



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020008531-6 A2



(22) Data do Depósito: 02/11/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 20/10/2020

(54) Título: COMPOSTOS ANTIBACTERIANOS

(51) Int. Cl.: C07D 401/14; C07D 413/14; C07D 401/04; C07D 403/14; A61P 31/04; (...).

(30) Prioridade Unionista: 03/11/2017 GB 1718285.8.

(71) Depositante(es): DISCUVA LTD..

(72) Inventor(es): PAUL MEO; NAWAZ KHAN; CEDRIC CHARRIER.

(86) Pedido PCT: PCT GB2018053183 de 02/11/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/086890 de 09/05/2019

(85) Data da Fase Nacional: 29/04/2020

(57) Resumo: A presente invenção se refere a compostos de fórmula geral (II), composições compreendendo estes compostos e métodos de tratamento doenças e infecções bacterianas de Enterobacteriaceae usando os compostos. Os compostos encontram aplicação no tratamento de infecção com, e doenças causadas por, Enterobacteriaceae. (Fórmula II)

COMPOSTOS ANTIBACTERIANOSCampo da Invenção

[001]A presente invenção se refere a novas séries de compostos antibacterianos como aqui definidos, composições contendo estes compostos e métodos de tratamento de doenças e infecções bacterianas de *Enterobacteriaceae* usando os compostos. Os compostos encontram aplicação no tratamento de infecção com, e doenças causadas por espécies de bactérias *Enterobacteriaceae* Gram-negativas as quais desenvolveram resistência aos antibióticos existentes.

Antecedentes da Invenção

[002]Existe uma necessidade urgente de novos compostos antibacterianos para combater o surgimento de novos patógenos bacterianos com resistência aos compostos antibacterianos existentes. A crescente ocorrência de resistência bacteriana aos antibióticos existentes ameaça aumentar muito a carga que as infecções comuns colocam sobre a sociedade, com a resistência a múltiplos fármacos tornando-se comum entre uma série de patógenos bacterianos. Por exemplo, cepas resistentes a antibióticos de patógenos ESKAPE (espécies de *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter*), tais como as *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenema (CRE), *Acinetobacter* resistente a múltiplos fármacos (MDR), *Pseudomonas aeruginosa* MDR, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) e *Enterococcus* resistente a vancomicina (VRE) foram incluídas em uma lista de microrganismos resistentes a antibióticos como se fosse uma ameaça urgente ou séria à saúde humana. Outros patógenos

resistentes a antibióticos proeminentes incluem *Clostridium difficile* anaeróbios Gram-positivos, *Neisseria gonorrhoeae* resistente a fármaco e *tuberculosis* resistente a fármaco.

[003]Cepas Gram-negativas resistentes a antibiótico, tais como *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases, por exemplo, *Escherichia coli* NDM-1 (sigla para New Delhi metallo- β -lactamase) e *Klebsiella pneumoniae* são difíceis de tratar e estão se tornando cada vez mais virulentas. Além disso, novas cepas emergentes hipervirulentas, resistentes a múltiplos fármacos e altamente transmissíveis de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenema associadas com surtos fatais foram identificadas, por exemplo, cepas de *Klebsiella pneumoniae* hipervirulentas resistentes a carbapenema ST11. As referidas cepas são resistentes a antibióticos previamente e atualmente recomendados e são, agora, uma grande preocupação global de saúde pública.

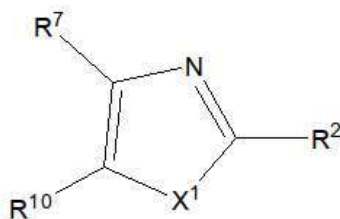
[004]Existe, portanto, a necessidade de novos compostos antibacterianos que possam fornecer um tratamento eficaz de maneira confiável, especialmente para infecções por *Enterobacteriaceae* envolvendo agentes infecciosos com resistência a múltiplos fármacos. Existe ainda a necessidade do fornecimento de fármacos antibióticos que possam evitar ou reduzir os efeitos colaterais associados aos compostos antibacterianos conhecidos.

[005]É um objeto dos aspectos da presente invenção fornecer uma solução para os problemas mencionados ou outros problemas.

Sumário da Invenção

[006]De acordo com um primeiro aspecto da presente

invenção, é fornecido um composto de fórmula geral (II), ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo:



(II)

em que

X¹ é selecionado dentre NR¹ ou S;

R¹ é selecionado dentre hidrogênio ou alquil C₁₋₂;

R² é selecionado dentre o grupo que consiste em S (sulfinil), O (oxo), NR³R⁴, ciano, -CH₂NR⁵R⁶, metil (-CH₃), halogênio, hidroxil, -CONR³R⁴, COOH e heterociclil monocíclico de 4 a 7 membros, em que o heterociclil de 4 a 7 membros é opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquil C₁₋₄;

R³ e R⁴ são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio, alquil C₁₋₃, COR⁵, CONR⁵R⁶, CO₂R⁵, alquil C₁₋₂ -NR⁵R⁶;

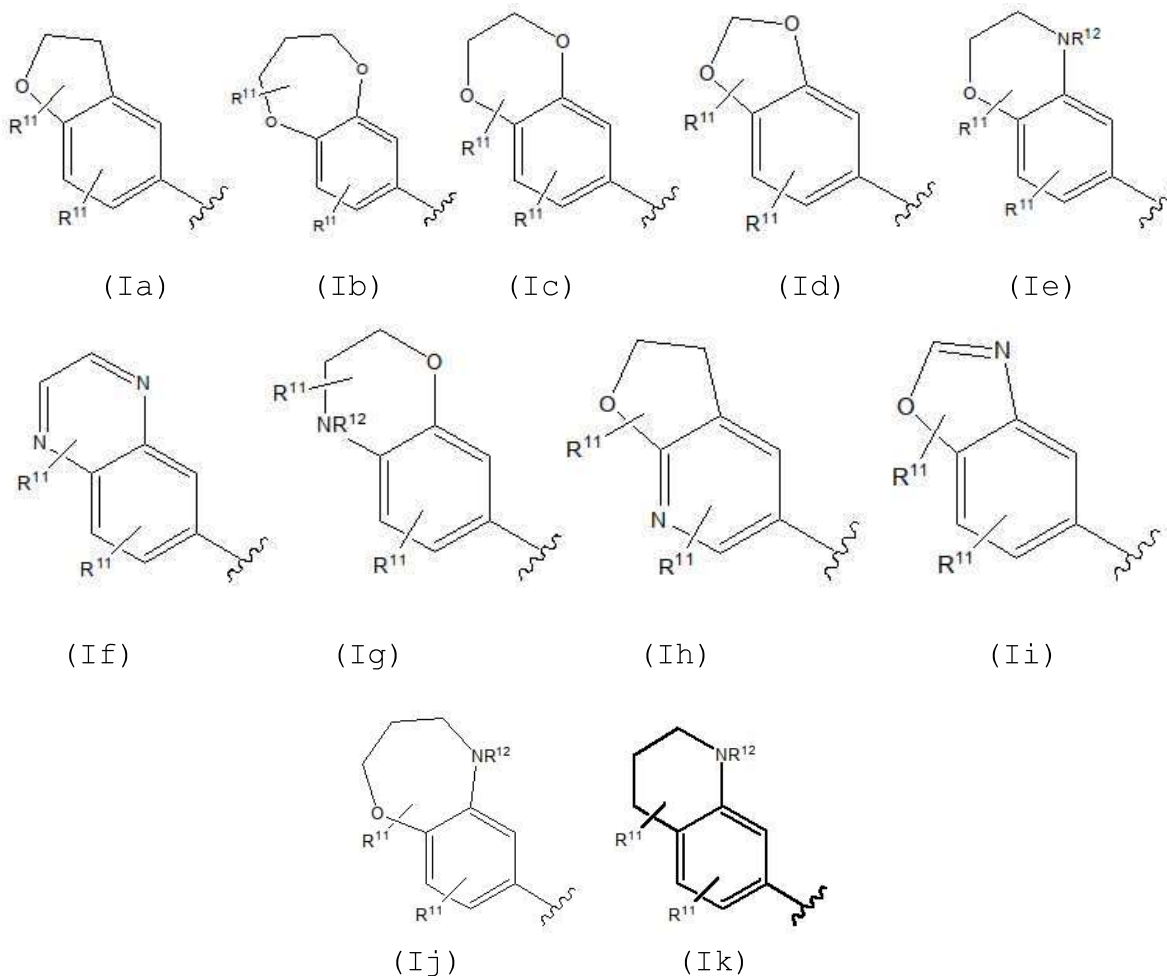
ou R³ e R⁴, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um grupo amina cíclico monocíclico de 4 a 7 membros, em que o grupo é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em NR⁵R⁶, alcoxi C₁₋₂ e oxo;

R⁵ e R⁶ são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C₁₋₄;

R⁷ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, heterociclil monocíclico de 5 a 7 membros e heteroaril

monocíclico de 5 ou 6 membros, em que o fenil, heterociclílico de 5 a 7 membros e anéis de heteroaril de 5 ou 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, NR³R⁴, CONR³R⁴, OR⁸, OCF₃, alcoxi C₁₋₂-CN e hidroxil;

ou R⁷ é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em qualquer um de (Ia) a (Ik):



em que cada R¹¹ é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halogênio, O (oxo), e alquil C₁₋₄; e R¹² é selecionado dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, heterociclílico C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄-CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄-OR¹⁴, alquil C₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄-cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄-NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio

quaternário ($\text{NR}^{16}_4^+$);

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{14} e R^{15} independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} -hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

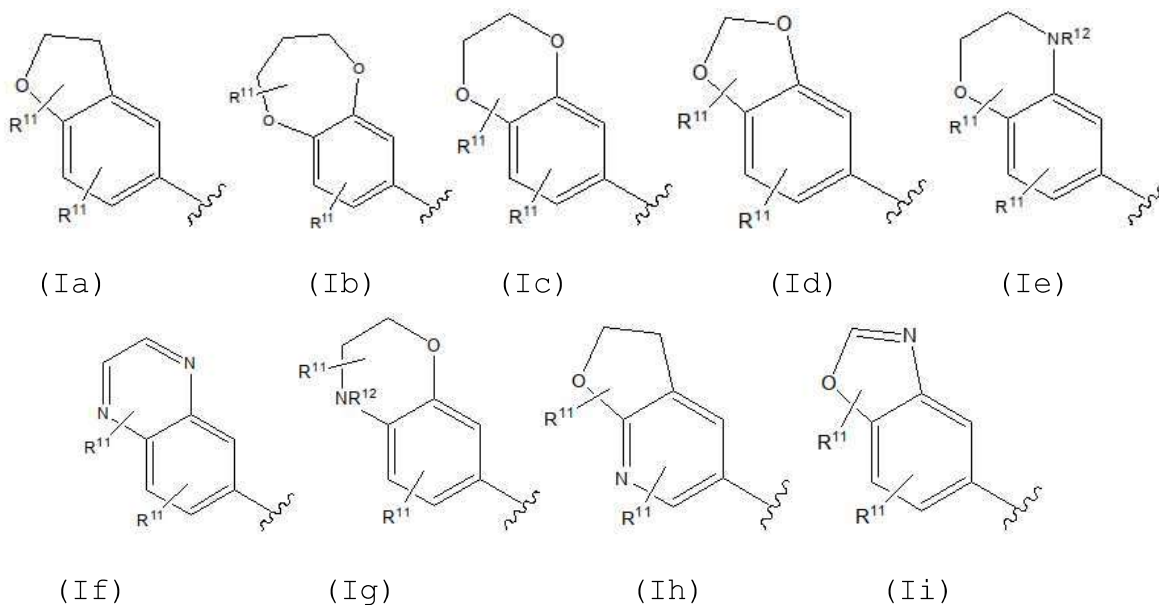
R^8 é selecionado dentre o grupo que consiste em cicloalquil de 3 a 5 membros e CH_2R^9 ;

R^9 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros e cicloalquil monocíclico C_{3-7} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e anel heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, em que o

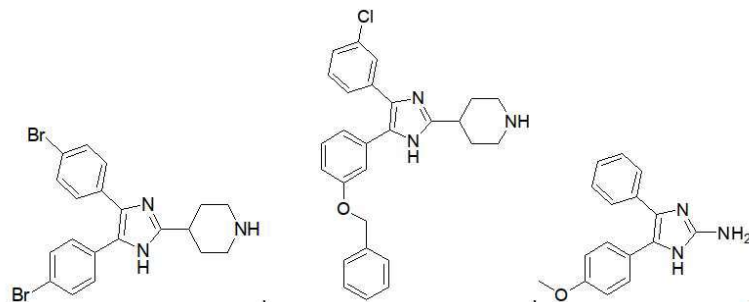
fenil e anéis de heteroaril de 5 ou 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₄, O (oxo), S (sulfinil), alcoxí C₁₋₄, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxil, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquil C₃₋₇, heterociclil C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ - cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário (NR¹⁶₄⁺);

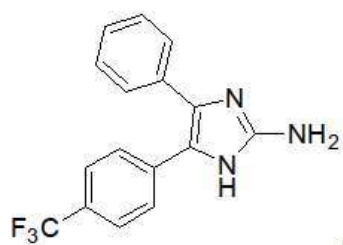
ou R¹⁰ é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em qualquer um de (Ia) a (Ii):



em que cada R¹¹ é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halogênio, e alquil C₁₋₄ e R¹² é selecionado dentre hidrogênio, e alquil C₁₋₄;

desde que o composto de fórmula (II) seja outro além de:

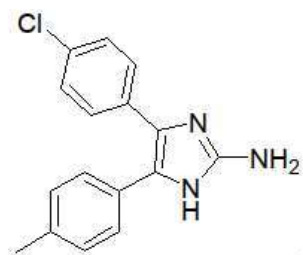




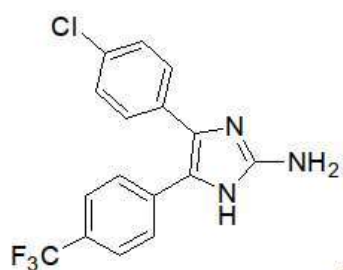
,



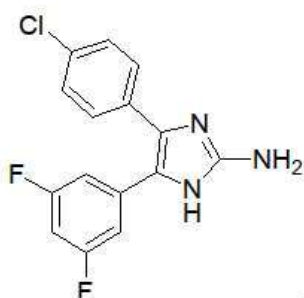
,



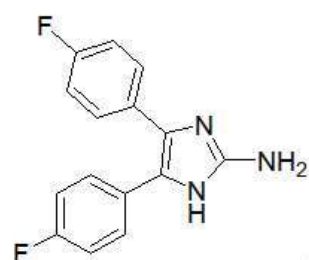
,



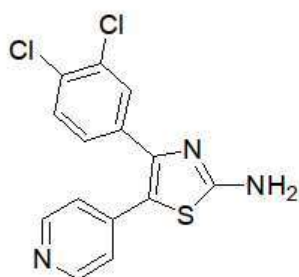
,



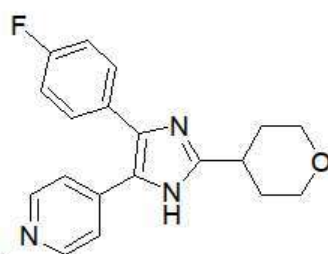
,



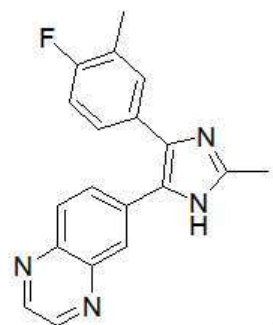
,



,



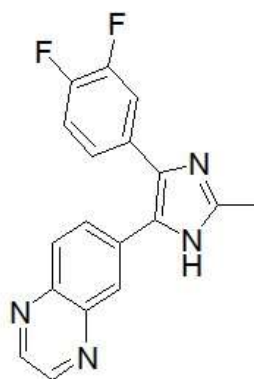
,



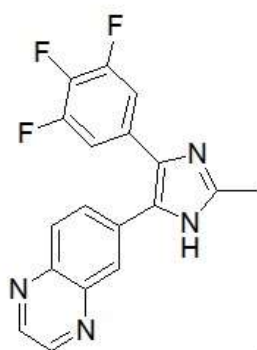
,



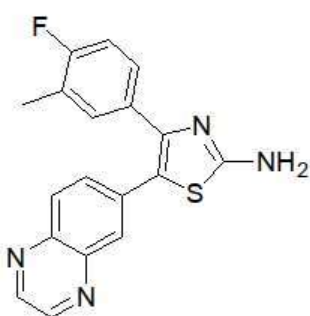
,



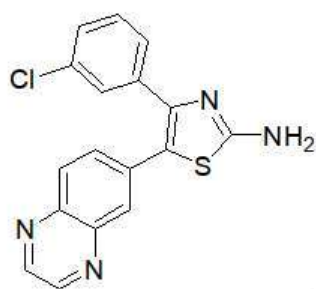
,



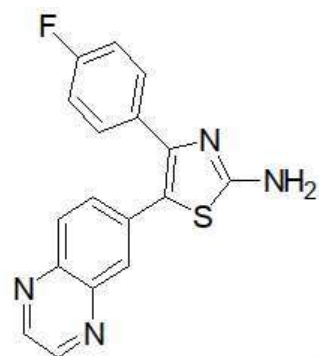
,



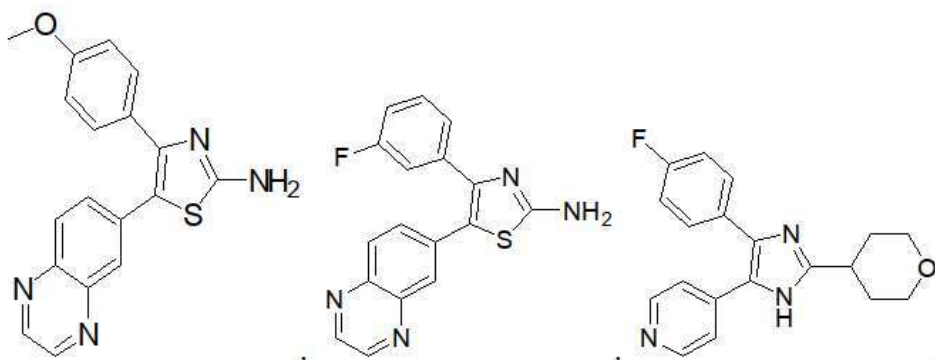
,



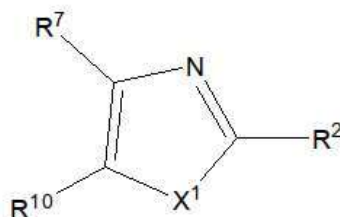
,



,



[007] De acordo com um Segundo aspecto da presente invenção, é fornecido um composto de fórmula geral (II), ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo:



(II)

em que

X^1 é selecionado dentre NR^1 ou S;

R^1 é selecionado dentre hidrogênio ou alquil C_{1-2} ;

R^2 é selecionado dentre o grupo que consiste em S (sulfinil), O (oxo), NR^3R^4 , ciano, $-CH_2NR^5R^6$, metil ($-CH_3$), halogênio, hidroxil, $-CONR^3R^4$, e $COOH$;

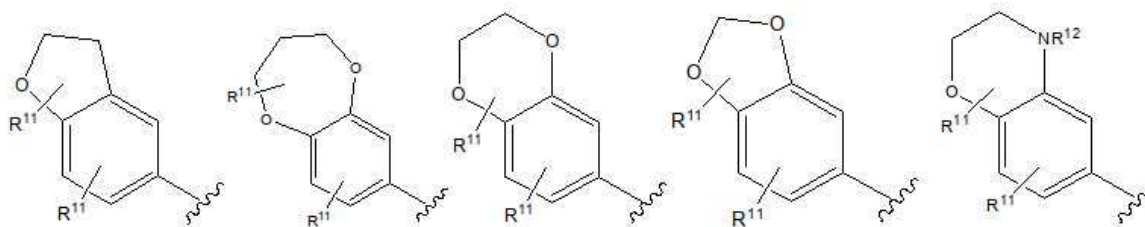
R^3 e R^4 são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio, alquil C_{1-3} , COR^5 , $CONR^5R^6$, CO_2R^5 , alquil C_{1-2} $-NR^5R^6$;

ou R^3 e R^4 , junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um grupo amina cíclico monocíclico de 4 a 7 membros, em que o grupo é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em NR^5R^6 , alcoxi C_{1-2} e oxo;

R^5 e R^6 são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C_{1-4} ;

R^7 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, heterociclil monocíclico de 5 a 7 membros e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, em que o fenil é substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em NR^3R^4 , $CONR^3R^4$, OR^8 , OCF_3 , OCH_2CN e hidroxil, e o heterociclil monocíclico de 5 a 7 membros e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , NR^3R^4 , $CONR^3R^4$, OR^8 , OCF_3 , alcoxi C_{1-2} -CN e hidroxil;

ou R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em qualquer um de (Ia) a (Ik):



(Ia)

(Ib)

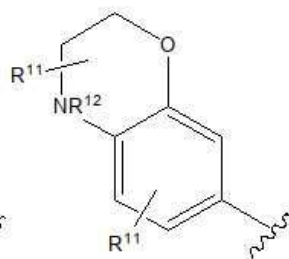
(Ic)

(Id)

(Ie)



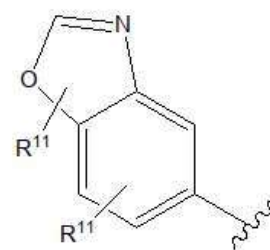
(If)



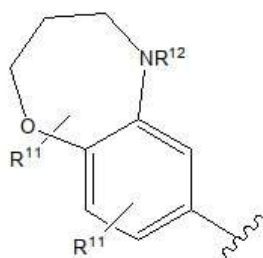
(Ig)



(Ih)



(Ii)



(Ij)

(Ik)

em que cada R^{11} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halogênio, O (oxo), e alquil C_{1-4} ; e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4}-OR^{14}$, alquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquil $C_{1-4}-cicloalquil C_{3-7}$, alquil $COC_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$);

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 , e SR^3 ;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} -hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 , e SR^3 ;

grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 , e SR^3 ;

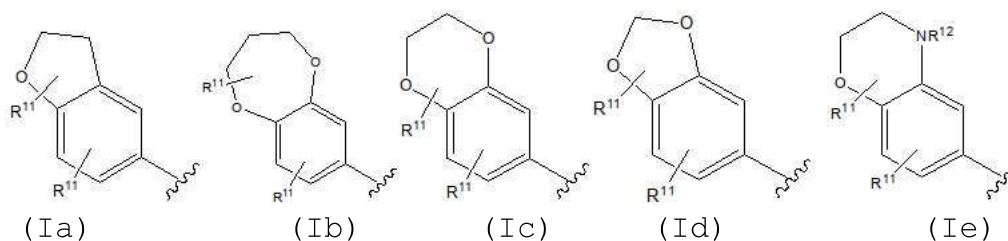
R^8 é selecionado dentre o grupo que consiste em cicloalquil de 3 a 5 membros e CH_2R^9 ;

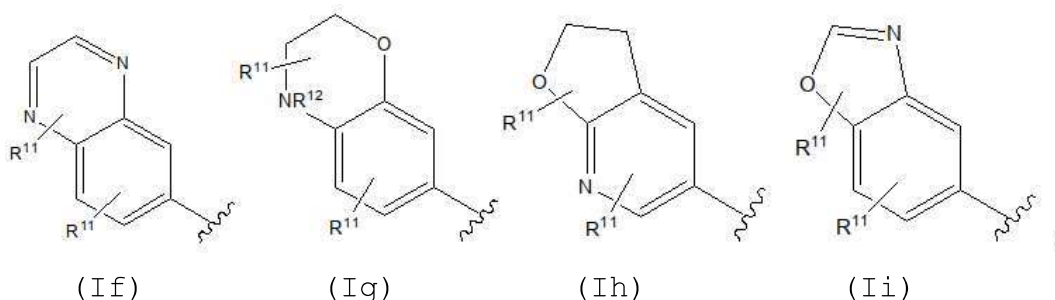
R^9 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros e cicloalquil

monocíclico C₃₋₇, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³;

R¹⁰ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e anel heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, em que o fenil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em alquil C₁₋₄, O (oxo), S (sulfinil), CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxil, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquil C₃₋₇, heterociclil C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ - cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário (NR¹⁶₄⁺), e os anéis de heteroaril de 5 ou 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₄, O (oxo), S (sulfinil), alcoxil C₁₋₄, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxil, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquil C₃₋₇, heterociclil C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ - cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário (NR¹⁶₄⁺);

ou R¹⁰ é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em qualquer um de (Ia) a (Ii):





em que cada R^{11} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halogênio, e alquil C_{1-4} e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, e alquil C_{1-4} .

[008]De acordo com um terceiro aspecto da presente invenção, é fornecido um composto da invenção tal como definido acima para o primeiro e segundo aspectos, ou um sal, derivado, hidrato, solvato, complexo, isômero, tautômero, bioisómero, *N*-óxido, éster, pró-fármaco, isótopo ou forma protegida farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[009]De acordo com um quarto aspecto da presente invenção, é fornecido um composto da invenção tal como definido acima para o primeiro e segundo aspectos, ou um sal, derivado, hidrato, solvato, complexo, isômero, tautômero, bioisómero, *N*-óxido, éster, pró-fármaco, isótopo ou forma protegida farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso na terapia ou profilaxia de uma infecção com, ou doenças causadas por, *Enterobacteriaceae*.

[010]Em um aspecto adicional da presente invenção, é fornecido um composto da invenção tal como definido acima para o primeiro e segundo aspectos, ou um sal, derivado, hidrato, solvato, complexo, isômero, tautômero, bioisómero, *N*-óxido, éster, pró-fármaco, isótopo ou forma protegida farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso em um método de tratamento de uma infecção com, ou doenças

causadas por, *Enterobacteriaceae*.

[011]Em um aspecto adicional da presente invenção, é fornecido um composto da invenção tal como definido acima para o primeiro e segundo aspectos, ou um sal, derivado, hidrato, solvato, complexo, isômero, tautômero, bioisóster, N-óxido, éster, pró-fármaco, isótopo ou forma protegida farmaceuticamente aceitável do mesmo, junto com um excipiente ou carreador farmaceuticamente aceitável.

[012]Em um aspecto adicional da presente invenção, é fornecido o uso de um composto da invenção tal como definido acima para o primeiro e segundo aspectos, ou um sal, derivado, hidrato, solvato, complexo, isômero, tautômero, bioisóster, N-óxido, éster, pró-fármaco, isótopo ou forma protegida farmaceuticamente aceitável do mesmo, para a fabricação de um medicamento para uso no tratamento de uma infecção com, ou doenças causadas por, *Enterobacteriaceae*.

[013]Em um aspecto adicional da presente invenção, é fornecido um método de tratamento de uma infecção com, ou doenças causadas por, *Enterobacteriaceae* em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao referido indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto da invenção tal como definido acima para o primeiro e segundo aspectos, ou um sal, derivado, hidrato, solvato, complexo, isômero, tautômero, bioisóster, N-óxido, éster, pró-fármaco, isótopo ou forma protegida farmaceuticamente aceitável do mesmo.

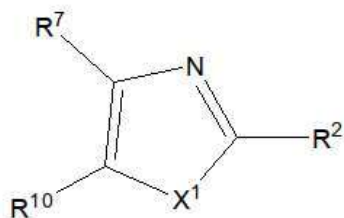
[014]Em um aspecto adicional da presente invenção, é fornecido uma composição bactericida ou bacteriostática para *Enterobacteriaceae* compreendendo um composto ou

composição da invenção tal como definido acima para o primeiro e segundo aspectos.

[015] Em um aspecto adicional da presente invenção, é fornecido uma formulação farmacêutica compreendendo um composto da invenção tal como definido acima para o primeiro e segundo aspectos e uma excipiente farmacêuticamente aceitável.

[016] Os compostos da invenção tal como definidos acima para o primeiro e segundo aspectos apresentam atividade bactericida e / ou bacteriostática contra *Enterobacteriaceae* e podem ser usados no tratamento ou profilaxia de uma infecção com, ou doenças causadas por, *Enterobacteriaceae*.

[017] Em um aspecto adicional da presente invenção, é fornecido um composto de fórmula geral (II), ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de uma infecção com, ou doença causada pela bactéria *Enterobacteriaceae*:



(II)

em que

X¹ é selecionado dentre NR¹ ou S;

R¹ é selecionado dentre hidrogênio ou alquil C₁₋₂;

R² é selecionado dentre o grupo que consiste em S (sulfinil), O (oxo), NR³R⁴, ciano, -CH₂NR₅R₆, metil (-CH₃), halogênio, hidroxil, -CONR₃R₄, COOH e heterociclil monocíclico de 4 a 7 membros, em que o heterociclil de 4 a

7 membros é opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquil C₁₋₄;

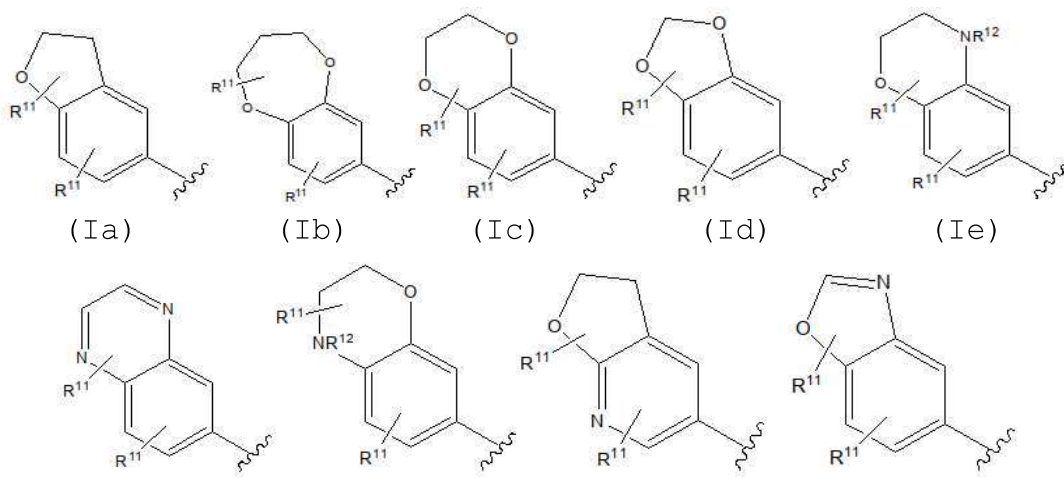
R³ e R⁴ são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio, alquil C₁₋₃, COR⁵, CONR⁵R⁶, CO₂R⁵, alquil C₁₋₂ -NR⁵R⁶;

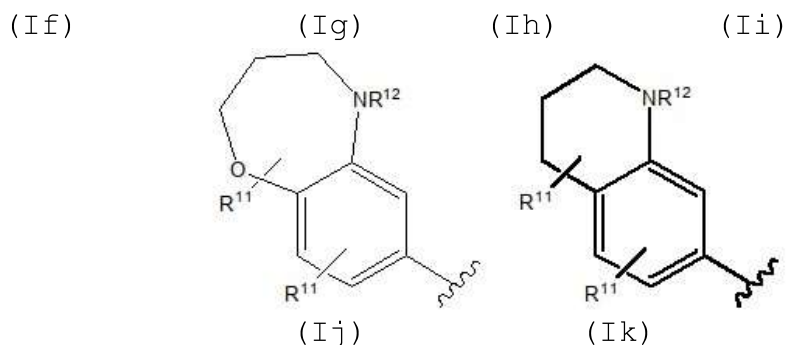
ou R³ e R⁴, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um grupo amina cíclico monocíclico de 4 a 7 membros, em que o grupo é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em NR⁵R⁶, alcoxi C₁₋₂ e oxo;

R⁵ e R⁶ são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C₁₋₄;

R⁷ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, heterociclil monocíclico de 5 a 7 membros e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, em que o fenil, heterociclil de 5 a 7 membros e heteroaril de 5 ou 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, NR³R⁴, CONR³R⁴, OR⁸, OCF₃, alcoxi C₁₋₂ -CN e hidroxil;

ou R⁷ é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em qualquer um de (Ia) a (Ik):





em que cada R¹¹ é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halogênio, O (oxo), e alquil C₁₋₄; e R¹² é selecionado dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, heterociclil C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR₁₄R¹⁵, alquil C₁₋₄ - cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário (NR¹⁶₄⁺);

R¹³ é selecionado dentre alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³, e SR³;

R¹⁴ e R¹⁵ são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, alquil C₁₋₄ -hidroxil, cicloalquil C₃₋₇, fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO₂R¹³, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³, e SR³;

grupos R¹⁶ são independentemente selecionados dentre alquil C₁₋₄ e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S

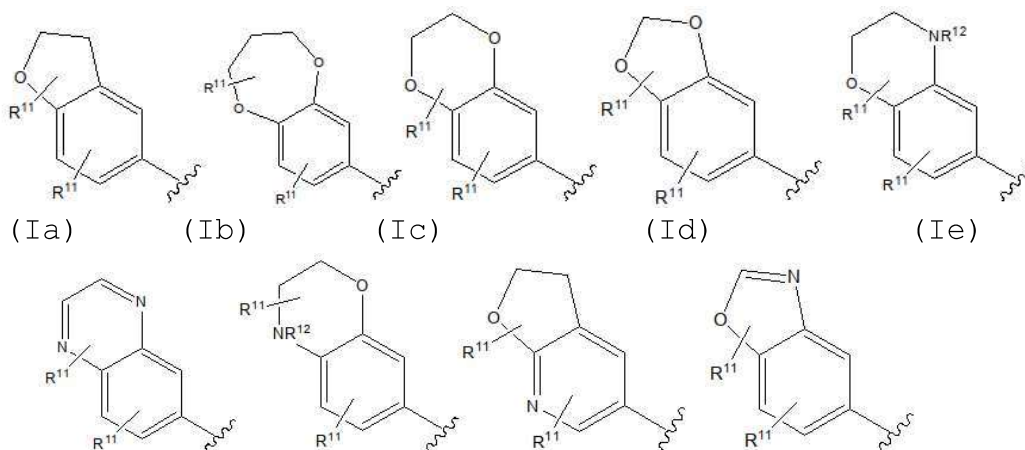
(sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 , e SR^3 ;

R^8 é selecionado dentre o grupo que consiste em cicloalquil de 3 a 5 membros e CH_2R^9 ;

R^9 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros e cicloalquil monocíclico C_{3-7} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e anel heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, em que o fenil e anéis de heteroaril de 5 ou 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C_{1-4} , CONR^3R^4 , NR^3R^4 , OR^8 , hidroxil, OCF_3 , $-\text{CF}_3$, R^8 , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil C_{1-4} $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{OR}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquil C_{1-4} - cicloalquil C_{3-7} , alquil COC_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($\text{NR}^{16}_4^+$);

ou R^{10} é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em qualquer um de (Ia) a (Ii):



(If)

(Ig)

(Ih)

(Ii)

em que cada R^{11} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halogênio, e alquil C_{1-4} e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, e alquil C_{1-4} .

[018] Outros aspectos e modalidades da invenção são tal como definidos nas reivindicações aqui anexas.

Definições

[019] Quando aqui utilizados e salvo indicação específica em contrário, os termos a seguir pretendem apresentar os seguintes significados em adição a qualquer significado mais amplo (ou mais limitado) do que os termos podem desfrutar no estado da técnica:

[020] A menos que o contexto requeira o contrário, o uso do singular deve ser interpretado para incluir o plural e *vice versa*. O termo "um" ou "uma" usado em relação a uma entidade deve ser interpretado para se referir a um ou mais da referida entidade. Como tal, os termos "um" (ou "uma"), "um ou mais" e "pelo menos um" são aqui usados intercambiavelmente.

[021] Tal como aqui utilizado, o termo "compreender", ou variações do mesmo, tais como "compreende" ou "compreendendo" não devem ser interpretados para indicar a inclusão de qualquer número inteiro recitado (por exemplo, uma característica, um elemento, um aspecto, uma propriedade, uma etapa do método / processo ou limitação) ou grupo de números inteiros (por exemplo, características, elementos, aspectos, propriedades, etapas do método / processo ou limitações) porém não a exclusão de qualquer outro número inteiro ou grupo de números inteiros. Então, tal como aqui utilizado, o termo "compreendendo" é

inclusivo ou aberto e não exclui números inteiros ou etapas do método / processo adicionais, não citados.

[022]Tal como aqui utilizado, o termo "consistindo" é usado para indicar a presença do número inteiro recitado (por exemplo uma característica, um elemento, um aspecto, uma propriedade, uma etapa do método / processo ou limitação) ou grupo de números inteiros (por exemplo características, elementos, aspectos, propriedades, etapas do método / processo ou limitações) isoladas.

[023]Tal como aqui utilizado, o termo "doença" é usado para definir qualquer condição anormal que prejudique a função fisiológica e está associado a sintomas específicos. O termo é usado amplamente para abranger qualquer disfunção, doença, anormalidade, patologia, enfermidade, condição ou síndrome em que a função fisiológica é prejudicada independentemente da natureza da etiologia (ou mesmo se a base etiológica para a doença é estabelecida). Abrange, portanto, as condições decorrentes de trauma, lesão, cirurgia, ablação radiológica, intoxicação ou deficiências nutricionais

[024]Tal como aqui utilizado, o termo "doença bacteriana" se refere a qualquer doença que envolva (por exemplo, é causada, exacerbada, associada a ou caracterizada pela presença de) uma bactéria residente e / ou replicante no corpo e / ou células de um sujeito. O termo, portanto, inclui doenças causadas ou exacerbadas por toxinas bacterianas (as quais também podem ser aqui referidas como "intoxicação bacteriana").

[025]Tal como aqui utilizado, o termo "infecção bacteriana" é usado para definir uma condição na qual um

indivíduo está infectado com uma bactéria. A infecção pode ser sintomática ou assintomática. No primeiro caso, o indivíduo pode ser identificado como infectado com base em critérios diagnósticos estabelecidos. No segundo caso, o indivíduo pode ser identificado como infectado com base em vários testes, incluindo, por exemplo, testes bioquímicos, testes sorológicos, cultura microbiológica e / ou microscopia.

[026]Assim, a invenção encontra aplicação no tratamento de indivíduos nos quais a infecção bacteriana tenha sido diagnosticada ou detectada.

[027]Tal como aqui utilizado, o termo "tratamento" ou "tratar" se refere a uma intervenção (por exemplo, a administração de um agente a um indivíduo) a qual cura, melhora ou diminui os sintomas de uma doença ou remove (ou diminui o impacto de) a sua causa(s) (por exemplo, a bactéria causadora). Neste caso, o termo é utilizado sinonimamente com o termo "terapia". Assim, o tratamento da infecção de acordo com a invenção pode ser caracterizado pela ação bacteriostática e / ou bactericida (direta ou indireta) dos compostos da invenção. Assim, os compostos da invenção encontram aplicação em métodos para matar, ou prevenir o crescimento de, células bacterianas.

[028]Adicionalmente, os termos "tratamento" ou "tratando" se refere a uma intervenção (por exemplo, a administração de um agente a um indivíduo) a qual evita ou retarda o início ou progressão de uma doença ou reduz (ou erradica) sua incidência dentro de uma população tratada. Neste caso, o termo tratamento é usado sinonimamente com o termo "profilaxia".

[029]O termo "indivíduo" (o qual deve ser interpretado para incluir "individual", "animal", "paciente" ou "mamífero" onde o contexto permite) define qualquer indivíduo, particularmente um indivíduo mamífero, para quem o tratamento é indicado. Os indivíduos mamíferos incluem, porém não estão limitados a humanos, animais domésticos, animais de fazenda, animais de zoológico, animais esportivos, animais de estimação tais como cães, gatos, cobaias, coelhos, ratos, camundongos, cavalos, gado, vacas; primatas como símios, macacos, orangotangos, e chimpanzés; canídeos como cães e lobos; felídeos como gatos, leões e tigres; equídeos como cavalos, burros e zebras; animais de alimentação como vacas, porcos e ovelhas; ungulados como veados e girafas; roedores como camundongos, ratos, hamsters e cobaias; e assim por diante. Nas modalidades preferidas, o indivíduo é um ser humano, por exemplo, um ser humano infantil ou um ser humano geriátrico.

[030]Os termos "bactérias Gram-negativas" e "bactérias Gram-positivas" são termos do estado da técnica que definem duas classes distintas de bactérias com base em determinadas características de coramento de parede celular.

[031]Tal como aqui utilizado, o termo "combinação", tal como aplicado a dois ou mais compostos e / ou agentes (também aqui referidos como os componentes), pretende definir o material no qual os dois ou mais compostos / agentes estão associados. Os termos "combinado" e "combinando" neste contexto devem ser interpretados de acordo.

[032]A associação de dois ou mais compostos / agentes

em uma combinação pode ser física ou não física. Exemplos de compostos / agentes combinados fisicamente associados incluem:

- composições (por exemplo, formulações unitárias) compreendendo os dois ou mais compostos / agentes em mistura (por exemplo, dentro da mesma dose unitária);

- composições compreendendo material no qual os dois ou mais compostos / agentes estão quimicamente / físico quimicamente ligados (por exemplo, por reticulação, aglomeração molecular ou ligação a uma porção de veículo comum);

- composições compreendendo material no qual os dois ou mais compostos / agentes estão quimicamente / físico quimicamente co-empacotados (por exemplo, dispostos em ou dentro de vesículas lipídicas, partículas (por exemplo, micro ou nanopartículas) ou gotas de emulsão);

- kits farmacêuticos, embalagens farmacêuticas ou embalagem de paciente nos quais os dois ou mais compostos / agentes são co-empacotados ou co-apresentados (por exemplo, como parte de um conjunto de doses unitárias);

[033]Exemplos de compostos / agentes combinados não fisicamente associados incluem:

- material (por exemplo, uma formulação não unitária) compreendendo pelo menos um dos dois ou mais compostos / agentes juntos com instruções para a associação extemporânea de pelo menos um composto / agente para formar uma associação física dos dois ou mais compostos / agentes;

- material (por exemplo, uma formulação não unitária) compreendendo pelo menos um dos dois ou mais compostos / agentes juntos com instruções para a terapia de combinação

com os dois ou mais compostos / agentes;

- material compreendendo pelo menos um dos dois ou mais compostos / agentes juntos com instruções para a administração a uma população de pacientes nas quais os outros dos dois ou mais compostos / agentes foram (ou estão sendo) administrados;

- material compreendendo pelo menos um dos dois ou mais compostos / agentes em uma quantidade ou em uma forma na qual está especificamente adaptado para uso em combinação com outros dos dois ou mais compostos / agentes.

[034]Tal como aqui utilizado, o termo "terapia de combinação" pretende definir terapias as quais compreendem o uso de uma combinação de dois ou mais compostos / agentes (tal como definido acima). Então, referências a "terapia de combinação", "combinações" e o uso de compostos / agentes "em combinação" neste pedido pode se referir a compostos / agentes que são administrados como parte do mesmo regime geral de tratamento. Como tal, a posologia de cada um dos dois ou mais compostos / agentes pode ser diferente: cada um pode ser administrado ao mesmo tempo ou em momentos diferentes. Será apreciado, portanto, que os compostos / agentes da combinação possam ser administrados sequencialmente (por exemplo, antes ou depois) ou simultaneamente, seja na mesma formulação farmacêutica (ou seja, juntos), ou em formulações farmacêuticas diferentes (ou seja, separadamente). Simultaneamente na mesma formulação é como uma formulação unitária enquanto que simultaneamente em diferentes formulações farmacêuticas é não unitária. Cada um dos dois ou mais compostos / agentes em uma terapia de combinação também pode ser administrado

por uma via diferente e / ou de acordo com um regime de dosagem / duração diferente.

[035]Tal como aqui utilizado, o termo "kit farmacêutico" define um conjunto de uma ou mais doses unitárias de uma composição farmacêutica junto com os meios de dosagem (por exemplo, dispositivo de medição) e / ou meios de distribuição (por exemplo, inalador ou seringa), opcionalmente todos contidos dentro de uma embalagem externa comum. Em kits farmacêuticos que compreendem uma combinação de dois ou mais compostos / agentes, os compostos / agentes individuais podem ser formulações unitárias ou não unitárias. A(s) dose(s) unitária(s) pode(m) estar contida(s) dentro de uma embalagem blister. O kit farmacêutico pode, ainda, opcionalmente, compreender instruções de uso.

[036]Tal como aqui utilizado, o termo "embalagem farmacêutica" define um conjunto de uma ou mais doses unitárias de uma composição farmacêutica, opcionalmente contidas dentro de uma embalagem externa comum. Em embalagens farmacêuticas que compreendam uma combinação de dois ou mais compostos / agentes, os compostos / agentes individuais podem ser formulações unitárias ou não unitárias. A(s) dose(s) unitária(s) pode(m) estar contida(s) dentro de uma embalagem blister. A embalagem farmacêutica pode ainda, opcionalmente, conter instruções de uso.

[037]Tal como aqui utilizado, o termo "embalagem de paciente" define uma embalagem, prescrita a um paciente, a qual contém composições farmacêuticas para todo o curso do tratamento. As embalagens dos pacientes geralmente contêm

uma ou mais embalagens blister. As embalagens dos pacientes apresentam uma vantagem sobre as prescrições tradicionais, nas quais um farmacêutico divide o suprimento de um medicamento de um paciente a partir de um suprimento a granel, em que o paciente sempre tem acesso à bula contida na embalagem do paciente, normalmente ausente nas prescrições do paciente. A inclusão de um folheto informativo tem demonstrado melhorar a adesão do paciente às instruções do médico. As combinações da invenção podem produzir um efeito terapêutico eficaz em relação ao efeito terapêutico dos compostos / agentes individuais quando administrados separadamente.

[038]Tal como aqui utilizado, uma "quantidade eficaz" ou uma "quantidade terapeuticamente eficaz" de um composto define uma quantidade que pode ser administrada a um indivíduo sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação, proporcional a uma relação benefício / risco razoável, mas que seja suficiente para fornecer o efeito desejado, por exemplo, o tratamento ou profilaxia manifestada por uma melhora permanente ou temporária na condição do indivíduo. A quantidade irá variar de indivíduo para indivíduo, dependendo da idade e condição geral do indivíduo, modo de administração e outros fatores. Assim, embora não seja possível especificar uma quantidade eficaz exata, aqueles com habilidade na técnica serão capazes de determinar uma quantidade "eficaz" apropriada em qualquer caso individual, utilizando a experimentação de rotina e conhecimentos gerais de base. Um resultado terapêutico neste contexto inclui a erradicação ou a diminuição dos sintomas, redução

da dor ou desconforto, sobrevivência prolongada, mobilidade melhorada e outros marcadores de melhora clínica. Um resultado terapêutico não precisa ser uma cura completa.

[039]Tal como aqui utilizado, uma "quantidade profilaticamente eficaz" se refere a uma quantidade eficaz, nas dosagens e por períodos de tempo necessário, para alcançar o resultado profilático desejado. Tipicamente, uma vez que uma dose profilática é utilizada em indivíduos antes de ou em um estágio inicial da doença, a quantidade profilaticamente eficaz será menor do que a quantidade terapeuticamente eficaz.

[040]O termo "agente adjunto" tal como aqui utilizado pretende definir qualquer composto ou composição a qual produz uma combinação eficaz (tal como aqui definida) quando combinada com um composto da invenção. O agente adjunto ou tratamento pode, assim, contribuir para a eficácia (por exemplo, pela produção de um efeito sinérgico ou aditivo ou pela potencialização da atividade do composto da invenção).

[041]O termo "eficaz" inclui efeitos vantajosos, tais como aditividade, sinergismo, efeitos colaterais reduzidos, toxicidade reduzida ou melhor desempenho ou atividade. De forma vantajosa, um efeito eficaz pode permitir que doses menores de cada um dos componentes sejam administradas a um paciente, assim, diminuindo a toxicidade enquanto produz e / ou mantem o mesmo efeito terapêutico. Um efeito sinérgico no presente contexto se refere a um efeito terapêutico produzido pela combinação o qual é maior do que a soma dos efeitos terapêuticos dos componentes da combinação quando apresentados individualmente. Um efeito aditivo no presente

contexto se refere a um efeito terapêutico produzido pela combinação o qual é maior do que o efeito terapêutico de qualquer um dos componentes da combinação quando apresentado individualmente.

[042]O termo "adjunto" tal como aplicado ao uso dos compostos e composições da invenção na terapia ou profilaxia define o uso no qual os materiais são administrados juntos com um ou mais outros fármacos, intervenções, regimes ou tratamentos (tais como cirurgia e / ou irradiação). As referidas terapias adjuntas podem compreender a administração / aplicação concomitante, separada ou sequencial dos materiais da invenção e o(s) outro(s) tratamento(s). Assim, em algumas modalidades, o uso adjunto de materiais da invenção é refletido na formulação das composições farmacêuticas da invenção. Por exemplo, o uso adjunto pode ser refletido em uma dosagem unitária específica ou em formulações nas quais o composto da invenção está presente na mistura com o(s) outro(s) fármaco(s) com o(s) qual(is) ele deve ser usado adjuntamente (ou fisicamente associado de outra forma com o(s) outro(s) fármaco(s) dentro de uma única dose unitária). Em outras modalidades, o uso adjunto dos compostos ou composições da invenção pode ser refletido na composição dos kits farmacêuticos da invenção, em que o composto da invenção é co-embalado (por exemplo, como parte de um conjunto de doses unitárias) com o(s) outro(s) fármaco(s) com o qual ele deve ser usado adjuntamente. Ainda em outras modalidades, o uso adjunto dos compostos da invenção pode ser refletido no teor da informação e / ou instruções co-embaladas com o composto relacionado à

formulação e / ou posologia.

[043]O termo "sal farmaceuticamente aceitável" tal como aplicado aos compostos da invenção define qualquer sal de adição de ácido orgânico ou inorgânico não tóxico de base livre o qual é adequado para uso em contato com os tecidos de humanos e animais inferiores sem toxicidade indevida, irritação, resposta alérgica e o qual é proporcional a uma relação benefício / risco razoável. Os sais farmaceuticamente aceitáveis adequados são bem conhecidos no estado da técnica. Exemplos são os sais com ácidos inorgânicos (por exemplo, ácidos clorídrico, hidrobrômico, sulfúrico e fosfórico), ácidos carboxílicos orgânicos (por exemplo, ácidos acético, propiônico, glicólico, láctico, pirúvico, malônico, succínico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, dihidroximaleico, benzoico, fenilacético, 4-aminobenzoico, 4-hidroxibenzoico, antranílico, cinâmico, salicílico, 2-fenoxibenzoico, 2-acetoxibenzoico e mandélico) e ácidos orgânicos sulfônicos (por exemplo, ácido metanossulfônico e ácido p-toluenossulfônico).

[044]O termo "derivado farmaceuticamente aceitável" tal como aplicado aos compostos da invenção definem compostos os quais são obtidos (ou obteníveis) por derivatização química dos compostos originais da invenção. Os derivados farmaceuticamente aceitáveis são, dessa forma, adequados para a administração ou o uso em contato com tecidos de mamíferos sem toxicidade indevida, irritação, resposta alérgica (isto é, proporcional a uma relação benefício / risco razoável). Derivados preferidos são aqueles obtidos (ou obteníveis) por alquilação,

esterificação ou acilação dos compostos originais da invenção. Os derivados podem ser ativos *per se*, ou podem estar inativos até serem processados *in vivo*. Neste último caso, os derivados da invenção atuam como pró-fármacos. Os pró-fármacos preferidos são os derivados de ésteres que são esterificados em uma ou mais das hidroxilas livres e que são ativados pela hidrólise *in vivo*. Outros pró-fármacos preferidos são compostos covalentemente ligados os quais liberam o fármaco ativo original de acordo com a fórmula geral (I) após a clivagem da(s) ligação(ões) covalente(s) *in vivo*.

[045]Em seu aspecto mais amplo, a presente invenção contempla todos os isômeros ópticos, formas racêmicas e diastereoisômeros dos compostos aqui descritos. Aqueles com habilidades na técnica irão apreciar que, devido aos átomos de carbono assimetricamente substituídos presentes nos compostos da invenção, os compostos podem ser produzidos em formas opticamente ativas e racêmicas. Se um centro quiral ou outra forma de centro isomérico estiver presente em um composto da presente invenção, todas as formas dos referidos isômero ou isômeros, incluindo enantiômeros e diastereoisômeros, devem estar aqui cobertas. Os compostos da invenção contendo um centro quiral (ou múltiplos centros quirais) podem ser usados como uma mistura racêmica, uma mistura enriquecida enantiomericamente, ou a mistura racêmica pode ser separada usando técnicas bem conhecidas e um enantiômero individual pode ser usado sozinho. Assim, referências a compostos particulares da presente invenção abrangem os produtos como uma mistura de diastereoisômeros, como diastereoisômeros individuais, como uma mistura de

enantiômeros, bem como na forma de enantiômeros individuais.

[046] Sendo assim, a presente invenção contempla todos os isômeros ópticos e formas racêmicas dos mesmos dos compostos da invenção e, salvo indicação em contrário (por exemplo, pelo uso de fórmulas estruturais em traço), os compostos aqui mostrados pretendem abranger todos os isômeros ópticos possíveis dos compostos assim ilustrados. Nos casos em que a forma estereoquímica do composto é importante para a utilidade farmacêutica, a invenção contempla o uso de um eutômero isolado.

[047] O termo "bioisósteros" (ou simplesmente "isósteros") é um termo do estado da técnica utilizado para definir análogos de fármacos nos quais um ou mais átomos (ou grupos de átomos) foram substituídos por átomos (ou grupos de átomos) de substituição apresentando características estéricas e / ou eletrônicas similares àquelas dos átomos que eles substituem. A substituição de um átomo de hidrogênio ou de um grupo hidroxila por um átomo de flúor é uma substituição bioisostérica comumente empregada. A substituição de sílica (troca C / Si) é uma técnica relativamente recente para a produção de isósteros. Esta abordagem envolve a substituição de um ou mais átomos de carbono específicos em um composto por silício (para uma revisão, vide Tacke e Zilch (1986) Endeavour, New Series 10: 191 - 197). Os isósteros substituídos por silício (isósteros de silício) podem apresentar propriedades farmacológicas melhoradas e podem, por exemplo, ser mais bem tolerados, apresentar uma meia-vida mais longa ou apresentar maior potência (vide, por exemplo, Englebienne

(2005) Med. Chem., 1 (3): 215 - 226). Da mesma forma, a substituição de um átomo por um de seus isótopos, por exemplo, hidrogênio por deutério, também pode levar à melhora das propriedades farmacológicas, por exemplo, levando a uma meia-vida mais longa (vide, por exemplo, Kushner et al (1999) Can J Physiol Pharmacol. 77 (2): 79 - 88). Em seu aspecto mais amplo, a presente invenção contempla todos os bioisósteros (e especificamente, todos os bioisósteros de silício e todos os bioisósteros de deutério) dos compostos da invenção.

[048]O termo "fármaco aprovado" tal como aqui utilizado, se refere a um fármaco o qual tenha sido aprovado pela Administração de Alimentos e Fármacos Norte Americana (em inglês, US Food e Drug Administração - US FDA) ou a Agência de Medicina Europeia (EMA) antes de 1º de outubro de 2016.

[049]O termo "cepas resistentes" tal como aqui utilizado, se refere a cepas de bactérias que demonstraram resistência ou não suscetibilidade a um ou mais medicamentos antibacterianos conhecidos. Uma "cepa não susceptível" é aquela na qual a MIC (concentração inibitória mínima) de um determinado composto ou uma classe de compostos para aquela cepa mudou para um número maior do que para as cepas susceptíveis correspondentes. Por exemplo, pode se referir a cepas não suscetíveis a antibióticos β -lactâmicos, cepas não suscetíveis a uma ou mais fluoroquinolonas e / ou cepas não suscetíveis a um ou mais antibióticos (isto é, antibióticos que não sejam β -lactâmicos e fluoroquinolonas). Em determinadas modalidades, o termo "resistente" pode se referir a um em

que o MIC de um determinado composto ou classe de compostos para aquela cepa tenha mudado para um número significativamente maior do que para as cepas suscetíveis correspondentes. Pode-se dizer que uma cepa bacteriana é resistente a um determinado antibiótico quando a mesma é inibida *in vitro* por uma concentração deste medicamento que está associada a uma alta probabilidade de fracasso terapêutico.

[050]O termo “resistente a múltiplos fármacos” tal como aqui utilizado, se refere a organismos, tais como bactérias Gram-negativas altamente resistentes (por exemplo, *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemas), que mostram resistência *in vitro* a mais do que um agente antimicrobiano. Os referidos organismos podem ser resistentes a todos os agentes antimicrobianos atualmente disponíveis ou permanecer suscetíveis apenas a agentes antimicrobianos mais antigos, potencialmente mais tóxicos.

[051]O termo “hipervirulento” tal como aqui utilizado, se refere a organismos os quais são excepcionalmente virulentos, geralmente como um resultado da aquisição de um plasmídeo de virulência. Os referidos organismos são capazes de produzir enfermidades severas. Para ser completo, “virulento” se refere a organismos capazes de produzir efeitos extremamente severos ou prejudiciais e enfermidades.

[052]O termo “doença micobacteriana” define qualquer doença, disfunção, patologia, sintoma, condição clínica ou síndrome na qual as bactérias do gênero *Mycobacteria* (isto é, micobactérias) atuam como agentes etiológicos ou nos quais a infecção com micobactérias é implicada, detectada

ou envolvida. Qualquer infecção micobacteriana pode ser tratada, incluindo aquelas nas quais a bactéria do complexo *Mycobacteria avium* (MAC) está envolvida. Este termo define uma classe de bactérias geneticamente relacionadas pertencendo ao gênero *Mycobacteria* e inclui *Mycobacteria avium* subespécie *avium* (MAA), *Mycobacteria avium* subespécie *hominis* (MAH) e *Mycobacteria avium* subespécie *paratuberculosis* (MAP) junto com a *Mycobacteria avium intracellulare* (MAI) geneticamente distinta. Também pode ser que a infecção micobacteriana seja causada por uma micobactéria selecionada dentre: *Mycobacteria tuberculosis*, *M. abscessus*, *M. leprae*, *M. bovis*, *M. kansasii*, *M. chelonae*, *M. africanum*, *M. canetti* e *M. microti*. Sendo assim, o termo inclui as diversas formas de tuberculose, lepra, linfadenite pediátrica e úlceras micobacterianas da pele. Sendo assim, o termo abrange condições micobacterianas que surgem de ou estão associadas com infecção por micobactérias não tuberculosas bem como micobactérias tuberculosas.

[053] Todas as referências a compostos químicos particulares são aqui interpretadas como cobrindo os compostos *per se*, e também, quando adequado, sais, derivados, hidratos, solvatos, complexos, isômeros, tautômeros, bioisósteros, *N*-óxidos, ésteres, pró-fármacos, isótopos ou formas protegidas farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[054] O termo "alquil C₁₋₄" denota um grupo alquil linear ou ramificado apresentando de 1 a 4 átomos de carbono. Para partes da faixa do alquil C₁₋₄ todos os subgrupos do mesmo estão contemplados, tais como alquil C₁-

3, alquil C₁₋₂, alquil C₂₋₄, alquil C₂₋₃ e alquil C₃₋₄. Exemplos dos referidos alquil C₁₋₄ incluem metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, isobutil, *sec*-butil e *tert*-butil.

[055]O termo "alquilenos C₁₋₃" denota uma cadeia de hidrocarboneto saturada divalente linear ou ramificada apresentando de 1 a 3 átomos de carbono. A cadeia de alquilenos C₁₋₃ pode estar ligada ao resto da molécula e ao grupo radical através de um carbono dentro da cadeia ou através de quaisquer dois carbonos dentro da cadeia. Exemplos de radicais alquilenos C₁₋₃ incluem metileno [-CH₂-], 1,2-etileno [-CH₂-CH₂-], 1,1-etileno [-CH(CH₃)-], 1,2-propileno [-CH₂-CH(CH₃)-] e 1,3-propileno [-CH₂-CH₂-CH₂-]. Quando se refere a um radical "alquilenos C₁₋₃", todos os subgrupos dos mesmos são contemplados, tais como alquilenos C₁₋₂, alquilenos C₁₋₃ ou alquilenos C₂₋₃.

[056]O termo "alcoxi C₁₋₄" se refere a um grupo alquil C₁₋₄ linear ou ramificado o qual está ligado ao resto da molécula através de um átomo de oxigênio. Para partes da faixa de alcoxi C₁₋₄, todos os subgrupos do mesmo estão contemplados tais como alcoxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂, alcoxi C₂₋₄, alcoxi C₂₋₃ e alcoxi C₃₋₄. Exemplos dos referidos alcoxi C₁₋₄ incluem metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi e *tert*-butoxi.

[057]O termo "alquil C₁₋₄ -X", em que X é um substituinte significa que um único substituinte X está conectado a qualquer átomo de carbono do alquil C₁₋₄. O referido alquil C₁₋₄ -X pode estar ligado ao resto da molécula através de um átomo de carbono do alquil C₁₋₄. O substituinte X pode ser qualquer substituinte, tal como

alcoxi C₁₋₄, e cicloalquil C₃₋₇. Exemplos de grupos "alquil C₁₋₄ -X" incluem -CH₂CH₂OCH₃, e -C(H)(OCH₃)CH₃.

[058]O termo "alquil -SC₁₋₄" significa que o alquil C₁₋₄ está ligado ao resto da molécula através de um átomo S (enxofre). Exemplos de grupos "alquil -SC₁₋₄" incluem -SCH₂CH₃.

[059]"Halogênio" se refere a flúor, cloro, bromo ou iodo, preferencialmente flúor e cloro, mais preferencialmente flúor.

[060]"Hidroxi" e "Hidroxil" se refere ao radical -OH.

[061]"Ciano" se refere ao radical -CN.

[062]"Oxo" se refere ao grupo carbonil =O. Será apreciado que, quando um oxo é um substituinte em um grupo aromático, tal como um grupo fenil, o oxo irá fazer parte do sistema conjugado do grupo aromático.

[063]"Sulfinil" se refere ao grupo sulfinil =S. Será apreciado que, quando um sulfinil é um substituinte em um grupo aromático, tal como um grupo fenil, o sulfinil irá fazer parte do sistema conjugado do grupo aromático.

[064]"Boc" se refere a um grupo de proteção *tert*-butil oxicarbonil.

