incluyen los compuestos en los cuales A es C(O), C(O)O, o C(O)NH; G es cicloalquilo C₄₋₇; Q está ausente; y J es CO₂H o CO₂ alquilo C₁₋₄.

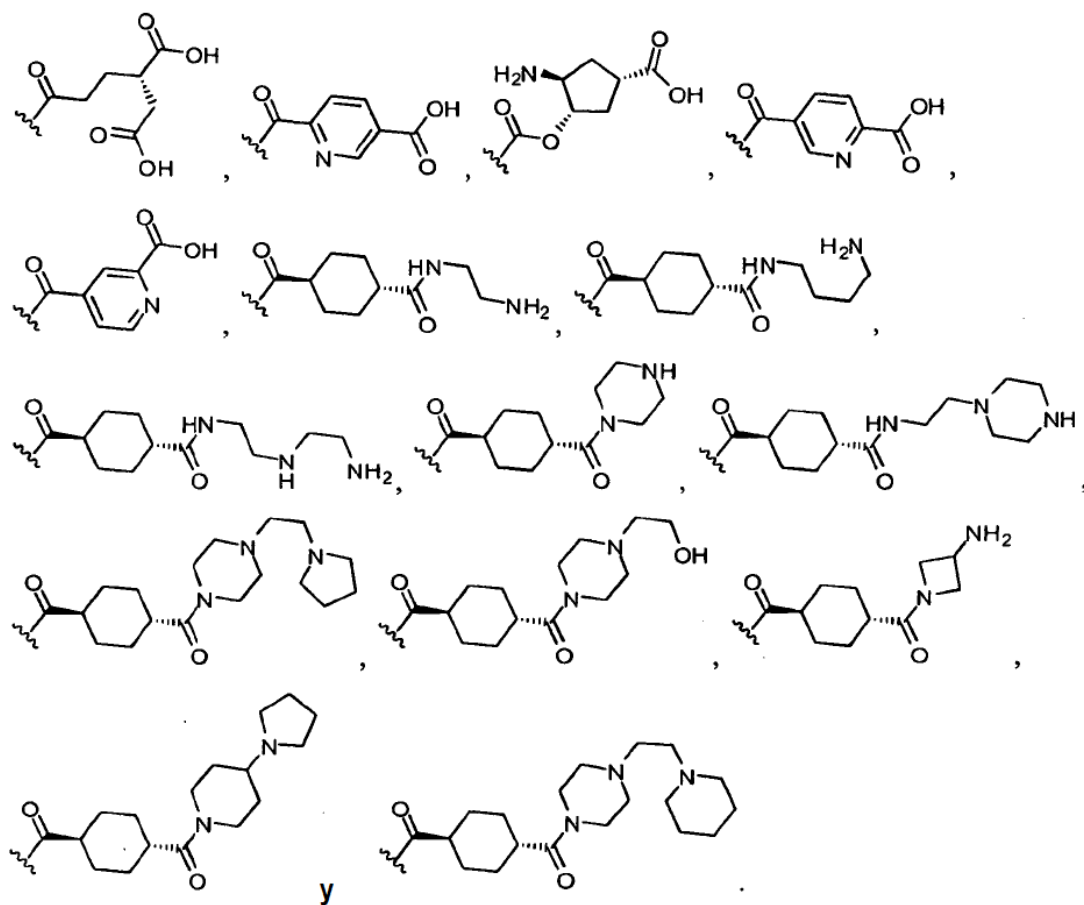
25 Incluso en otro aspecto de la divulgación, otros compuestos de la Fórmula VIII, incluyen los compuestos en los cuales el residuo



es un anillo imidazolil sustituido con A-G-Q-J; y A-G-Q-J juntos forman H, o juntos forman un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste de



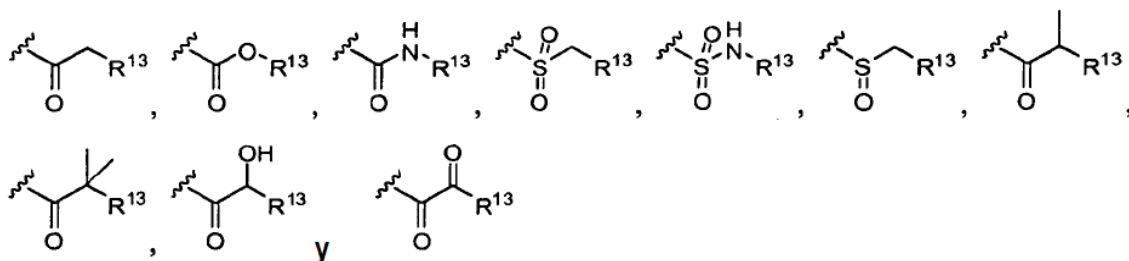




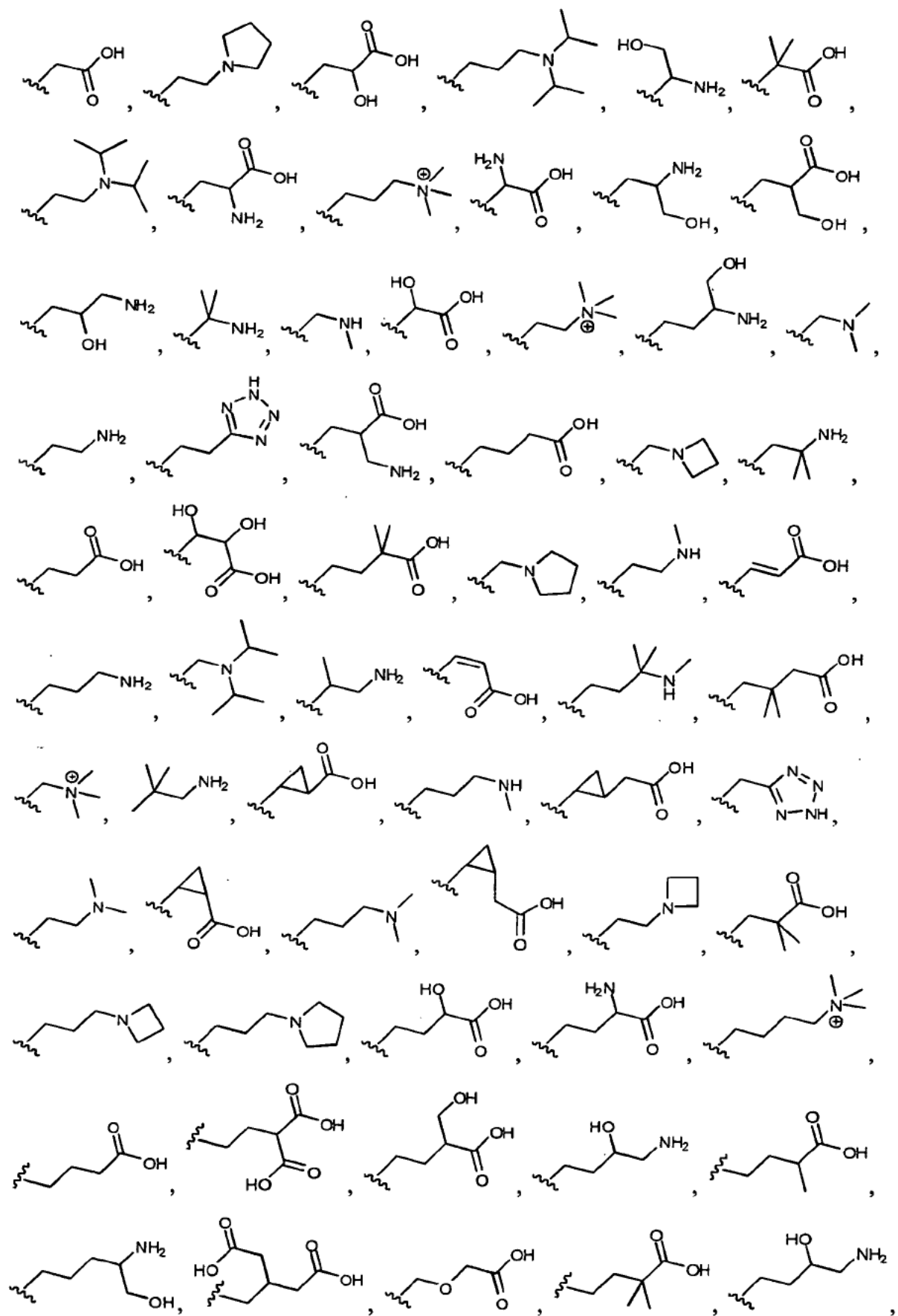
Incluso en otro aspecto de la divulgación, otros compuestos de la Fórmula VIII incluyen los compuestos en los cuales el residuo

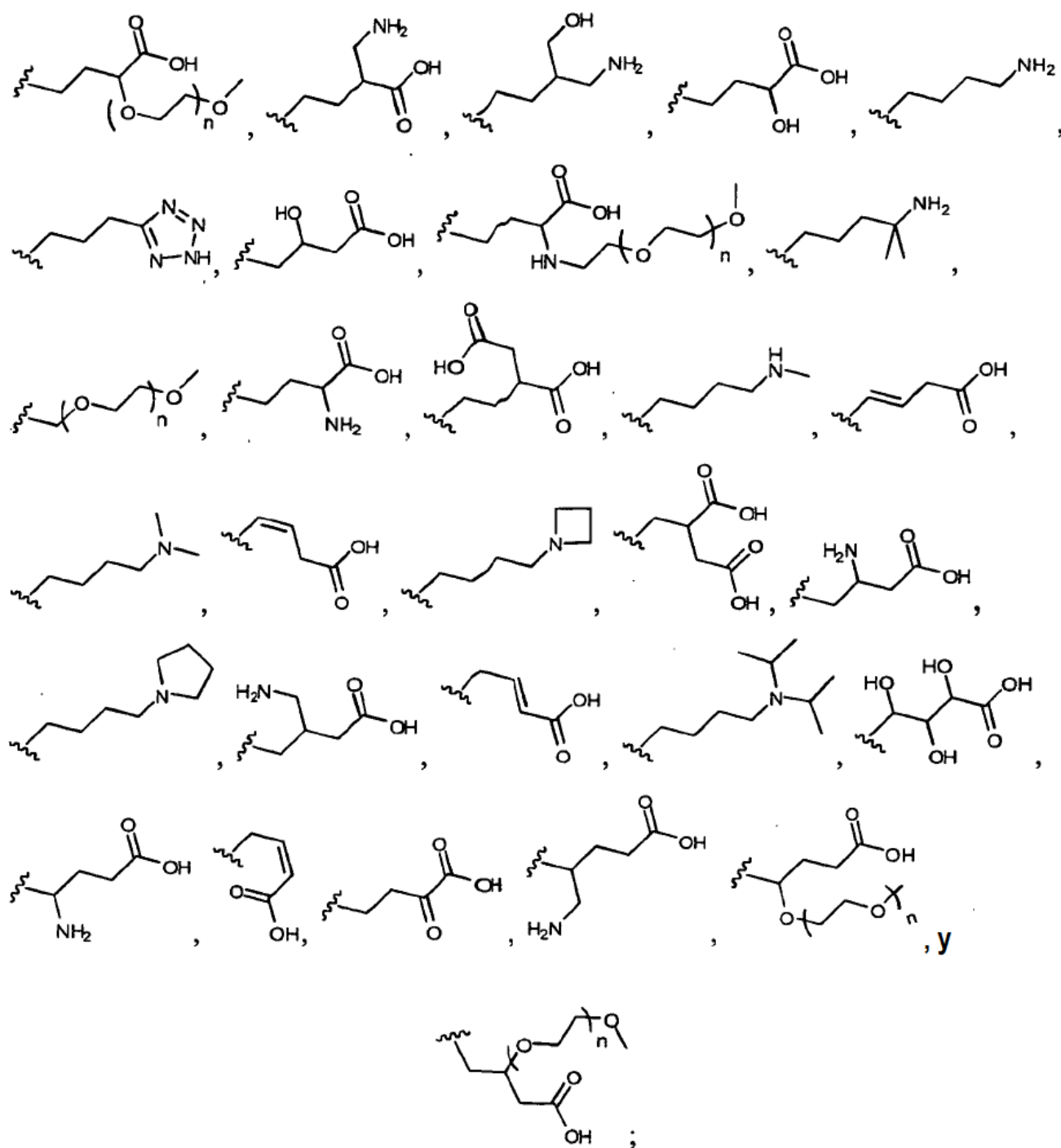


- 5 es un anillo imidazolil sustituido con A-G-Q-J; y A-G-Q-J juntos forman un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste de



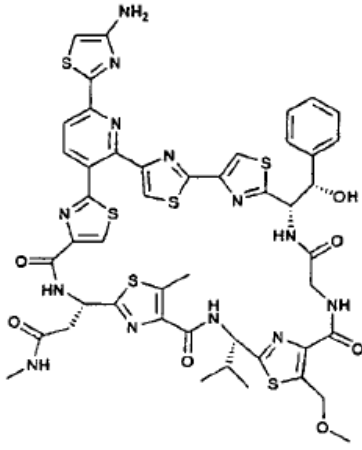
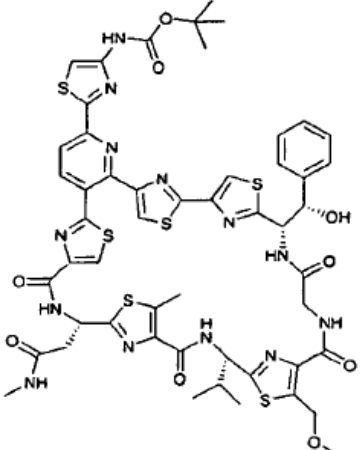
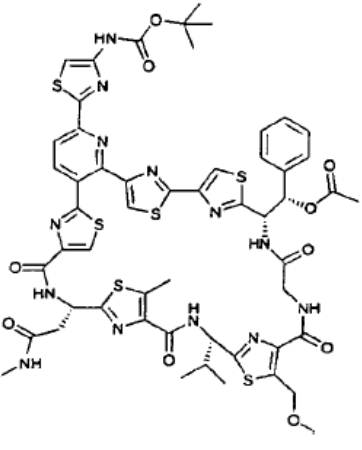
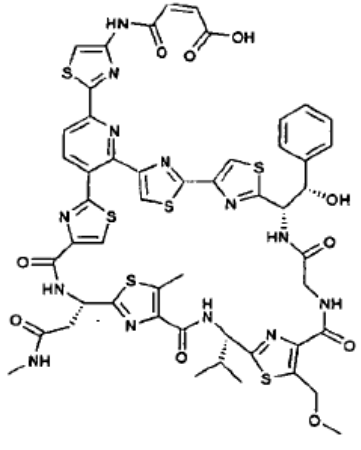
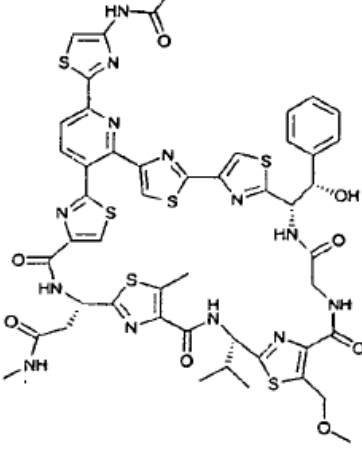
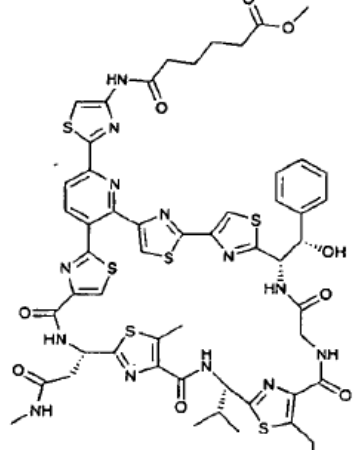
en donde R^{13} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, hidroximetilo, y aminometilo o del grupo que consiste de:



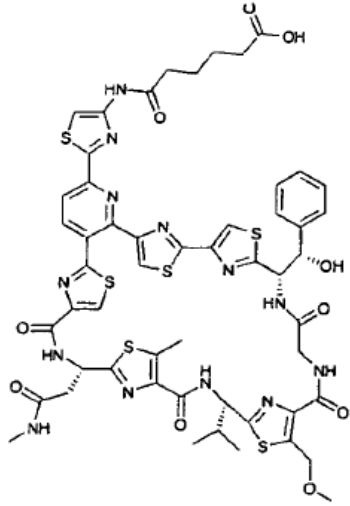
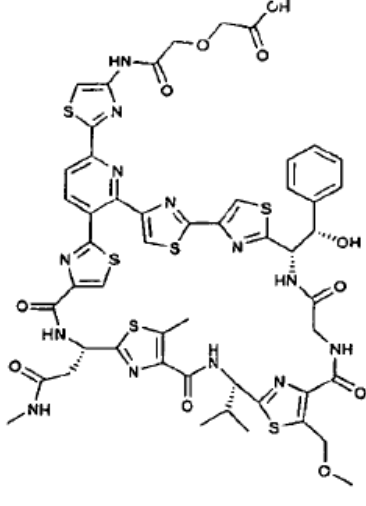
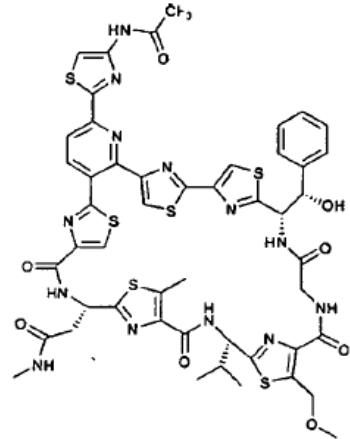
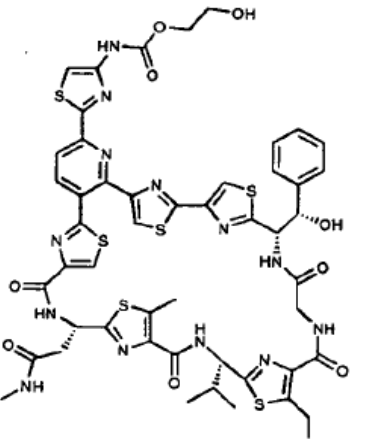
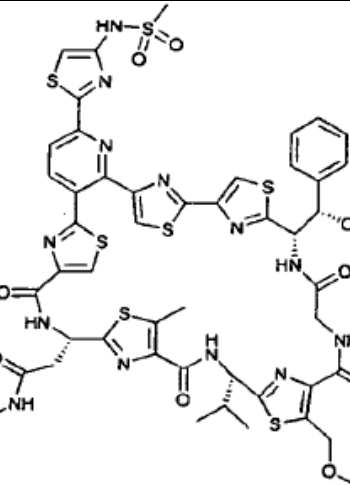
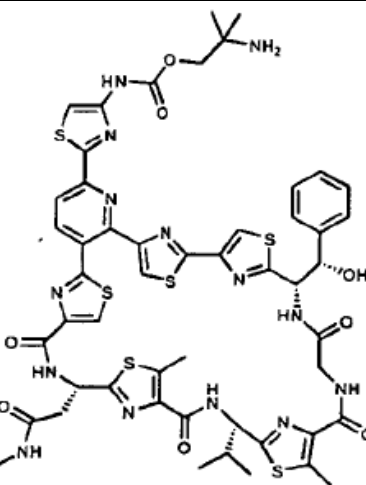
 y

n es un número entero de 1-500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, o 60,000 o es una media de una pluralidad de números enteros que tiene un valor de 1-500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, o 60,000.

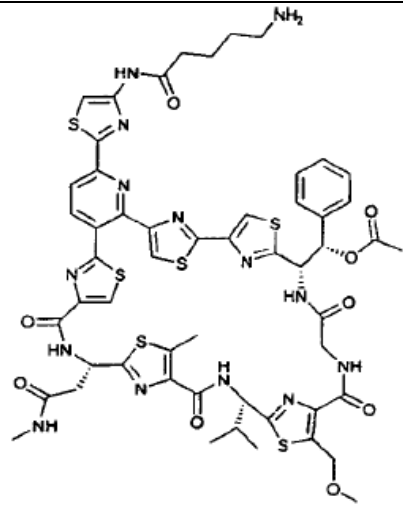
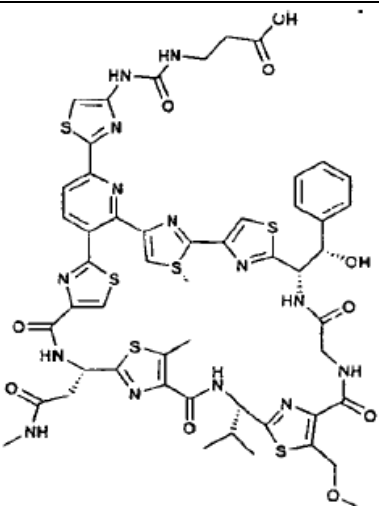
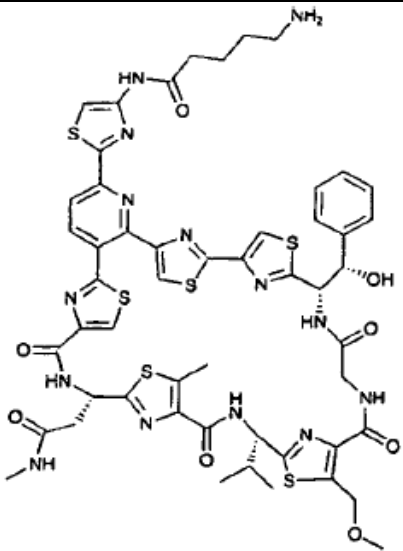
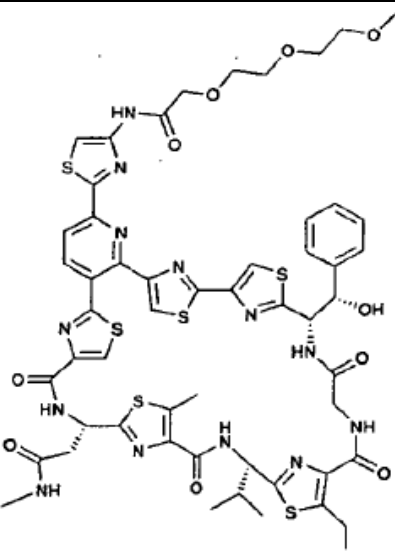
TABLA A

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
1		2	
3		4	
5		6	

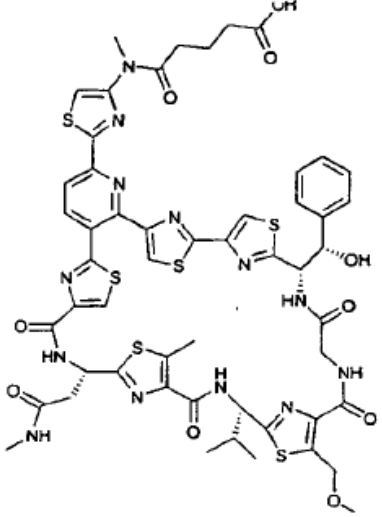
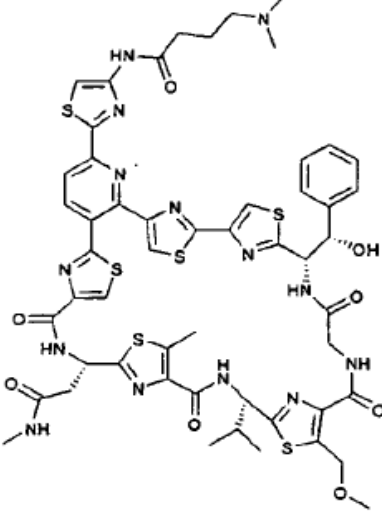
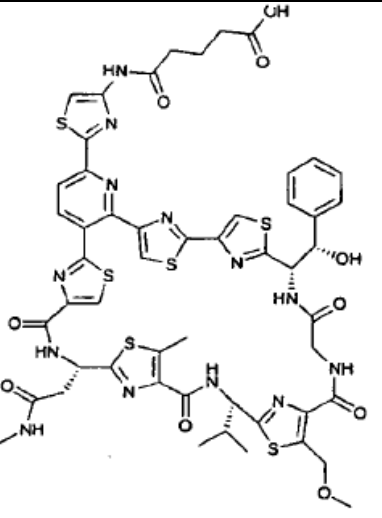
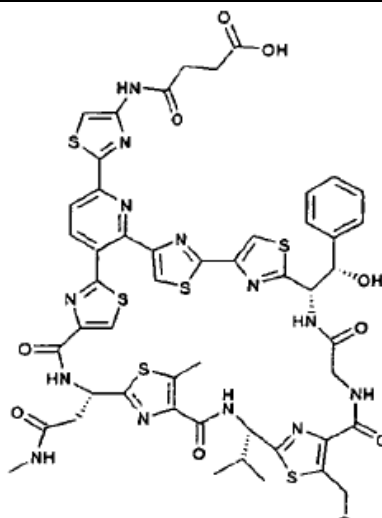
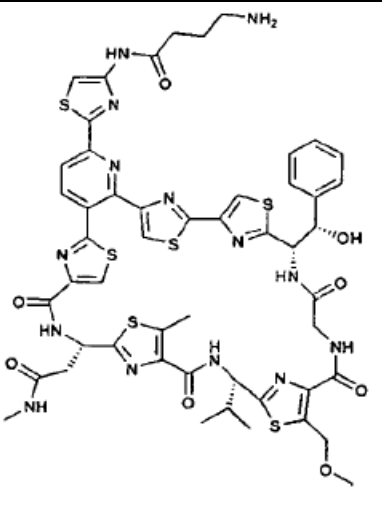
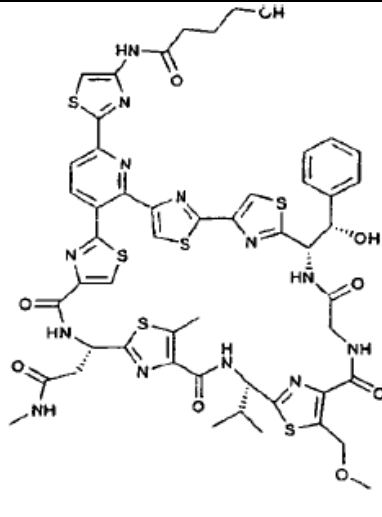
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
7		8	
9		10	
11		12	

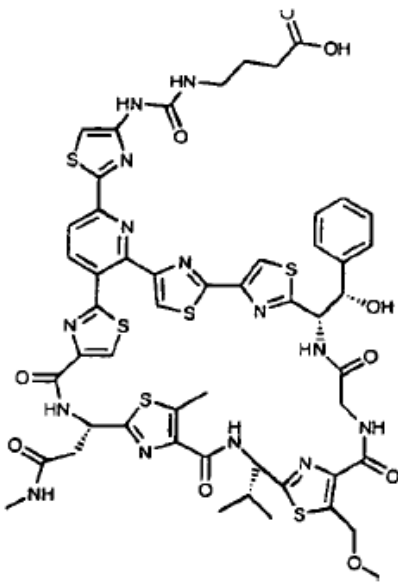
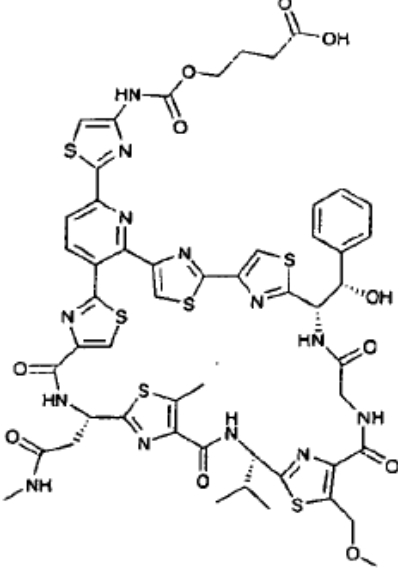
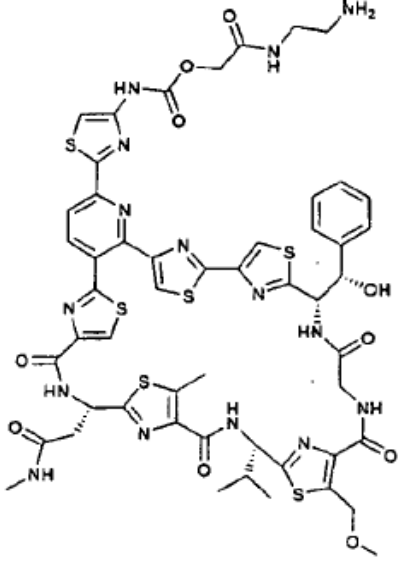
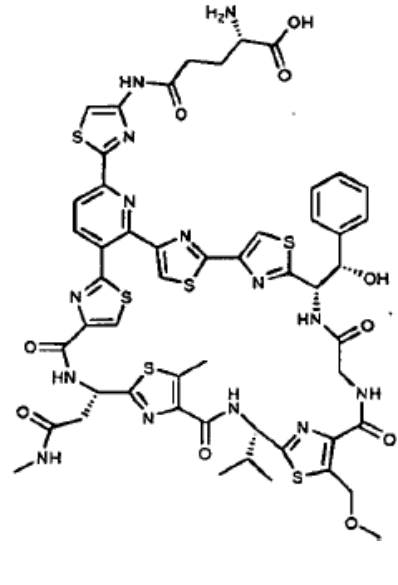
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
13		14	
15		16	

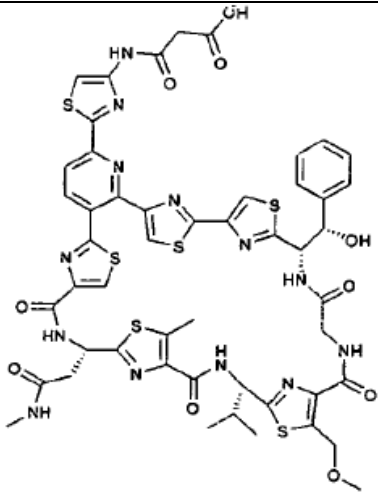
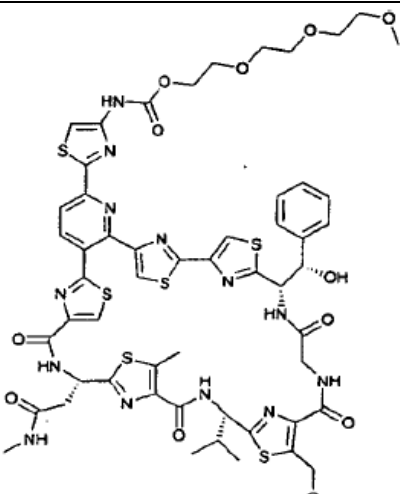
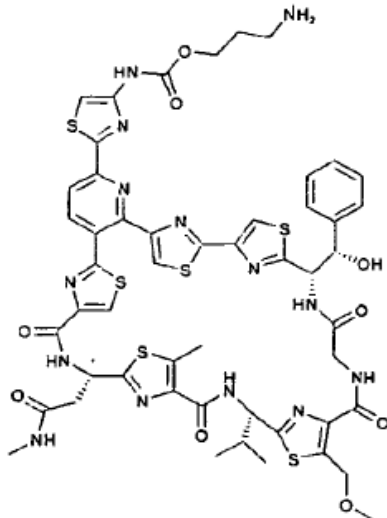
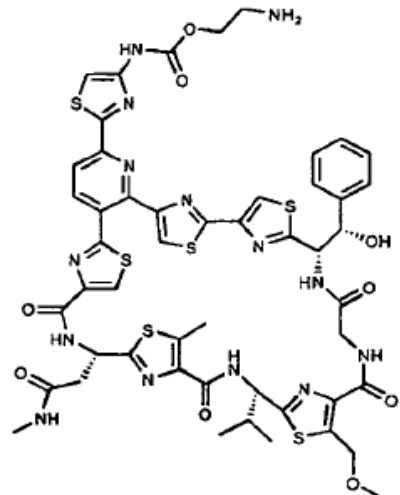
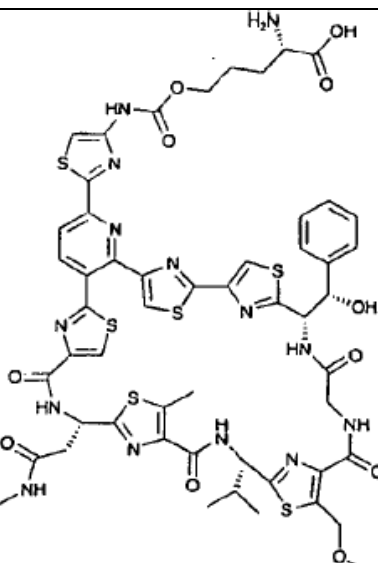
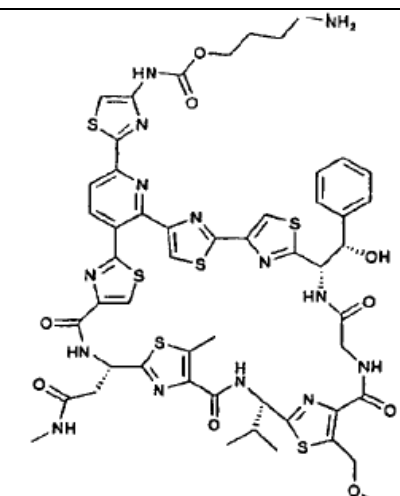
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
17		18	
19		20	
21		22	