[065]Um "aminoácido" se refere a um composto orgânico composto predominantemente de átomos de carbono, hidrogênio, oxigênio e nitrogênio, compreendendo ambos um grupo funcional amina (-NH₂) e carboxila (-COOH), em adição a uma cadeia lateral específica para cada aminoácido.

[066]Um "cátion de amônio quaternário" se refere a um íon positivamente carregado apresentando a estrutura NR₄⁺, o R sendo um grupo alquil ou aril, não hidrogênio.

[067]"Opcional" ou "opcionalmente" significa que o

evento subsequentemente descrito ou circunstâncias podem, porém não necessariamente ocorrem, e que a descrição inclui os casos nos quais o evento ou circunstância ocorre e os casos nos quais eles não ocorrem.

[068]O termo "cicloalquil C₃₋₇" se refere a um sistema de anel monocíclico de hidrocarboneto saturado ou parcialmente insaturado apresentando de 3 a 7 átomos de carbono. Exemplos dos referidos cicloalquil C₃₋₇ incluem ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, ciclohexenil, cicloheptil e cicloheptenil. Para partes da faixa "cicloalquil C₃₋₇" todos os subgrupos dos mesmos estão contemplados tais como cicloalquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₅, cicloalquil C₃₋₄, cicloalquil C₄₋₇, cicloalquil C₄₋₆, cicloalquil C₄₋₅, cicloalquil C₅₋₇, cicloalquil C₅₋₆, e cicloalquil C₆₋₇.

[069]Os termos "heterociclil", "heterociclil C₄₋₇" e "anel heterocíclico" denotam um sistema de anel monocíclico não aromático, completamente saturado ou parcialmente insaturado, preferencialmente completamente saturado, apresentando 4 a 7 átomos no anel, especialmente 5 ou 6 átomos no anel, nos quais um ou mais dos átomos no anel são outros além do carbono, tais como nitrogênio, enxofre ou oxigênio. O referido sistema de anel pode estar ligado ao resto da molécula através tanto de um heteroátomo ou um átomo de carbono do sistema de anel. Exemplos de grupos heterocíclicos incluem, porém não estão limitados a piperidinil, morfolinil, homomorfolinil, azepanil, piperazinil, oxo-piperazinil, diazepinil, tetraidropiridinil, tetraidropiranil, pirrolidinil, tetraidrofuranil e diidropirrolil.

[070] Os termos "heteroaril" e "anel heteroaromático" denotam um anel heteroaromático monocíclico compreendendo 5 a 6 átomos no anel nos quais um ou mais dos átomos no anel são outros além de carbono, tal como nitrogênio, enxofre ou oxigênio. Tipicamente, o anel heteroaril irá conter até 4 heteroátomos, mais tipicamente até 3 heteroátomos, mais tipicamente até 2, por exemplo um único heteroátomo. O referido anel heteroaromático pode estar ligado ao resto da molécula através de um heteroátomo ou de um átomo de carbono do sistema de anel. Exemplos de grupos heteroaromáticos incluem, porém não estão limitados a furil, pirrolil, tienil, oxazolil, isoxazolil, oxadiazolil, imidazolil, oxatriazolil, tiazolil, isotiazolil, tetrazolil, pirazolil, piridinil, pirimidinil, piridazinil, pirazinil, triazinil e tiadiazolil. Em algumas modalidades, o anel heteroaril contém pelo menos um átomo de nitrogênio no anel. Os átomos de nitrogênio nos anéis heteroarílicos podem ser básicos, tal como no caso de um imidazol ou piridina, ou essencialmente não básicos, tal como no caso de um nitrogênio indol ou pirrol. Em geral, o número de átomos de nitrogênio básico presentes no grupo heteroaril, incluindo qualquer substituto do grupo amino do anel, será inferior a cinco.

[071] Os termos "insaturado" e "parcialmente saturado" se referem aos anéis em que a(s) estrutura(s) do(s) anel(is) contem(êm) átomos que compartilham mais do que uma ligação de valência, isto é, o anel contém pelo menos uma ligação múltipla, por exemplo, uma ligação $C=C$, $C\equiv C$ ou $N=C$. O termo "completamente saturado" se refere aos anéis nos quais não existem ligações múltiplas entre os átomos do

anel. Grupos carbocíclicos saturados incluem grupos cicloalquil tais como definidos abaixo. Grupos carbocíclicos parcialmente saturados incluem grupos cicloalqueno tais como definidos abaixo.

[072]Exemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos não aromáticos incluem grupos heterocíclicos monocíclicos de 5, 6 e 7 membros. Os grupos heterocíclicos monocíclicos não aromáticos podem estar ligados ao resto da molécula através de um heteroátomo ou um átomo de carbono do grupo heterocíclico. Exemplos particulares incluem morfolina, piperidina (por exemplo, 1-piperidinil, 2-piperidinil, 3-piperidinil e 4-piperidinil), pirrolidina (por exemplo, 1-pirrolidinil, 2-pirrolidinil e 3-pirrolidinil), pirrolidona, pirano (2H-pirano ou 4H-pirano), diidrotiofeno, dihidropirano, diidrofurano, diidrotiazol, tetraidrofurano, tetraidrotiofeno, dioxano, tetraidropirano (por exemplo, 4-tetrahidro piranil), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina, e *N*-alquil piperazinas tais como *N*-metil piperazina. Outros exemplos incluem a tiomorfolina e seu *S*-óxido e *S,S*-dióxido (particularmente, a tiomorfolina). Outros exemplos ainda incluem azetidina, piperidona, piperazona, e *N*-alquil piperidinas tal como *N*-metil piperidina.

[073]O termo "grupo amino cíclico" se refere a um sistema de anel monocíclico não aromático, completamente saturado ou parcialmente insaturado, preferencialmente completamente saturado, apresentando de 4 a 7 átomos no anel, especialmente 5 ou 6 átomos no anel, nos quais um dos átomos no anel é nitrogênio e o grupo está ligado ao resto

da molécula por meio deste átomo de nitrogênio. Nos referidos grupos amino cíclicos, um ou mais dos restantes átomos no anel podem ser outros além do carbono, tais como nitrogênio, enxofre ou oxigênio. Exemplos dos referidos grupos amino cíclicos incluem piperidina (1-piperidinil), pirrolidina (1-pirrolidinil), pirrolidona, morfolina ou piperazina.

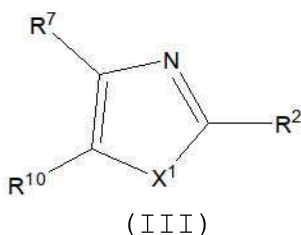
[074]O termo "bicíclico fundido" tal como aqui utilizado, se refere a compostos bicíclicos nos quais dois anéis compartilham átomos de carbono adjacentes.

[075]Será apreciado que o(s) grupo(s) químico(s) esteja(m) ligado(s) ao resto da molécula por meio do átomo ou grupo listado primeiro. Em alguns casos, a característica "-" também denota a fixação de grupos químicos uns aos outros, ou ao resto da molécula.

[076]O termo "um ou mais substituintes", se refere preferencialmente a um ou dois substituintes, mais preferencialmente a um substituinte.

Descrição Detalhada

[077]De acordo com uma primeira modalidade preferida do composto de fórmula geral (II), ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com o primeiro aspecto da presente invenção, é fornecido um composto de fórmula geral (III), ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo:



em que

X^1 é selecionado dentre NH ou S;

R^2 é selecionado dentre o grupo que consiste em NHR^3 , Cl, hidroxil, $-CH_2NR^5R^6$, COOH e $-CONR^3R^4$;

R^3 e R^4 são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio, e alquil C_{1-3} ;

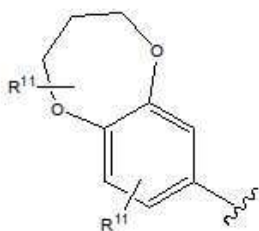
R^5 e R^6 são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C_{1-2} ;

R^7 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, heterociclil monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros e heteroaril monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros, em que o fenil, e os grupos heterociclil de 6 membros e heteroaril de 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH_2 , NHMe, alquil C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONR^3R^4$, OCH_2R^9 , OCF_3 , OCH_2CN , e hidroxil;

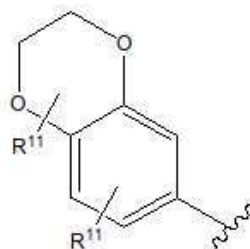
ou R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em qualquer um de:



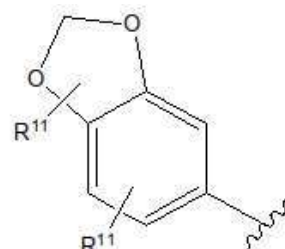
(Ia)



(Ib)



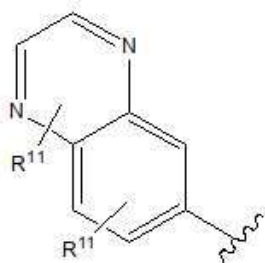
(Ic)



(Id)



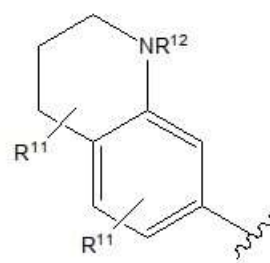
(Ie)



(If)



(Ij)



(Ik)

em que cada R^{11} é independentemente selecionado dentre

hidrogênio, halogênio, O (oxo), e alquil C₁₋₄; e R¹² é selecionado dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, heterociclil C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ - cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário (NR¹⁶₄⁺);

R¹³ é selecionado dentre alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³;

R¹⁴ e R¹⁵ são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, alquil C₁₋₄ -hidroxil, cicloalquil C₃₋₇, fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO₂R¹³, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³;

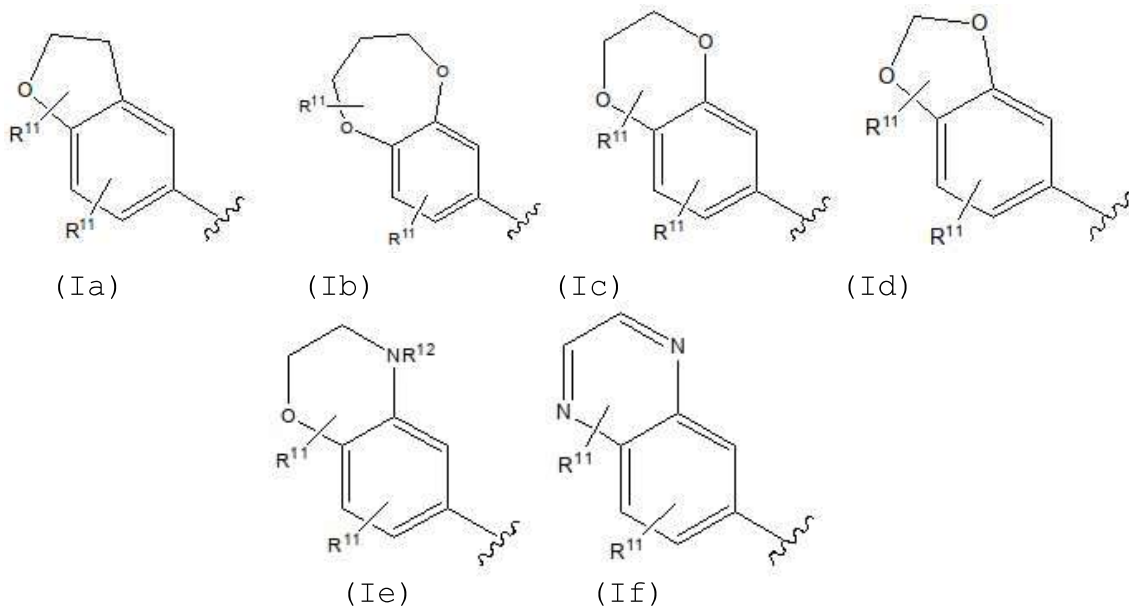
grupos R¹⁶ são independentemente selecionados dentre alquil C₁₋₄ e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³;

R⁹ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, metil, NH₂, NHMe, e OH;

R¹⁰ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e heteroaril monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros,

e heterociclil monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros, em que o fenil, e os grupos heteroaril de 6 membros e heterociclil de 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₄, O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C₁₋₄, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxil, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquil C₃₋₇, heterociclil C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ - cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ - NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário (NR¹⁶₄⁺);

ou R¹⁰ é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:

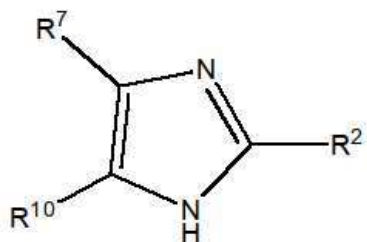


em que cada R¹¹ é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halogênio, e alquil C₁₋₄ e R¹² é selecionado dentre hidrogênio, e alquil C₁₋₄.

[078]Será apreciado por aqueles com habilidade na técnica que, para todos os aspectos da presente invenção, o grupo R¹¹ é um substituinte que pode estar posicionado em uma ou mais posições no anel ao qual ele está relacionado.

De acordo, cada anel ao qual um grupo R^{11} está relacionado pode apresentar um ou mais grupos R^{11} substituídos em diferentes posições no anel. Por exemplo, pode haver um único grupo R^{11} substituído no anel, ou pode haver dois grupos R^{11} substituídos no anel.

[079] De acordo com uma modalidade mais preferida do primeiro aspecto da presente invenção, é fornecido um composto de fórmula geral (IV), ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo:



(IV)

em que

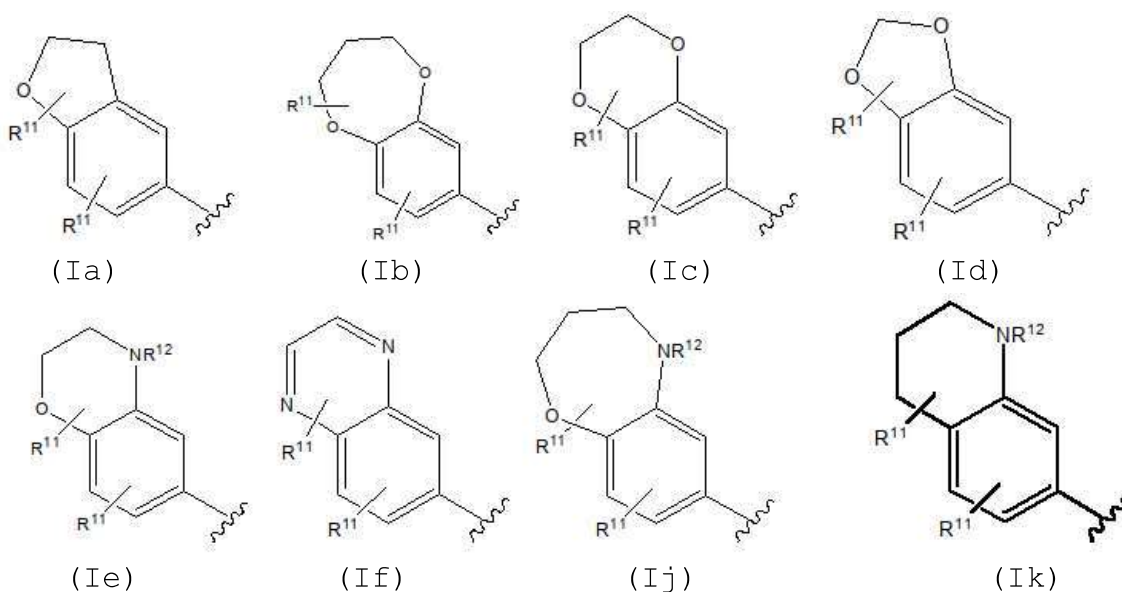
R^2 é selecionado dentre o grupo que consiste em NHR^3 ou $-CH_2NR^5R^6$;

R^3 e R^4 são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C_{1-3} ;

R^5 e R^6 são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C_{1-2} ;

R^7 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, piridil, e pirimidina, em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH_2 , Me, $NHMe$, metoxi, etoxi, $CONH_2$, $CONHMe$, OCH_2R^9 , OCF_3 , OCH_2CN e hidroxil;

ou R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



em que cada R^{11} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, F, O (oxo), metil e etil; e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil $C_{1-4} - CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} - OR^{14}$, alquil $C_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, alquil $C_{1-4} -$ cicloalquil C_{3-7} , alquil $COC_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$);

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil $C_{1-4} -$ hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

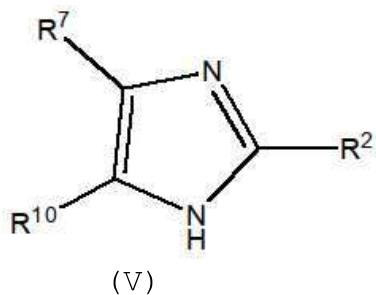
grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^9 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, opcionalmente substituído com F, metil, NH_2 e OH; e

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, piridil e piridinona, em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C_{1-4} , $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , hidroxil, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil $C_{1-4} -CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} -OR^{14}$, alquil $C_{1-4} -NR^{14}R^{15}$, alquil $C_{1-4} -$ cicloalquil C_{3-7} , alquil $COC_{1-4} -NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$).

[080] Preferencialmente, R^2 é NH_2 em qualquer uma das modalidades precedentes do primeiro aspecto da presente invenção.

[081] De acordo com uma modalidade mais preferida do primeiro aspecto da presente invenção, é fornecido um composto de fórmula geral (V), ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo:

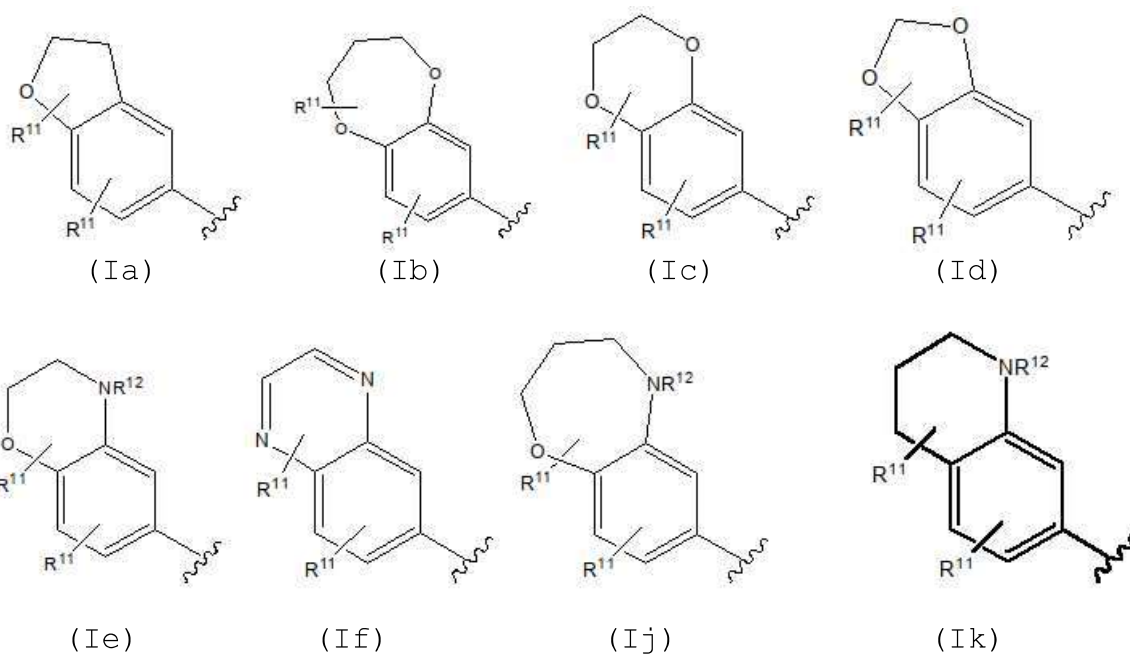


em que

R^2 é NH_2 ;

R^7 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e piridil, em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH_2 , Me, $NHMe$, metoxi, $CONH_2$, OCH_3 fluorofenil e hidroxil;

ou R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



em que cada R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclílico C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil C_{1-4} $-CO_2R^{14}$, alquil C_{1-4} $-OR^{14}$, alquil C_{1-4} $-NR^{14}R^{15}$, alquil C_{1-4} - cicloalquil C_{3-7} , alquil COC_{1-4} $-NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$);

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados

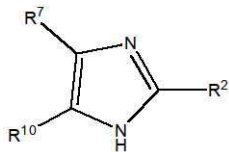
dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³;

R¹⁴ e R¹⁵ são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, alquil C₁₋₄ -hidroxil, cicloalquil C₃₋₇, fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO₂R¹³, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³;

grupos R¹⁶ são independentemente selecionados dentre alquil C₁₋₄ e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³; e

R¹⁰ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e piridil em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₄, O (oxo), S (sulfinil), alcoxil C₁₋₄, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxil, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquil C₃₋₇, heterociclil C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ - cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário (NR¹⁶₄⁺).

[082] De acordo com uma modalidade mais preferida do primeiro aspecto da presente invenção, é fornecido um composto de fórmula geral (V), ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo:

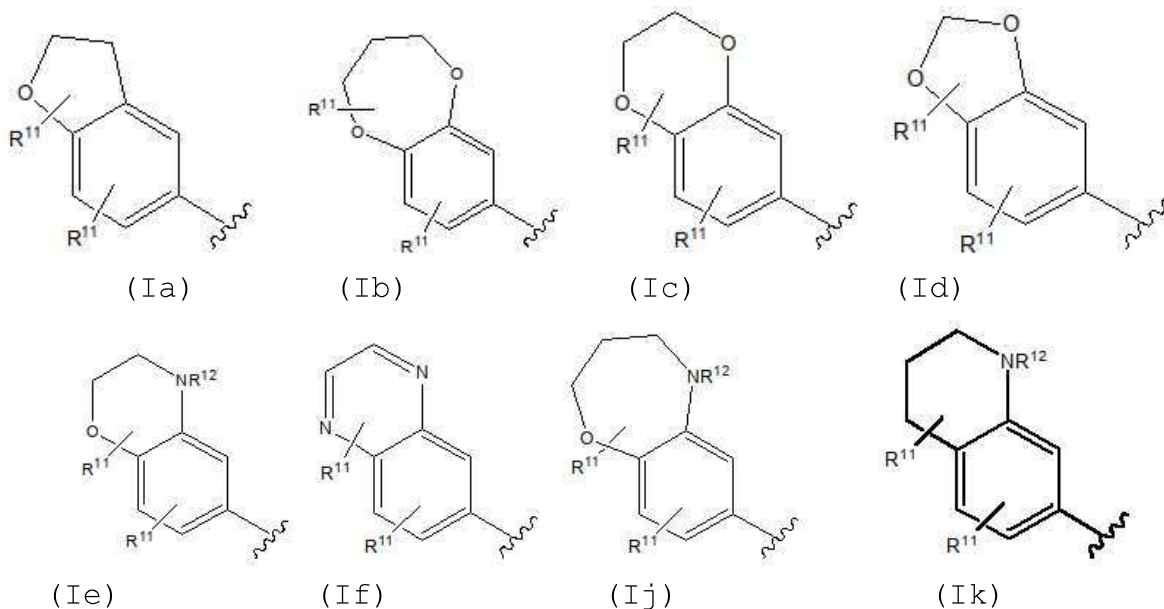


(V)

em que

R^2 é NH_2 ;

R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



em que cada R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclíl C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil $C_{1-4} - CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} - OR^{14}$, alquil $C_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, alquil $C_{1-4} -$ cicloalquil C_{3-7} , alquil $COC_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$);

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil $C_{1-4} -$ hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e

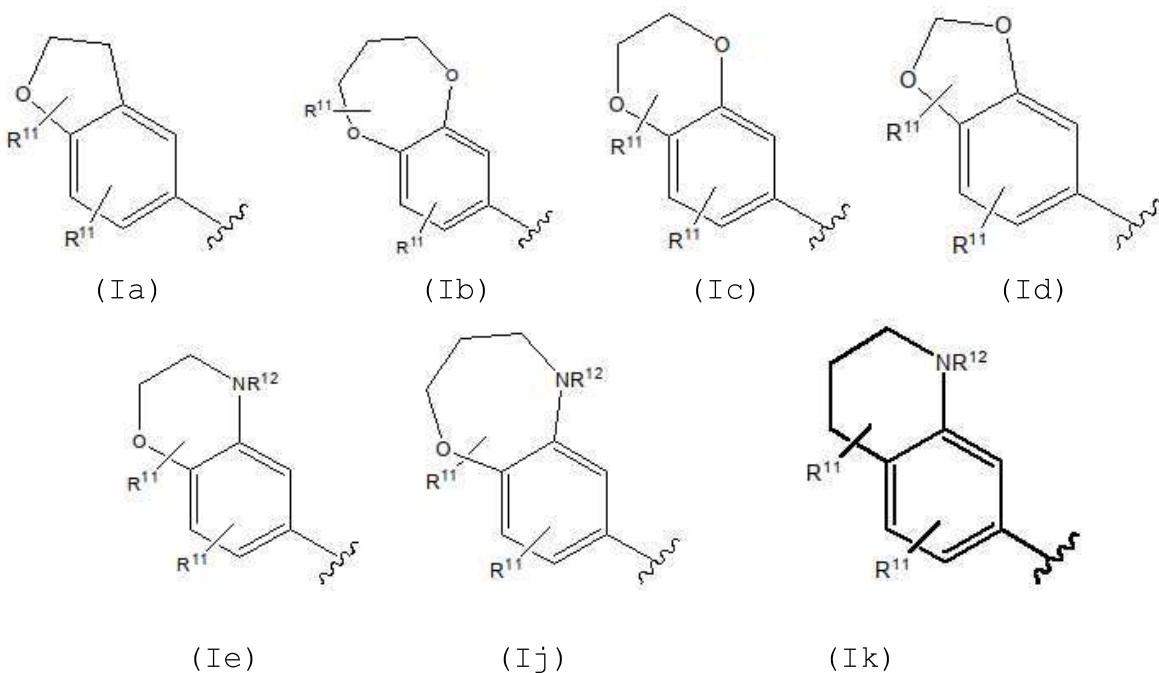
SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ; e

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e piridil, em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C_{1-4} , CONR^3R^4 , NR^3R^4 , OR^8 , hidroxil, OCF_3 , $-\text{CF}_3$, R^8 , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil C_{1-4} $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{OR}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquil C_{1-4} - cicloalquil C_{3-7} , alquil COC_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($\text{NR}^{16}_4^+$).

[083] Preferencialmente, R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e piridil, em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre Cl, F, NH_2 , NHMe , alquil C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , CONH_2 , CONHMe , CONMe_2 , OCH_2C_3 cicloalquil, OC_3 cicloalquil, OCF_3 e hidroxil. Mais preferencialmente, os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre Cl, F, NH_2 , NHMe e alquil C_{1-2} .

[084] Preferencialmente, R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



em que cada R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil $C_{1-4} - CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} - OR^{14}$, alquil $C_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, alquil $C_{1-4} -$ cicloalquil C_{3-7} , alquil $COC_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$);

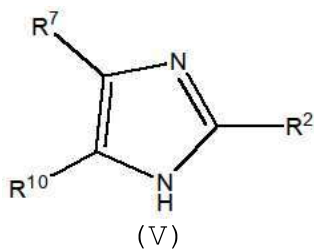
R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil $C_{1-4} -$ hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 .

[085] Preferencialmente, R^{10} é um grupo piridil, em que o grupo piridil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre Cl, F, NH_2 , NHMe, alquil C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, OCH_2C_3 cicloalquil, OC_3 cicloalquil, OCF_3 e hidroxil. Mais preferencialmente, um ou mais substituintes selecionados dentre Cl, F, NH_2 , NHMe e alquil C_{1-2} .

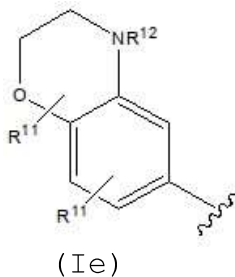
[086] De acordo com uma modalidade mais preferida do primeiro aspecto da presente invenção, é fornecido um composto de fórmula geral (V), ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo:



em que

R^2 é NH_2 ;

R^7 é



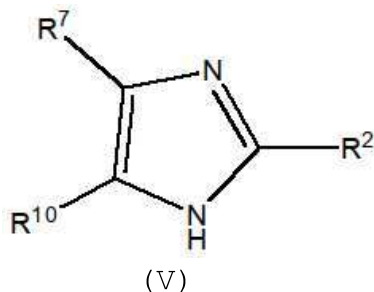
e cada R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , alquil C_{1-4} $-CO_2R^{14}$, alquil C_{1-4} $-OR^{14}$ e alquil C_{1-4} $-NR^{14}R^{15}$;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ; e

R^{10} é um grupo piridil, em que o grupo piridil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH_2 e metil.

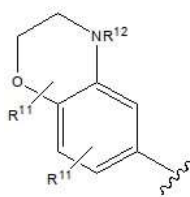
[087] De acordo com uma modalidade mais preferida do primeiro aspecto da presente invenção, é fornecido um composto de fórmula geral (V), ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo:



em que

R^2 é NH_2 ;

R^7 é



(Ie)

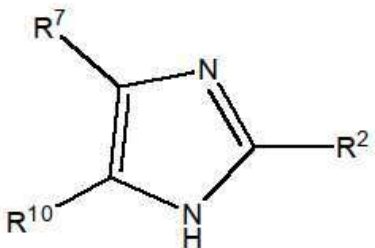
e cada R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , alquil $C_{1-4} -CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} -OR^{14}$ e alquil $C_{1-4} -NR^{14}R^{15}$;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ; e

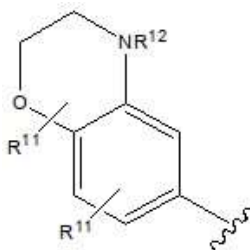
R^{10} é um grupo piridil, em que o grupo piridil é opcionalmente substituído com metil.

[088]De acordo com uma modalidade mais preferida do primeiro aspecto da presente invenção, é fornecido um composto de fórmula geral (V), ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo:



(V)

em que

 R^2 é NH_2 ; R^7 é

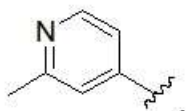
(Ie)

e cada R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , alquil C_{1-4} $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{OR}^{14}$ e alquil C_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

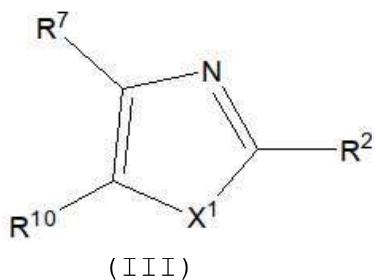
R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ; e

R^{10} é um grupo piridil substituído com metil, preferencialmente R^{10} é



composto de fórmula geral (II), ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com o segundo aspecto da presente invenção, é fornecido um composto, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo, apresentando a fórmula geral (III):



em que

X¹ é selecionado dentre NH ou S;

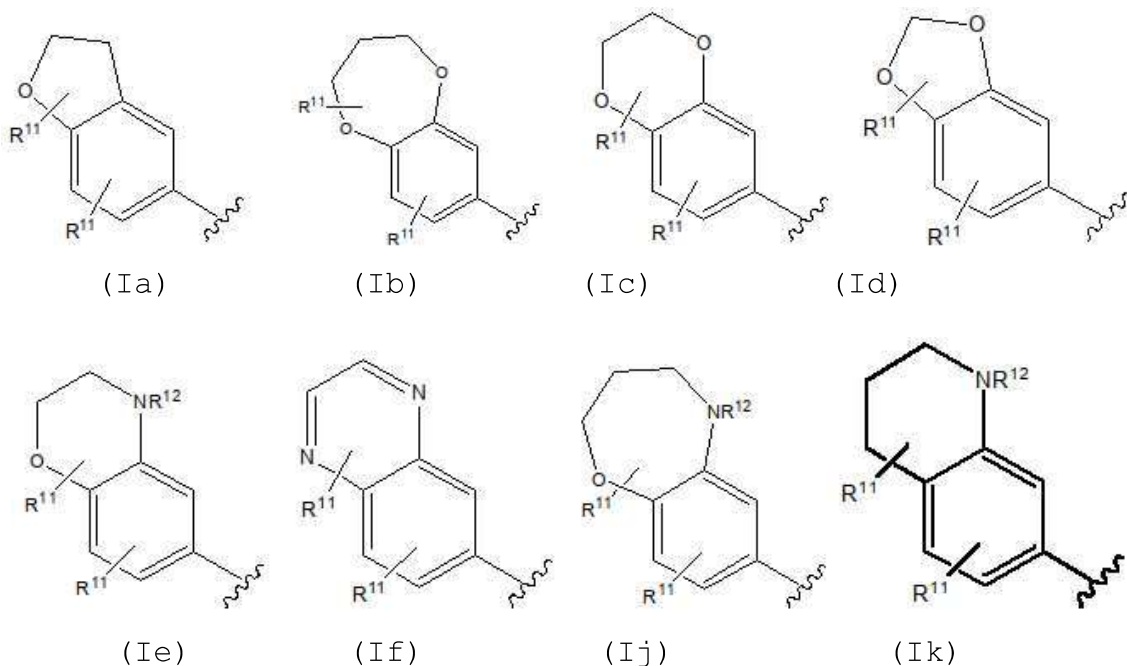
R² é selecionado dentre o grupo que consiste em NHR³, Cl, hidroxil, -CH₂NR⁵R⁶, COOH e -CONR³R⁴;

R³ e R⁴ são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio, e alquil C₁₋₃;

R⁵ e R⁶ são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C₁₋₂;

R⁷ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, heterociclil monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros e heteroaril monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros, em que o anel fenílico é substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em NH₂, NHMe, CONR³R⁴, OR⁸, OCF₃, OCH₂CN e hidroxil, e os grupos heterociclil contendo nitrogênio de 6 membros e heteroaril contendo nitrogênio de 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH₂, NHMe, alquil C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, CONR³R⁴, OR⁸, OCF₃, OCH₂CN e hidroxil;

ou R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



em que cada R^{11} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halogênio, O (oxo), e alquil C_{1-4} ; e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil $C_{1-4} - CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} - OR^{14}$, alquil $C_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, alquil $C_{1-4} -$ cicloalquil C_{3-7} , alquil $COC_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$);

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil $C_{1-4} -$ hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo

opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³;

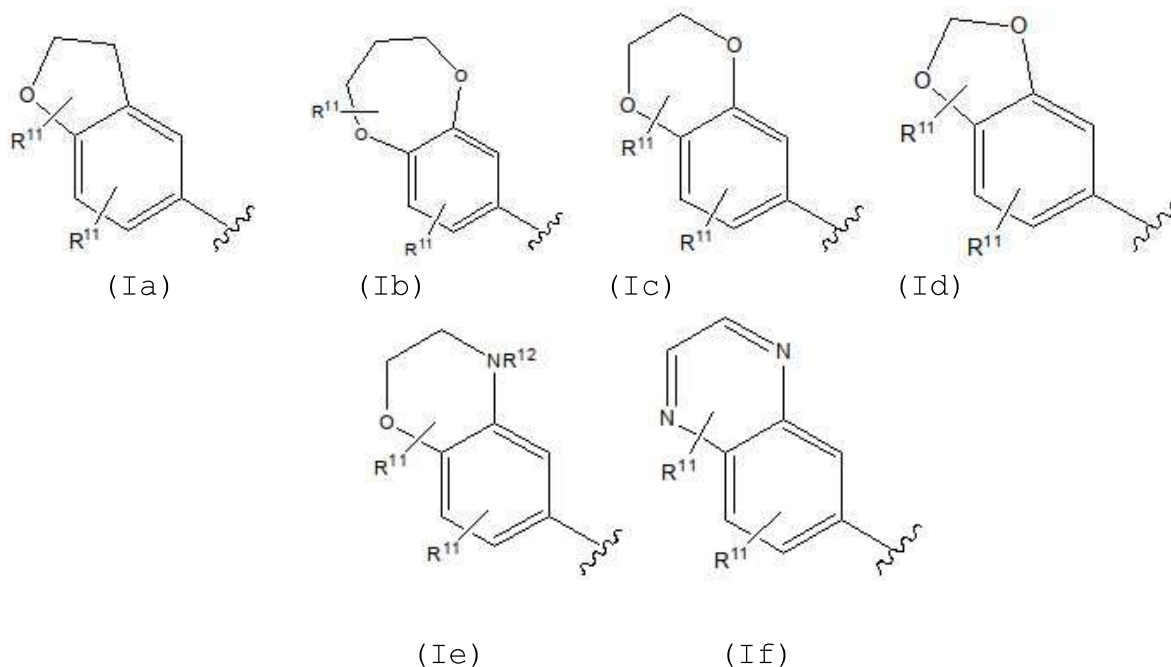
grupos R¹⁶ são independentemente selecionados dentre alquil C₁₋₄ e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³;

R⁹ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, metil, NH₂, NHMe, e OH;

R¹⁰ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e heteroaril monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros, heterociclil monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros, em que o fenil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em alquil C₁₋₄, O (oxo), S (sulfinil), CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxil, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquil C₃₋₇, heterociclil C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ - cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário (NR¹⁶₄⁺), e os grupos heteroaril de 6 membros e heterociclil de 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₄, O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C₁₋₄, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxil, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquil C₃₋₇, heterociclil C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ - cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio

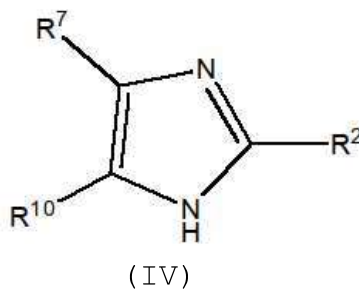
quaternário ($\text{NR}^{16}_4^+$);

ou R^{10} é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



em que cada R^{11} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halogênio, e alquil C_{1-4} e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, e alquil C_{1-4} .

[090] De acordo com uma modalidade mais preferida do segundo aspecto da presente invenção, é fornecido um composto, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo, apresentando a fórmula geral (IV):



em que

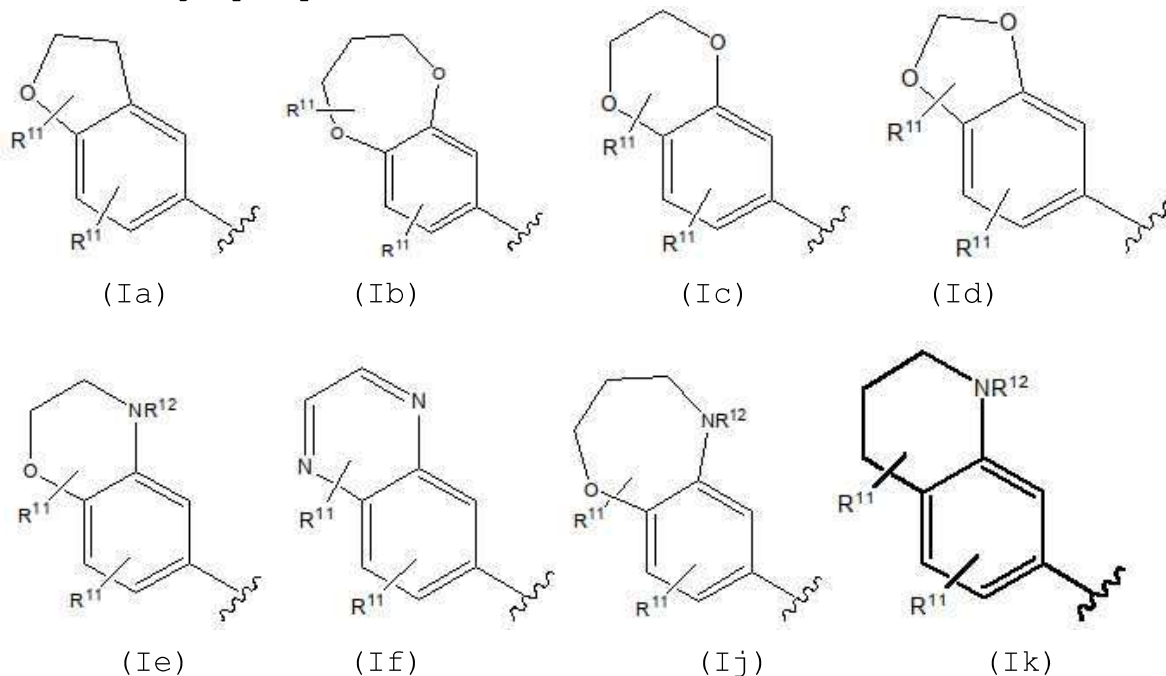
R^2 é selecionado dentre o grupo que consiste em NHR^3 ou $-\text{CH}_2\text{NR}^5\text{R}^6$;

R^3 e R^4 são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio, e alquil C_{1-3} ;

R^5 e R^6 são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C_{1-2} ;

R^7 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, piridil, e pirimidina, em que o grupo fenil é substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em NH_2 , $NHMe$, $CONH_2$, $CONHMe$, OCH_2R^9 , OCF_3 , OCH_2CN , e hidroxil, e o grupo piridil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl , F , NH_2 , Me , $NHMe$, metoxi, etoxi, $CONH_2$, $CONHMe$, OCH_2R^9 , OCF_3 , OCH_2CN ;

ou R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



em que cada R^{11} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, F , O (oxo), metil e etil; e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil $C_{1-4} - CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} - OR^{14}$, alquil $C_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, alquil $C_{1-4} -$ cicloalquil C_{3-7} ,

alquil COC_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($\text{NR}^{16}_4^+$);

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} -hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

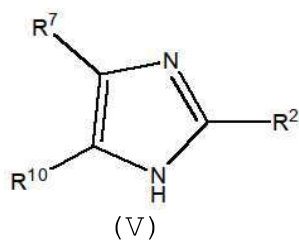
R^9 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil opcionalmente substituído com F, metil, NH_2 e OH; e

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, piridil e piridinona, em que o fenil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em alquil C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), CONR^3R^4 , NR^3R^4 , OR^8 , hidroxil, OCF_3 , $-\text{CF}_3$, R^8 , cicloalquil C_{3-7} , heterociclílico C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil C_{1-4} $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{OR}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquil C_{1-4} -cicloalquil C_{3-7} , alquil COC_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, um aminoácido, e um

cátion de amônio quaternário ($\text{NR}^{16}_4^+$), e o piridil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C_{1-4} , CONR^3R^4 , NR^3R^4 , OR^8 , hidroxil, OCF_3 , $-\text{CF}_3$, R^8 , cicloalquil C_{3-7} , heterociclílico C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil C_{1-4} $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{OR}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquil C_{1-4} - cicloalquil C_{3-7} , alquil COC_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($\text{NR}^{16}_4^+$).

[091] Preferencialmente, R^2 é NH_2 nas modalidades preferidas acima do segundo aspecto da presente invenção.

[092] De acordo com uma modalidade mais preferida do segundo aspecto da presente invenção, é fornecido um composto, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo, apresentando a fórmula geral (V):

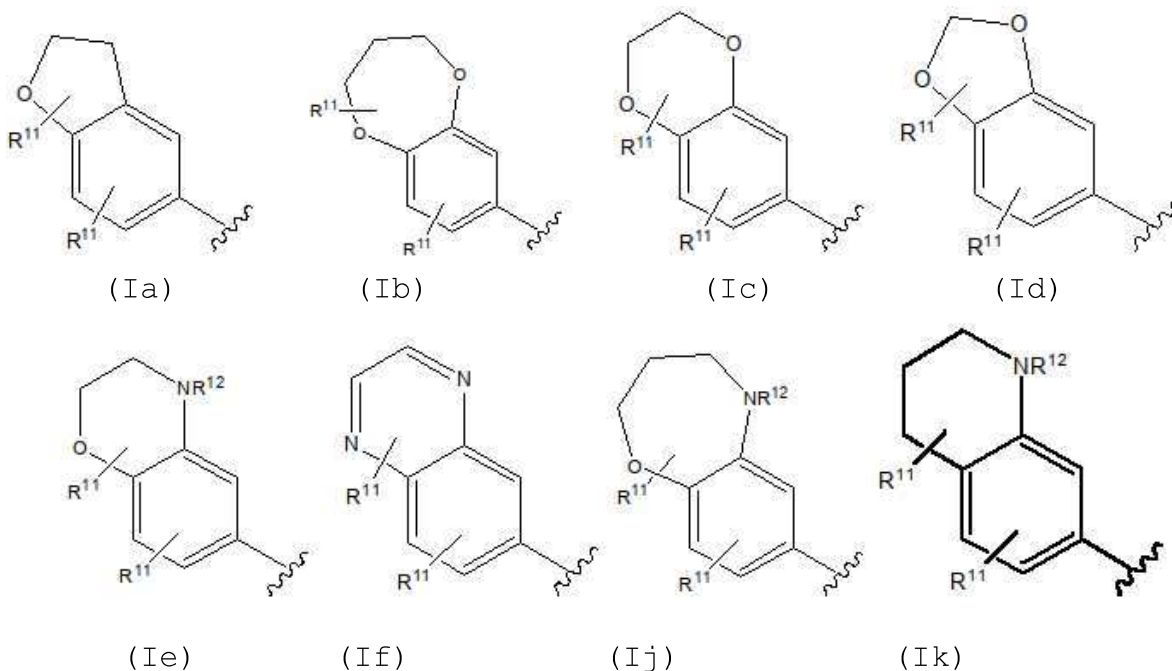


em que

R^2 é NH_2 ;

R^7 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e piridil, em que o grupo fenil é substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em NH_2 , NHMe , CONH_2 , OCH_2 fluorofenil e hidroxil, e o grupo piridil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl , F , NH_2 , Me , NHMe , metoxi, CONH_2 , OCH_2 fluorofenil e hidroxil;

ou R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



em que cada R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclíl C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil $C_{1-4} - CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} - OR^{14}$, alquil $C_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, alquil $C_{1-4} - C_{3-7}$ hidroxil, alquil $COC_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$);

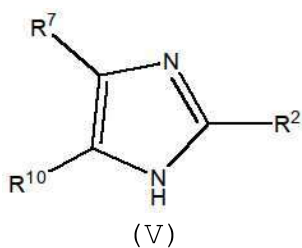
R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ; R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil $C_{1-4} -$ hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O

(oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ; e

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e piridil, em que o fenil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em alquil C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), CONR^3R^4 , NR^3R^4 , OR^8 , hidroxil, OCF_3 , $-\text{CF}_3$, R^8 , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil C_{1-4} $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{OR}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquil C_{1-4} - cicloalquil C_{3-7} , alquil COC_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($\text{NR}^{16}_4^+$), e o piridil é opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C_{1-4} , CONR^3R^4 , NR^3R^4 , OR^8 , hidroxil, OCF_3 , $-\text{CF}_3$, R^8 , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil C_{1-4} $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{OR}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquil C_{1-4} - cicloalquil C_{3-7} , alquil COC_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($\text{NR}^{16}_4^+$).

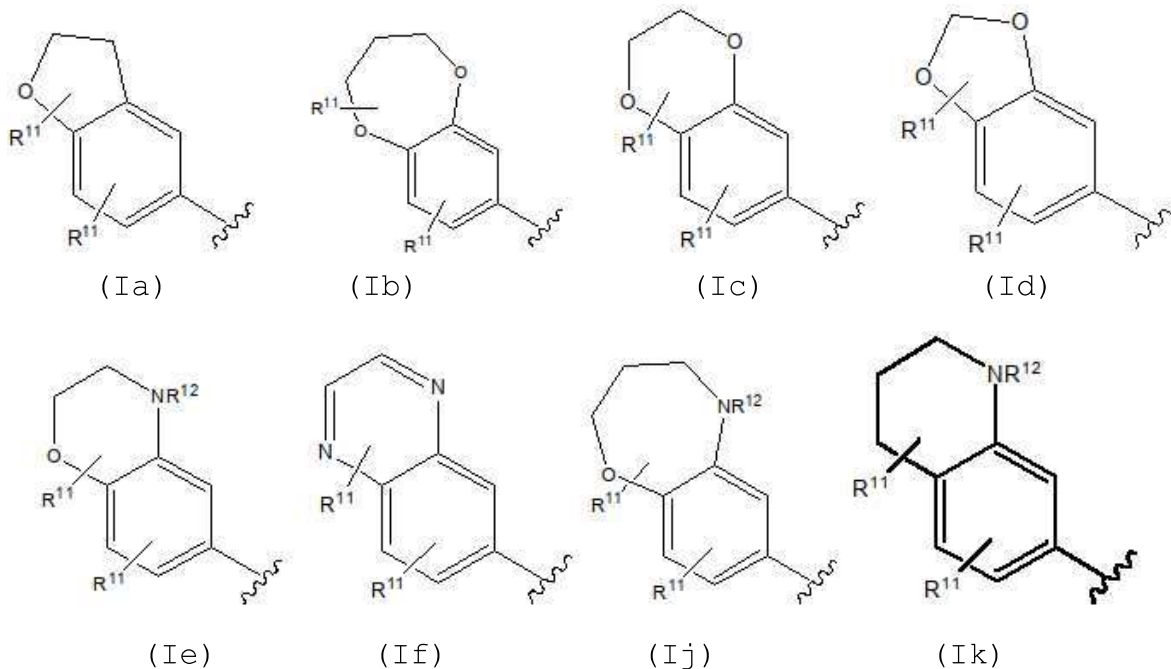
[093] De acordo com uma modalidade mais preferida do segundo aspecto da presente invenção, é fornecido um composto ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo, apresentando a fórmula geral (V):



em que

R^2 é NH_2 ;

R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



em que cada R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil C_{1-4} $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{OR}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquil C_{1-4} - cicloalquil C_{3-7} , alquil COC_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($\text{NR}^{16}_4^+$);

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O

(oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

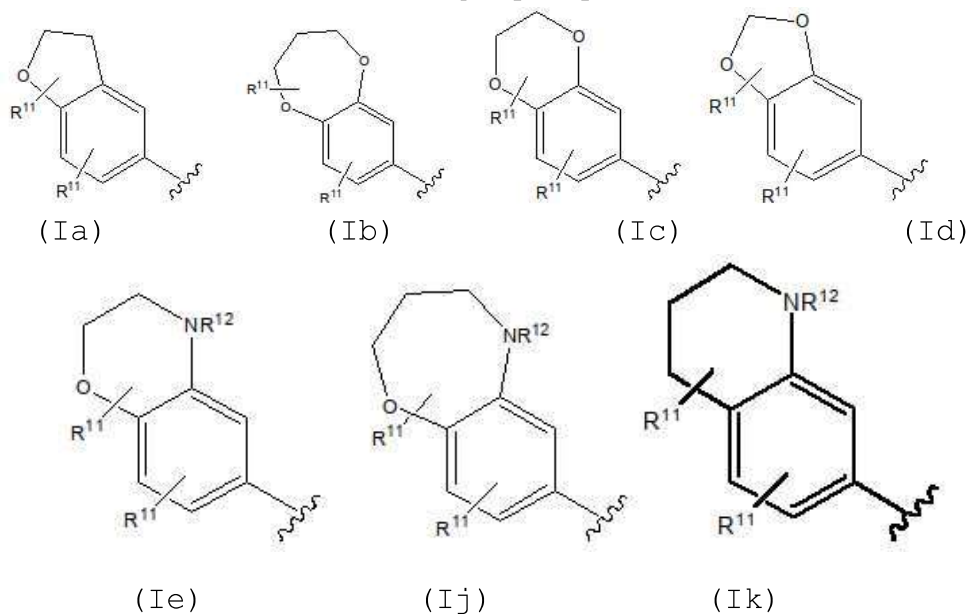
R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} -hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ; e

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e piridil, em que o fenil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em alquil C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), CONR^3R^4 , NR^3R^4 , OR^8 , hidroxil, OCF_3 , $-\text{CF}_3$, R^8 , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil C_{1-4} $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{OR}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquil C_{1-4} - cicloalquil C_{3-7} , alquil COC_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($\text{NR}^{16}_4^+$), e o piridil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C_{1-4} , CONR^3R^4 , NR^3R^4 , OR^8 , hidroxil, OCF_3 , $-\text{CF}_3$, R^8 , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil C_{1-4} $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{OR}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquil C_{1-4} - cicloalquil C_{1-3} , alquil COC_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($\text{NR}^{16}_4^+$).

[094] Preferencialmente, R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e piridil, em que o fenil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre NH_2 , $NHMe$, alquil C_{1-2} , $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2C_3 cicloalquil, OC_3 cicloalquil, OCF_3 e hidroxil, e o piridil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre Cl , F , NH_2 , $NHMe$, alquil C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2C_3 cicloalquil, OC_3 cicloalquil, OCF_3 e hidroxil. Mais preferencialmente, o fenil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre NH_2 , Me e alquil C_{1-2} , e o piridil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre Cl , F , NH_2 , $NHMe$ e alquil C_{1-2} .

[095] Preferencialmente, R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



em que cada R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclílico C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil $C_{1-4} - CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} - OR^{14}$, alquil $C_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, alquil $C_{1-4} -$ cicloalquil C_{3-7} , alquil $COC_{1-4} -$

$\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($\text{NR}^{16}_4^+$);

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

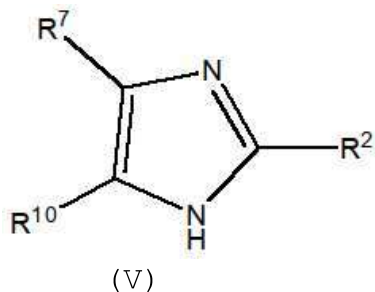
R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} -hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 .

[096] Preferencialmente, R^{10} é piridil opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre Cl, F, NH_2 , NHMe , alquil C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , CONH_2 , CONHMe , CONMe_2 , OCH_2C_3 cicloalquil, OC_3 cicloalquil, OCF_3 e hidroxil. Mais preferencialmente, o piridil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre Cl, F, NH_2 , NHMe e alquil C_{1-2} .

[097] De acordo com uma modalidade mais preferida do segundo aspecto da presente invenção, é fornecido um composto ou um sal, hidrato, solvato ou éster

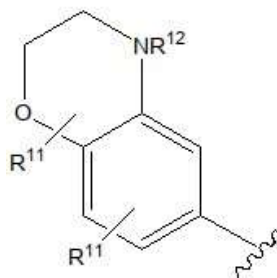
farmaceuticamente aceitável do mesmo, apresentando a fórmula geral (V):



em que

R² é NH₂;

R⁷ é



e cada R¹¹ é hidrogênio e R¹² é selecionado dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴ e alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵;

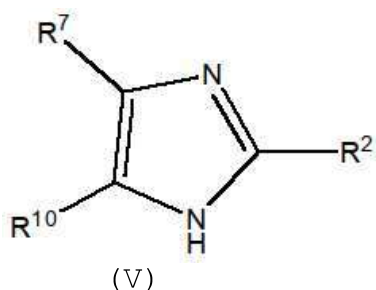
R¹⁴ e R¹⁵ são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO₂R¹³, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³;

R¹³ é selecionado dentre alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O

(oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ; e

R^{10} é um grupo piridil, em que o grupo piridil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH_2 , e metil.

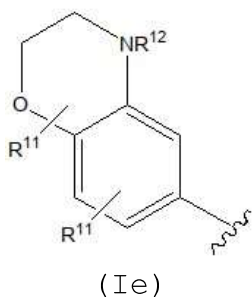
[098] De acordo com uma modalidade mais preferida do segundo aspecto da presente invenção, é fornecido um composto, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo, apresentando a fórmula geral (V):



em que

R^2 é NH_2 ;

R^7 é



e cada R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , alquil C_{1-4} $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{OR}^{14}$ e alquil C_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

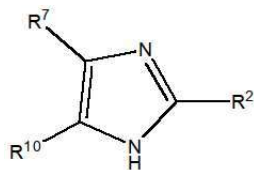
R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o

heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³;

R¹³ é selecionado dentre alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³; e

R¹⁰ é um grupo piridil, em que o grupo piridil é opcionalmente substituído com metil.

[099]De acordo com uma modalidade mais preferida do segundo aspecto da presente invenção, é fornecido um composto de fórmula geral (V), ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo:

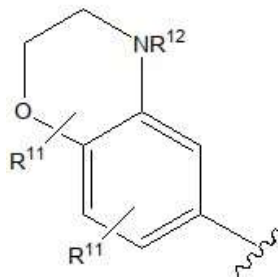


(V)

em que

R² é NH₂;

R⁷ é



(Ie)

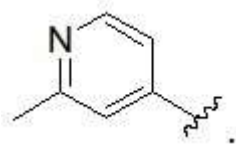
e cada R¹¹ é hidrogênio e R¹² é selecionado dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴,

alquil C₁₋₄ -OR¹⁴ e alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵;

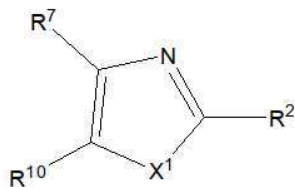
R¹⁴ e R¹⁵ são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO₂R¹³, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³;

R¹³ é selecionado dentre alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³; e

R¹⁰ é um grupo piridil substituído com metil, preferencialmente R¹⁰ é



[100]De acordo com uma primeira modalidade do composto de fórmula geral (II), ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de uma infecção com, ou doença causada pela bactéria *Enterobacteriaceae* de acordo com um aspecto adicional da presente invenção, é fornecido um composto, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo, apresentando a fórmula geral (III):



(III)

em que

X^1 é selecionado dentre NH ou S;

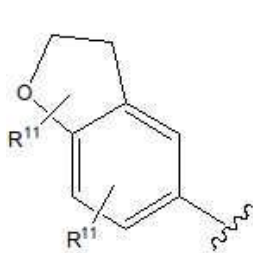
R^2 é selecionado dentre o grupo que consiste em NHR^3 , Cl, hidroxil, $-CH_2NR^5R^6$, COOH e $-CONR^3R^4$;

R^3 e R^4 são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio, e alquil C_{1-3} ;

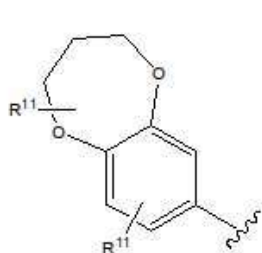
R^5 e R^6 são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C_{1-2} ;

R^7 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, heterociclil monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros e heteroaril monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros, em que o fenil, e os grupos heterociclil de 6 membros e heteroaril de 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH_2 , NHMe, alquil C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONR^3R^4$, OCH_2R^9 , OCF_3 , OCH_2CN , e hidroxil;

ou R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



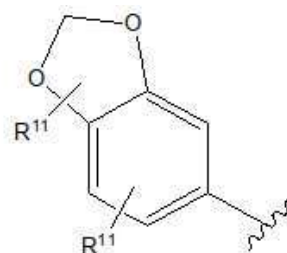
(Ia)



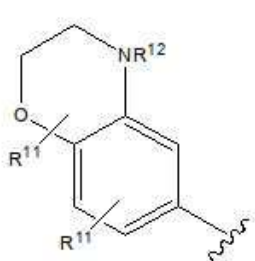
(Ib)



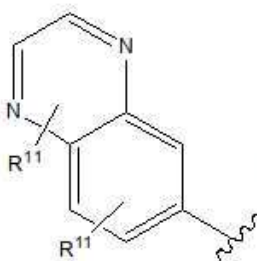
(Ic)



(Id)



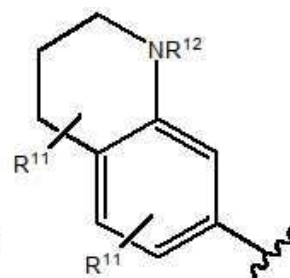
(Ie)



(If)



(Ij)



(Ik)

em que cada R^{11} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halogênio, O (oxo), e alquil C_{1-4} ; e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil $C_{1-4} -CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} -OR^{14}$, alquil $C_{1-4} -NR^{14}R^{15}$, alquil $C_{1-4} -$ cicloalquil C_{3-7} , alquil $COC_{1-4} -NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$);

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil $C_{1-4} -$ hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

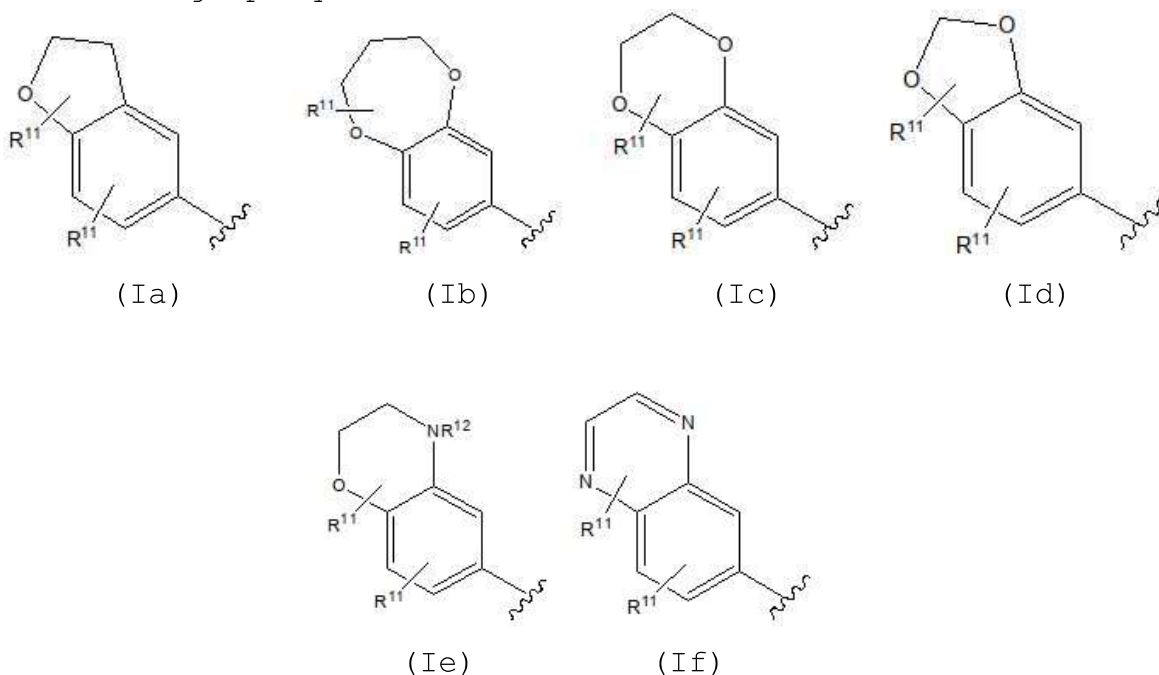
grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^9 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, metil, NH_2 , $NHMe$, e OH;

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil

e heteroaril monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros e heterociclil monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros, em que o fenil, e os grupos heteroaril de 6 membros e heterociclil de 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₄, O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C₁₋₄, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxil, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquil C₃₋₇, heterociclil C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ - cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário (NR¹⁶₄⁺);

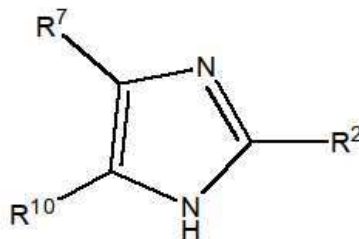
ou R¹⁰ é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



em que cada R¹¹ é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halogênio, e alquil C₁₋₄ e R¹² é selecionado dentre hidrogênio, e alquil C₁₋₄.