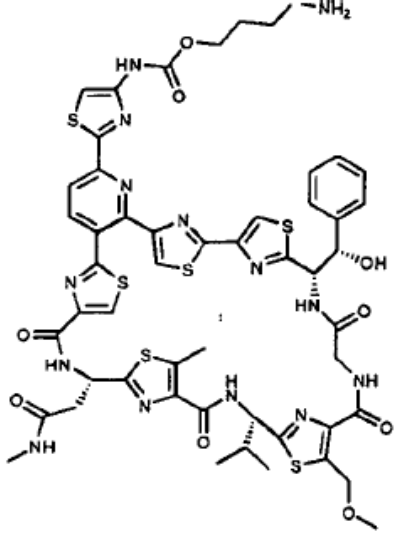
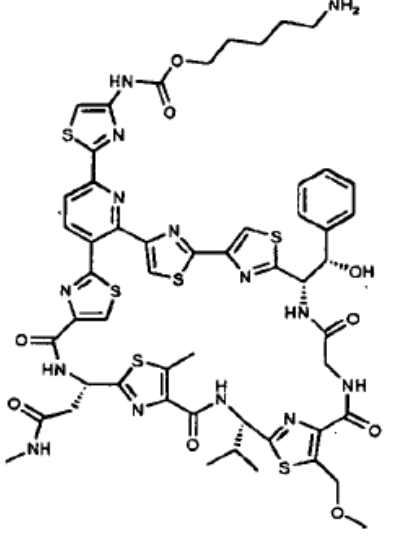
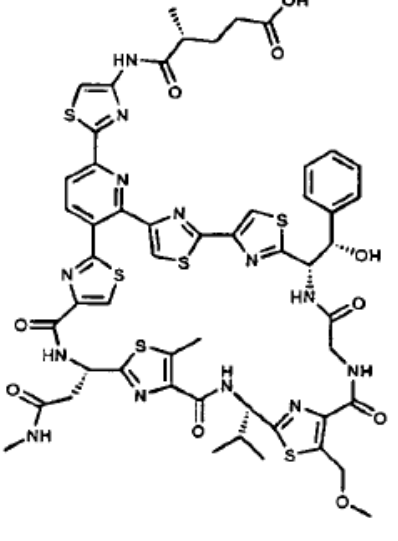
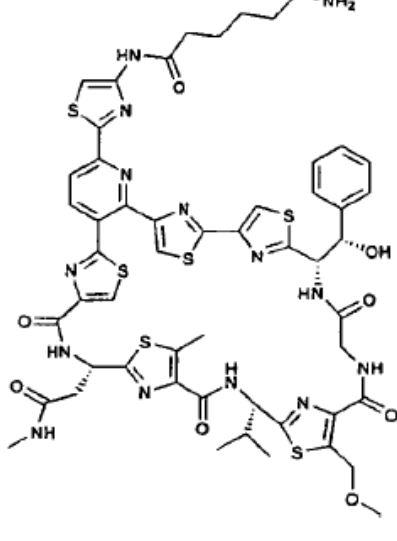
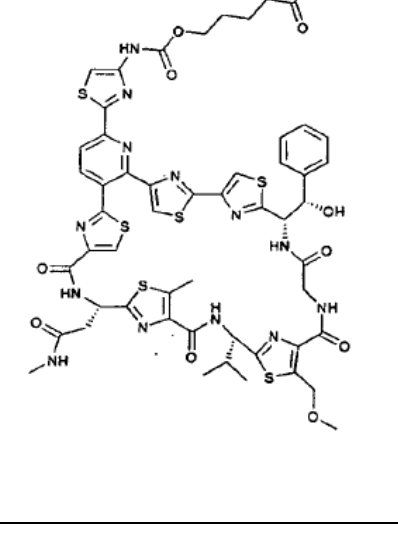
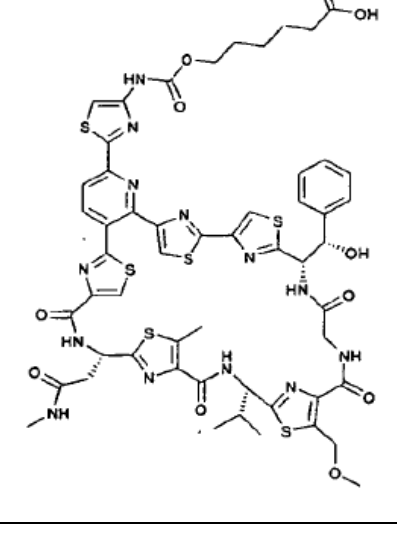
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
23		24	
25		26	

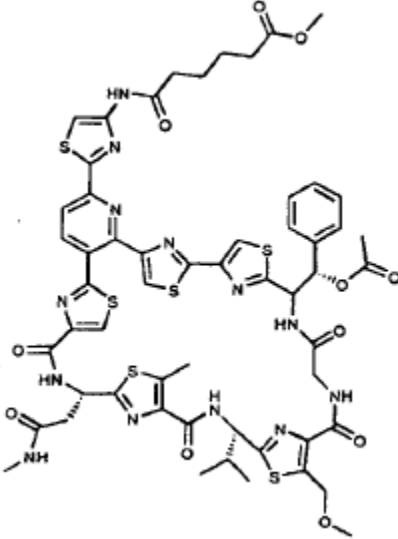
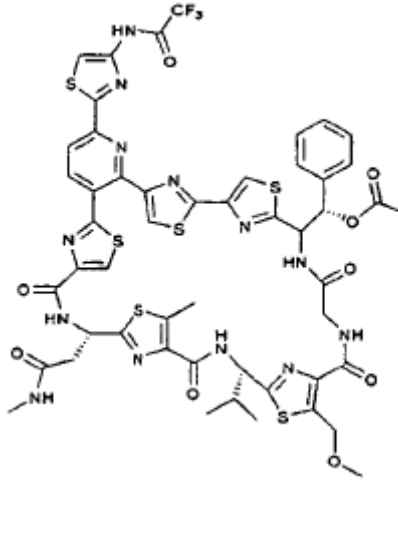
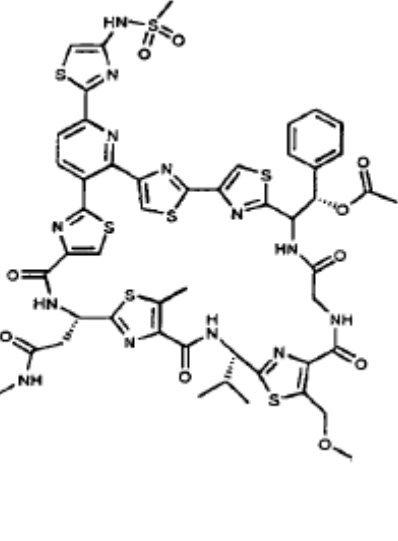
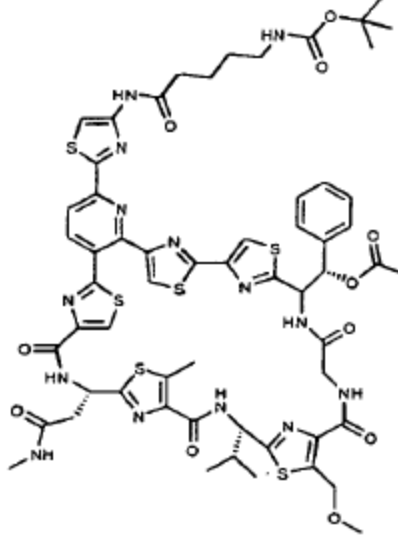
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
27		28	
29		30	
31		32	

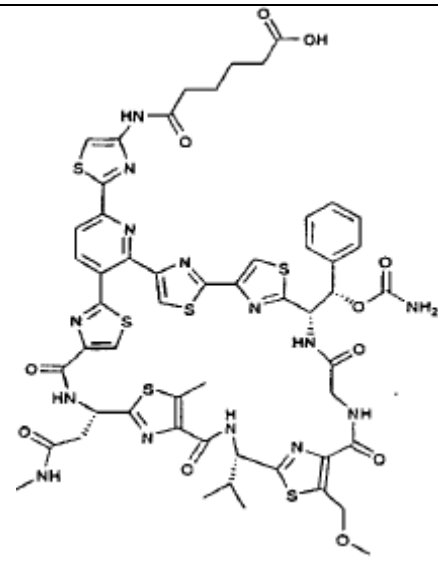
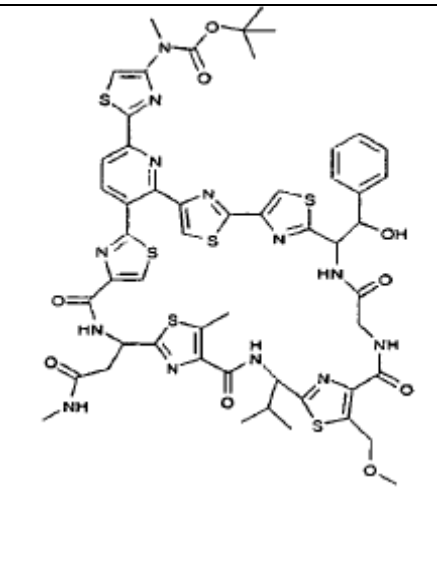
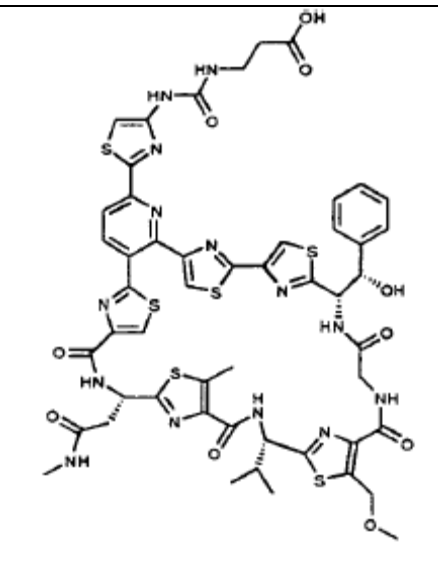
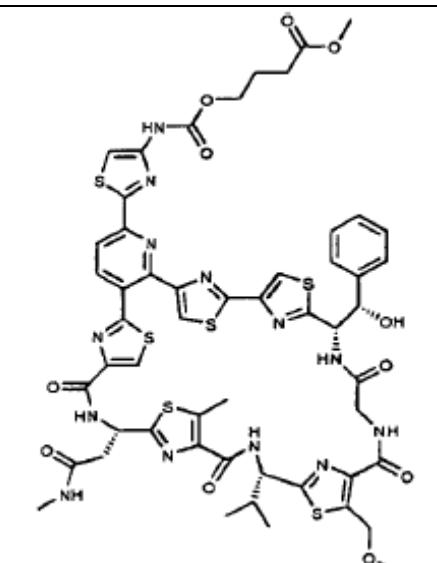
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
33		34	
35		36	
37		38	

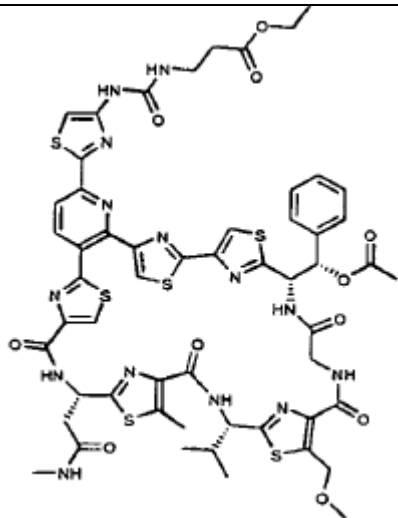
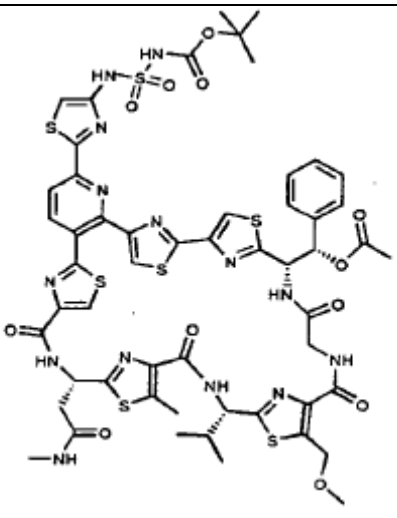
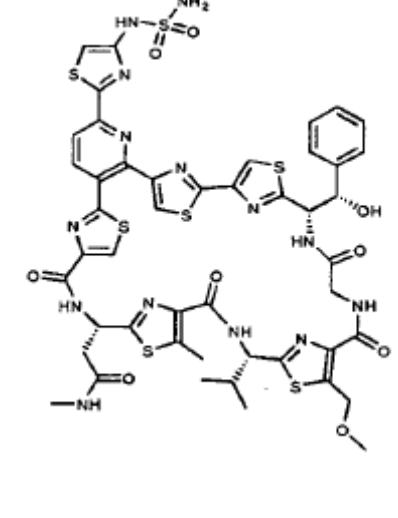
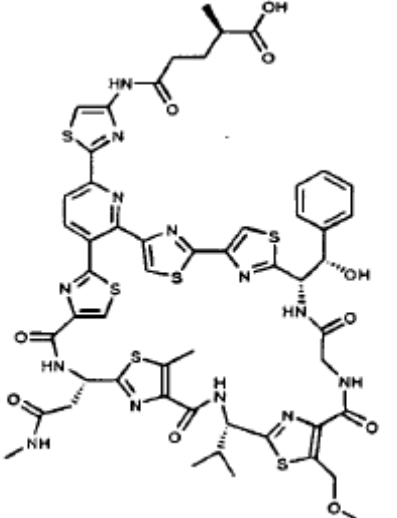
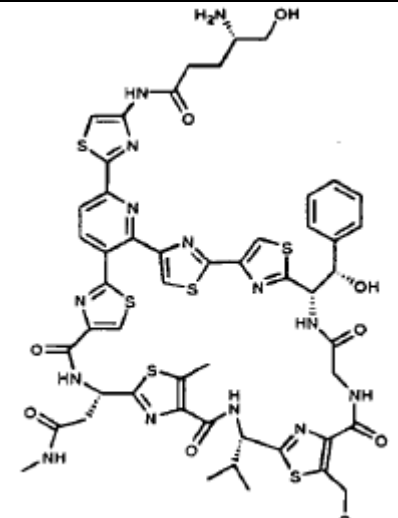
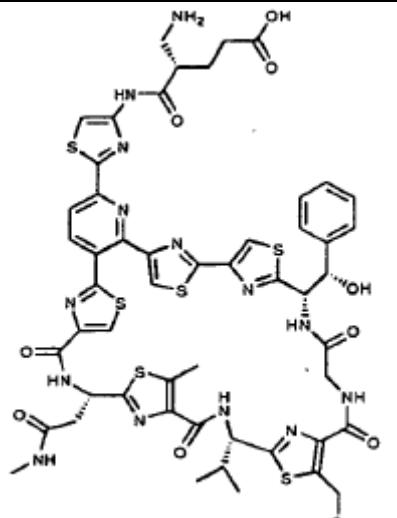
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
39		40	
41		42	

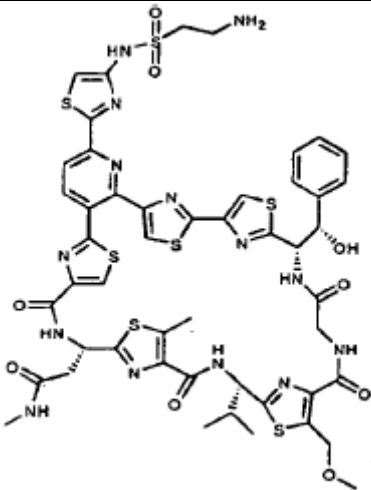
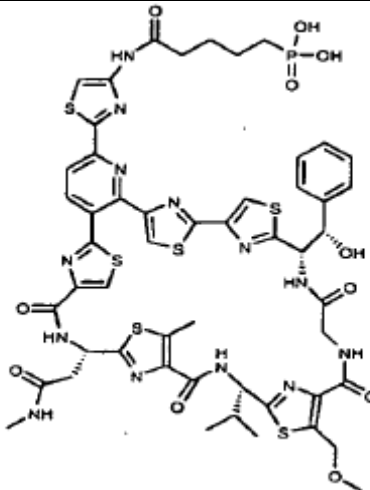
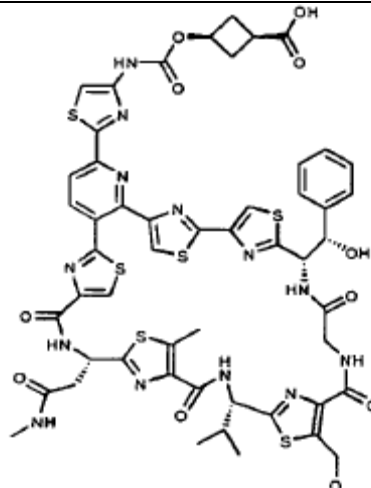
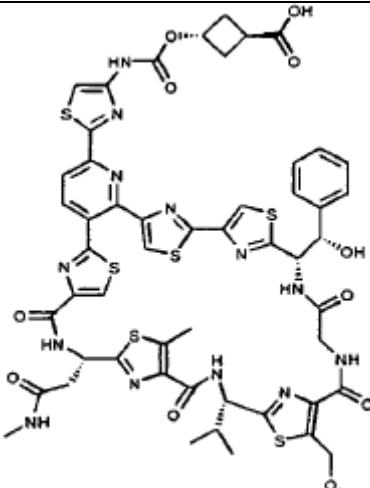
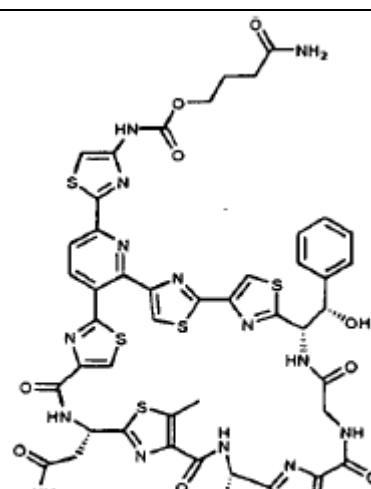
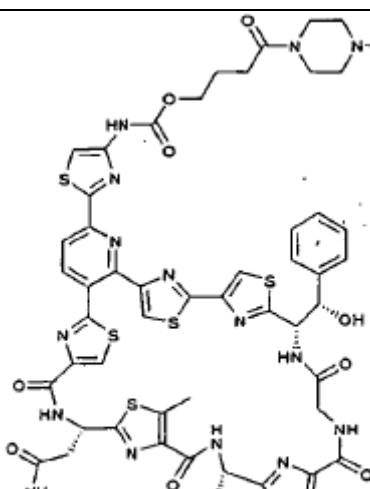
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
43		44	
45		46	

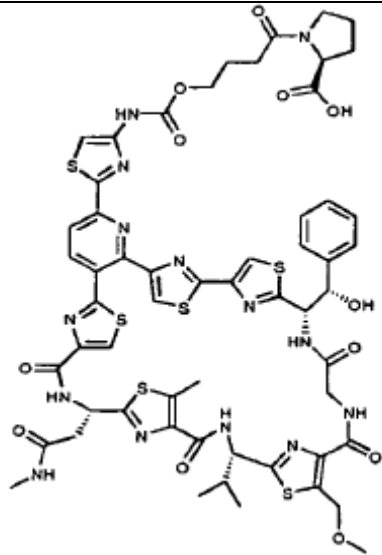
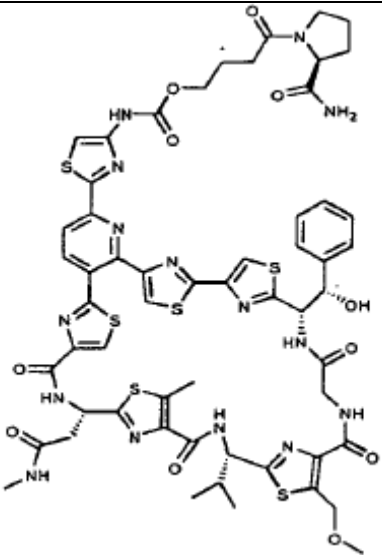
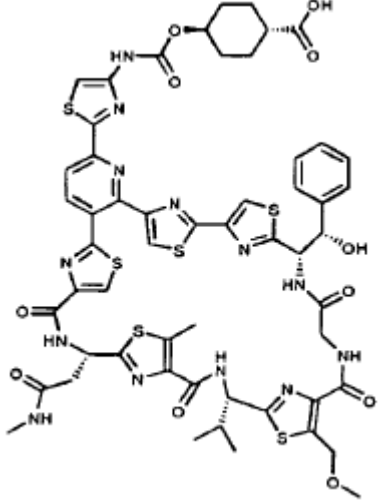
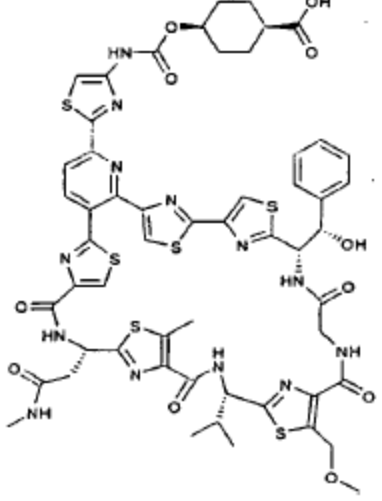
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
47		48	
49		50	
51		52	

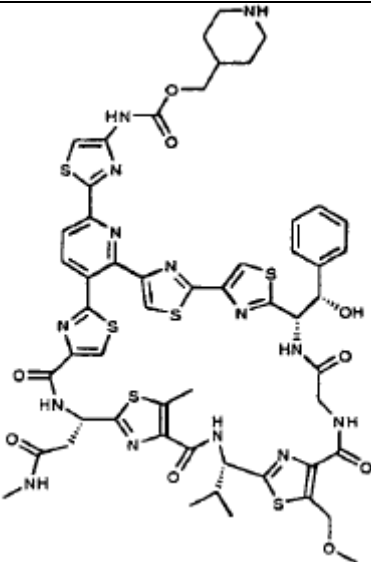
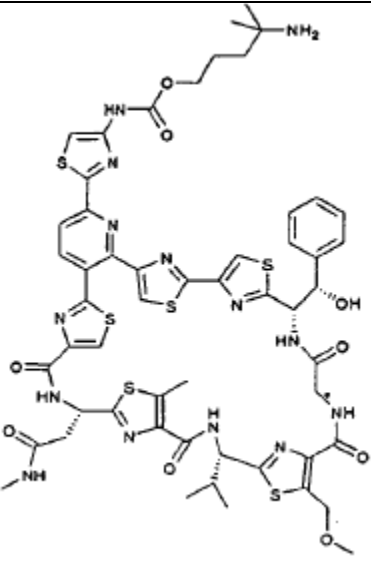
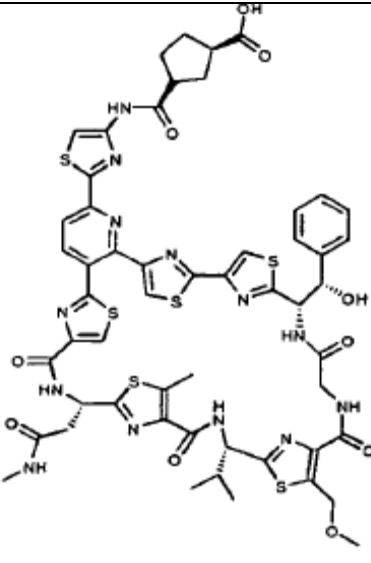
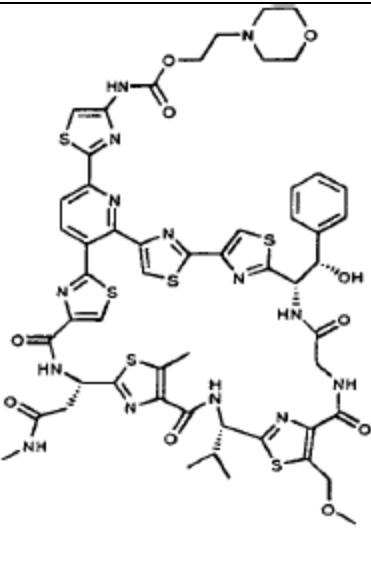
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
53		54	
55		56	
57		58	

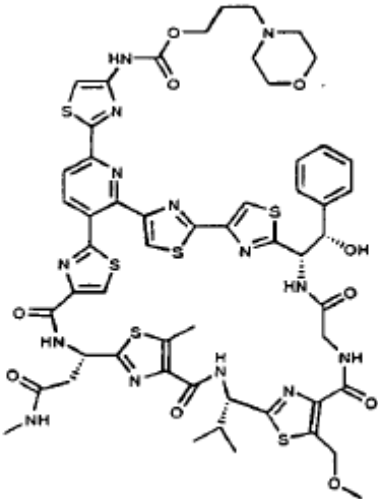
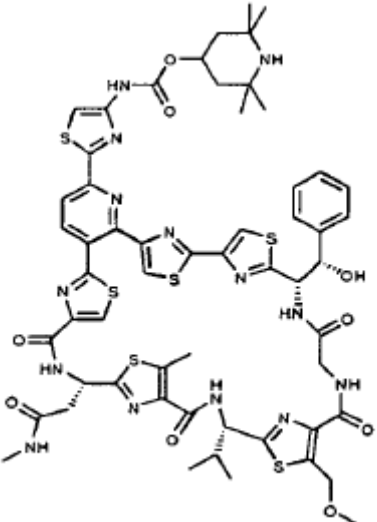
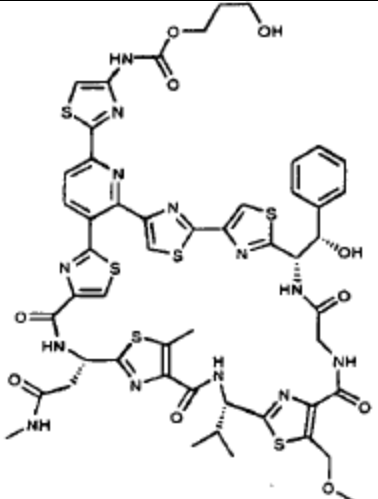
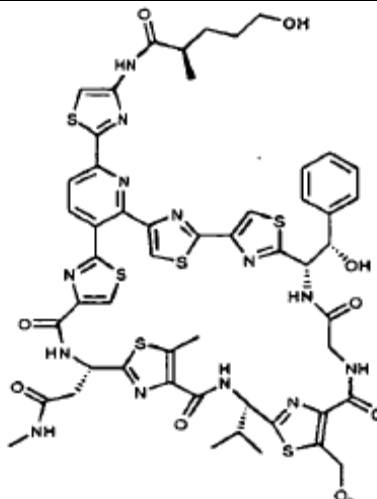
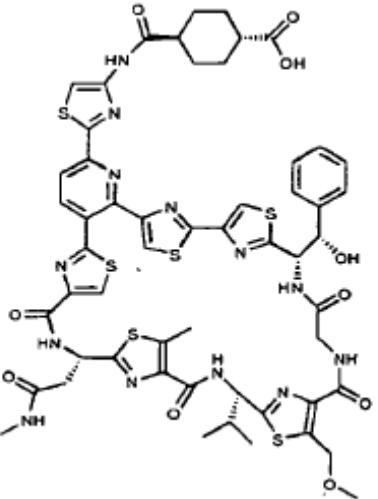
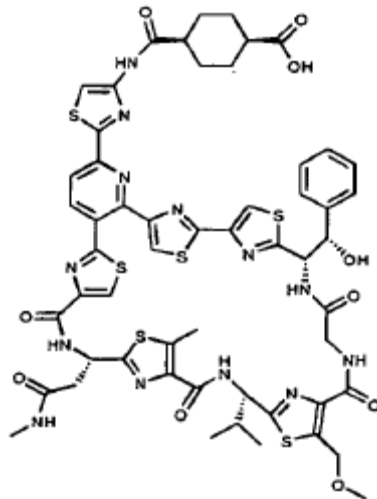
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
59		60	
61		62	

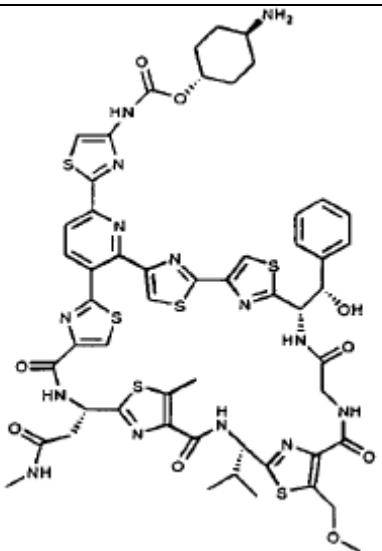
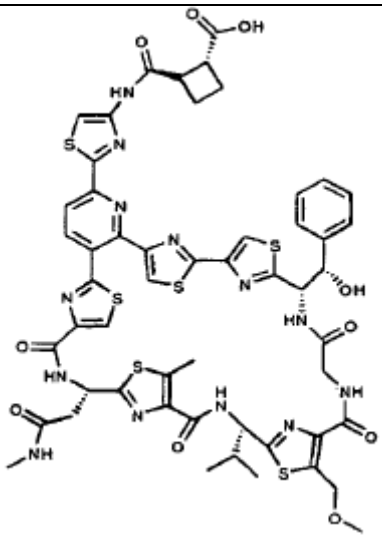
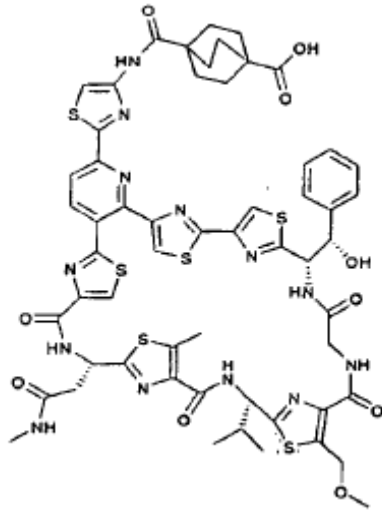
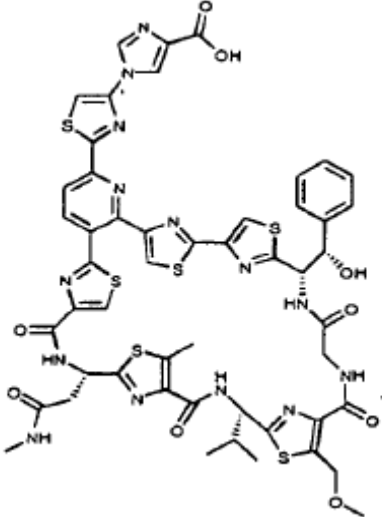
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
63		64	
65		66	

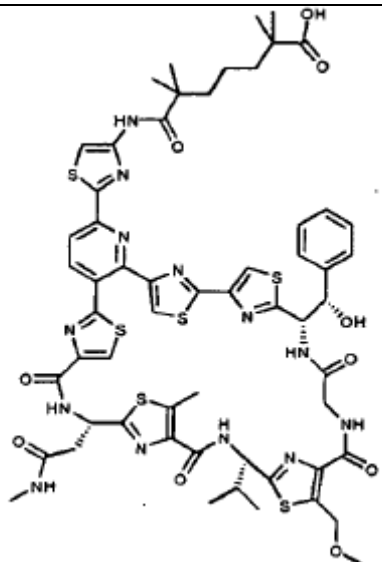
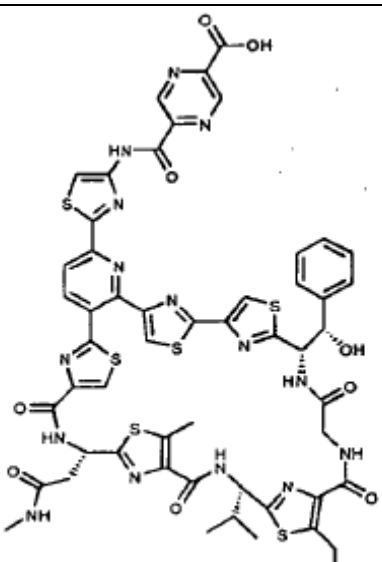
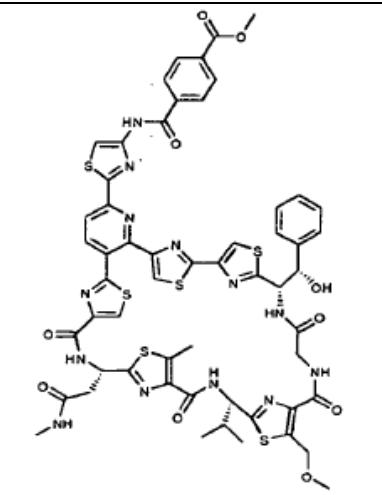
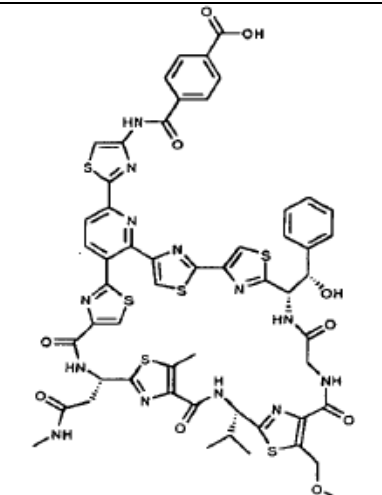
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
67		68	
69		70	
71		72	