[101]De acordo com uma modalidade mais preferida do aspecto adicional da presente invenção, é fornecido um composto, ou um sal, hidrato, solvato ou éster

farmaceuticamente aceitável do mesmo, apresentando a fórmula geral (IV):



(IV)

em que

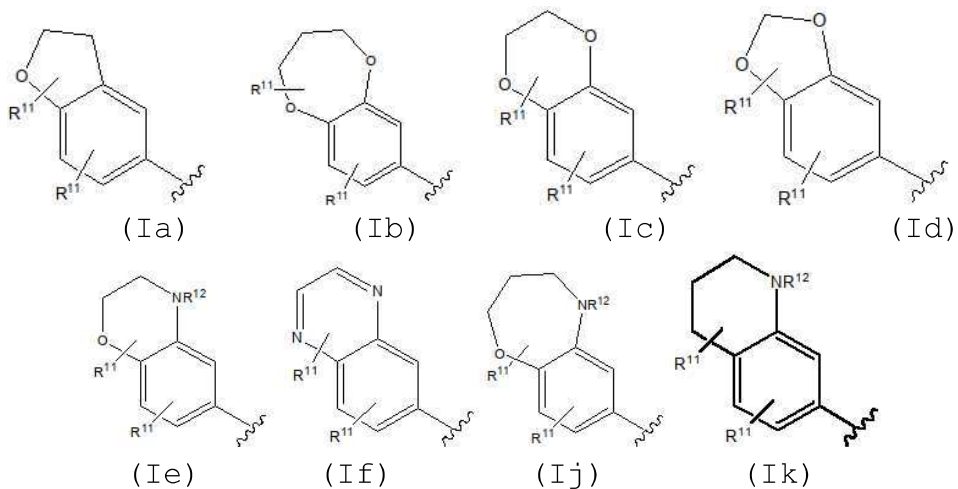
R² é selecionado dentre o grupo que consiste em NHR³ ou -CH₂NR⁵R⁶;

R³ e R⁴ são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio, e alquil C₁₋₃;

R⁵ e R⁶ são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C₁₋₂;

R⁷ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, piridil, e pirimidina, em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH₂, Me, NHMe, metoxi, etoxi, CONH₂, CONHMe, OCH₂R⁹, OCF₃, OCH₂CN, e hidroxil;

ou R⁷ é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



em que cada R^{11} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, F, O (oxo), metil e etil; e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil $C_{1-4} -CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} -OR^{14}$, alquil $C_{1-4} -NR^{14}R^{15}$, alquil $C_{1-4} -$ cicloalquil C_{3-7} , alquil $COC_{1-4} -NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$);

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil $C_{1-4} -$ hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

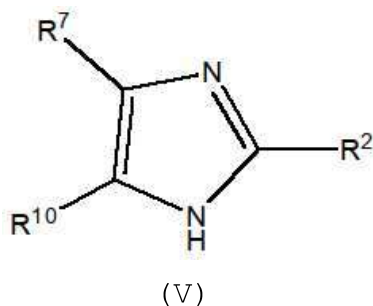
R^9 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, opcionalmente substituído com F, metil, NH_2 e OH; e

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, piridil e piridinona, em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou mais

substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₄, O (oxo), S (sulfinil), alcoxí C₁₋₄, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxil, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquil C₃₋₇, heterociclil C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ - cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário (NR¹⁶₄⁺).

[102] Preferencialmente, R² é NH₂ nas modalidades preferidas acima do aspecto adicional da presente invenção.

[103] De acordo com uma modalidade mais preferida do aspecto adicional da presente invenção, é fornecido um composto, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, apresentando a fórmula geral (V):

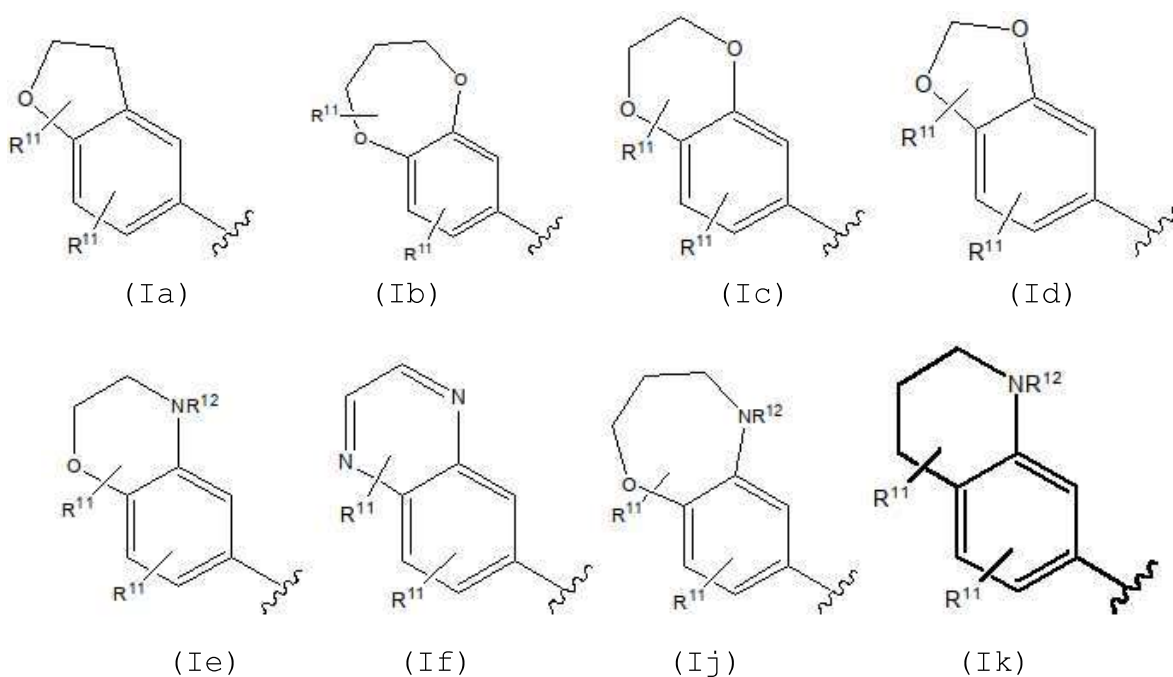


em que

R² é NH₂;

R⁷ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e piridil, em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH₂, Me, NHMe, metoxi, CONH₂, OCH₂ fluorofenil e hidroxil;

ou R⁷ é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



em que cada R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclíli C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil $C_{1-4} - CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} - OR^{14}$, alquil $C_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, alquil $C_{1-4} -$ cicloalquil C_{3-7} , alquil $COC_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$);

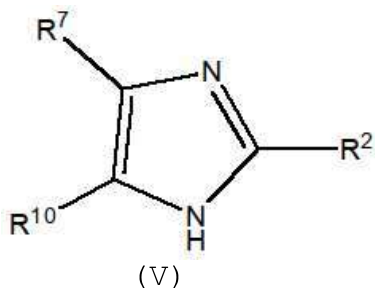
R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil $C_{1-4} -$ hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ; e

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e piridil, em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C_{1-4} , $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , hidroxil, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil C_{1-4} $-CO_2R^{14}$, alquil C_{1-4} $-OR^{14}$, alquil C_{1-4} $-NR^{14}R^{15}$, alquil C_{1-4} - cicloalquil C_{3-7} , alquil COC_{1-4} $-NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$).

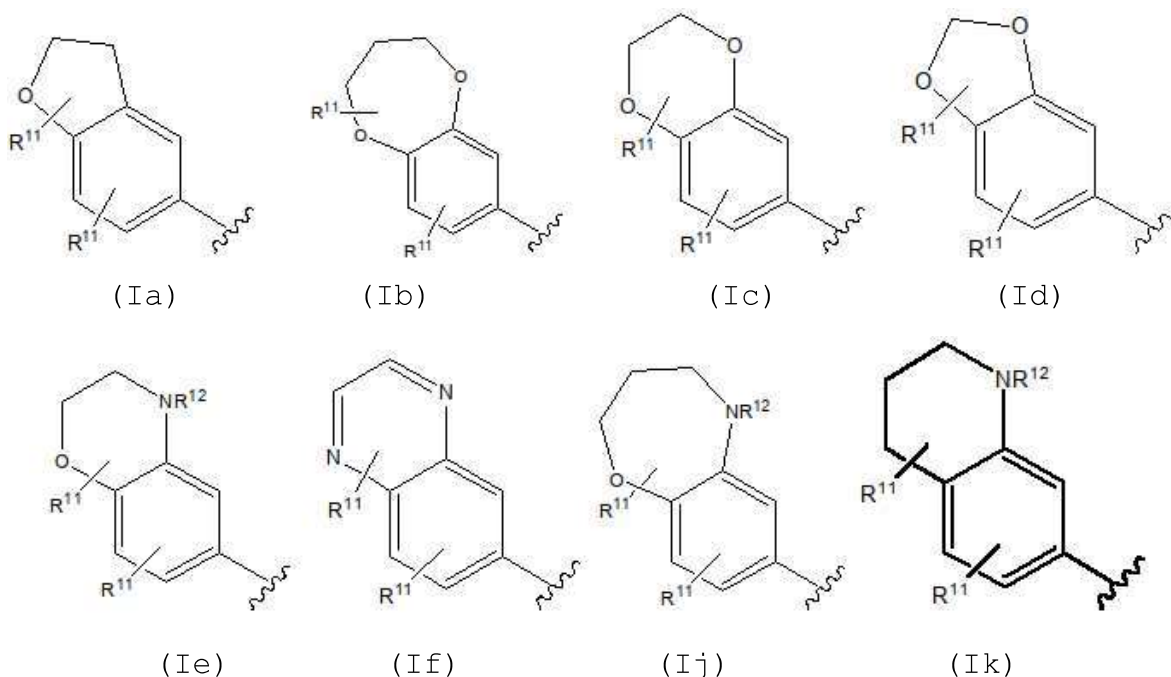
[104]De acordo com uma modalidade mais preferida do aspecto adicional da presente invenção, é fornecido um composto, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo, apresentando a fórmula geral (V):



em que

R^2 é NH_2 ;

R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



em que cada R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil $C_{1-4} - CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} - OR^{14}$, alquil $C_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, alquil $C_{1-4} -$ cicloalquil C_{3-7} , alquil $COC_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$);

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil $C_{1-4} -$ hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

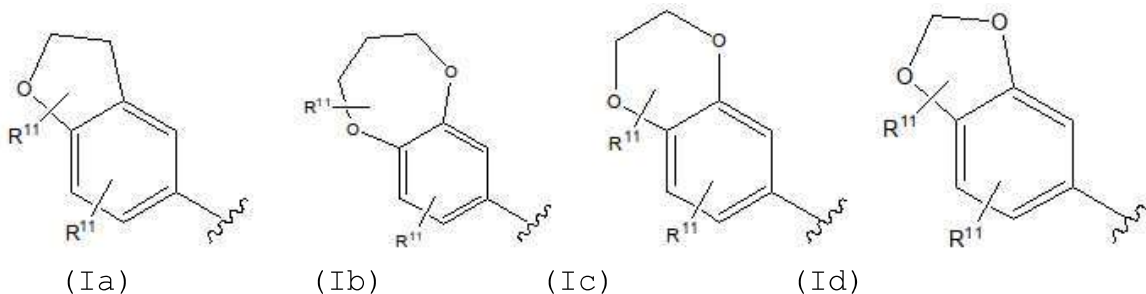
grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre

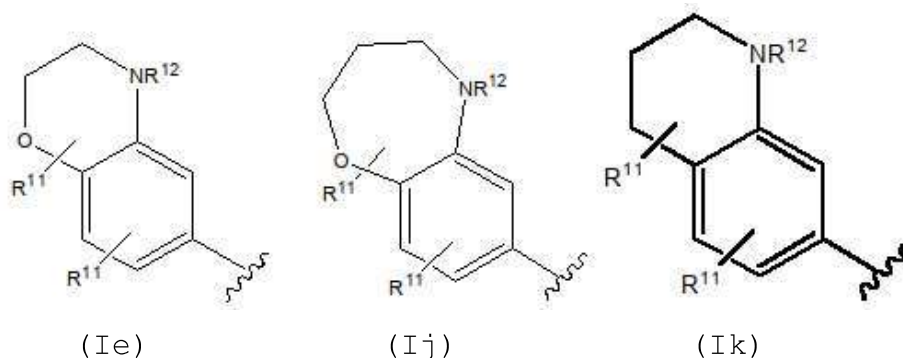
alquil C₁₋₄ e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³; e

R¹⁰ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e piridil, em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₄, O (oxo), S (sulfinil), alcoxil C₁₋₄, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxil, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquil C₃₋₇, heterociclil C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ - cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário (NR¹⁶₄⁺).

[105] Preferencialmente, R¹⁰ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e piridil, em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre Cl, F, NH₂, NHMe, alquil C₁₋₂, alcoxil C₁₋₂, CONH₂, CONHMe, CONMe₂, OCH₂C₃ cicloalquil, OC₃ cicloalquil, OCF₃ e hidroxil. Mais preferencialmente, os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre Cl, F, NH₂, NHMe e alquil C₁₋₂.

[106] Preferencialmente, R⁷ é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:





em que cada R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclíil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil $C_{1-4} - CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} - OR^{14}$, alquil $C_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, alquil $C_{1-4} -$ cicloalquil C_{3-7} , alquil $COC_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$);

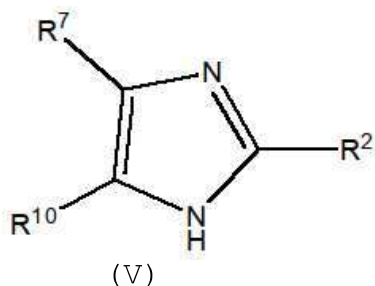
R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil $C_{1-4} -$ hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 .

[107] Preferencialmente, R^{10} é piridil opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre Cl, F, NH_2 , NHMe, alquil C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, OCH_2C_3 cicloalquil, OC_3 cicloalquil, OCF_3 e hidroxil. Mais preferencialmente, o piridil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre Cl, F, NH_2 , NHMe e alquil C_{1-2} .

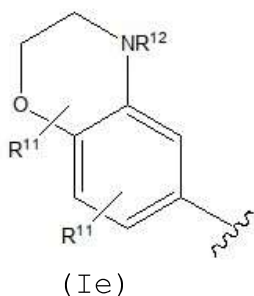
[108] De acordo com uma modalidade mais preferida do aspecto adicional da presente invenção, é fornecido um composto, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo, apresentando a fórmula geral (V):



em que

R^2 é NH_2 ;

R^7 é



e cada R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , alquil $C_{1-4} -CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} -OR^{14}$ e alquil $C_{1-4} -NR^{14}R^{15}$;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril

monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ; e

R^{10} é um grupo piridil, em que o grupo piridil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH_2 e metil.

[109] De acordo com uma modalidade mais preferida do aspecto adicional da presente invenção, é fornecido um composto, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo, apresentando a fórmula geral (V):

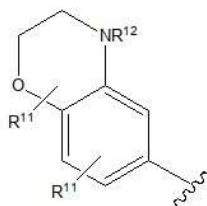


(V)

em que

R^2 é NH_2 ;

R^7 é



(Ie)

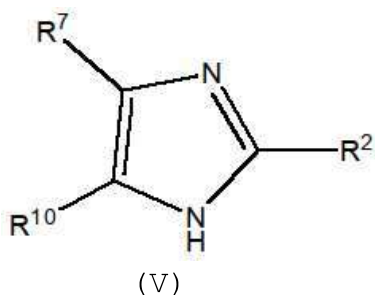
e cada R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , alquil C_{1-4} $-CO_2R^{14}$, alquil C_{1-4} $-OR^{14}$ e alquil C_{1-4} $-NR^{14}R^{15}$;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ; e

R^{10} é um grupo piridil, em que o grupo piridil é opcionalmente substituído com metil.

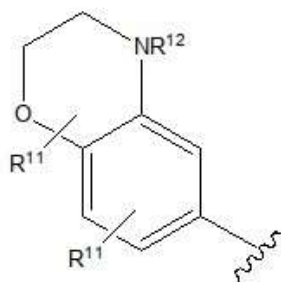
[110]De acordo com uma modalidade mais preferida do aspecto adicional da presente invenção, é fornecido um composto de fórmula geral (V), ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que

R^2 é NH_2 ;

R⁷ é



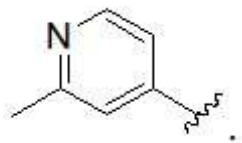
(Ie)

e cada R¹¹ é hidrogênio e R¹² é selecionado dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴ e alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵;

R¹⁴ e R¹⁵ são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO₂R¹³, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³;

R¹³ é selecionado dentre alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³; e

R¹⁰ é um grupo piridil substituído com metil, R¹⁰ é preferencialmente



Usos médicos, métodos de tratamento e formulações farmacêuticas

[111] Os compostos de fórmula geral (I), (II), (III),

(IV) e (V) ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmaceuticamente aceitável dos mesmos, podem ser usados no tratamento de infecções bacterianas e doenças causadas por *Enterobacteriaceae*. Então, a invenção contempla os compostos tais como aqui descritos para uso na medicina (por exemplo, para uso no tratamento ou profilaxia), métodos de tratamento médico ou profilaxia envolvendo a administração dos compostos tais como aqui descritos bem como composições farmacêuticas compreendendo os compostos tais como aqui descritos.

[112] Os compostos de fórmula geral (I), (II), (III), (IV) e (V) ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmaceuticamente aceitável dos mesmos, podem apresentar atividade bacteriostática ou bactericida contra *Enterobacteriaceae*.

[113] Os compostos de fórmula geral (I), (II), (III), (IV) e (V) ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmaceuticamente aceitável dos mesmos pode ter como alvo uma ou mais bactérias do gênero *Enterobacteriaceae* a seguir: *Arsenophonus*, *Brenneria*, *Buchnera*, *Budvicia*, *Buttiauxella*, *Cedecea*, *Citrobacter*, *Cosenzaea*, *Cronobacter*, *Dickeya*, *Edwardsiella*, *Enterobacillus*, *Enterobacter*, *Erwinia*, *Escherichia*, *Ewingella*, *Franconibacter*, *Gibbsiella*, *Hafnia*, *Izhakiella*, *Kosakonia*, *Klebsiella*, *Kluyvera*, *Leclercia*, *Lelliottia*, *Leminorella*, *Levinea*, *Lonsdalea*, *Mangrovibacter*, *Moellerella*, *Morganella*, *Obesumbacteria*, *Pantoea*, *Pectobacteria*, *Phaseolibacter*, *Photorhabdus*, *Plesiomonas*, *Pluralibacter*, *Pragia*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudocitrobacter*, *Rahnella*, *Raoultella*, *Rosenbergiella*, *Rouxiella*, *Saccharobacter*, *Salmonella*,

Samsonia, *Serratia*, *Shigella*, *Shimwellia*, *Siccibacter*, *Sodalis*, *Tatumella*, *Thorsellia*, *Trabulsiella*, *Wigglesworthia*, *Xenorhabdus*, *Yersinia* e *Yokenella*.

[114] Os compostos de fórmula geral (I), (II), (III), (IV) e (V) ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmaceuticamente aceitável dos mesmos, são particularmente eficazes nos tratamentos de infecções causadas por *Enterobacteriaceae*.

[115] Preferencialmente, os compostos de fórmula geral (I), (II), (III), (IV) e (V) ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmaceuticamente aceitável dos mesmos, podem ser usados para tratar infecções causadas por *Enterobacteriaceae* as quais estão na forma de um biofilme.

[116] Preferencialmente, os compostos de fórmula geral (I), (II), (III), (IV) e (V) ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmaceuticamente aceitável dos mesmos, podem também ser usados no tratamento de outras condições tratáveis pela eliminação ou redução da infecção de *Enterobacteriaceae*. Neste caso, eles atuam de maneira secundária junto com, por exemplo, um agente quimioterapêutico usado no tratamento de câncer.

[117] Preferencialmente, os compostos de fórmula geral (I), (II), (III), (IV) e (V) ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmaceuticamente aceitável dos mesmos, podem ser usados no tratamento do corpo humano. Eles podem ser usados no tratamento do corpo animal. Em particular, os compostos de fórmula geral (I), (II), (III), (IV) e (V) ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmaceuticamente aceitável dos mesmos, podem ser usados para tratar animais comerciais tais como gado. Alternativamente, os compostos de fórmula

geral (I), (II), (III), (IV) e (V) ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmacêuticamente aceitável dos mesmos, podem ser usados para tratar animais de companhia, tais como gatos, cães, etc.

[118]A doença ou infecção por *Enterobacteriaceae* podem envolver intoxicação com uma ou mais toxinas bacterianas, incluindo, por exemplo, endotoxinas, exotoxinas e / ou enzimas tóxicas. Então, os compostos de fórmula geral (I), (II), (III), (IV) e (V) ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmacêuticamente aceitável dos mesmos, encontram aplicação no tratamento de intoxicação por *Enterobacteriaceae*. Em determinadas modalidades, é preferido o tratamento de intoxicação com endotoxinas, exotoxinas e / ou enzimas tóxicas bacterianas, por exemplo, com endotoxinas, exotoxinas e / ou enzimas tóxicas produzidas por *Enterobacteriaceae*.

[119]Preferencialmente, para os compostos de fórmula geral (I), (II), (III), (IV) e (V) ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmacêuticamente aceitável dos mesmos, as dosagens administradas irão, é claro, variar com o composto empregado, o modo de administração, o tratamento desejado e a disfunção indicada. Por exemplo, se o composto de fórmula geral (I), (II), (III), (IV) e (V) ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmacêuticamente aceitável dos mesmos, é administrado oralmente, então, a dosagem diária do composto da invenção pode estar na faixa de 0,01 microgramas por quilograma de peso corporal ($\mu\text{g} / \text{kg}$) a 100 miligramas por quilograma de peso corporal (mg / kg).

[120]O tamanho da dose para finalidades terapêuticas dos compostos de fórmula geral (I), (II), (III), (IV) e (V)

ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmacêuticamente aceitável dos mesmos irá naturalmente variar de acordo com a natureza e severidade das condições, a idade e o sexo do animal ou paciente e a via de administração, de acordo com princípios de medicina bem conhecidos.

[121] Espera-se que os níveis de dosagem, a frequência da dose e a duração do tratamento dos compostos de fórmula geral (I), (II), (III), (IV) e (V) ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmacêuticamente aceitável dos mesmos sejam diferentes dependendo da formulação e indicação clínica, idade e condições médicas de co-morbidades do paciente. Espera-se que a duração padrão do tratamento com os compostos de fórmula geral (I), (II), (III), (IV) e (V) ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmacêuticamente aceitável dos mesmos varie entre um e sete dias para as indicações mais clínicas. Pode ser necessário estender a duração do tratamento além dos setes dias em casos de infecções recorrentes ou infecções associadas com tecidos ou materiais implantados aos quais existe baixo suprimento de sangue incluindo ossos / articulações, trato respiratório, endocárdio e tecidos dentais.

[122] Preferencialmente, os compostos de fórmula geral (I), (II), (III), (IV) e (V) ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmacêuticamente aceitável dos mesmos, podem tomar qualquer forma. Eles podem ser sintéticos, purificados ou isolados a partir de fontes naturais usando técnicas descritas no estado da técnica.

[123] Os compostos de fórmula geral (I), (II), (III), (IV) e (V) podem ser obtidos, armazenados e / ou administrados sob a forma de um sal farmacêuticamente

aceitável. Os sais farmaceuticamente aceitáveis ilustrativos são preparados a partir de ácidos fórmico, acético, propiônico, succínico, glicólico, glucônico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glicurônico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutâmico, benzoico, antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embônico (pamoico), metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, pantotênico, toluenossulfônico, 2-hidroxietanossulfônico, sulfanílico, ciclohexilaminossulfônico, algênico, β -hidroxibutírico, galactárico e galacturônico.

[124] Sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de íons metálicos e sais de íons orgânicos. Sais de íons metálicos incluem, porém não estão limitados a, sais de metais alcalinos (grupo Ia), sais de metais alcalinos terrestres (grupo IIa) e outros íons metálicos fisiologicamente aceitáveis apropriados. Os referidos sais podem ser feitos a partir dos íons de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco. Sais orgânicos podem ser feitos a partir de amins terciárias e sais de amônio quaternário, incluindo, em parte, trimetilamina, dietilamina, *N,N'*-dibenzil etilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (*N*-metil glucamina) e procaína. Todos os sais acima podem ser preparados por aqueles com habilidade na técnica por meios convencionais a partir do composto correspondente. Os procedimentos convencionais para a seleção e preparação da formulação farmacêutica adequada estão descritos, por exemplo, em "Medicamentos - A

Ciência dos Desenhos das Formas de Dosagem", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

[125] Preferencialmente, os compostos de fórmula geral (I), (II), (III), (IV) e (V) ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmaceuticamente aceitável dos mesmos, são formulados como uma composição farmacêutica compreendendo um carreador farmaceuticamente aceitável.

[126] As composições farmacêuticas podem incluir estabilizantes, antioxidantes, corantes e diluentes. Carreadores e aditivos farmaceuticamente aceitáveis são escolhidos de modo que os efeitos colaterais do composto farmacêutico são minimizados e o desempenho do composto não é comprometido a uma extensão na qual o tratamento é ineficaz.

[127] As composições farmacêuticas podem ser administradas enteralmente e / ou parenteralmente. A administração oral (intragástrica) é uma via de administração típica. Carreadores farmaceuticamente aceitáveis podem estar em formas de dosagem sólida, incluindo comprimidos, cápsulas, pílulas e grânulos, as quais podem ser preparadas com revestimento e cascas, tais como revestimento entérico e outros bem conhecidos no estado da técnica. Formas de dosagem líquidas para administração oral incluem emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmaceuticamente aceitáveis. A administração parenteral inclui vias subcutânea, intramuscular, intradérmica, intravenosa e outras vias conhecidas no estado da técnica. A administração enteral inclui solução, comprimidos, cápsulas de liberação sustentada, cápsulas com revestimento entérico e xarope.

Quando administrada, a composição farmacêutica pode estar na ou próxima da temperatura corporal.

[128] Composições pretendidas para uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido no estado da técnica para a fabricação de composições farmacêuticas e as referidas composições podem conter um ou mais agentes selecionados dentre o grupo que consiste em agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes corantes e agentes conservantes, a fim de fornecer preparações farmacêuticamente elegantes e palatáveis. Os comprimidos contêm o princípio ativo em mistura com excipientes farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos, os quais são adequados para a fabricação de comprimidos. Estes excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio, agentes granulantes e desintegrantes, por exemplo, amido de milho ou ácido alginico, agentes ligantes, por exemplo, amido, gelatina ou acácia, e agentes lubrificantes, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem ser não revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas, por exemplo, para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e, assim, fornecer uma ação sustentada por um período mais longo. Por exemplo, pode ser empregado um material de retardo de tempo tal como o monoestearato de glicerina ou o diestearato de glicerina. Formulações para uso oral também podem ser apresentadas como cápsulas duras de gelatina nas quais os ingredientes ativos são misturados com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim,

ou como cápsulas macias de gelatina nas quais os ingredientes ativos estão presentes como tal, ou misturados com água ou um meio oleoso, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo de oliva.

[129] Suspensões aquosas podem ser produzidas as quais contem os materiais ativos em uma mistura com excipientes adequados para a fabricação de suspensões aquosas. Os referidos excipientes incluem agentes de suspensão, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinil pirrolidona, goma adragante e goma arábica; agentes dispersores ou agentes umectantes podem ser fosfatídeos de ocorrência natural, por exemplo, lecitina, ou produtos de condensação de um óxido de alquilenos com ácidos graxos, por exemplo, estearato de polioxietileno, ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetilenoxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol tal como o monooleato de polioxietileno sorbitol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, monooleato de polioxietileno sorbitol. As suspensões aquosas também podem conter um ou mais conservantes, por exemplo, etil ou N-propil p-hidroxibenzoato, um ou mais agentes corantes, um ou mais agentes aromatizantes, ou um ou mais agentes edulcorantes, tais como sacarose ou sacarina. Os veículos aquosos adequados incluem solução de Ringer e cloreto de sódio isotônico. Suspensões aquosas de acordo com a invenção

podem incluir agentes de suspensão tais como derivados de celulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona e goma adragante, e um agente umectante tal como a lecitina. Os conservantes adequados para suspensões aquosas incluem etil e N-propil p-hidroxibenzoato.

[130]As suspensões oleosas podem ser formuladas suspendendo os ingredientes ativos em um ácido graxo ômega-3, um óleo vegetal, por exemplo, óleo de amendoim, azeite de oliva, óleo de gergelim ou óleo de coco, ou em um óleo mineral, tal como a parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente espessante, por exemplo, cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico.

[131]Agentes edulcorantes, como os aqueles acima descritos, e agentes aromatizantes podem ser adicionados para fornecer uma preparação oral palatável. Estas composições podem ser preservadas pela adição de um antioxidante tal como o ácido ascórbico.

[132]Pós e grânulos dispersíveis adequados para a preparação de uma suspensão aquosa por adição de água fornecem o ingrediente ativo em mistura com um agente dispersante ou agente umectante, um agente de suspensão e um ou mais conservantes. Os agentes dispersantes ou umectantes adequados e os agentes de suspensão são exemplificados por aqueles já mencionados acima. Excipientes adicionais, por exemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes e corantes, também podem estar presentes.

[133]Xaropes e elixires contendo o composto da invenção podem ser formulados com agentes edulcorantes, por exemplo, glicerol, sorbitol ou sacarose. As referidas formulações podem também conter agentes demulcentes,

conservantes, flavorizantes e corantes.

[134] Preferencialmente, os compostos de fórmula geral (I), (II), (III), (IV) e (V) ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmaceuticamente aceitável dos mesmos, podem ser administrados parenteralmente, por exemplo, subcutaneamente, intravenosamente ou intramuscularmente, ou por técnicas de infusão, na forma de suspensões aquosas injetáveis estéreis ou oleaginosas. As referidas suspensões podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida usando agentes dispersantes ou agentes umectantes e agentes de suspensão adequados, tais como aqueles mencionados acima ou outros agentes aceitáveis. Uma preparação injetável estéril pode ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente não tóxico parenteralmente aceitável, por exemplo, uma solução em 1,3- butanodiol. Dentre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como solvente ou meio de suspensão. Para este fim, pode-se empregar qualquer óleo fixo, incluindo mono ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, os ácidos graxos polinsaturados ômega-3 podem ser utilizados na preparação de injetáveis. A administração também pode ser por inalação, na forma de aerossóis ou soluções para nebulizadores, ou retalmente, na forma de supositórios preparados pela mistura do fármaco com um excipiente não irritante adequado, o qual é sólido à temperatura normal, porém líquido à temperatura "retal" e, portanto, derreterá no reto para liberar o fármaco. Os referidos materiais são manteiga de cacau e

polietilenoglicóis. É também abrangida pela presente invenção a administração bucal e sublingual, incluindo a administração na forma de drágeas, pastilhas ou uma goma mastigável composta pelos compostos aqui indicados. Os compostos podem ser depositados em uma base aromatizada, geralmente sacarose, acácia ou tragacanto.

[135]Outros métodos para a administração dos compostos de fórmula geral (I), (II), (III), (IV) e (V) ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmacêuticamente aceitável dos mesmos, incluem adesivos dérmicos que liberam os medicamentos diretamente no e / ou através da pele de um indivíduo.

[136]Sistemas de distribuição tópicos estão também abrangidos pela presente invenção e incluem pomadas, pós, borrifos, cremes, geleias, colírios, soluções ou suspensões.

[137]As composições da presente invenção podem, opcionalmente, ser suplementadas com agentes adicionais tais como, por exemplo, melhoradores da viscosidade, conservantes, tensoativos e melhoradores da penetração. Agentes construtores da viscosidade incluem, por exemplo, polivinil álcool, polivinil pirrolidona, metilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, hidroxipropil celulose ou outros agentes conhecidos por aqueles com habilidade na técnica. Os referidos agentes são tipicamente empregados em um nível de cerca de 0,01 % a cerca de 2 % em peso de uma composição farmacêutica.

[138]Os conservantes são opcionalmente empregados para evitar o crescimento microbiano antes de ou durante o uso.

Os conservantes adequados incluem poliquatérnio-1, cloreto de benzalcônio, timerosal, clorobutanol, metilparabeno, propilparabeno, feniletil álcool, edetato dissódico, ácido sórbico ou outros agentes conhecidos por aqueles com habilidade na técnica. Tipicamente, os referidos conservantes são empregados a um nível de cerca de 0,001 % a cerca de 1,0 % em peso da composição farmacêutica.

[139]A solubilidade dos componentes das presentes composições pode ser melhorada por um tensoativo ou outros co-solventes apropriados na composição. Os referidos co-solventes incluem polissorbatos 20, 60 e 80, tensoativos polioxietileno / polioxipropileno (por exemplo, Pluronic F-68, F-84 e P-103), ciclodextrina ou outros agentes conhecidos por aqueles com habilidade na técnica. Tipicamente, os referidos co-solventes são empregados em um nível de cerca de 0,01 % a cerca de 2 % em peso de uma composição farmacêutica.

[140]Excipientes e carreadores farmacêuticamente aceitáveis abrangem todos os acima e similares. As considerações acima em relação às formulações eficazes e os procedimentos de administração são bem conhecidos no estado da técnica e são descritos em livros texto padrão. Vide, por exemplo, Remington: A Ciência e Prática da Farmácia, 20^a Edição (Lippincott, Williams e Wilkins), 2000; Lieberman et al., ed., Formas de Dosagem Farmacêutica, Marcel Decker, New York, N.Y. (1980) e Kibbe et al., ed., Manual dos Excipientes Farmacêuticos (3^a Edição), Associação Farmacêutica Americana, Washington (1999). Então, em modalidades nas quais o composto da invenção é formulado junto com um excipiente farmacêuticamente

aceitável, qualquer excipiente adequado pode ser usado, incluindo, por exemplo, diluentes inertes, agentes desintegrantes, agentes ligantes, agentes lubrificantes, agentes edulcorantes, agentes flavorizantes, agentes corantes e conservantes. Os diluentes inertes adequados incluem carbonato de sódio e de cálcio, fosfato de sódio e de cálcio, lactose, enquanto o amido de milho e o ácido algínico são agentes desintegrantes adequados. Agentes ligantes podem incluir amido e gelatina, enquanto o agente lubrificante, se presente, geralmente será estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. A composição farmacêutica pode tomar qualquer forma adequada e inclui, por exemplo, comprimidos, elixires, cápsulas, soluções, suspensões, pós, grânulos, esmaltes de unhas, vernizes e facetas, adesivos de pele e aerossóis.

[141]A composição farmacêutica pode tomar a forma de um kit de partes, em que o kit pode compreender a composição da invenção junto com instruções para o uso e / ou uma pluralidade de diferentes componentes na forma de dosagem unitária.

[142]Para a administração oral, o composto da invenção pode ser formulado em preparações sólidas ou líquidas tais como cápsulas, pílulas, comprimidos, troches, pastilhas, fundidos, pós, grânulos, soluções, suspensões, dispersões ou emulsões (em que as soluções, suspensões, dispersões ou emulsões podem ser aquosas ou não aquosas). As formas de dosagem unitárias sólidas podem ser uma cápsula que pode ser de gelatina dura ou mole do tipo normal, contendo, por exemplo, tensoativos, lubrificantes e cargas inertes como lactose, sacarose, fosfato de cálcio e amido de milho. Os

comprimidos para uso oral podem incluir o composto da invenção, seja sozinho ou junto com excipientes farmacêuticamente aceitáveis, tais como diluentes inertes, agentes desintegrantes, agentes ligantes, agentes lubrificantes, agentes edulcorantes, agentes flavorizantes, agentes corantes e agentes conservantes. Os diluentes inertes adequados incluem carbonato de sódio e de cálcio, fosfato de sódio e cálcio e lactose, enquanto o amido de milho e ácido algínico são agentes desintegrantes adequados. Agentes ligantes podem incluir amido e gelatina, enquanto o agente lubrificante, se presente, geralmente será estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Se desejado, os comprimidos podem ser revestidos com um material como monoestearato de glicerina ou diestearato de glicerina, para retardar a absorção no trato gastrointestinal. Cápsulas para uso oral incluem cápsulas duras de gelatina em que o composto da invenção é misturado com um diluente sólido, e cápsulas moles de gelatina em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um óleo, como óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite de oliva. As formulações para administração retal podem ser apresentadas como um supositório com uma base adequada compreendendo, por exemplo, manteiga de cacau ou um salicilato. Formulações adequadas para a administração vaginal podem ser apresentadas como pessários, tampões, cremes, geis, pastas, espumas ou formulações em spray contendo, além do ingrediente ativo, os referidos carreadores como são conhecidos no estado da técnica como sendo apropriados. Para uso intramuscular, intraperitoneal, subcutâneo e intravenoso, os compostos da invenção serão geralmente

fornecidos em soluções ou suspensões aquosas estéreis, tamponadas a um pH e isotonicidade apropriados.

[143] Os compostos de fórmula geral (I), (II), (III), (IV) e (V) ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, podem também ser apresentados como formulações de lipossomas.

[144] Em outra modalidade, os compostos de fórmula geral (I), (II), (III), (IV) e (V) ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, são comprimidos com bases para comprimido convencionais tais como lactose, sacarose e amido de milho em combinação com ligantes tais como acácia, amido de milho ou gelatina, agentes desintegrantes pretendidos para ajudar na quebra e dissolução do comprimido após a administração tais como amido de batata, ácido algínico, amido de milho e goma guar, lubrificantes pretendidos para melhorar o fluxo da granulação do comprimido e para evitar a adesão do material do comprimido na superfície das matrizes e punções do comprimido, por exemplo, talco, ácido esteárico ou magnésio, cálcio ou estearato de zinco, corantes, agentes corantes, e agentes flavorizantes pretendidos para melhorar as qualidades estéticas do comprimidos e para torná-los mais aceitáveis para o paciente.

[145] Excipientes adequados para uso em formas de dosagem líquidas orais incluem diluentes tais como água e álcoois, por exemplo, etanol, benzil álcool e os álcoois de polietileno, tanto com ou sem a adição de um tensoativo, agente de suspensão ou agente emulsificante farmacêuticamente aceitável.

[146] Os compostos de fórmula geral (I), (II), (III),

(IV) e (V) ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmacêuticamente aceitável dos mesmos, podem também ser administrados parenteralmente, isto é, subcutaneamente, intravenosamente, intramuscularmente, ou interperitonealmente. Nas referidas modalidades, o composto é fornecido como doses injetáveis em um diluente fisiologicamente aceitável junto com um carreador farmacêutico (o qual pode ser um líquido estéril ou uma mistura de líquidos). Líquidos adequados incluem água, salina, dextrose aquosa e soluções de composto relacionadas, um álcool (tais como etanol, isopropanol ou hexadecil álcool), glicóis (tais como propileno glicol ou polietileno glicol), glicerol cetais (tal como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol), éteres (tal como poli(etileno glicol) 400), um óleo, um ácido graxo, um éster de ácido graxo ou glicerídeo, ou um glicerídeo de ácido graxo acetilado com ou sem a adição de um tensoativo farmacêuticamente aceitável (tais como um sabão ou um detergente), agente de suspensão (tais como pectina, carbômeros, metilcelulose, hidroxipropil metilcelulose ou carboxi metilcelulose), ou agente emulsificantes e outros adjuvantes farmacêuticos. Óleos adequados os quais podem ser usados em formulações parenterais desta invenção são aqueles de petróleo, animal, vegetal ou de origem sintética, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo de gergelim, óleo de semente de algodão, óleo de milho, óleo de oliva, petrolato e óleo mineral.

[147] Ácidos graxos adequados incluem ácido oleico, ácido esteárico e ácido isoesteárico. Ésteres de ácido graxo adequados são, por exemplo, etil oleato e isopropil

miristato. Sabões adequados incluem sais de metal alcalino graxo, de amônio e trietanolamina; e detergentes adequados incluem detergentes catiônicos, por exemplo, haletos de dimetil dialquil amônio, haletos de alquil piridínio e alquilaminas acetatos; detergentes aniônicos, por exemplo, alquil, aril e olefina sulfonatos, alquil, olefina, éter e sulfatos de monoglicerídeo e sulfosuccinatos; detergentes não iônicos, por exemplo, óxidos de amina graxos, alcanolamidas de ácido graxo, e copolímeros de polioxietileno e polipropileno; e detergentes anfotéricos, por exemplo, sais de alquil-beta-aminopropionatos e 2-alquilimidazolina de amônio quaternário, bem como misturas.

[148]As composições parenterais desta invenção irão conter tipicamente de cerca de 0,5 a cerca de 25 % em peso do composto da invenção em solução. Conservantes e tampões podem também ser usados. A fim de minimizar ou eliminar a irritação no local da injeção, as referidas composições podem conter um tensoativo não iônico apresentando um equilíbrio hidrófilo - lipófilo (HLB) de cerca de 12 a cerca de 17. A quantidade do tensoativo nas referidas formulações varia de cerca de 5 a cerca de 15 % em peso. O tensoativo pode ser um único componente apresentando o HLB acima ou pode ser uma mistura de dois ou mais componentes apresentando o HLB desejado. Tensoativos ilustrativos usados em formulações parenterais são a classe de ésteres de ácido graxo de polietileno sorbitan, por exemplo, sorbitan monooleato e os adutos de alto peso molecular de óxido de etileno com uma base hidrofóbica, formada pela condensação de óxido de propileno com propileno glicol.

[149] Os compostos de fórmula geral (I), (II), (III), (IV) e (V) ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, podem também ser administrados topicamente e, quando feito desta forma, o carreador pode adequadamente compreender uma base de solução, pomada ou gel. A base, por exemplo, pode compreender um ou mais dos seguintes: petrolato, lanolina, polietileno glicóis, cera de abelha, óleo mineral, diluentes tais como água e álcool, e emulsificantes e estabilizantes. Formulações tópicas podem conter uma concentração dos compostos de cerca de 0,1 a cerca de 10 % peso / volume (peso por unidade de volume).

[150] Quando usado adjuntamente, os compostos de fórmula geral (I), (II), (III), (IV) e (V) ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, podem ser formulados para uso com um ou mais outros fármacos. Em particular, os compostos de fórmula geral (I), (II), (III), (IV) e (V) ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, podem ser usados em combinação com analgésicos, anti-inflamatórios (por exemplo, esteróides), agentes imunomodulatórios e antiespasmódicos.

[151] Assim, o uso adjunto pode se refletir em uma dosagem unitária específica projetada para ser compatível (ou para ser sinérgica) com o(s) outro(s) fármaco(s), ou em formulações nas quais o composto é misturado com um ou mais anti-inflamatórios, citocinas ou agentes imunossuppressores (ou então fisicamente associado com o(s) outro(s) fármaco(s) dentro de uma única dose unitária). Os usos adjuntos também podem ser refletidos na composição dos kits

farmacêuticos da invenção, nos quais o composto da invenção é co-embalado (por exemplo, como parte de um conjunto de doses unitárias) com os agentes antimicrobianos e / ou anti-inflamatórios. O uso adjunto também pode ser refletido em informações e / ou instruções relativas à co-administração do composto com agentes antimicrobianos e / ou anti-inflamatórios.

[152] Os compostos de fórmula geral (I), (II), (III), (IV) e (V) ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, podem ser administrados em combinação com outros compostos ativos (por exemplo, compostos antifúngicos, compostos antivirais) e, em particular, com outros compostos antibacterianos. O composto de fórmula geral (I), (II), (III), (IV) e (V), ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, e o outro ativo (por exemplo, o outro composto antibacteriano) pode ser administrado em diferentes formulações farmacêuticas tanto simultaneamente ou sequencialmente com os outros ativos. Alternativamente, o composto de fórmula geral (I), (II), (III), (IV) e (V), ou sais, hidratos, solvatos ou ésteres farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, e o outro ativo (por exemplo, o outro composto antibacteriano) pode fazer parte da mesma formulação farmacêutica.

[153] Todas as publicações, patentes, pedidos de patente e outras referências aqui mencionadas são aqui incorporadas por referência em sua totalidade para todas as finalidades, como se cada publicação, patente ou pedido de patente fosse especificamente e individualmente indicado para ser incorporado por referência e o conteúdo do mesmo

recitado na íntegra.

[154]As características, números inteiros, elementos, compostos, grupos ou porções químicas descritos em conjunto com um aspecto, modalidade ou exemplo particular da invenção devem ser entendidos como aplicáveis a qualquer outro aspecto, modalidade ou exemplo aqui descrito, a menos que sejam incompatíveis com o mesmo.

Exemplos

[155]A invenção será agora descrita com referência a exemplos específicos. Estes são meramente exemplificativos e apenas para fins ilustrativos; não se pretende limitar de forma alguma o escopo do monopólio reivindicado ou da invenção descrita. Estes exemplos constituem o melhor modo atualmente contemplado para a prática da invenção.

[156]As abreviações a seguir foram usadas:

Ac	Acetil
Ac ₂ O	Anidrido acético
AcOH	Ácido acético
aq	Aquoso
Ar	Aril
Boc	Tert-butoxicarbonil
nBuLi	<i>N</i> -butil lítio
calcd	Calculado
CDI	Carbonildiimidazol
conc	Concentrado
d	Dia
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIBALH	Hidreto de diisobutilalumínio
DIPEA	Diisopropiletilamina

DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
EDC	Hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ES+	Ionização por eletropulverização
EtOAc	Etil acetato
EtOH	Etanol
Ex	Exemplo
h	Hora(s)
HBTU	O-benzotriazol- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-urônio-hexafluoro-fosfato
HOBT	Hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografia líquida de alto desempenho
HRMS	Espectrometria de massa de alta resolução
Int	Intermediário
LCMS	Cromatografia líquida - espectrometria de massa
LDA	Lítio diisopropilamida
M	Molar
Me	Metil
mCPBA	Ácido meta-cloroperbenzoico
MeCN	Acetonitrila
MeOH	Metanol
min	Minuto(s)
Ms	Metanossulfonato
MS	Espectrometria de massa
NaBH(OAc) ₃	Triacetoxiborohidreto de sódio
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
R _f	Tempo de retenção

RT (ou rt)	Temperatura ambiente
sat	Saturado
SCX	Forte troca de cátions
SM	Material de partida
TFA	Ácido trifluoro acético
THF	Tetrahidrofurano

Método Experimental

[157]As reações foram conduzidas à temperatura ambiente, a menos se especificado o contrário. As reações de micro-ondas foram realizadas com um reator de micro-ondas CEM Discover utilizando frascos de processo equipados com tampas e septos de alumínio. A cromatografia flash preparatória foi realizada com sílica gel (100 - 200 mesh).

[158]O HPLC preparatório foi realizado usando um dos métodos a seguir: Instrumento - Agilent-1260 infinity; Coluna: Sunfire C8 (19 x 250) mm, 5 μ ou Sunfire C18 (19 x 250) mm, 5 μ ; Solventes: solvente A = 5mM de acetato de amônio em água; solvente B = acetonitrila / solvente A = 0,1 % de TFA; solvente B = acetonitrila / Comprimento de onda de detecção 214 nm. Instrumento - Waters 2767 auto preparatório com detector 2998; Coluna: X TERRA C18 (19 x 250)mm, 10 μ ou Sunfire C18 (19 x 250) mm, 10 μ ; Solventes: solvente A = 5mM de acetato de amônio em água; solvente B = acetonitrila / solvente A = acetonitrila; solvente B = 0,1 % de TFA em água; Comprimento de onda de detecção 214 nm. As frações mais puras foram coletadas, concentradas e secadas sobre vácuo. Os compostos foram tipicamente secados em um forno a vácuo a 40 °C antes da análise de pureza. As análises dos compostos foram realizadas por Waters Acquity UPLC, detector Waters 3100 PDA, SQD; Coluna: Acquity BEH C-

18, 1,7 micron, 2,1 x 100 mm; Gradiente [tempo (min) / solvente B em A (%)] : 0,00 / 10, 1,00 / 10, 2,00 / 15, 4,50 / 55, 6,00 / 90, 8,00 / 90, 9,00 / 10, 10,00 / 10; Solventes: solvente A = 5 mM de acetato de amônio em água; solvente B = acetonitrila; volume de injeção 1 µL; Comprimento de onda de detecção 214 nm; temperatura da coluna 30 °C; taxa de fluxo 0,3 mL / min ou Waters Acquity UPLC, detector Waters 3100 PDA, SQD; Coluna: Acquity HSS-T3, 1,8 micron, 2,1 x 100 mm; Gradiente [tempo (min) / solvente B em A (%)] : 0,00 / 10, 1,00 / 10, 2,00 / 15, 4,50 / 55, 6,00 / 90, 8,00 / 90, 9,00 / 10, 10,00 / 10; Solventes: solvente A = 0,1 % ácido trifluoro acético em água; solvente B = acetonitrila; volume de injeção 1 µL; Comprimento de onda de detecção 214 nm; temperatura da coluna 30 °C; taxa de fluxo 0,3 mL / min.

[159] Espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) 400MHz ¹H foram registrados em um espectrômetro Avance Bruker AV400. Nos espectros de RMN, as trocas químicas (δ) são expressas em ppm em relação ao pico de solvente residual. As abreviações apresentam as seguintes significâncias: b = sinal amplo, s = singlete, d = duplete, t = tripleto, dd = duplete duplo, ddd = duplete de duplete duplo. As abreviações podem ser compostas e outros padrões não estão abreviados.

[160] Os compostos preparados foram nomeados usando ChemBioDraw Ultra 13.0 por CambridgeSoft.

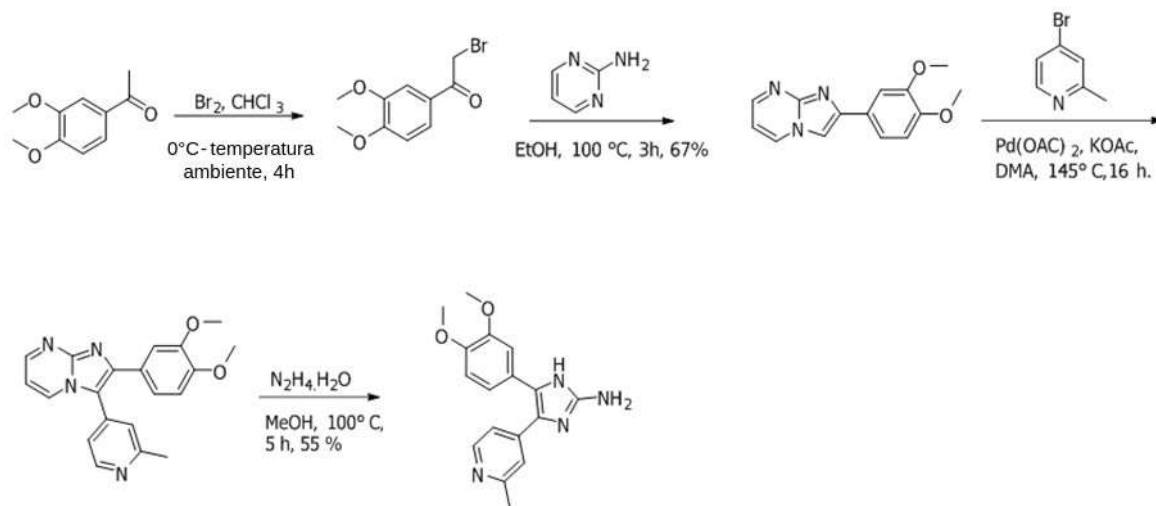
[161] Na ausência da síntese do intermediário, os compostos estão comercialmente disponíveis.

Exemplos e compostos intermediários

Rota sintética 1

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina

(Exemplo 1)



2-Bromo-1-(3,4-dimetoxifenil) etan-1-ona

[162] A uma solução de 1-(3,4-dimetoxifenil) etan-1-ona (5,0 g, 27,7 mmol) em CHCl_3 (100 mL) foi adicionada uma solução de bromo (1,4 mL, 27,7 mmol) em CHCl_3 (25 mL) a 0°C gota a gota ao longo de um período de 1 h. A mistura reacional foi agitada a 0°C por 3 h e permitida aquecer para a temperatura ambiente. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi extinta com solução de bicarbonato saturada (100 mL) e extraída com DCM (2 x 100 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (100 mL), secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil) etan-1-ona como um sólido marrom. Rendimento: 3,1 g (bruto). O produto bruto foi usado sem purificação adicional.

2-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-a] pirimidina

[163] A uma solução de 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil) etan-1-ona (3,0 g, 11,6 mmol) em EtOH (30 mL) foi adicionada pirimidin-2-amina (1,1 g, 11,6 mmol) em

temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada a 100 °C por 3 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi resfriada para a temperatura ambiente. O sólido precipitado foi filtrado, lavado com Et₂O (50 mL) e secado sob pressão reduzida para fornecer 2-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-a] pirimidina como um sólido amarelo. Rendimento: 2,01 g (67 %); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 256,17 [M+H]⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,20 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,50 - 7,68 (m, 3H), 7,16 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

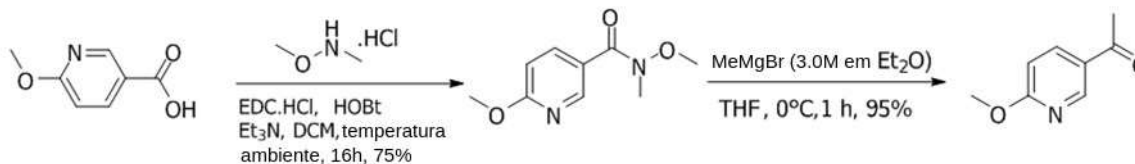
2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a] pirimidina

[164] Uma mistura de 2-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-a] pirimidina (1,0 g, 3,92 mmol), 4-bromo-2-metil piridina (539 mg, 3,13 mmol) e acetato de potássio (768 mg, 7,84 mmol) em dimetilacetamida (10,0 mL) foi purgada com gás N₂ por 10 min e Pd(OAc)₂ (43 mg, 0,19 mmol) foi adicionado sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi purgada com gás N₂ por 5 min e agitada ainda mais a 145 °C por 16 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A reação foi diluída com H₂O (50 mL) e extraída com EtOAc (3 x 50 mL), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 mL), secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O LCMS bruto mostrou a formação de dois regioisômeros com a massa desejada 60 % e 33 %, respectivamente. O material bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. Rendimento: 620 mg (bruto). MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 347,17 [M+H]⁺.

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-

imidazol-2-amina

[165] A uma solução de 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2-metilpiridin-4-il) imidazo[1,2-a] pirimidina (400 mg, 1,15 mmol) foi adicionado hidrato de hidrazina (0,3 mL, 5,8 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada a 100 °C por 5 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi permitida resfriar para a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (20 mL) e o sólido precipitado foi coletado por filtração, lavado com água (25 mL) e secado sob pressão reduzida. O sólido foi ainda triturado com Et₂O (10 mL) e secado sob pressão para fornecer 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina como um sólido amarelo. Rendimento: 200 mg (55 %); MS (ESI+) para CHNOS m/z 311,21 [M+H]⁺; pureza da LC 99,7 % (Tempo de retenção - 4,42 min); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,93 (bs, 1H), 8,19 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,93 - 7,45 (m, 5H), 5,37 (bs, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Intermediário 1**1-(6-metoxipiridin-3-il) etan-1-ona****N,6-dimetoxi-N-metilnicotinamida**

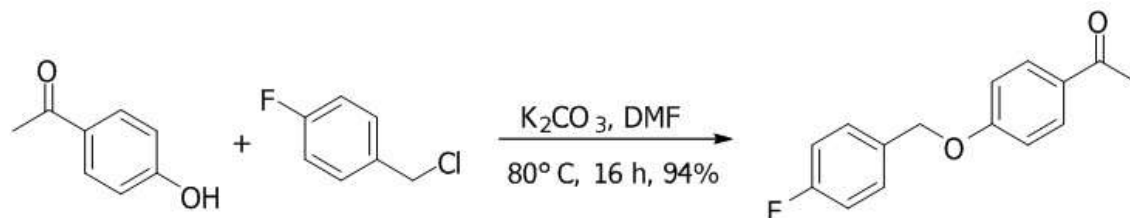
[166] A uma solução de ácido 6-metoxinicotínico (5 g, 32,6 mmol) em DCM (50 mL) foram adicionados EDCI.HCl (12,5 g, 65,3 mmol), HOBT (4,99 g, 32,6 mmol) e trietilamina (13,7 mL, 98,0 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 15 min e

hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina (3,8 g, 39,2 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi ainda agitada em temperatura ambiente por 16 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi diluída com água (100 mL) e extraída com DCM (2 x 50 mL) e a camada orgânica foi lavada com salmoura (100 mL), secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel (100 - 200 mesh), eluído com 10 % de EtOAc em hexano para fornecer *N,6*-dimetoxi-*N*-metil nicotinamida como um líquido amarelo. Rendimento: 4,8 g (75 %); MS (ESI+) para CHNOS m/z 197,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,49 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H), 6,88 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,26 (s, 3H).

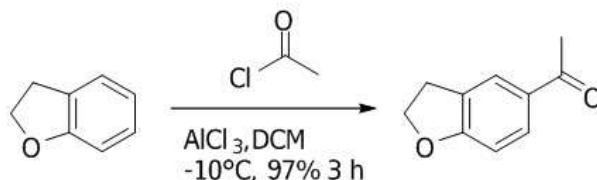
1-(6-metoxipiridin-3-il) etan-1-ona

[167]A uma solução de *N,6*-dimetoxi-*N*-metil nicotinamida (4,8 g, 24,4 mmol) em THF (50 mL) foi adicionado brometo de metil magnésio (3M em Et_2O , 24,4 mL, 73,3 mmol) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada a 0°C por 1 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi extinta com solução aquosa de cloreto de amônio saturado (25 mL) e extraída com EtOAc (3 x 25 mL) e a camada orgânica foi lavada com salmoura (50 mL), secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 1-(6-metoxipiridin-3-il) etan-1-ona como um sólido amarelo. Rendimento: 3,51 g (95 %); MS (ESI+) para CHNOS m/z 152,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,82 (d, $J = 2,3\text{ Hz}$, 1H), (dd, $J = 2,3, 8,7\text{ Hz}$, 1H), 6,92 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

Intermediário 2

1-(4-((4-fluorobenzil)oxi)fenil) etan-1-ona

[168] A uma solução de 1-(4-hidroxifenil) etan-1-ona (5 g, 36,6 mmol) em DMF (50 mL) foram adicionados 1-(clorometil)-4-fluorobenzeno (5,3 g, 36,6 mmol) e K_2CO_3 (15,17 g, 109,9 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada a $80^\circ C$ por 16 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com H_2O (100 mL) e extraída com EtOAc (3 x 100 mL). Os orgânicos foram secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi triturado com Et_2O (50 mL), filtrado e secado sob pressão reduzida para fornecer 1-(4-((4-fluorobenzil)oxi)fenil) etan-1-ona como um sólido bege. Rendimento: 8,5 g (94 %); MS (ESI+) para $CHNOS$ m/z 245,08 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,47 – 7,57 (m, 2H), 7,18 – 7,27 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,18 (s, 2 H), 2,52 (s, 3H).

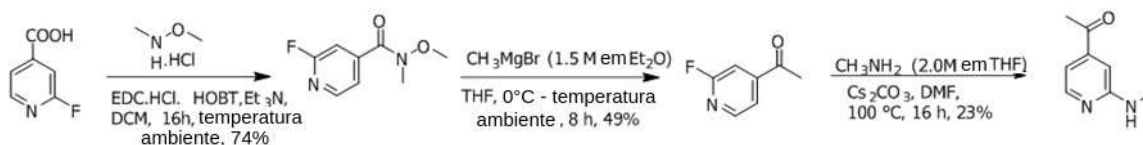
Intermediário 3**1-(2,3-diidrobenzofuran-5-il) etan-1-ona**

[169] A uma solução de 2,3-diidrobenzofurano (1 g, 8,3 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado cloreto de acetila (1,3 g, 16,6 mmol) e $AlCl_3$ (3,3 g, 24,6 mmol) lentamente a -10

°C. A mistura reacional foi agitada a -10 °C por 3 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi diluída com 5 % de HCl aquoso (10 mL) e extraída com DCM (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa de bicarbonato saturado (100 mL), salmoura (100 mL), secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer 1-(2,3-diidrobenzofuran-5-il) etan-1-ona como um líquido marrom. Rendimento: 1,34 g (97 %); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 163,0[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,66 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,25 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H).

Intermediário 4

1-(2-(metilamino)piridin-4-il) etan-1-ona



2-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metiliso nicotinamida

[170] A uma solução de ácido 2-fluoroisonicotínico (5,0 g, 36,5 mmol) em DCM (100 mL) foram adicionados hidrocloreto de *N*-metoximetanamina (5,3 g, 54,7 mmol), HOBT (5,17 g, 38,32 mmol), EDC.HCl (14,1 g, 91,2 mmol) e Et₃N (20,4 mL, 146 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 16 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi diluída com água (100 mL) e extraída com DCM (3 x 100 mL). A camada orgânica foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia combiflash usando coluna de sílica de 40 g, eluindo com 20 % de EtOAc em hexano para

fornece 2-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metiliso nicotinamida como um sólido marrom claro. Rendimento: 5,0 g (74 %); MS (ESI+) para CHNOS m/z 185,20 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,27 - 8,31 (m, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,55 (s, 3H).