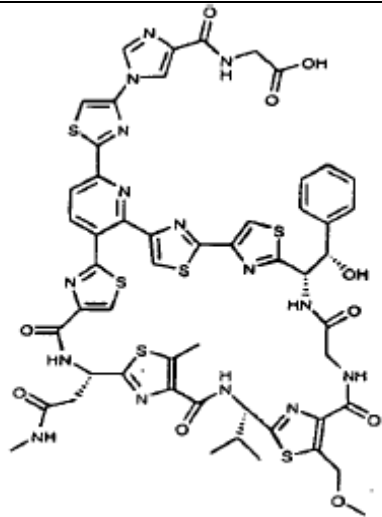
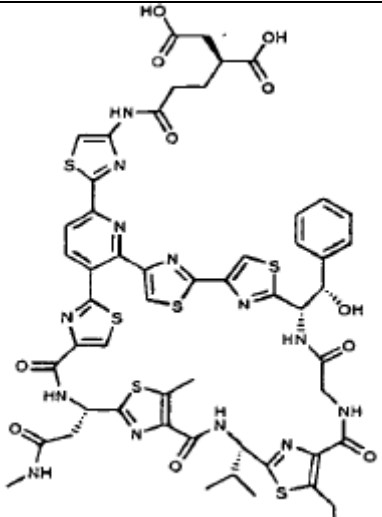
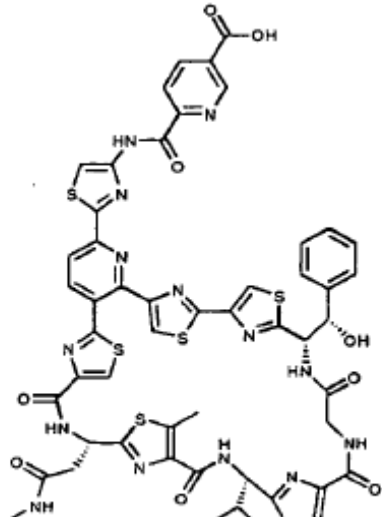
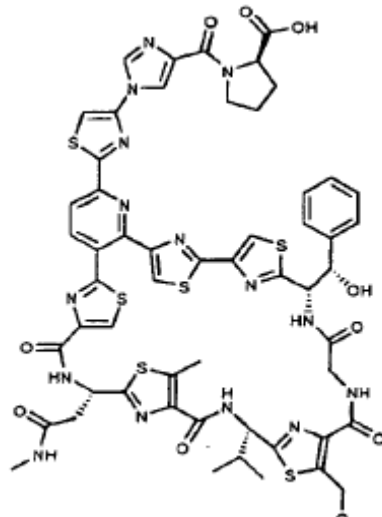
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
73		74	
75		76	

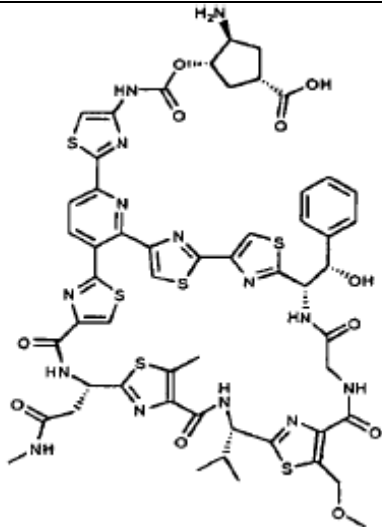
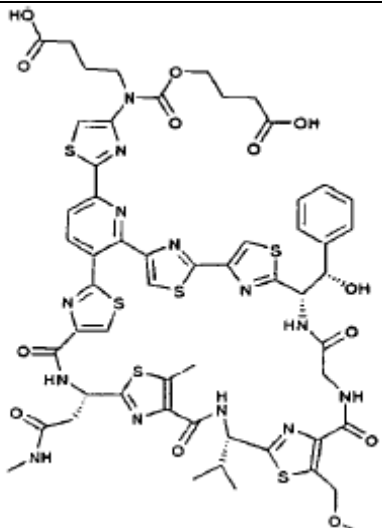
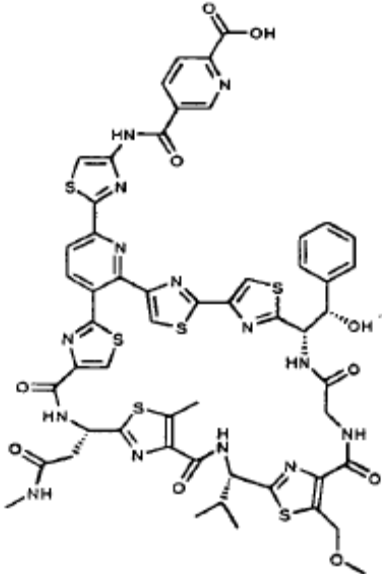
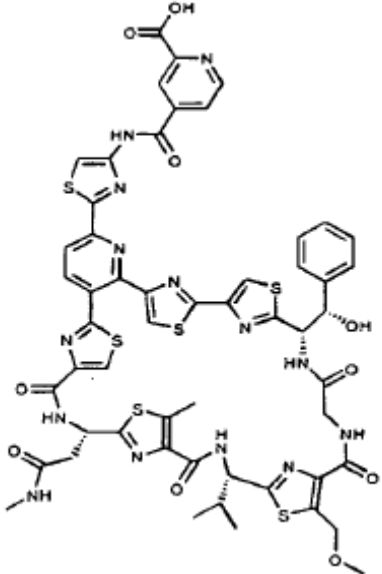
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
77		78	
79		80	

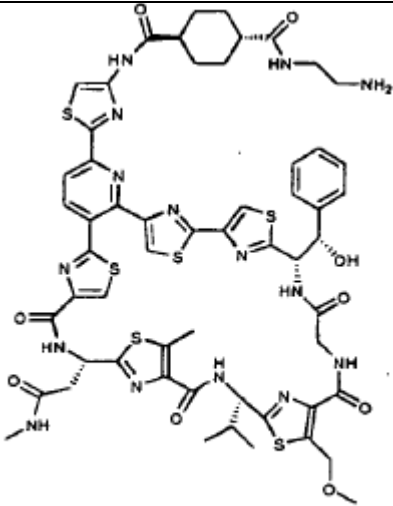
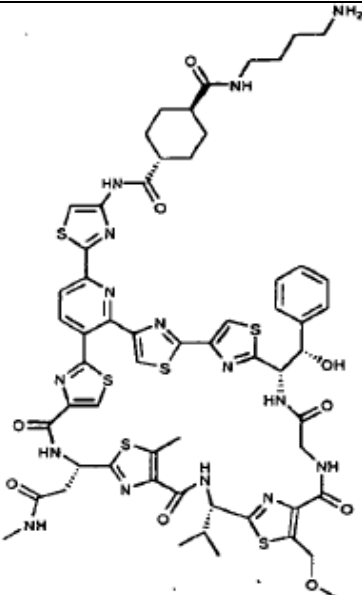
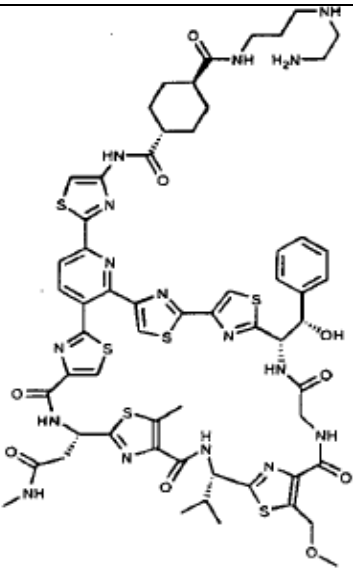
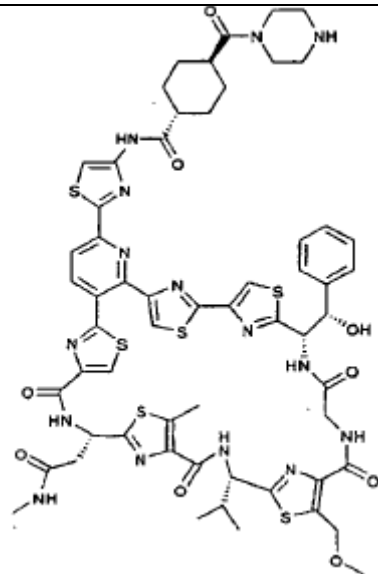
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
81		82	
83		84	

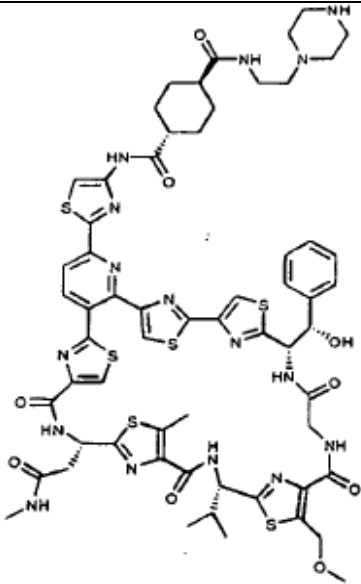
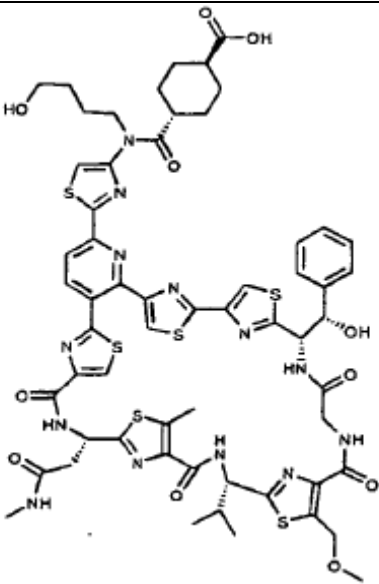
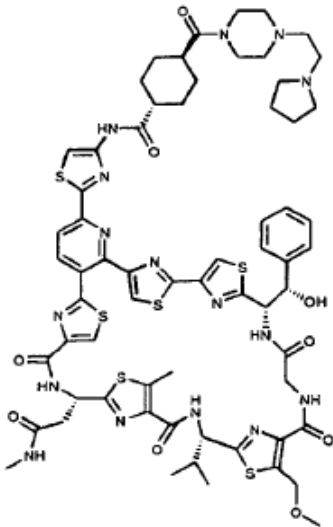
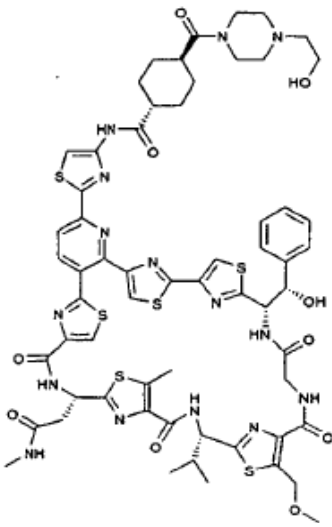
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
85		86	
87		88	

(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
89		90	
91		92	

(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
93		94	
95		96	

(continuación)

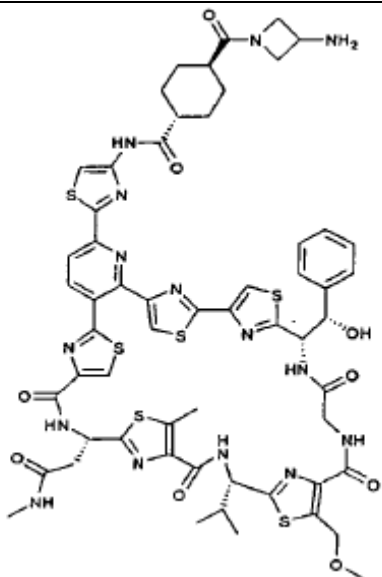
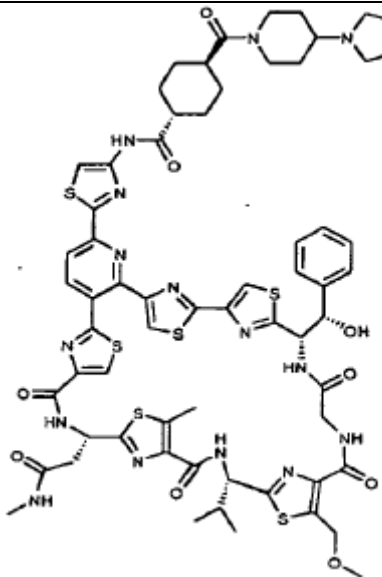
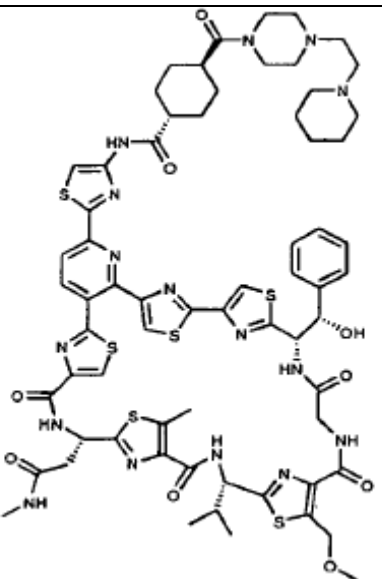
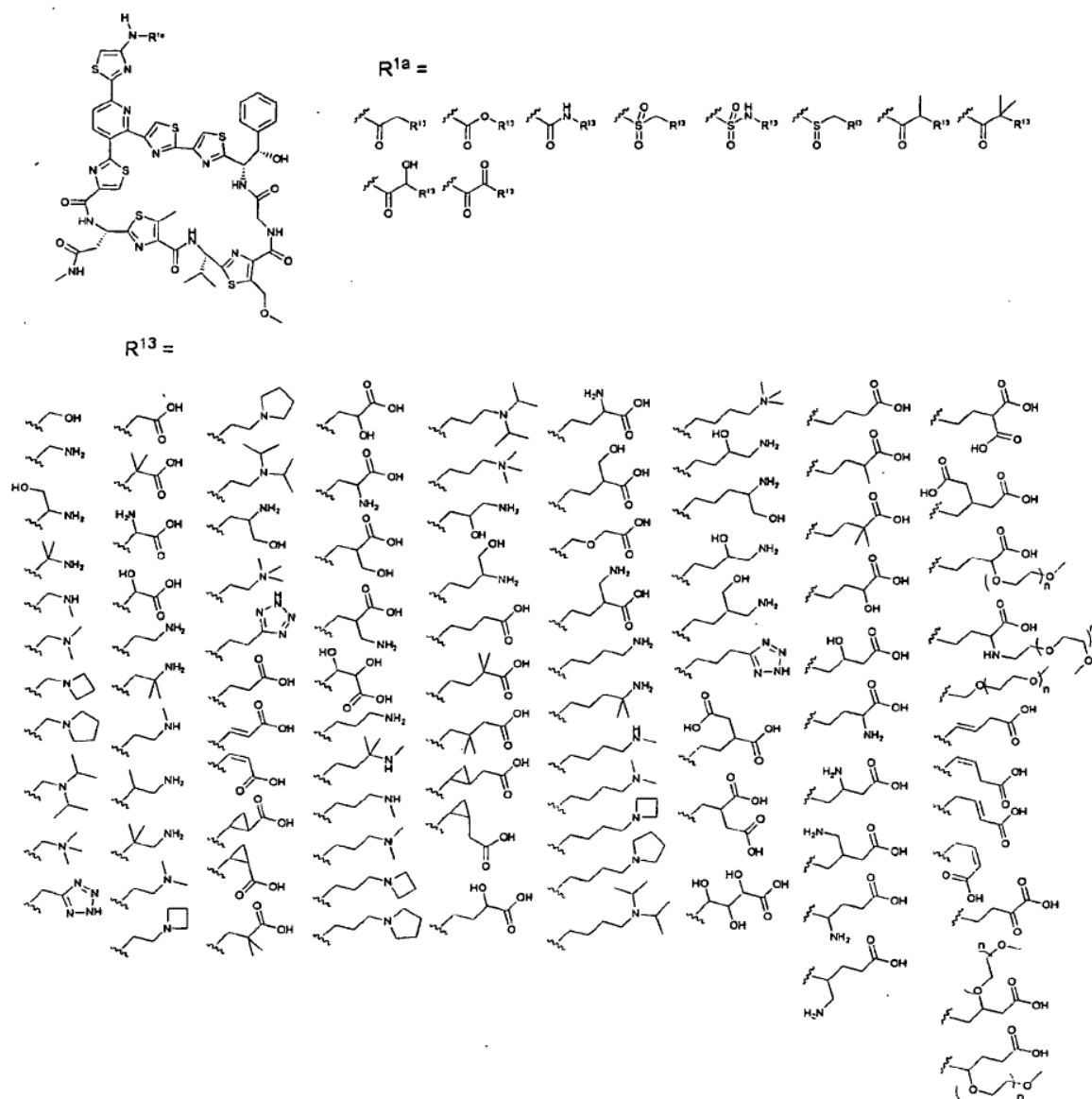
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
97		98	
99		100	

TABLA B



En ciertas modalidades, el compuesto de la presente invención adicionalmente se caracteriza como un modulador de EF-Tu, incluyendo un EF-Tu procariota, y especialmente incluyendo un EF-Tu bacteriano. En una modalidad preferida, el compuesto de la invención es un inhibidor de EF-Tu.

- 5 Como se utiliza en este documento, el término "infección(es) bacteriana(s)" incluye, pero no se limita a, infecciones bacterianas que ocurren en mamíferos, peces y aves, así como trastornos relacionados con las infecciones bacterianas que se pueden tratar o prevenir, mediante la administración de antibióticos tales como los compuestos de la presente invención. Además para tratar las infecciones causadas por cepas resistentes a multifármacos de
- 10 la presente invención son útiles en el tratamiento de infecciones causadas por otras bacterias incluyendo, pero no limitando a, *Clostridium difficile*, *Propionibacterium acnes*, *Bacteroides fragilis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Chlamydia trachomatis*.

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

relacionados con la infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Peptostreptococcus* spp. o *Pseudomonas* spp.; faringitis, fiebre reumática, y glomerulonefritis relacionadas con la infección por *Streptococcus pyogenes*, Groups C y G streptococci, *Clostridium diphtheriae*, o *Actinobacillus haemolyticus*; infecciones del tracto respiratorio relacionadas con la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones de tejidos blandos y de la piel sin complicaciones, abscesos y osteomielitis, y fiebre puerperal relacionadas con la infección por *Staphylococcus aureus*, coagulase-positiva 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., o *Bartonella henselae*; infecciones agudas del tracto urinario sin complicaciones relacionadas con la infección por *S. saprophyticus* o *Enterococcus* spp.; urethritis y cervicitis; enfermedades de transmisión sexual relacionadas con la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, o *Nisseria gonorrhoeae*; enfermedades por toxinas relacionadas con la infección por *S. aureus* (intoxicación alimentaria y síndrome de shock tóxico), o Groups A, S. y C streptococci; úlceras relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*; síndromes febriles sistémicos relacionados con la infección por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con la infección por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis, y dacrocistitis relacionadas con la infección por *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, o *Listeria* spp.; enfermedad diseminada por del complejo *Mycobacterium avium* (MAC) relacionada con la infección por *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare*; gastroenteritis relacionada con la infección por *Campylobacter jejuni*; protozos intestinales relacionados con la infección por *Cryptosporidium* spp., infección odontogénica relacionada con la infección por viridans streptococci; tos persistente relacionada con la infección por *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con la infección por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides* spp.; infección de la Piel por *S. aureus*, *Propionibacterium acne*; aterosclerosis relacionada con la infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*; o similares.

Otras infecciones bacterianas y trastornos relacionados con tales infecciones que se pueden tratar o prevenir en animales incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: enfermedad respiratoria bovina relacionada con la infección por *P. haemolytica*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis*, o *Bordetella* spp.; enfermedad entérica de la vaca relacionada con la infección por *E. coli* o protozoa (*i.e.*, coccidia, cryptosporidia, etc.), mastitis en vacas lecheras relacionada con la infección por *S. aureus*, *S. uberis*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *Klebsiella* spp., *Corynebacterium*, o *Enterococcus* spp.; enfermedad respiratoria porcina relacionada con la infección por *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida*, o *Mycoplasma* spp.; enfermedad entérica porcina relacionada con la infección por *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella* spp., o *Serpulina hyodysenteriae*; pododermatitis de la vaca relacionada con la infección por *Fusobacterium* spp.; metritis en vacas relacionada con la infección por *E. coli*; verrugas peludas en vacas relacionada con la infección por *Fusobacterium necrophorum* o *Bacteroides nodosus*; ojo rosado en vacas relacionado con la infección por *Moraxella bovis*, aborto prematuro en vacas relacionado con la infección por protozoa (*i.e.*, neosporium); infección del tracto urinario en perros y gatos relacionada con la infección por *E. coli*; infecciones de tejido blando y de la piel en perros y gatos relacionadas con la infección por *S. epidermidis*, *S. intermedius*, coagulase neg. *Staphylococcus* o *P. multocida*; infecciones dentales y bucales en perros y cabras relacionadas con la infección por *Alcaligenes* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Enterobacter* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Porphyromonas* spp., *Campylobacter* spp., *Actinomyces* spp., *Erysipelothrix* spp., *Rhodococcus* spp., *Trypanosoma* spp., *Plasmodium* spp., *Babesia* spp., *Toxoplasma* spp., *Pneumocystis* spp., *Leishmania* spp., *Trichomonas* spp. o *Prevotella* spp. Otras infecciones bacterianas y trastornos relacionados con tales infecciones que se pueden tratar o prevenir de acuerdo con el método de la presente invención se denominan en J. P. Sanford et al., "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy", 26th Edition, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

Otras infecciones bacterianas y trastornos relacionados con tales 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 aguda media, infecciones de los senos craneales, infecciones de los ojos, infecciones de la cavidad oral, tales como infecciones de los dientes, las encías y mucosas, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones genitourinarias, infecciones gastrointestinales, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones de las articulaciones y los huesos, infecciones de la piel y de la estructura de la piel, endocarditis bacteriana, quemaduras, profilaxis antibacteriana de la cirugía, profilaxis antibacteriana en pacientes inmunosuprimidos, tales como pacientes que reciben quimioterapia contra el cáncer o pacientes de trasplante de órganos y enfermedades crónicas causadas por organismos infecciosos, por ejemplo, arteriosclerosis.

La síntesis de proteínas bacterianas requiere proteínas chaperonas de EF-Tu. EF-Tu es una de las más abundantes proteínas en bacterias, así como una de la más altamente conservada, y en un número de especies el gen se duplica con función idéntica. Cuando se une a GTP, EF-Tu puede formar un complejo con la mayoría de los ARNt(s) aminoacilados, cargando el ARNt sobre el ribosoma. En una modalidad, la infección bacteriana se asocia con la actividad de EF-Tu. Sin estar atado a ninguna teoría, se cree que la interrupción de la actividad de la proteína de EF-Tu por los compuestos de la invención va a interferir con la síntesis de la proteína y de esta manera la proliferación y/o función bacteriana. Porque EF-Tu es altamente conservada a través de las bacterias Gram-positivas y Gram-

negativas, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar las infecciones de ambas clases de bacterias.

Como se utiliza en este documento, el término “estado asociado por EF-Tu” o “trastorno asociado por EF-Tu” incluyen trastornos y estados (*por ejemplo*, un estado de la enfermedad) que se asocian con la actividad de EF-Tu. Un ejemplo no-limitante de un trastorno asociado con EF-Tu es una infección bacteriana en un sujeto.

La presente invención incluye el tratamiento de infecciones bacterianas, así como trastornos asociados por EF-Tu, como se describe anteriormente, pero la invención no tiene la intención de ser limitante de la manera en la cual el compuesto realice su función prevista del tratamiento de una enfermedad. La presente invención incluye el tratamiento de las enfermedades descritas en este documento, en cualquier forma que permita que el tratamiento ocurra, *por ejemplo*, la infección bacteriana.

En ciertas modalidades, la invención provee una composición farmacéutica de cualquiera de los compuestos de la presente invención. En una modalidad relacionada, la invención provee una composición farmacéutica de cualquiera de los compuestos de la presente invención y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos. En ciertas modalidades, la invención incluye los compuestos como entidades químicas novedosas.

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

Los compuestos de la presente invención son apropiados como agentes activos en las composiciones farmacéuticas que son particularmente eficaces para tratar las infecciones bacterianas. La composición farmacéutica en diferentes modalidades tiene una cantidad farmacéuticamente efectiva del agente activo presente junto con otros excipientes, portadores, agentes de carga, diluentes farmacéuticamente aceptables y similares. La frase, “cantidad farmacéuticamente efectiva” como se utiliza en este documento indica una cantidad necesaria para administrar a un huésped, o a una célula, tejido, u órgano de un huésped, para lograr un resultado terapéutico, especialmente un efecto de infección anti-bacteriana, *por ejemplo*, inhibición de la proliferación de una bacteria, o de cualquier otra infección bacteriana.

En otras modalidades, la presente invención provee un método para inhibir la actividad de una proteína EF-Tu. El método incluye poner en contacto una célula con cualquiera de los compuestos de la presente invención. En una modalidad relacionada, el método además provee que el compuesto esté presente en una cantidad efectiva para inhibir selectivamente la actividad de una proteína EF-Tu.

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

En otras modalidades, la invención provee un método de fabricación de un medicamento, incluyendo la formulación de cualquiera de los compuestos de la presente invención para el tratamiento de un sujeto.

Definiciones

El término “tratar”, “tratado”, “que trata” o “tratamiento” incluye la disminución o alivio de al menos un síntoma asociado o causado por el estado, trastorno o enfermedad que se trata. En ciertas modalidades, el tratamiento comprende la inducción de una infección bacteriana, seguido por la activación del compuesto de la invención, que a su vez disminuiría o aliviaría al menos un síntoma asociado o causado por la infección bacteriana que se trata. Por ejemplo, el tratamiento puede ser la disminución de uno o varios síntomas de un trastorno o la completa erradicación de un trastorno.

El término “sujeto” tiene la intención de incluir organismos, *por ejemplo*, procariotas y eucariotas, que son capaces de sufrir de o de estar padeciendo una infección bacteriana. Los ejemplos de sujetos incluyen mamíferos, *por ejemplo*, humanos, perros, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, gatos, ratones, conejos, ratas, y animales transgénicos no-humanos. En ciertas modalidades, el sujeto es un humano, *por ejemplo*, un humano que sufre de, en riesgo de sufrir, o potencialmente capaz de sufrir de una infección bacteriana, y de las enfermedades o condiciones descritas en este documento. En otra modalidad, el sujeto es una célula.

El lenguaje “compuesto que modula EF-Tu”, “modulador de EF-Tu” o “inhibidor de EF-Tu” se refiere a los compuestos que modulan, *por ejemplo*, inhiben, o de otra manera alteran, la actividad de EF-Tu. Los ejemplos de los compuestos que modulan EF-Tu incluyen los compuestos de fórmula I, II, III, IV y V, así como la Tabla A y la Tabla B (incluyendo la sal de estos farmacéuticamente aceptables, así como enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diastereómeros, atropisómeros o racematos de estos).

Adicionalmente, un método de la invención incluye la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención modulador de EF- Tu, *por ejemplo*, los compuestos moduladores de EF- Tu de la Fórmula I, II, III, IV y V, así como la Tabla A y la Tabla B (incluyendo la sal de este farmacéuticamente aceptable, así como enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diastereómeros, atropisómeros o racematos de estos).

El término "alquilo" incluye grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal (*por ejemplo*, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, *etc.*), grupos alquilo de la cadena ramificada (isopropilo, tert- butilo, isobutilo, *etc.*), grupos cicloalquilo (alicíclico) (ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo), grupos cicloalquilo sustituido por un alquilo, y grupos alquilo sustituidos por un cicloalquilo. El término "alquilo" también incluye grupos alqueno y grupos alquino. Adicionalmente, la expresión "alquilo C_x- C_y", en donde x es 1- 5 y y es 2- 10 indica un grupo alquilo particular (cadena lineal o ramificada) de un rango de carbonos particular. Por ejemplo, la expresión alquilo C₁- C₄ incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo; butilo, isopropilo, tert- butilo, isobutilo y sec- butilo. Aún más, el término cicloalquilo C₃₋₆ incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Como se discute más adelante, estos grupos alquilo, así como los grupos cicloalquilo, adicionalmente pueden ser sustituidos. "alquilo C₀- C_n" se refiere a un enlace covalente único (C₀) o un grupo alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono; por ejemplo "alquilo C₀- C₄" se refiere a un enlace covalente único o un grupo alquilo C₁- C₄; "alquilo C₀- C₈" se refiere a un enlace covalente único o un grupo alquilo C₁- C₈. En algunos casos, un sustituyente de un grupo alquilo se indica específicamente. Por ejemplo, "hidroxialquilo C₁- C₄" se refiere a un grupo alquilo C₁- C₄ que tiene al menos un sustituyente hidroxilo.

"Alqueno" se refiere a un grupo alquilo divalente, como se define anteriormente. El alqueno C₀ - C₄ tiene un enlace covalente único o un grupo alqueno que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y alqueno C₀ - C₆ tiene un enlace covalente único o un grupo alqueno que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. "Alqueno" y "Alqueno" se refieren a grupos alqueno y alquino divalentes respectivamente, como se define anteriormente.

Un "cicloalquilo" es un grupo que comprende uno o más anillos saturados y/o parcialmente saturados en los cuales todos los miembros del anillo son carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, decahidro-naftaleno, octahidro- indeno, y las variantes parcialmente saturadas de los precedentes, tales como ciclohexeno. Los grupos cicloalquilo no comprenden un anillo aromático o un anillo heterocíclico. Ciertos grupos cicloalquilo son cicloalquilo C₃- C₈, en los cuales el grupo contiene un único anillo con 3 a 8 miembros en el anillo. Un "(cicloalquilo C₃ - C₈) alquilo C₀ - C₄" es un grupo cicloalquilo C₃-C₈ unido vía un enlace covalente único o un grupo alqueno C₁- C₄. En ciertos aspectos, los grupos cicloalquilo C₃₋₆ son sustituidos una o más veces (o preferiblemente entre una y cinco veces) con sustituyentes independientemente seleccionados de un átomo de halógeno, ariilo, heteroarilo, trihalometilo, alcoxi C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄.

Por otra parte, alquilo (*por ejemplo*, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, *etc.*) incluyen tanto "alquilo no sustituido" como "alquilo sustituido", el último de los cuales se refiere a fracciones alquilo que tienen los sustituyentes que reemplazan un hidrógeno sobre uno o más carbonos del esqueleto hidrocarburo, lo que permite que la molécula lleve a cabo su función prevista.

El término "sustituido" tiene la intención de describir las fracciones que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno sobre uno o más átomos, *por ejemplo* C, O o N, de una molécula. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, oxo, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxi, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariiltio, tiocarbonilo, sulfatos, alquilsulfonilo, sulfonato, sulfamilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocíclico, alquilarilo, morfolino, fenol, bencilo, fenil, piperizina, ciclopentano, ciclohexano, piridina, 5H-tetrazol, triazol, piperidina, o una fracción aromática o heteroaromática, y cualquier combinación de estos.

Otros ejemplos de sustituyentes de la invención, que no tienen la intención de ser limitantes, incluyen fracciones seleccionadas de alquilo lineal o ramificado (preferiblemente C₁- C₅), cicloalquilo (preferiblemente C₃- C₈), alcoxi (preferiblemente C₁- C₆), tioalquilo (preferiblemente C₁- C₆), alqueno (preferiblemente C₂- C₆), alquino (preferiblemente C₂- C₆), ariilo heterocíclico, carbocíclico (*por ejemplo*, fenilo), ariilo (*por ejemplo*, fenoxi), alquilo (*por ejemplo*, bencilo), ariilalquilo (*por ejemplo*, fenilalquilo), arilacetamidoilo, alquilarilo, heteroaralquilo, alquilcarbonilo y arilcarbonilo u otro tal como grupo acilo, grupo heteroarilcarbonilo, o heteroarilo, grupo (CR'R')₀₋₃ NR'R" (*por ejemplo*, -NH₂), (CR'R')₀₋₃CN (*por ejemplo*, -CN), -NO₂, halógeno (*por ejemplo*, -F, -Cl, -Br, o -I), (CR'R')₀₋₃C (halógeno)₃ (*por ejemplo*, -CF₃), (CR'R')₀₋₃CH (halógeno)₂, (CR'R')₀₋₃CH₂ (halógeno), (CR'R')₀₋₃CONR'R", (CR'R')₀₋₃ (CNH) NR'R", (CR'R')₀₋₃S (O)₁₋₂NR'R", (CR'R')₀₋₃CHO, (CR'R')₀₋₃O (CR'R')₀₋₃H, (CR'R')₀₋₃S (O)₀₋₃R' (*por ejemplo*, -SO₃H, -OSO₃H), (CR'R')₀₋₃O (CR'R')₀₋₃H (*por ejemplo*, -CH₂OCH₃ y -OCH₃), (CR'R')₀₋₃S (CR'R')₀₋₃H (*por ejemplo*, -SH y -SCH₃), (CR'R')₀₋₃OH (*por ejemplo*, -OH), (CR'R')₀₋₃COR', (CR'R')₀₋₃ (fenil sustituido o no sustituido), (CR'R')₀₋₃ (cicloalquilo C₃- C₈), (CR'R')₀₋₃CO₂R' (*por ejemplo*, -CO₂H), o (CR'R')₀₋₃OR', o la cadena lateral de cualquier aminoácido que ocurre naturalmente; en donde R' y R" son cada uno independientemente

hidrógeno, un grupo alquilo C₁- C₅, alqueno C₂- C₅, alquino C₂- C₅, o arilo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, oxima, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, o una fracción aromática o heteroaromática, y cualquier combinación de estos. En ciertas modalidades, una fracción carbonilo (C=O) además puede estar derivatizada con una fracción oxima, *por ejemplo*, una fracción aldehído puede ser derivatizada como su análogo oxima (- C=N- OH). Será entendido por los expertos en la técnica que las fracciones sustituidas en la cadena hidrocarburo por sí mismas pueden ser sustituidas, si es apropiado. Además, los cicloalquilo pueden ser sustituidos, *por ejemplo*, con los sustituyentes descritos anteriormente. Una fracción "aralquilo" es un alquilo sustituido con un arilo (*por ejemplo*, fenilmetilo (*i.e.*, bencilo)).

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

Por ejemplo, el término "alqueno" incluye grupos alqueno de cadena lineal (*por ejemplo*, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, etc.), grupos alqueno de cadena ramificada, grupos cicloalqueno (alíclico) (ciclopropenilo, ciclopropenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo), grupos cicloalqueno sustituidos por un alquilo o alqueno, y grupos alqueno sustituidos por un cicloalquilo o cicloalqueno. El término alqueno además incluye grupos alqueno que incluyen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que reemplazan uno o más carbonos del esqueleto hidrocarburo. En ciertas modalidades, un grupo alqueno de cadena lineal o cadena ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su esqueleto (*por ejemplo*, C₂-C₆ para la cadena lineal, C₃-C₆ para la cadena ramificada). Así mismo, los grupos cicloalqueno pueden tener de 3-8 átomos de carbono en su estructura de anillo, y más preferiblemente tienen 5 o 6 carbonos en la estructura de anillo. El término C₂-C₆ incluye los grupos alqueno que contienen 2 a 6 átomos de carbono.

Aún más, el término alqueno incluye tanto "alquenos no sustituidos" como "alquenos sustituidos", el último de los cuales se refiere a las fracciones alqueno que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno sobre uno o más carbonos del esqueleto hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquino, halógenos, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una fracción aromática o heteroaromática.

El término "alquino" incluye los grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilo descritos anteriormente, pero que contiene al menos un enlace triple.

Por ejemplo, el término "alquino" incluye grupos alquino de cadena lineal (*por ejemplo*, etinilo, propinilo, butilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo, etc.), grupos alquino de cadena ramificada, y grupos alquino sustituidos por un cicloalquilo o cicloalqueno. El término alquino además incluye los grupos alquino que incluyen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que reemplazan uno o más carbonos del esqueleto hidrocarburo. En ciertas modalidades, un grupo alquino de cadena lineal o cadena ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su esqueleto (*por ejemplo*, C₂-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada). El término C₂-C₆ incluye grupos alquino que contienen 2 a 6 átomos de carbono.

Además, el término alquino incluye tanto "alquinos no sustituidos" como "alquinos sustituidos", el último de los cuales se refiere a las fracciones alquino que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquino, halógenos, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una fracción aromática o heteroaromática.

El término "amina" o "amino" se debe entender como, que se aplica ampliamente a tanto una molécula, como una fracción o grupo funcional, como generalmente se entiende en la técnica, y pueden ser primarios, secundarios, o terciarios. El término "amina" o "amino" incluye los compuestos donde un átomo de nitrógeno se une covalentemente a al menos un carbono, hidrógeno o heteroátomo. Los términos incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, "alquilamino", "arilamino", "diarilamino", "alquilarilamino", "alquilaminoarilo", "arilaminoalquilo", "alcaminoalquilo", "amida", "amido", y "aminocarbonilo". El término "alquilamino" comprende los grupos y compuestos en donde el nitrógeno se une a al menos un grupo alquilo adicional. El término "dialquilamino" incluye los grupos en donde el

átomo de nitrógeno se une a al menos dos grupos alquilo adicionales. El término “arilamino” y “diarilamino” incluye los grupos en donde el nitrógeno se une a al menos uno o dos grupos arilo, respectivamente. El término “alquilarilamino”, “alquilaminoarilo” o “arilaminoalquilo” se refiere a un grupo amino que se une a al menos un grupo alquilo y al menos un grupo arilo. El término “alcaminioalquilo” se refiere a un alquilo, alqueno, o grupo alquino

El término “amida”, “amido” o “aminocarbonilo” incluye los compuestos o fracciones que contienen un átomo de nitrógeno que se une al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. El término incluye los grupos “alcaminocarbonilo” o “alquilaminocarbonilo” que incluyen grupos alquilo, alqueno, arilo o alquino unidos a un grupo amino unido a un grupo carbonilo. Incluye los grupos arilaminocarbonilo y arilcarbonilamino que incluyen fracciones arilo o heteroarilo unidas a un grupo amino que se une al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. Los términos “alquilaminocarbonilo”, “alquenoilaminocarbonilo”, “alquinoilaminocarbonilo”, “arilaminocarbonilo”, “alquilcarbonilamino”, “alquenoilcarbonilamino”, “alquinoilcarbonilamino”, y “arilcarbonilamino” se incluyen en el término “amida”. Las amidas también incluyen grupos urea (aminocarbonilamino) y carbamatos (oxicarbonilamino).

El término “arilo” incluye los grupos, que incluyen grupos aromáticos de un solo anillo de 5- y 6 miembros que pueden contener de cero a cuatro heteroátomos, por ejemplo, fenil, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, piridazina, y pirimidina, y similares. Adicionalmente, el término “arilo” incluye grupos arilo multicíclicos, por ejemplo, tricíclico, bicíclico, por ejemplo, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilendioxifenil, quinolina, isoquinolina, antril, fenantril, naftiridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina, o indolizina. Los grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura del anillo también se pueden denominar como “arilheterociclos”, “heterociclos”, “heteroarilos” o “heteroaromáticos”. El anillo aromático puede ser sustituido en una o más posiciones en el anillo con tales sustituyentes como se describe anteriormente, como por ejemplo, alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcocarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminoacarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenoilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenoilocarbonilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclico, alquilarilo, o una fracción aromática o heteroaromática. Los grupos arilo también se pueden fusionar o formar un puente con anillos alicíclicos o heterocíclicos que no sean aromáticos con el fin de formar un policiclo (por ejemplo, tetralina).

El término heteroarilo, como se utiliza en este documento, representa un anillo monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 átomos en cada anillo, en donde al menos un anillo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S. Los grupos heteroarilo dentro del alcance de esta definición incluyen pero no se limitan a: acridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, pirrazolilo, indolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrahidroquinolina. Al igual que con la definición de heterociclo a continuación, también se entiende que “heteroarilo” incluye el derivado N-óxido de cualquier heteroarilo que contiene nitrógeno. En los casos donde el sustituyente heteroarilo es bicíclico y un anillo es non-aromático o no contiene heteroátomos, se entiende que la unión es vía el anillo aromático o vía el anillo que contiene el heteroátomo, respectivamente.

El término “heterociclo” o “heterociclico” como se utiliza en este documento tiene la intención de significar un heterociclo aromático o no aromático de 5- a 10- miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S, e incluye grupos bicíclicos. Por consiguiente “heterociclico” incluye los heteroarilos mencionados anteriormente, así como los análogos dihidro y tetrahidro de estos. Ejemplos adicionales de “heterociclico” incluyen, pero no se limitan a los siguientes: benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazinilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftpiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidropiranilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidilo, 1, 4- dioxanilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridin- 2- onil, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidilo, metilendioxibenzoilo, tetrahidrofuranilo, y tetrahidrotienilo, y N- óxidos de estos. La unión de un sustituyente heterociclico puede ocurrir vía un átomo de carbono o vía un heteroátomo.

El término “acilo” incluye los compuestos y fracciones que contienen el radical acilo ($\text{CH}_3\text{CO}-$) o un grupo carbonilo. El término “acilo sustituido” incluye grupos acilos donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan mediante por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquino, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi,

alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo; alcoxi, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una fracción aromática o heteroaromática.

El término “acilamino” incluye fracciones en donde una fracción acilo se une a un grupo amino. Por ejemplo, el término incluye grupos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido.

El término “alcoxi” incluye grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo sustituidos y no sustituidos unidos covalentemente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi, y pentoxi y pueden incluir grupos cíclicos tales como ciclopentoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos alcoxi halogenados. Los grupos alcoxi pueden ser sustituidos con grupos tales como alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxi, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o unas fracciones aromáticas o heteroaromáticas. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos por un halógeno incluyen, pero no se limitan a, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, etc.

El término “carbonilo” o “carboxi” incluye los compuestos y las fracciones que contienen un carbono conectado con un enlace doble a un átomo de oxígeno, y las formas tautoméricas de estos. Los ejemplos de fracciones que contienen un carbonilo incluyen aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anhídridos, etc. El término “fracción carboxi” o “fracción carbonilo” se refiere a grupos tales como grupos “alquilcarbonilo” en donde un grupo alquilo se une covalentemente a un grupo carbonilo, grupos “alquenilcarbonilo” en donde un grupo alquenilo se une covalentemente a un grupo carbonilo, grupos “alquiniilcarbonilo” en donde un grupo alquinilo se une covalentemente a un grupo carbonilo, grupos “arilcarbonilo” en donde un grupo arilo se une covalentemente al grupo carbonilo. Adicionalmente, el término también se refiere a grupos en donde uno o más heteroátomos se unen covalentemente a la fracción carbonilo. Por ejemplo, el término incluye fracciones tales como, por ejemplo, fracciones aminocarbonilo, (en donde un átomo de nitrógeno se une al carbono del grupo carbonilo, *por ejemplo*, una amida), fracciones aminocarbonilo, en donde un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno son ambos unidos con el carbono del grupo carbonilo (*por ejemplo*, también denominado como un “carbamato”). Adicionalmente, también se incluyen los grupos aminocarbonilaminos (*por ejemplo*, ureas) así como otras combinaciones de grupos carbonilos unidos a heteroátomos (*por ejemplo*, nitrógeno, oxígeno, azufre, etc. así como átomos de carbono). Más aún, el heteroátomo además puede ser sustituido con uno o más fracciones alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, acilo, etc.

El término “tiocarbonilo” o “tiocarboxi” incluye compuestos y fracciones que contienen un carbono conectado con un enlace doble a un átomo de azufre. El término “fracción tiocarbonilo” incluye fracciones que son análogas a las fracciones carbonilo. Por ejemplo, las fracciones “tiocarbonilo” incluyen aminotiocarbonilo, en donde un grupo amino se une al átomo de carbono del grupo tiocarbonilo, adicionalmente otras fracciones tiocarbonilo incluyen, oxiocarbonilos (oxígeno unido al átomo de carbono), grupos aminotiocarbonilamino, etc.

El término “éter” incluye compuestos o fracciones que contienen un oxígeno unido a dos diferentes átomos de carbono o heteroátomos. Por ejemplo, el término incluye “alcoxialquilo” que se refiere a un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo unido covalentemente a un átomo de oxígeno que se une covalentemente a otro grupo alquilo.

El término “éster” incluye los compuestos y las fracciones que contienen un carbono o un heteroátomo unido a un átomo de oxígeno que se une al carbono de un grupo carbonilo. El término “éster” incluye grupos alcoxicarboxi tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, etc. Los grupos alquilo, alquenilo, o alquinilo son como se definen anteriormente.

El término “tioeter” incluye los compuestos y las fracciones que contienen un átomo de azufre unido a dos diferentes carbonos o heteroátomos. Los ejemplos de tioeteres incluyen, pero no se limitan a alquiltioalquilos, alquiltioalquenos, y alquiltioalquinos. El término “alquiltioalquilo” incluye compuestos con un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo unido a un átomo de azufre que se une a un grupo alquilo. Del mismo modo, el término “alquiltioalquenos” y alquiltioalquinos se refiere a compuestos o fracciones en donde un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo se une a un átomo de azufre que se une covalentemente a un grupo alquilo.

El término “hidroxi” o “hidroxilo” incluye grupos con un -OH o -O-.

El término “halógeno” incluye flúor, bromo, cloro, yodo, *etc.* El término “perhalogenado” generalmente se refiere a una fracción en donde todos los hidrógenos se reemplazan mediante átomos de halógeno.

Los términos “policíclico” o “radical policíclico” incluyen fracciones con dos o más anillos (*por ejemplo*, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo y/o heterocíclicos) en los cuales dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos, *por ejemplo*, los anillos son “anillos fusionados”. Los anillos que se unen a través de átomos no-adyacentes se denominan anillos “puente”. Cada uno de los anillos del policiclo puede ser sustituido con tales sustituyentes como se describe anteriormente, como *por ejemplo*, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilamino, arilamino, alquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilamino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocíclico, alquilo, alquilarilo, o una fracción aromática o heteroaromática.

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

Adicionalmente, la frase “cualquier combinación de estos” implica que cualquier número de los grupos funcionales enumerados y de las moléculas se puede combinar para crear una arquitectura molecular grande. *Por ejemplo*, los términos “fenil”, “carbonilo” ($O=O$), “-O-”, “-OH”, y C_{1-6} (*i.e.*, -CH₃ y -CH₂CH₂CH₂-) pueden ser combinados para formar un sustituyente ácido 3- metoxi- 4- propoxibenzoico. Se debe entender que cuando se combinan grupos funcionales y moléculas para crear una arquitectura molecular grande, los hidrógenos se pueden retirar o adicionar, según se necesite para satisfacer la valencia de cada átomo.

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

Se observará que las estructuras de algunos de los compuestos de esta invención incluyen átomos de carbono asimétricos. Por consecuencia, se debe entender que los isómeros que se originan de tal asimetría (*por ejemplo*, todos los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diastereómeros, o racematos) se incluyen dentro del alcance de esta invención. Tales isómeros se pueden obtener de forma sustancialmente pura mediante técnicas de separación clásicas y mediante síntesis estereoquímica controlada. Adicionalmente, las estructuras y otros compuestos y fracciones discutidas en esta solicitud, también incluyen todos los tautómeros de estos. Los compuestos descritos en este documento se pueden obtener a través de 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. Se debe entender por consecuencia, que los isómeros constitucionales de sustituyentes particulares se incluyen dentro del alcance de esta invención, a menos que se indique lo contrario. *Por ejemplo*, el término “tetrazol” incluye tetrazol, 2*H*-tetrazol, 3*H*-tetrazol, 4*H*-tetrazol y 5*H*-tetrazol.

Uso en la infección bacteriana

Los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacológicas valiosas 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 una 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 utilizar 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 utilizar en el tratamiento de estas enfermedades; según sea apropiado y conveniente, si no se indica lo contrario. En particular, las enfermedades que se van a tratar y por lo tanto se prefieren para el uso de un compuesto de la presente invención se seleccionan de infecciones bacterianas, así como las enfermedades que dependen de la actividad de EF-Tu. El término “uso” además incluye las modalidades de composiciones en este documento que se unen a una proteína EF-Tu lo suficiente para servir como marcadores o etiquetas, de manera que cuando se acoplan a un flúor o etiqueta, o hechos radioactivos, se pueden utilizar como un reactivo de investigación o como un agente de diagnóstico o de formación de imágenes.

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

Ensayos

- 5 La inhibición de la actividad antibacteriana por los compuestos de la invención se puede medir utilizando un número de ensayos disponibles en la técnica. Un ejemplo de tal ensayo es la prueba estándar de la concentración inhibitoria mínima (MIC) realizada de acuerdo con las directrices de CSLI.

Composiciones Farmacéuticas

- 10 El lenguaje "cantidad efectiva" del compuesto es aquella cantidad necesaria o suficiente para tratar o prevenir una infección bacteriana, *por ejemplo* prevenir los diversos síntomas morfológicos y somáticos de una infección bacteriana, y/o una enfermedad o condición descrita en este documento. 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 tales factores 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 lo que
- 15 constituye una "cantidad efectiva". Un experto en la técnica sería capaz de estudiar los factores contenidos en este documento y hacer la determinación con respecto a la cantidad efectiva de los compuestos de la invención sin la excesiva experimentación.

- El régimen de administración puede afectar lo que constituye una cantidad efectiva. El compuesto de la invención se puede administrar al sujeto ya sea antes o después del inicio de una infección bacteriana. Además, varias dosis
- 20 divididas, así como las dosis escalonadas, se pueden administrar diaria o secuencialmente o la dosis puede ser infundida continuamente, o puede ser una inyección en bolo. Además, las dosis del o los compuestos de la invención se pueden disminuir o aumentar proporcionalmente, como se indica 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 describe en este documento, o para la fabricación de composiciones farmacéuticas para utilizar 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
- 25 tratamiento de estas enfermedades.

- El lenguaje "composición farmacéutica" incluye preparaciones apropiadas para la administración a mamíferos, *por ejemplo*, humanos. Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos a los mamíferos, *por ejemplo*, humanos, se pueden administrar per se o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, 0.1 a 99.5% (más preferiblemente, 0.5 a 90%) del ingrediente activo en combinación con un
- 30 portador farmacéuticamente aceptable.

- La frase "portador farmacéuticamente aceptable" es reconocida en la técnica e incluye un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, apropiados para la administración de los compuestos de la presente invención a mamíferos. Los portadores incluyen agentes de carga líquidos o sólidos, diluentes, excipientes, solventes o material de encapsulación, implicado en llevar o transportar el agente en cuestión de un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que
- 35 pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, y sus derivados, tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como mantequilla de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja;
- 40 glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes reguladores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones reguladoras de fosfato; y otras sustancias compatibles no-tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

- Los agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes y agentes aromatizantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en las composiciones.

Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares;

antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, α -tocoferol, y similares; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamina tetra acético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas apropiadas para administración oral, nasal, tópica, bucal, sublingual, rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación por unidad y se pueden preparar por cualquier método bien conocido en el campo farmacéutico. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una forma de dosificación individual generalmente será aquella cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, de cada cien por ciento, esta cantidad variará de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente noventa y nueve por ciento del ingrediente activo, preferiblemente de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 70 por ciento, más preferiblemente de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 30 por ciento.

Los métodos de preparación de estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de establecer la asociación de un compuesto de la presente invención con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntimamente un compuesto de la presente invención con portadores líquidos, o portadores sólidos divididos finamente, o ambos, y a continuación, si es necesario, darle forma al producto.

Las formulaciones de la invención apropiadas para administración oral pueden ser en la forma de cápsulas, cápsulas, píldoras, comprimidos, pastillas (utilizando una base aromatizada, por lo general 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 aceite-en-agua o 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, que contiene cada uno una cantidad predeterminada 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 formas de dosificación sólidas de la invención para la administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: agentes de carga o aditivos, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o yuca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio; agentes retardantes de la solución, tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes de humectación, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, glicoles de polietileno sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de estos; y agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes reguladores. Las composiciones sólidas de un tipo similar también puede ser empleadas como agentes de carga en cápsulas de gelatina de cubierta dura y suave utilizando tales excipientes como lactosa o azúcares de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Un comprimido se puede fabricar por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar utilizando aglutinantes (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetil celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, almidón glicolato de sodio o carboximetil celulosa de sodio reticulado), agente tensoactivo o desintegrante. Las tabletas moldeadas se pueden fabricar mediante el moldeado en una máquina apropiada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, se pueden opcionalmente puntuar o preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También se pueden formular de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo utilizado en este documento, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en porciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro que retiene las bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o algunos otros medios inyectables estériles inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones opcionalmente también pueden contener agentes opacificantes y pueden ser de una composición que liberen el o los ingredientes activos solo(s), o preferentemente, en una cierta parte del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incorporación que se pueden utilizar incluyen ceras y sustancias poliméricas. El ingrediente activo también puede ser en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

- Las formas de dosificación líquidas para la administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener un diluyente inerte utilizado comúnmente en la técnica, tales 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, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y ajonjolí), glicerol, tetrahidrofuril alcohol, polietilenglicoles y ésteres de sorbitán de ácido graso, y mezclas de estos.
- Además de diluentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes de humectación, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes, aromatizantes y conservantes.
- Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar- agar y tragacanto, y mezclas de estos.
- Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal se pueden presentar como un supositorio, que se pueda preparar por medio de la mezcla de uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o portadores no-irritantes apropiados que comprenden, por ejemplo, matequilla de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura corporal y, por consiguiente, se fundirá en el recto o la cavidad vaginal y liberará el compuesto activo.
- Las formulaciones de la presente invención que son apropiadas para la administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de aerosol que contienen tales portadores como se conoce en la técnica por ser 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 inhaladores. El compuesto activo se puede mezclar bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, solución reguladora, o propelente que se pueda necesitar.
- Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas de origen animal y vegetal, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de la celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de estos.
- Los polvos y aerosoles pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles adicionalmente pueden contener propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.
- Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar una administración controlada de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden fabricar disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también se pueden utilizar para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de tal flujo se puede controlar ya sea proporcionando una membrana que controle la velocidad o dispersando el compuesto activo en una matriz polimérica o gel.
- Las formulaciones oftálmicas, ungüentos para ojos, polvos, soluciones y similares, también se contemplan por estar dentro del alcance de esta invención.
- Las composiciones farmacéuticas de esta invención apropiadas para la administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones farmacéuticamente aceptables acuosas o no acuosas isotónicas estériles o polvos estériles que pueden ser reconstituidos en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de uso, que pueden contener antioxidantes, solución reguladora, bacteriostáticos, solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del destinatario específico o agentes de suspensión o espesamiento.
- Los ejemplos de apropiados portadores acuosos y no acuosos que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y apropiadas mezclas de estos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, por el uso de

materiales de recubrimiento, tales como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partículas necesario en el caso de dispersiones, y por el uso de agentes tensoactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes de humectación, agentes emulsificantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar por la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser producida por la inclusión de agentes que retardan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable retardar la absorción del fármaco de inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material amorfo o cristalino que tiene poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco entonces depende de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrado por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo de aceite.

Las formas de depósito inyectables se producen por medio de la formación de matrices microencapsuladas de los compuestos objeto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación del fármaco con el polímero, y la naturaleza del polímero particular empleado, la velocidad de liberación del fármaco se puede controlar. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli (ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

Las preparaciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, tópica, o por vía rectal. Por supuesto, están administradas mediante las formas apropiadas para cada ruta de administración. Por ejemplo, se administran en forma de comprimidos o cápsula, mediante inyección, inhalación, loción ocular, ungüento, supositorio, etc., la administración mediante inyección, infusión o inhalación; tópica por medio de loción o ungüento; y rectal mediante supositorios. Se prefiere la administración oral y/o IV.

Las frases "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral" como se utiliza en este documento significa modos de administración diferentes de administración enteral y tópica, por lo general mediante inyección, e incluye, sin limitación, inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal e infusión.

Las frases "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica" y "administrado periféricamente" como se utiliza en este documento significa la administración de un compuesto, fármaco u otro material diferente de directamente en el sistema nervioso central, de tal manera que entra en el sistema del paciente y, por lo tanto, está sujeto al metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, la administración subcutánea.

Estos compuestos se pueden administrar a humanos y otros animales para terapia por cualquier ruta de administración apropiada, incluyendo por vía oral, nasal, como por medio de, por ejemplo, un aerosol, por vía rectal, intravaginal, parenteral, intracisternal y tópica, como por medio de polvos, ungüentos o gotas, incluyendo por vía bucal y sublingual.

Independientemente de la ruta de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que se pueden utilizar en una forma hidratada apropiada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

Los niveles de dosificación actual de los ingrediente activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar con el fin de obtener una cantidad del ingrediente activo que es efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, composición, y modo de administración, sin ser tóxico 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 de estos, la ruta de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto particular que se emplea, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, sexo, peso, condición, salud general e historia médica previa del paciente que se trata, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Un médico o veterinario que tiene habilidad normal en la técnica puede prescribir y determinar fácilmente la cantidad efectiva de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario puede comenzar con dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica a niveles inferiores que los requeridos con el fin de lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

En general, una dosis diaria apropiada de un compuesto de la invención será aquella cantidad del compuesto que es la dosis más baja efectiva para producir un efecto terapéutico. Tal dosis efectiva dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente. Generalmente, dosis intravenosas y subcutáneas de los compuestos de esta invención para un paciente, cuando se utiliza para los efectos analgésicos indicados, variará de aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, más preferiblemente de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 mg por kg por día, y aún más preferiblemente de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 100 mg por kg por día. Una cantidad efectiva es la cantidad que trata una infección bacteriana.

Si se desea, la dosis diaria efectiva del compuesto activo se puede administrar como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más sub-dosis administradas por separado en intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en forma de dosificaciones por unidad.

Aunque es posible que un compuesto de la presente invención sea administrado solo, es preferible administrar el compuesto como una composición farmacéutica.

Procedimiento Sintético

Los compuestos de la presente invención se preparan a partir de compuestos comúnmente disponibles utilizando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo una cualquiera o más de las siguientes condiciones sin limitación:

Dentro del alcance de este texto, solo un grupo fácilmente removible que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se denomina un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otra manera. La protección de los grupos funcionales por tales grupos protectores, los grupos protectores en sí mismos, y sus reacciones de escisión se describen por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tales como *por ejemplo*, 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, en "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se puedan eliminar fácilmente (*i.e.*, sin la aparición de reacciones secundarias indeseadas), por ejemplo por medio de solvolisis, reducción, fotólisis o alternativamente bajo condiciones fisiológicas (*por ejemplo*, mediante escisión enzimática).

Las sales de compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo de formación de sal se pueden preparar de una manera conocida per se. Por ejemplo, se pueden formar las sales de los compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con compuestos de metales, tales como sales de metales alcalinos de apropiados ácidos carboxílicos orgánicos, *por ejemplo*, la sal de sodio del ácido 2-etilhexanoico, con compuestos de metales alcalinotérreos o metales alcalinos orgánicos, tales como los correspondientes hidróxidos, carbonatos o carbonatos de hidrógeno, tales como sodio o hidróxido de potasio, carbonato o carbonato de hidrógeno, con los correspondientes compuestos de calcio o con amoníaco o una amina orgánica apropiada, cantidades estequiométricas o solo un pequeño exceso del agente formador de sal que se utiliza preferiblemente. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen de manera habitual, *por ejemplo*, mediante el tratamiento de los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico apropiado. Las sales internas de los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos y básicos formadores de sales, *por ejemplo*, un grupo carboxi libre y un grupo amino libre, se pueden formar, *por ejemplo*, mediante la neutralización de sales, tales como sales de adición de ácido, hasta el punto isoelectrónico, *por ejemplo*, con bases débiles, o mediante el tratamiento con intercambiadores iónicos.

Las sales se pueden convertir de modo habitual en los compuestos libres; las sales de metal y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante el tratamiento con apropiados ácidos, y sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante el tratamiento con un agente básico apropiado.

Las mezclas de isómeros obtenibles de acuerdo con la invención se pueden separar de una manera conocida per se en los isómeros individuales; los diastereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, por medio de la repartición entre mezclas de solventes polifásicas, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre sílica gel o mediante, *por ejemplo*, cromatografía líquida de presión media sobre una columna de fase reversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, por medio de la formación de sales con reactivos formadores de sal ópticamente puros y la separación de la mezcla de diastereoisómeros que se obtienen de este modo, por ejemplo por medio de cristalización fraccional, o por cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los productos finales e intermedios se puede trabajar y/o purificar de acuerdo con métodos estándar, *por ejemplo*, utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-) cristalización, y similares.

10 Condiciones generales del proceso

Lo siguiente en general aplica a todos los procesos mencionados a lo largo de esta divulgación.

Las etapas del proceso para sintetizar los compuestos de la invención se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción que se conocen per se, incluyendo los mencionados específicamente, en ausencia o, habitualmente, en la presencia de solventes o diluentes, incluyendo, por ejemplo, solventes o diluentes que son inertes hacia los reactivos utilizados y disolverlos, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralización, por ejemplo intercambiadores iónicos, tales como intercambiadores catiónicos, *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 rango de temperatura de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 190°C, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente -80°C a aproximadamente 150°C, por ejemplo de -80 a -60°C, a temperatura ambiente, de -20 a 40°C o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando 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 forman se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquiera de las mezclas deseadas de isómeros, por ejemplo racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo de forma análoga a los métodos descritos en Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005.

Los solventes de los cuales se pueden seleccionar, los solventes que son apropiados para cualquier reacción particular, incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alquilo inferior-alcanoatos inferiores, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2- propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas, tales como dimetilformamida o dimetil acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o N- metilpirrolidin- 2- ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, cíclico, hidrocarburos lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, o mezclas de los solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique de otra manera en la descripción de los procesos. Tales mezclas de solventes también se pueden utilizar en el tratamiento, por ejemplo por cromatografía o partición.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o sus cristales, por ejemplo, pueden incluir el solvente utilizado para la cristalización. Pueden estar presentes las diferentes formas cristalinas.

La invención se refiere también a aquellas formas del proceso en las cuales un compuesto que se obtiene como un intermedio en cualquier etapa del proceso se utiliza como material inicial y las etapas remanentes del proceso se realizan, o en el cual se forma un material inicial 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 un compuesto que se obtiene por el proceso de acuerdo con la invención se produce bajo las condiciones del proceso y adicionalmente se procesa in situ.

Profármacos

Esta invención también abarca las composiciones farmacéuticas que contienen, y los métodos para tratar infecciones bacterianas a través de la administración, de profármacos de compuestos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. Por ejemplo, los compuestos de la invención que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílico libres se pueden convertir en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en donde un residuo de aminoácido, o una cadena de polipéptido de dos o más (*por ejemplo*, dos, tres o cuatro) residuos de

aminoácidos se unen covalentemente a través un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de los compuestos de la invención. Los residuos de aminoácidos incluyen pero no se limitan a los 20 aminoácidos de origen natural designados comúnmente por tres símbolos de letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. También se abarcan los tipos de profármacos adicionales. Por ejemplo, se pueden derivatizar los grupos carboxilo libres como amidas o ésteres de alquilo. Los grupos hidroxilo libres se pueden derivatizar utilizando grupos incluyendo pero no limitando a hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos, y fosforiloximetiloxycarbonilos, como se indica en Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115. Los profármacos de carbamato de grupos hidroxilo y amino también se incluyen, ya que son profármacos de carbonato, sulfonato ésteres y sulfato ésteres de grupos hidroxilo. La derivatización de los grupos hidroxilo como éteres (aciloxi)metil y (aciloxi)etil en donde el grupo acilo puede ser un alquil éster, opcionalmente sustituido con los grupos, que incluyen, pero no se limitan a éter, amina y función del ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se describe anteriormente, también se abarcan. Los profármacos de este tipo se describen en J. Med. Chem. 1996, 39, 10. Las aminas libres también se pueden derivatizar como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todas estas fracciones de profármaco pueden incorporar los grupos que incluyen, pero no se limitan a, éter, amina y funciones del ácido carboxílico.

Cualquier referencia a un compuesto de la presente invención, por consiguiente se debe entender como refiriéndose también a los correspondientes pro-fármacos del compuesto de la presente invención, según 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 es o no un compuesto de la invención, para el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto.