1-(2-fluoropiridin-4-il) etan-1-ona

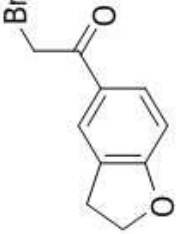
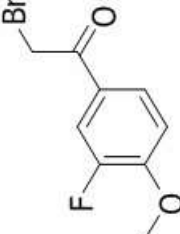
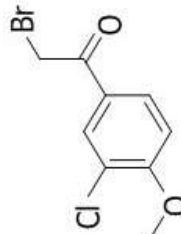
[171]A uma solução de 2-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metiliso nicotinamida (5,0 g, 27,0 mmol) em THF seco (120 mL) foi adicionado MeMgBr (1,5M de solução em Et₂O, 27 mL, 40,5 mmol) lentamente em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 8 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi extinta com água gelada (50 mL) e extraída com o EtOAc (3 x 50 mL). A camada orgânica foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 1-(2-fluoropiridin-4-il) etan-1-ona como um líquido amarelo pálido o qual foi utilizado para a reação seguinte sem purificação adicional. Rendimento: 2,2 g (49,6 %); MS (ESI+) para CHNOS m/z 140,15 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,39 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,37 (bs, 1H), 2,63 (s, 3H).

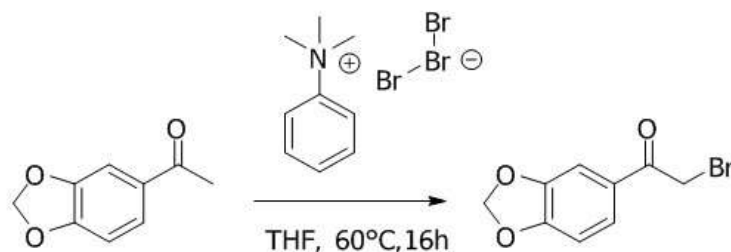
1-(2-(metilamino)piridin-4-il) etan-1-ona

[172]A uma mistura de 1-(2-fluoropiridin-4-il) etan-1-ona (6,0 g, 42,9 mmol) e Cs₂CO₃ (41,9 g, 128,6 mmol) em DMF seco (60 mL) foi adicionado metilamina (2,0 M em THF, 42,7 mL, 85,7 mmol) em temperatura ambiente. O frasco reacional foi selado e a mistura reacional foi agitada a 120 °C por 16 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi diluída com água fria (50 mL) e extraída com EtOAc (3 x 50 mL). A camada orgânica foi secada (Na₂SO₄),

filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia combiflash usando coluna de sílica de 40 g, eluindo com 10 % de EtOAc em hexano para fornecer 1-(2-(metilamino)piridin-4-il) etan-1-ona como um sólido amarelo. Rendimento: 1,5 g (23,4 %); (MS (ESI+) para CHNOS m/z 151,10 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,13 (d, $J = 5,84$ Hz, 1H), 6,85 - 6,87 (m, 2H), 6,79 (bs, 1H), 2,80 (bs, 3H), 2,49 (s, 3H).

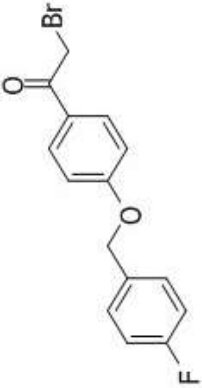
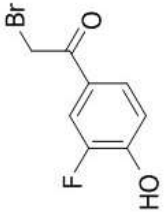
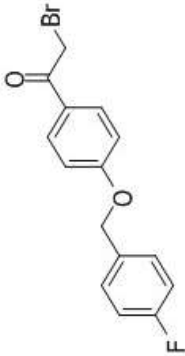
Os intermediários a seguir foram preparados de maneira similar ao 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil) etan-1-ona.

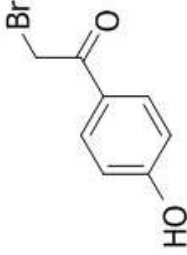
Nome	Int	Estrutura	Rendimento	Dados espectrais 1H NMR e LCMS
2-bromo-1-(2,3-diidrobenzofuran-5-il)etan-1-ona	5		50 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 241,09 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7,81 - 7,96 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,65 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 8,8 Hz, 2H)
2-bromo-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etan-1-ona	6		70 %	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7,76 - 7,89 (m, 2H), 7,24 - 7,41 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).
2-bromo-1-(3-cloro-4-metoxifenil)etan-1-ona	7		56 %	MS (ESI-) para CHNOS m/z 261,23 [M-H] ⁻

Intermediário 8**1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-bromoetan-1-ona**

[173] A uma solução de 1-(benzo [d] [1,3] dioxol-5-il) etan-1-ona (1 g, 6,09 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado tribrometo de trimetilfenilamônio (2,75 g, 7,01 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada a 60 °C por 16 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi diluída com água (20 mL) e extraída com etil acetato (2 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 mL), secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer 1-(benzo [d] [1,3] dioxol-5-il)-2-bromoetan-1-ona como um sólido marrom. Rendimento: 1,4 g (bruto); MS (ESI+) para CHNOS m/z 243,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$. O produto bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Os intermediários a seguir foram preparados de maneira similar ao 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-bromoetan-1-ona.

Nome	Int	Estrutura	Rendimento	Dados espectrais 1H NMR e LCMS
2-bromo-1-(4-(4-fluorobenzil)oxi)fenil)etan-1-ona	9		76 %	MS (ESI-) para CHNOS m/z 321,02 [M-H] -
2-bromo-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)etan-1-ona	10		40 %	MS (ESI-) para CHNOS m/z 231,04 [M-H] -; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11,05 (bs, 1H), 7,55 - 7,94 (m, 2H), 6,95 - 7,18 (m, 1H), 4,82 (s, 2H)
2-bromo-1-(4-(4-fluorobenzil)oxi)fenil)etan-1-ona	11		94 %	MS (ESI-) para CHNOS m/z 320,92 M-H] -; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,93 - 8,02 (m, 2H), 7,44 - 7,58 (m, 2H), 7,12 - 7,21 (m, 4H), 5,21 (s, 2H), 4,84 (s, 2H)

2-bromo-1-(4-hidroxifenil)etan-1-ona	12		50 %	MS (ESI-) para CHNOS m/z 212,94 [M-H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,52 (bs, 1H), 7,65 – 8,01 (m, 2H), 6,65–7,01 (m, 2H), 4,78 (s, 2H)
--------------------------------------	----	---	------	--

Intermediário 13**Hidrogênio brometo de 2-bromo-1-(2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona****4-(1-etoxivinil)-2-metilpiridina**

[174] Uma mistura de 4-bromo-2-metilpiridina (2,5g, 14,5 mmol) e tributil 1-etoxi vinil estanho (10,5 g, 29,1 mmol) em tolueno (15mL) foi purgada com gás N_2 em temperatura ambiente por 10 min e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,7 g, 1,45 mmol) foi adicionado à mesma sob atmosfera de N_2 . A mistura reacional foi purgada com gás N_2 por 5 min em temperatura ambiente e agitada ainda mais a 110°C por 16 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi permitida resfriar para a temperatura ambiente antes que o solvente fosse removido sob pressão reduzida. O resíduo foi agitado com hexano (25 mL) e filtrado através de leito de celite. O leito de celite foi lavado com hexano (50 mL). O filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando gel de sílica, eluindo com 0 - 5 % de EtOAc em hexano para fornecer 4-(1-etoxivinil)-2-metilpiridina como um óleo incolor. Rendimento: 2,35 g (98 %); (MS (ESI+) para CHNOS m/z 164,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,41 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,91 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,35 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

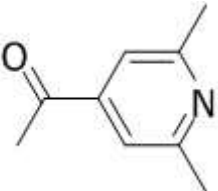
1-(2-metilpiridin-4-il) etan-1-ona

[175] Uma suspensão de 4-(1-etoxivinil)-2-metilpiridina (2,6 g, 15,9 mmol) em 6N de HCl (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 3 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi diluída com água (20 mL), basificada para o pH 11 com 5N de NaOH e extraída com EtOAc (3 x 20 mL). A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 1-(2-metilpiridin-4-il) etan-1-ona como um óleo incolor. Rendimento: 1,8 g (82 %); (MS (ESI+) para CHNOS m/z 136,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,65 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

2-bromo-1-(2-metilpiridin-4-il) etan-1-ona

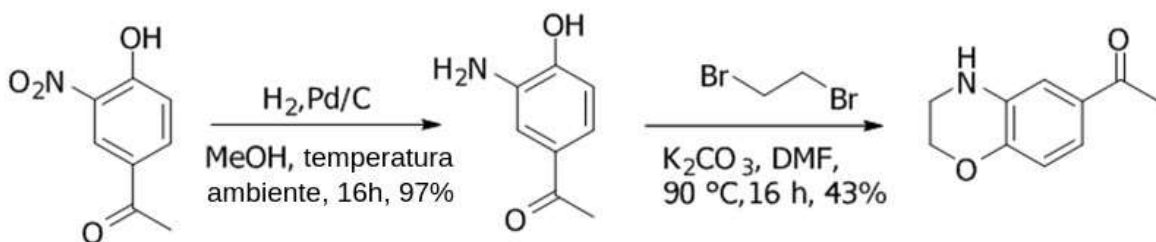
[176] A uma solução de 1-(2-metilpiridin-4-il) etan-1-ona (1,85 g, 13,6 mmol) em HBr (33 % em AcOH, 15 mL) foi adicionada uma solução de bromo (0,7 mL, 13,6 mmol) em HBr (33 % em AcOH, 3,5 mL) a 0 °C lentamente. A mistura reacional foi agitada a 40 °C por 1 h e, então, agitada ainda mais a 80 °C por 1 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi resfriada para a temperatura ambiente, derramada em Et_2O (100 mL) e agitada em temperatura ambiente por 30 min. O precipitado foi filtrado, lavado com Et_2O (20 mL) e secado sob pressão reduzida para fornecer 2-bromo-1-(2-metilpiridin-4-il) etan-1-ona (sal de HBr) como um sólido amarelo. Rendimento: 2,8 g (96 %); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,89 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,70 (s, 3H).

Os intermediários a seguir foram preparados de maneira similar ao 1-(2-metilpiridin-4-il) etan-1-ona.

Nome	Int	Estrutura	Rendimento	Dados espectrais 1H NMR e LCMS
1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)etan-1-ona	14		45 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 150,08 [M+H] ⁺

Intermediário 15

1-(3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il) etan-1-ona

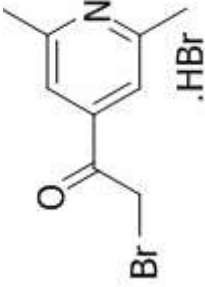
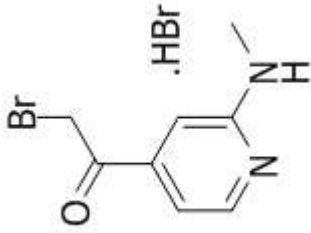
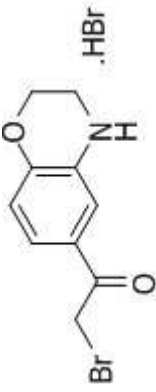
**1-(3-amino-4-hidroxifenil) etan-1-ona**

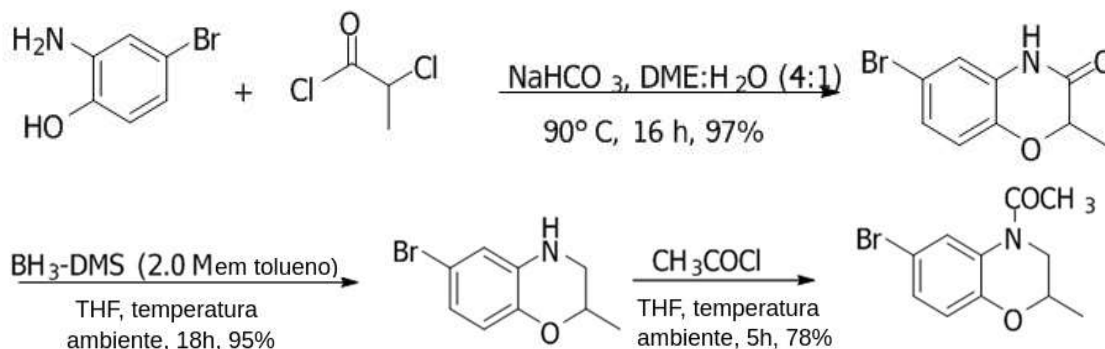
[177]A uma solução agitada de 1-(4-Hidroxi-3-nitrofenil) etan-1-ona (10 g, 55 mmol) em MeOH (100 mL) foi adicionado 10 % Pd / C (1,0 g) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente para sob atmosfera de H₂ (1 atm) por 16 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi filtrada através de um leito de celite. O leito de celite foi lavado com MeOH (30 m). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia combiflash usando coluna de sílica de 40 g, eluindo com 10 % de EtOAc em hexano para fornecer 1-(3-amino-4-hidroxifenil) etan-1-ona como um sólido marrom. Rendimento: 8,1 g (97 %); MS (ESI-) para CHNOS m/z 150,02[M-H]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,1 (bs, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 6,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,76 (bs, 2H), 2,40 (s, 3H).

1-(3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il) etan-1-ona

[178] A uma solução de 1-(3-amino-4-hidroxifenil) etan-1-ona (8,0 g, 52,6 mmol) em DMF (100 mL) foram adicionados K_2CO_3 (29g, 210 mmol) e 1,2-dibromoetano (39,5 g, 210 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi ainda agitada a 90 °C por 16 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi diluída com água fria (200 mL) e extraída com EtOAc (3 x 100 mL). A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia combiflash usando coluna de sílica de 40 g, eluindo com 50 % de EtOAc em hexano para fornecer 1-(3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il) etan-1-ona como um sólido marrom. Rendimento: 4,03 g (43 %); MS (ESI+) para $CHNOS$ m/z 219,19 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7,15 - 7,21 (m, 2H), 6,68 - 6,72 (d, $J = 8,12$ Hz, 1H), 6,01 (bs, 1H), 4,15 - 4,21 (m, 2H), 3,25 - 3,31 (m, 2H), 2,51 (s, 3H).

Os intermediários a seguir foram preparados de maneira similar ao hidrogênio brometo 2-bromo-1-(2-metilpiridin-4-il) etan-1-ona.

Nome	Int	Estrutura	Rendimento	Dados espectrais ¹ H NMR e LCMS
Hidrobrometo de 2-bromo-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)etan-1-ona	16		52 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 327,98 [M+H] ⁺
Hidrobrometo de 2-bromo-1-(2-(metilamino)piridin-4-il)etan-1-ona	17		84 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 229,01 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,78 (bs, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,11 (dd, 1H), 5,24 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 2,96 (s, 3H)
Hidrobrometo de 2-bromo-1-(3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il)etan-1-ona	18		62 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 256,03 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,15 - 7,28 (m, 2H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,31 (bs, 2H), 3,34 (bs, 2H)

Intermediário 19**1-(6-bromo-2-metil-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) etan-1-ona****6-bromo-2-metil-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3(4H)-ona**

[179] A uma mistura de 2-amino-4-bromofenol (2,0 g, 10,7 mmol), NaHCO_3 (2,7 g, 32,1 mmol) em DME : H₂O (4:1, 20 mL) foi adicionado cloreto de 2-cloropropanoila (1,3 mL, 12,8 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada a 90 °C por 16 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi diluída com água (50 mL) e extraída com EtOAc (3 X 50 mL). Os orgânicos foram secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer 6-bromo-2-metil-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3(4H)-ona como um sólido marrom. Rendimento: 2,5 g (97 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,74 (bs, 1H), 6,88 – 7,12 (m, 3H), 4,68 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,41 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). MS (ESI-) para CHNOS *m/z* 239,93[M-H]⁻.

6-bromo-2-metil-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina

[180] A uma solução de 6-bromo-2-metil-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3(4H)-ona (1,0 g, 4,14 mmol) em THF seco (30 mL) foi adicionado $\text{BH}_3\text{-DMS}$ (2,0 M em tolueno, 6,3 mL, 12,5 mmol) em temperatura ambiente lentamente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura

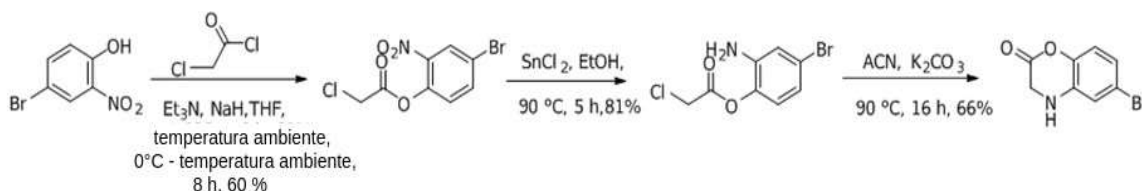
reacional foi extinta com metanol frio (10 mL) e a mistura resultante foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com NaHCO₃ aquoso saturado (20 mL) e extraído com EtOAc (3 X 20 mL). Os orgânicos foram secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer 6-bromo-2-metil-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina como um sólido marrom. Rendimento: 900 mg (95 %), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6,50 - 6,77 (m, 3H), 6,06 (bs, 1H), 4,03 - 4,06 (m, 1 H), 3,31 (bs, 1H), 2,86 - 2,93 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 227,88 [M+H]⁺.

1-(6-bromo-2-metil-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) etan-1-ona

[181]A uma solução de 6-bromo-2-metil-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina (800 mg, 3,52 mmol) em THF seco (20 mL) foi adicionado cloreto de acetila (0,5 mL, 7,01 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 5 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi diluída com H₂O fria (20 mL) e extraída com EtOAc (3 X 25 mL). A camada orgânica combinada foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 1-(6-bromo-2-metil-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) etan-1-ona como um sólido marrom. Rendimento: 830 mg (78 %), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,20 (bs, 1H), 7,10 - 7,23 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,29 - 4,40 (m, 1 H), 4,10 (bs, 1 H), 3,32 (bs, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H). MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 269,90 [M+H]⁺.

Intermediário 20

6-bromo-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-2-ona



4-bromo-2-nitrofenil 2-cloro acetato

[182] A uma suspensão de NaH (60 % de dispersão em óleo mineral, 1,44 g, 36,7 mmol) em THF seco (30 mL) foi adicionada uma solução de 4-bromo-2-nitrofenol (4,0 g, 18,3 mmol) em THF (20 mL) gota a gota a 0 °C. A mistura resultante foi agitada a 0 °C por 1 h e cloreto de 2-cloro acetila (2,0 mL, 25,6 mmol) foi adicionado à mesma lentamente. A mistura reacional resultante foi permitida aquecer para a temperatura ambiente e agitada ainda mais por 7 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi diluída com H₂O fria (50 mL) e extraída com EtOAc (3 X 50 mL). A camada orgânica combinada foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando gel de sílica (100 - 200 mesh), eluindo com 0 - 10 % de EtOAc em hexano para fornecer 4-bromo-2-nitrofenil 2-cloro acetato como um sólido amarelo. Rendimento: 3,2 g (60 %) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,38 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 2,3, 8,7 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H).

2-amino-4-bromofenil 2-cloro acetato

[183] A uma solução de 4-bromo-2-nitrofenil 2-cloro acetato (3,0 g, 10,3 mmol) em EtOH (40 mL) foram adicionados HCl concentrado (2,5 mL) e SnCl₂ (9,8 g, 51,7 mmol) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada a 90 °C por 5 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

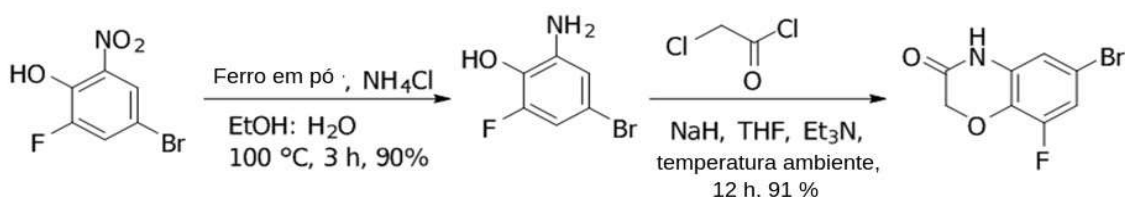
O resíduo foi neutralizado para o pH 7 usando solução aquosa de Na_2CO_3 saturado e extraído com EtOAc (3 X 50 mL). Os orgânicos foram secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando gel de sílica (100 - 200 mesh), eluindo com 0 - 20 % de EtOAc em hexano para fornecer 2-amino-4-bromofenil 2-cloro acetato como um sólido marrom. Rendimento: 2,2 g (81 %). MS (ESI+) para CHNOS m/z 264,01 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6-bromo-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-2-ona

[184]A uma solução de 2-amino-4-bromofenil 2-cloro acetato (1,2 g, 4,58 mmol) em CH_3CN (15 mL) foi adicionado K_2CO_3 (3,2 g, 22,9 mmol) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada a 90 °C por 16 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. O solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi diluído com H_2O (25 mL) e extraída com EtOAc (3 X 25 mL). Os orgânicos foram secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando gel de sílica (100 - 200 mesh), eluindo com 0 - 20 % de EtOAc em hexano para fornecer 6-bromo-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-2-ona como um sólido marrom. Rendimento: 680 mg (66 %) ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,08 (dd, $J = 2,1, 8,5$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,59 (s, 2H). MS (ESI-) para CHNOS m/z 226,01 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

Intermediário 21

6-bromo-8-fluoro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3(4H)-ona



2-amino-4-bromo-6-fluorofenol

[185] A uma solução de 4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenol (8,0 g, 33,9 mmol) em EtOH:H₂O (4:1, 100 mL) foram adicionados ferro em pó (9,1 g, 169,4 mmol) e AlCl₃ (22,5 g, 169,4 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada e refluxada por 3 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi filtrada através de um leito de celite. O leito de celite foi ainda lavado com EtOH (50 mL). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com H₂O (50 mL) e extraída com EtOAc (3 X 50 mL). A camada orgânica combinada foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando gel de sílica (100 - 200 mesh), eluindo com 0 - 5 % de EtOAc em hexano para fornecer 2-amino-4-bromo-6-fluorofenol como um sólido marrom. Rendimento: 6,2 g (90 %). MS (ESI-) para CHNOS m/z 203,89 [M-H]⁺.

6-bromo-8-fluoro-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina

[186] A uma solução de 2-amino-4-bromo-6-fluorofenol (5,0 g, 24,4 mmol) em THF seco (50 mL) foram adicionados Et₃N (5,1 mL, 36,6 mmol) e cloreto de 2-cloro acetila (2,1 mL, 26,4 mmol) a 0 °C. A mistura reacional foi permitida aquecer para a temperatura ambiente e agitada por 2 h. Após 2 h, mistura reacional foi novamente resfriada para 0 °C e NaH (60 % de dispersão em óleo mineral, 2,43 g, 6,10 mmol) foi adicionado de porção em porção. A mistura reacional foi ainda agitada em temperatura ambiente por 12 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi diluída com H₂O fria (50 mL) e extraída com EtOAc (3 X 50 mL). A camada orgânica combinada foi secada (Na₂SO₄),

filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com Et₂O (50 mL) para fornecer 6-bromo-8-fluoro-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina como um sólido marrom. Rendimento: 5,3 g (91 %) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,01 (bs, 1H), 7,18 – 7,29 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,68 (s, 2H) MS (ESI-) para CHNOS *m/z* 243,98 [M-H]⁺.

O intermediário a seguir foi preparado de maneira similar ao 1-(6-bromo-2-metil-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) etan-1-ona.

Nome	Int	Estrutura	Rendimento	Dados espectrais ¹ H NMR e LCMS
6-bromo-8-fluoro-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina	22		26 %	MS (ESI-) para CHNOS <i>m/z</i> 230,10 [M-H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 6,49 – 6,63 (m, 2H), 6,38 (bs, 1H), 4,13 (t, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H), 3,30 (bs, 2H)

Intermediário 23

1-(6-bromo-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) etan-1-ona

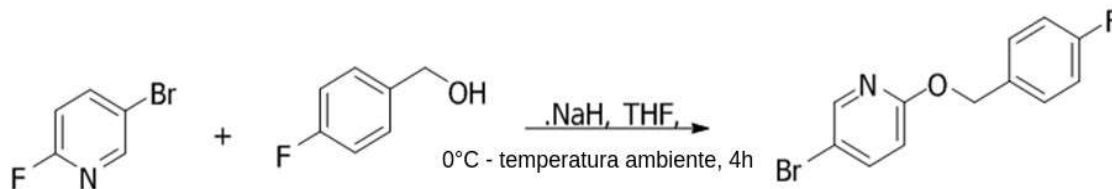


[187]A uma solução de 6-bromo-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina (600 mg, 2,8 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado cloreto de acetila (330 mg, 4,2 mmol) lentamente

em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi extinta com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (10 mL) e extraída com EtOAc (3 X 10 mL). A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 1-(6-bromo-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) etan-1-ona como um sólido amarelo. Rendimento: 350 mg (48 %); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,21 (bs, 1H), 7,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,25-4,27 (m, 2H), 3,82-3,85 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

Os intermediários a seguir foram preparados de maneira similar ao 1-(6-bromo-2-metil-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) etan-1-ona.

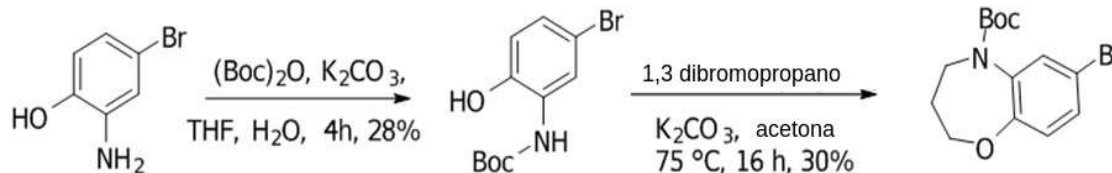
Nome	Int	Estrutura	Rendimento	Dados espectrais 1H NMR e ICMS
1-(4-acetil-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il)-2-bromoetan-1-ona	24		63 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 298,04 [M+H] ⁺
1-(6-bromo-8-fluoro-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) etan-1-ona	25		68 %	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 8,01 (bs, 1H), 7,29 - 7,34 (m, 1H), 4,34 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H)
1-(6-bromo-7-fluoro-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) etan-1-ona	26		65 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 273,98 [M+H] ⁺
1-(7-bromo-3,4-diidroquinolin-1(2H)-il) etan-1-ona	27		69 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 254,16 [M+H] ⁺

Intermediário 28**5-bromo-2-((4-fluorobenzil) oxi)piridina**

[188]A uma solução de (4-fluorofenil) metanol (1 g, 5,08 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado NaH (60 % em óleo mineral, 455 mg, 11,36 mmol) a 0 °C lentamente. A mistura reacional foi agitada a 0 °C por 30 min e 5-bromo-2-fluoropiridina (1,1 g, 8,52 mmol) foi adicionada lentamente a 0 °C. A mistura reacional foi ainda agitada a 80 °C por 3 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi extinta com NH₄Cl aquoso saturado (25 mL) e extraída com EtOAc (3 X 25 mL). Os orgânicos foram secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer 5-bromo-2-((4-fluorobenzil)oxi)piridina como um sólido amarelo. Rendimento: 1,5 g (bruto). MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 281,90 [M+H]⁺.

Intermediário 29

tert-butil 7-bromo-3,4-diidrobenzo [b] [1,4] oxazepina-5(2H)-carboxilato

**tert-butil (5-bromo-2-hidroxifenil)carbamato**

[189]A uma solução agitada de 2-amino-4-bromofenol (5,0 g, 26,6 mmol) em THF:H₂O (1:1, 100 mL) foram adicionados K₂CO₃ (18,3 g, 133 mmol) seguido por di-tert-butil dicarbonato (15,1 g, 69,14 mmol). A mistura reacional

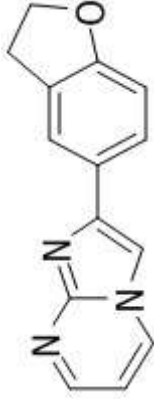
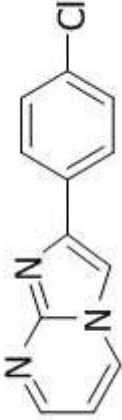
foi agitada em temperatura ambiente por 4 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi extraída com EtOAc (3 X 50 mL). Os orgânicos foram secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O bruto foi diluído com metanol (10 mL) e 1,0 M de NaOH aquoso (20 mL) e H_2O (20 mL). A mistura reacional resultante foi agitada por 30 min em temperatura ambiente e MeOH foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi neutralizado para o pH 7 pelo uso de 1,0 N de HCl e extraído com DCM (3 X 50 mL). Os orgânicos foram secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando gel de sílica (100 - 200 mesh), eluindo com 0 - 5 % de EtOAc em hexano para fornecer *tert*-butil (5-bromo-2-hidroxifenil) carbamato como um sólido marrom. Rendimento: 2,1 g (28 %). MS (ESI+) para CHNO m/z 187,92 $[\text{M}-100+\text{H}]^+$.

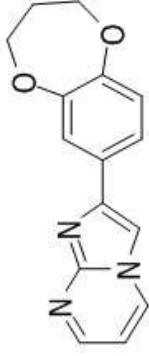
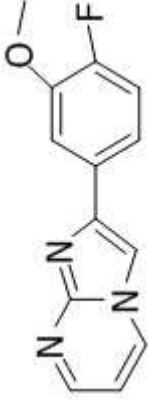
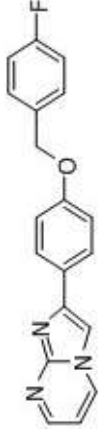
***tert*-butil 7-bromo-3,4-diidrobenzo [b] [1,4]
oxazepina-5(2H)-carboxilato**

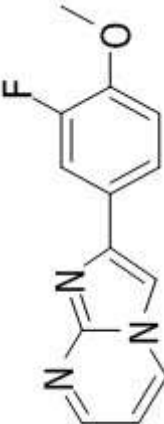
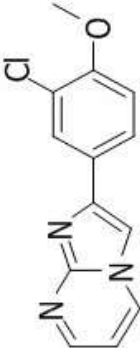
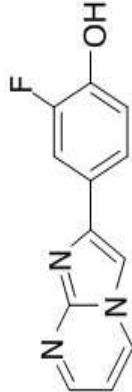
[190]A uma solução agitada de *tert*-butil (5-bromo-2-hidroxifenil) carbamato (1,85 g, 6,42 mmol) em acetona (50 mL) foi adicionado K_2CO_3 (7,0 g, 51,36 mmol) e 1,3-dibromo propano (3,9 g, 19,26 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada a 75 °C por 16 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi filtrada através de leito de celite. O leito de celite foi lavada com acetona (20 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com H_2O (20 mL) e extraído com EtOAc (3 X 20 mL). Os orgânicos foram secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia

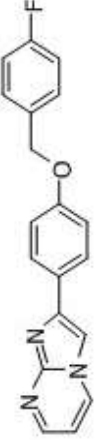
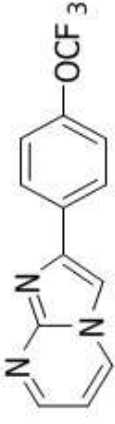
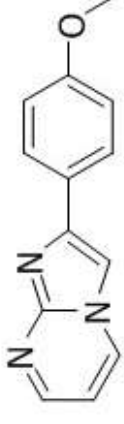
em coluna usando gel de sílica (100 - 200 mesh), eluindo com 0 - 5 % de EtOAc em hexano para fornecer *tert*-butil 7-bromo-3,4-diidrobenzo [b] [1,4] oxazepina-5(2H)-carboxilato como um sólido branco. Rendimento: 620 mg (30 %). MS (ESI+) para CHNO m/z 328,17 [M+H]⁺.

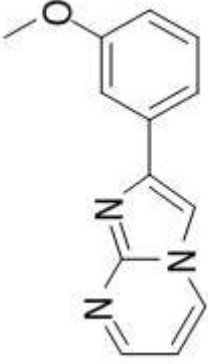
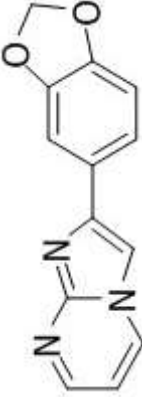
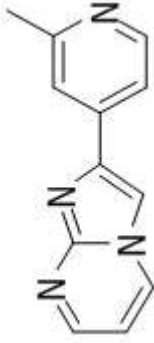
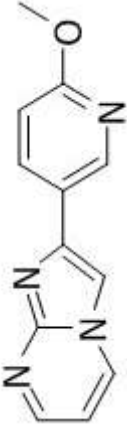
Os intermediários a seguir foram preparados de maneira similar ao 2-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-a] pirimidina.

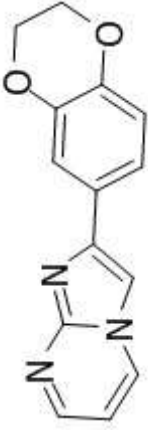
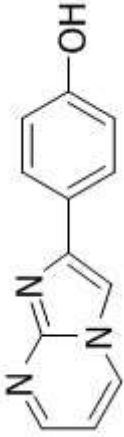
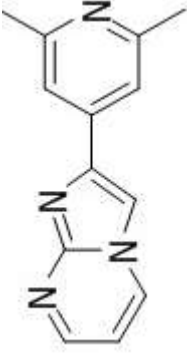
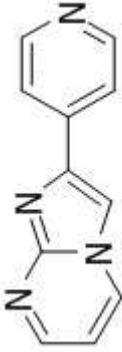
Nome	Int	Estrutura	Rendimento	Dados espectrais 1H NMR e LCMS
2-(2,3- diidrobenzofuran- 5-il) imidazo[1,2-a] pirimidina	30		72 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 238,08 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,24 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 – 7,60 (m, 1H), 6,90 – 7,01 (m, 1H), 4,64 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 8,8 Hz, 2H)
2-(4-Clorofenil) imidazo[1,2-a] pirimidina	31		29 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 230,11 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 99,7 % (Tempo de retenção - 4,27 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,97 (dd, J = 1,9, 6,7 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 1,9, 4,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,08 (dd, J = 4,0, 6,7 Hz, 1H)

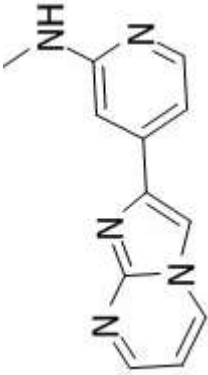
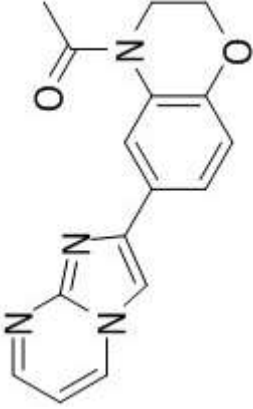
2-(3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] dioxepin-7-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	32		46 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 268,16 [M+H] ⁺
2-(4-fluoro-3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	33		57 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 244,11 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,11 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,55 – 7,65 (m, 1H), 7,25 – 7,41 (m, 2H), 3,96 (s, 3H).
2-(4-(4-fluorobenzil)oxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	34		33 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 320,22 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,21 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 2,8 Hz, 1H) 8,58 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,50 – 7,61 (m, 3H), 7,15 – 7,30 (m, 4H), 5,19 (s, 2H)

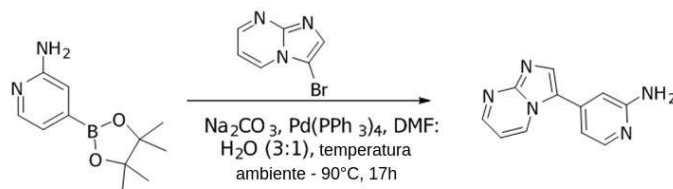
2-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	35		29 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 244,15[M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,94 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,73 - 7,87 (m, 2H), 7,19 - 7,31 (m, 1H), 7,02 - 7,07 (m, 1H), 3,89 (m, 3H)
2-(3-cloro-4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	36		80 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 260,05 [M+H] ⁺
2-fluoro-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol	37		54 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 230,05[M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10,33 (bs, 1H), 9,09 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,50 - 7,90 (m, 2H), 7,20 (bs, 1H), 6,92 - 7,20 (m, 1H)
				MS (ESI+) para CHNOS m/z 320,07 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6):

2-(4-(4-fluorobenzil)oxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	38		52 %	δ 8,98 (d, J = 5,3Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 - 7,60 (m, 2H), 7,07 - 7,29 (m, 5H), 5,15 (s, 2H)
2-(4-(trifluorometoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	39		78 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 280,15[M+H] ⁺
2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	40		96 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 226,12 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,28 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,97 (bs, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H)
				MS (ESI+) para CHNOS m/z 226,06 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 98,3 % (Tempo

2-(3-metoxifenil) imidazo[1,2-a] pirimidina	41		51 %	de retenção - 4,3 min) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6), 9,20 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,56 - 7,62 (m, 2H), 7,45 - 7,50 (m, 2H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H)
2-(benzo[d][1,3] dioxol-5-il) imidazo[1,2-a] pirimidina	42		48 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 240,06 [M+H] +
2-(2-Metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a] pirimidina	43		58 %	(MS (ESI+) para CHNOS m/z 211,17 [M+H] +
2-(6-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a] pirimidina	44		4 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 227,06 [M+H] +; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,97 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,53 (bs, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,01

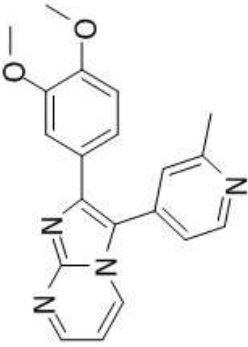
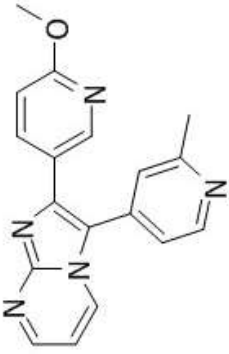
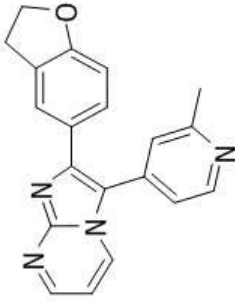
					- 7,08 (m, 1H), 6,87 - 6,96 (s, 1H), 3,85 (s, 3H)
2-(2,3-diidrobenzo [b][1,4] dioxin-6-il) imidazo[1,2-a] pirimidina	45		6 %		MS (ESI+) para CHNOS m/z 254,12 M+H] +; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,91 (d, J = 6,2Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,37 - 7,58 (m, 2H), 6,83 - 7,09 (m, 2H), 4,29 (s, 4H)
4-(imidazo[1,2-a] pirimidin-2-il) fenol	46		88 %		MS (ESI+) para CHNOS m/z 212,00 [M+H] +
2-(2,6-dimetilpiridin-4-il) imidazo[1,2-a] pirimidina	47		30 %		MS (ESI+) para CHNO m/z 225,12 [M+H] +
2-(piridin-4-il) imidazo[1,2-a] pirimidina	48		43 %		MS (ESI+) para CHNO m/z 197,13 [M+H] +

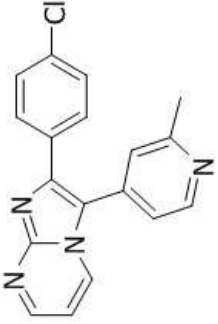
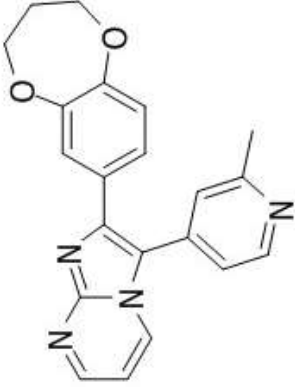
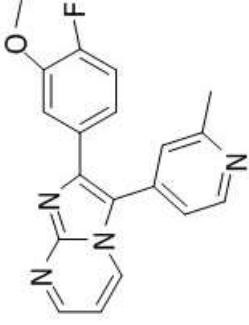
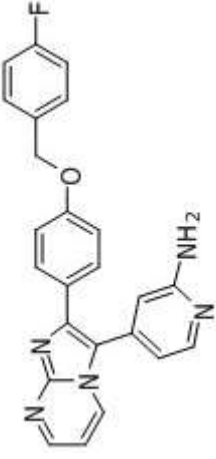
4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-N-metilpiridin-2-amina	49		36 %	MS (ESI+) para CHNO m/z 226,08 [M+H] ⁺
1-(6-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona	50		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 295,11 [M+H] ⁺

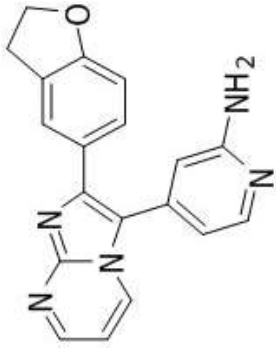
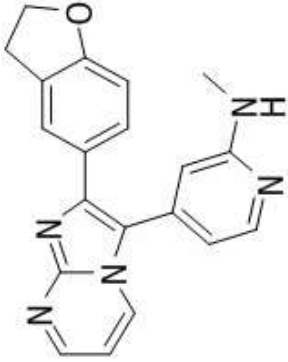
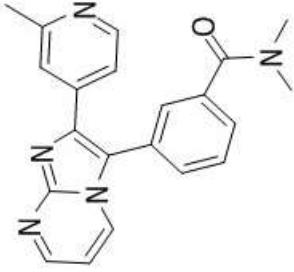
Intermediário 51**4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)piridin-2-amina**

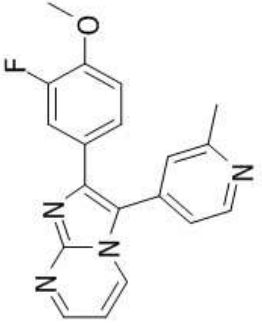
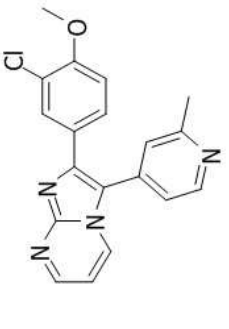
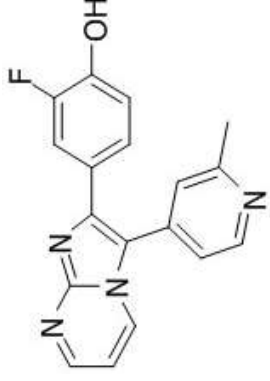
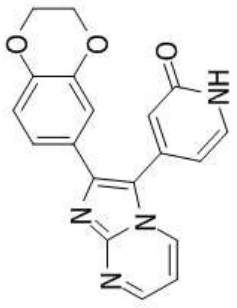
[191] Uma mistura de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (1,0 g, 4,54 mmol), 3-bromoimidazo[1,2-a] pirimidina (899 mg, 4,54 mmol) e Na_2CO_3 (963 mg, 9,09 mmol) em $\text{DMF}:\text{H}_2\text{O}$ (3:1, 20 mL) foi desgaseificado com N_2 por 15 min em temperatura ambiente. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (525 mg, 0,45 mmol) foi adicionado a esta mistura desgaseificada em temperatura ambiente. A mistura reacional foi novamente purgada com N_2 por 5 min. O frasco reacional foi selado e agitado a 90 °C por 16 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi permitida resfriar para a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi triturado com MeOH (25 mL) e o sólido precipitado foi filtrado através de funil sinterizado. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia combiflash usando coluna de sílica de 12 g, eluindo com 10 % de MeOH em DCM para fornecer 4-(imidazo[1,2-a] pirimidin-3-il) piridin-2-amina como um sólido marrom. Rendimento: 500 mg (51 %); MS (ESI+) para CHNOS m/z 212,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,96 – 9,05 (m, 1H), 8,55 – 8,61 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,94 – 8,01 (m, 1H), 6,98 – 7,15 (m, 3H), 6,05 – 6,15 (bs, 2H).

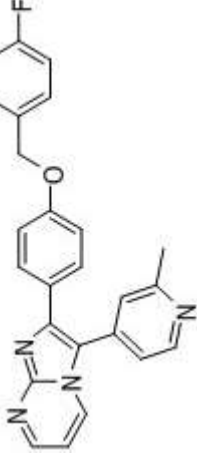
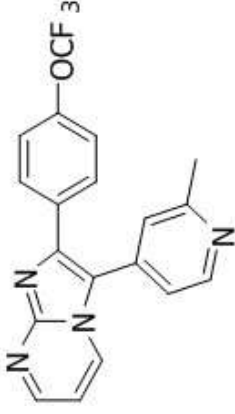
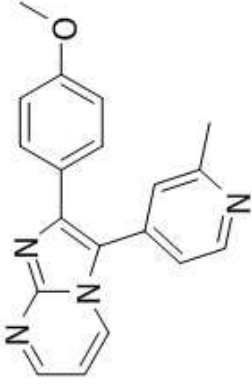
Os intermediários a seguir foram preparados de maneira similar ao 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a] pirimidina.

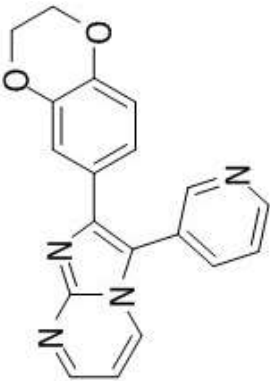
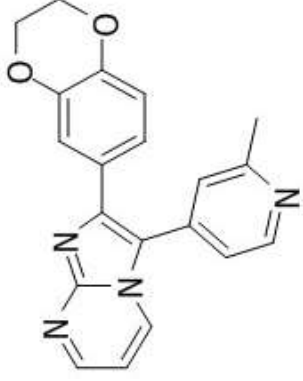
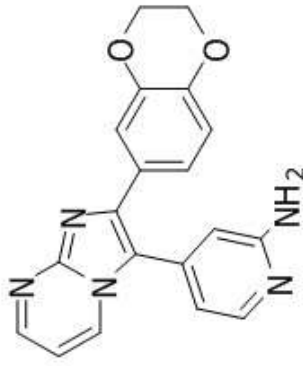
Nome	Int	Estrutura	Rendimento	Dados espectrais ¹ H NMR e LCMS
2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	52		45 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 347,17 [M+H] ⁺
2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	53		34 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 318,08 [M+H] ⁺
2-(2,3-diidrobenzofuran-5-il)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	54		53 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 329,10 [M+H] ⁺

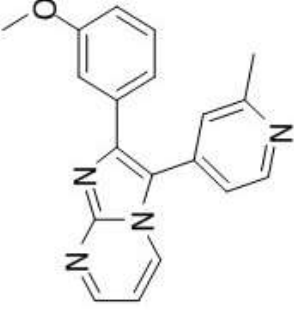
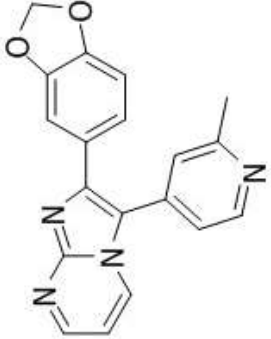
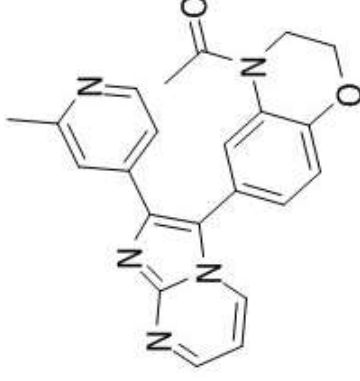
2-(4-clorofenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	55		92 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 321, 03 [M+H] ⁺
2-(3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] dioxepin-7-il)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	56		51 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 359, 17 [M+H] ⁺
2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	57		43 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 335, 23 [M+H] ⁺
4-(2-(4-(4-fluorobenzil)oxi)fenil)imidazo[1,2-a] pirimidin-3-	58		61 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 412, 08 [M+H] ⁺

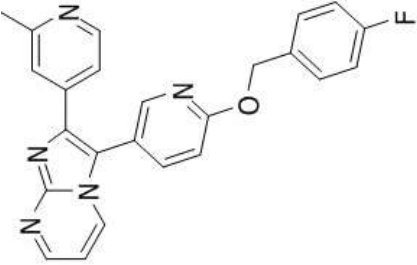
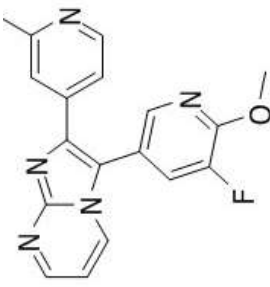
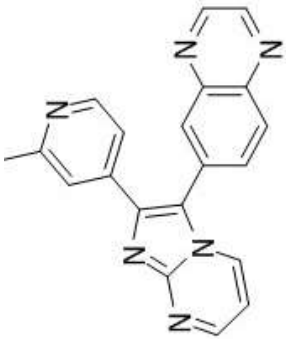
il) piridin-2-amina				
4-(2-(2,3-diidrobenzofuran-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)piridin-2-amina	59		20 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 330, 10 [M+H] ⁺
4-(2-(2,3-diidrobenzofuran-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-metilpiridin-2-amina	60		39 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 344, 12 [M+H] ⁺
N,N-dimetil-3-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)benzamida	61		24 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 358, 09 [M+H] ⁺

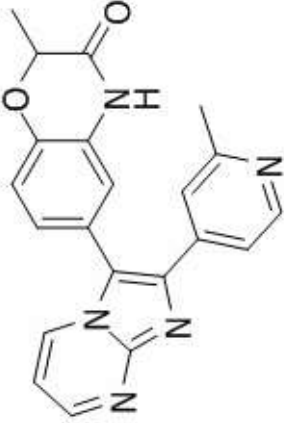
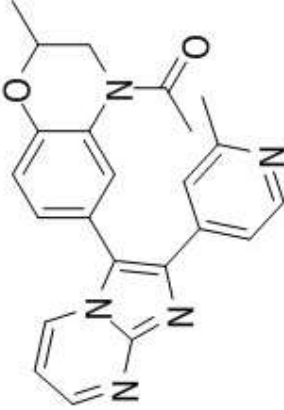
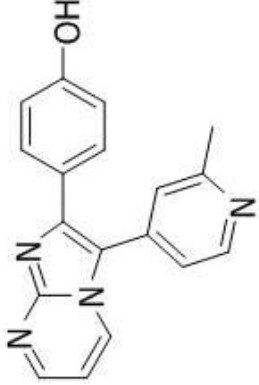
2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	62		53 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 335,11 [M+H] ⁺
2-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	63		62 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 351,25 [M+H] ⁺
2-fluoro-4-(3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol	64		42 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 321,04 [M+H] ⁺
4-(2-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)imidazo[1,2-	65		44 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 347,26 [M+H] ⁺

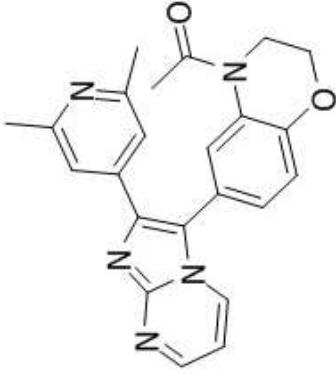
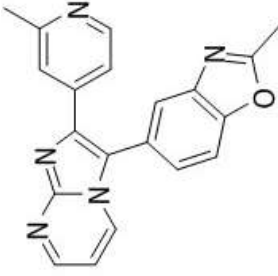
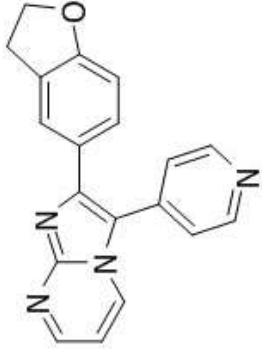
a]pirimidin-3-il) piridin-2(1H)-ona				
2-(4-(4-fluorobenzil)oxi)fenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	66		31 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 411, 26 [M+H] +
3-(2-metilpiridin-4-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	67		31 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 371, 23 [M+H] +
2-(4-metoxifenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	68		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 317, 27 [M+H] +

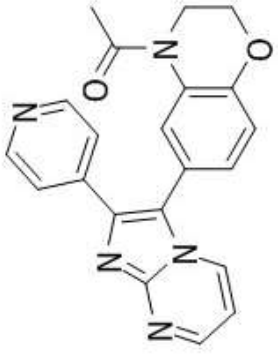
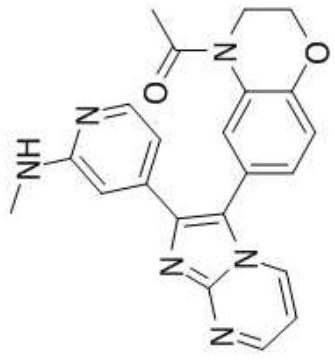
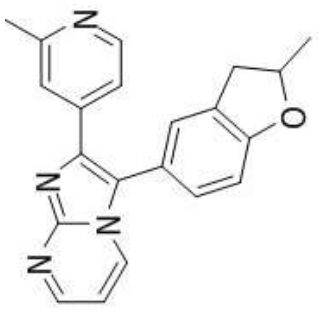
2-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6- il)-3-(piridin-3- il)imidazo[1,2-a] pirimidina	69		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 331, 21 [M+H] +
2-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6- il)-3-(2- metilpiridin-4- il)imidazo[1,2-a] pirimidina	70		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 345, 12 [M+H] +
4-(2-(2,3- diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6- il)imidazo[1,2- a]pirimidin-3-il) piridin-2-amina	71		Bruto	(MS (ESI+) para CHNOS m/z 346, 11 [M+H] +

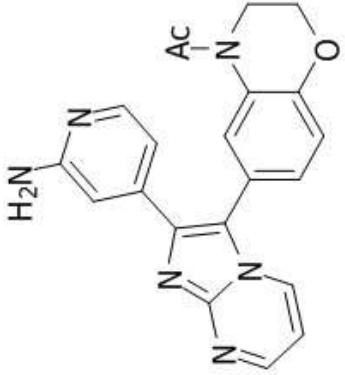
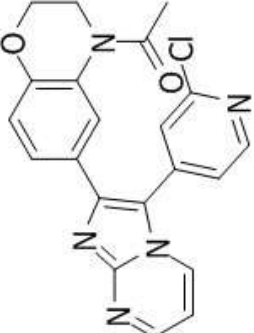
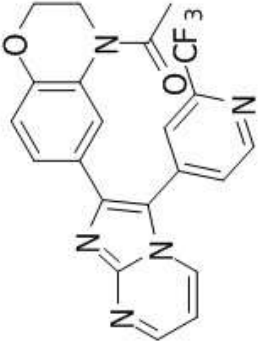
2-(3-metoxifenil)- 3-(2-metilpiridin- 4-il)imidazo[1,2-a] pirimidina	72		71 %	Pico 1, MS (ESI+) para CHNOS m/z 317,10 [M+H] +
2-((benzo[d][1,3]dioxo 1-5-il)-3-(2- metilpiridin-4- il)imidazo[1,2-a] pirimidina	73		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 331,27 [M+H] +
1-(6-(2-(2- metilpiridin-4- il)imidazo[1,2- a]pirimidin-3-yl)- 2,3-diidro-4H-benzo [b][1,4] oxazin-4- il) etan-1-ona	74		46 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 386,47 [M+H] +

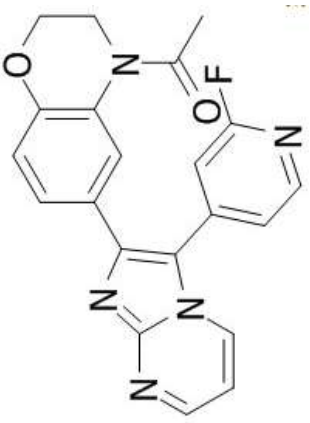
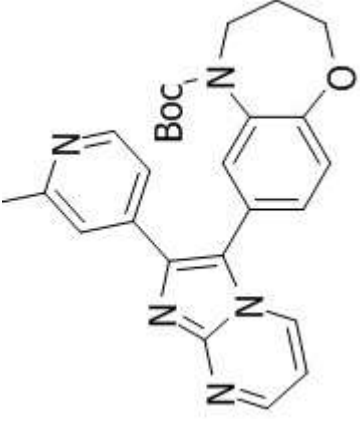
3-(6-(4-fluorobenzil)oxi)piridin-3-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	75		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 412,18 [M+H] ⁺
3-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	76		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 336,2 [M+H] ⁺
6-(2-(2-Metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)quinoxalina	77		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 339,09 [M+H] ⁺

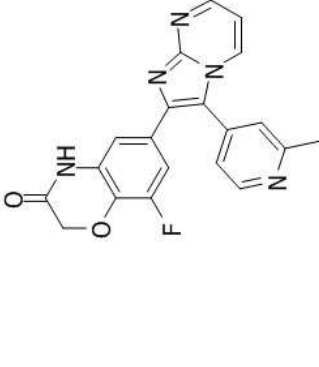
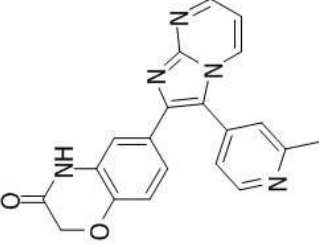
Intermediário para 2-metil-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-alpirimidin-3-il)-2H-benzo [b] [1,4]oxazin-3(4H)-ona	78		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 372,08 [M+H] ⁺
1-(2-metil-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) etan-1-ona	79		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 400,2 [M+H] ⁺
4-(3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il) fenol	80		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 303,01 [M+H] ⁺

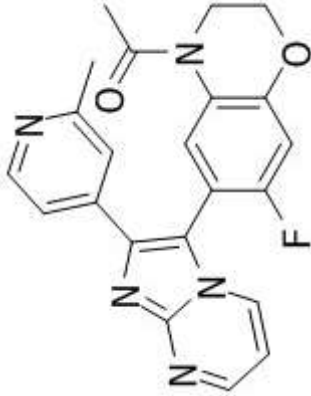
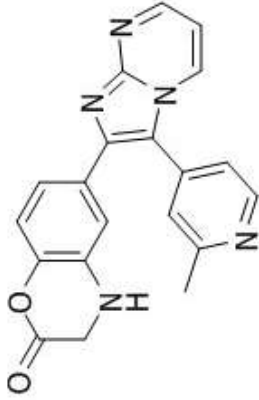
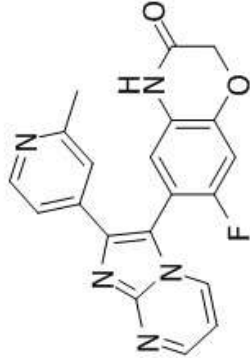
1-(6-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-diidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona	81		Bruto	MS (ESI+) para CHNO m/z 400, 34 [M+H] +
2-metil-5-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol	82		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 341, 96 [M+H] +
2-(2,3-diidrobenzofuran-5-il)-3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	83		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 314, 96 [M+H] +

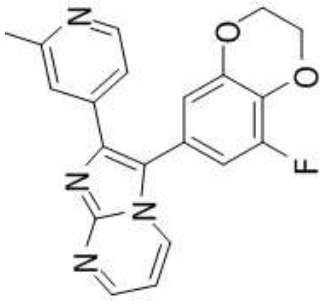
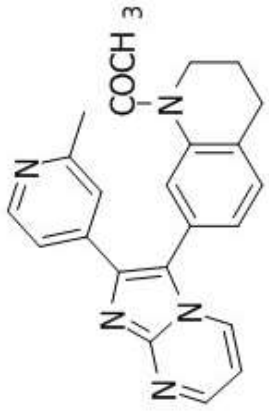
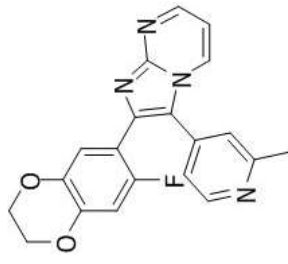
1-(6-(2-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-diidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il	84		Bruto	MS (ESI+) para CHNO m/z 371, 98 [M+H] ⁺
1-(6-(2-(2-(metilamino)piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-diidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona	85		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 401, 19 [M+H] ⁺
3-(2-Metil-2,3,3a,7a-tetrahidrobencofuran-5-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	86		Bruto	MS (ESI-) para CHNOS m/z 343, 14 [M-H] ⁻

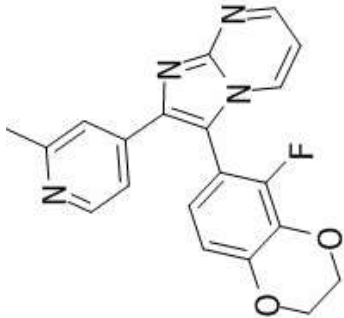
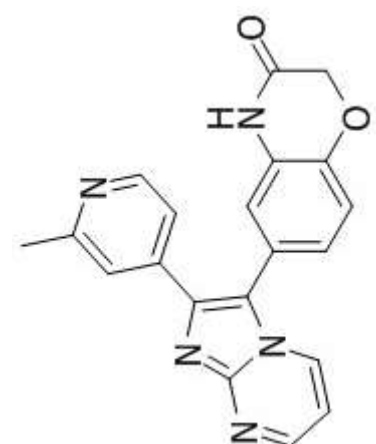
1-(6-(2-(2-aminopiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-diidro-4H-benzob[1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona	87		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 387, 22 [M+H] ⁺
1-(6-(3-(2-cloropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2,3-diidro-4H-benzob[1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona	88		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 406, 16 [M+H] ⁺
1-(6-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-	89		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 440, 18 [M+H] ⁺

2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) etan-1-ona				
1-(6-(3-(2-fluoropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) etan-1-ona	90		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 390, 12 [M+H] ⁺
tert-butil 7-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-diidrobenzo [b] [1,4] oxazepina-5(2H)-carboxilato	91		Bruto	MS (ESI+) para CHNO m/z 458, 18 [M+H] ⁺

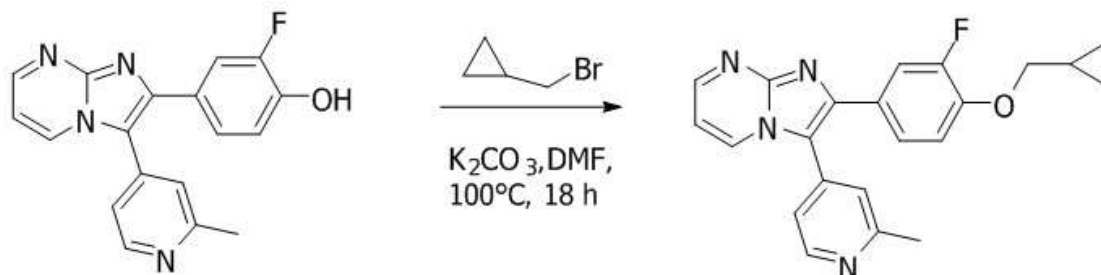
1-(8-fluoro-6-(3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2,3-diidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona	92		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 404,14 [M+H] ⁺
8-fluoro-6-(3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	93		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 376,08 [M+H] ⁺
6-(3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	94		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 358,12 [M+H] ⁺

1-(7-fluoro-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-diidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona	95		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 404, 13 [M+H] ⁺
6-(3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-ona	96		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 358, 20 [M+H] ⁺
7-fluoro-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2H-benzo[b][1,4]	97		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 376, 13 [M+H] ⁺

oxazin-3 (4H) -ona				
3-(8-fluoro-2,3-diidrobenzo [b][1,4] dioxin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il) imidazo[1,2-a] pirimidina	98		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 363, 21 [M+H] +
1-(7-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-diidroquinolin-1 (2H) -il)etan-1-ona	99		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 384, 27 [M+H] +
2-(7-fluoro-2,3-diidrobenzo [b][1,4] dioxin-6-il)-3-(2-metilpiridin-4-il) imidazo[1,2-	100		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 363, 18 [M+H] +

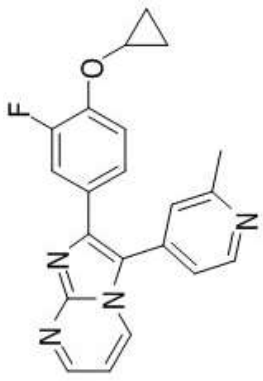
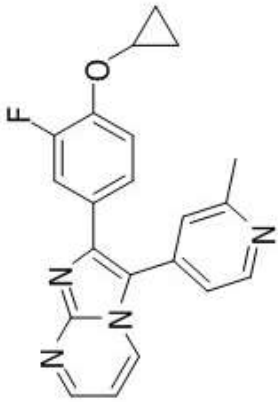
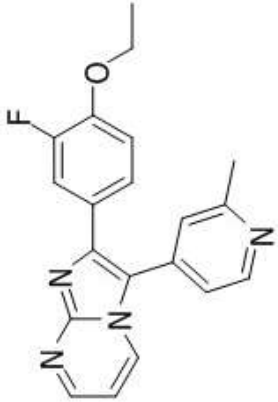
a) pirimidina				
3-(5-fluoro-2,3-diidrobenzo [b][1,4] dioxin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il) imidazo[1,2-a] pirimidina	101		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 363,15 [M+H] ⁺
6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona	102		O LCMS bruto mostrou 24 % do produto desejado. O bruto foi enriquecido até 88 % por combiflash usando	MS (ESI+) para CHNOS m/z 358,04 [M+H] ⁺

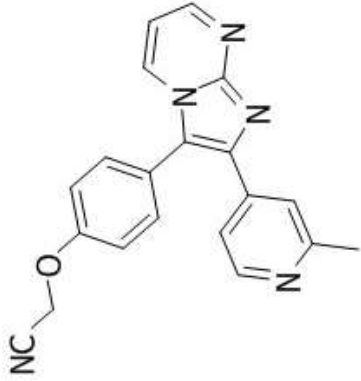
			coluna de sílica de 40 g, eluindo com 0 - 12 % de MeOH em DCM seguido pela trituração com dietiléter	
--	--	--	--	--

Intermediário 103**2-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-fluorofenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina**

[192] A uma solução de 2-fluoro-4-(3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol (350 mg, 1,09 mmol) em DMF (5mL) foram adicionados K_2CO_3 (453 mg, 3,28 mmol) e (bromometil)ciclopropano (295 mg, 2,19 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada $100^\circ C$ por 18 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi permitida resfriar para a temperatura ambiente, diluída com água (100 mL) e extraída com EtOAc (3 X 50 mL). Os orgânicos foram lavados com salmoura (100 mL), secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer 2-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-fluorofenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina como uma cera marrom. Rendimento: 380 mg (bruto). O LCMS bruto mostrou dois picos com massa desejada de 25 % e 67 %, respectivamente. MS (ESI+) para $CHNOS$ m/z 375,05 $[M+H]^+$.