Por el término "combinación" se entiende ya sea una combinación fija en una forma de dosificación unitaria, o un kit de partes para la administración combinada dónde un compuesto de la presente invención y un socio de combinación se puede administrar independientemente en el mismo momento o por separado dentro de los intervalos de tiempo que especialmente permiten que los socios de combinación muestran un efecto cooperativo, *por ejemplo*, efecto, sinergista, o cualquier combinación de estos.

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 es bactericida o bacteriostático, *i.e.*, capaz de matar o inhibir el crecimiento de células bacterianas. Los agentes antibacterianos incluyen agentes antibióticos, biocidas, antimicrobianos, y bacteriostáticos. Los tipos de antibióticos conocidos incluyen, *por ejemplo*, inhibidores de la síntesis de pared celular, inhibidores de la membrana celular, inhibidores de la síntesis de la proteína y los inhibidores que se unen o afectan la síntesis del ADN o ARN. Numerosos agentes antibióticos apropiados para utilizar en el tratamiento de trastornos y enfermedades relacionados con las bacterias, se conocen y revelan, *por ejemplo* en The Physician's Desk Reference (PDR), Medical Economics Company (Montvale, N.J.), (53.sup.rd Ed.), 1999; Mayo Medical Center Formulary, Unabridged Version, Mayo Clinic (Rochester, Minn.), 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/5amcg/amcg.html>; Introduction on the Use of the Antibiotics Guideline, of Specific Antibiotic Classes, Thomas Jefferson University, http://jeffline.tju.edu/CWIS/OAC/antibiotics_guide/intro.html; y las referencias citadas en los mismos.

Los ejemplos de antibióticos para utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, quinolonas, macrólidos, glicopéptidos, oxazolidinona, β -lactamas (incluyendo amoxicilina, ampicilina, bacampicilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, meticilina, mezlocilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, pivampicilina, pivmecilinaam, ticarcilina, sulbactam, tazobactam, clavulanato), cefalosporinas (cefaclor, cefadroxil, cefamandol, cefazolina, cefdinir, cefditoreno, cefepima, cefixima, cefonicid, cefoperazona, cefotaxima, cefotetán, cefoxitina, cefpodoxima, cefprozil, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefalexina, cefalotina, cefaprina, cefradina), aminoglicósidos (incluyendo gentamicina, estreptomina, amikacina, canamicina, viomicina, capreomicina), etionamida, protionamida, cicloserina, dapsona, clofazimina, tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, minociclina, demeclociclina), oxazolidinonas (linezolid, eperezolida), metronidazol, rifabutina, isoniazonida, etambutol, y combinaciones de estos.

Los ejemplos de agentes anti-virales para utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, zidovudina, lamivudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, abacavir, nevirapina, delavirdina, emtricitabina, efavirenz, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, tenofovir, adefovir, atazanavir, fosamprenavir, hidroxiurea, AL-721, amplígeno, hidroxitolueno butilado; polimannoacetato, castanospermina; contraccan; pharमतex crema, CS-87, penciclovir, famciclovir, aciclovir, citofovir, ganciclovir, dextrán sulfato, D-penicilamina fosfonoformiato trisódico, ácido fusídico, HPA-23, eflornitina, nonoxinol, pentamidina isetonato, péptido T, fenitoína, isoniácida, ribavirina, rifabutina, ansamicina, trimetrexato, SK-818, suramina, UA001, enfuvirtida,

péptidos derivados de gp41, anticuerpos para CD4, CD4 soluble, moléculas que contienen CD4, CD4-IgG2, y combinaciones de estos.

5 Ejemplos adicionales de los agentes que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, secuestrantes de radicales libres, ácido ascórbico, Vitamina C, agentes anti-cáncer, agentes quimioterapéuticos, fármacos anti-inflamatorios no-esteroidales, fármacos anti-inflamatorios esteroideos, fármacos anti-fúngicos, agentes de desintoxicación, analgésicos, broncodilatadores, fármacos para el tratamiento de agente anti- cuerpo monoclonal isquemia vascular, minoxidil para aplicación tópica para el crecimiento del cabello, diuréticos, inmunosupresores, linfoquinas, interferón α - y- β - y combinaciones de estos.

10 El compuesto de la invención y cualquier agente adicional se pueden formular en formas de dosificación separadas. Por otro lado, para disminuir el número de formas de dosificación administradas a un paciente, el compuesto de la invención y cualquier agente adicional se pueden formular juntos en cualquier combinación. Por ejemplo, el compuesto inhibidor de la invención se puede formular en una forma de dosificación y el agente adicional se puede formular junto en otra forma de dosificación. Cualquiera de las formas de dosificación separadas se puede administrar al mismo tiempo o en momentos diferentes.

15 Alternativamente, una composición de esta invención comprende un agente adicional como se describe en este documento. Cada componente puede estar presente en composiciones individuales, composiciones de combinación, o en una composición sola.

Ejemplos de la Invención

20 La invención además se ilustra mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes adicionales. 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 habilidad de la técnica.

Métodos de síntesis general

25 Todos los materiales iniciales, unidades estructurales, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes, y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención están disponibles ya sea comercialmente o pueden ser producidos por medio de métodos de síntesis orgánica conocidos por el experto en la técnica (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden ser producidos por medio de métodos de síntesis orgánica conocidos por el experto en la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos.

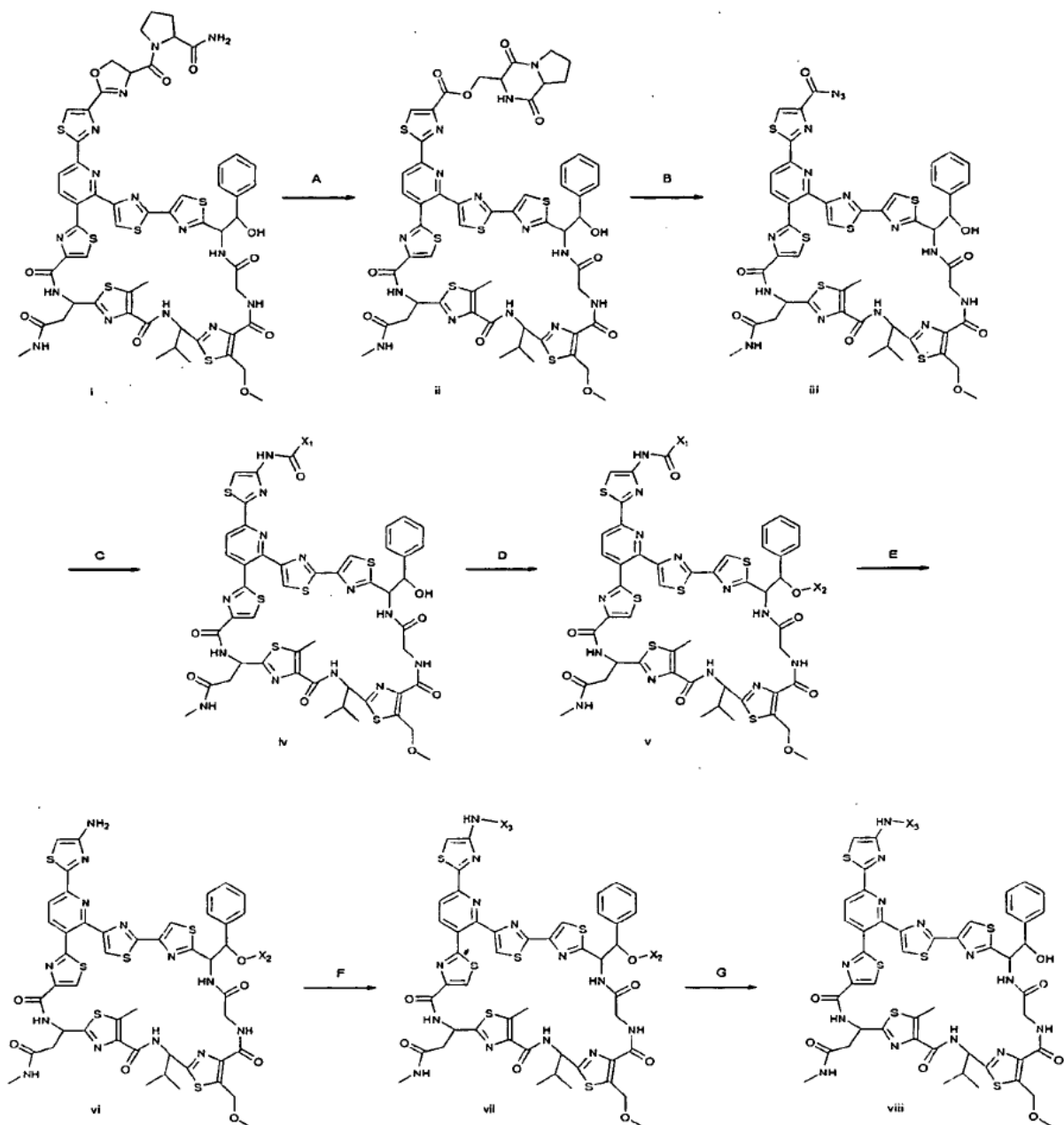
30 EJEMPLOS

Definiciones

	AcOH	ácido acético
	ac	acuoso
	Boc	<i>tert</i> - butoxycarbonilo
35	DMF	<i>N, N</i> - dimetilformamida
	DCC	<i>N, N</i> - dicitlohexilcarbodiimida
	DCE	dicloroetano
	DCM	diclorometano
	DMAP	4- dimetilaminopiridina
40	DMSO	dimetilsulfóxido
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol

	eq	equivalentes
	LC	cromatografía líquida
	LCMS	cromatografía líquida espectrometría de masas
	MeOH	metanol
5	MHz	megahercio
	PS	poliestireno
	RT	temperatura ambiente
	Rt	tiempo de retención
	s	sólido
10	sat.	saturado
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	h	horas
15	min	minutos
	m/z	masa para carga
	MS	espectrometría de masas
	HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
	NMR	resonancia magnética nuclear
20	Métodos analíticos	
	NMR: los espectros de protones se registraron en un espectrómetro Bruker 400 MHz ultrashield. Los desplazamientos químicos se informan en relación con el metanol (δ 3.31), dimetil sulfóxido (δ 2.50), o cloroformo (δ 7.26).	
25	LCMS: los compuestos se analizan en una columna Inertsil ODS-3 (C18, 50 x 4.6 mm, 3 μ m) con una elución en gradiente de 2 min (25% acetonitrilo/H ₂ O/formiato de amonio 5 mM) y una velocidad de flujo de 4 ml/min.	
	La purificación HPLC utiliza una columna C8 o C18 (30 x 100mm, 5 μ m, marca: Sunfire o XTerra) y se lleva a cabo de acuerdo con dos métodos. Método 1 consiste de TFA al 0-1% en 10%-95% de ACN en H ₂ O. Método 2 consiste de NH ₄ OH 10 mM en 40%-95% de ACN en H ₂ O.	
30	El análisis LC utiliza una columna C18 marca Atlantis (150 mm) con elución en gradiente (0-95% acetonitrilo en agua +TFA al 0-1%).	

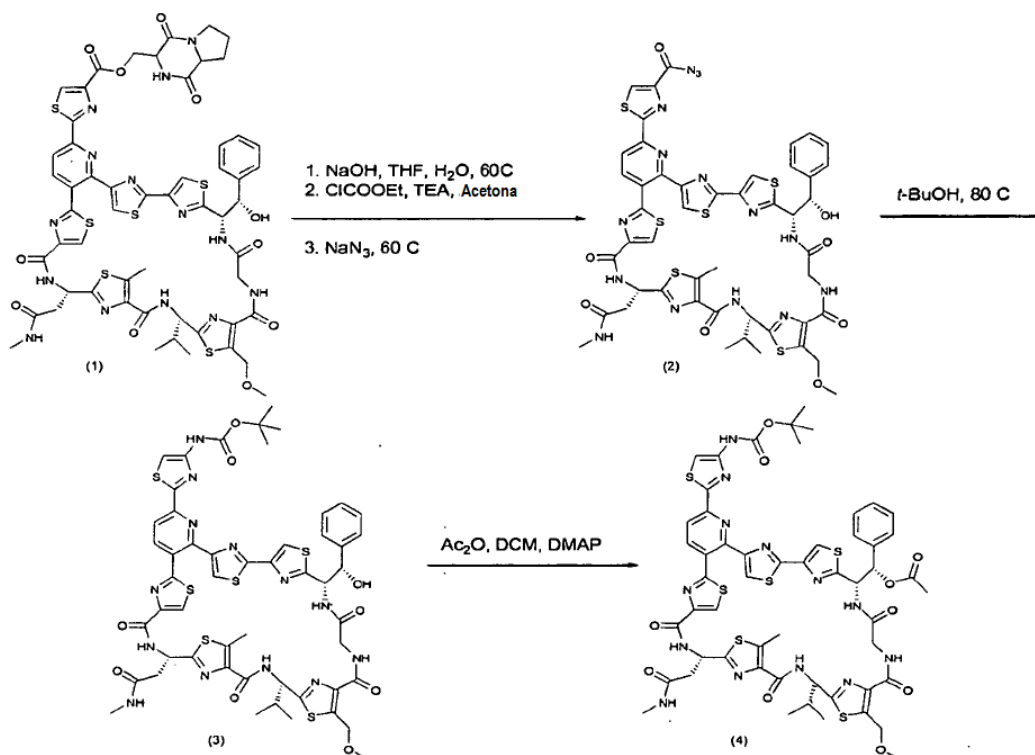
Esquema General 1:



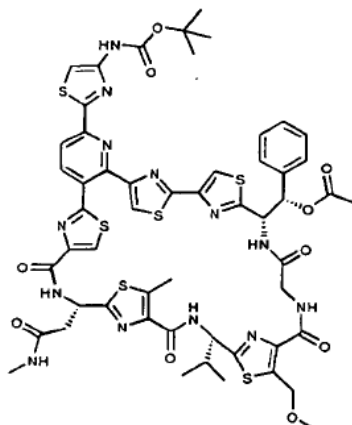
El compuesto de fórmula general (i) se puede preparar vía métodos sintéticos bien conocidos por los expertos en la técnica, o aislados alternativamente de un caldo de fermentación. Véase, por ejemplo, U.S. Patent 5,202,241, que se incorpora en este documento en su totalidad. El compuesto de fórmula estructural general (ii) se puede preparar mediante el proceso A, por medio del reordenamiento mediado por una base o ácido del compuesto (i) en la presencia de agua y un ácido o una base apropiados. El compuesto de fórmula general (iii) se puede preparar en el proceso B de (ii) directamente vía reacción con azida o alternativamente a través de un proceso multi etapa que incluye la eliminación de la función éster a través de la hidrólisis con un ácido o una base apropiados, la activación de la fracción del ácido carboxílico utilizando un apropiado agente de activación, y la reacción con un reactivo apropiado tal como azida. Las azidas representadas por la fórmula (iii) se conocen en la técnica y se sintetizan fácilmente por medio de procedimientos estándar empleados comúnmente en la técnica. El compuesto de 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 apropiado se puede seleccionar por los expertos en la técnica. Los grupos protectores se seleccionan de tal manera que sean apropiados para las transformaciones descritas y se puedan

eliminar siguiendo la síntesis con poca o ninguna pérdida de producción. La introducción y eliminación selectiva de los grupos protectores se explica en Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons (1991). El compuesto de fórmula estructural general (v) se puede preparar mediante la reacción del compuesto (iv) con un reactivo tal como un electrófilo, agente de alquilación, agente de acilación, o grupo protector (X₂) para proveer el compuesto (v). El compuesto de estructura general (vi) se puede preparar mediante la reacción del compuesto (v) con un ácido, base, un nucleófilo, o electrófilo para eliminar el grupo protector (X₁). El compuesto de estructura general (vii) se puede preparar mediante la reacción del compuesto (vi) con un apropiado electrófilo, agente de alquilación, o agente de acilación (X₃). El compuesto de estructura general (viii) se puede preparar mediante la reacción del compuesto (vii) con un ácido, una base, un nucleófilo, o electrófilo para eliminar el grupo protector (X₂). Alternativamente, cualquiera de estas etapas (A-G) se puede llevar a cabo en un orden diferente, o con algunas etapas eliminadas o ligeramente alteradas, lo que es obvio para los expertos en la técnica.

Esquema 2: Preparación del Intermedio Común, Boc-Amina (4):

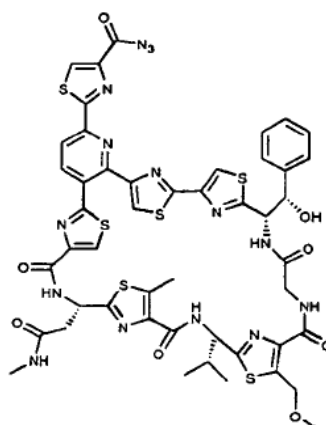


Preparación del Intermedio Común (4):



(4)

Etapas 1-3, Preparación de Acilazida (2):

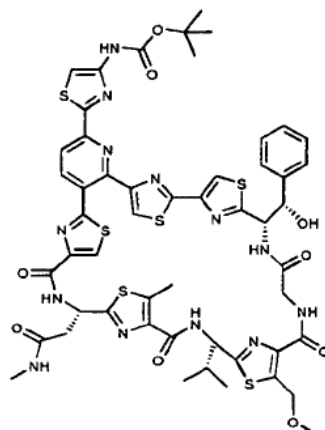


(2)

A una solución del éster (**1**, 1.5 g, 1.16 mmol) en THF (300 mL) se le adicionan 20 mL de H₂O y NaOH (60 mg, 1.50 mmol). La reacción se agita a 60 °C, durante 1.5 h y se controla por TLC (10% de MeOH/DCM) y LCMS. Después de la finalización, la reacción se concentra a sequedad. El sólido de color blanco crema se suspende en tolueno (100 mL) y se concentra a sequedad (repetir 3x), lo que suministra el ácido, un sólido de color blanco crema. El sólido crudo se almacena *in vacuo* (0.1 Torr), durante 12 h. LCMS: R_t = 1.12 min, [M+H]⁺ 1125.

El ácido crudo se suspende en 300 mL de acetona. El matraz se sometió a sonicación y el sólido se raspa hasta de los lados del matraz, durante 15 min. A esta suspensión se le adicionan TEA (2.0 mL, 14.2 mmol) y cloroformato de etilo (2.0 mL, 20.91 mmol). La reacción parece disolverse lentamente. Adicionalmente, se utilizan la sonicación, y la agitación vigorosa para la desintegración de todas las partículas. Después de 1 h, la reacción parece completa vía LCMS y se le adiciona NaN₃ (500 mg, 7.69 mmol). La suspensión (blanca/amarilla en apariencia) se agita, durante 1 h a 60 °C y se controla por LCMS. Se adicionan dos alícuotas más de NaN₃ (500 mg, 7.69 mmol) y la reacción se agita, durante 20 min. La reacción se concentra sobre SiO₂ y se purifica, mediante cromatografía instantánea (columna de SiO₂ 1.5" x 1.5", 3 L de EtOAc). Esto proporciona 920 mg de acil-azida crudo (**2**), un sólido de color blanco. El material crudo se emplea en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LCMS: R_t = 1.55 min, [M+H]⁺ 1150.

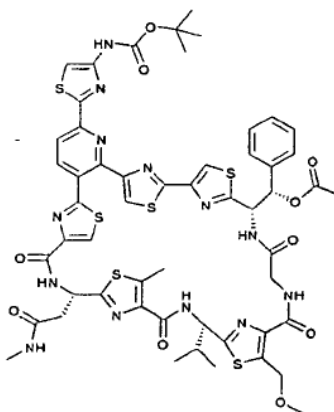
Etapas 4, Preparación de Boc-amina (**3**):



(3)

Una suspensión de acil- azida (**2**, 920 mg) se calienta (80 °C) en *t*- BuOH (100 g). Después de 2 h, tiene lugar la disolución completa y después de 12 h la reacción parece completa por LCMS. La solución se concentra directamente sobre SiO₂ y se somete a cromatografía (elución en gradiente: 50- 70% EtOAc/ hexanos) lo que suministra 600 mg de Boc- amina (**3**), un sólido de color blanco. 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_t = 1.72 min, [M+H]⁺ 1196.

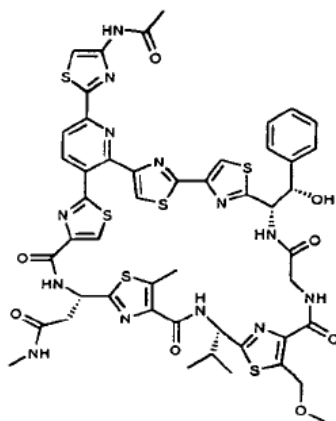
Etapas 5, Preparación de Boc-amina-acetato (**4**):



(4)

A una solución de la Boc- amina (**3**, 540 mg, 0.451 mmol) en DCM (250 mL) se le adicionan anhídrido acético (0.100 mL, 0.979 mmol), piridina (1.0 mL, 12.4 mmol) y DMAP (20 mg, 0.169 mmol). La reacción se agita, durante 3 h, se concentra directamente sobre SiO₂ y se somete a cromatografía (elución en gradiente: 50- 70% EtOAc/ hexanos) lo que provee 465 mg de Boc- amina- acetato (**4**). ¹H NMR (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 min, [M+H]⁺ 1238.

Ejemplo 1, Preparación de Amida (5):

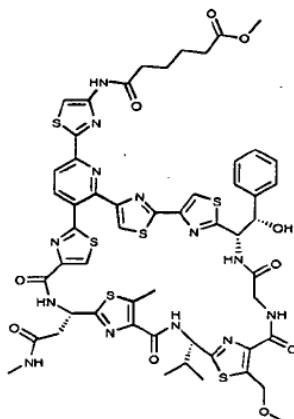


(5)

A una solución de la Boc- amina (3, 10 mg, 0.0083 mmol) en DCM (10 mL), se le adiciona TFA (1 mL, 13.46 mmol). La reacción se agita, durante 30 min y se concentra. La espuma de color amarillo resultante se disuelve en DCM (10 mL) y se concentra (repetir 3 x). La sal de amina cruda se emplea sin ninguna purificación adicional. LCMS: $R_t = 1.33$ min, $[M+H]^+ 1096$.

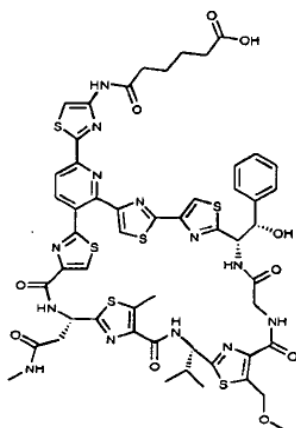
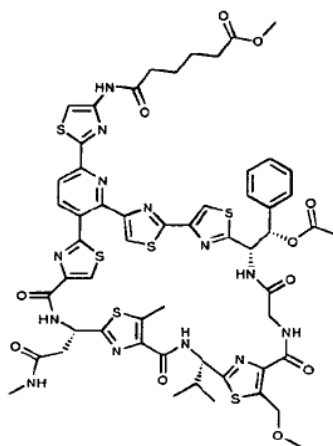
A una solución de la amina (0.0083 mmol) en piridina (1 mL), se le adiciona anhídrido acético (0.100 mL, 0.979 mmol). La solución se agita a RT, durante 10 min y se vierte en una solución ac. saturada de bicarbonato de sodio (100 mL). La mezcla se extrae con EtOAc (3x) y los extractos orgánicos combinados se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y concentran directamente sobre SiO_2 . El producto crudo se purifica, mediante cromatografía instantánea (elución en gradiente: 0- 5% de MeOH/DCM) para proveer 6 mg de amida (5) como un sólido de color blanco. 1H NMR (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: $R_t = 1.35$ min, $[M+H]^+ 1138$.

Ejemplo 2, Preparación de Metil éster (6):



(6)

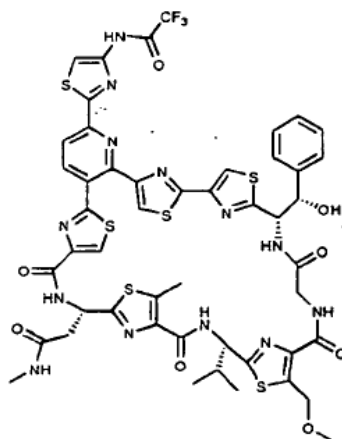
El metiléster (6) se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 1, excepto que se utiliza ácido adípico monometilester cloruro como un agente de acilación. 1H NMR (400 MHz, d_6 - DMSO) δ 11.11 (br s, 1 H), 9.00 (br s, 1 H), 8.68- 8.66 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.44- 8.41 (m, 1 H), 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, $[M+H]^+ 1238$.

Ejemplo 3, Preparación del Ácido (7):**(7)****Etapas 1-2, Preparación de Metilester-acetato (8):****(8)**

- 5 A una solución de Boc- amina- acetato (**4**, 190 mg, 0.153 mmol) en DCM (10 mL), se le adiciona TFA (5 mL, 67.3 mmol). La reacción se agita, durante 30 min y se concentra. La espuma de color amarillo resultante, se disuelve en DCM (10 mL) y se concentra (repetir 3 x). La sal de amina cruda se emplea sin ninguna purificación adicional. LCMS: $R_t = 1.45$ min, $[M+H]^+ 1138$.
- 10 A una solución de la sal amina en piridina (5 mL), se le adiciona ácido adípico monometil éster cloruro (0.200 mL, 1.285 mmol). La solución se agita a RT, durante 10 min y se vierte en una solución ac. saturada de bicarbonato de sodio (100 mL). La mezcla se extrae con EtOAc (3x) y los extractos orgánicos combinados se secan sobre $MgSO_4$, se filtraron, y concentraron directamente sobre SiO_2 . El producto crudo se purificó, mediante cromatografía instantánea (elución en gradiente: 50- 80% EtOAc/ hexanos) lo que suministra 170 mg de éster- acetato (**8**). LCMS: $R_t = 1.58$ min, $[M+H]^+ 1280$.
- 15 Etapa 3, Preparación del Ácido (**7**):
- A una solución del metilester- acetato (**8**, 170 mg, 0.133 mmol) en MeOH (100 mL), se le adicionan H_2O (5 mL) y NaOH (100 mg, 2.5 mmol). La solución se calienta a 50 °C, se agita durante 2 h, y se concentra sobre SiO_2 . La cromatografía instantánea (elución en gradiente: 0- 5% de MeOH/DCM) provee 95 mg del compuesto base, un sólido de color marrón claro. 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-
- 20

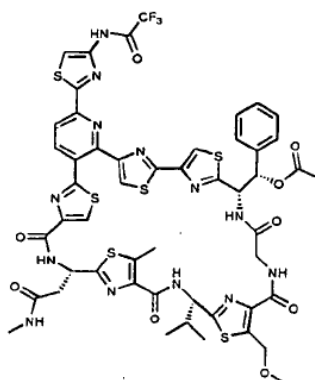
7.38 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.29- 7.17 (m, 6 H), 6.13 (br s, 1 H), 5.33- 5.17 (m, 3 H), 5.03 (d, 1 H), 4.98 (s, 3 H), 4.32 (dd, 1 H), 3.83- 3.76 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.74- 2.68 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.47 (d, 3 H), 2.40 (t, 2 H), 2.23 (t, 2 H), 2.19- 2.14 (m, 1 H), 1.66- 1.52 (m, 4 H), 1.34- 1.29 (m, 1 H), 0.87 (d, 3 H), 0.74 (d, 3 H) . LCMS: $R_t = 1.24$ min, $[M+H]^+ 1224$.

5 **Ejemplo 4, Preparación de Trifluoroacetato (9):**



(9)

Etapas 1-2, Preparación del Acetato (10):



(10)

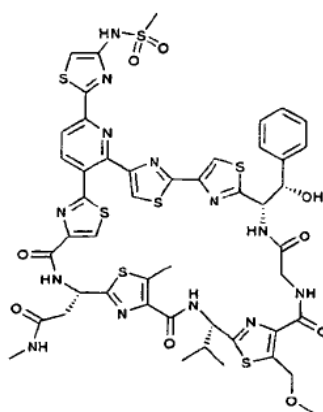
10 A una solución de Boc- amina- acetato (4, 400 mg, 0.323 mmol) en DCM (25 mL), se le adiciona TFA (5 mL, 67.3 mmol). La reacción se agita, durante 30 min y se concentra. La espuma de color amarillo resultante se disuelve en DCM (10 mL) y se concentra (repetir 3 x). La sal de amina cruda se emplea sin ninguna purificación adicional. LCMS: $R_t = 1.45$ min, $[M+H]^+ 1138.0$.

15 A una solución de la amina (0.323 mmol) en piridina (5 mL), se le adiciona metanosulfonilcloruro (0.050 mL, 0.646 mmol). La solución se agita, durante 30 min y se vierte en una solución ac. saturada de bicarbonato de sodio (100 mL). La mezcla se extrae con EtOAc (3x) y los extractos orgánicos combinados se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y concentran directamente sobre SiO_2 . El producto crudo se purifica, mediante cromatografía instantánea (elución en gradiente: 50- 80% de EtOAc/ hexanos) que proporciona 330 mg de acetato (10). LCMS: $R_t = 1.67$ min, $[M+H]^+ 1234.0$.

Etapas 3, Preparación de Trifluoroacetato (9):

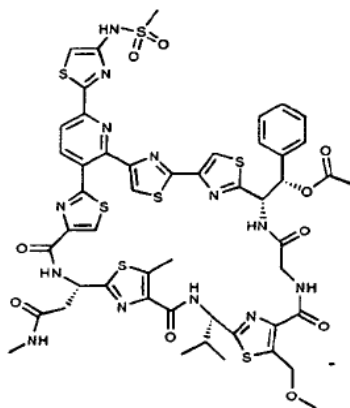
A una solución del acetato (**10**, 200 mg, 0.162 mmol) en MeOH (50 mL), se le adiciona K_2CO_3 (50 mg, 0.362 mmol). La reacción se agita, durante 10 min y se concentra. El sólido se suspende en EtOAc y se vierte en una solución ac. saturada de bicarbonato de sodio (100 mL). La mezcla se extrae con EtOAc (3x) y los extractos orgánicos combinados se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y concentran directamente sobre SiO_2 . El producto crudo se purifica, mediante HPLC (método 1) lo que suministra 55 mg de acetato (**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, 3H), 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.

Ejemplo 5, Preparación de Sulfonamida (11):



(11)

Etapas 1-2, Preparación de Acetato (**12**):



(12)

A una solución de Boc- amina- acetato (**4**, 100 mg, 0.081 mmol) en DCM (25 mL), se le adiciona TFA (5 mL, 67.3 mmol). La reacción se agita, durante 30 min y se concentra. La espuma de color amarillo resultante se disuelve en DCM (10 mL) y se concentra (repetir 3 x). La sal de amina cruda se disuelve en EtOAc y se vierte en una solución ac. saturada de bicarbonato de sodio (100 mL). La mezcla se extrae con EtOAc (3x) y los extractos orgánicos combinados se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y concentran. La amina a base libre cruda se emplea sin ninguna purificación adicional. LCMS: R_t = 1.45min, $[M+H]^+$ 1138.

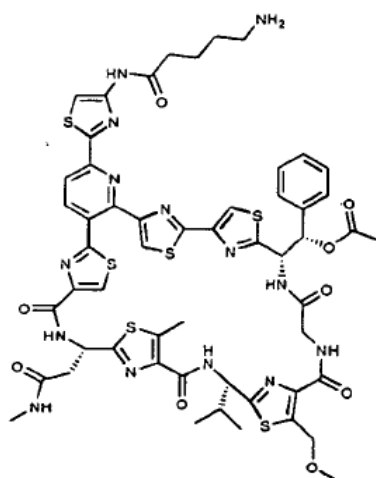
A una solución de la amina (0.081 mmol) en piridina (5 mL), se le adiciona metanosulfonilcloruro (0.050 mL, 0.646 mmol). La solución se agita, durante 30 min y se vierte en una solución ac. saturada de bicarbonato de sodio (100 mL). La mezcla se extrae con EtOAc (3x) y los extractos orgánicos combinados se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y

concentran directamente sobre SiO₂. El acetato crudo (**12**) se emplea en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LCMS: R_t = 1.42 min, [M+H]⁺1216.

Etapas 3, Preparación de Sulfonamida (**11**):

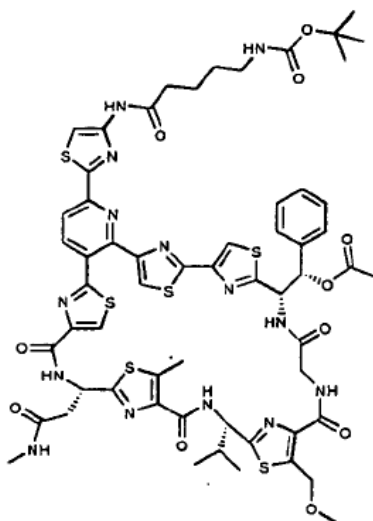
5 A una solución de la sulfonamida (**12**) en MeOH (10 mL), se le adiciona K₂CO₃ (50 mg, 0.362 mmol). La reacción se agita 5 min, se concentra, y se purifica, mediante HPLC (método 2) para proveer 15 mg de sulfonamida 11. ¹H NMR (400 MHz, d₆- DMSO) δ 10.62 (br s, 1 H), 9.00 (br d, 1 H), 8.68- 8.66 (m, 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, [M+H]⁺1174.

Ejemplo 6, Preparación de Amina (13):



(13)

Etapas 1-2, Preparación de Boc-amina (**14**):



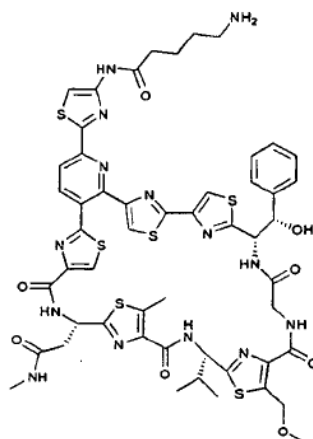
(14)

La preparación de **Boc- amina (14)** se lleva a cabo de acuerdo con el método descrito en el **ejemplo 3**, excepto que el cloruro de acilo del ácido 5- (*tert*-butoxicarbonilamino)- valerico se utiliza como un agente de acilación. LCMS: $R_t = 1.66$ min, $[M+2H]^+ 1338$.

Etapa 3, Preparación de Amina (13):

- 5 A una solución de Boc- amina (**14**, 150 mg, 0.112 mmol) en DCM (5 mL), se le adiciona TFA (2mL, 26.9 mmol). La solución se agita, durante 30 min y se concentra directamente sobre SiO_2 . La cromatografía instantánea (elución en gradiente: 0- 10% de MeOH/DCM, a continuación 100% DCM, a continuación 0- 10% de MeOH/DCM con 0.1% de AcOH) suministra 90 mg de amina **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, 1H), 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, 1H), 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: $R_t = 1.06$ min, $[M+2H]^+ 1238$.

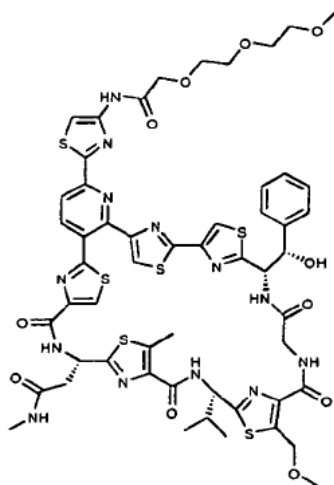
Ejemplo 7, Preparación de Amina (15):



(15)

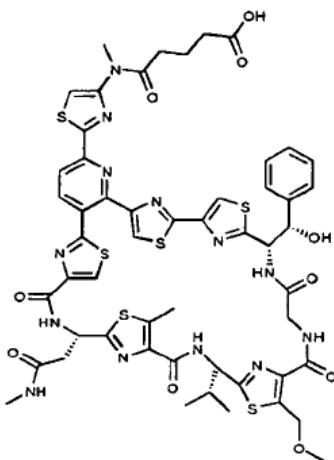
- 15 Boc- amina (**14**) se prepara como se describe en el **ejemplo 6**. A continuación, el grupo protector acetato se elimina de acuerdo con los procedimientos descritos en el **ejemplo 4**. El grupo protector boc se elimina de acuerdo con los procedimientos descritos en el **ejemplo 6**. La purificación HPLC (método 1) suministra la amina (**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, 2H), 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, 3H), 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, $[M+2H]^+ 1196$.

Ejemplo 8, Preparación de Amida (16):



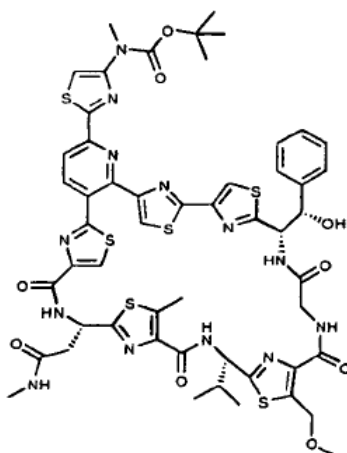
La amida (**16**) se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el **ejemplo 3**. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.69 (s, 1 H), 9.00 (br d, 1 H), 8.68- 8.66 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.45- 8.41 (m, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.39- 7.21 (m, 7 H), 6.03 (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.

Ejemplo 9, Preparación del Ácido (**17**).



(**17**)

10 Etapa 1: Preparación de la Amida (**18**).



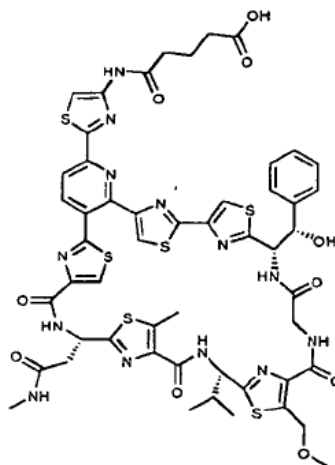
(18)

A una solución de Boc- amina- acetato (3, 200 mg, 0.167 mmol) en DMF (5 mL), se le adicionan Cs_2CO_3 (100 mg, 0.309 mmol) y yodometano (0.100 mL, 1.61 mmol, neutralizado con Al_2O_3). La solución se agita, durante 2 h, se concentra, y se emplea en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LCMS: $R_t = 1.85$, $[\text{M}+\text{H}]^+ 1210$.

5 Etapas 2-4: Preparación del Ácido (17).

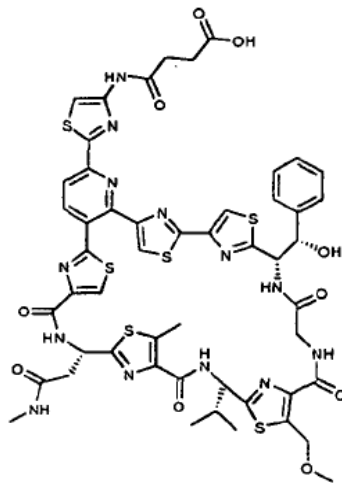
El ácido (17) se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el **ejemplo 3**. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.01 (br d, 1 H), 8.69- 8.66 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.45- 8.41 (m, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 7.92 (br s, 1 H), 7.39- 7.20 (m, 8 H), 5.31- 5.18 (m, 3 H), 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, 2H), 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).

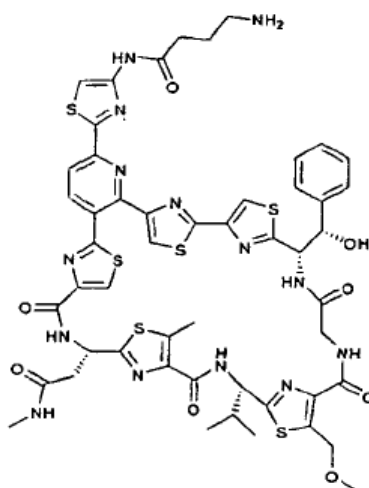


(19)

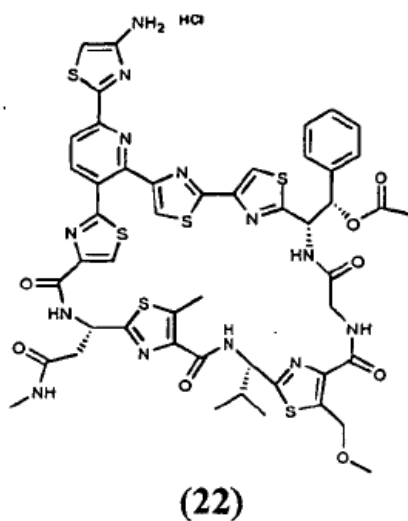
El ácido (19) se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el **ejemplo 3**. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.22 (s, 1H), 9.27 (d, 1 H), 8.65- 8.69 (m, 2 H), 8.58 (s, 1 H), 8.42- 8.45 (m, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.19- 7.46 (m, 8 H), 6.42 (br s, 1 H), 5.18- 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)**

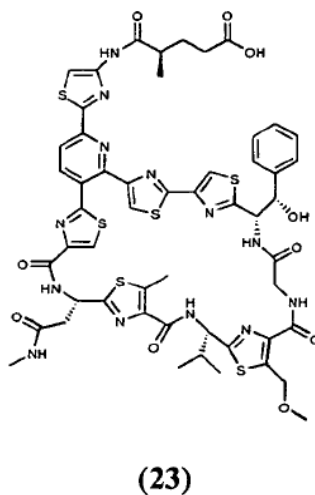
El ácido **(20)** se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el **ejemplo 3**. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.18 (s, 1 H), 9.00 (d, 1 H), 8.67 (d, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.42 (d, 2 H), 8.24 (s, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.22- 7.38 (m, 8 H), 5.18- 5.31 (m, 3 H), 5.00 (d, 1 H), 4.97 (s, 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). LCMS: R_t = 1.22 min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1196.

Ejemplo 12, Preparación de la Amina (21).**(21)**

La amina **(21)** se prepara de acuerdo con los procedimientos en el **ejemplo 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_t = 0.86, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1181.

Ejemplo 13, Preparación del ácido clorhídrico Aminotiazol (22).

El ácido clorhídrico se burbujea a través de una solución de amina Boc protegida (4, 1.4 g, 1.1 mmol) en DCM (20 mL), durante treinta min. A continuación, la mezcla de reacción se tapa herméticamente y se agita durante treinta minutos después de lo cual, la mezcla de reacción se burbujea con nitrógeno. La mezcla pierde su apariencia como gel. Se le adiciona DCM (5 mL), a la solución, y se burbujea gas de HCl a través de esta por otros 20 min, seguido por nitrógeno, durante 30 min. Se obtiene el producto crudo (1.32 g) después de la concentración como un sólido de color naranja brillante, y se emplea en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LCMS: $R_t = 1.5$ min, $[M+H]^+ 1138$.

Ejemplo 14, Preparación del Ácido (23):

Etapla 1, Reacciones de acoplamiento utilizando *N*-Ciclohexilcarbodiimida, *N'*-metil poliestireno.

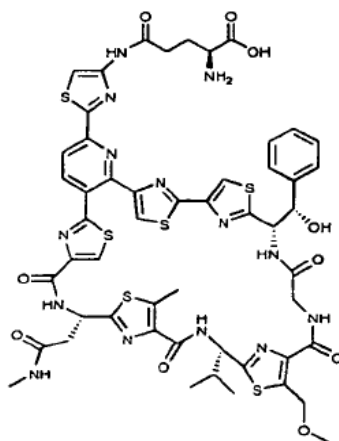
A una solución de aminotiazol ácido clorhídrico (**22**, 348 mg, 1 eq) en DCM (20 mL) y piridina (0.5 mL), se le adicionan ácido *R*- (-)- 4- metilglutárico 1- monometil éster (72.0mL, 0.45 mmol, 2 eq) y *N*- ciclohexilcarbodiimida, *N'*- metil poliestireno (348 mg, 0.90 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agita, durante 4 h, a continuación la solución se filtra a través de Celite y se concentra.

Etapla 2, Desprotección de acetato y saponificación a ácido.

El concentrado se disuelve en THF (5.0 mL), MeOH (5.0 mL), y agua (2.0 mL). A esta solución se le adiciona LiOH 4M (0.34 mL, 3.96 mmol). Se adiciona Cloruro de amonio (sat. ac), para neutralizar el exceso de LiOH, y la solución

se concentra sobre sílica. El residuo crudo en primer lugar se somete a cromatografía con MeOH al 10% en DCM (isocrático). Una segunda cromatografía (elución en gradiente: 0-MeOH al 10%/DCM) produce el producto **23**. HRMS $[M+H]^+$ 1224.2688. - R_t LC = 14.85 min.

Ejemplo 15, Preparación del Amino-ácido (24):



(24)

5

Etapas 1:

Las condiciones para el acoplamiento de la amida para **24** son iguales que las del **ejemplo 14**, etapa 1 con Boc-ácido (L) glutámico t-butil éster (27.3 mg, 0.09 mmol).

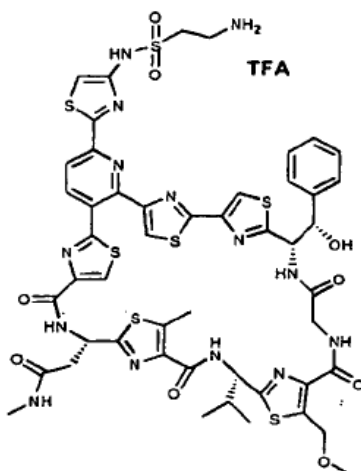
Etapas 2:

- 10 El procedimiento en el **ejemplo 5**, se utiliza para eliminar el grupo protector acetato. La cromatografía instantánea (50-80% de acetato de etilo/hexanos) produce 239 mg del sólido de color amarillo.

Etapas 3: Desprotección de grupos Boc y t-butilo.

- 15 El material se disuelve en DCM (50 mL) y gas de HCl se burbujea a través de la solución, durante 10 min. A continuación, la solución se burbujea con nitrógeno para eliminar un exceso ácido. La purificación vía HPLC produce **24** (9 mg). LCMS: R_t = 0.99 min, $[M+2H]^+$ 1226

Ejemplo 16, Preparación de Sulfonamida (25):



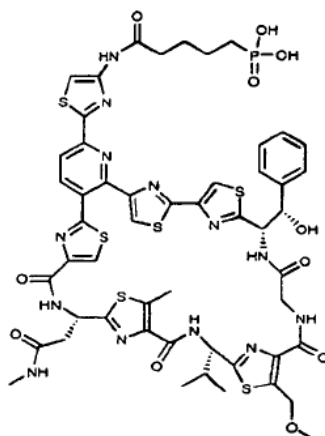
(25)

Etapa 1:

5 A una solución de la aminotiazol sal clorhidrato (**22**, 1.0 g, 0.85 mmol) en piridina (30 mL), se le adiciona 2-ftalimidoetanosulfonil cloruro (700 mg, 2.6 mmol). La reacción se agita, durante 2 h. Se adiciona más sulfonil cloruro (236 mg, 1.3 mmol). Después de agitar 30 min la mezcla se concentra sobre silica gel y se purifica vía cromatografía instantánea (elución en gradiente: 50-100% de EtOAc/hexanos) que suministra el producto (500 mg).

Etapa 2: Desprotección de Ftalimida amina.

10 A una solución de la sulfonamida en MeOH (30 mL), se le adiciona hidrato de hidrazina (0.5 mL). La reacción se agita, durante 1 h y la mezcla se concentra sobre silica gel y primero se purifica vía cromatografía instantánea (elución en gradiente: 0-10% de MeOH/DCM a continuación 1% de NH₄OH + 10% de MeOH/DCM). Una segunda purificación se lleva a cabo con una columna C18 Biotage (elución en gradiente: 10-70% de CH₃CN/H₂O con 0.01% de TFA) suministrando la sal TFA (10.4 mg) como un sólido de color blanco. HRMS: 1203.1965, R_t LC = 12.33 min.

Ejemplo 17, Preparación de Ácido fosfórico (26):

(26)

15 Etapa 1:

La síntesis de amida del compuesto **26** se lleva a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente utilizando ácido dietilfosfonopentanoico (0.2 mL) y PS-DCC.

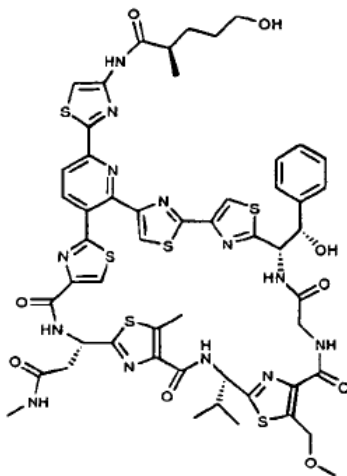
Etapla 2: Desprotección del Ácido fosfórico.

- 5 A una solución enfriada del éster fosfórico (275 mg, 0.21 mmol) en DCM (50 mL) a 0°C se le adiciona TMSBr (1mL, >100eq). La mezcla se agita, durante 1 h, a continuación se calienta a RT. Se adiciona TMSBr (2 mL, >100eq), y la solución se agita a RT, durante 1 h. La mezcla se concentra a sequedad, y el ácido fosfórico crudo se aplica sin ninguna purificación adicional.

Etapla 3:

- 10 La eliminación del acetato se lleva a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente. La purificación se lleva a cabo sobre una columna biotage C18. Se realizan dos purificaciones (elución en gradiente: 20-80 % acetonitrilo/agua con 0.1 % de TFA; segunda columna 20-80 % de acetonitrilo/agua con 0.1 %) para proveer el producto **26**. HRMS: m/z = 630.6124, R_t LC = 13.24 min.

Ejemplo 18, Preparación del Alcohol (27):



(27)

- 15 A una solución a 0 °C del ácido **23** (1.0 g, 0.82 mmol) en THF (20 mL), se le adiciona Et^3N (0.11 mL, 0.82 mmol) seguido por etilcloroformiato (0.08mL, 0.89 mmol). La mezcla se agita, durante 30 min, a continuación se calienta a RT y se agita durante otros 30 min. La sal clorhidrato trietilamina se filtra completamente y la solución se enfría de nuevo a 0 °C. Se adiciona NaBH_4 (68 mg, 1.8 mmol) en agua (3 mL). La mezcla se agita, durante 30 min, se calienta a RT y se agita durante otros 30 min. La mezcla se neutraliza con HCl 1 N y se somete a partición con DCM. El extracto orgánico se recolecta y concentra. El producto se purifica vía cromatografía: columna 1, columna Biotage C18, elución en gradiente 20- 70% de acetonitrilo/ agua con 0.1 % de TFA. Una segunda purificación repite las condiciones dela columna 1. Una tercera purificación utiliza una columna C18 Biotage (elución en gradiente: 20- 70% de acetonitrilo/ agua con 0.1% de formiato de amonio) para proporcionar el producto. LCMS R_t = 1.37 min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1210.
- 20

- 25 **Ejemplo 19, Preparación del Ácido (28):**

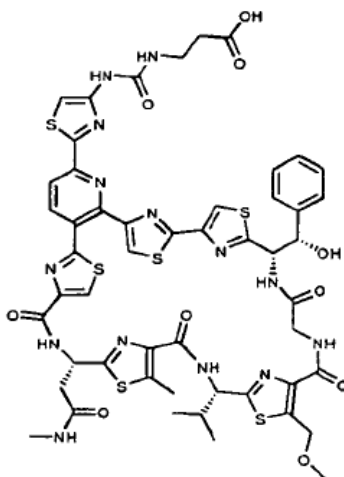
100

101

Etapa 2:

A una solución del éster (0.236 g, 0.182 mmol) en THF (3.6 mL) y H₂O (1.2 mL), se le adiciona hidróxido de litio (0.045 g, 1.29 mmol) y la mezcla se agita a 22 °C, durante 48 h. La reacción se concentra *in vacuo* y el producto crudo se purifica, mediante cromatografía instantánea (MeOH/DCM) para producir 0.119 g (0.094 mmol, 52%) de **31**.

- 5 Adicionalmente, la purificación vía HPLC (30 x 100 mm C₁₈ Waters Sunfire, elución en gradiente 30-80% de ACN/H₂O, TFA al 0-1%, 6 mL/min durante 9 min) produce **31**. LC: R_t = 12.98 min. HRMS: m/z, [M+2H]⁺ 633.6321.

Ejemplo 23, Preparación de Urea (32):**(32)**

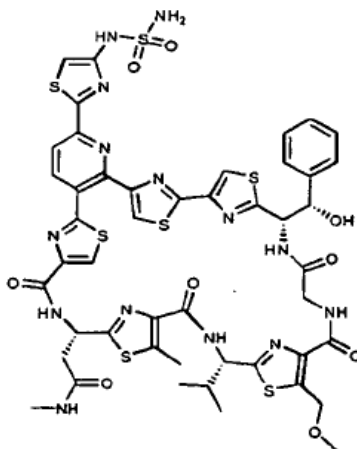
Etapa 1:

- 10 A una solución de amina **22** (0.115 g, 0.101 mmol) en piridina (4 mL), se le adiciona el etiléster del ácido 3-isocianatopropionico (0.452 mL, 0.343 mmol) y la mezcla se agita a 22 °C, durante 1 h. La reacción se concentra *in vacuo* y el residuo se destila azeotrópicamente con tolueno para proporcionar 0.129 g (0.101 mmol) del acetato-éster de **32**. LCMS: m/z [M+2H]⁺ 641.

Etapa 2:

- 15 A una solución del acetato (0.129 g, 0.101 mmol) en MeOH (4 mL), se le adiciona K₂CO₃ (42 mg, 0.303 mmol) y la mezcla se agita, durante 2 h a 22 °C. Se le adiciona con una jeringa NaOH (s, 100mg, 2.5 mmol) en H₂O (2 mL), y la mezcla de reacción se agita, durante 24 h. Los volátiles se eliminan bajo presión reducida. El residuo se purifica, mediante HPLC (30- 80 % de ACN/H₂O, 0.1 % de TFA) para proporcionar 30 mg (25 %) del sólido de color amarillo, **32**. LC: R_t = 16.69 min, MS [M+H]⁺ 1211.

- 20 **Ejemplo 24, Preparación de Sulfonilurea (33):**



(33)

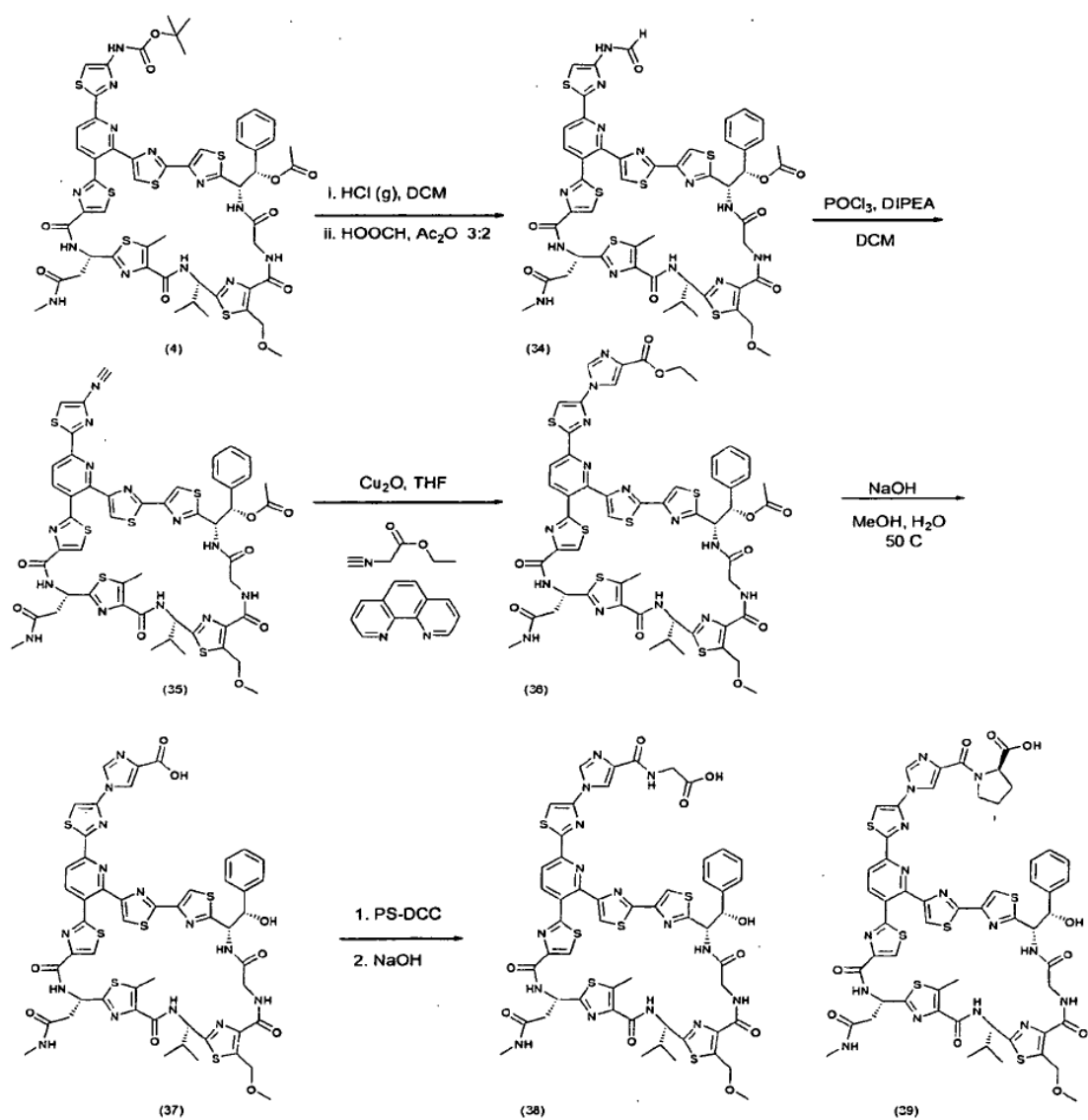
Etapa 1:

5 A una solución de clorosulfonilisocianato (1.35 g, 9.6 mmol) en DCM (50 mL) a 0 °C, se le adiciona t-BuOH (918 μ L, 9.6 mmol) y se agita durante 30 min, mientras se mantiene la temperatura a 0 °C. A una solución de amina **22** (820 mg, 0.72 mmol) en piridina (12 mL), se le adiciona solución 0.2 M de sulfonil cloruro (1.44 mmol, 0.72 mL). La reacción se agita, durante 5 min a 0 °C. Los solventes se evaporaron *in vacuo* y el sólido se purifica, mediante cromatografía instantánea de alúmina básica (elución en gradiente: 0-10% MeOH/DCM para proporcionar 220 mg del boc-sulfonilurea. MS (M+H)⁺ 1317.

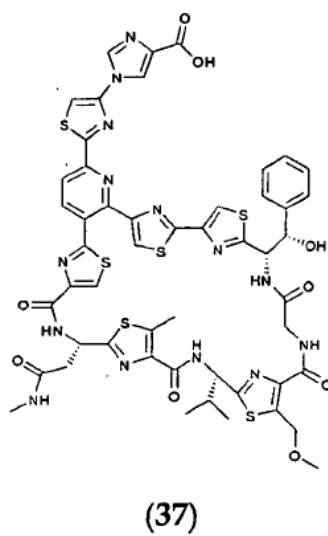
Etapa 2:

10 A una solución del intermedio boc- sulfonilurea (106 mg, 0.08 mmol) en MeOH (10 mL), se le adiciona K₂CO₃ (111 mg, 0.8 mmol). La reacción se agita, durante 2 h a 22 °C. 1 g de SiO₂ se le adiciona a la reacción y los solventes se evaporan *in vacuo*. El sólido se purifica, mediante cromatografía instantánea (elución en gradiente: 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar 102 mg de un sólido de color amarillo. El sólido de color amarillo (120 mg, 0.09 mmol) se disuelve en DCM (20 mL), se enfría a 0 °C y se burbujea HCl (g) en la solución durante 10 min. La
15 reacción se tapa y se agita durante 2 h. Se burbujea gas N₂ en la solución para eliminar el exceso de gas de HCl. Los solventes se evaporan *in vacuo*, para proporcionar 140 mg del sólido de color amarillo crudo. El sólido se purificó, mediante purificación HPLC (elución en gradiente: 30- 50% de ACN/H₂O, 0.1 % de TFA) para proporcionar 11 mg de 60 % de sólido puro. La segunda purificación por HPLC (elución en gradiente: 50- 55% de ACN/H₂O, 0.1 % de TFA) provee 6.7 mg de producto **33**. LCMS: R_t 1.24 min, (M+H)⁺1175.

20 **Esquema 3:** Síntesis de Imidazoles



Ejemplo 25, Preparación de Imidazol (37):



Etapa 1:

5 A una suspensión de boc-amina **4** (800 mg, 0.647 mmol) en DCM (150 mL), se le adiciona HCl (corriente de g.) durante 20 min. La reacción se tapa y se agita durante 30 min. La reacción se concentra a sequedad y se emplea en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. El residuo se suspende en DCM (150 mL) y se adiciona una solución de ácido fórmico en anhídrido acético (1 mL, 3:2), seguido por agitación a RT, durante 2 h. La formamida cruda (**34**) se concentra a sequedad y se almacena *in vacuo* durante 12 h. LCMS: R_t 1.46 min, $[M+H]^+$ 1166.

Etapa 2:

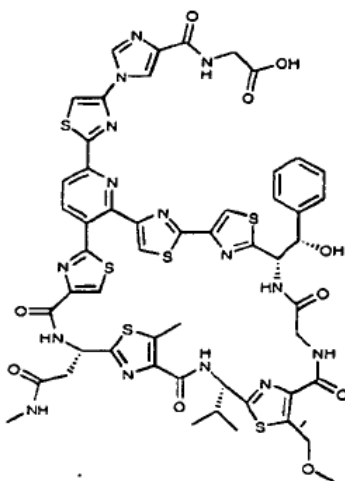
10 A una suspensión del intermedio formamida (**34**, 670 mg) en DCM (100 mL), se le adiciona DIPEA (1 mL, 5.74 mmol) y POCl₃ (100 mL, 1.27 mmol). La reacción se agita a RT, durante 30 min y se adiciona una segunda adición de DIPEA (1 mL, 5.74 mmol) y POCl₃ (100 mL, 1.27 mmol). La reacción se agita otros 30 min y a continuación se concentra sobre silica gel. La purificación por cromatografía instantánea (elución en gradiente: 60-100% de EtOAc en heptano) produce 150 mg de isonitrilo (**35**). LCMS: R_t 1.72 min, $[M]$ 1148.

Etapa 3:

15 A una solución de isonitrilo (**35**, 100 mg, 0.087 mmol) en THF (8 mL), se le adicionan Cu₂O (cat.), isocianoacetato de etilo (13.8 mg, 0.122 mmol) y fenantrolina (3.1 mg, 0.017 mmol). La reacción se coloca en un tubo sellado y se calienta a 80 °C, durante 2 h, a continuación se enfría a RT. La reacción se concentra y se purifica, mediante cromatografía instantánea (elución en gradiente: 50-100% de EtOAc en heptano); segunda columna: (elución en gradiente: 0-10% de MeOH en DCM) para suministrar el imidazol-éster **36**. LCMS: R_t 1.62 min, $[M+2H]^+$ 1262.

Etapa 4:

20 A una solución de imidazol **36** en MeOH (8 mL) y H₂O (2 mL), se le adiciona NaOH (s, 10 mg, 0.25 mmol) y la reacción se calienta a 40 °C, durante 12 h. La reacción se enfría a RT y se concentra a sequedad. La purificación final por HPLC (elución en gradiente: 45-55% de acetonitrilo en H₂O con TFA al 0-1%) genera 3 mg de **37** como una sal TFA. LCMS: R_t 1.13 min, $[M+H]^+$ 1191.

Ejemplo 26, Preparación de Imidazol (**38**):

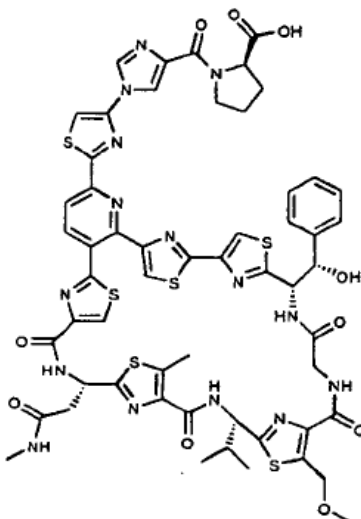
(38)

Etapa 1:

30 A una suspensión de imidazol crudo **37** (180 mg, 0.151 mmol) en DCM (10 mL) y piridina (500 mL), se le adicionan PS-DCC (0.453 mmol) y amino-ácido acético metil éster (20 mg, 0.227 mmol). La reacción se agita a RT, durante 48 h y a continuación se calienta a 40 °C, durante 2 h. El residuo se concentra sobre silica gel y se purifica, mediante cromatografía instantánea (elución en gradiente: 50-100% de EtOAc en heptanos,) para generar 77 mg del intermedio metil éster. LCMS: R_t 1.35 min, $[M+H]^+$ 1262.

Etapa 2:

El metil éster (77 mg, 0.061 mmol) se suspende en MeOH (5 mL) y se le adicionan H₂O (1 mL), NaOH (s, 40 mg, 1.00 mmol). La reacción se agita a RT, durante 12 h y a continuación, se concentra sobre silica gel para la purificación por cromatografía instantánea (elución en gradiente: 0-MeOH al 10% en DCM + 0.1% de ácido acético) para generar 4.2 mg de imidazol ácido **38**. LCMS: R_t 1.18 min, [M+2H]⁺ 1249.