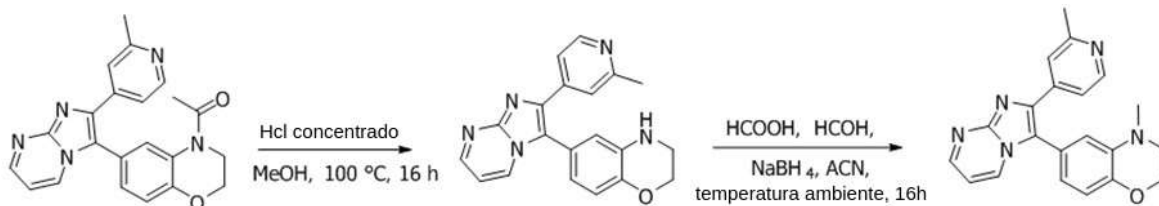
Os intermediários a seguir foram preparados de maneira similar ao 2-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-fluorofenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina.

Nome	Int	Estrutura	Rendimento	Dados espectrais 1H NMR e LCMS
2-(4-ciclopropoxi-3-fluorofenil)-3-(2-metilpiridin-4-il) imidazo[1,2-a] pirimidina	104		69 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 361,11 [M+H] ⁺
2-(3-fluoro-4-((4-fluorobenzil) oxi)fenil)-3-(2-metilpiridin-4-il) imidazo[1,2-a] pirimidina	105		45 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 429,23 [M+H] ⁺
2-(4-etoxi-3-fluorofenil)-3-(2-metilpiridin-4-il) imidazo[1,2-a] pirimidina	106		64 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 349,09 [M+H] ⁺

2-(4-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)fenoxi)acetonitrila	107		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 342,00 [M+H] ⁺
---	-----	--	-------	---

Intermediário 108

4-metil-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina



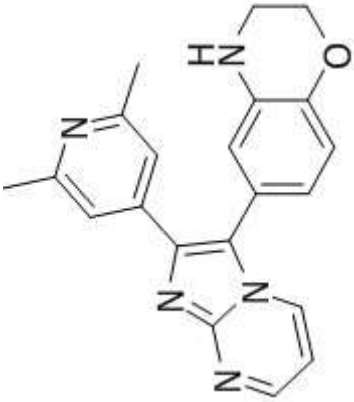
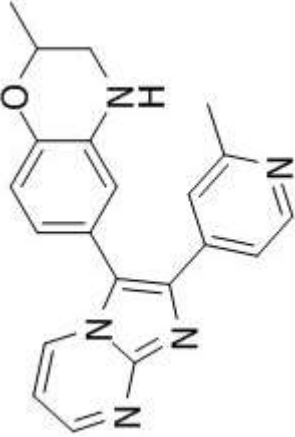
6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina

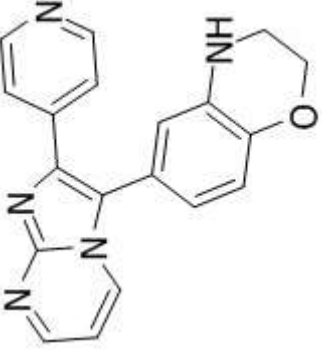
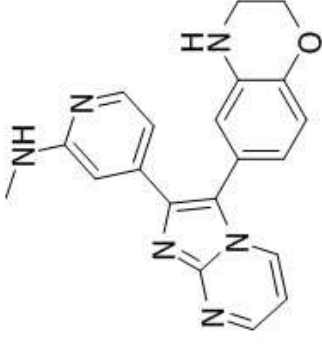
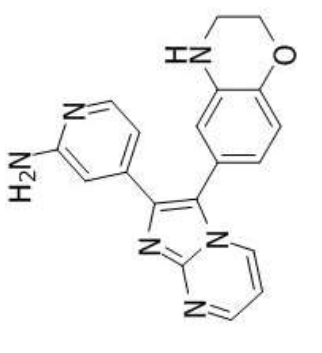
[193] A uma solução de 1-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) etan-1-ona (3,5 g, 6,47 mmol) em EtOH (30 mL) foi adicionado HCl concentrado (5 mL) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada a 100 °C por 16 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi permitida resfriar para a temperatura ambiente, neutralizada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e extraída com 10 % de MeOH em DCM (3 X 50 mL). Os orgânicos foram lavados com salmoura (100 mL), secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi enriquecido até 82 % por cromatografia em coluna usando gel de sílica (100 - 200 mesh), eluindo com 0 - 5 % de MeOH em DCM para fornecer 6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina como um sólido amarelo. Rendimento: 1,7 g (mistura de regioisômeros). O LCMS mostrou dois picos com a massa desejada de 31 % e 52 %, respectivamente. (ESI+) para CHNOS m/z 344,12 [M+H]⁺.

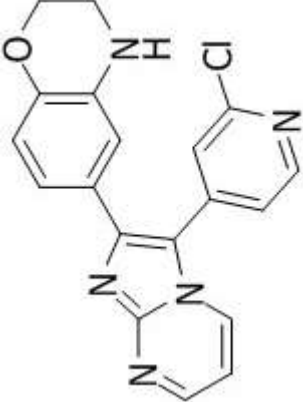
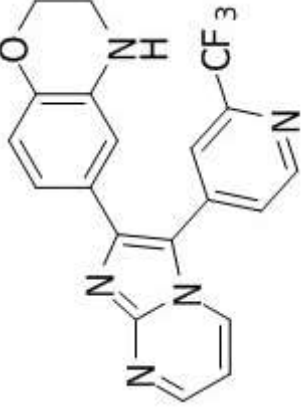
4-metil-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina

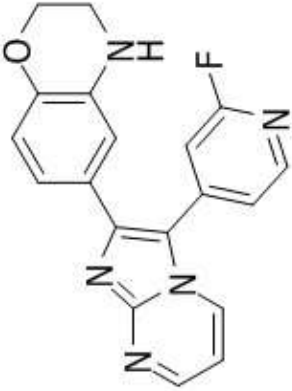
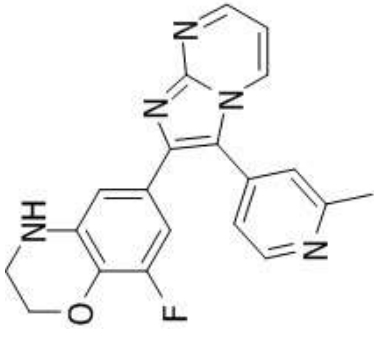
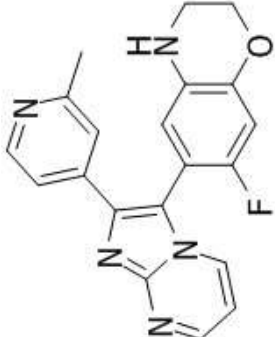
[194] A uma solução de 6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo [1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina (150 mg, 0,436 mmol) em CH₃CN (10 mL) foram adicionados formaldeído (136 mg, 4,36 mmol), ácido fórmico (201 mg, 4,36 mmol) e ácido acético (0,1 mL) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 30 min e NaBH₄ (166 mg, 4,36 mmol) foi adicionado à mesma. A mistura reacional foi ainda agitada em temperatura ambiente por 16 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A reação foi diluída com água (20 mL) e extraída com 10 % de MeOH em DCM (3 X 20 mL). Os orgânicos foram lavados com salmoura (20 mL), secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer 4-metil-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina como um sólido amarelo. Rendimento: 130 mg (bruto); MS (ESI+) para CHNOS m/z 358,15[M+H]⁺.

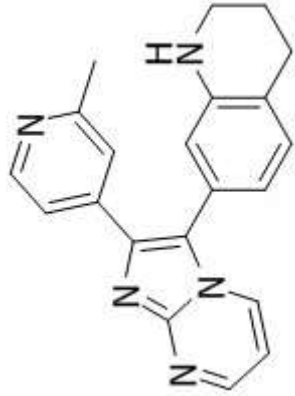
Os intermediários a seguir foram preparados de maneira similar ao 6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina.

Nome	Int	Estrutura	Rendimento	Dados espectrais ¹ H NMR e LCMS
6-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4]oxazina	109		Bruto	MS (ESI+) para CHNO m/z 358,13
2-metil-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4]oxazina	110		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 358,02 [M+H]

6-(2-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4]oxazina	111		Bruto	MS (ESI+) para CHNO m/z 329, 98 [M+H] +
4-(3-(3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4]oxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-N-metilpiridin-2-amina	112		Bruto	MS (ESI+) para CHNO m/z 359, 04 [M+H] +
4-(3-(3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4]oxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piridin-2-amina	113		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 345, 19 [M+H] +

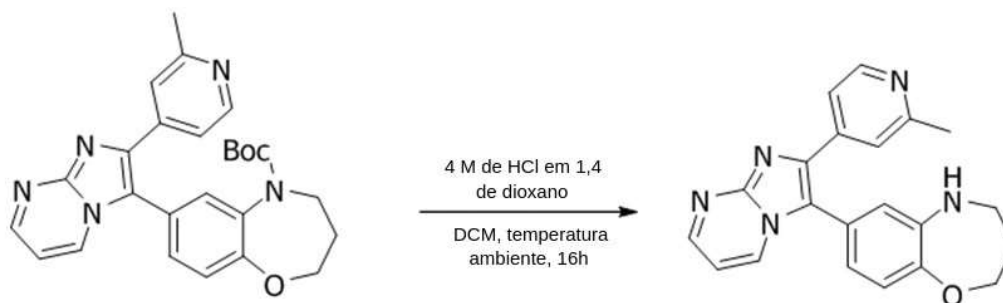
6-(3-(2-cloropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4]oxazina	114		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 364,01 [M+H] ⁺
6-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4]oxazina	115		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 398,20 [M+H] ⁺

6-(3-(2-fluoropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4]oxazina	116		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 348, 14 [M+H] +
8-fluoro-6-(3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4]oxazina	117		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 362, 13 [M+H] +
7-fluoro-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-diidro-2H-	118		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 362, 13 [M+H] +

benzo [b] [1,4] oxazina				
7-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina	119		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 342,18 [M+H] ⁺

Intermediário 120

7-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a] pirimidin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b] [1,4] oxazepina



[195] A uma solução de tert-butil 7-bromo-3,4-diidrobenzo [b] [1,4] oxazepina-5(2H)-carboxilato (5, 350 mg, 0,765 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado 4,0 M de HCl em dioxano (2,0 mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 16 h. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, triturada com Et₂O (5,0 mL) e secada sob pressão reduzida para fornecer 7-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b] [1,4] oxazepina como um sólido marrom. Rendimento: 410 mg (Bruto). MS (ESI+) para CHNO *m/z* 358,12 [M+H] +.

Intermediário 121

6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-4-(metilsulfonyl)-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina

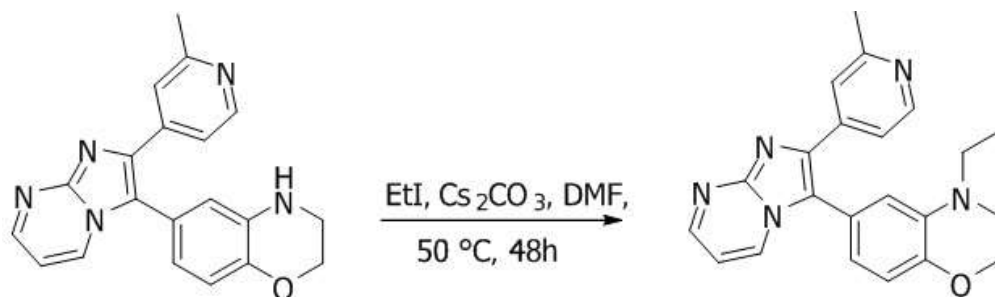


[196] A 6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina

(200 mg, 0,58 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado Et₃N (117 mg, 1,16 mmol) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada a 0 °C por 0,5 h e cloreto de mesila (100 mg, 0,87 mmol) foi adicionado à mesma. A mistura reacional foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada ainda mais por 16 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi diluída com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) e extraída com 10 % de MeOH em DCM (3 X 20 mL). Os orgânicos foram lavados com salmoura (100 mL), secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com Et₂O (5,0 mL) e secado sob pressão reduzida para fornecer 6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-4-(metilsulfonil)-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina como um sólido ceroso marrom. Os dados brutos mostraram o produto e o mesmo foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Intermediário 122

4-etil-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina

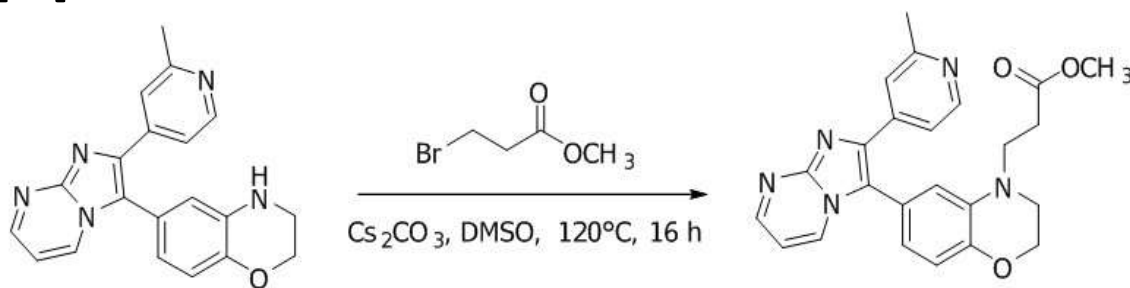


[197] A uma solução de 6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina (300 mg, 0,87 mmol) em DMF (10 mL) foram adicionados Cs₂CO₃ (284 mg, 8,7 mmol) e etil iodeto (953 mg, 6,1 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada a 50 °C por 48 h. A CCF mostrou que a reação

foi finalizada. A mistura reacional foi diluída com água (10 mL) e extraída com EtOAc (3 X 10 mL). A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi enriquecido para 74 % de pureza por combiflash, usando coluna de sílica de 12 g, eluindo com 5 % de MeOH em DCM para fornecer 4-etil-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina como um sólido marrom claro. Rendimento: 71 mg (mistura de regioisômeros); (MS (ESI+) para CHNOS m/z 372,21[M+H]⁺. O LCMS mostrou dois picos com a massa desejada de 36 % e 38 %, respectivamente.

Intermediário 123

Metil 3-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il)propanoato

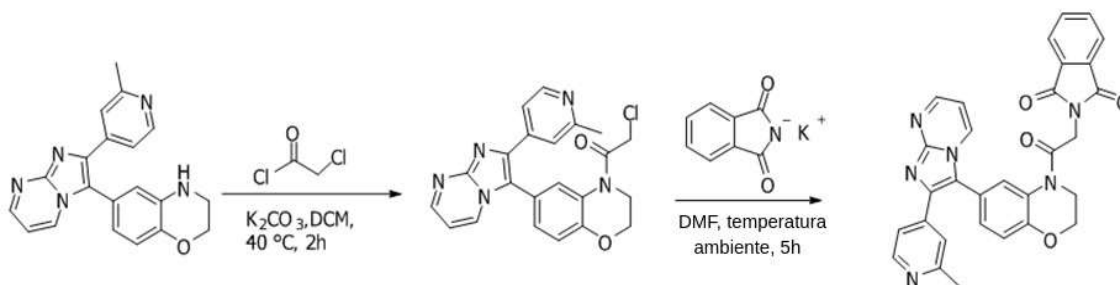


[198]A uma solução de 6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo [1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina (500 mg, 1,45 mmol) em DMSO (5,0 mL) foram adicionados KI (50 mg, catalisador), Cs_2CO_3 (1,49 g, 4,3 mmol) e metil-3-bromo propanoato (243 mg, 1,45 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada a 120 °C por 16 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi diluída com água fria (20 mL) e extraída com 5 % de MeOH em DCM (3 X 25 mL). A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob

pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia combiflash usando coluna de sílica de 12 g, eluindo com 10 % de MeOH em DCM para fornecer metil 3-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) propanoato como um líquido ceroso amarelo o qual foi enriquecido até 33 % por trituração com Et₂O. Rendimento: 398 mg (bruto); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 430,38 [M+H]⁺; O LCMS bruto mostrou dois picos com a massa desejada de 25 % e 8 %, respectivamente.

Síntese do intermediário 124

2-(2-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il)-2-oxoetil) isoindolina-1,3-diona



2-cloro-1-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il)etan-1-ona

[199]A uma solução de 6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo [1,2-a]pirimidin-3-il)-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina (400 mg, 1,1 mmol) em DCM (20 mL) foram adicionados Et₃N (0,5 mL, 3,4 mmol), seguido por cloreto de cloroacetila (197 mg, 1,7 mmol) lentamente a 0 °C. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 4 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi diluída com água (30 mL) e extraída com 10 % de MeOH em DCM (3 X 25 mL). A camada orgânica foi secada

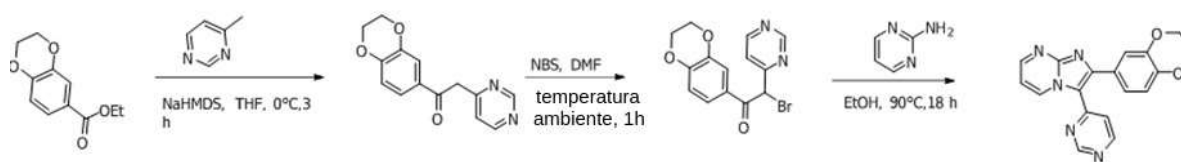
(Na₂SO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia combiflash usando coluna de sílica de 12g, eluindo com 5 % de MeOH em DCM para fornecer 2-cloro-1-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) etan-1-ona como um sólido amarelo. Rendimento: 320 mg (65 %, mistura de regioisômeros); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 419,97 [M+H]⁺. O LCMS mostrou dois picos com a massa desejada de 72 % e 23 %, respectivamente.

2-(2-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il)-2-oxoetil) isoindolina-1,3-diona

[200] A uma solução de 2-cloro-1-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) etan-1-ona (300 mg, 0,70 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado ftalimida de potássio (198 mg, 1,07 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 5 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi diluída com água (10 mL) e extraída com 10 % de MeOH em DCM (3 X 10 mL). A camada orgânica foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com o Et₂O (10 mL) para produzir 2-(2-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a] pirimidin-3-il)-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il)-2-oxoetil) isoindolina-1,3-diona como um sólido ceroso. Rendimento: 180 mg (bruto, mistura de regioisômeros); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 531,03 [M+H]⁺.

Intermediário 125

2-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-3-

(pirimidin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina

1-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-(pirimidin-4-il) etan-1-ona

[201]A uma solução de 4-metilpirimidina (543 mg, 5,8 mmol) em THF (30 mL) foi adicionado NaHMDS (1M em THF, 12 mL, 12 mmol) lentamente em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 30 min e uma solução de etil 2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxina-6-carboxilato (1 g, 4,8 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado lentamente em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi derramada em NH₄Cl aquoso saturado (50 mL) e extraída com EtOAc (3 X 50 mL). Os orgânicos foram lavados com salmoura (100 mL), secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi enriquecido até 80 % de pureza por trituração com pentano (25 mL), filtrado e secado sob pressão reduzida para fornecer 1-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-(pirimidin-4-il) etan-1-ona como um sólido amarelo. Rendimento: 1 g (81 %). MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 257,18 [M+H]⁺.

2-bromo-1-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-(pirimidin-4-il) etan-1-ona

[202]A uma solução de 1-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin -6-il)-2-(pirimidin-4-il) etan-1-ona (1 g, 3,9 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado NBS (0,83g, 4,7 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em

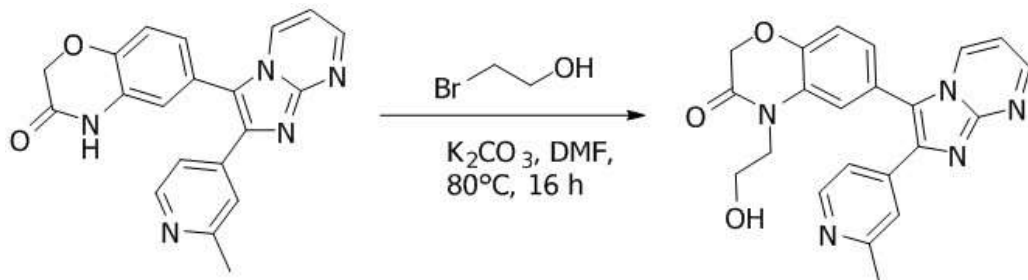
temperatura ambiente por 1 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi diluída com água (25 mL) e extraída com EtOAc (3 X 25 mL). Os orgânicos foram lavados com salmoura (50 mL), secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer 2-bromo-1-(2,3-diidrobenczo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-(pirimidin-4-il) etan-1-ona como um sólido ceroso marrom. Rendimento: 1,2 g bruto (84 % por LCMS). MS (ESI+) para CHNOS m/z 335,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$. O produto bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

2-(2,3-diidrobenczo [b] [1,4] dioxin-6-il)-3-(pirimidin-4-il)imidazo [1,2-a]pirimidina

[203] A uma solução de 2-bromo-1-(2,3-diidrobenczo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-(pirimidin-4-il) etan-1-ona (1,2 g, 3,59 mmol) em EtOH (30 mL) foi adicionado pirimidin-2-amina (341 mg, 35,9 mmol). A mistura reacional foi agitada a 90°C por 48 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi diluído com H_2O (25 mL) e extraído com EtOAc (3 X 25 mL). Os orgânicos foram lavados com salmoura, secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer 2-(2,3-diidrobenczo [b] [1,4] dioxin-6-il)-3-(pirimidin-4-il)imidazo [1,2-a]pirimidina como um óleo ceroso marrom. Rendimento: 600 mg (bruto, 37 % por LCMS); MS (ESI+) para CHNOS m/z 332,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$. O bruto foi utilizado na etapa seguinte purificação adicional.

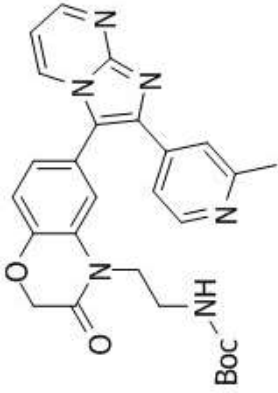
Intermediário 126

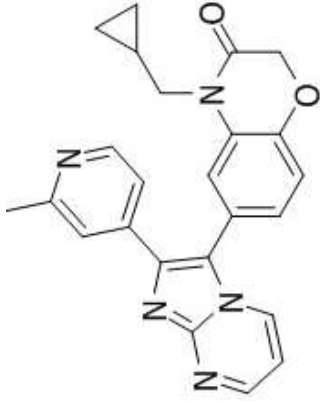
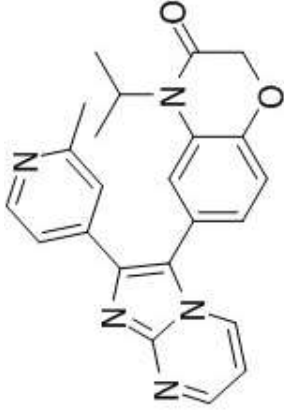
4-(2-hidroxietil)-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3(4H)-ona

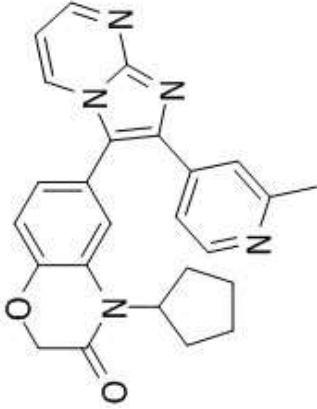


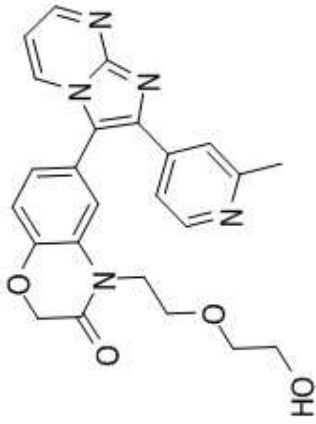
[204] A uma solução de 6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo [1,2-a]pirimidin-3-il)-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3(4H)-ona (600 mg, 1,68 mmol) em DMF (5,0mL) foram adicionados K_2CO_3 (1,16 g, 8,40 mmol) e 2-bromoetan-1-ol (421 mg, 3,36 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada a 80°C por 16 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi permitida resfriar para a temperatura ambiente, diluída com água (50 mL) e extraída com 10 % de MeOH em DCM (3 X 50 mL). Os orgânicos foram lavados com salmoura (100 mL), secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer 4-(2-hidroxietil)-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3(4H)-ona como um sólido amarelo. Rendimento: 470 mg (bruto, 74 % por LCMS). O bruto foi enriquecido até 74 % por combiflash usando coluna de sílica de 12 g, eluindo com 0 - 5 % de MeOH em DCM. MS (ESI+) para CHNOS m/z 402,17 [M+H] +.

Os intermediários a seguir foram preparados de maneira similar a 4-(2-hidroxietil)-6-(2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3(4H)-ona.

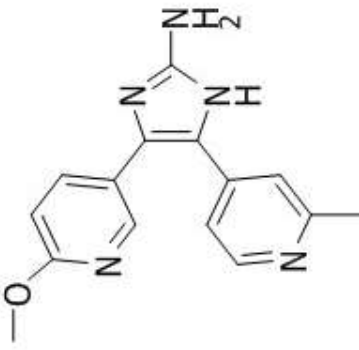
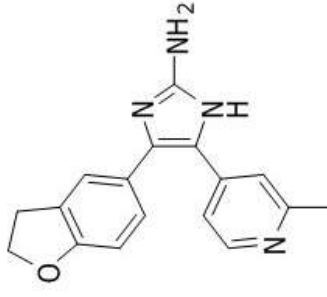
Nome	Int	Estrutura	Rendimento	Dados espectrais ¹ H NMR e LCMS
<i>tert</i>-butil (2-(6-(2-(2-metil piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3-oxo-2,3-diidro-4H-benzo [b][1,4] oxazin-4-il)etil) carbamato	127		33 % O LCMS bruto mostram uma conversão de ~46 % para o produto desejado. O bruto foi enriquecido até 83 % por combiflash usando uma coluna de sílica de 12 g, eluindo com 0 - 10 % de MeOH em DCM	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 501,10 [M+H]⁺

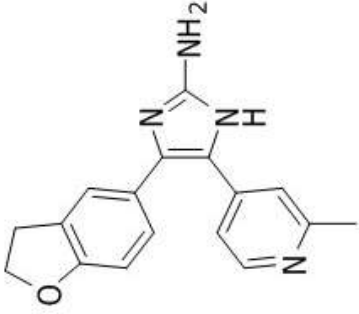
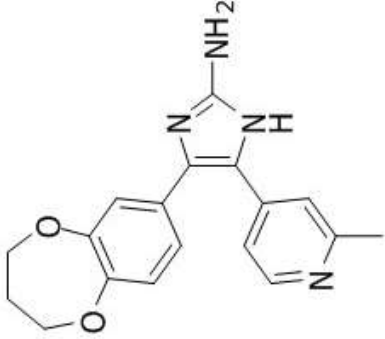
4-(ciclopropil- metil)-6-(2-(2- metilpiridin-4- il)imidazo[1,2- a]pirimidin-3- il)-2H-benzo [b] [1,4] oxazin- 3 (4H) -ona	128		Os dados brutos mostraram 32 % produto desejado. Enriquecido até 46 % por combiflash usando coluna de 12 g, eluindo com 0 - 10 % de MeOH em DCM	MS (ESI+) para CHNOS m/z 412, 21 [M+H] +
4-isopropil-6-(2- metilpiridin- 4-il)imidazo[1,2- a]pirimidin-3- il)-2H-benzo [b] [1,4] oxazin- 3 (4H) -ona	129		O LCMS bruto mostrou dois picos com a massa desejada de 11 % e 20 %, respectivamente. A mistura de dois picos com a mesma	MS (ESI+) para CHNOS m/z 400, 19 [M+H] +

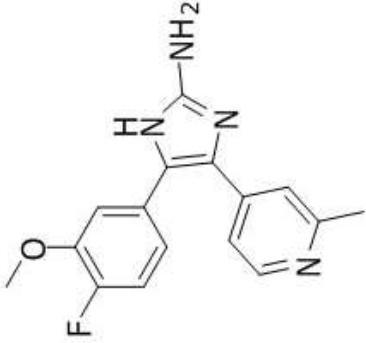
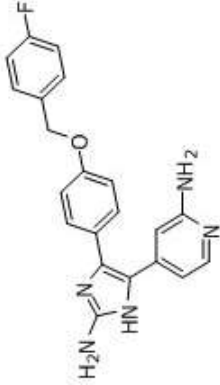
				massa foi enriquecida até 65 % por combiflash usando coluna de sílica de 12 g, eluindo com 0 - 10 % de MeOH em DCM	
4-ciclopentil-6-(2-(2-metil piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2H-benzo [b][1,4] oxazin-3 (4H)-ona Para J23-453	130		59 % O LCMS bruto mostrou dois picos com a massa desejada de 21 % e 20 %, respectivamente. A mistura de dois picos com a mesma massa foi enriquecida até	MS (ESI+) para CHNOS m/z 426,22 [M+H] +	

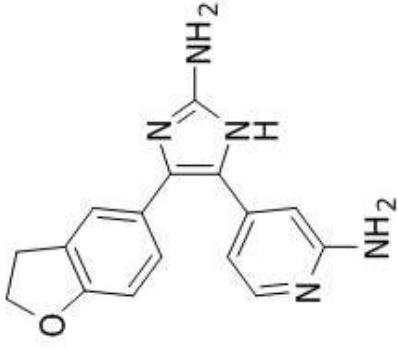
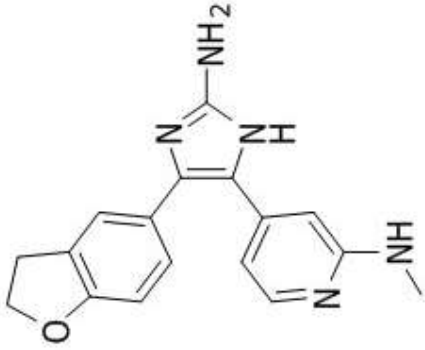
				90 % por combiflash usando coluna de sílica de 12 g, eluindo com 0 - 10 % de MeOH em DCM	
4-(2-(2- Hidroxietoxi) etil)-6-(2-(2- metilpiridin-4- il)imidazo[1,2- a]pirimidin-3- il)-2H-benzo [b] [1,4] oxazin- 3 (4H)-ona	131		38 % O LCMS bruto mostrou uma conversão de ~43 % para o produto desejado. O bruto foi enriquecido até 80 % por combiflash usando coluna de sílica de 12 g, eluindo com 0 - 10 % de MeOH em DCM	MS (ESI+) para CHNOS m/z 446,11 [M+H] +	

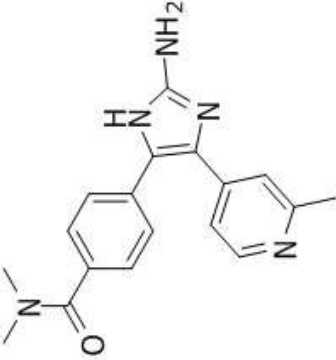
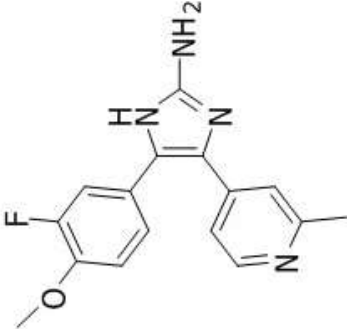
*Os compostos a seguir foram preparados de maneira similar
ao 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-
imidazol-2-amina.*

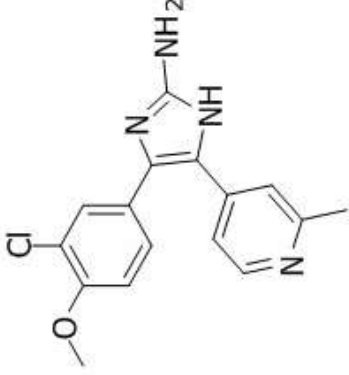
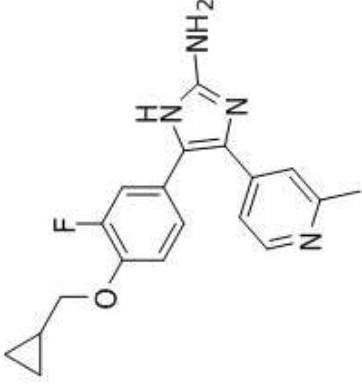
Nome	Ex	Estrutura	Rendimento	Dados espectrais 1H NMR e LCMS
4-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	2		17 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 282,06 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 97,6 % (Tempo de retenção - 3,67 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,09 (bs, 1H), 8,18 - 8,23 (m, 2H), 7,68 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 7,21 (bs, 1H), 7,04 (d, J = 4,6Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,0Hz, 1H), 5,51 (bs, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,36 (s, 3H)
4-(2,3-diidrobenzo furan-5-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	3		18 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 293,7 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 96,1 % (Tempo de retenção - 3,96 min); 1H NMR (400 MHz DMSO-d ₆ + d-TFA): δ 8,64 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,56 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,5Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,60 - 4,67

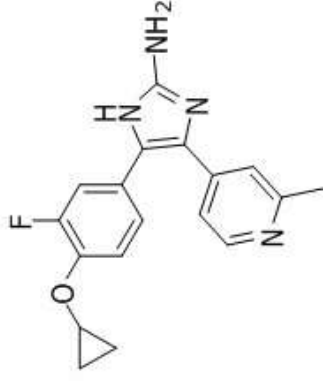
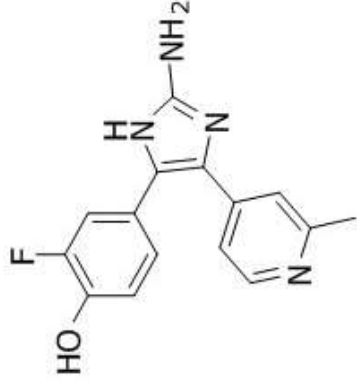
					(m, 2H), 3,20 - 3,26 (m, 2H), 2,63 (s, 3H)
5-(4-clorofenil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	4		56 %		MS (ESI+) para CHNOS m/z 284,98 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 97,3 % (Tempo de retenção - 4,49 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + d-TFA): δ 8,55 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,72 (bs, 1H), 7,20 - 7,50 (m, 5H), 2,57 (s, 3H)
4-(3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] dioxepin-7-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	5		9 %		MS (ESI+) para CHNOS m/z 323,03 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 95,4 % (Tempo de retenção - 4,05 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + d-TFA): δ 8,63 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (bs, 1H), 7,04 - 7,20 (m, 3H), 4,16 - 4,21 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,14 (bs, 2H)

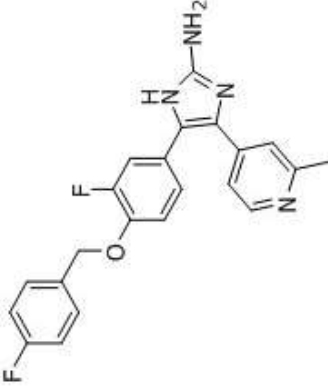
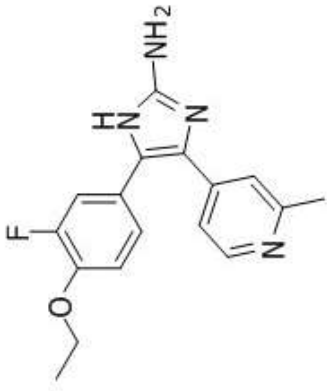
5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	6		30 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 299,03 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 98,3 % (Tempo de retenção - 3,75 min); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,09 (bs, 1H), 8,23 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,05 - 7,30 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 5,50 (bs, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,36 (s, 3H)
4-(2-amino-4-(4-(4-fluorobenzil)oxi)fenil)-1H-imidazol-5-il)piridin-2-amina	7		58 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 376,02 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 97,9 % (Tempo de retenção - 4,86 min); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + D ₂ O): δ 7,74 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,58 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H)

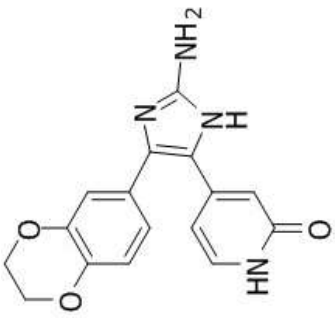
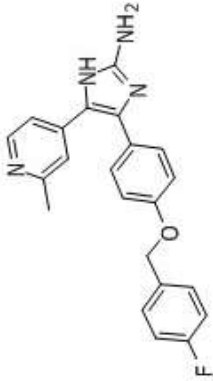
4-(2-amino-4-(2,3-diidrobenzofuran-5-il)-1H-imidazol-5-il)piridin-2-amina	8		6 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 294,04 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 93,1 % (Tempo de retenção - 3,58 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,76 (s, 1H), 7,66 (bs, 1H), 7,00-7,40 (m, 2H), 6,55-6,90 (m, 2H), 5,60 (bs, 2H), 5,20 (bs, 2H), 4,53 (bs, 2H), 3,16 (bs, 2H)
4-(2-amino-4-(2,3-diidrobenzofuran-5-il)-1H-imidazol-5-il)-N-metilpiridin-2-amina	9		6 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 308,04 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 92,2 % (Tempo de retenção - 3,82 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,87 (bs, 1H), 7,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,42-6,52 (m, 2H), 6,20 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 5,26 (bs, 2H), 4,53 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 2,68 (d, J = 4,8 Hz,

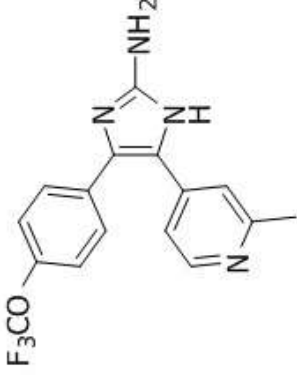
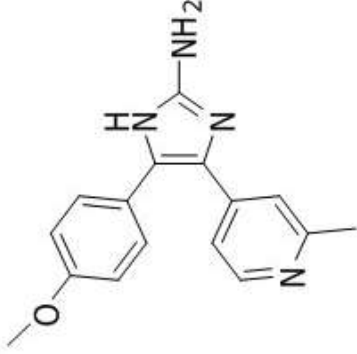
					3H)
4-(2-amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-N,N-dimetilbenzamida	10		8 %		MS (ESI+) para CHNOS m/z 322,02 [M+H]⁺; pureza da LC 97,9 % (Tempo de retenção - 4,63 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,22 (bs, 1H), 8,23 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,43 - 7,52 (m, 2H), 7,34 - 7,42 (m, 2H), 7,24 (bs, 1H), 7,07 - 7,16 (m, 1H), 5,56 (bs, 2H), 2,97 (bs, 6H), 2,36 (s, 3H)
5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	11		21 %		MS (ESI+) para CHNOS m/z 299,00 [M+H]⁺; pureza da LC 97,4 % (Tempo de retenção - 4,02 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,31 (bs, 1H), 8,23 (d, J = 5,2Hz, 1H), 7,11 - 7,29 (m, 4H), 7,08 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,62 (bs, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,37 (s, 3H)

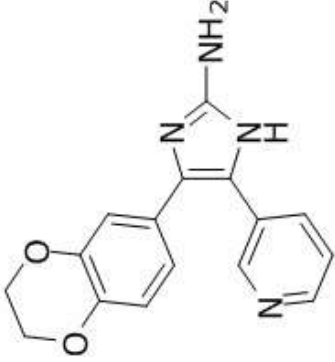
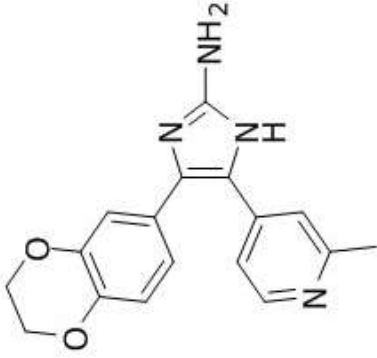
4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	12		19 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 315,00 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 98,4 % (Tempo de retenção - 4,34 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,07 (bs, 1H), 8,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,05 - 7,40 (m, 4H), 5,48 (bs, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,37 (s, 3H)
5-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-fluorofenil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	13		26 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 339,03 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 96,7 % (Tempo de retenção - 4,87 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,04 (bs, 1H), 8,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,02 - 7,40 (m, 5H), 5,46 (bs, 2H), 3,90 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,21 - 1,25 (m, 1H), 0,56 - 0,60 (m, 2H), 0,32 - 0,35 (m, 2H)

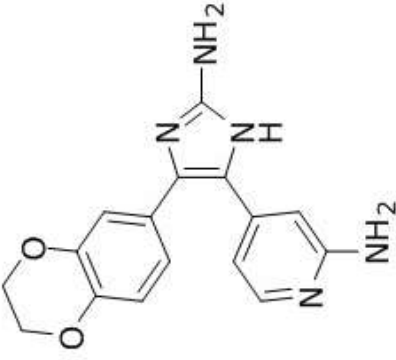
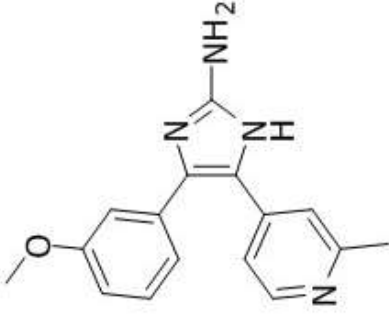
5-(4-ciclopropoxi-3-fluorofenil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	14		22 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 325,02 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 97,2 % (Tempo de retenção - 4,54 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,00 (bs, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,91 - 7,51 (m, 5H), 5,36 - 5,60 (m, 2H), 3,96 (bs, 1H), 2,37 (s, 3H), 0,59 - 0,90 (m, 4H)
4-(2-amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-2-fluorofenol	15		28 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 285,02 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 98,3 % (Tempo de retenção - 3,50 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + d-TFA): δ 8,64 (d, J = 6,5Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,56 (d, J = 5,8Hz, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,05 - 7,19 (m, 2H), 2,61 (s, 3H)

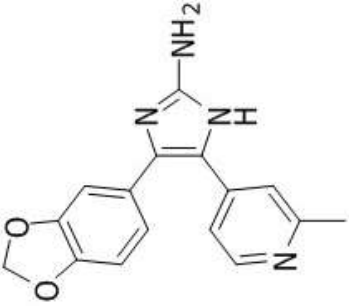
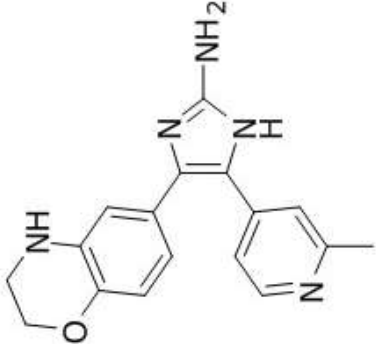
5-(3-fluoro-4-((4-fluorobenzil) oxi)fenil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	16		55 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 393,03 [M+H]⁺; pureza da LC 90 % (Tempo de retenção - 5,27 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,01 (bs, 1H), 8,16 - 8,29 (m, 1H), 7,49-7,58 (m, 2H), 7,01 - 7,36 (m, 7H), 5,51 (bs, 1H), 5,38 (bs, 1H), 5,14 - 5,20 (m, 2H), 2,36 (s, 3H)
5-(4-etoxi-3-fluorofenil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	17		62 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 313,03 [M+H]⁺; pureza da LC 92,7 % (Tempo de retenção - 4,53 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,99 (bs, 1H), 9,19 - 8,30 (m, 1H), 7,01 - 7,39 (m, 5H), 5,35 - 5,50 (m, 2H), 4,11 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,35 (t, J = 6,3 Hz, 3H)

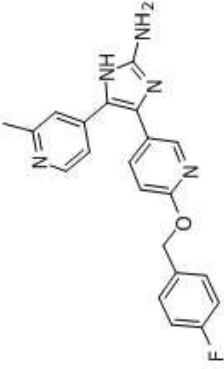
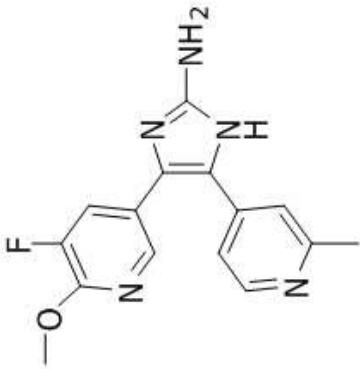
4-(2-amino-4-(2,3-diidrobenzo [b][1,4] dioxin-6-il)-1H-imidazol-5-il)piridin-2(1H)-ona	18		16 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 310,97 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 96,0 % (Tempo de retenção - 4,65 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + d-TFA) : δ 7,76 (bs, 1H), 6,78 - 7,08 (m, 4H), 6,71 (bs, 1H), 4,22 (s, 4H)
4-(4-(4-fluorobenzil)oxifenil)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	19		82 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 375,03 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 96,9 % (Tempo de retenção - 5,14 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 10,93 (bs, 1H), 8,12 - 8,23 (m, 1H), 7,48 - 7,58 (m, 2H), 7,19 - 7,42 (m, 5H), 6,94 - 7,16 (m, 3H), 5,29 - 5,56 (m, 2H), 5,07 - 5,15 (m, 2H), 2,33 (s, 3H)

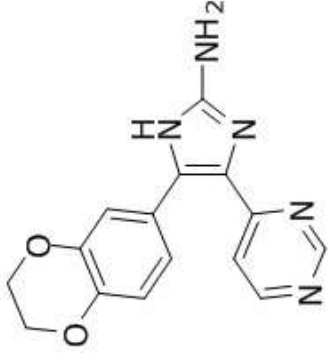
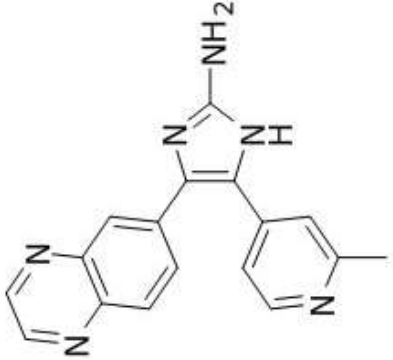
5-(2-metilpiridin-4-il)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-2-amina	20		37 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 334,94 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 99,3 % (Tempo de retenção - 4,09min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,09 (bs, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,0 - 7,65 (m, 6H), 5,50 (bs, 2H), 2,36 (s, 3H)
5-(4-metoxifenil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	21		26 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 281,16 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 97,4 % (Tempo de retenção - 3,95min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ a 369,2K): δ 11,09 (bs, 1H), 8,19 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,08 (bs, 1H), 6,94 (d, J = 8,4Hz, 2H), 5,06 (bs, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,36 (s, 3H)

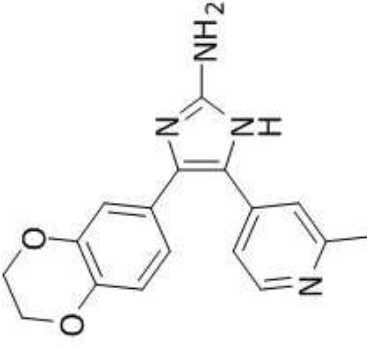
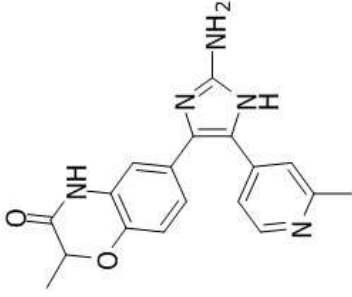
4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6- il)-5-(piridin-3- il)-1H-imidazol-2- amina	22		28 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 295,03 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 98,4 % (Tempo de retenção - 3,90 min); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,37 (bs, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,35 (d, J = 3,6Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,390 (dd, J = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 6,80 - 6,90 (m, 3H), 5,69 (bs, 2H), 4,23 (s, 3H)
4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6- il)-5-(2-metil piridin-4-il)-1H- imidazol-2-amina	23		11 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 309,16 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 99,7 % (Tempo de retenção - 3,57 min); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,92 (bs, 1H), 8,19 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,01 - 7,91 (m, 2H), 6,82 - 6,99 (m, 3H), 5,34 (bs, 2H), 4,26 (s, 4H), 2,36 (s, 3H)

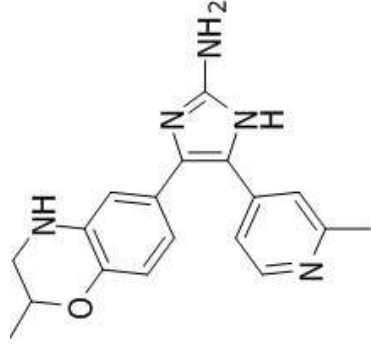
4-(2-amino-4-(2,3-diidrobenzo [b][1,4] dioxin-6-il)-1H-imidazol-5-il)piridin-2-amina	24		19 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 310,03 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 91,8 % (Tempo de retenção - 3,53 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,79 (bs, 1H), 7,70 (d, J = 4,9Hz, 1H), 6,74 - 6,94 (m, 3H), 5,38 - 6,62 (m, 2H), 5,70 (bs, 2H), 5,26 (bs, 2H), 4,24 (s, 4H)
4-(3-metoxifenil)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	25		18 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 281,16 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 96,4 % (Tempo de retenção - 4,03 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,07 (bs, 1H), 8,22 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,20 - 7,31 (m, 2H), 7,12 (bs, 1H), 6,98 (bs, 2H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,25 (s, 3H)

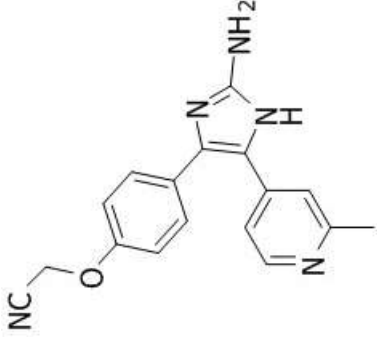
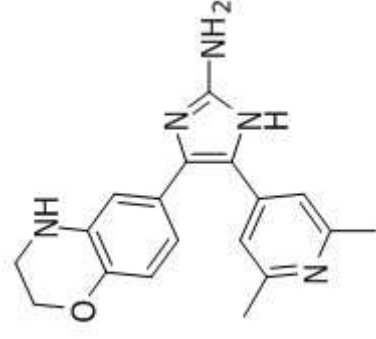
4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-(2-metilpiridin-4-yl)-1H-imidazol-2-amina	26		56 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 295,03 [M+H]⁺; pureza da LC 95,3 % (Tempo de retenção - 3,94 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,16 (bs, 1H), 8,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,08 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,86 - 6,95 (m, 3H), 6,08 (s, 2H), 5,51 (bs, 2H), 2,36 (s, 3H)
4-(3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4]oxazin-6-yl)-5-(2-metilpiridin-4-yl)-1H-imidazol-2-amina	27		36 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 308,05 [M+H]⁺; pureza da LC 93,8 % (Tempo de retenção - 3,85 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,81 (bs, 1H), 8,15 (d, J = 5,2Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,12 (bs, 1H), 6,63 (bs, 2H), 6,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,81 (bs, 1H), 5,28 (bs, 2H), 4,12-4,15 (m, 2H), 3,23 - 3,38 (m, 2H), 2,35 (s, 3H)

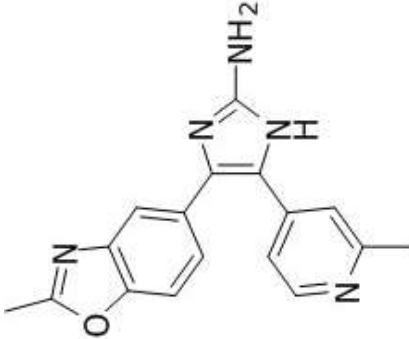
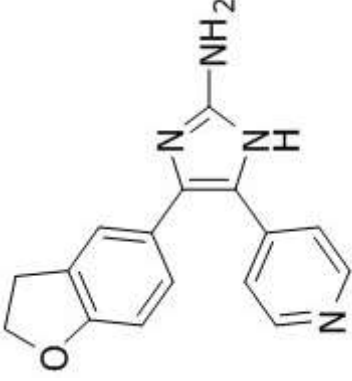
4-(6-((4-fluorobenzil)oxi)piridin-3-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	28		22 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 376,02 [M+H]⁺; pureza da LC 91,8 % (Tempo de retenção - 4,94 min); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,17 (bs, 1H), 8,19 - 8,29 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,59 (m, 2H), 7,16 - 7,29 (m, 3H), 7,05 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,58 (bs, 2H), 5,35 (s, 2H), 2,36 (s, 3H)
4-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	29		21 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 300,0 [M+H]⁺; pureza da LC 98,2 % (Tempo de retenção - 3,97 min); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,33 (bs, 1H), 8,26 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,64 (bs, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,38 (s, 3H)

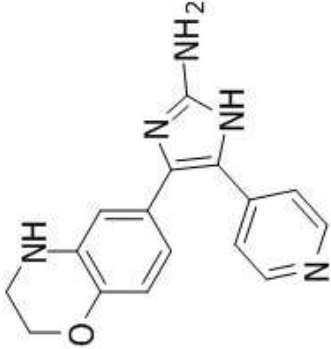
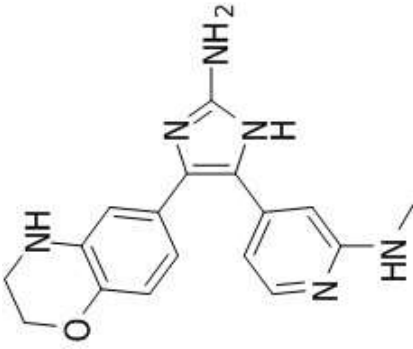
2-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6- il)-3-(pirimidin-4- il) imidazo[1,2-a] pirimidina	30		5 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 295,97 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 92,6 % (Tempo de retenção - 3,96 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,21 (bs, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,34 (bs, 1H), 7,02 - 7,15 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,3Hz, 1H), 5,76 (bs, 2H), 4,28 (s, 4H)
5-(2-metilpiridin-4- il)-4-(quinoxalin-6- il)-1H-imidazol-2- amina	31		5 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 300,00 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 98,9 % (Tempo de retenção - 4,72min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,49 (bs, 1H), 8,90 (d, J = 10Hz, 2H), 8,30 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H , 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,17 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,72 (bs, 2H), 2,40 (s, 3H)

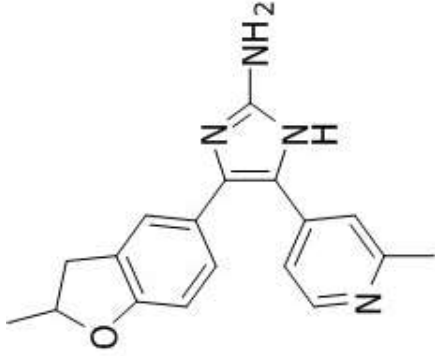
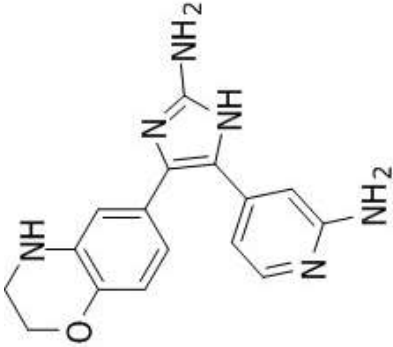
4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6- il)-5-(2-metil piridin-4-il)-1H- imidazol-2-amina	32		11 %	Purificado usando gel de sílica de 100 a 200 mesh em 5 % de MeOH / DCM. MS (ESI+) para CHNOS m/z 309,16 [M+H]⁺; pureza da LC 99,7 % (Tempo de retenção - 3,57 min); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 10,92 (bs, 1H), 8,19 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,01 - 7,91 (m, 2H), 6,82 - 6,99 (m, 3H), 5,34 (bs, 2H), 4,26 (s, 4H), 2,36 (s, 3H)
6-(2-amino-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2-metil-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3(4H)-ona	33		6 %	Purificado por HPLC preparatório. MS (ESI+) para CHNOS m/z 336,04 [M+H]⁺; pureza da LC 98,7 % (Tempo de retenção - 3,88 min); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11,28 (bs, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,23 (d, J =

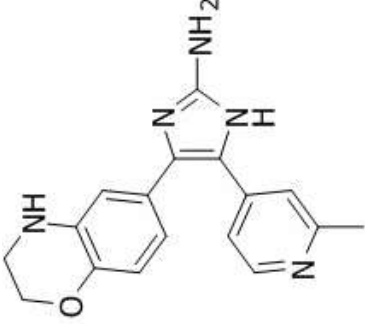
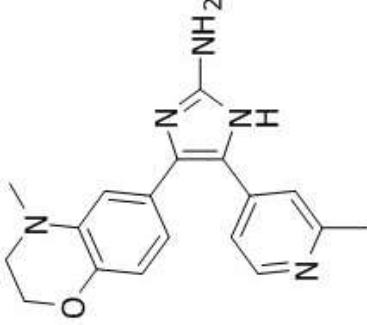
				5,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,93 – 7,02 (m, 3H), 5,59 (bs, 2H), 4,69 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,43 (d, $J = 5,4$ Hz, 3H)
4-(2-metil-3,4-diidro-2H-benzo [b][1,4] oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	34		45 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 322,10 [M+H]⁺; pureza da LC 97,1 % (Tempo de retenção – 4,04 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,06 (bs, 1H), 8,17 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,12 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,60 – 6,64 (m, 2H), 6,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,84 (bs, 1H), 5,41 (bs, 2H), 4,09 – 4,14 (m, 1H), 3,33 (bs, 1H), 2,89 – 2,96 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H)

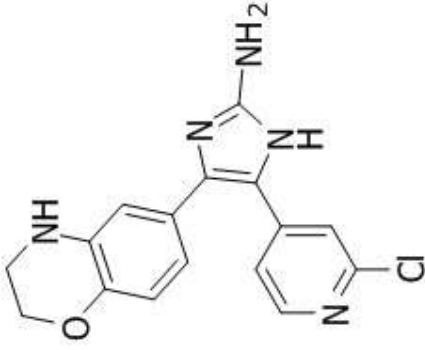
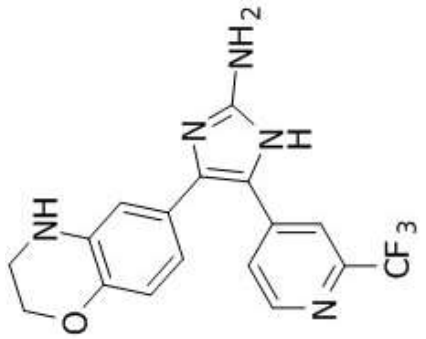
2-(4-(2-amino-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenoxi)acetonitrila	35		29 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 306,06 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 98,5 % (Tempo de retenção - 3,96 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,04 (bs, 1H), 8,19 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,22 (bs, 1H), 6,99 - 7,13 (m, 3H), 5,44 (bs, 2H), 5,20 (s, 2H), 2,34 (s, 3H).
4-(3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4]oxazin-6-il)-5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il) amina	36		14 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 322,10 [M+1] ⁺ ; pureza da LC 99,4 % (Tempo de retenção - 3,75 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + d -TFA): 7,53 (s, 2H), 6,70 - 6,82 (m, 2H), 6,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,20 (bs, 2H), 3,34 (bs, 2H), 2,56 (s, 6H)

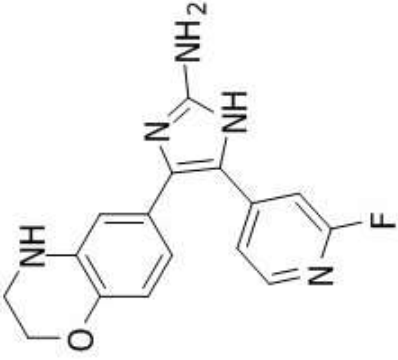
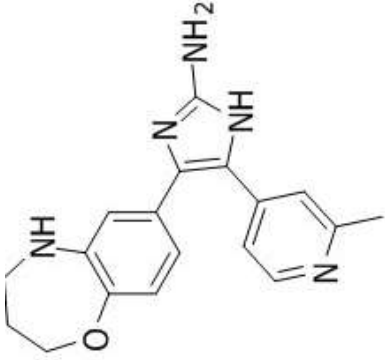
4-(2-metil benzo[d]oxazol-5-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	37		9 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 306,06 [M+1] ⁺ ; pureza da LC 90,0 % (Tempo de retenção - 4,70 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,46 (bs, 1H), 8,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,62 - 7,67 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,04 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,69 (bs, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,35 (s, 3H)
4-(2,3-diidrobenzofuran-5-il)-5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	38		8 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 279,04 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 99,6 % (Tempo de retenção - 3,48 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + d -TFA): δ 8,79 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 8,8 Hz, 2H)

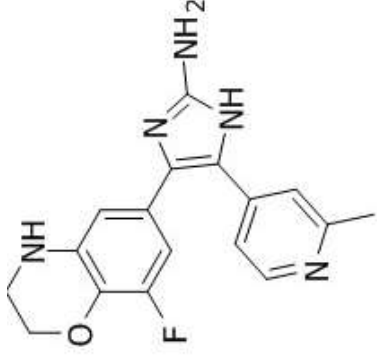
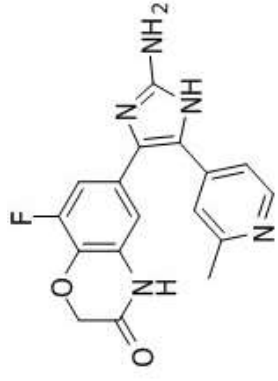
4-(3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il)-5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	39		2 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 294,08 [M+H]⁺; pureza da LC 99,7 % (Tempo de retenção - 4,62 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + D$_2$O): δ 8,64 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 4,16 (bs, 2H), 3,28 (bs, 2H)
4-(2-amino-4-(3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-N-metilpiridin-2-amina	40		18 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 323 [M+H]⁺; pureza da LC 92,5 % (Tempo de retenção - 4,79 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + d-TFA): δ 7,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,74-6,98 (m, 4H), 6,60 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,22 (bs, 2H), 3,39 (bs, 2H), 2,87 (s, 3H)

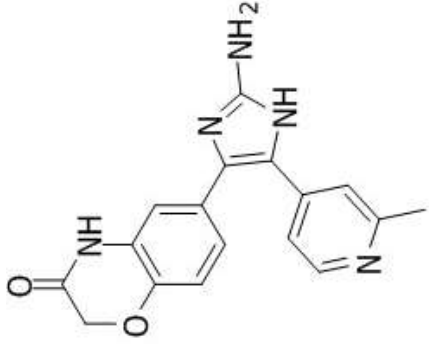
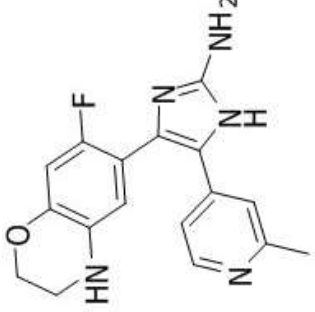
4-(2-Metil-2,3-diidrobenzo furan-5-il)-5-(2-metil piridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	41 Rac êmi co		19 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 307,06 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 93,6 % (Tempo de retenção - 4,09min); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,91 (bs, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,98-7,38 (m, 4H), 6,65 - 6,69 (m, 1H), 5,28 - 5,46 (m, 2H), 4,94 (bs, 1H), 3,26 - 3,29 (m, 1H), 2,74 - 2,79 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,0 Hz, 3H)
4-(2-amino-4-(3,4-diidro-2H-benzo [b][1,4] oxazin-6-il)-1H-imidazol-5-il)piridin-2-amina	42		12 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 309,2 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 98,1 % (Tempo de retenção - 3,27 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,68 (bs, 1H), 7,66 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,41 - 6,69 (m, 5H), 5,77 (bs, 1H), 5,64 (bs, 2H), 5,20 (bs, 2H), 41,2 (bs, 2H), 3,28 (bs, 2H)

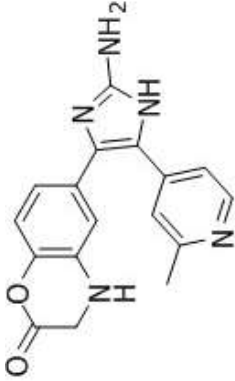
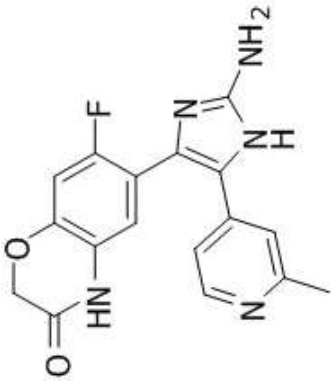
4-(3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	43		36 %	CHNOS m/z 308,17 [M+H]⁺; pureza da LC 99,3 % (Tempo de retenção - 3,79 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,13 (bs, 1H), 8,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,13 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,63 (bs, 2H), 6,50 (dd, J = 1,6, 8,1 Hz, 1H), 5,83 (bs, 1H), 5,47 (bs, 2H), 4,13 (bs, 2H), 3,32 (bs, 2H), 2,35 (s, 3H)
4-(4-metil-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	44		6 %	CHNOS m/z 322,09 [M+H]⁺; pureza da LC 97,3 % (Tempo de retenção - 4,05min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + D2O): δ 8,17 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,14 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,56 - 6,70 (m, 3H), 4,22 (bs, 2H), 3,21 (bs, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,34 (s, 3H)

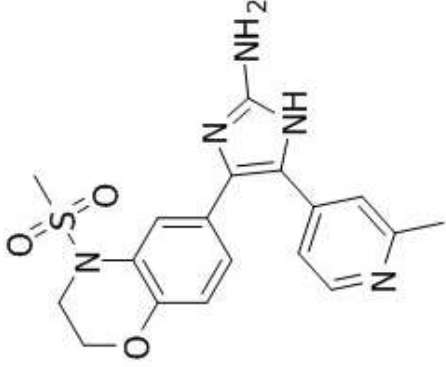
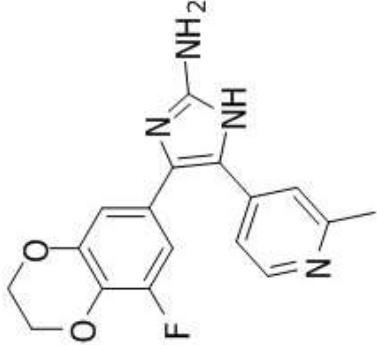
5-(2-cloropiridin-4-il)-4-(3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il)-1H-imidazol-2-amina	45		11 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 328,10 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 98,3 % (Tempo de retenção - 4,41 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,14 (bs, 1H), 8,11 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (bs, 1H), 6,60 - 6,70 (m, 2H), 6,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,90 (bs, 1H), 5,52 (bs, 2H), 4,15 (bs, 2H), 3,29 (bs, 2H)
4-(3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il)-5-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	46		25 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 362,12 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 99,1 % (Tempo de retenção - 4,71 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + d-TFA): δ 8,65 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,52 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,81 - 6,89 (m, 2H), 6,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,22 (bs, 2H), 3,34 (bs, 2H)

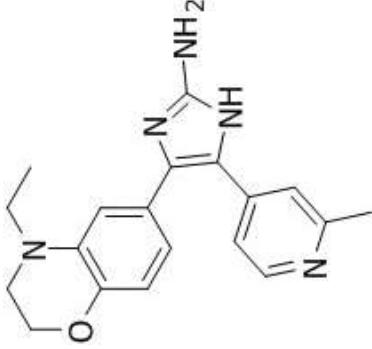
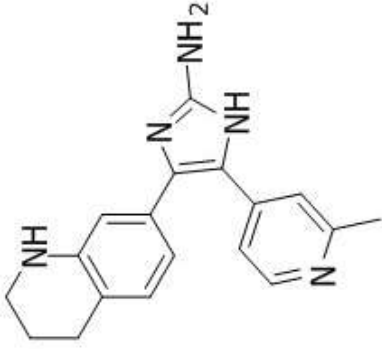
4-(3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il)-5-(2-fluoropiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	47		19 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 312,06 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 99,4 % (Tempo de retenção - 4,14 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + d-TFA) : δ 8,16 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,80 - 6,89 (m, 2H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,23 (bs, 2H), 3,38 (bs, 2H)
5-(2-metilpiridin-4-il)-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b] [1,4] oxazepin-7-il)-1H-imidazol-2-amina	48		16 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 322,17 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 99,7 % (Tempo de retenção - 3,84min); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + d-TFA) : δ 8,68 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,17 (bs, 2H), 3,36 (bs, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,16 (bs, 2H)

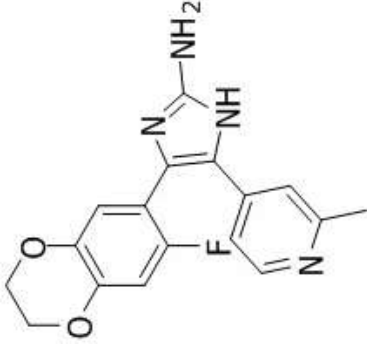
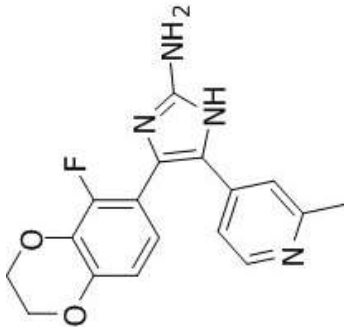
4-(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo [b][1,4] oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	49		15 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 326,15 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 98,2 % (Tempo de retenção - 3,92 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + d-TFA): δ 8,65 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,52 - 6,58 (m, 2H), 4,22 (bs, 2H), 3,35 (bs, 2H), 2,63 (s, 3H)
6-(2-amino-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-8-fluoro-2H-benzo [b][1,4] oxazin-3(4H)-ona	50		12 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 340,14 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 98,6 % (Tempo de retenção - 3,83 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + D ₂ O) : δ 8,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,76 - 6,88 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 2,36 (s, 3H)

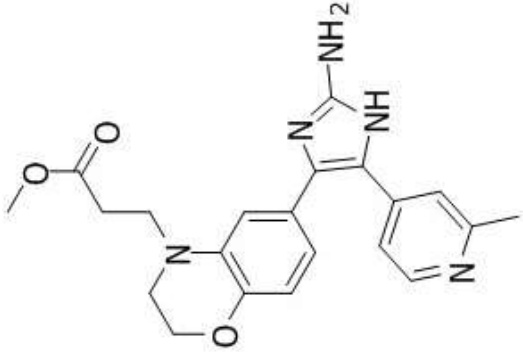
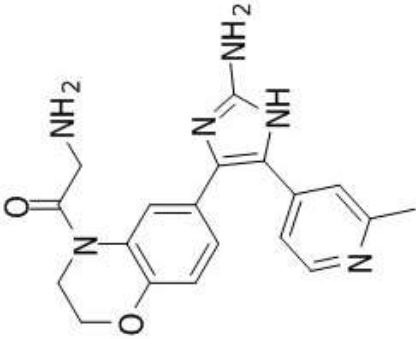
6-(2-amino-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3(4H)-ona	51		9 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 322,24 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 99,8 % (Tempo de retenção - 3,50 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + d-TFA) : δ 8,65 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,68 - 7,10 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 2,62 (s, 3H)
4-(7-fluoro-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	52		9 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 326,21 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 92,9 % (Tempo de retenção - 3,54 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D ₂ O) : δ 8,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,15 (bs, 1H), 6,97 (bs, 1H), 6,50 - 6,70 (m, 2H), 4,15 (bs, 2H), 3,35 (bs, 2H), 2,31 (s, 3H)

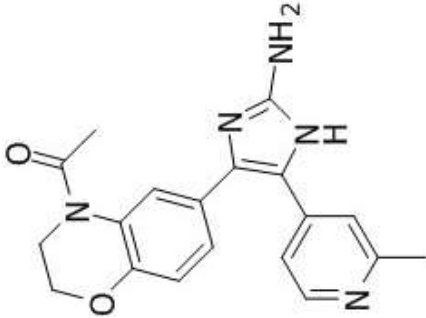
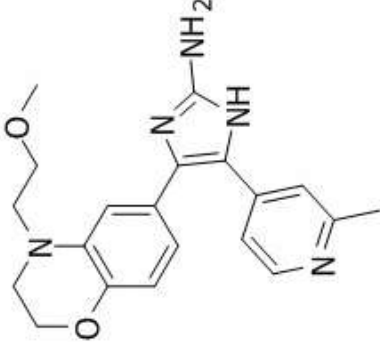
6-(2-amino-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-3,4-diidro-2H-benzoxazin-2-ona	53		11 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 322,14 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 98,6 % (Tempo de retenção - 3,57 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + d-TFA): δ 8,62 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,67 - 7,09 (m, 3H), 4,63 (s, 2H), 2,61 (s, 3H)
6-(2-amino-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-7-fluoro-2H-benzo [b] oxazin-3(4H)-ona	54		9 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 340,14 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 99,3 % (Tempo de retenção - 3,55 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + D ₂ O): δ 8,43 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,05 - 7,10 (m, 1H), 6,95 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 2,54 (s, 3H)

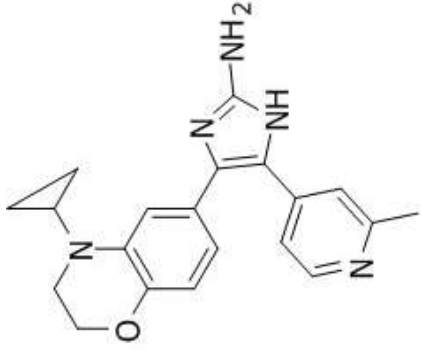
5-(2-metilpiridin-4-il)-4-(4-(metilsulfonil)-3,4-diidro-2H-benzo [b][1,4] oxazin-6-il)-1H-imidazol-2-amina	55		18 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 386,17 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 96,3 % (Tempo de retenção - 3,71 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D ₂ O): δ 8,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,03 - 7,16 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,78 (bs, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,34 (s, 3H)
4-(8-fluoro-2,3-diidrobenzo [b][1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	56		13 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 327,12 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 97,6 % (Tempo de retenção - 3,68 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D ₂ O): δ 8,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,70 - 6,79 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,26 (bs, 4H), 2,37 (s, 3H)

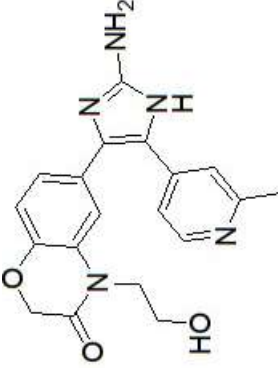
4-(4-etil-3,4-diidro-2H-benzo [b][1,4] oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	57		30 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 336,24 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 91,8 % (Tempo de retenção - 4,01 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,92 (bs, 1H), 8,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,29 (bs, 1H), 7,15 (bs, 1H), 6,62 - 6,78 (m, 2H), 6,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,32 (bs, 2H), 4,18 (bs, 2H), 3,30 (bs, 2H), 3,23 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H)
5-(2-metilpiridin-4-il)-4-(1,2,3,4-tetraidroquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-amina	58		22 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 306,28 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 98,2 % (Tempo de retenção - 4,55 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + d-TFA): δ 8,66 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,30 - 3,35

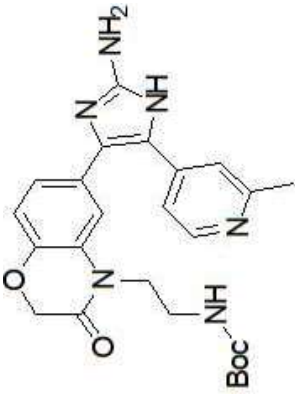
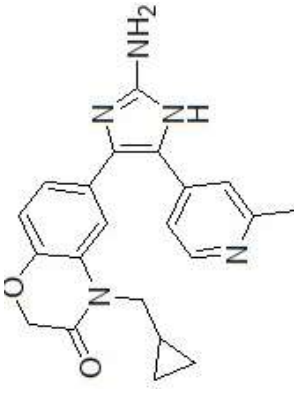
				(m, 2H), 2,78 - 2,85 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,90 - 1,95 (m, 2H)
4-(7-fluoro-2,3-diidrobenzo [b][1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	59		21 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 327,19 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 99,8 % (Tempo de retenção - 3,68 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + <i>d</i> -TFA): δ 8,63 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 6,89 - 7,15 (m, 2H), 4,24 - 4,34 (m, 4H), 2,62 (s, 3H)
4-(5-fluoro-2,3-diidrobenzo [b][1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	60		38 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 327,20 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 95,1 % (Tempo de retenção - 4,03 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,19 (bs, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 6,73 - 6,88 (m, 2H), 5,57 (bs, 2H), 4,34 (s, 4H), 2,35 (s, 3H)

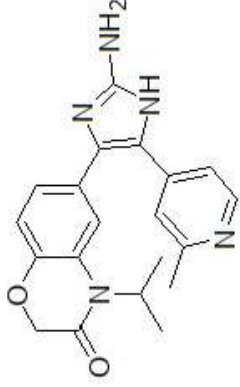
Metil 3-(6-(2-amino-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) propanoato	61		3 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 394,30 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 99,4 % (Tempo de retenção - 4,72 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D $_2$ O): δ 8,13 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,13 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,60-6,74 (m, 2H), 6,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,12 (bs, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,40 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,26 (bs, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (t, J = 6,5 Hz, 2H)
2-amino-1-(6-(2-amino-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) etan-1-ona	62		16 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 365,21 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 98,4 % (Tempo de retenção - 2,95 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + d -TFA): δ 8,67 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,16 (bs, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,3 Hz, 1H),

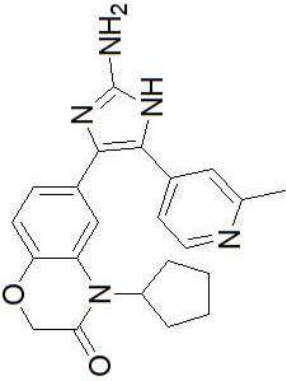
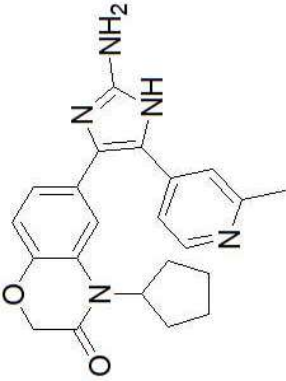
					4,39 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,88 (bs, 2H), 2,63 (s, 3H)
1-(6-(2-amino-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) etan-1-ona	63		43 %		MS (ESI+) para CHNOS m/z 350,16 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 97 % (Tempo de retenção - 1,32 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,09 (bs, 1H), 8,19 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,05 - 7,18 (m, 3H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,52 (bs, 2H), 4,29 (bs, 2H), 3,86 (bs, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (s, 3H)
4-(4-(2-metoxietil)-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	64		13 %		MS (ESI+) para CHNOS m/z 366,26 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 96,1 % (Tempo de retenção - 4,59 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,12 (bs, 1H), 8,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,14 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,64 - 6,74 (m, 2H), 6,56 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 5,50

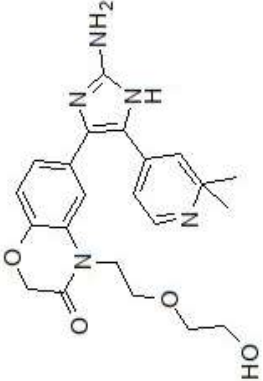
				(bs, 2H), 4,15 (bs, 2H), 3,30 - 3,46 (m, 6H), 3,19 (s, 3H), 2,36 (s, 3H)
4-(4-ciclopropil-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il)-5-(2-metil piridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	65		15 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 348,25 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 98,5 % (Tempo de retenção - 4,16 min); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,95 (bs, 1H), 8,20 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,17 (bs, 2H), 6,62 - 6,78 (m, 2H), 5,39 (bs, 2H), 4,21 (bs, 2H), 3,25 (bs, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,12 (bs, 1H), 0,35 - 0,60 (m, 4H)

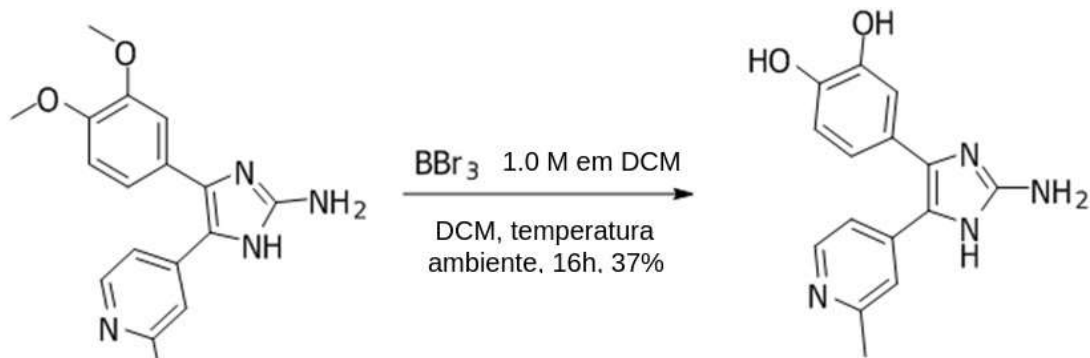
6- (2-amino-4- (2-metilpiridin-4-il) -1H-imidazol-5-il) -4- (2-hidroxi-etil) -2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona	66		27 %	Purificado por combiflash (coluna de 4 g) , eluindo com 0 - 15 % de MeOH em DCM seguido por trituração com Et₂O MS (ESI+) para CHNOS m/z 366,21 [M+H] +; pureza da LC 98,6 % (Tempo de retenção - 3,38 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + d-TFA) : δ 8,64 (d, J = 6,2 Hz, 1H) , 7,78 (s, 1H) , 7,60 (d, J = 6,2 Hz, 1H) , 7,45 (s, 1H) , 7,11 - 7,19 (m, 2H) , 4,73 (s, 2H) , 3,92 (bs, 2H) , 3,52-3,56 (m, 2H) , 2,62 (s, 3H)
--	-----------	---	-------------	---

Tert-butyl (2-(6-(2-amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-3-oxo-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) etil) carbamato	Int 132 	23 %	Purificado por combiflash (coluna de 4 g), eluindo com 0 - 10 % de MeOH em DCM seguido por trituração com Et₂O MS (ESI+) para CHNOS m/z 465,13 [M+H] +
6-(2-amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-4-(ciclopropilmetil)-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H)-ona	67 	23 %	Enriquecido até 92 % por combiflash (coluna de 12 mg), eluindo com 0 - 10 % de MeOH em DCM seguido por trituração com Et₂O MS (ESI+) para CHNOS m/z 376,21 [M+H] +; pureza da LC 96,9 % (Tempo de retenção - 4,31 min); 1H

				NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + d-TFA): δ 8,64 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,59 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,11 – 7,20 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,79 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,13 (bs, 1H), 0,37 – 0,42 (m, 2H), 0,29 – 0,33 (m, 2H)
6- (2-amino-4- (2-metilpiridin-4-il) -1H-imidazol-5-il) -4-isopropil-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona	68		22 %	Enriquecido até 70 % por combiflash (coluna de 12 g), eluindo com 0-10 % MeOH em DCM seguido por trituração com Et₂O MS (ESI+) para CHNOS m/z 364,20 [M+H]⁺; pureza da LC 98,9 % (Tempo de retenção – 3,89 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,08 (bs, 1H), 8,24 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,24 (bs, 2H), 7,05 – 7,18

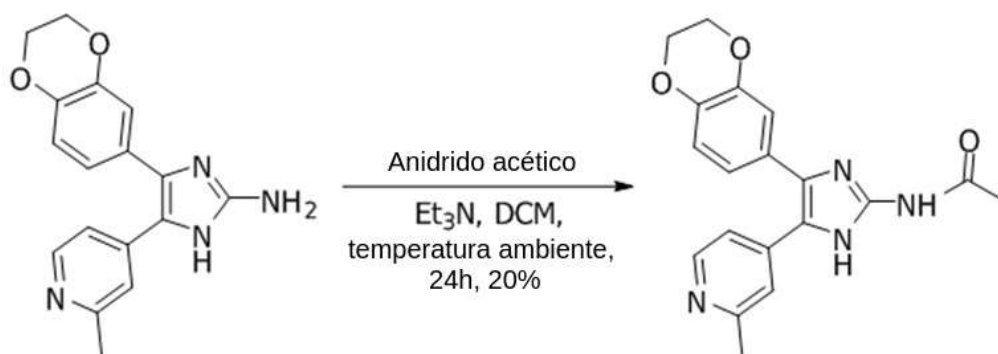
6-(2-amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-4-ciclopentil-2H-benzotriazina	69		39 %	(m, 2H), 7,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,50 (bs, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,46 - 4,53 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H)
6-(2-amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-4-ciclopentil-2H-benzotriazina	69		39 %	Purificado por combiflash (coluna de 4 g), eluindo com 0 - 10 % de MeOH em DCM seguido por trituração com Et₂O MS (ESI+) para CHNOS m/z 390,27 [M+H]⁺; pureza da LC 93,6 % (Tempo de retenção - 4,47 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,12 (bs, 1H), 8,25 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 - 7,20 (m, 3H), 7,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,51 (bs, 2H), 4,69 - 4,50 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,86 - 1,93 (m, 2H), 1,70 - 1,80

				(m 2H), 1,59 (bs, , 2H), 1,39 - 1,50 (m, 2H)
6-(2-amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-4-(2-(2-hidroxi etoxi)etil)-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H)-ona	70		16 %	Enriquecido até 90 % por combiflash (coluna de 12 mg), eluindo com 0 - 10 % de MeOH em DCM seguido por trituração com Et₂O MS (ESI+) para CHNOS m/z 410,25 [M+H]⁺; pureza da LC 97,5 % (Tempo de retenção - 4,72 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + d-TFA) : δ 8,64 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,11 - 7,19 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,03 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,32 - 3,85 (m, 4H), 2,63 (s, 3H)

Rota sintética 2**4-(2-amino-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il) benzeno-1,2-diol****(Exemplo 71)**

[205] A uma solução de 4-(3,4-dimetoxifenil)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina (300 mg, 0,96 mmol) em DCM (20 mL) foi adicionado BBr_3 de boro (1M em DCM, 3 mL, 0,29 mmol) lentamente a 0 °C. A mistura reacional foi aquecida até temperatura ambiente e agitada por mais 16 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A reação foi extinta com MeOH e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi enriquecido por trituração com Et_2O (20 mL). O resíduo enriquecido foi ainda purificado por HPLC preparatório para fornecer 4-(2-amino-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il) benzeno-1,2-diol como um sólido cinza. Rendimento: 100 mg (37 %); MS (ESI+) para CHNOS m/z 282,99 $[\text{M}+\text{H}]^+$; pureza da LC 95,6 %; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + d\text{-TFA}$): δ 8,60 (d, $J = 6,4\text{Hz}$, 1H), 7,77 (d, $J = 1,2\text{Hz}$, 1H), 7,56 (dd $J = 1,6, 6,4\text{Hz}$, 1H), 6,85 – 6,91 (m, 2H), 6,78 (dd, $J = 2,0, 8,1\text{Hz}$, 1H), 2,49 (s, 3H).

Rota sintética 3**N-(4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metil piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)acetamida****(Exemplo 72)**

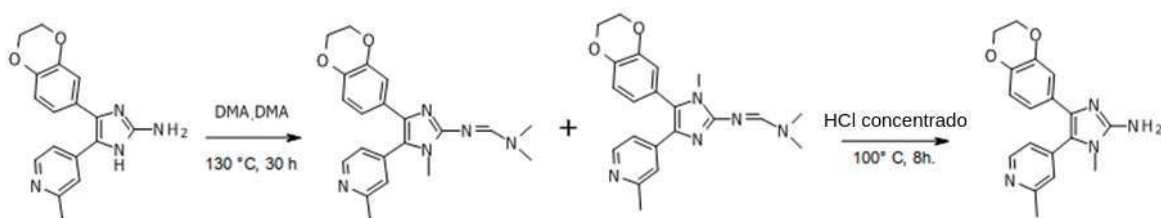


[206] A uma solução de 4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin -6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina (300 mg, 0,97 mmol) em DCM (20 mL) foram adicionados trietilamina (197 mg, 1,95 mmol) e anidrido acético (149 mg, 1,46 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 24 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi diluída com água (25 mL) e extraída com DCM (3 X 20 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (50 mL), secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando gel de sílica (100 - 200 mesh), eluindo com 0 - 100 % de EtOAc em hexano para fornecer *N*-(4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il) acetamida como um sólido amarelo. Rendimento: 70 mg (20 %); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 351,00 [M+H]⁺; pureza da LC 96,2 %; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,71 (bs, 1H), 11,13 (bs, 1H), 8,22 - 8,38 (m, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 1H), 7,10 - 7,20 (m, 1H), 6,77 - 6,98 (m, 3H), 4,24 - 4,28 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

Rota sintética 4

4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-1-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina

(Exemplo 73)



N'-(4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-1-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)-N,N-dimetil formimidamida e N'-(5-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-1-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)-N,N-dimetil formimidamida

[207] Uma solução 4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina (700 mg, 0,22 mmol) em DMF-DMA (3 mL) foi agitada a 130 °C por 30 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer uma mistura de N'-(4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-1-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)-N,N-dimetilformimidamida e N'-(5-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-1-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)-N,N-dimetilformimidamida como um sólido marrom. Rendimento: 840 mg (bruto). MS (ESI+) para CHNOS m/z 253,17 [M+H]⁺. O produto bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-1-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina

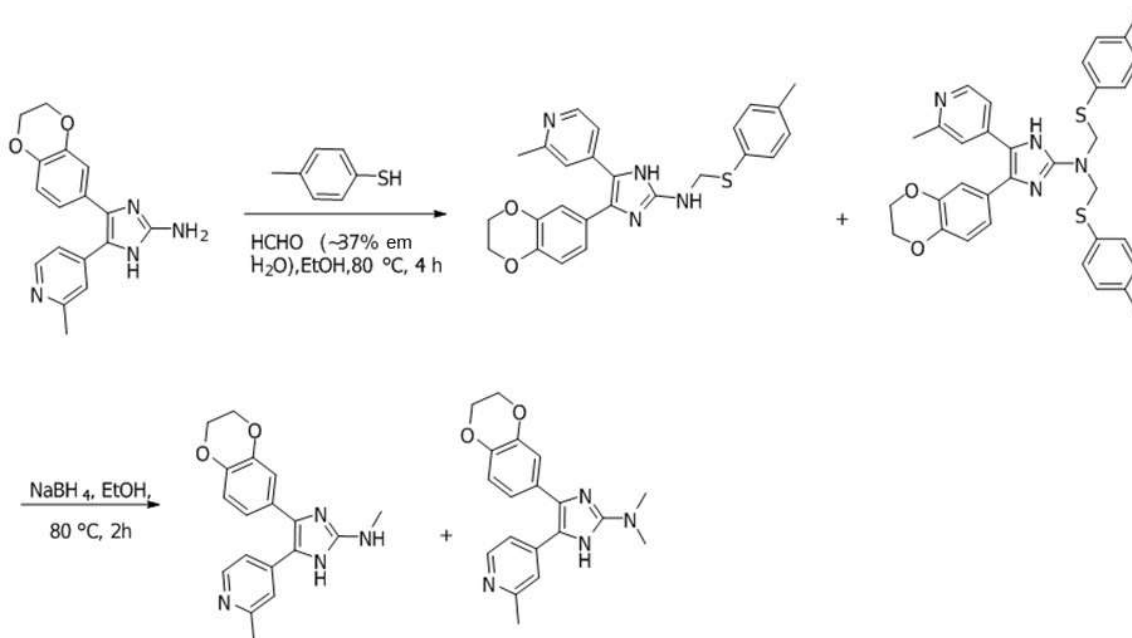
[208] Uma mistura bruta de N'-(4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-1-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)-N,N-dimetilformimidamida e N'-(5-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-1-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)-N,N-dimetilformimidamida (68 mg, 0,18 mmol) foi adicionado a

uma solução de hidrocloreto concentrada (2 mL) e agitada a 100°C por 8 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer uma mistura de dois regioisômeros. Ambos os regioisômeros foram isolados por HPLC preparatório para fornecer 4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-1-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina como um sólido amarelo, rendimento = 5 mg; MS (ESI+) para CHNOS m/z 323,06 [M+H]⁺; pureza da LC 97 %; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,10 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 1,6, 8,2 Hz, 1H), 5,66 (bs, 2H), 4,28 - 4,31 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Rota sintética 5

4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-*N*-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina e 4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-*N,N*-dimetil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina

(Exemplo 74 e Exemplo 75)



4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-N-((p-toliltio)metil)-1H-imidazol-2-amina & 4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-N,N-bis(p-toliltio)metil-1H-imidazol-2-amina

[209]A uma solução de 4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin -6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina (600 mg, 1,94 mmol), 4-metilbenzenotiol (484 mg, 3,89 mmol) em EtOH (20 mL) foi adicionado formaldeído (37 % em H₂O, 0,6 mL) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada a 90 °C por 4 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com H₂O (20 mL) e extraído com EtOAc (3 X 20 mL). Os orgânicos foram secados (Na₂SO₄), filtrado e concentrado sob pressão reduzida para fornecer uma mistura de ~1:1 de dois compostos como um sólido ceroso marrom o qual foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. Rendimento: 1,3 g (mistura bruta).

4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-N-((p-toliltio)metil)-1H-imidazol-2-amina

[210]MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 445,03 [M+H] + (20 % por LCMS bruto).

4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-N,N-bis((p-toliltio)metil)-1H-imidazol-2-amina

[211]MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 581,04 [M+H] + (18 % por LCMS bruto).

4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-N-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina e 4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-N,N-dimetil-5-(2-

metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina

[212]A uma mistura bruta de 4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-N-((p-toliltio)metil)-1H-imidazol-2-amina e 4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-N,N-bis((p-toliltio)metil)-1H-imidazol -2-amina (1,2 g) em EtOH (50 mL) foi adicionado NaBH₄ (770 mg, 20,3 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada a 80 °C por 2 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água gelada (30 mL), agitado por 15 min e extraído com EtOAc (3 X 30 mL). Os orgânicos foram secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por HPLC preparatório.

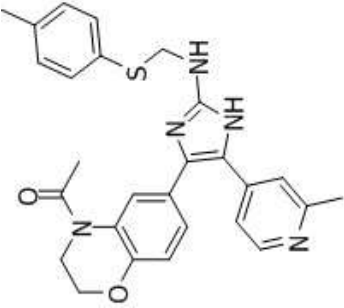
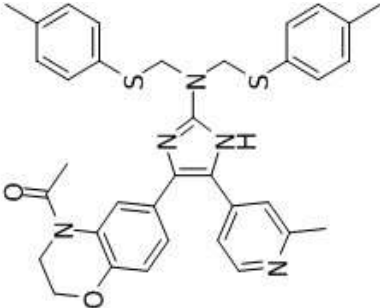
4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-N-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina

[213]Sólido amarelo. Rendimento: 35 mg (4 %). MS (ESI+) para CHNOS m/z 323,18 [M+H]⁺; pureza da LC 99,7 % (Tempo de retenção - 4,11 min); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + d-TFA): δ 8,60 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 6,90 - 7,01 (m, 2H), 4,27 (bs, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

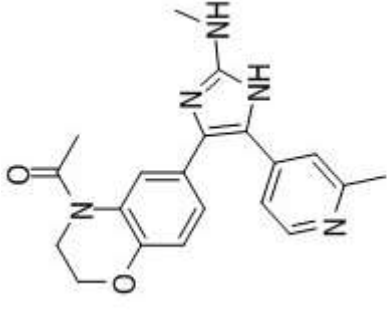
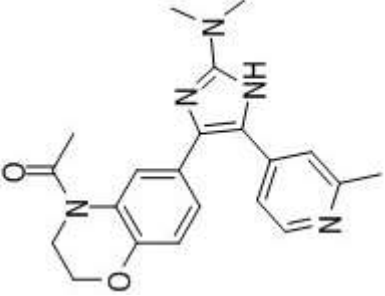
4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-N,N-dimetil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina

[214]Sólido amarelo. Rendimento: 70 mg (8 %). MS (ESI+) para CHNOS m/z 337,22 [M+H]⁺; pureza da LC 93,7 % (Tempo de retenção - 4,22 min); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + d-TFA): δ 8,65 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1H), 7,60 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 6,89 - 7,01 (m, 2H), 4,28 (bs, 4 H), 3,18 (s, 6H), 2,62 (s, 3H).

Os intermediários a seguir foram preparados de maneira similar ao 4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-N-(p-toliltio)metil-1H-imidazol-2-amina e 4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-N,N-bis((p-toliltio)metil)-1H-imidazol-2-amina.

Nome	Int	Estrutura	Rendimento	Dados espectrais ¹ H NMR e LCMS
1-(6-(5-(2-metilpiridin-4-il)-2-((p-tolil tio) metil) amino)-1H-imidazol-4-il)-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) etan-1-ona e 1-(6-(2-(bis((p-tolil tio) metil) amino)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) etan-1-ona	133 e 134	 + 	Mistura bruta ~1:1	MS (ESI+) para CHNOS m/z 486,12 [M+H] ⁺ MS (ESI+) para CHNOS m/z 622,23 [M+H] ⁺

Os compostos a seguir foram preparados de maneira similar ao 4-(2,3-diidrobenczo [b] [1,4] dioxin-6-il)-N-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina e 4-(2,3-diidrobenczo [b] [1,4] dioxin-6-il)-N,N-dimetil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina.

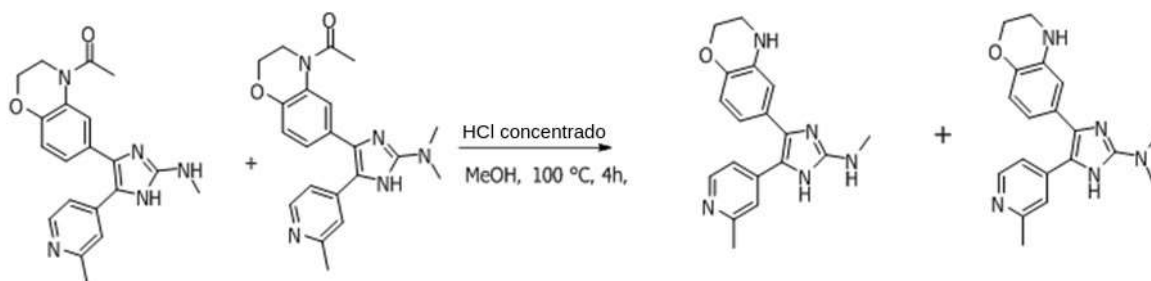
Nome	Ex	Estrutura	Rendimento	Dados espectrais 1H NMR e LCMS
1-(6-(5-(2-metilpiridin-4-il)-2-((p-toliltio)metil)amino)-2,3-imidazol-4-il)-2,3-diidro-4H-benzo [b][1,4] oxazin-4-il) etan-1-ona & 1-(6-(2-(bis((p-toliltio)metil)amino)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2,3-diidro-4H-benzo [b][1,4] oxazin-4-il) etan-1-ona	76 e 77	 + 	Mistura bruta ~1:1	MS (ESI-) para CHNOS m/z 362, 17 [M-H] +; MS (ESI+) para CHNOS m/z 378, 20 [M+H] +

Rota sintética 6

4-(3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il)-N-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina e

4-(3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il)-N,N-dimetil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina

(Exemplo 78 e Exemplo 79)



[215] A uma solução de 1-(6-(2-(metilamino)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) etan-1-ona e 1-(6-(2-(dimetilamino)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) etan-1-ona (500 mg, 1,34 mmol) em MeOH (15 mL) foi adicionado HCl concentrado (5,0 mL) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada a 100 °C por 4 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi permitida resfriar para a temperatura ambiente, neutralizada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e extraída com 10 % de MeOH em DCM (3 X 10 mL). Os orgânicos foram lavados com salmoura (20 mL), secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando gel de sílica (100 - 200 mesh), eluindo com 0 - 10 % de MeOH em DCM seguido por trituração com Et₂O e secagem sobre vácuo para fornecer 4-(3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il)-N-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina e 4-(3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il)-

N,N-dimetil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina.

4-(3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il)-N-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina

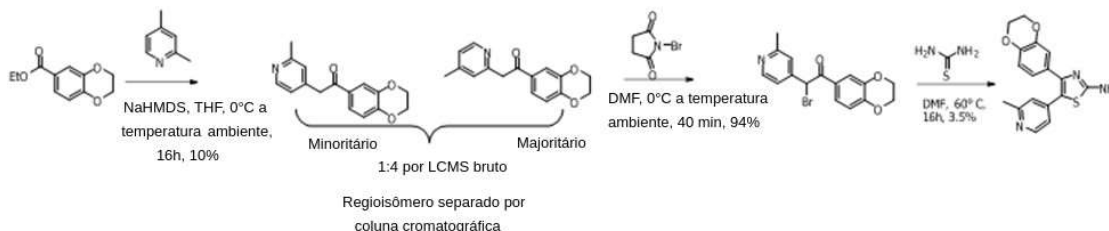
[216] Sólido amarelo. Rendimento: 40 mg (15 %). MS (ESI+) para CHNOS m/z 322,06 [M+H]⁺; pureza da LC 92,8 % (Tempo de retenção - 3,81 min); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,44 (bs, 1H), 8,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,14 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,59 - 6,72 (m, 2H), 6,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,97 (bs, 1H), 5,86 (bs, 1H), 4,14 (bs, 2H), 3,26 (bs, 2H), 2,80 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H).

4-(3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il)-N,N-dimetil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina

[217] Sólido amarelo. Rendimento: 30 mg (17 %). MS (ESI+) para CHNOS m/z 336,06 [M+H]⁺; pureza da LC 96,2 % (Tempo de retenção - 4,14 min); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,19 (bs, 1H), 8,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,59 - 6,74 (m, 2H), 6,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,85 (bs, 1H), 4,14 (bs, 2H), 3,26 (bs, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,37 (s, 3H).

Rota sintética 7

4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)tiazol-2-amina (Exemplo 80)



1-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-(4-metilpiridin-2-il) etan-1-ona

[218] A uma solução de 2,4-dimetilpiridina (1,7 g, 15,85 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado NaHMDS (1M em

THF, 36 mL, 36,2 mmol) em temperatura ambiente lentamente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 1 h e etil 2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxina-6-carboxilato (3 g, 14,41 mmol) foi adicionado à mesma lentamente em temperatura ambiente. A mistura reacional foi ainda agitada em temperatura ambiente por 2 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi derramada em NH₄Cl aquoso (50 mL) e extraída com EtOAc (3 X 50 mL). Os orgânicos foram secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O LCMS bruto mostrou a formação de dois regioisômeros como minoritário e majoritário em uma proporção de 1:4. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando gel de sílica (100 - 200 mesh), eluindo com 0 - 50 % de EtOAc em hexano para isolar ambos os regioisômeros.

1-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-(2-metil piridin-4-il) etan-1-ona

[219]Sólido amarelo. 400 mg (18 %); MS (ESI+) para CHNOS m/z 270,20 [M]⁺; pureza da LC 81,6 %; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,34 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,27 - 4,35 (m, 6 H), 2,42 (s, 3H). A estrutura exata foi ainda estabelecida pelo experimento nOe.

1-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-(4-metilpiridin-2-il) etan-1-ona

[220]Sólido amarelo. Rendimento: 1,4 g (63 %). MS (ESI+) para CHNOS m/z 270,20 [M]⁺

2-bromo-1-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il) etan-1-ona

[221] A uma solução de 1-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il) etan-1-ona (400 mg, 51,5 mmol) em DMF (20 mL) foi adicionado NBS (278 mg, 1,56 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 40 min. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi diluída com água (20 mL) e extraída com DCM (3 X 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi triturado com dietil éter para fornecer 2-bromo-1-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il) etan-1-ona como um sólido amarelo. Rendimento: 605 mg (95 %); (MS (ESI+) para CHNOS m/z 347,98 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il) tiazol-2-amina

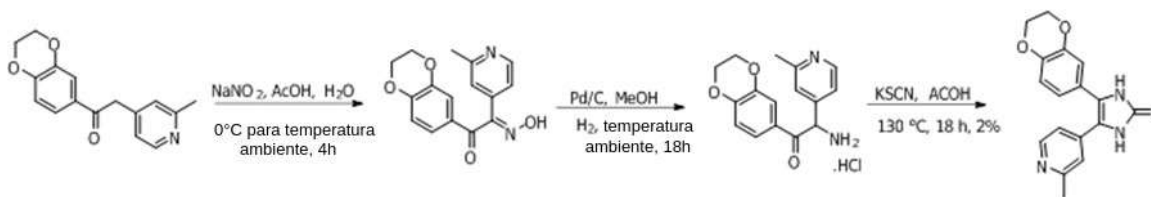
[222] A uma solução de 2-bromo-1-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il) etan-1-ona (500 mg, 1,44 mmol) em DMF (20 mL) foi adicionado tioureia (131 mg, 1,72 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada a 60 °C por 16 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi diluída com água (20 mL) e extraída com DCM (3 X 20 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (50 mL), secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando gel de sílica (100 - 200 mesh), eluindo com 0 - 50 % de EtOAc em hexano para fornecer 4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il) tiazol-2-amina como um sólido amarelo. Rendimento: 16 mg (3,5 %); CHNOS m/z 325,93

[M+H]⁺; pureza da LC 89,8 %; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,24 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,88 (bs, 2H), 6,76 – 6,84 (m, 2H), 4,22 – 4,24 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). A estrutura exata foi confirmada pelo experimento nOe.

Rota sintética 8

4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-diidro-2H-imidazol-2-tiona

(Exemplo 81)



(E)-3-(dimetilamino)-1-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-2-(piridin -3-il)prop-2-en-1-ona

[223]A uma solução de 1-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin -6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il) etan-1-ona (2 g, 7,4 mmol) em ácido acético glacial (15 mL) foi adicionado uma solução de NaNO₂ (1,6 g, 22,2 mmol) em H₂O (15 mL) gota a gota a 0 °C. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 4 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi diluída com água (25 mL), extraída com EtOAc (3 X 25 mL). Os orgânicos foram secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando gel de sílica (100 – 200 mesh), eluindo com hexano a 40 % de EtOAc em hexano para fornecer (E)-1-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-(hidroxiimino) -2-(2-metilpiridin-4-il) etan-1-ona como um sólido amarelo. Rendimento: 560 mg (60 % por LCMS). MS (ESI⁺) para CHNOS

m/z 299,05 [M+H]⁺. O composto foi usado na etapa seguinte em purificação.

2-amino-1-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il) etan-1-ona.HCl

[224] A uma solução de (*E*)-1-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-(hidroxiimino)-2-(2-metilpiridin-4-il) etan-1-ona (225 mg, 0,76 mmol) em IPA (100 mL) foram adicionados 6N HCl em IPA (3 mL), Pd / C (200 mg) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente sob pressão de balão de H₂ por 18 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi filtrada através de leito de celite. O leito de celite foi ainda lavado com IPA (25 mL) e concentrado sob pressão reduzida para fornecer 2-amino-1-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il) etan-1-ona.HCl como um sólido amarelo. Rendimento: 300 mg (bruto). MS (ESI⁺) para CHNOS m/z 285,0 [M+H]⁺.

4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-diidro-2H-imidazol-2-tiona

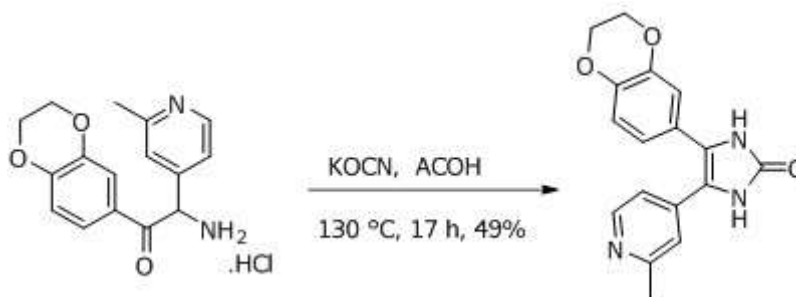
[225] A uma solução de 2-amino-1-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il) etan-1-ona HCl (300 mg, 1,06 mmol) em ácido acético glacial (5 mL) foi adicionado tiocianato de potássio (308 mg, 3,16 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada a 130 °C por 18 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi diluída com água (25 mL) e extraída com EtOAc (3 X 25 mL). Os orgânicos foram secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por HPLC preparatório para fornecer 4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin -6-il)-5-(2-metilpiridin-

4-il)-1,3-diidro-2H-imidazol-2-tiona como um sólido bege.
 Rendimento: 8 mg (2 %), ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12,56 (bs, 2H), 8,33 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,26 (s, 1H), 7,06 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 6,80 - 6,92 (m, 3 H), 4,27 (bs, 4 H), 2,39 (s, 3H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 325,93 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Rota sintética 9

4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metil piridin-4-il)-1,3-diidro-2H-imidazol-2-ona

(Exemplo 82)

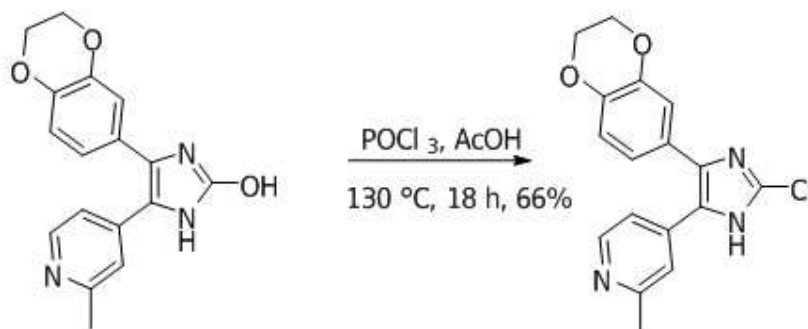


[226] A uma solução de 2-amino-1-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il) etan-1-ona.HCl (600 mg, 37 % por LCMS, 2,11 mmol) em ácido acético glacial (5 mL) foi adicionado cianeto de potássio (514 mg, 6,33 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada a 130°C por 17 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi diluída com água (25 mL) e extraída com EtOAC (3 X 25 mL). Os orgânicos foram secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando gel de sílica (100 - 200 mesh), eluindo com 0 - 5 % de MeOH em DCM para fornecer 4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metil piridin-4-il)-1,3-diidro-2H-imidazol-2-ona como um sólido amarelo. Rendimento: 120 mg (49 %). MS (ESI+) para CHNOS m/z 309,96 $[\text{M} + 1]^+$; pureza da LC 98,9 %; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,56 (bs, 2H),

8,26 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,01 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,79 – 7,01 (m, 3H), 4,26 (s, 4H), 2,36 (s, 3H).

Rota sintética 10

4-(2-cloro-4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-metilpiridina (Exemplo 83)

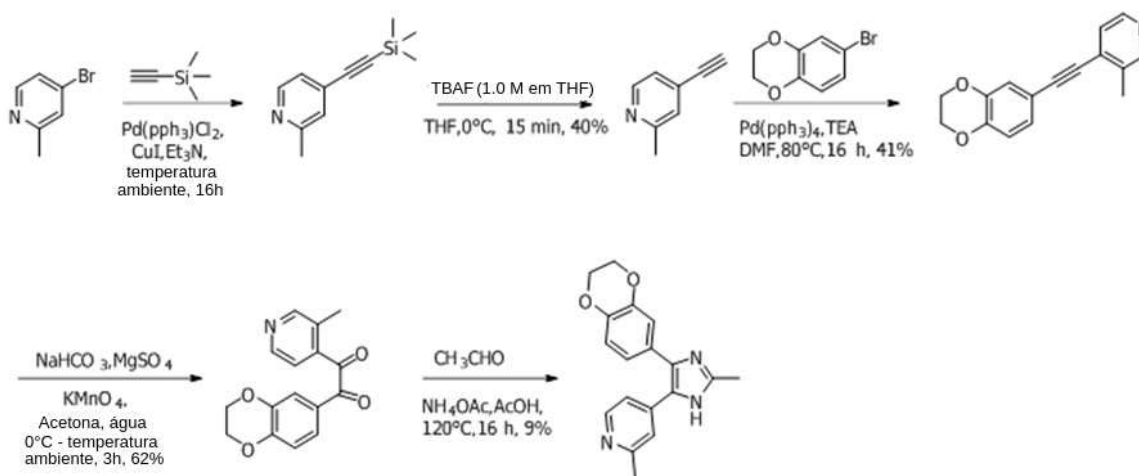


[227] Uma solução de 4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-ol (300 mg, 0,970 mmol) em POCl₃ (5,0 mL) foi agitada a 130 °C por 18 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi basificado para o pH 8 usando solução aquosa saturada de NaHCO₃ (20 mL) e extraída com EtOAC (3 X 20 mL). Os orgânicos foram lavados com salmoura (50 mL), secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando gel de sílica (100 – 200 mesh), eluindo com 0 – 10 % de MeOH em DCM para fornecer 4-(2-cloro-4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-metil piridina como um sólido bege. Rendimento: 210 mg (66 %). MS (ESI+) para CHNOS m/z 328,13 [M+H]⁺; pureza da LC 99,2 % (Tempo de retenção – 4,77 min); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ a 353,2 K): δ 12,98 (bs, 1H), 8,30 (bs, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 6,83 – 6,98 (m, 3H), 4,28 (s, 4H), 2,41 (s, 3H).

Rota sintética 11

4-(4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-metil-1H-imidazol-5-il)-2-metilpiridina

(Exemplo 84)



2-metil-4-((trimetilsilil)etnil)piridina

[228] A uma solução de 4-bromo-2-metilpiridina (5 g, 29,2 mmol) em trimetilamina (41 mL, 29,2 mmol) foram adicionados TMS-acetileno (6,2 mL, 43,8 mmol) e Pd(PPh₃)Cl₂ sob atmosfera de N₂ em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 16 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi passada através de um leito de celite o qual foi lavado com EtOAc (150 mL). O filtrado foi lavado com água gelada (2 x 200 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (100 mL), secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 2-metil-4-((trimetilsilil)etnil)piridina como um líquido preto. Rendimento: 6,01 g (bruto); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 190,11 [M+H]⁺. O produto bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

4-etnil-2-metilpiridina

[229] A uma solução bruta de 2-metil-4-((trimetilsilil)

etinil)piridina (6,0 g, 31,7 mmol) em THF (50 mL) foi adicionado TBAF (1M em THF, 35 mL, 34,4 mmol) a 0 °C lentamente. A mistura reacional foi agitada a 0 °C por 15 min. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi extinta com solução de salmoura (50 mL) e extraída com EtOAc (3 x 50 mL). A camada orgânica foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando gel de sílica (100 - 200 mesh), eluindo com 10 % de EtOAc em hexano. O solvente foi removido a 35 °C sob pressão reduzida para fornecer 4-etinil-2-metilpiridina como um semissólido amarelo. Rendimento: 1,51 g (40 %); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 117,98 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 2,46 (s, 3H).

4-((2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)etinil)-3-metil piridina

[230] A uma solução de 4-etinil-2-metilpiridina (1 g, 8,5 mmol) em DMF foram adicionados 6-bromo-2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxina (1,82 g, 8,5 mmol) e trietilamina (7,2 mL, 51,2 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi purgada com gás N₂ por 10 min e Pd(PPh₃)₄ foi adicionado à mesma. A mistura reacional foi novamente purgada com gás N₂ por 5 min. O frasco reacional foi selado e agitado a 80 °C por 16 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi diluída com água gelada (50 mL) e extraída com EtOAc (3 X 25 mL). A camada orgânica foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando gel de sílica (100 - 200 mesh), eluindo

com 22 % de EtOAc em hexano para fornecer 4-((2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)etinil)-3-metilpiridina como um sólido amarelo. Rendimento: 880 mg (41 %); MS (ESI+) para CHNOS m/z 252,09 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,45 (d, J = 4,9Hz, 1H), 7,23 - 7,53 (m, 2H), 7,05 - 7,10 (m, 2H), 6,92 d, J = 8,2Hz, 1H), 4,28 (bs, 4H), 2,47 (s, 3H).

1-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-(3-metil piridin-4-il)etano-1,2-diona

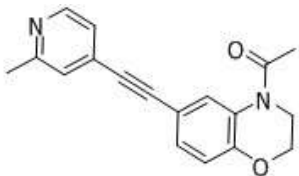
[231]A uma solução de 4-((2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)etinil)-3-metilpiridina (870 mg, 3,5 mmol) em mistura de acetona e água (1:1, 20 mL) foram adicionados NaHCO₃ (174 mg, 2,07 mmol) e MgSO₄·7H₂O (1,34 g, 5,19 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi resfriada para 0 °C e KMnO₄ foi adicionado de porção em porção. A mistura reacional foi agitada a 0°C por 3 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi extinta com solução aquosa saturada de bissulfito de sódio (25 mL) e extraída com EtOAc (3 X 25 mL). A camada orgânica foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 1-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-(3-metil piridin-4-il) etano-1,2-diona como um sólido amarelo. Rendimento: 610 mg (62 %); MS (ESI+) para CHNOS m/z 284,14 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,72 - 8,79 (m, 1H), 7,54 - 7,69 (m, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,07 (d, J = 8,8Hz, 1H), 4,38 (bs, 2H), 4,27 (bs, 2H), 2,57 (s, 3H).

4-(4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-metil-1H-imidazol-5-il)-2-metilpiridina

[232]A uma solução de 1-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-(3-metilpiridin-4-il)etano-1,2-diona (300

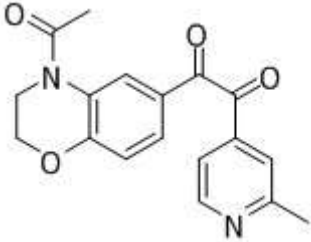
mg, 1,06 mmol) em ácido acético (5mL) foram adicionados acetato de amônio (816 mg, 10,6 mmol) e acetaldeído (55 mg, 1,27 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada a 120°C por 16h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi permitida resfriar para a temperatura ambiente, diluída com água gelada (25 mL), neutralizada para o pH 5 - 6 com solução de amônia aquosa e extraída com EtOAc (2 x 25 mL). A camada orgânica foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por HPLC preparatório para fornecer 4-(4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-metil-1H-imidazol-5-il)-2-metilpiridina como um sólido bege. Rendimento: 30 mg (9 %); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 308,02 [M+H]⁺; pureza da LC 99,8 %; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + *d*-TFA): δ 8,77 (d, *J* = 6,4Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (dd *J* = 1,5, 6,4Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,8Hz, 1H), 6,96 - 7,04 (m, 2H), 4,28 - 4,34 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

O intermediário a seguir foi preparado de maneira similar ao 4-((2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)etinil)-3-metilpiridina.

Nome	Int	Estrutura	Rendimento	Dados espectrais ¹ H NMR e LCMS
1-(6-((2-metilpiridin-4-il)etinil)-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) etan-1-ona	135		59 %	MS (ESI+) para CHNOS <i>m/z</i> 293,11 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8,46 (d, <i>J</i> =

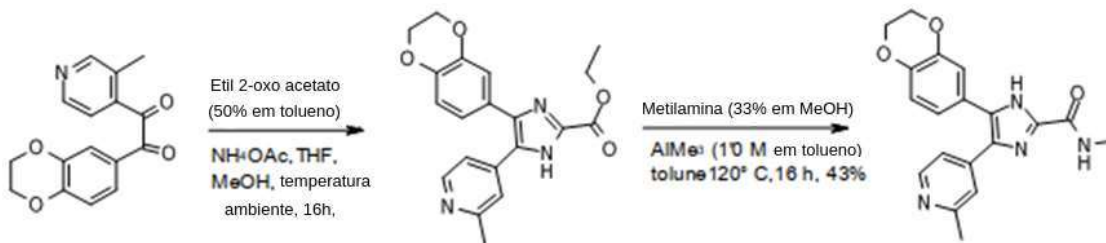
				5,1 Hz 1H), 7,95 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 - 7,31 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz 1H), 4,30 - 4,38 (m, 2H), 3,85 - 3,90 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,72 (s, 3H)
--	--	--	--	--

O intermediário a seguir foi preparado de maneira similar ao 1-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-(3-metilpiridin-4-il)etano-1,2-diona.