Ejemplo 26, Preparación de Imidazol (39):**(39)**

Etapa 1:

A una suspensión de imidazol ácido crudo **37** (276 mg, 0.232 mmol) en DCM (20 mL) y piridina (1.0 mL), se le adicionan PS- DCC (0.695 mmol) y metil éster del ácido (R)- pirrolidina- 2- carboxílico (60 mg, 0.463 mmol). La reacción se agita y se calienta a 40 °C, durante 24 h. La reacción se concentra sobre silica gel y se purifica (dos veces) por cromatografía instantánea (elución en gradiente: 0- 5% de MeOH en DCM), para generar 170 mg del intermedio metil éster. LCMS: R_t 1.45 min, [M+2H]⁺ 1303.

Etapa 2:

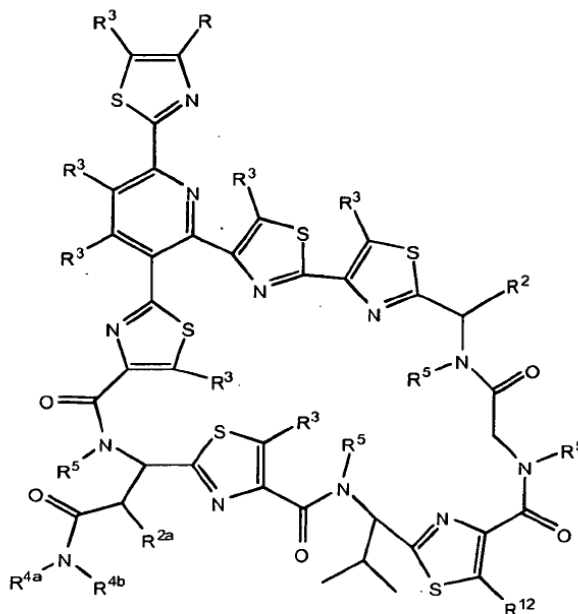
El metil éster (170 mg, 1.305 mmol) se suspende en MeOH (10 mL) y se adicionan H₂O (2 mL) y NaOH (s, 40 mg 1.00 mmol). La reacción se agita a RT, durante 18 h luego se calienta a 40 °C, durante 12 h. La reacción se realiza sobre silica gel para la purificación por cromatografía instantánea (elución en gradiente: 0-MeOH al 10% en DCM) seguido por la purificación HPLC (elución en gradiente: 40-60% de acetonitrilo en H₂O con TFA al 0-1%) para generar 5 mg de imidazol ácido **39**. LCMS: R_t 1.11 min, [M+H]⁺ 1288.

Resultados Biológicos:

Utilizando la prueba MIC estándar descrita anteriormente con la bacteria *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 inhibitoria mínima que varía de 0.0010 µg/mL a 128 µg/mL.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula VI:



VI

5 y las sales, enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diastereómeros, atropisómeros o racematos de estos farmacéuticamente aceptables, incluyendo el N-óxido de piridina de estos;

en donde

R se selecciona del grupo que consiste de N (R¹)₂ y N (R¹)- A- G- Q- J;

A es un enlace o se selecciona del grupo que consiste de - C (O) -, - C (O) C (O) -, - C (O) O-, - C (O) N (R⁸ᵃ) -, - S (O)₂-, - S (O) -, - S (O)₂N (R⁸ᵃ) -, - S (O) N (R⁸ᵃ) -, - C (=NR⁸) N (R⁸ᵃ) -, - C (=NR⁸) N (R⁸ᵃ) C (O) -, - C (=NR⁸)- ;

10 G está ausente, o se selecciona del grupo que consiste de - [C (Rᵃ) (Rᵇ)]ₓ-, - [C(Rᵃ) (Rᵇ)]ₓ- C (Rᵃ) =C (Rᵃ)- [C (Rᵃ) (Rᵇ)]ᵧ-, - [C (Rᵃ) (Rᵇ)]ₓ- O- [C (Rᵃ) (Rᵇ)]ᵧ-, y- [C (Rᵃ) (Rᵇ)]ₓ- N (R⁸ᵃ)- [C (Rᵃ) (Rᵇ)]ᵧ-, o se selecciona del grupo que consiste de - (cicloalquilo)-, - (heterociclo) -, - (arilo) -, y- (heteroarilo)- cada uno de los cuales tiene 0- 4 sustituyentes;

15 Q está ausente, o se selecciona del grupo que consiste de - C (O)- [C (Rᵃ) (Rᵇ)]ₓ-, - C (O)- [C (Rᵃ) (Rᵇ)]ₓ- C (Rᵃ) =C (Rᵃ)- [C (Rᵃ) (Rᵇ)]ᵧ-, - C (O)- [C (Rᵃ) (Rᵇ)]ₓ- O- [C (Rᵃ) (Rᵇ)]ᵧ-, y- C (O)- {N (R⁸ᵃ)- [C (Rᵃ) (Rᵇ)]ᵧ}, o se selecciona del grupo que consiste de - (cicloalquilo) -, - (heterociclo) -, - (arilo) -, - (heteroarilo) -, - C (O)- (cicloalquilo) -, - C (O)- (heterociclo) -, - C (O)- (arilo) -, y- C (O)- (heteroarilo) -, cada uno de los cuales tiene 0- 4 sustituyentes;

20 J se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C₁-₄, halógeno, alcoxi C₁-₄, hidroxi, amino, mono- y di-alquilo C₁-₄ amino, trialquilo C₁-₄ amonio, N (R⁸ᵃ) C (O) alquilo C₁-₄, CO₂H, C (=O) N (R⁸ᵃ)₂, CH₂CO₂H, CH₂C (=O) N (R⁸ᵃ)₂, CO₂- alquilo C₁-₄, C (O) alquilo C₁-₄, P (O) (OH)₂, P (P) (O- alquilo C₁-₄)₂, alquileno C₀-₄ - (cicloalquilo) y alquileno C₀-₄ - (heterociclo), heterociclo que puede ser sustituido 0- 4 veces;

Rᵃ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, F, CO₂H, CO₂- alquilo, -N (R¹)₂, -OR¹, -(CH₂)₀-₄- J y- R⁴ᵇ;

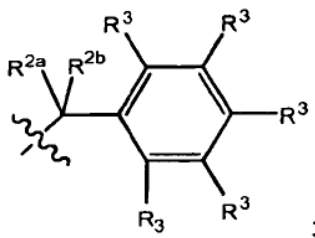
Rᵇ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, y F;

p es 0, 1, 2, o 3;

25 x y y son cada uno, independientemente seleccionado en cada aparición a partir de números enteros de 0- 10;

R¹ se selecciona independientemente en cada aparición de - H, alquilo sustituido con J, y- R⁴ᵇ.

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{0-6} , cicloalquilo C_{3-7} alquilo C_{0-4} , arilalquilo C_{0-4} , o un residuo de la fórmula:



R^{2a} se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C_{1-6} , 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 C_{1-6} , o R^{2a} y R^{2b} tomados en combinación forman un grupo oxo o imino;

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

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

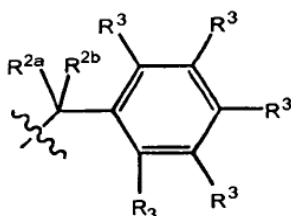
R^{4b} es alquilo;

10 R^5 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, y R^{4b} ;

R^8 se selecciona del grupo que consiste de H, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , y SO_2^- alquilo C_{1-6} ;

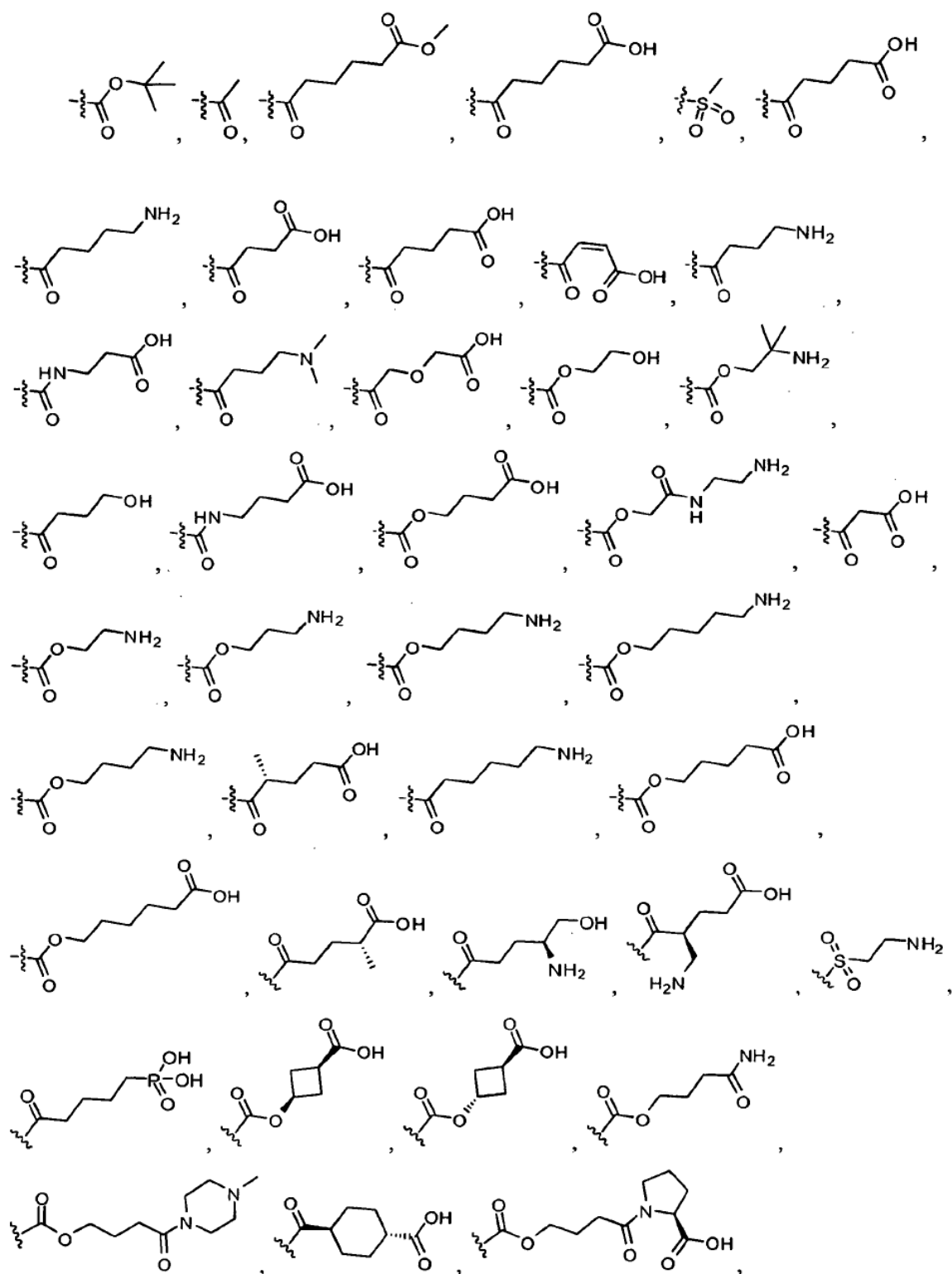
R^{8a} se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-6} sustituido con J, y R^{4b} .

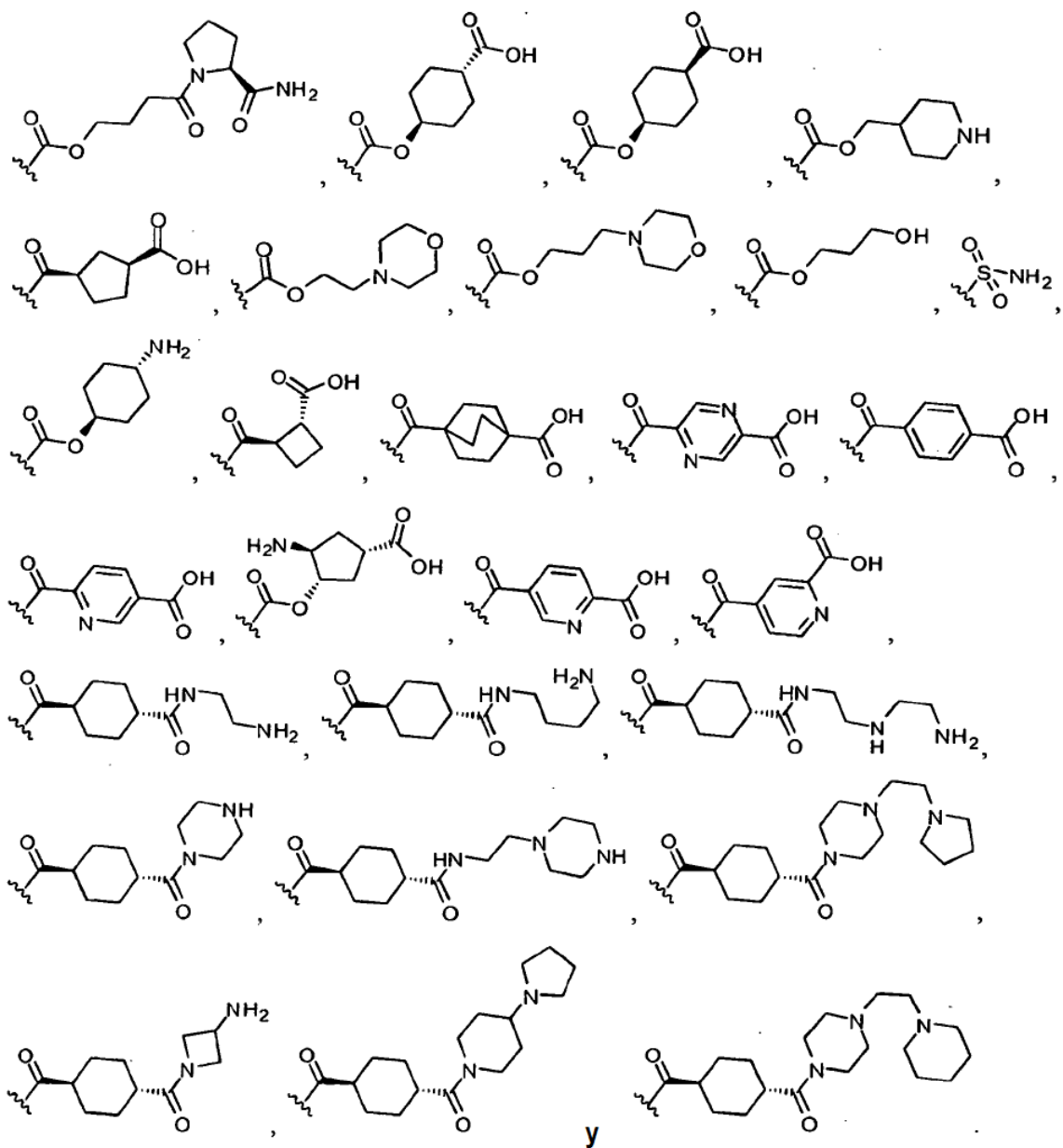
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 es un residuo de la fórmula:



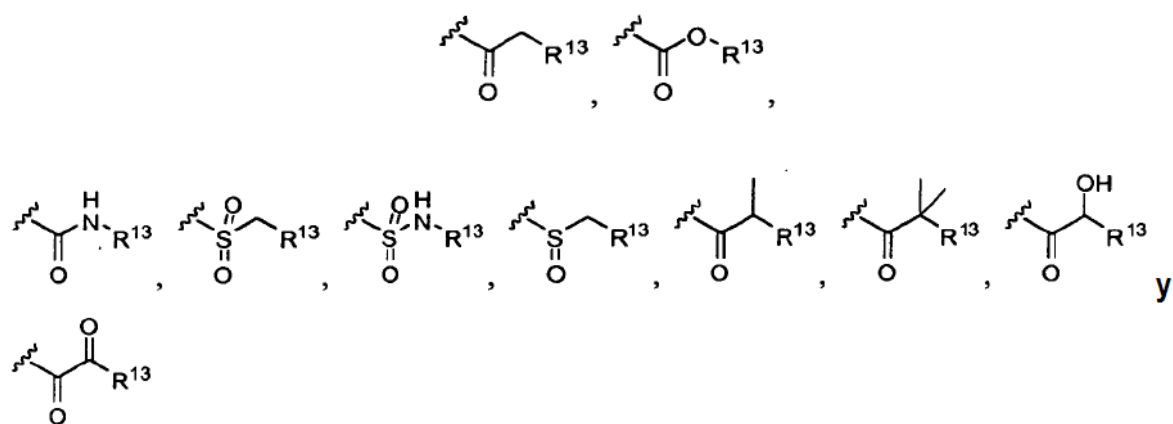
15 R^{2a} se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C_{1-6} , OH, OR^{4a} , $OC(O)R^{4a}$, $OC(O)N(R^{8a})_2$ y $N(R^{8a})_2$; y R^{2b} es H o alquilo C_{1-6} , o R^{2a} y R^{2b} tomados en combinación forman un grupo oxo o imino.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R es $N(R^1)-A-G-Q-J$, R^1 es H y A- G- Q- J juntos forman H, o juntos forman un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste de

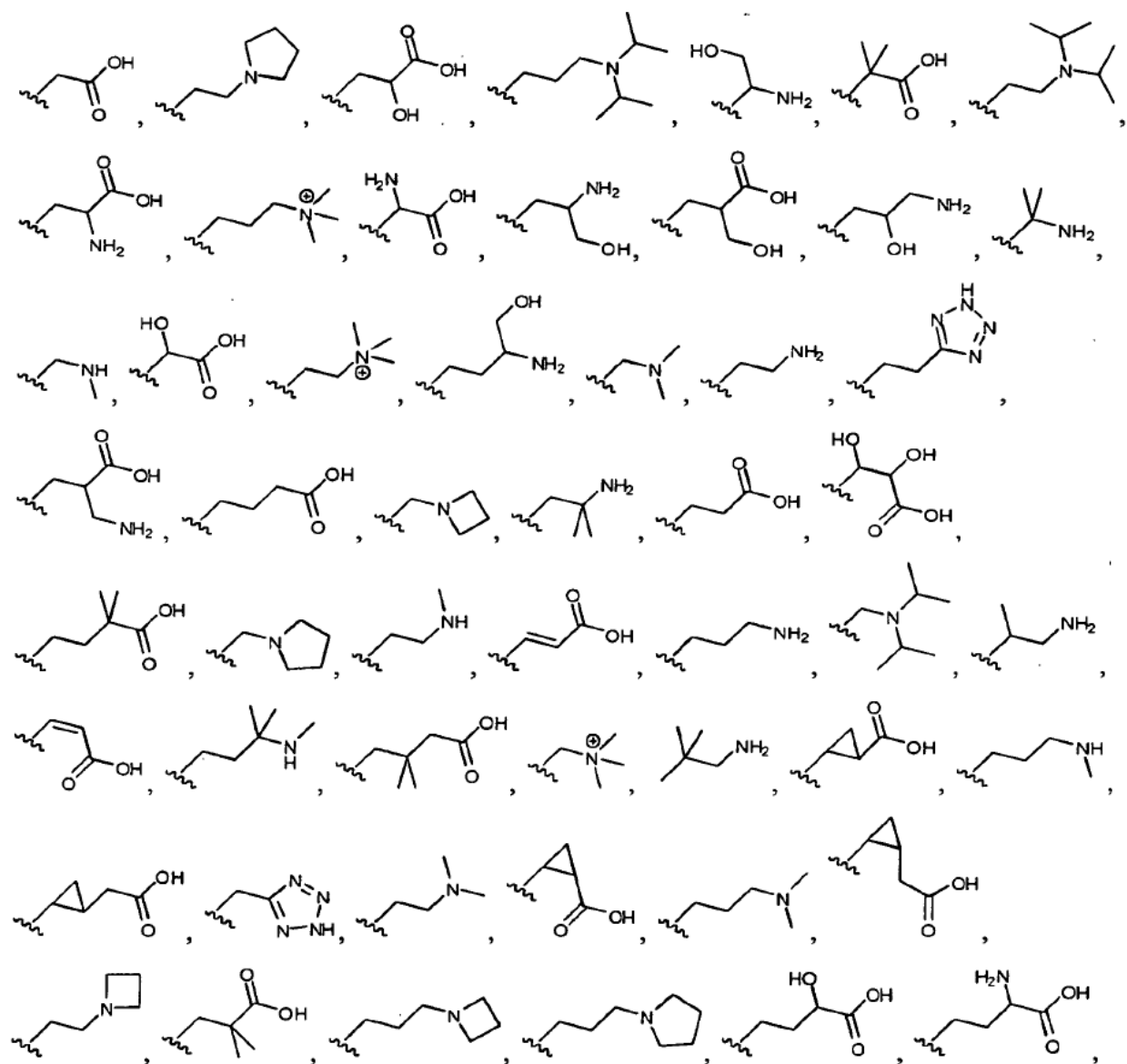


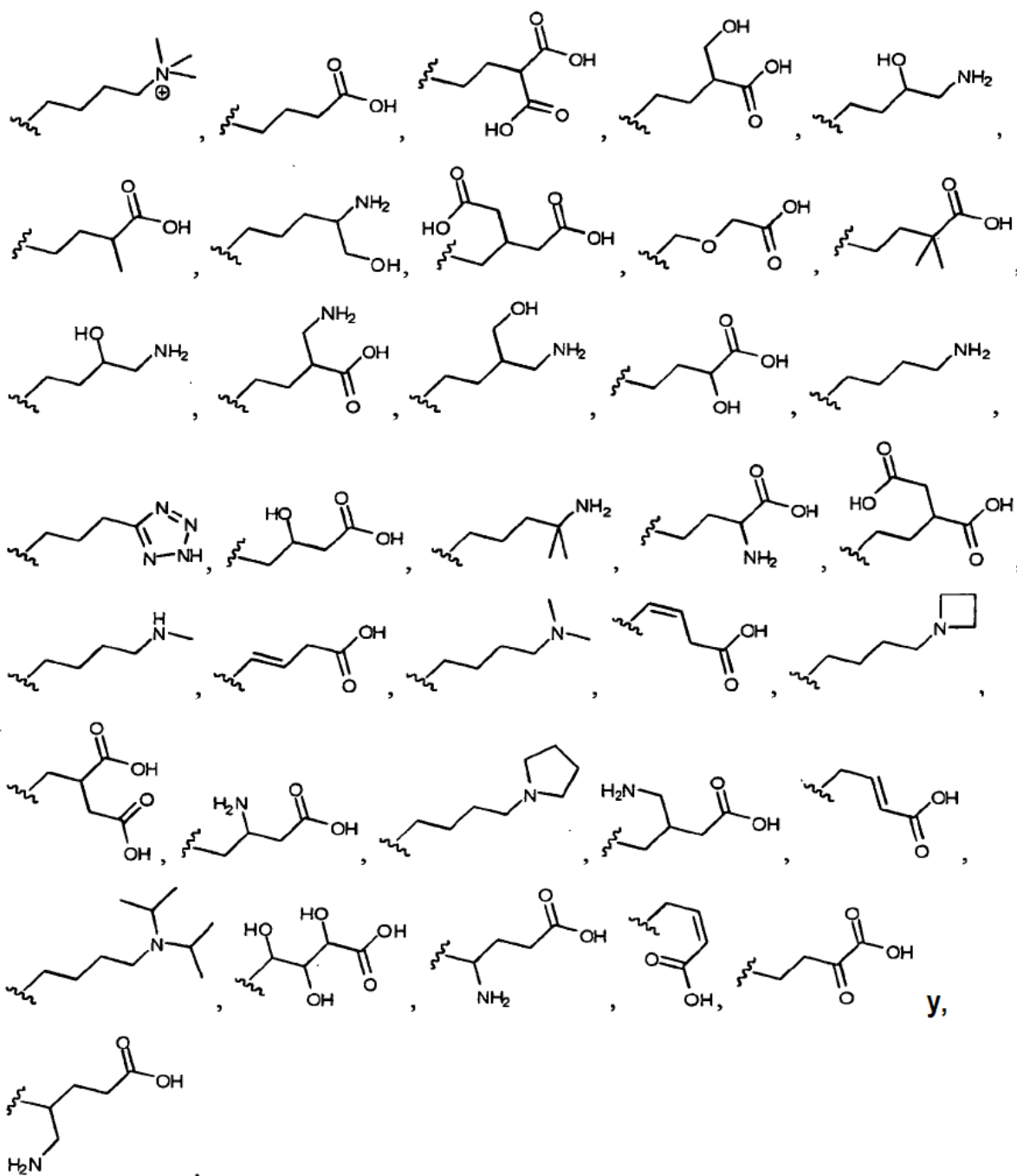


4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R es N (R¹)- A- G- Q- J, R¹ es H y A- G- Q- J juntos forman un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste de



en donde R^{13} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, hidroximetilo, y aminometilo o del grupo que consiste de:





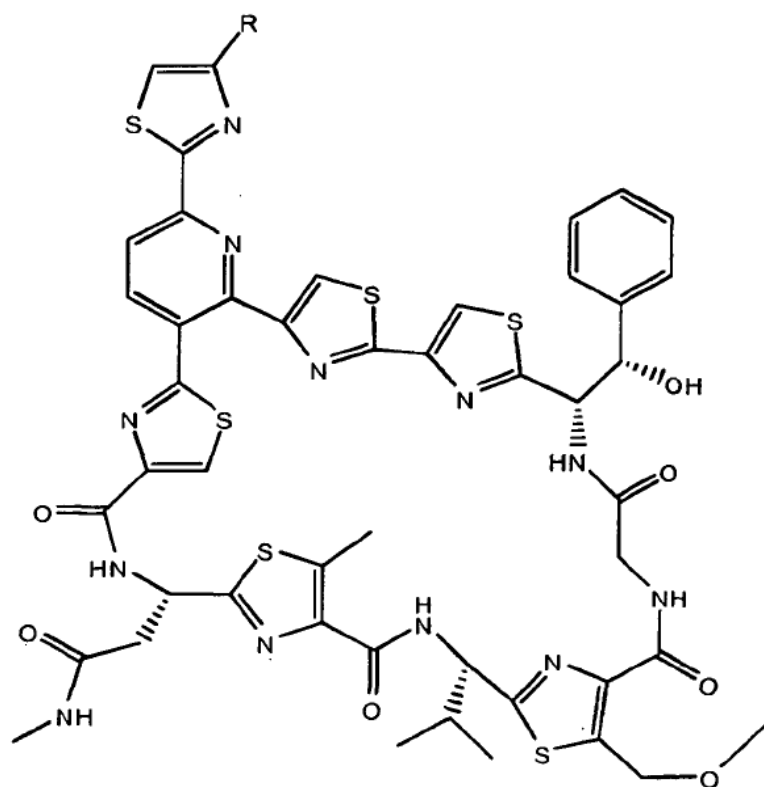
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{2a} es OH u OAc y R^{2b} es H.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A es C (O), C (O) O, o C (O) NH; G es cicloalquilo C_{4-7} ;

Q está ausente; y

5 J es CO_2H o CO_2 alquilo C_{1-4} .

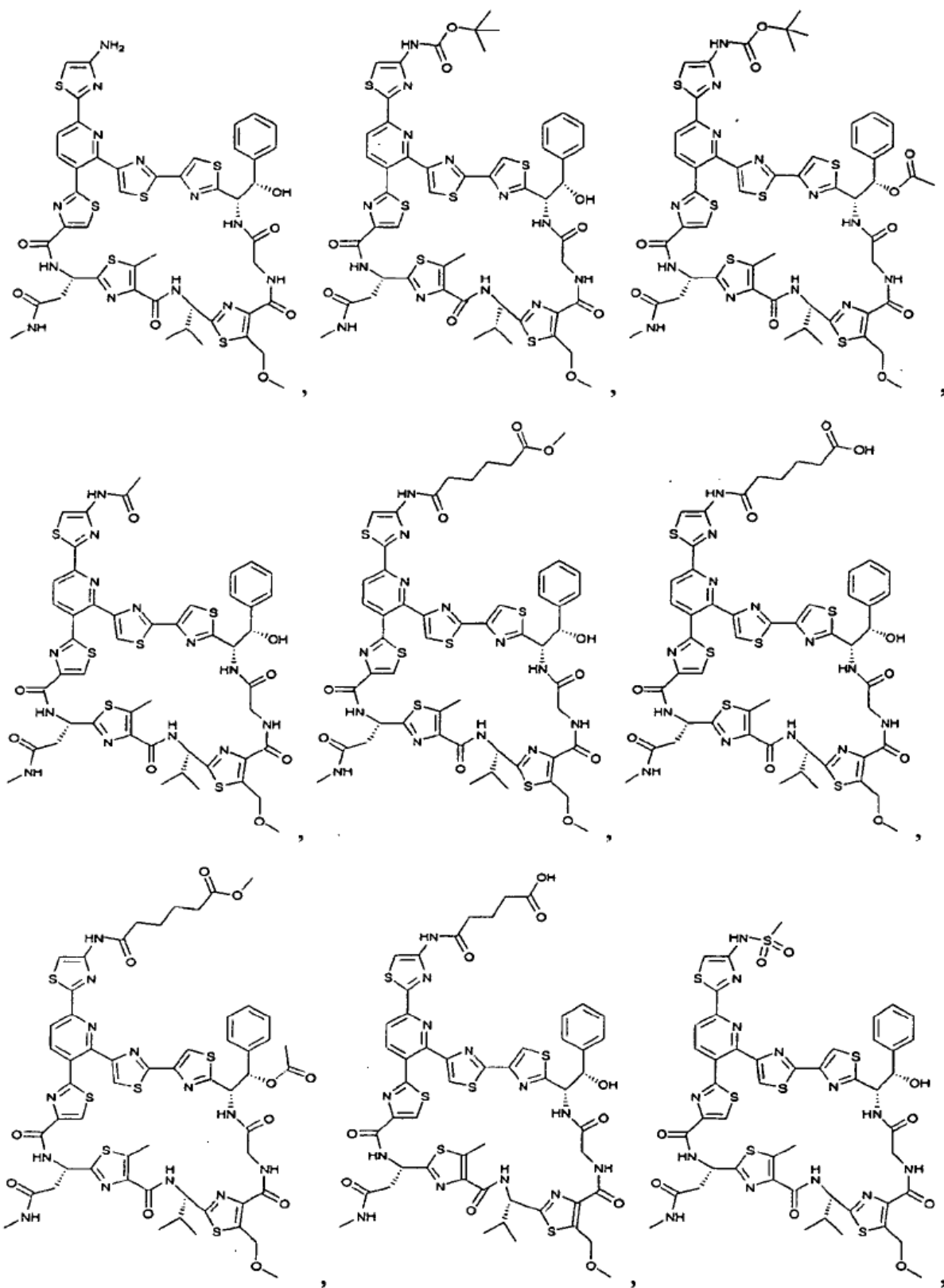
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde la fórmula VI se representa por un compuesto de fórmula VII:

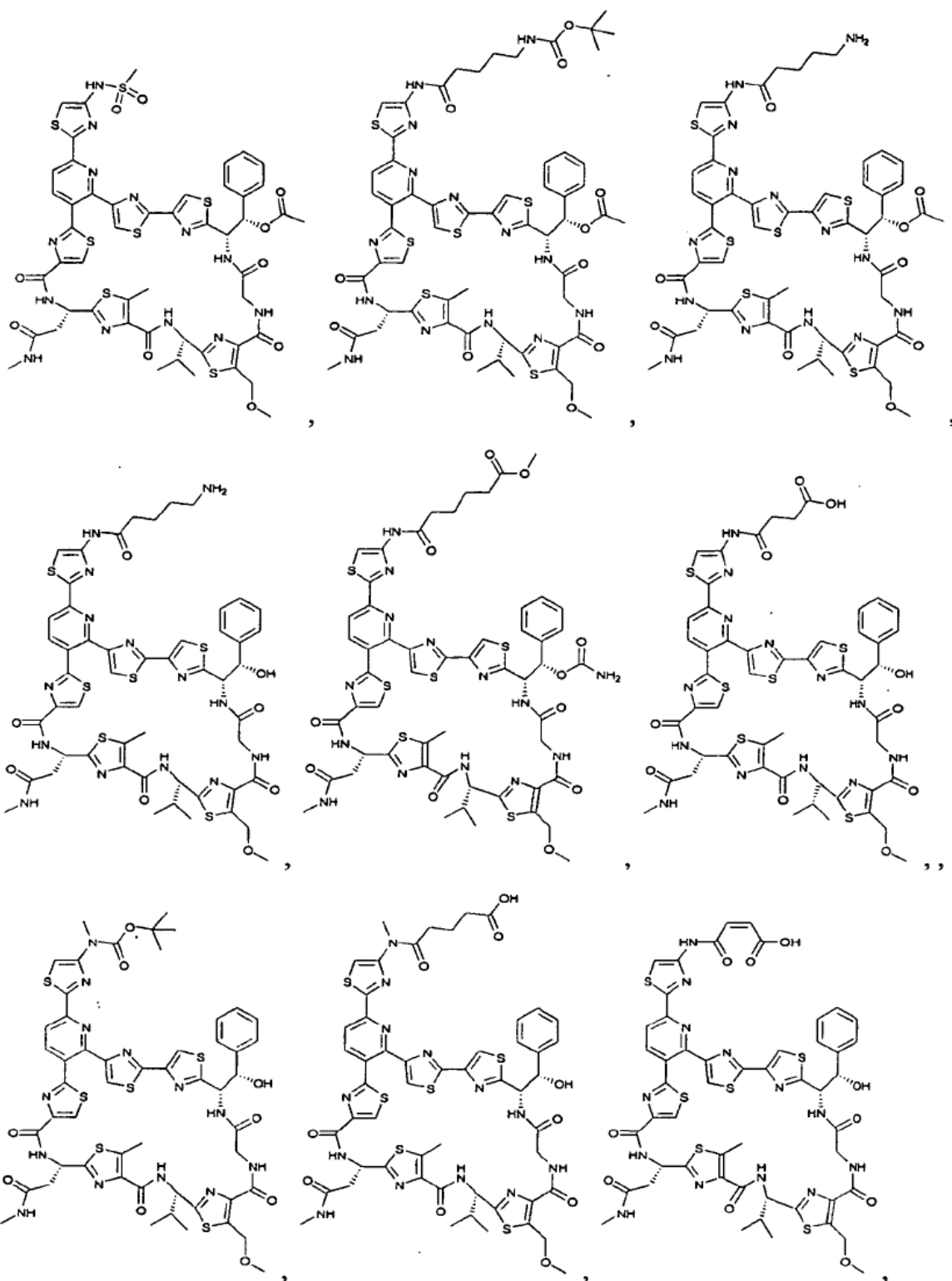


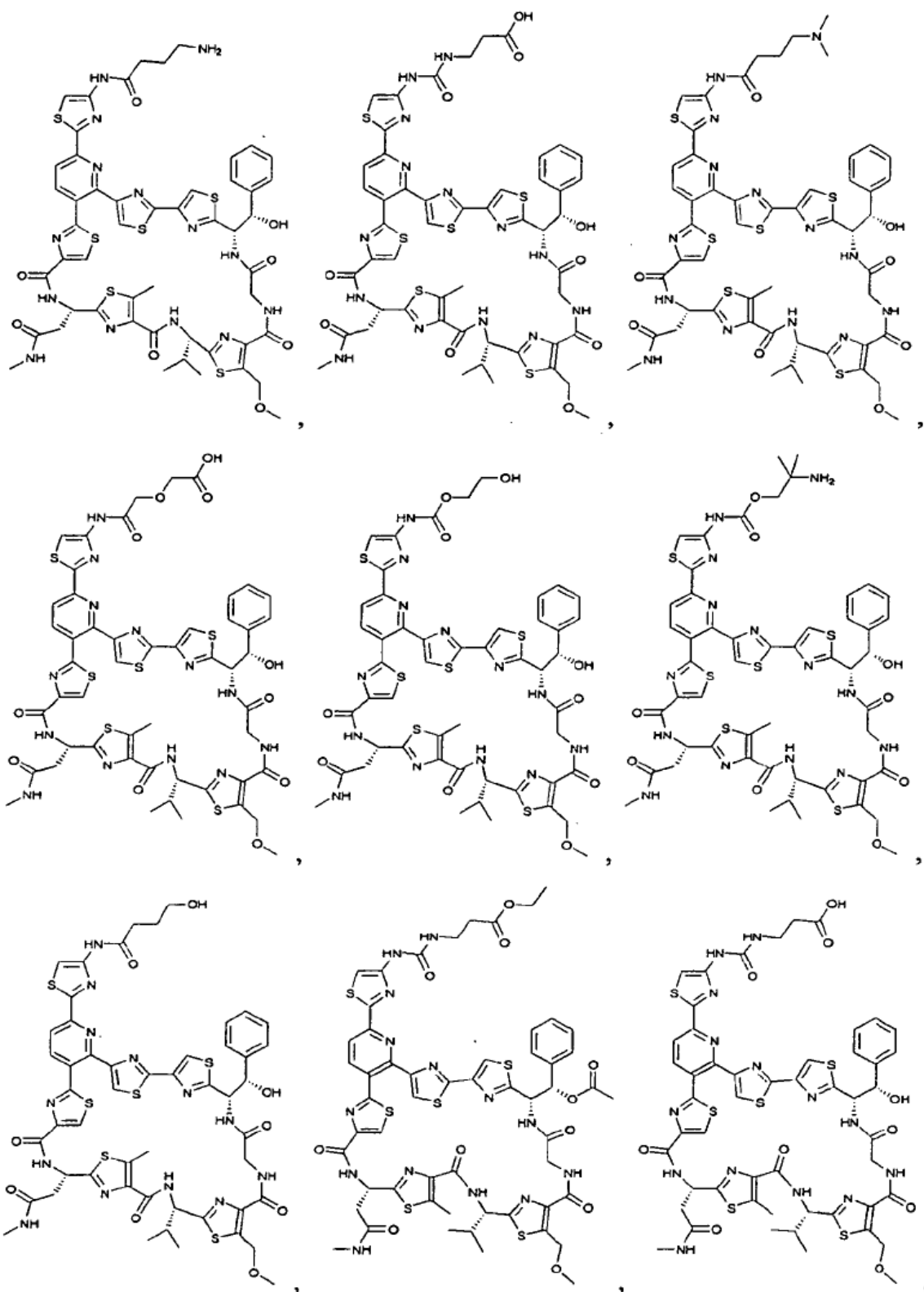
VII

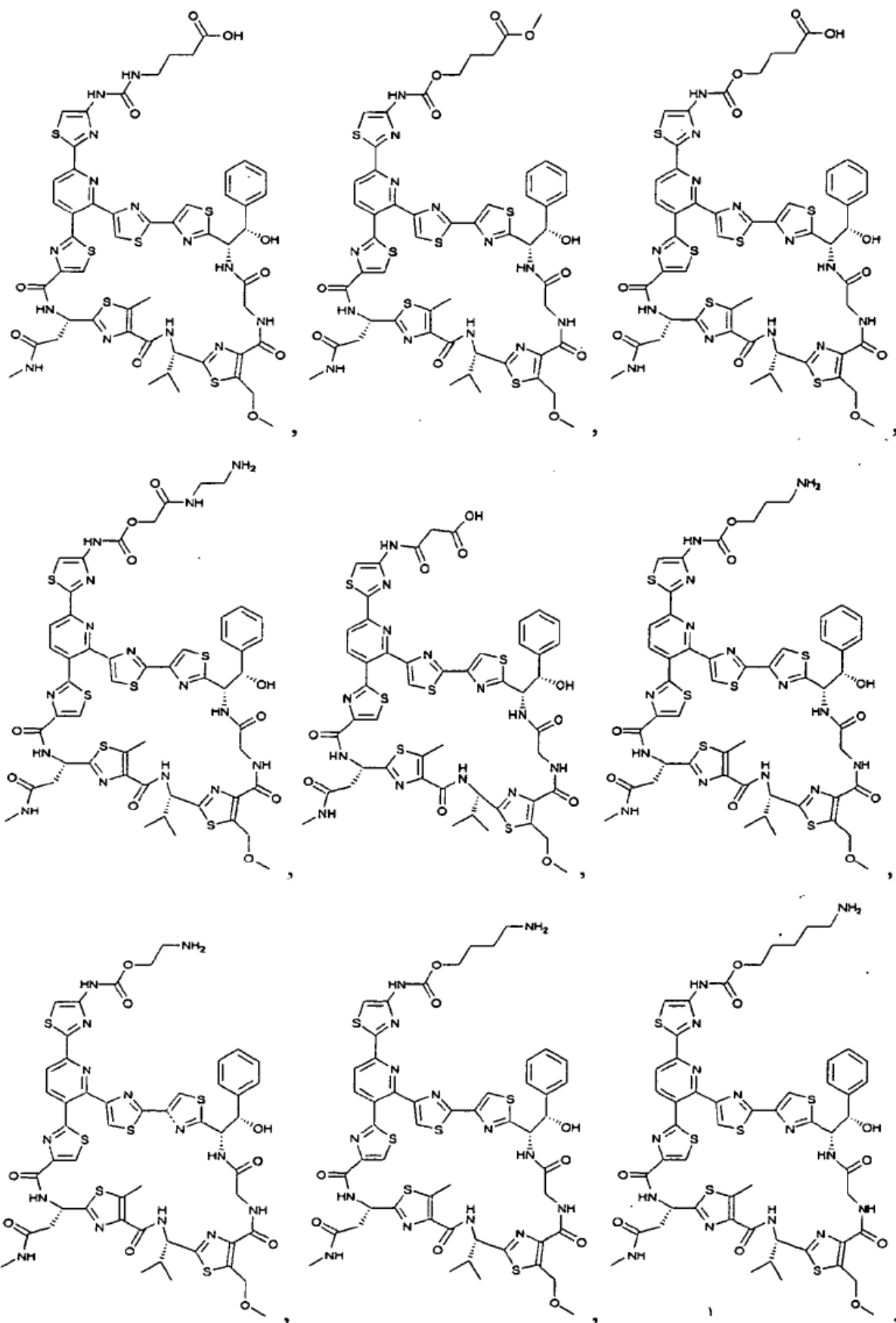
y la sal de este farmacéuticamente aceptable.

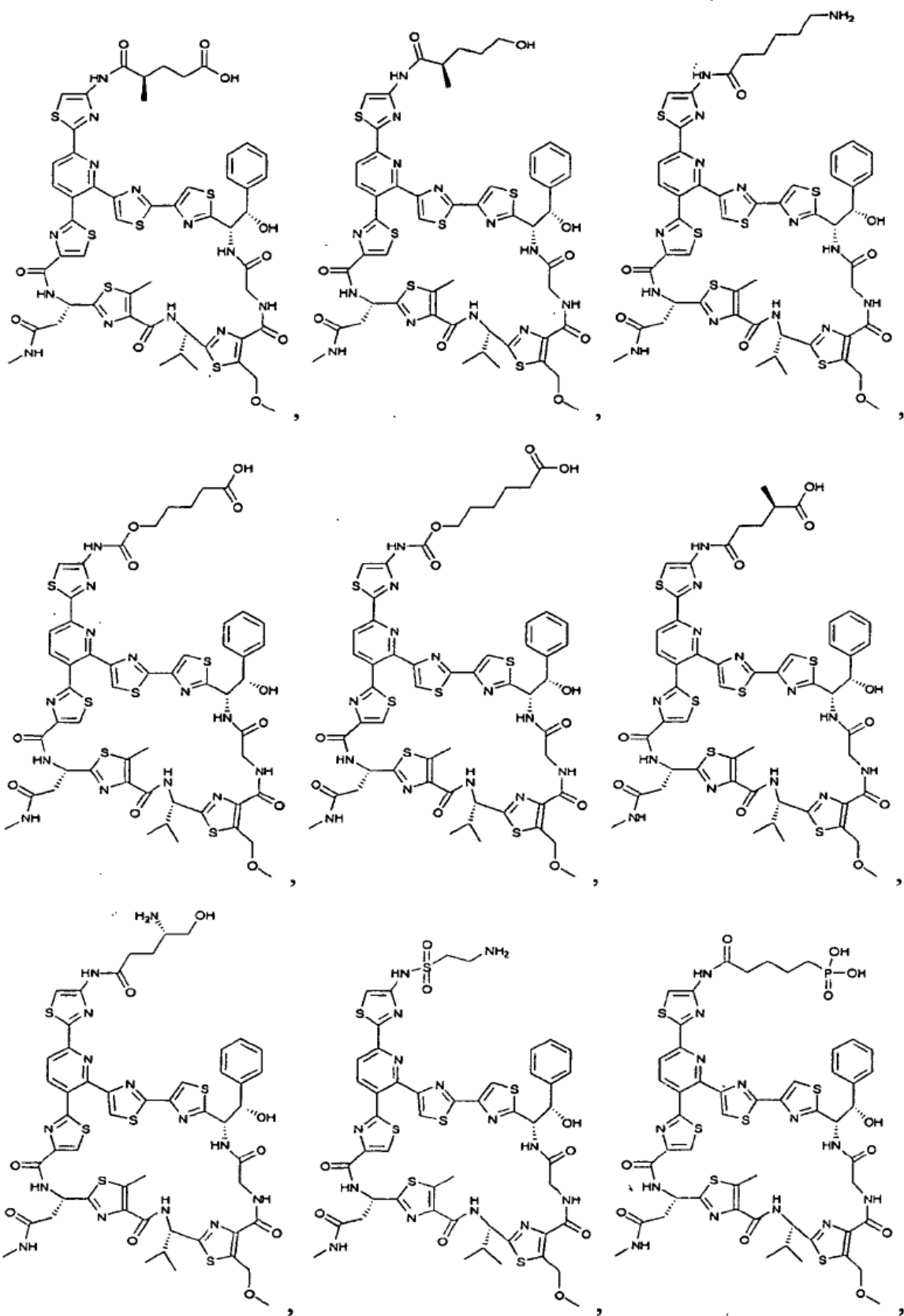
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste de:

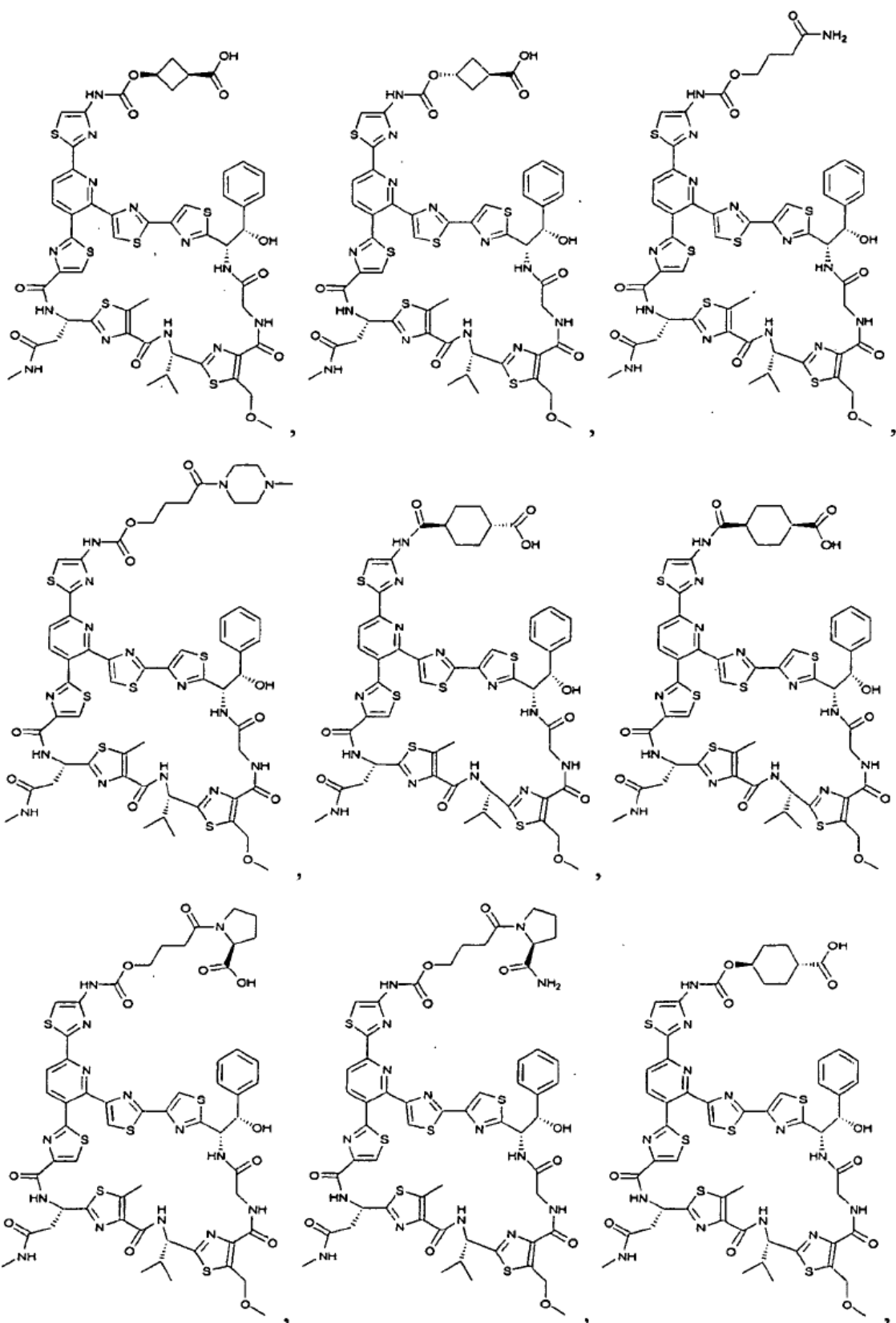


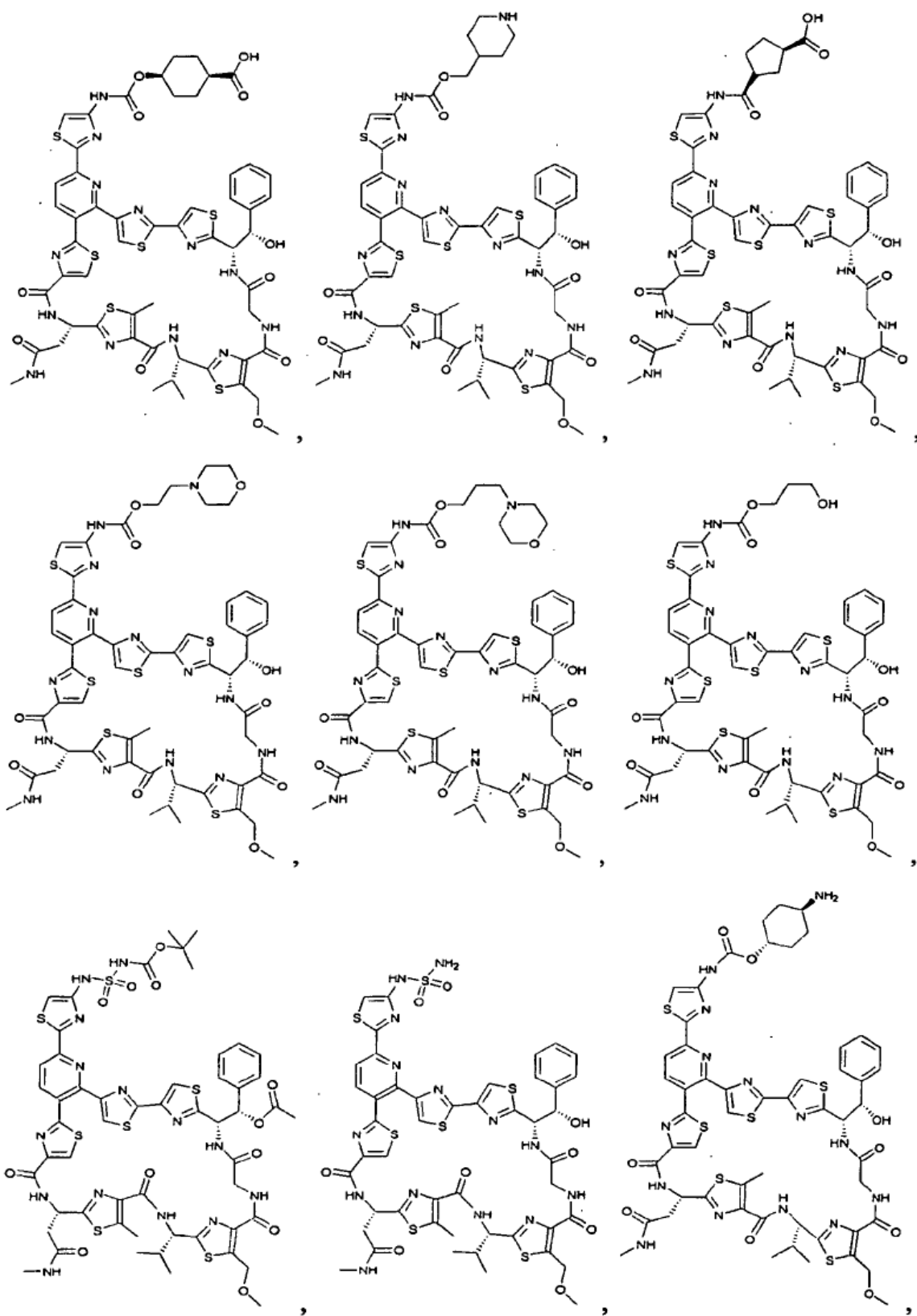


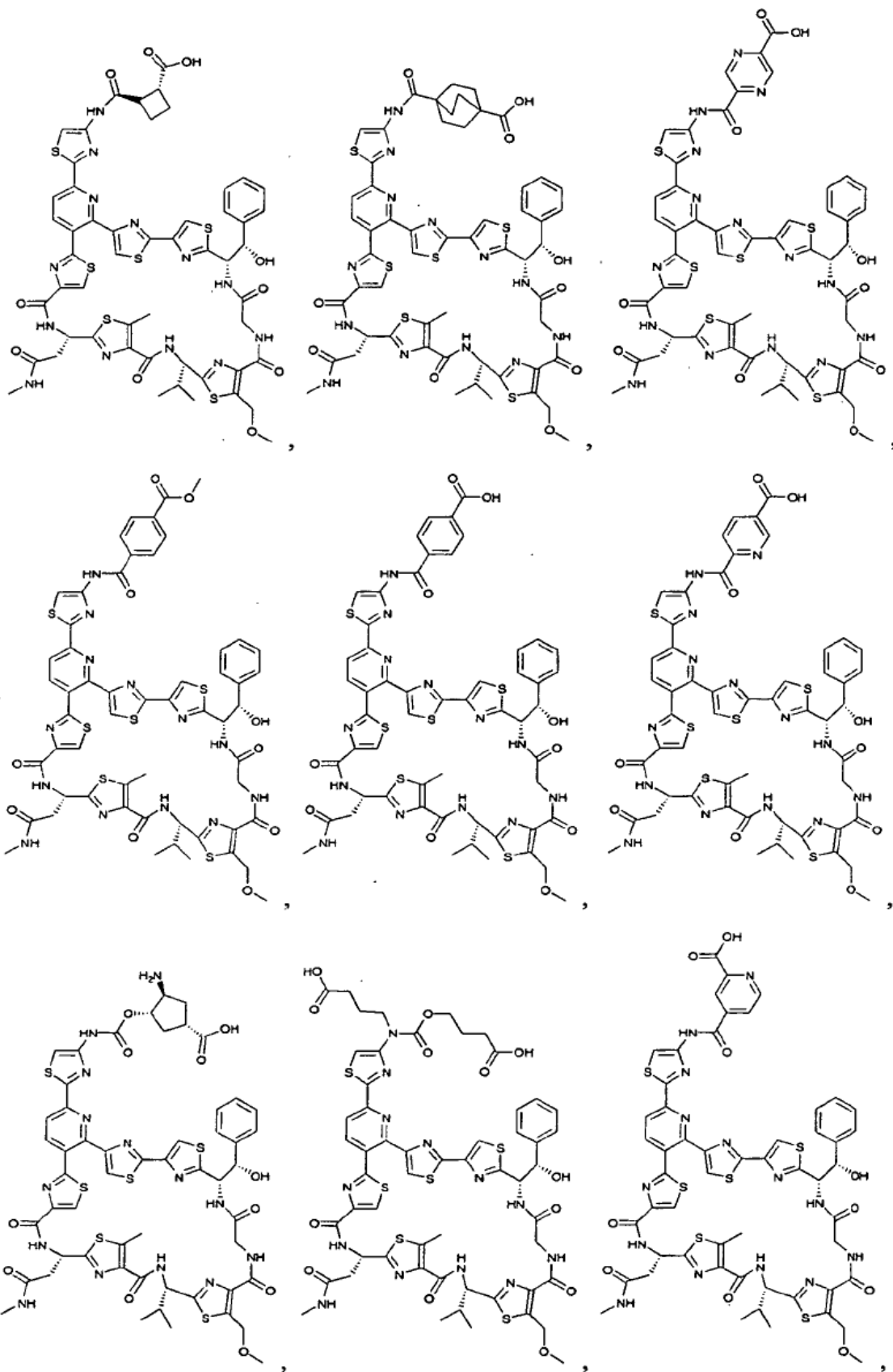


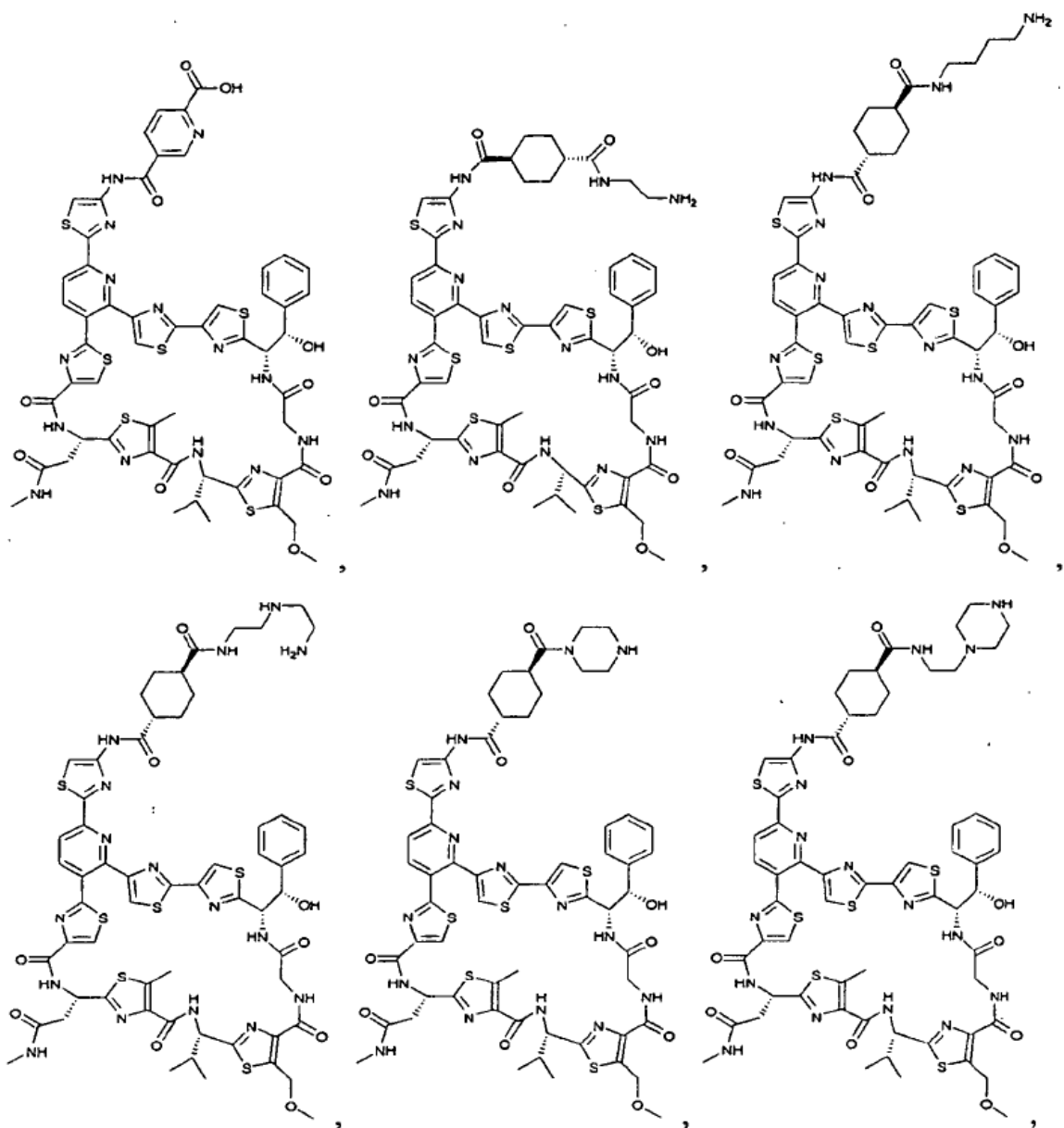


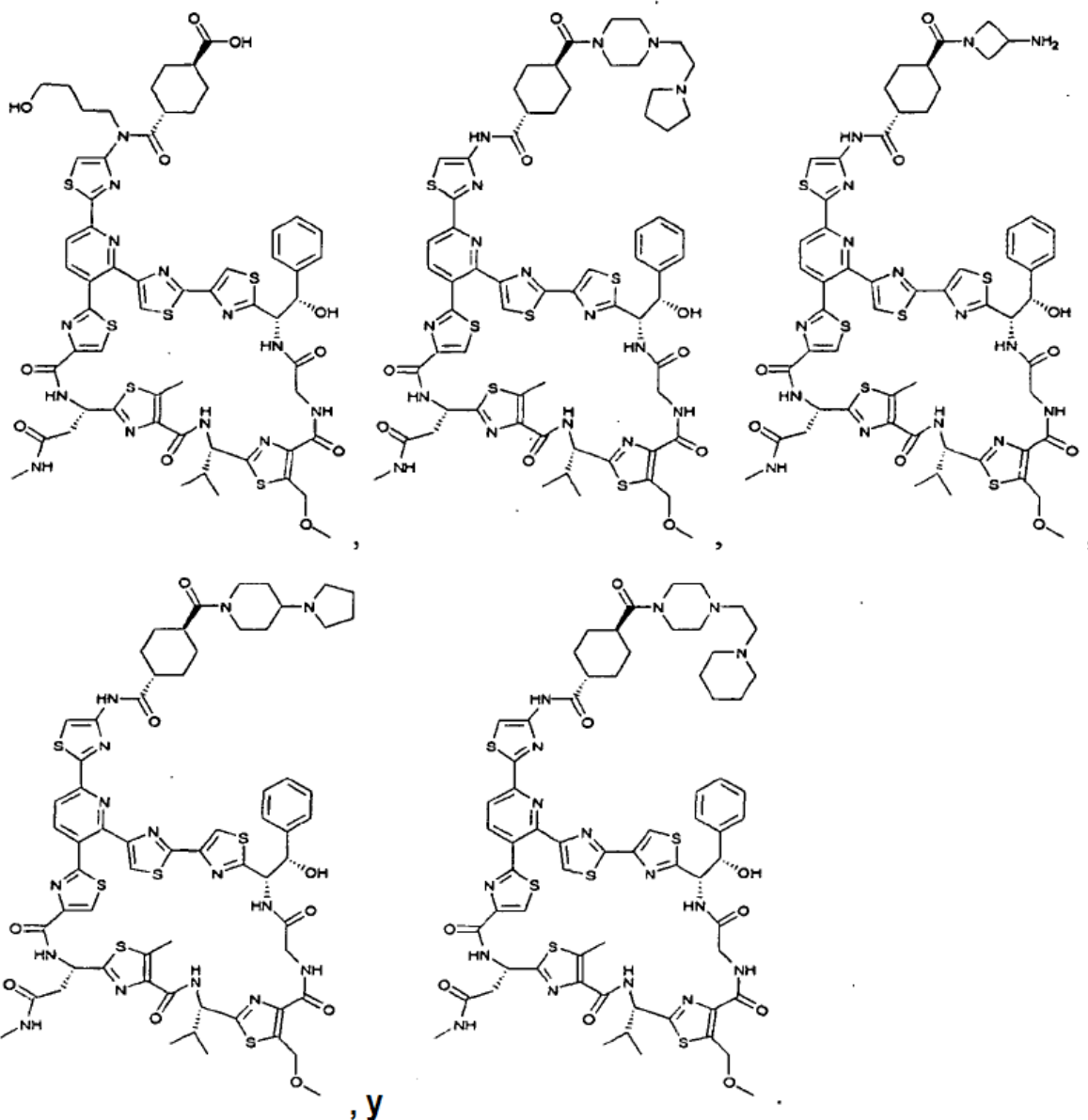












9. Un compuesto del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para utilizar en el tratamiento de enfermedades.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para utilizar en el tratamiento de una infección bacteriana; o un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para utilizar en el tratamiento, la inhibición o prevención de la actividad de las bacterias en un sujeto, en donde el compuesto interactúa con cualquier diana en el ciclo de vida de la bacteria.

12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para utilizar en el tratamiento, la inhibición o la prevención de una(s) infección(es) bacteriana(s), incluyendo las infecciones causadas por cepas resistentes a los multi-fármacos de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Enterococci*, *Clostridium difficile*, *Propionibacterium acnes*, *Bacteroides fragilis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella neumonía*, y *Chlamydia trachomatis*.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en combinación con una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente terapéutico adicional para utilizar en el tratamiento de una infección bacteriana.

14. Un tratamiento envasado contra una infección bacteriana, que contiene un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, empacado con las instrucciones para el uso de una cantidad efectiva del compuesto para tratar una infección bacteriana.

5