Nome	Int	Estrutura	Rendimento	Dados espectrais 1H NMR e LCMS
1-(4-acetil-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il) etano-1,2-diona	136		Bruto	MS(ESI+) para CHNOS m/z 325,12 [M+H] ⁺

Rota sintética 12

5-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-N-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxamida
(Exemplo 85)



Etil 4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato

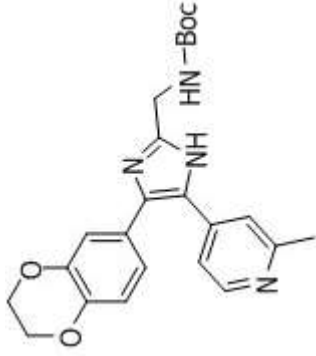
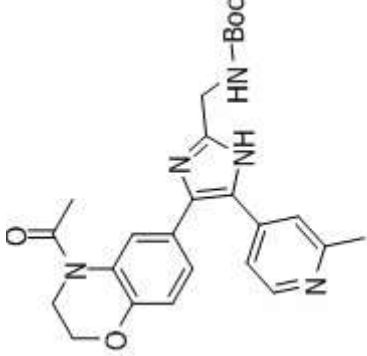
[233]A uma solução de 1-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin -6-il)-2-(3-metilpiridin-4-il)etano-1,2-diona (500 mg, 1,76 mmol) em THF (5 mL) foram adicionados NH₄OAc (1,36 g, 17,6 mmol), MeOH (2 mL) e etil 2-oxoacetato (50 % em tolueno, 0,54 mL, 2,64 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 16 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi diluída com EtOAc (25 mL) e lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (25 mL). A camada orgânica foi secada (Na₂SO₄), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O LCMS bruto mostrou uma conversão de ~12 % para o composto desejado. O resíduo bruto foi purificado por HPLC preparatório para fornecer etil 4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato como um sólido bege. MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 366,04 [M+H]⁺; pureza da LC 99,7 %; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + *d*-TFA): δ 8,53 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 5,4Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 4,34 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,27 (bs, 4H), 2,64 (s, 3H), 1,32 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

5-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-N-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxamida

[234]A uma solução de etil 4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato (180 mg, 60 % por LCMS, 0,49 mmol) em tolueno (3 mL) foram adicionados metilamina (33 % em MeOH, 0,1 mL, 0,98 mmol) e trimetilalumínio (2 M em tolueno, 0,74 mL, 1,47 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi

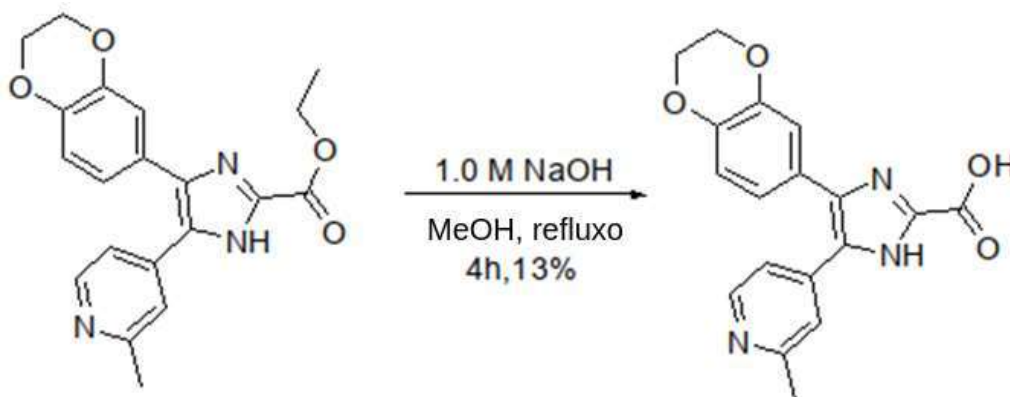
agitada a 120 °C por 16 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi permitida resfriar para a temperatura ambiente e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando gel de sílica (100 - 200 mesh), eluindo com 3 - 5 % de MeOH em DCM para fornecer um sólido amarelo. O sólido amarelo foi ainda triturado com Et₂O (5 mL) para fornecer 5-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il) -N-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxamida como um sólido branco. Rendimento: 45 mg (43 %); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 351,00 [M+H]⁺; pureza da LC 99,7 %; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, + *d*-TFA): δ 8,57 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 5,6Hz, 1H), 6,92 - 7,09 (m, 3H), 4,28 (bs, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

Os intermediários a seguir foram preparados de maneira similar ao etil 4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato.

Nome	Int	Estrutura	Rendimento	Dados espectrais 1H NMR e ICMS
tert-butil ((4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)metil)carbamato	137		Bruto	MS (ESI+) para CHNOS m/z 423,38 [M+H] +
tert-butil ((4-(4-acetil-3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)metil)carbamato	138		Bruto	MS (ESI-) para CHNOS m/z 462,34 [M-H] +

Rota sintética 13

4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metil piridin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato



[235] A uma solução de etil 4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato (160 mg, 0,43 mmol) em MeOH (10 mL) foram adicionados 1M de NaOH (1,3 mL, 1,31 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada a 80 °C por 4 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi permitida resfriar para a temperatura ambiente e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi enriquecido por trituração com Et₂O (5 mL). O produto foi ainda purificado por purificação por HPLC preparatório para fornecer 4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin -6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato como um sólido bege. Rendimento: 20 mg (13 %); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 337,99 [M+H]⁺; pureza da LC 96,6 %; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,27 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,83 - 6,89 (m, 2H), 4,26 (s, 4H), 2,40 (s, 3H).

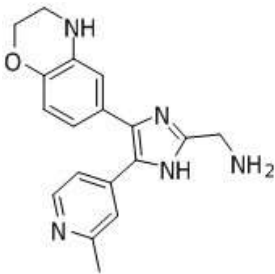
Rota sintética 14

(4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metil piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)metanamina

(Exemplo 87)

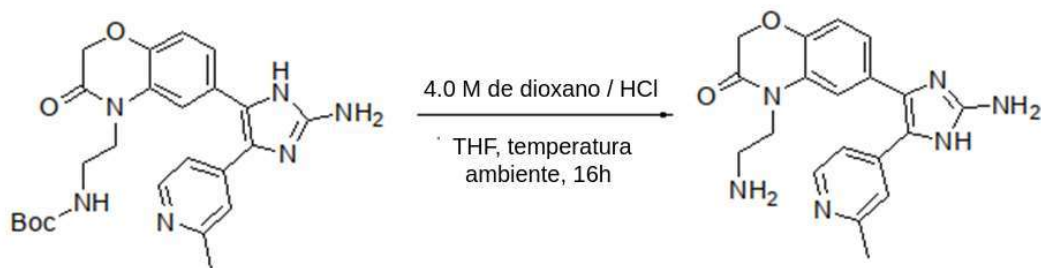
[236] A uma solução de *tert*-butil ((4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il) metil)carbamato (370 mg, 0,87 mmol) em MeOH (5,0 mL) foi adicionado HCl concentrado (2,0 mL) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada a 90 °C por 2 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi neutralizado por solução aquosa saturada de NaHCO₃ (20 mL) e extraído com EtOAc (3 X 20 mL). Os orgânicos foram secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por combiflash, usando coluna de sílica de 12 g, eluindo com 0 - 12 % de MeOH em DCM seguido pela trituração do sólido obtido com Et₂O (5 mL) e secagem sob pressão reduzida para fornecer 4(4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)metanamina como um sólido amarelo. Rendimento: 30 mg (10 %); MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 323,21 [M+H]⁺; pureza da LC 95,2 % (Tempo de retenção - 3,83 min); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + *d*-TFA): δ 8,58 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 6,93 - 7,09 (m, 3H), 4,30 (bs, 4H), 4,16 (s, 2H), 2,63 (s, 3H).

O composto a seguir foi preparado de maneira similar a (4-(2,3-diidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)metanamina.

Nome	Ex	Estrutura	Rendimento	Dados espectrais 1H NMR e LCMS
4(4-(3,4-diidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)metanamina (metiltio) pirimidina	88		32 %	MS (ESI+) para CHNOS m/z 322,20 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 97,0 % (Tempo de retenção - 4,81 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆ + D ₂ O): δ 8,41 (d, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,68 (s, 1H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,16 (bs, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,29 (bs, 2H), 2,59 (s, 3H)

Rota sintética 15

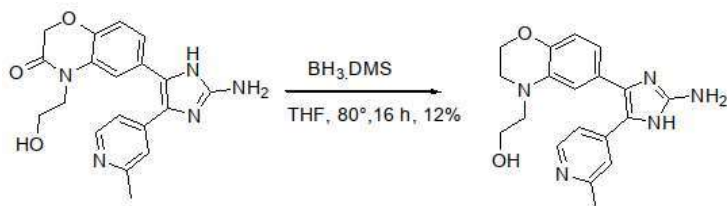
6-(2-Amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-
4-(2-aminoetil)-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3(4H)-ona

(Exemplo 89)

[237] A uma solução de *tert*-butil (2-(6-(2-amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-3-oxo-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il)etil) carbamato (200 mg, 0,43 mmol) em THF (5,0 mL) foi adicionada solução de HCl (1,0 mL, 4,0 M em dioxano) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 16 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e triturada com Et₂O para fornecer 6-(2-amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-4-(2-amino etil)-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3(4H)-ona como um sólido laranja. Rendimento (150 mg, 89 % por LCMS e 1H NMR). MS (ESI+) para CHNOS m/z 365,24 [M+H]⁺; pureza da LC 98,1 % (Tempo de retenção - 4,47 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + *d*-TFA): δ 8,64 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,11 - 7,20 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,15 (bs, 2H), 3,02 (bs, 2H), 2,63 (s, 3H)

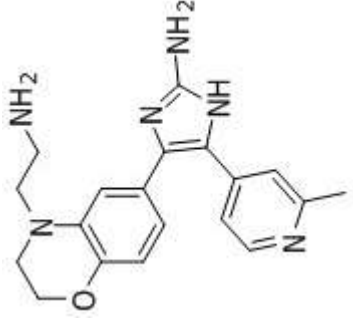
Rota sintética 16

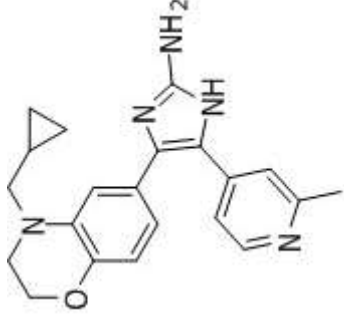
2-(6-(2-Amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) etan-1-ol

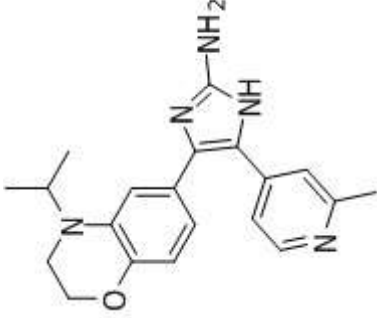
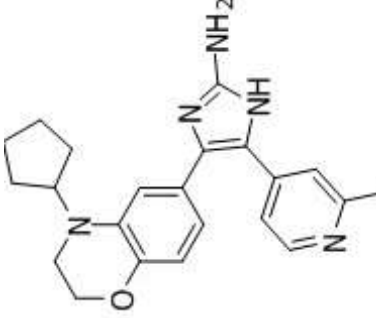
(Exemplo 90)

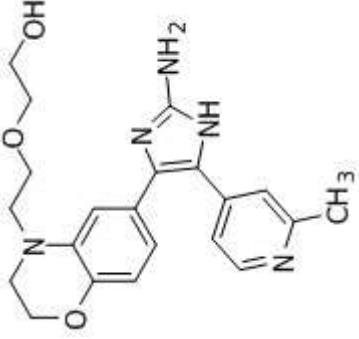
[238] A uma solução de 6-(2-amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-4-(2-hidroxietil)-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3(4H)-ona (247 mg, 0,676 mmol) em THF seco (5,0 mL) foi adicionado BH₃.DMS (0,3 mL, 3,38 mmol) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada a 80 °C por 16 h. A CCF mostrou que a reação foi finalizada. A reação foi permitida resfriar para a temperatura ambiente e lentamente extinta com MeOH (1,0 mL). A mistura resultante foi evaporada sob pressão reduzida, triturada com Et₂O, secada e ainda purificada por HPLC preparatório para fornecer 2-(6-(2-amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) etan-1-ol como um sólido amarelo. 28 mg (12 %). MS (ESI+) para CHNOS m/z 352,22 [M+H]⁺; pureza da LC 97,7 % (Tempo de retenção - 3,67 min); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + *d*-TFA): δ 8,62 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,78-6,83 (m, 2H), 6,62 (dd, *J* = 1,5, 8,0 Hz, 1H), 4,16 - 4,21 (m, 2H), 3,48 - 3,55 (m, 2H), 3,41-3,46 (m, 2H), 3,27 - 3,32 (m, 2H), 2,61 (s, 3H).

Os compostos a seguir foram preparados de maneira similar a
2-(6-(2-amino-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-5-il)-
2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il) etan-1-ol.

Nome	Ex	Estrutura	Rendimento	Dados espectrais 1H NMR e LCMS
4-(4-(2-Aminoetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4] oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	91		8 %	Purificado por HPLC preparatório MS (ESI+) para CHNOS m/z 351,21 [M+H]⁺; pureza da LC 99,3 % (Tempo de retenção - 4,65 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + d-TFA): δ 8,62 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 1,4, 8,1 Hz, 1H), 4,28 (bs, 2H), 3,43 - 3,51 (m, 2H), 3,39 (bs, 2H), 2,97 - 3,02 (m, 2H), 2,62 (s, 3H)

4-(4-(ciclopropilmetil)-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	92 	11 %	Purificado por HPLC preparatório MS (ESI+) para CHNOS m/z 362,25 [M+H]⁺; pureza da LC 94,1 % (Tempo de retenção - 5,56 min); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,15 (bs, 1H), 8,27 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,15 - 7,69 (m, 2H), 6,58 - 6,88 (m, 3H), 5,47 (bs, 2H), 4,22 (bs, 2H), 3,40 (bs, 2H), 3,06 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 0,94 (bs, 1H), 0,40-0,52 (m, 2H), 0,14-0,22 (m, 2H)
			Purificado por HPLC preparatório MS (ESI+) para CHNOS m/z 350,23 [M+H]⁺; pureza da LC

4-(4-Isopropil-3,4-diidro-2H-benzo [b][1,4] oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	93		8 %	95,5 % (Tempo de retenção - 5,52 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6 + d-TFA): δ 8,53 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,34 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,78 (d, J = 8,13 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 1,4, 8,1 Hz, 1H), 4,19 (bs, 2H), 3,90-4,01 (m, 1H), 3,22 (bs, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,05 (d, J = 6,5 Hz, 6H)
4-(4-ciclopentil-3,4-diidro-2H-benzo [b][1,4] oxazin-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-amina	94		10 %	Purificado por HPLC preparatório MS (ESI+) para CHNOS m/z 376,27 [M+H] ⁺ ; pureza da LC 95,8 % (Tempo de retenção - 5,71 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6 + d-TFA): δ 8,55 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,58 (s,

				1H), 7,34 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,61 – 6,66 (m, 1H), 4,21 (bs, 2H), 3,99–4,05 (m, 1H), 3,24 (bs, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,47 – 1,80 (m, 8H)
2-(2-(6-(2-amino-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2,3-diidro-4H-benzo [b] [1,4] oxazin-4-il)etoxi)etan-1-ol	95		14 %	Purificado por HPLC preparatório MS (ESI+) para CHNOS m/z 396,32 [M+H]⁺; pureza da LC 96,4 % (Tempo de retenção - 4,81 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O): δ 8,27 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,49 (bs, 1H), 7,32 (bs, 1H), 6,61 – 6,79 (m, 2H), 6,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,14 (bs, 2H), 3,31 – 3,52 (m, 10H), 2,46 (s, 3H)

Exemplo A: Suscetibilidade antibacteriana

[239]As Concentrações Inibitórias Mínimas (MICs) versus bactérias planctônicas são determinadas pelo procedimento de micro diluição do caldo de acordo com as diretrizes do Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais (em inglês, Clinical e Laboratory Standards Institute), Métodos para Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana de Diluição para Bactérias que Crescem Aerobiamente; Norma Aprovada - Décima Edição, documento CLSI M07-A10, 2015. O método de diluição do caldo envolve uma diluição em série em duas vezes dos compostos em placas de microtitulação de 96 poços, dando uma faixa de concentração final de 0,39 - 200 μ M e uma concentração final máxima de 2 % de DMSO. As cepas bacterianas testadas incluem *Escherichia coli* K12 (EC), *E. coli* NCTC 13441 (UPEC), *Staphylococcus aureus* ATCC 35556 (SA), *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978 (AB), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 33359 (PA), *Enterobacter cloacae* DSM 30054 (Ecl), *Serratia marcescens* SL1344 (Sm), *Salmonella typhimurium* XNAA5 (St), *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 (KP2), *K. pneumoniae* NCTC 13438 (KP1), *K. pneumoniae* ATCC 700603 (KP3), *Klebsiella pneumoniae* ATCC 51504 (KP4), *K. pneumoniae* H154680676 (KP5), *K. pneumoniae* H154020667 (KP6), *K. pneumoniae* H154640784 (KP7), *K. pneumoniae* H154600588 (KP8), *K. pneumoniae* H154300688 (KP9), *K. pneumoniae* H151440671 (KP10). As cepas são crescidas em caldo Müller-Hinton com cátion ajustado ou em agar Luria Bertoni a 37 °C em atmosfera ambiente. O MIC é determinado como a concentração mais baixa do composto que inibe o crescimento após um período de incubação de 20 - 24 horas. Os resultados estão indicados na Tabela 1. Na Tabela

1, a uma MIC (μM) menor ou igual a 1 é concedida a letra A; uma MIC de 1 a 10 é concedida a letra B; uma MIC de 10 a 100 é concedida a letra C e uma MIC de mais de 100 é concedida a letra D.

Tabela 1: Valores de MIC contra cepas bacterianas Gram-negativa e Gram-positiva incluindo cepas bacterianas de Enterobacteriaceae

Composto	AB	PA	EC	SA	KP1	KP2	KP3	KP4	KP5	KP6	KP7	KP8	KP9	KP10	UPEC	EcI	St	Sm
CIP	A	B	A	B	D	A	A		D	D	C	D	D	C	D	A	A	A
CST	B	B	A	D	B	A	B		D	B	A	B	A	A	A	A	A	D
DOX	A	C	B	A	C	A	C		C	C	C	C	C	B	C	B	B	B
IPM	A	B	A	A	C	B	B		B	B	C	D	D	C	A	B	B	B
TZP	C	B	B	B	D	B	C		C	C	C	D	D	D	C	B	C	B
TOB	B	B	B	B	C	B	D		D	D	B	D	D	B	D	C	B	A
1	D	D	C	D	D	A									C			
2	D	D	B	D	C	A									B			
3	D	D	A	D	B	A	B		B	B	B	B	B	B	A	A	A	B
4	D	D	A	D	C	A									B	B	B	C
5	D	D	B	D	C	A									B			
6	D	D	B	D	C	A									B			
7	D	D	A	C	B	A	B		A	A	B	B	A	A	A	A	A	A
8	D	D	A	D	C	A									A			
9	D	D	A	D	B	A	B		B	A	B	B	B	A	A	A	A	C
10	D	D	D	D	D	B									D			

[illegible]

[illegible]

49	D	D	A	D	B	A	A	A	A	B	B	B	B	B	B		
50	D	D	B	D	C	A									B		
51	D	D	B	D	C	A									B		
52	D	D	A	D	B	A	B	A	A	A	B	B	B	A	A		
53	D	D	B	D	C	A									B		
54	D	D	B	D	C	A									B		
55	D	D	B	D	C	A	B	B	B	B	B	B	B	B	B		
56	D	D	B	D	B	A	B	A	A	B	B	B	B	A	B		
57	D	D	A	D	B	A	B	A	A	B	B	B	B	A	B		
58	D	D	B	D	C	A	C	B	B	C	C	B	B	B	A		
59	D	D	A	D	C	A									A		
60	D	D	B	D	C	A									B		
61	D	D	B	D	B	A									B		
62	D	D	B	D	B	A	B	B	B	B	C	B	B	B	A		
63	D	D	C	D	D	B									C		
64	D	D	B	D	B	A	B	B	B	B	B	B	B	B	A		
65	D	D	A	D	B	A	B	A	A	B	B	A	A	A	B		
66	D	D	B	D	C	A									B		
67	D	D	B	D	C	A									B		

68	D	D	B	D	C	A												B				
69	D	D	B	D	C	A												B				
70	D	D	B	D	C	A												B				
71	D	D	C	D	D	B												C				
72	D	D	D	D	D	B												D				
73	D	D	D	D	D	D												D				
74	D	D	B	D	C	A												B				
75	D	D	C	D	D	B												C				
78	D	D	B	D	C	A												B				
79	D	D	C	D	D	B												B				
80	D	D	D	D	D	B												D				
81	D	D	C	D	D	A												C				
82	D	D	C	D	D	A												C				
83	D	D	B	D	D	A												B				
84	D	D	B	D	C	A	C											B	C	C	B	
85	D	D	D	D	D	B												D				
86	D	D	D	D	D	B												D				
87	D	D	B	D	C	A												B				
88	D	D	B	D	C	A												B				

[illegible]

CIP: ciprofloxacino, CST: colistina, DOX: doxiciclina, IPM: imipenem, TZP: piperacilina / tazobactam, TOB: tobramicina

[240]Então, os compostos testados mostram potência muito boa (A ou B) contra todas as cepas de *Enterobacteriaceae* testadas, incluindo aqueles os quais são resistentes a múltiplos fármacos.

Exemplo B: Viabilidade da célula humana

[241]Os compostos são avaliados para potenciais efeitos citotóxicos não específicos contra a linhagem celular de hepatocarcinoma humano ATCC HB-8065 (HepG2). As células HepG2 são semeadas a 20000 células / poço em placas de microtitulação de 96 poços em meio essencial mínimo (MEM) suplementado com uma concentração final de 10 % de FBS. Após 24 h, são preparadas diluições do composto em MEM suplementado com uma concentração final de 1 % de FBS, e adicionadas às células. Os compostos são testados em diluições seriadas em duas vezes em uma faixa de concentração final de 0,2 - 100 μ M em uma concentração final de DMSO de 1 % volume / volume. A tioridazina é utilizada como controle positivo. As células são incubadas com o composto a 37 °C e 5 % CO₂ por mais 24 h, após este período o reagente CellTiter-Glo (Promega) é adicionado. A luminescência é medida em um leitor de placas Perkin Elmer Envision. Os dados são analisados utilizando uma regressão logística de 4 parâmetros para determinar a concentração do composto que inibe a viabilidade celular em cinquenta por cento (IC₅₀). Os resultados são fornecidos na Tabela 2. Na Tabela 2, a um IC₅₀ (μ M) de menos de 25 é atribuída a letra C; a um IC₅₀ de 25 a 100 é atribuída a letra B; e a um IC₅₀ de mais de 100 é atribuída a letra A.

Tabela 2: valores de IC₅₀ contra a linhagem celular HepG2

Composto	IC ₅₀
----------	------------------

CST	A
1	A
2	A
3	A
4	A
5	A
6	A
7	B
8	A
9	A
10	A
11	A
12	A
13	B
14	A
15	A
16	B
17	A
18	A
19	B
20	B
21	A
23	A
24	A
25	A
26	A
27	A
28	B
29	A

31	A
32	A
33	A
34	A
35	A
36	A
37	A
38	A
39	A
40	A
41	A
42	A
43	A
44	A
45	A
46	A
47	A
48	A
49	A
50	A
51	A
52	A
53	A
54	A
55	A
56	A
57	A
58	A
59	A

60	A
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A
71	A
74	A
75	A
80	A
81	A
83	A
84	A
85	A
86	A
87	A
88	A
89	A
90	A
91	A
92	B
93	B
94	B

CST: colistina

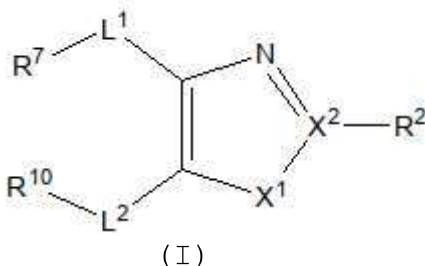
[242]Então, a maioria dos compostos testados não exibiram toxicidade (A) contra a linhagem de células hepáticas humanas tal como demonstrado contra as células HepG2.

Equivalentes

[243]A descrição anterior detalha as modalidades atualmente preferidas da presente invenção. Inúmeras modificações e variações na prática da mesma são esperadas para aqueles com habilidade na técnica após a consideração destas descrições. Essas modificações e variações devem ser incluídas nas reivindicações aqui anexas.

Divulgações numeradas

1. Composto de fórmula geral (I), ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo:



em que

X¹ é selecionado dentre NR¹, O ou S;

X² é selecionado dentre C ou N;

desde que, quando X¹ é S, X² é C e quando X¹ é O, X² é C;

L¹ e L² são grupos ligantes selecionados dentre uma ligação direta ou alquilenos C₁₋₃;

R¹ é selecionado dentre hidrogênio ou alquil C₁₋₄;

R² é selecionado dentre o grupo que consiste em S (sulfinil), O (oxo), NR³R⁴, ciano, metil (-CH₃), etil (-CH₂CH₃), cicloalquil C₃₋₇, alcoxi C₁₋₄, -S alquil C₁₋₄, alquil C₁₋₄ - alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄ -CO₂R³R⁴, -CONR³R⁴, COOH e um heterociclil de 4 a 7 membros, em que o heterociclil de 4 a 7 membros é opcionalmente substituído com um ou mais grupos

alquil C₁₋₆;

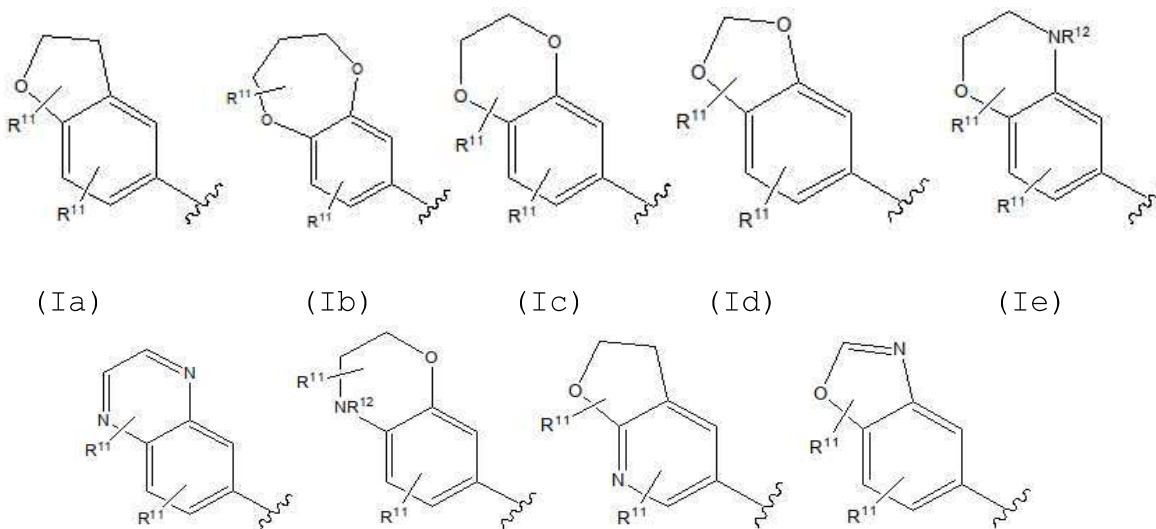
R³ e R⁴ são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio, alquil C₁₋₆, COR⁵, CONR⁵R⁶, CO₂R⁵, alquil C₁₋₄ -NR⁵R⁶;

ou R³ e R⁴, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um grupo amino cíclico de 4 a 7 membros, em que o grupo é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em NR⁵R⁶, alcoxi C₁₋₄ e oxo;

R⁵ e R⁶ são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C₁₋₆;

R⁷ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, heterociclil monocíclico de 4 a 7 membros e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, em que o fenil, os anéis de heterociclil de 4 a 7 membros e de heteroaril de 5 ou 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CONR³R⁴, OR⁸, OCF₃, hidroxil e R⁸;

ou R⁷ é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em qualquer um de (Ia) a (Ii):



(If)

(Ig)

(Ih)

(Ii)

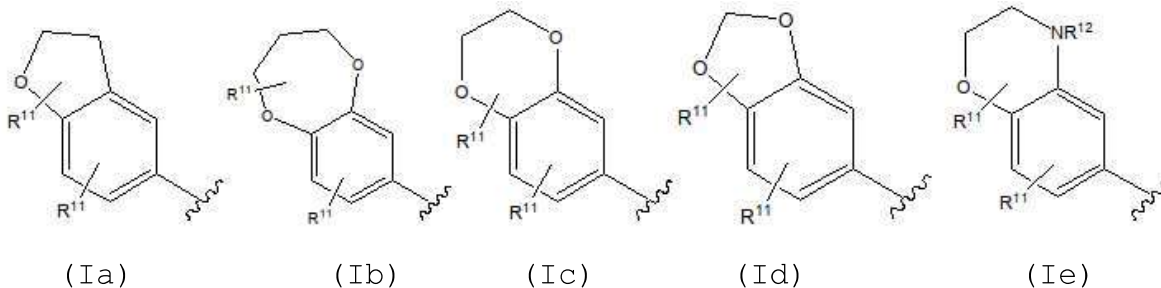
em que R^{11} é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , NR^3R^4 , $COOH$, hidroxil e $CONR^3R^4$ e R^{12} é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, alquil C_{1-4} , COR^5 , $CONR^5R^6$, CO^2R^5 e alquil $C_{1-4} - NR^5R^6$;

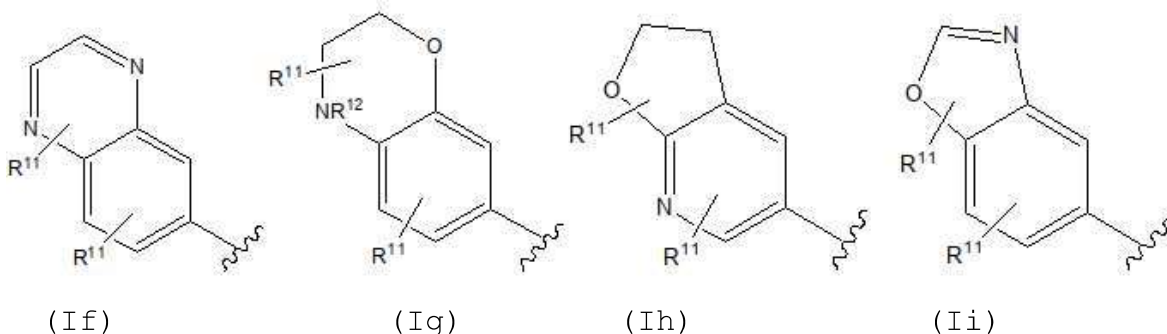
R^8 é selecionado dentre o grupo que consiste em um cicloalquil monocíclico de 3 a 5 membros e CH_2R^9 ;

R^9 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros e cicloalquil monocíclico C_{3-7} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e anel heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, em que o fenil e anéis de heteroaril de 5 ou 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C_{1-4} , NR^3R^4 , OR^8 , hidroxil e R^8 ;

ou R^{10} é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em qualquer um de (Ia) a (Ii):





em que R^{11} é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , NR^3R^4 , $COOH$, hidroxil e $CONR^3R^4$ e R^{12} é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, alquil C_{1-4} , COR^5 , $CONR^5R^6$, CO_2R^5 e alquil C_{1-4} - NR^5R^6 .

2. Composto de fórmula geral (I), ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, de acordo com divulgação numerada 1, em que X^1 é NH ou NMe, preferencialmente NH.

3. Composto de fórmula geral (I), ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, de acordo com divulgação numerada 1, em que X^1 é S.

4. Composto de fórmula geral (I), ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das divulgações numeradas 1 a 3, em que R^2 é selecionado dentre o grupo que consiste em NR^3R^4 , $CONR^3R^4$, e $COOH$; em que R^3 e R^4 são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio, alquil C_{1-6} , COR^5 , $CONR^5R^6$, CO_2R^5 , alquil C_{1-4} - NR^5R^6 ; em que R^5 e R^6 são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C_{1-2} .

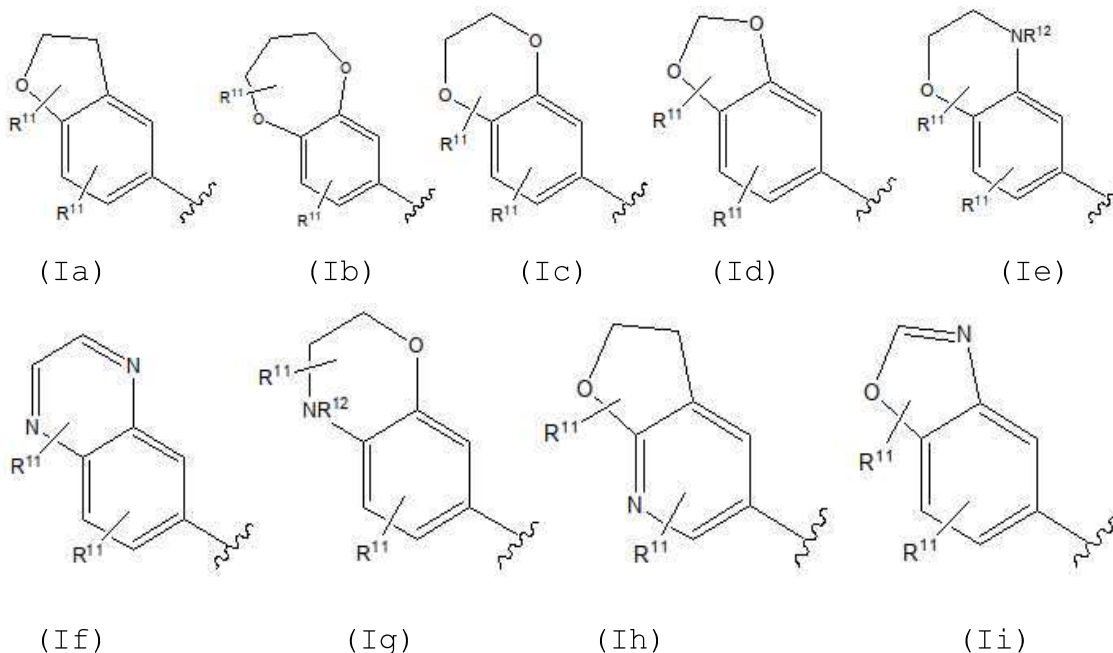
5. Composto de fórmula geral (I), ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, de acordo com divulgação numerada 4, em que em que

R^2 é NH_2 .

6. Composto de fórmula geral (I), ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer divulgação numerada precedente em que L^1 e L^2 são preferencialmente uma ligação direta ou metileno, preferencialmente uma ligação direta.

7. Composto de fórmula geral (I), ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer divulgação numerada precedente, em que R^7 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e piridil, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONR^3R^4$, OR^8 , OCF_3 , e hidroxil;

ou R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em qualquer um de (Ia) a (Ii):



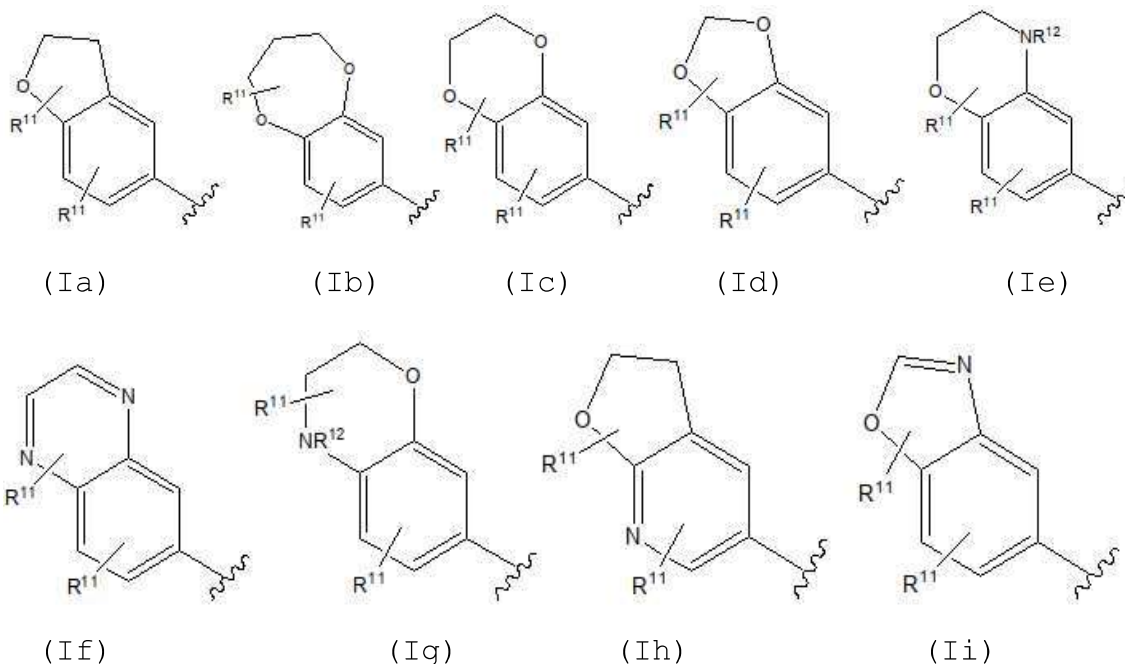
em que R^{11} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halogênio, alquil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , NR^3R^4 , $COOH$, hidroxil e $CONR^3R^4$ e R^{12} é selecionado dentre o grupo que

consiste em hidrogênio, alquil C₁₋₄, COR⁵, CONR⁵R⁶, CO₂R⁵ e alquil C₁₋₄ -NR⁵R⁶;

em que R⁸ é CH₂R⁹, em que R⁹ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes halogênio.

8. Composto de fórmula geral (I), ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer divulgação numerada precedente, em que R¹⁰ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e piridil, cada um dos quais são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, NR³R⁴, OR⁸, hidroxil e R⁸;

ou R¹⁰ é preferencialmente um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em qualquer um de (Ia) a (Ii):

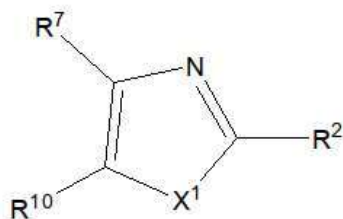


em que R¹¹ é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halogênio, alquil C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, NR³R⁴, COOH, hidroxil e CONR³R⁴ e R¹² é selecionado dentre o grupo que

consiste em hidrogênio, alquil C₁₋₄, COR⁵, CONR⁵R⁶, CO₂R⁵ e alquil C₁₋₄ -NR⁵R⁶.

9. Composto de fórmula geral (I), ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer divulgação numerada precedente, em que quando R⁷ é um sistema bicíclico fundido, R¹⁰ é um sistema monocíclico e quando R⁷ é um sistema monocíclico, R¹⁰ é um sistema bicíclico fundido.

10. Composto de acordo com qualquer divulgação numerada precedente, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo, apresentando a fórmula geral (II):



(II)

em que

X¹ é selecionado dentre NH ou S;

R² é selecionado dentre o grupo que consiste em S (sulfinil), O (oxo), NR³R⁴, ciano, metil, -CONR³R⁴, COOH e heterociclil monocíclico de 4 a 7 membros, em que o heterociclil de 4 a 7 membros é opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquil C₁₋₄;

R³ e R⁴ são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio, alquil C₁₋₃, COR⁵, CONR⁵R⁶, CO₂R⁵, alquil C₁₋₂ -NR⁵R⁶;

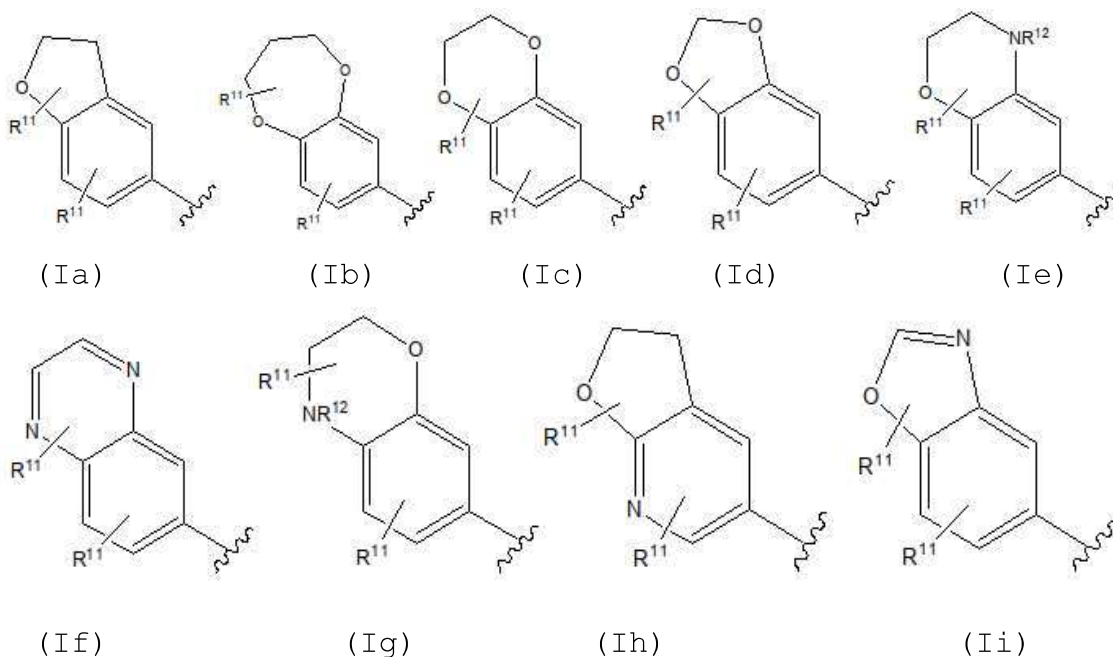
ou R³ e R⁴, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um grupo amina cíclico monocíclico de 4 a 7 membros, em que o grupo é

opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em NR^5R^6 , alcoxi C_{1-2} e oxo;

R^5 e R^6 são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C_{1-4} ;

R^7 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, heterociclílico monocíclico de 5 a 7 membros e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, em que o fenil, heterociclílico de 5 a 7 membros e anéis de heteroaril de 5 ou 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , CONR^3R^4 , OR^8 , OCF_3 , e hidroxil;

ou R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em qualquer um de (Ia) a (Ii):



em que R^{11} e R^{12} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, metil e etil;

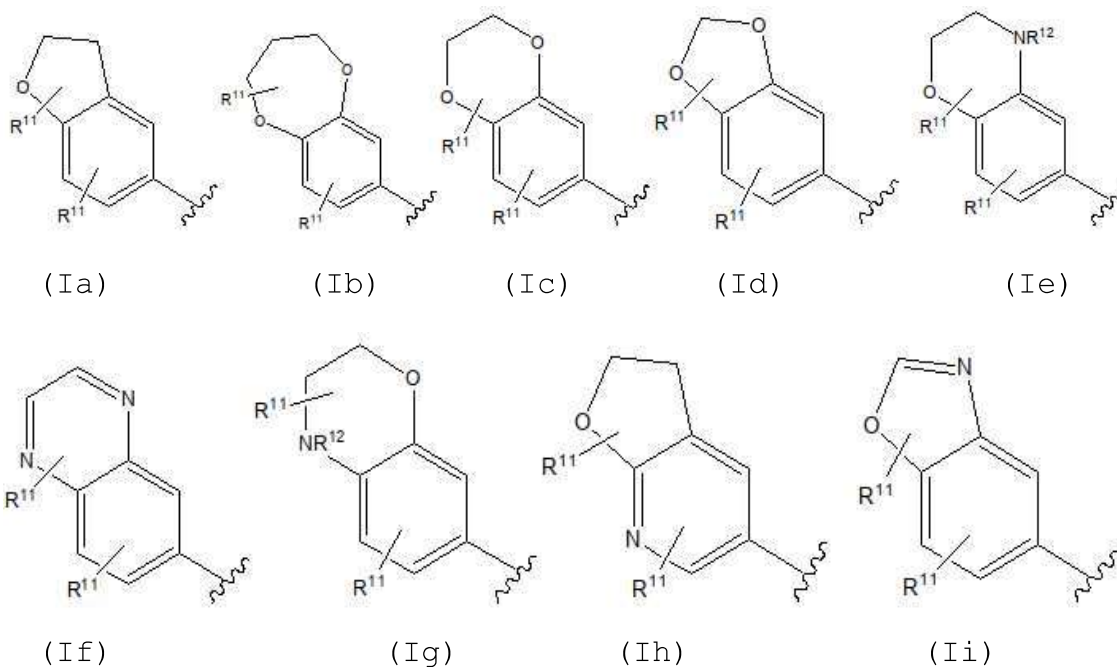
R^8 é selecionado dentre o grupo que consiste em cicloalquil de 4 a 5 membros e CH_2R^9 ;

R^9 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil,

heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros e cicloalquil monocíclico C3-7, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³;

R¹⁰ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e anel heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, em que o fenil e anéis de heteroaril de 5 ou 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₄, O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C₁₋₄, NR³R⁴, OR⁸, hidroxil e R⁸;

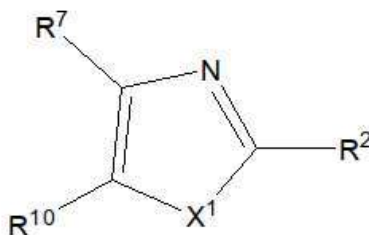
ou R¹⁰ é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em qualquer um de (Ia) a (Ii):



em que cada de R¹¹ e R¹² são hidrogênio.

11. Composto de acordo com qualquer divulgação numerada precedente, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, apresentando a

fórmula geral (III):



(III)

em que

X^1 é selecionado dentre NH ou S;

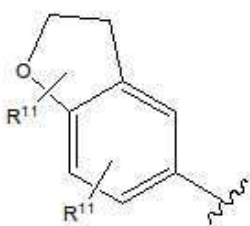
R^2 é selecionado dentre o grupo que consiste em NHR^3 , $COOH$ e $-CONR^3R^4$;

R^3 e R^4 são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio, COR^5 , e $CONR^5R^6$;

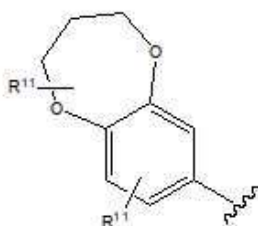
R^5 e R^6 são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C_{1-2} ;

R^7 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, heterociclil monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros e heteroaril monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros, em que o fenil, e os grupos heterociclil de 6 membros e heteroaril de 6 membros são opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH_2 , $NHMe$, alquil C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONR^3R^4$, OCH_2R^9 , OCF_3 , e hidroxil;

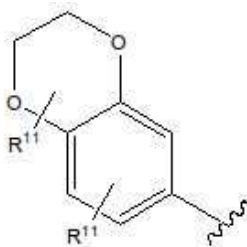
ou R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



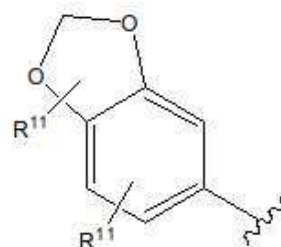
(Ia)



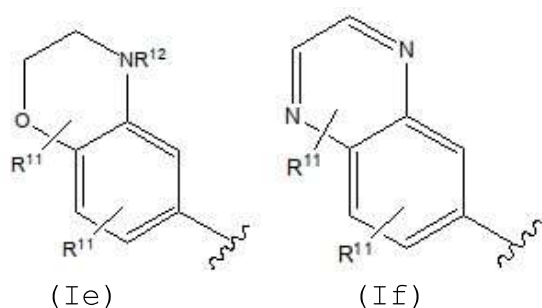
(Ib)



(Ic)



(Id)

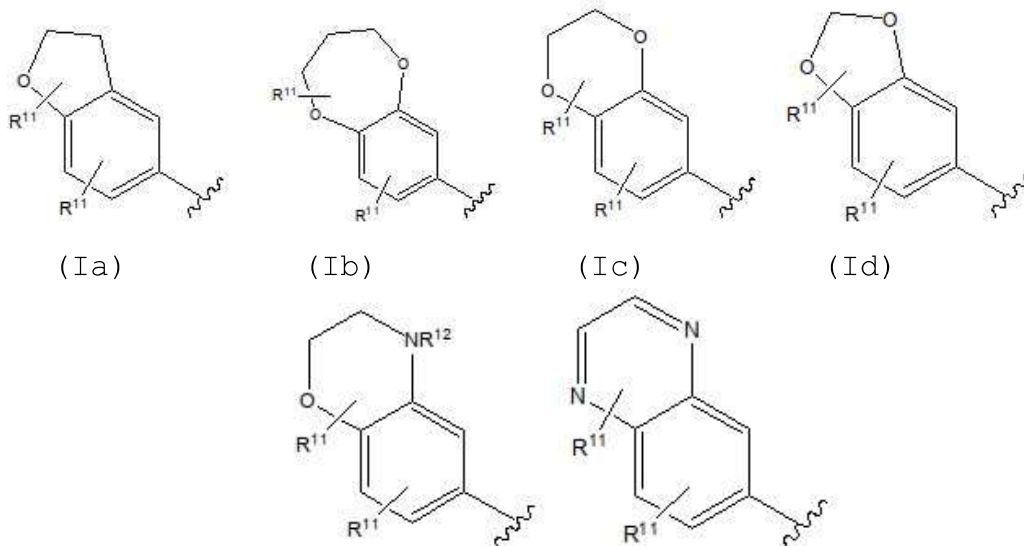


em que cada um de R^{11} e R^{12} são hidrogênio;

R^9 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, metil, NH_2 , $NHMe$, e OH;

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e heteroaril monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros, heterociclil monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros, em que o fenil, e os grupos heteroaril de 6 membros e heterociclil de 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH_2 , $NHMe$, alquil C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2C_3 cicloalquil, OC_3 cicloalquil, OCF_3 e hidroxil;

ou R^{10} é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:

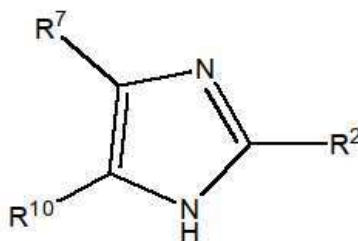


(Ie)

(If)

em que cada um de R^{11} e R^{12} são hidrogênio.

12. Composto de acordo com qualquer divulgação numerada precedente, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, apresentando a fórmula geral (IV):



(IV)

em que

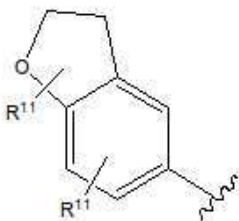
R^2 é selecionado dentre o grupo que consiste em NHR^3 ;

R^3 e R^4 são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio, COR^5 , e $CONR^5R^6$;

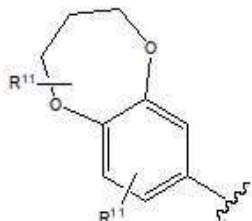
R^5 e R^6 são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C_{1-2} ;

R^7 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, piridil, e pirimidina, em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH_2 , Me, $NHMe$, metoxi, etoxi, $CONH_2$, $CONHMe$, OCH_2R^9 , OCF_3 , e hidroxil;

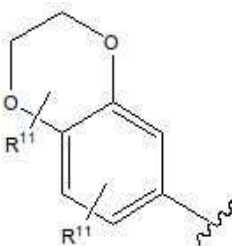
ou R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



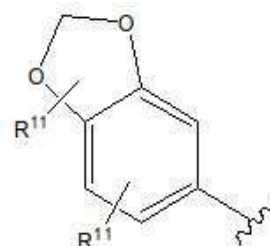
(Ia)



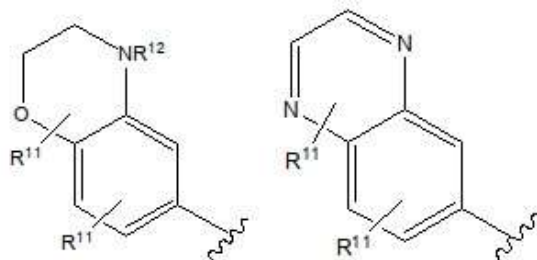
(Ib)



(Ic)



(Id)



(Ie)

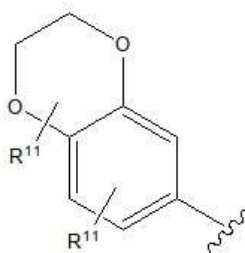
(If)

em que cada um de R^{11} e R^{12} são hidrogênio;

R^9 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, opcionalmente substituído com F, metil, NH_2 e OH;

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, piridil e piridinona, em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH_2 , NHMe, alquil C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, OCH_2 ciclopropil e OC_3 ciclopropil;

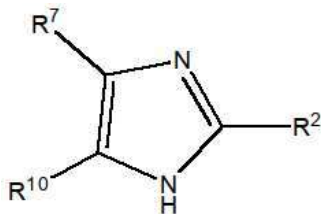
ou R^{10} é um sistema bicíclico fundido:



(If)

em que cada de R^{11} é hidrogênio.

13. Composto de acordo com qualquer divulgação numerada precedente, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, apresentando a fórmula geral (V):



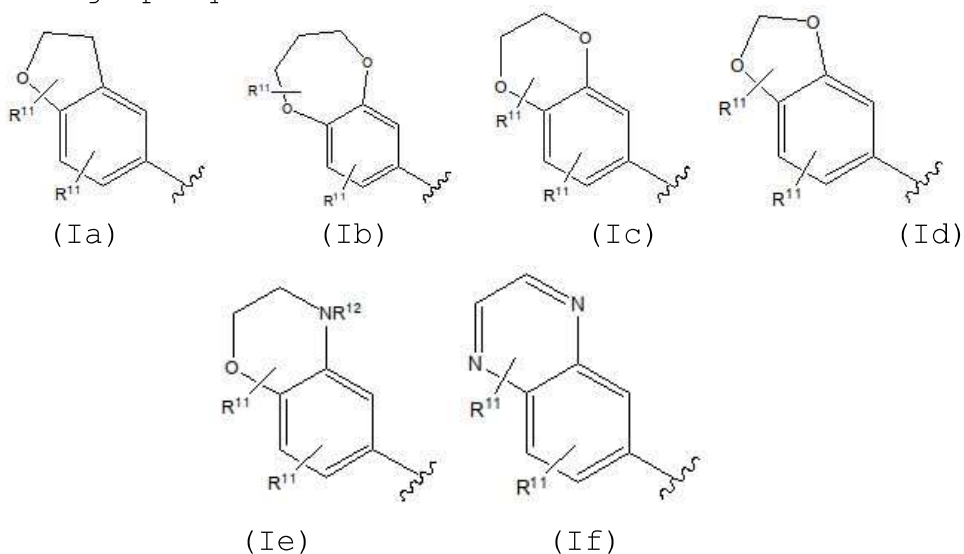
(V)

em que

R^2 é selecionado dentre o grupo que consiste em NH_2 ;

R^7 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e piridil, em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH_2 , Me, NHMe, metoxi, $CONH_2$, OCH_2 fluorofenil e hidroxil;

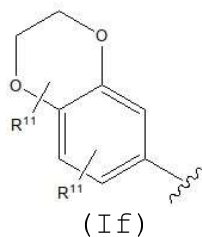
ou R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



em que cada um de R^{11} e R^{12} são hidrogênio;

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e piridil, em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH_2 , metil, metoxi $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2 ciclopropil e OC_3 ciclopropil;

ou R^{10} é um sistema bicíclico fundido:



em que cada um de R¹¹ é hidrogênio.

14. Composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer divulgação numerada precedente, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um carreador farmaceuticamente aceitável.

15. Composto ou composição farmacêutica de acordo com qualquer divulgação numerada precedente, para uso na terapia ou profilaxia.

16. Um composto ou composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das divulgações numeradas 1 a 14, para uso em um método de tratamento de uma infecção com, ou doenças causadas por, uma bactéria.

17. Composto ou composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das divulgações numeradas 1 a 14, para a fabricação de um medicamento para uso no tratamento de uma infecção com, ou doenças causadas por, uma bactéria.

18. Composto ou composição farmacêutica de acordo com divulgação numerada 16 ou 17, em que a bactéria é bactéria Gram-negativa ou Gram-positiva.

19. Composto ou composição farmacêutica de acordo com a divulgação numerada 18, em que a bactéria é uma bactéria Gram-negativa, preferencialmente *Enterobacteriaceae*.

20. Método de tratamento de uma infecção com, ou doenças causadas por, uma bactéria em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao referido indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto ou composição de acordo com qualquer uma das divulgações numeradas 1 a 14.

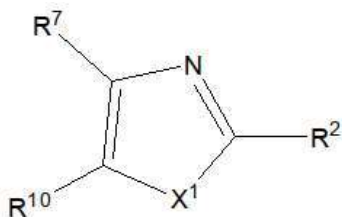
21. Método de acordo com a divulgação numerada 20, em

que a bactéria é uma bactéria Gram-negativa ou Gram-positiva.

22. Método de acordo com a divulgação numerada 21, em que a bactéria é uma bactéria Gram-negativa, preferencialmente *Enterobacteriaceae*.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** por ter a fórmula geral (II) ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo:



(II)

em que

X¹ é selecionado dentre NR¹ ou S;

R¹ é selecionado dentre hidrogênio ou alquil C₁₋₂;

R² é selecionado dentre o grupo que consiste em S (sulfinil), O (oxo), NR³R⁴, ciano, -CH₂NR⁵R⁶, metil (-CH₃), halogênio, hidroxil, -CONR³R⁴, COOH e heterociclil monocíclico de 4 a 7 membros, em que o heterociclil de 4 a 7 membros é opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquil C₁₋₄;

R³ e R⁴ são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio, alquil C₁₋₃, COR⁵, CONR⁵R⁶, CO₂R⁵, alquil C₁₋₂ -NR⁵R⁶;

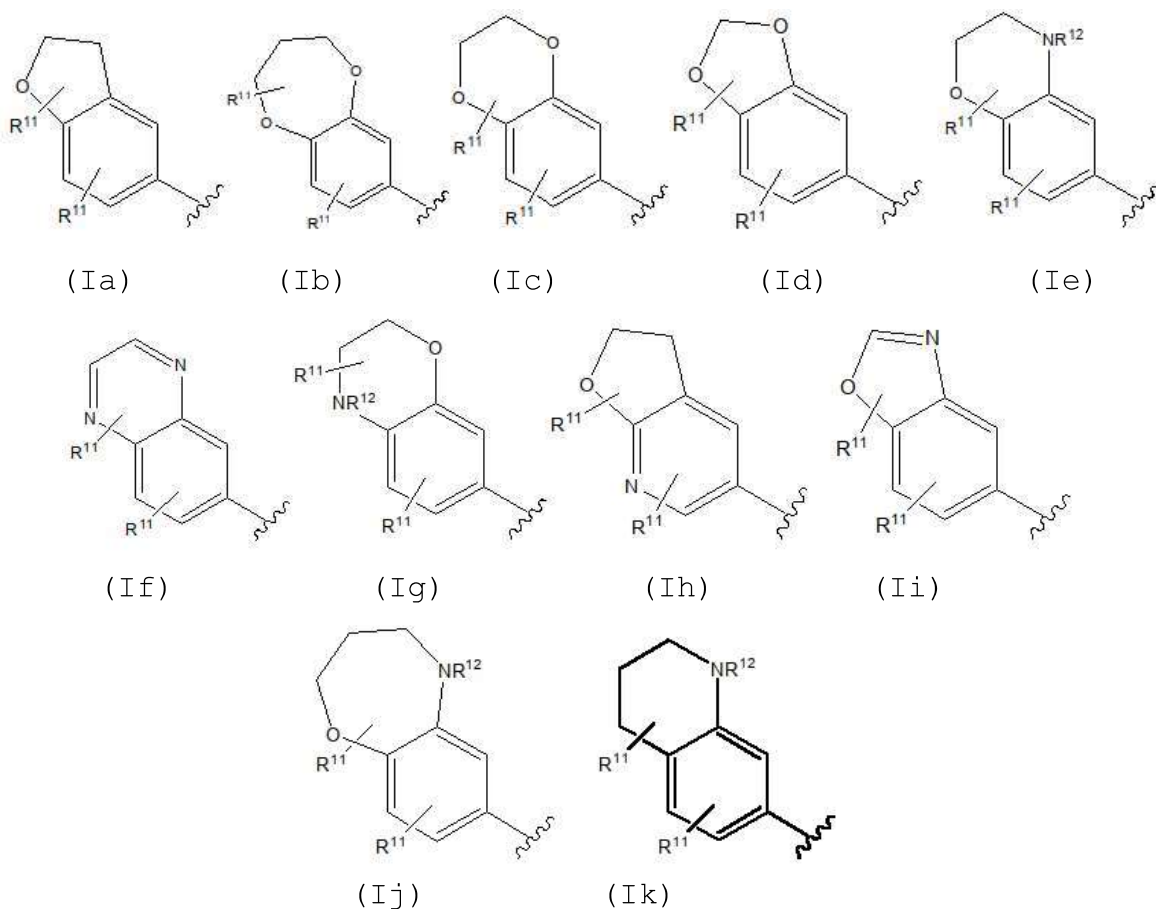
ou R³ e R⁴, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um grupo amina cíclico monocíclico de 4 a 7 membros, em que o grupo é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em NR⁵R⁶, alcoxi C₁₋₂ e oxo;

R⁵ e R⁶ são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C₁₋₄;

R⁷ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil,

heterociclil monocíclico de 5 a 7 membros e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, em que o fenil, o heterociclil de 5 a 7 membros e o heteroaril de 5 ou 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, NR³R⁴, CONR³R⁴, OR⁸, OCF₃, alcoxi C₁₋₂ -CN e hidroxil;

ou R⁷ é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em qualquer um de (Ia) a (Ik):



em que cada R¹¹ é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halogênio, O (oxo), e alquil C₁₋₄; e R¹² é selecionado dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, heterociclil C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ - cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio

quaternário ($\text{NR}^{16}_4^+$);

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} -hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} , e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

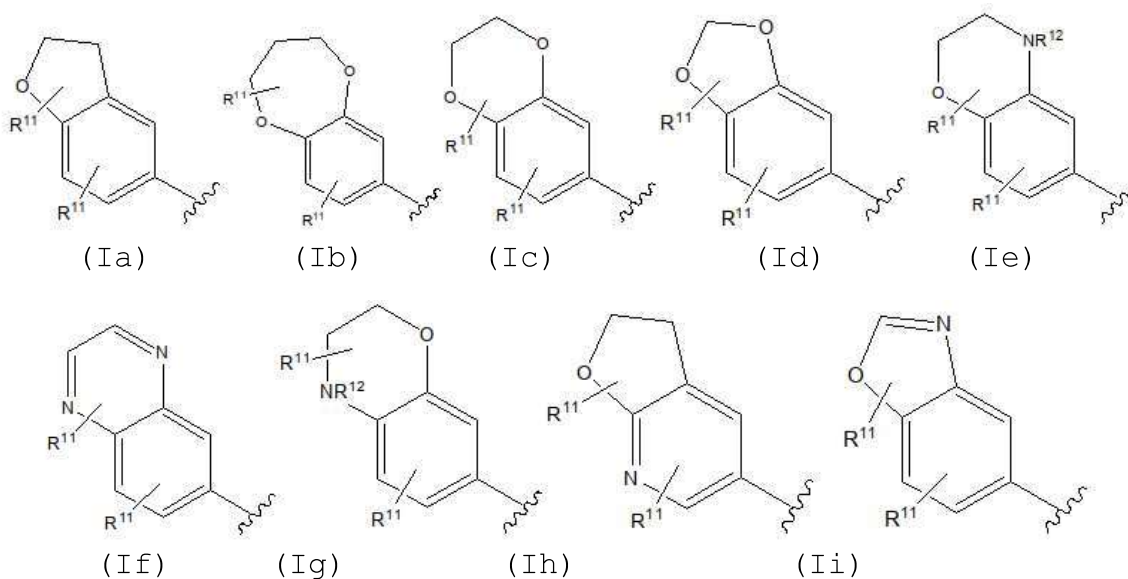
R^8 é selecionado dentre o grupo que consiste em cicloalquil de 3 a 5 membros e CH_2R^9 ;

R^9 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros e cicloalquil monocíclico C_{3-7} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e anel heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, em que o

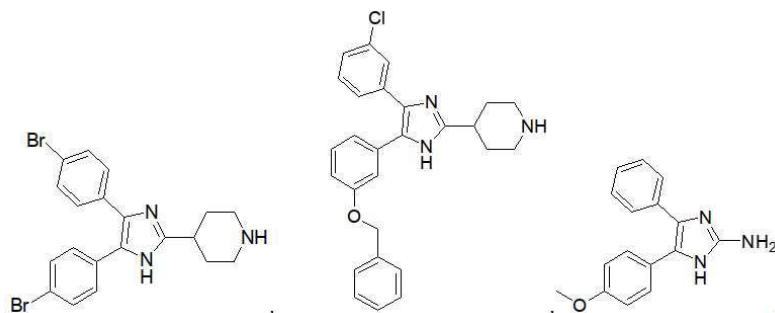
fenil e o heteroaril de 5 ou 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₄, O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C₁₋₄, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxil, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquil C₃₋₇, heterociclíl C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ - cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ - NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário (NR¹⁶₄⁺);

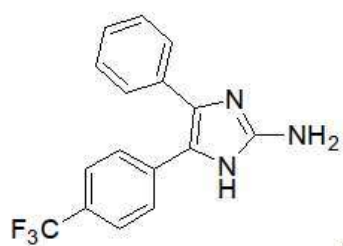
ou R¹⁰ é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em qualquer um de (Ia) a (Ii):



em que cada R¹¹ é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halogênio e alquil C₁₋₄ e R¹² é selecionado dentre hidrogênio, e alquil C₁₋₄;

desde que o composto de fórmula (II) seja outro além de:

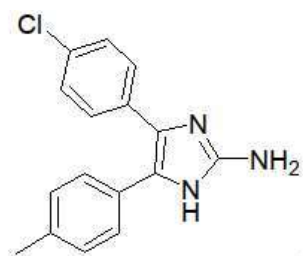




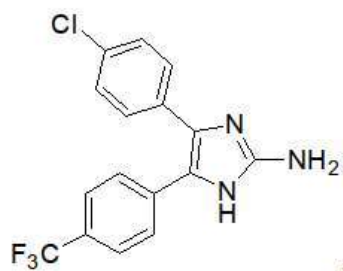
,



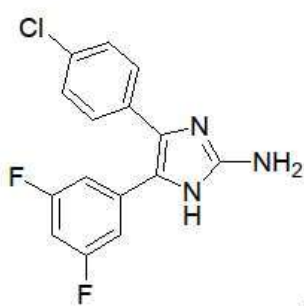
,



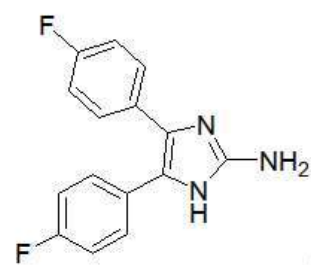
,



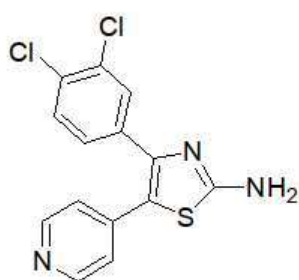
,



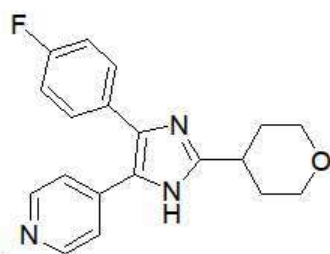
,



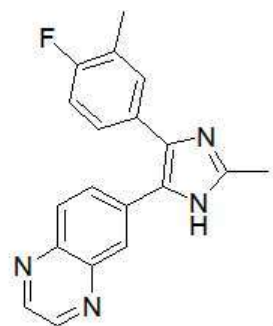
,



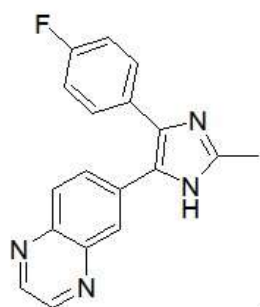
,



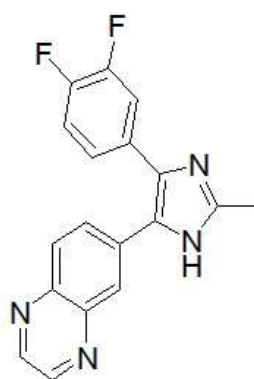
,



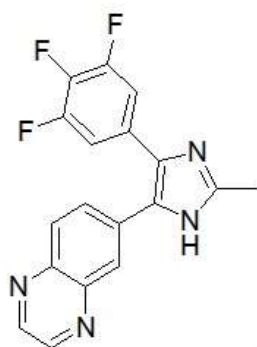
,



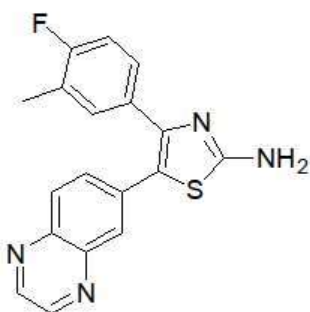
,



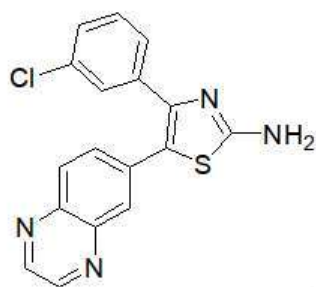
,



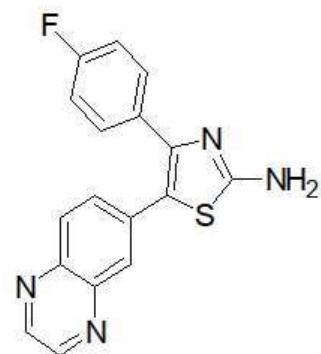
,



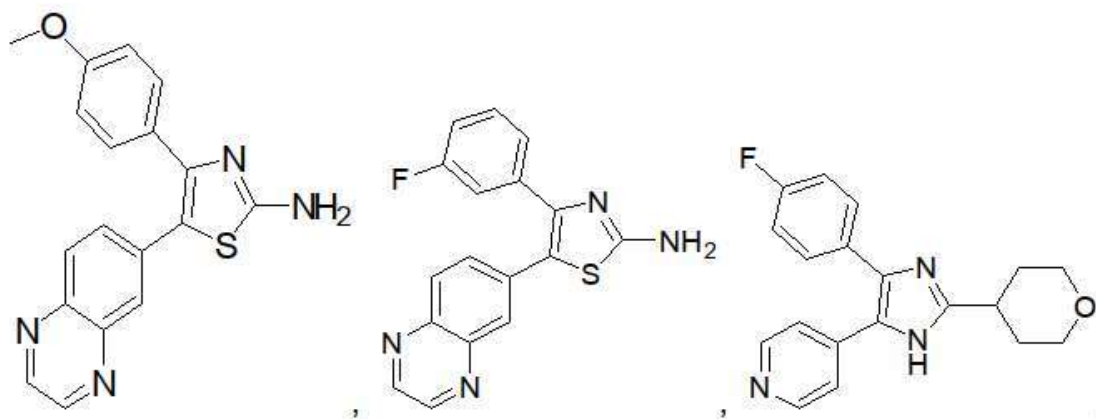
,



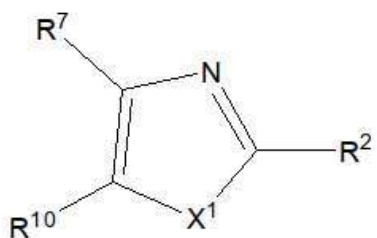
,



,



2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** por ter a fórmula geral (III):



(III)

em que

X¹ é selecionado dentre NH ou S;

R² é selecionado dentre o grupo que consiste em NHR³, Cl, hidroxil, -CH₂NR⁵R⁶, COOH e -CONR³R⁴;

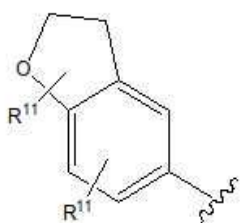
R³ e R⁴ são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio, e alquil C₁-₃;

R⁵ e R⁶ são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C₁-₂;

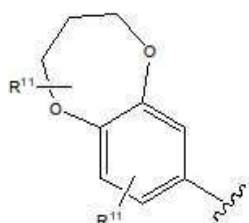
R⁷ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, heterociclil monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros e heteroaril monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros, em que o fenil, e os grupos heterociclil de 6 membros e heteroaril de 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH₂, NHMe, alquil C₁-₂, alcoxi C₁-₂,

CONR³R⁴, OCH₂R⁹, OCF₃, OCH₂CN, e hidroxil;

ou R⁷ é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



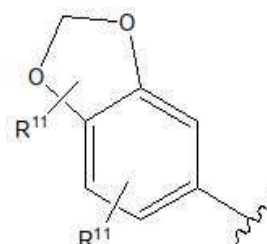
(Ia)



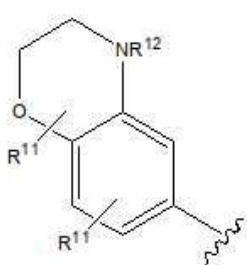
(Ib)



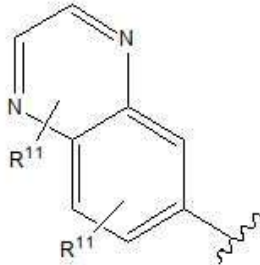
(Ic)



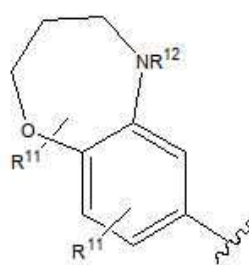
(Id)



(Ie)



(If)



(Ij)



(Ik)

em que cada R¹¹ é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halogênio, O (oxo), e alquil C₁₋₄; e R¹² é selecionado dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, heterociclil C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ - cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário (NR¹⁶₄⁺);

R¹³ é selecionado dentre alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³;

R¹⁴ e R¹⁵ são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, alquil C₁₋₄ -hidroxil, cicloalquil

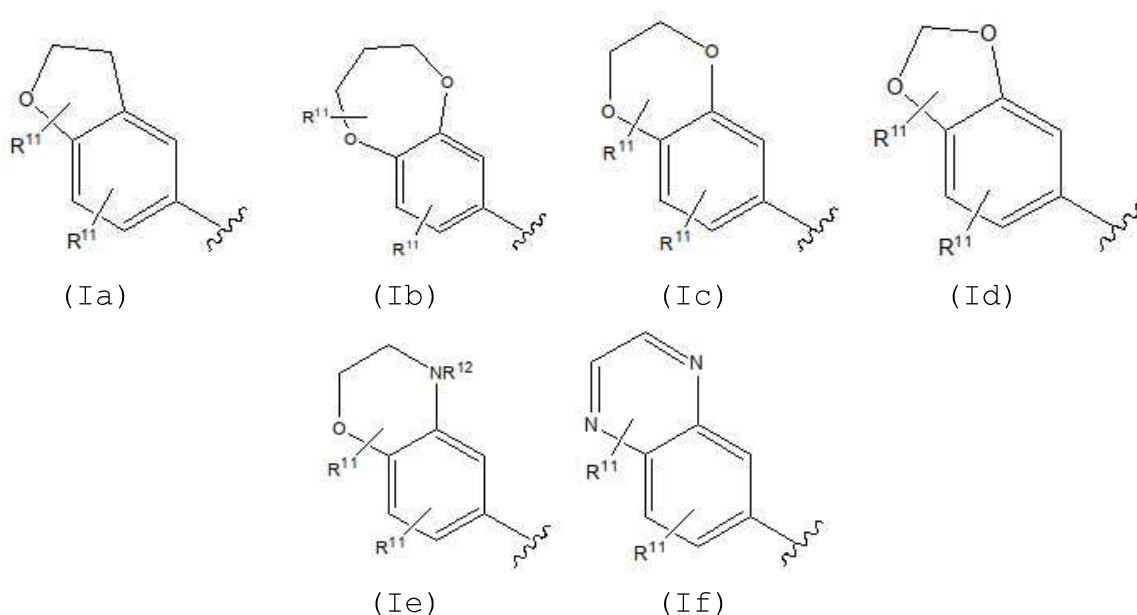
C₃₋₇, fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO₂R¹³, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³;

grupos R¹⁶ são independentemente selecionados dentre alquil C₁₋₄ e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³;

R⁹ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, metil, NH₂, NHMe, e OH;

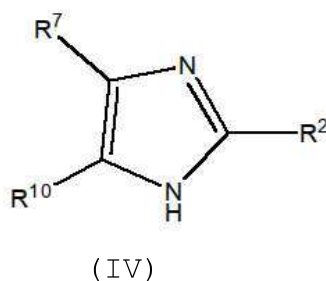
R¹⁰ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, heteroaril monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros, e heterociclil monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros, em que o fenil, e os grupos heteroaril de 6 membros e heterociclil de 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₄, O (oxo), S (sulfinil), alcoxí C₁₋₄, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxil, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquil C₃₋₇, heterociclil C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ - cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ - NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário (NR¹⁶₄⁺);

ou R¹⁰ é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



em que cada R¹¹ é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halogênio e alquil C₁₋₄ e R¹² é selecionado dentre hidrogênio, e alquil C₁₋₄.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** por ter a fórmula geral (IV) :



em que

R² é selecionado dentre o grupo que consiste em NHR³ ou -CH₂NR⁵R⁶;

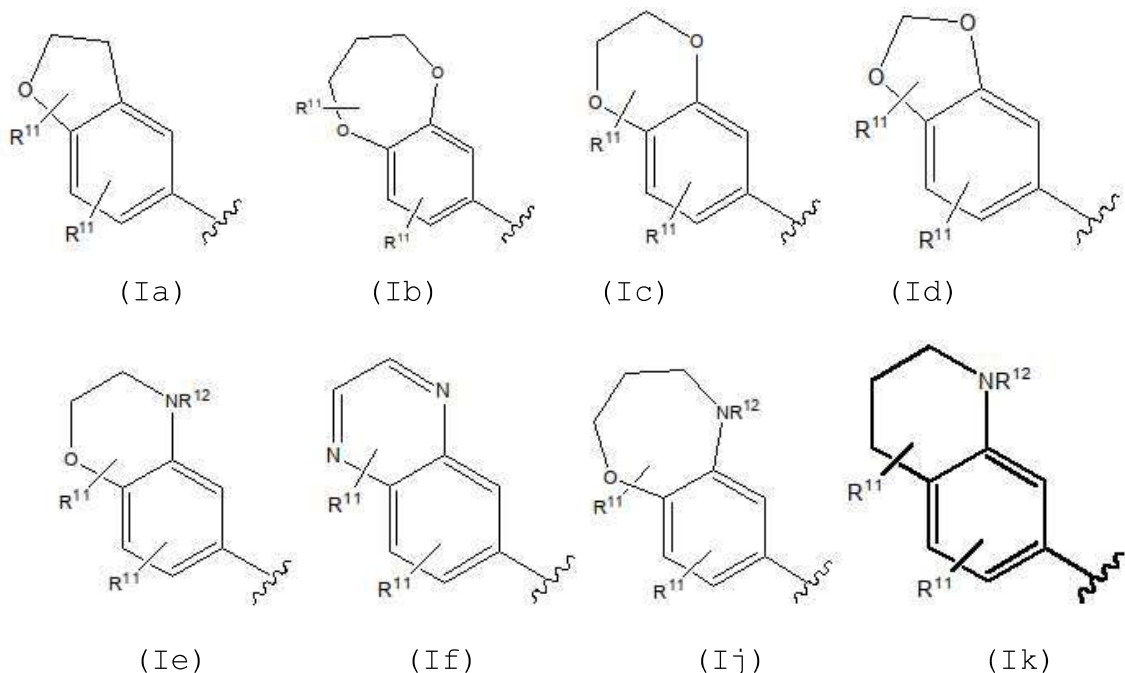
R³ e R⁴ são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C₁₋₃;

R⁵ e R⁶ são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C₁₋₂;

R⁷ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil,

piridil, e pirimidina, em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH₂, Me, NHMe, metoxi, etoxi, CONH₂, CONHMe, OCH₂R⁹, OCF₃, OCH₂CN, e hidroxil;

ou R⁷ é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



em que cada R¹¹ é independentemente selecionado dentre hidrogênio, F, O (oxo), metil e etil; e R¹² é selecionado dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, heterociclil C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ - cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário (NR¹⁶₄⁺);

R¹³ é selecionado dentre alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O

(oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

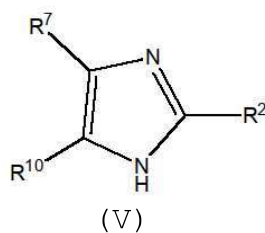
R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} -hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^9 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil opcionalmente substituído com F, metil, NH_2 e OH;

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, piridil e piridinona, em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C_{1-4} , CONR^3R^4 , NR^3R^4 , OR^8 , hidroxil, OCF_3 , $-\text{CF}_3$, R^8 , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil C_{1-4} $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{OR}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquil C_{1-4} - cicloalquil C_{3-7} , alquil COC_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($\text{NR}^{16}_4^+$).

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** por ter a fórmula geral (V):

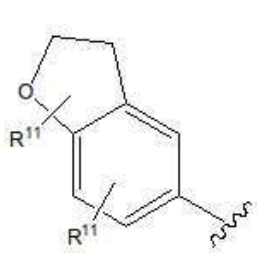


em que

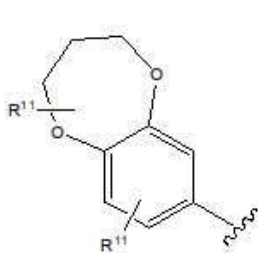
R^2 é NH_2 ;

R^7 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e piridil, em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH_2 , Me, NHMe, metoxi, CONH_2 , OCH_2 fluorofenil e hidroxil;

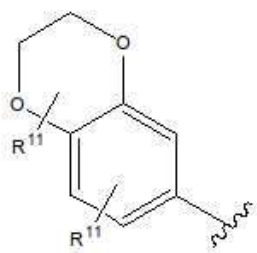
ou R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



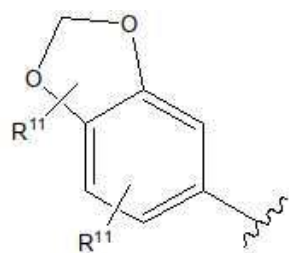
(Ia)



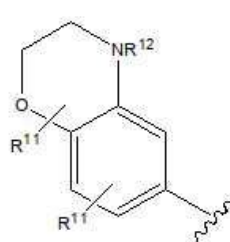
(Ib)



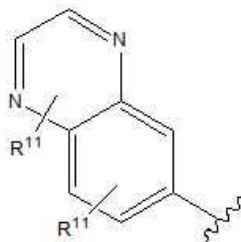
(Ic)



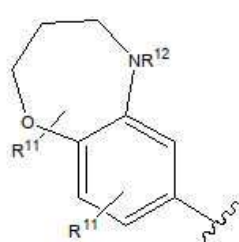
(Id)



(Ie)



(If)



(Ij)



(Ik)

em que cada R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil $\text{C}_{1-4} - \text{CO}_2\text{R}^{14}$, alquil $\text{C}_{1-4} - \text{OR}^{14}$, alquil $\text{C}_{1-4} - \text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquil $\text{C}_{1-4} - \text{cicloalquil C}_{3-7}$, alquil $\text{COC}_{1-4} - \text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($\text{NR}^{16}_4^+$);

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} -hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ; e

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e piridil, em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C_{1-4} , $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , hidroxil, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil C_{1-4} $-CO_2R^{14}$, alquil C_{1-4} $-OR^{14}$, alquil C_{1-4} $-NR^{14}R^{15}$, alquil C_{1-4} - cicloalquil C_{3-7} , alquil COC_{1-4} $-NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$).

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável

do mesmo, **CARACTERIZADO** por ter a fórmula geral (V):

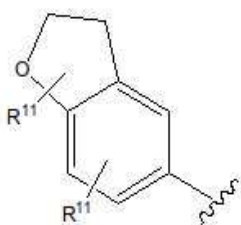


(V)

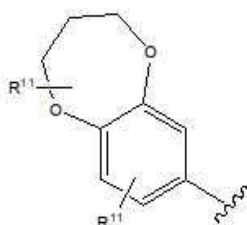
em que

R² é NH₂;

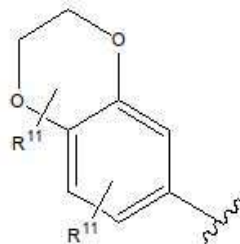
R⁷ é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



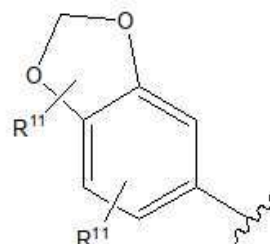
(Ia)



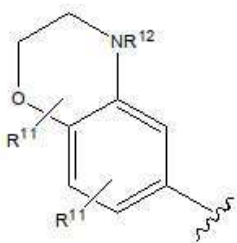
(Ib)



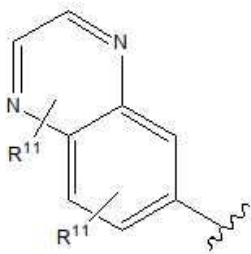
(Ic)



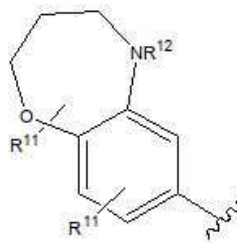
(Id)



(Ie)



(If)



(Ij)



(Ik)

em que cada R¹¹ é hidrogênio e R¹² é selecionado dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, heterociclíli C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ - cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ - NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário (NR¹⁶₄⁺);

R¹³ é selecionado dentre alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil

ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³;

R¹⁴ e R¹⁵ são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, alquil C₁₋₄ -hidroxil, cicloalquil C₃₋₇, fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO₂R¹³, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³;

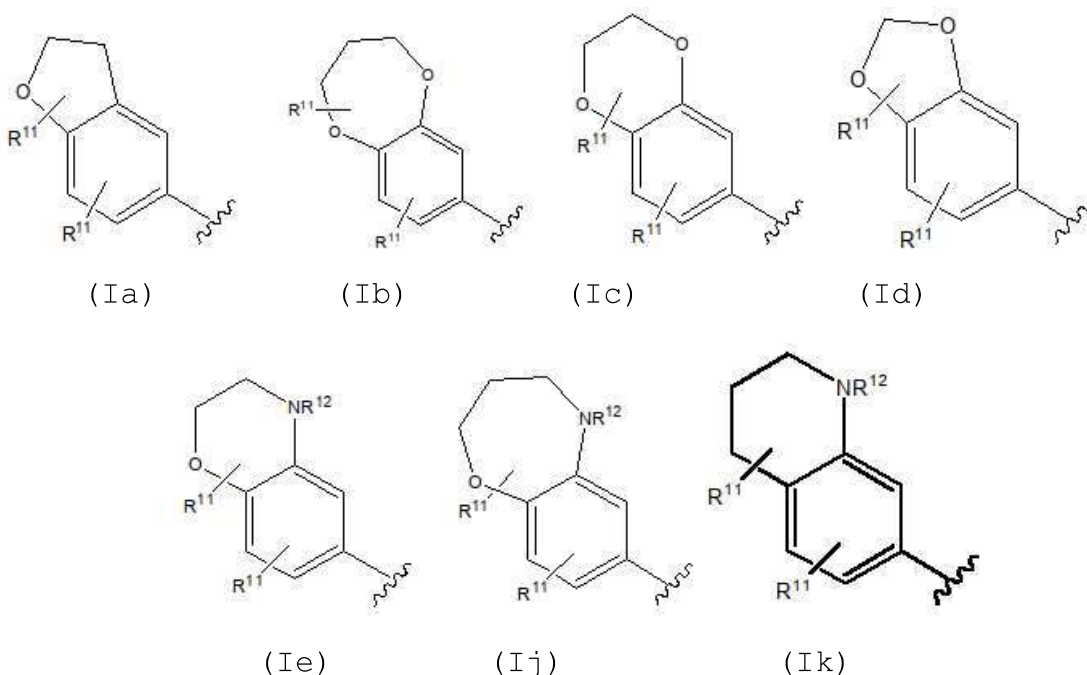
grupos R¹⁶ são independentemente selecionados dentre alquil C₁₋₄ e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³;

R¹⁰ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e piridil, em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₄, O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C₁₋₄, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxil, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquil C₃₋₇, heterociclil C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ - cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário (NR¹⁶₄⁺).

6. Composto, de acordo com a reivindicação 4 ou 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹⁰ é selecionado dentre o grupo que consiste em grupos fenil e piridil opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados

dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH₂, NHMe, alquil C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, CONH₂, CONHMe, CONMe₂, OCH₂C₃ cicloalquil, OC₃ cicloalquil, OCF₃ e hidroxil; preferencialmente opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH₂, NHMe e alquil C₁₋₂.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 4 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R⁷ é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



em que cada R¹¹ é hidrogênio e R¹² é selecionado dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, heterociclil C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ - cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ - NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário (NR¹⁶₄⁺);

R¹³ é selecionado dentre alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente

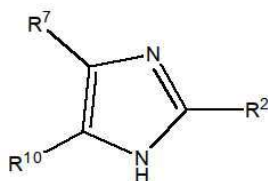
substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³;

R¹⁴ e R¹⁵ são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, alquil C₁₋₄ -hidroxil, cicloalquil C₃₋₇, fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO₂R¹³, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³;

grupos R¹⁶ são independentemente selecionados dentre alquil C₁₋₄ e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³.

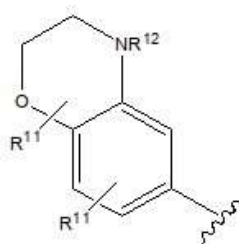
8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 4 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹⁰ é um grupo piridil opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH₂, NHMe, alquil C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, CONH₂, CONHMe, CONMe₂, OCH₂C₃ cicloalquil, OC₃ cicloalquil, OCF₃ e hidroxil; preferencialmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH₂, NHMe e alquil C₁₋₂.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 4 a 8, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** por ter a fórmula geral (V):



(V)

em que

 R^2 é NH^2 ; R^7 é

(Ie)

e cada R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , alquil C_{1-4} $-CO_2R^{14}$, alquil C_{1-4} $-OR^{14}$ e alquil C_{1-4} $-NR^{14}R^{15}$;

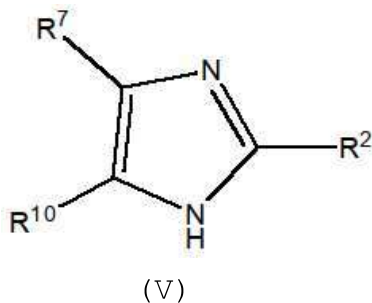
R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ; e

R^{10} é um grupo piridil, em que o grupo piridil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH_2 , e metil.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das

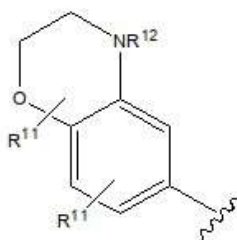
reivindicações 4 a 9, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** por ter a fórmula geral (V):



em que

R² é NH²;

R⁷ é



e cada R¹¹ é hidrogênio e R¹² é selecionado dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴ e alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵;

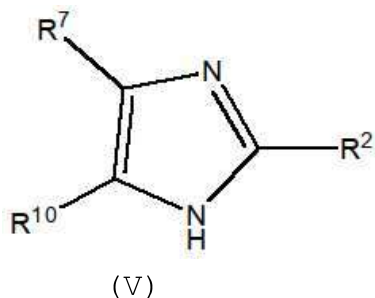
R¹⁴ e R¹⁵ são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO₂R¹³, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³;

R¹³ é selecionado dentre alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados

dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³; e

R¹⁰ é um grupo piridil, em que o grupo piridil é opcionalmente substituído com metil.

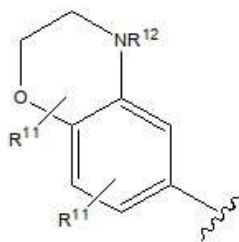
11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 10, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** por ter a fórmula geral (V):



em que

R² é NH₂;

R⁷ é



(Ie)

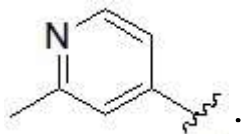
e cada R¹¹ é hidrogênio e R¹² é selecionado dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴ e alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵;

R¹⁴ e R¹⁵ são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO₂R¹³, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O

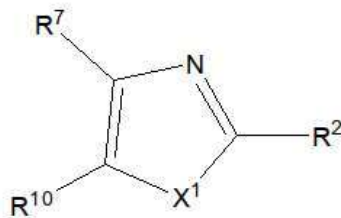
(oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ; e

R^{10} é um grupo piridil substituído com metil, preferencialmente R^{10} é



12. Composto **CHARACTERIZADO** por ter a fórmula geral (II), ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo:



(II)

em que

X^1 é selecionado dentre NR^1 ou S;

R^1 é selecionado dentre hidrogênio ou alquil C_{1-2} ;

R^2 é selecionado dentre o grupo que consiste em S (sulfinil), O (oxo), NR^3R^4 , ciano, $-\text{CH}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, metil ($-\text{CH}_3$), halogênio, hidroxil, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, e COOH ;

R^3 e R^4 são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio, alquil C_{1-3} , COR^5 , CONR^5R^6 , CO_2R^5 , alquil C_{1-2} $-\text{NR}^5\text{R}^6$;

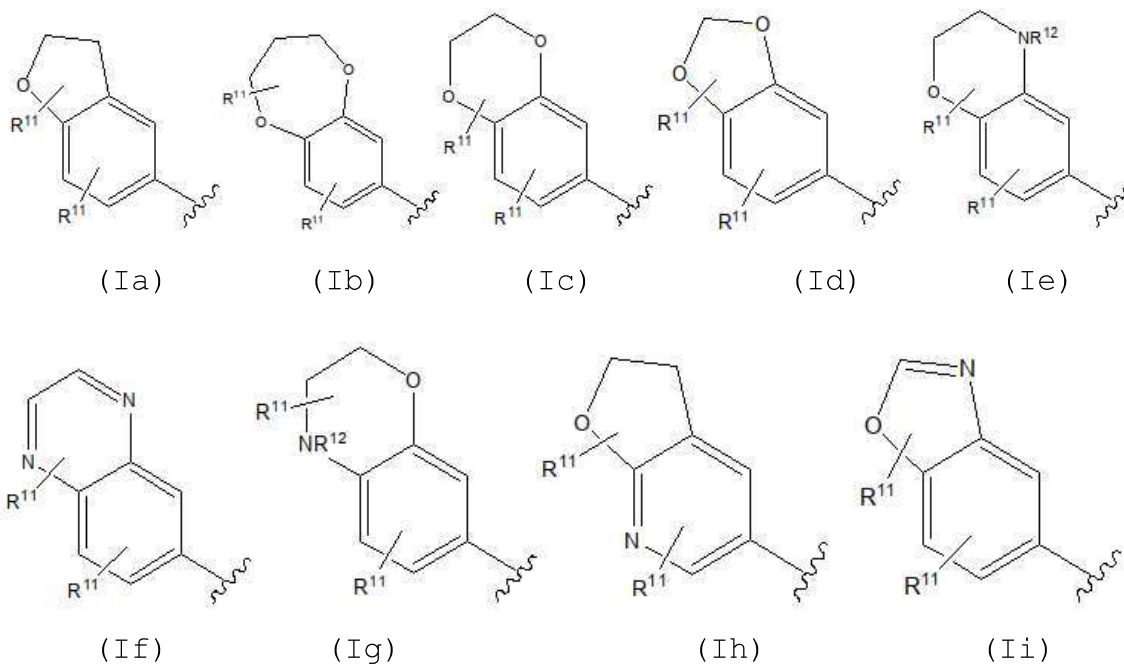
ou R^3 e R^4 , junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um grupo amina cíclico

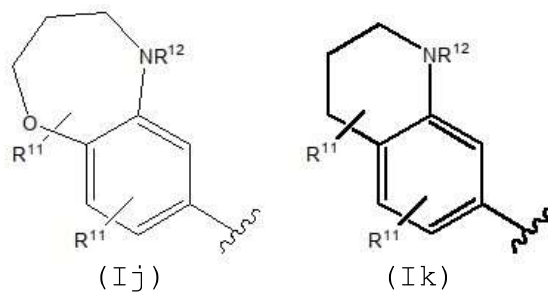
monocíclico de 4 a 7 membros, em que o grupo é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em NR^5R^6 , alcoxi C_{1-2} e oxo;

R^5 e R^6 são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C_{1-4} ;

R^7 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, heterociclil monocíclico de 5 a 7 membros e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, em que o fenil é substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em NR^3R^4 , CONR^3R^4 , OR^8 , OCF_3 , OCH_2CN e hidroxil, e os grupos heterociclil monocíclico de 5 a 7 membros e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , NR^3R^4 , CONR^3R^4 , OR^8 , OCF_3 , alcoxi C_{1-2} -CN e hidroxil;

ou R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em qualquer um de (Ia) a (Ik):





em que cada R^{11} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halogênio, O (oxo), e alquil C_{1-4} ; e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil $C_{1-4} - CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} - OR^{14}$, alquil $C_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, alquil $C_{1-4} -$ cicloalquil C_{3-7} , alquil $COC_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$);

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil $C_{1-4} -$ hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

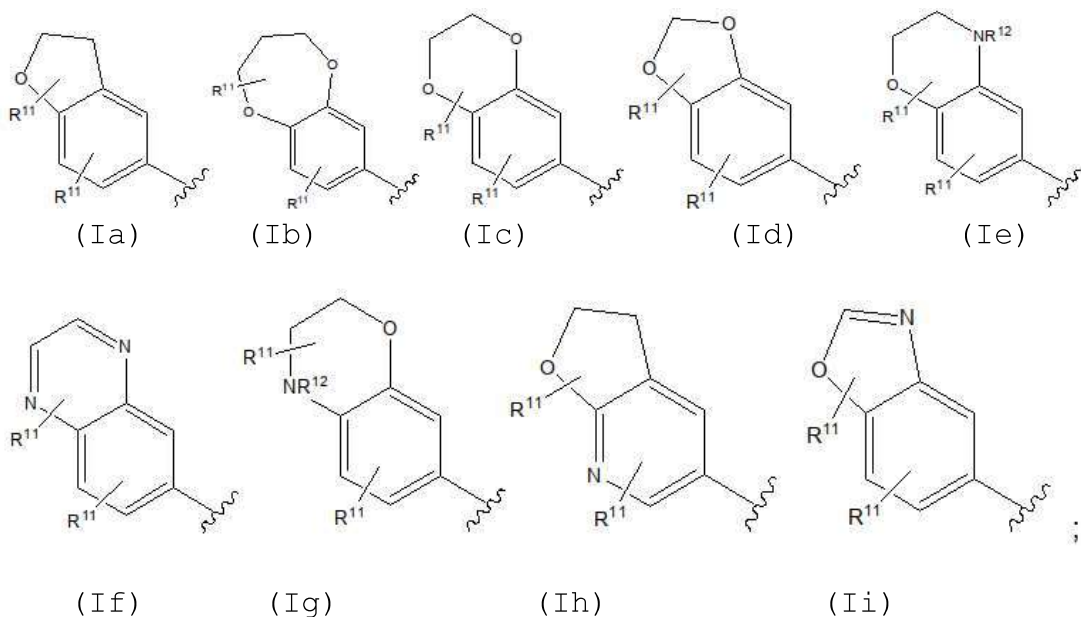
grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^8 é selecionado dentre o grupo que consiste em cicloalquil de 3 a 5 membros e CH_2R^9 ;

R^9 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros e cicloalquil monocíclico C_{3-7} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

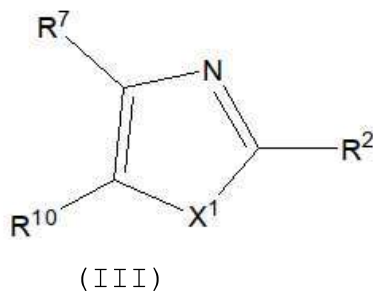
R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e anel heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, em que o fenil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em alquil C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , hidroxil, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , cicloalquil C_{3-7} , heterociclíl C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil $C_{1-4} - CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} - OR^{14}$, alquil $C_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, alquil $C_{1-4} -$ cicloalquil C_{3-7} , alquil $COC_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$), e o anéis de heteroaril de 5 ou 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C_{1-4} , $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , hidroxil, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , cicloalquil C_{3-7} , heterociclíl C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil $C_{1-4} - CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} - OR^{14}$, alquil $C_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, alquil $C_{1-4} -$ cicloalquil C_{3-7} , alquil $COC_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$);

ou R^{10} é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em qualquer um de (Ia) a (Ii):



em que cada R^{11} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halogênio ou alquil C_{1-4} e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, ou alquil C_{1-4} .

13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** por ter a fórmula geral (III):



em que

X^1 é selecionado dentre NH ou S;

R^2 é selecionado dentre o grupo que consiste em NHR^3 , Cl, hidroxil, $-CH_2NR^5R^6$, COOH e $-CONR^3R^4$;

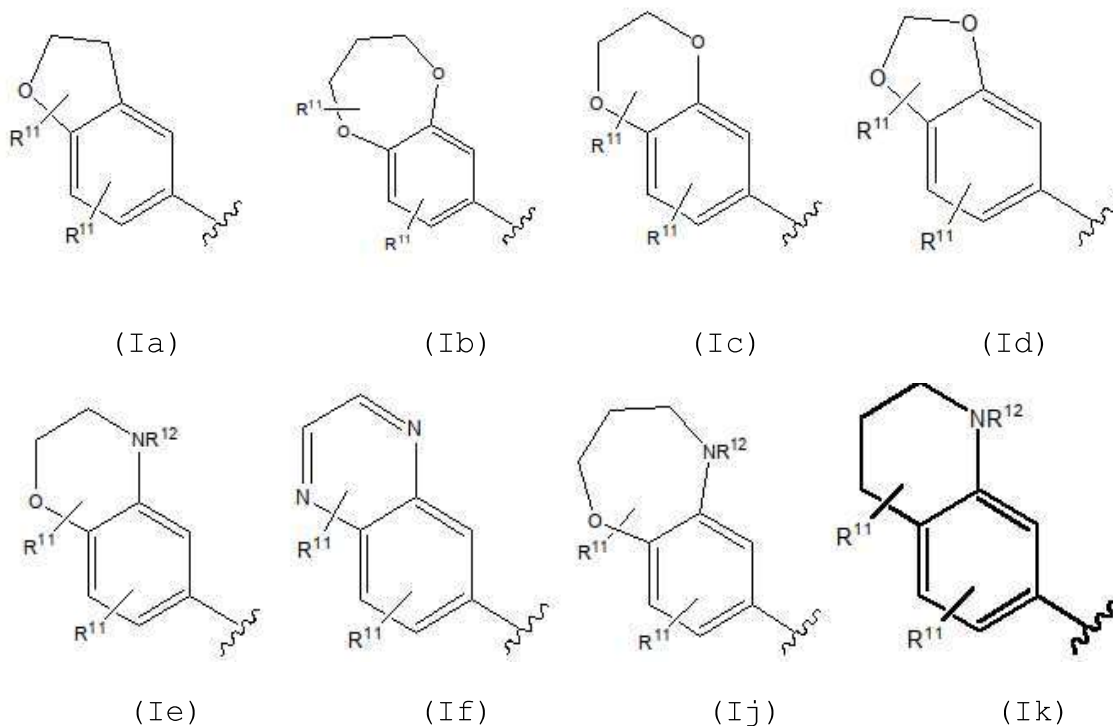
R^3 e R^4 são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C_{1-3} ;

R^5 e R^6 são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C_{1-2} ;

R^7 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil,

heterociclil monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros e heteroaril monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros, em que o grupo fenil é substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em NH_2 , NHMe , CONR^3R^4 , OCH_2R^9 , OCF_3 , OCH_2CN , e hidroxil, e os grupos heterociclil de 6 membros e heteroaril de 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl , F , NH_2 , NHMe , alquil C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , CONR^3R^4 , OCH_2R^9 , OCF_3 , OCH_2CN , e hidroxil;

ou R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



em que cada R^{11} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halogênio, O (oxo), e alquil C_{1-4} ; e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil C_{1-4} $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{OR}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquil C_{1-4} - cicloalquil C_{3-7} , alquil COC_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio

quaternário ($\text{NR}^{16}_4^+$);

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} -hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

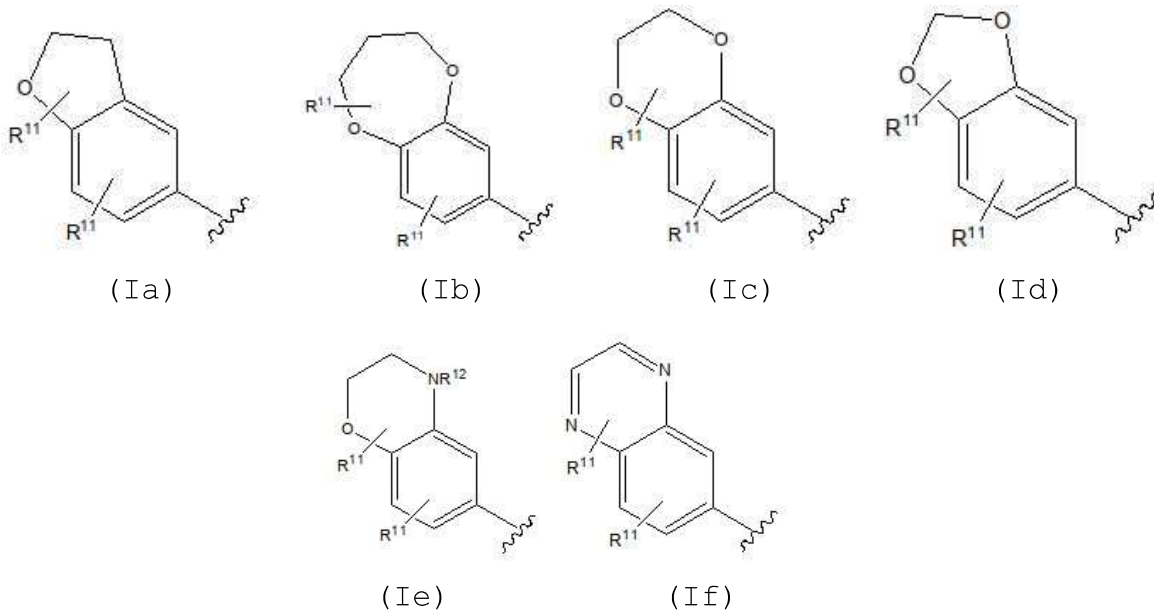
grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^9 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, metil, NH_2 , NHMe , e OH;

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e heteroaril monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros, e heterociclil monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros, em que o fenil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em alquil C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), CONR^3R^4 , NR^3R^4 , OR^8 , hidroxil, OCF_3 , $-\text{CF}_3$, R^8 , cicloalquil C_{3-7} ,

heterociclil C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ - cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário (NR¹⁶₄⁺), e os grupos heteroaril de 6 membros e heterociclil de 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₄, O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C₁₋₄, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxil, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquil C₃₋₇, heterociclil C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ - cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário (NR¹⁶₄⁺);

ou R¹⁰ é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



em que cada R¹¹ é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halogênio e alquil C₁₋₄ e R¹² é selecionado dentre hidrogênio, e alquil C₁₋₄.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 12 ou 13, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** por ter a fórmula geral

(IV) :



(IV)

em que

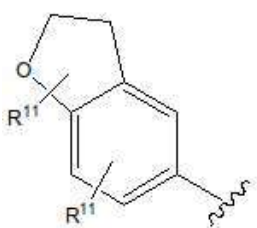
R² é selecionado dentre o grupo que consiste em NHR³ ou -CH₂NR⁵R⁶;

R³ e R⁴ são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C₁₋₃;

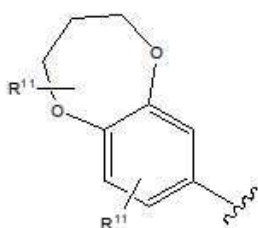
R⁵ e R⁶ são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C₁₋₂;

R⁷ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, piridil, e pirimidina, em que o grupo fenil é substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em NH₂, NHMe, CONH₂, CONHMe, OCH₂R⁹, OCF₃, OCH₂CN, e hidroxil, e o grupo piridil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH₂, Me, NHMe, metoxi, etoxi, CONH₂, CONHMe, OCH₂R⁹, OCF₃, OCH₂CN, e hidroxil;

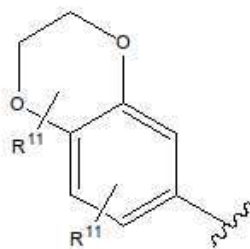
ou R⁷ é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



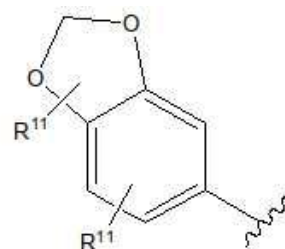
(Ia)



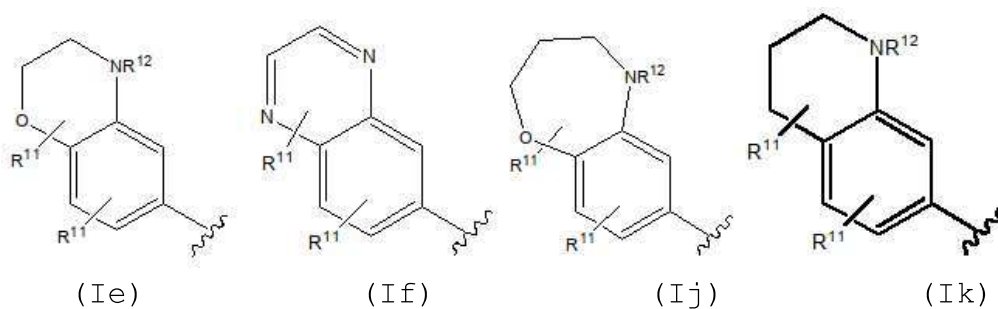
(Ib)



(Ic)



(Id)



em que cada R^{11} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, F, O (oxo), metil e etil; e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil $C_{1-4} - CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} - OR^{14}$, alquil $C_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, alquil $C_{1-4} -$ cicloalquil C_{3-7} , alquil $COC_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$);

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

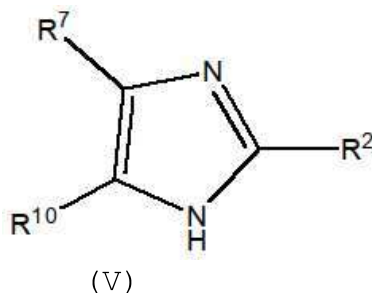
R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil $C_{1-4} -$ hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^9 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil opcionalmente substituído com F, metil, NH_2 e OH;

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, piridil e piridinona, em que o fenil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em alquil C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , hidroxil, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , cicloalquil C_{3-7} , heterociclíl C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil C_{1-4} $-CO_2R^{14}$, alquil C_{1-4} $-OR^{14}$, alquil C_{1-4} $-NR^{14}R^{15}$, alquil C_{1-4} - cicloalquil C_{3-7} , alquil COC_{1-4} $-NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$), e o piridil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C_{1-4} , $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , hidroxil, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , cicloalquil C_{3-7} , heterociclíl C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil C_{1-4} $-CO_2R^{14}$, alquil C_{1-4} $-OR^{14}$, alquil C_{1-4} $-NR^{14}R^{15}$, alquil C_{1-4} - cicloalquil C_{3-7} , alquil COC_{1-4} $-NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$).

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 14, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** por ter a fórmula geral (V):

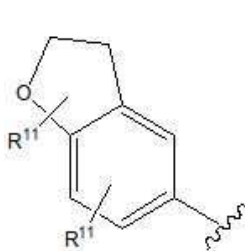


em que:

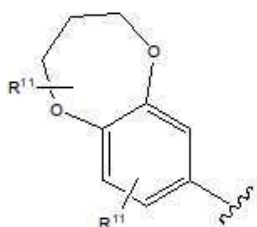
R^2 é NH_2 ;

R^7 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e piridil, em que o grupo fenil é substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em NH_2 , $NHMe$, $CONH_2$, OCH_2 fluorofenil e hidroxil, e o grupo piridil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl , F , NH_2 , Me , $NHMe$, metoxi, $CONH_2$, OCH_2 fluorofenil e hidroxil;

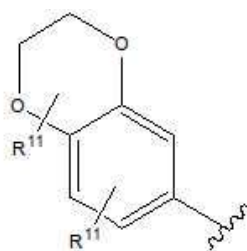
ou R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



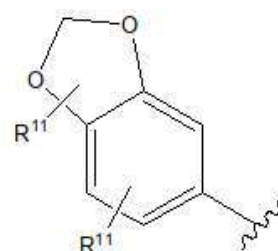
(Ia)



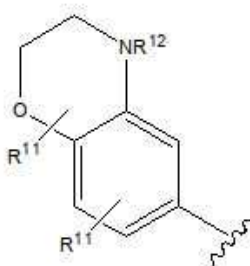
(Ib)



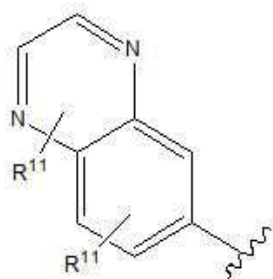
(Ic)



(Id)



(Ie)



(If)



(Ij)



(Ik)

em que cada R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclíli C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil $C_{1-4} - CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} - OR^{14}$, alquil $C_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, alquil $C_{1-4} -$ cicloalquil C_{3-7} , alquil $COC_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$);

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil

ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³;

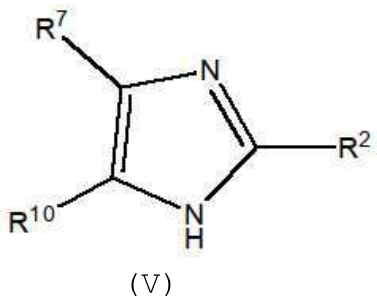
R¹⁴ e R¹⁵ são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, alquil C₁₋₄ -hidroxil, cicloalquil C₃₋₇, fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO₂R¹³, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³;

grupos R¹⁶ são independentemente selecionados dentre alquil C₁₋₄ e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³; e

R¹⁰ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e piridil, em que o fenil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em alquil C₁₋₄, O (oxo), S (sulfinil), CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxil, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquil C₃₋₇, heterociclil C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ - cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário, e o piridil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₄, O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C₁₋₄, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxil, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquil C₃₋₇, heterociclil C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ -

cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário (NR¹⁶₄⁺).

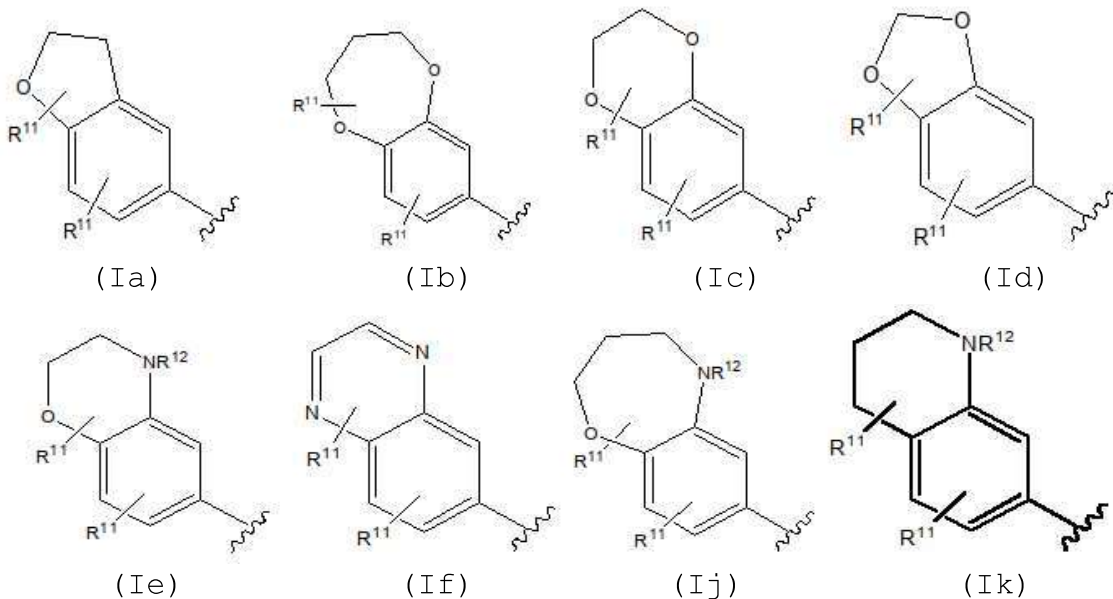
16. Composto, de acordo com a reivindicação 15, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** por ter a fórmula geral (V):



em que

R² é NH₂;

R⁷ é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



em que cada R¹¹ é hidrogênio e R¹² é selecionado dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, heterociclil C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ - cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário (NR¹⁶₄⁺);

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} -hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

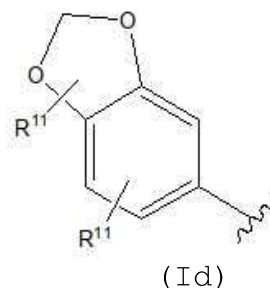
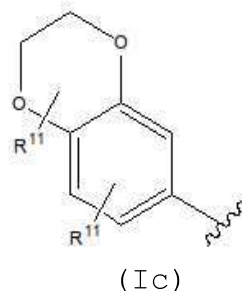
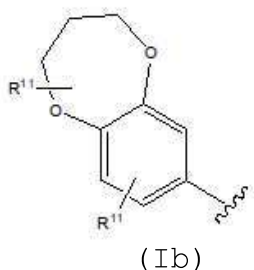
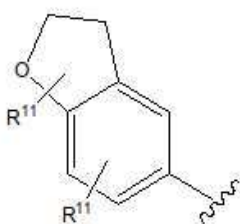
grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ; e

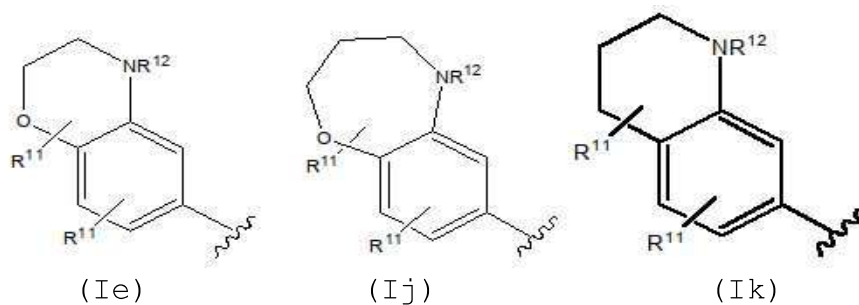
R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e piridil, em que o fenil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em alquil C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , hidroxil, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil C_{1-4} $-CO_2R^{14}$, alquil C_{1-4} $-OR^{14}$, alquil C_{1-4} $-NR^{14}R^{15}$, alquil C_{1-4} - cicloalquil C_{3-7} , alquil COC_{1-4} $-NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário, e o piridil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C_{1-4} , $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , hidroxil, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 ,

cicloalquil C₃₋₇, heterociclíil C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ -cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário (NR¹⁶₄⁺).

17. Composto, de acordo com a reivindicação 15 ou 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹⁰ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em NH₂, NHMe, alquil C₁₋₂, CONH₂, CONHMe, CONMe₂, OCH₂C₃ cicloalquil, OC₃ cicloalquil, OCF₃ e hidroxil, e piridil opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH₂, NHMe, alquil C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, CONH₂, CONHMe, CONMe₂, OCH₂C₃ cicloalquil, OC₃ cicloalquil, OCF₃ e hidroxil; preferencialmente o grupo fenil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em NH₂, NHMe, e alquil C₁₋₂, e o grupo piridil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH₂, NHMe e alquil C₁₋₂.

18. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 15 a 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R⁷ é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:





em que cada R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclíil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil $C_{1-4} - CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} - OR^{14}$, alquil $C_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, alquil $C_{1-4} -$ cicloalquil C_{3-7} , alquil $COC_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$);

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

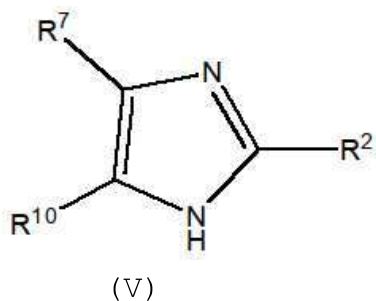
R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil $C_{1-4} -$ hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 .

19. Composto, de acordo com qualquer uma das

reivindicações de 15 a 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{10} é um grupo piridil opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH_2 , NHMe, alquil C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, OCH_2C_3 cicloalquil, OC_3 cicloalquil, OCF_3 e hidroxil; preferencialmente o grupo piridil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH_2 , NHMe e alquil C_{1-2} .

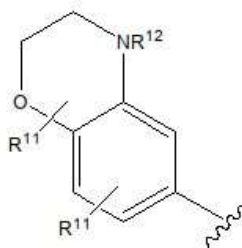
20. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 15 a 19, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** por ter a fórmula geral (V):



em que

R^2 é NH^2 ;

R^7 é



(Ie)

e cada R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , alquil $C_{1-4} -CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} -OR^{14}$ e alquil $C_{1-4} -NR^{14}R^{15}$;

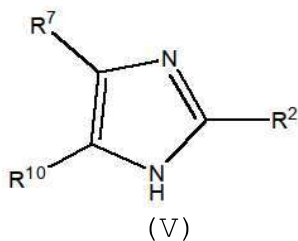
R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril

monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ; e

R^{10} é um grupo piridil, em que o grupo piridil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH_2 , e metil.

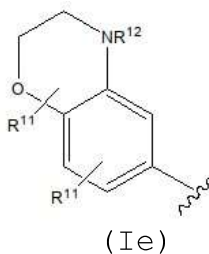
21. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 15 a 20, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** por ter a fórmula geral (V):



em que

R^2 é NH_2 ;

R^7 é



e cada R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , alquil $C_{1-4} -CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} -OR^{14}$ e alquil $C_{1-4} -NR^{14}R^{15}$;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ; e

R^{10} é um grupo piridil, em que o grupo piridil é opcionalmente substituído com metil.

22. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 15 a 21, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** por ter a fórmula geral (V):

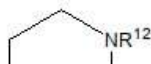


(V)

em que:

R^2 é NH_2 ;

R^7 é



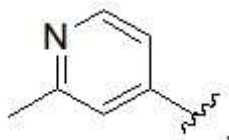
(Ie)

e cada R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , alquil $C_{1-4} -CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} -OR^{14}$ e alquil $C_{1-4} -NR^{14}R^{15}$;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ; e

R^{10} é um grupo piridil substituído com metil, preferencialmente R^{10} é



23. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender o composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 22, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um carreador farmacêuticamente aceitável.

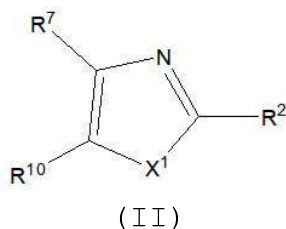
24. Composto ou composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 23, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para uso na terapia ou profilaxia de uma infecção com, ou uma doença causada por, *Enterobacteriaceae*.

25. Composto ou composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 23, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para uso em um método de tratamento de uma infecção com, ou uma doença causada por, *Enterobacteriaceae*.

26. Composto ou composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 23, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para uso no tratamento de uma infecção com, ou uma doença causada por, *Enterobacteriaceae*.

27. Método de tratamento de uma infecção com, ou uma doença causada por, *Enterobacteriaceae* em um indivíduo em necessidade do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao referido indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto ou composição, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 23.

28. Composto **CARACTERIZADO** por ter a fórmula geral (II), ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de uma infecção com, ou doença causada pela bactéria *Enterobacteriaceae*:



em que

X^1 é selecionado dentre NR^1 ou S;

R^1 é selecionado dentre hidrogênio ou alquil C_{1-2} ;

R^2 é selecionado dentre o grupo que consiste em S (sulfinil), O (oxo), NR^3R^4 , ciano, $-CH_2NR^5R^6$, metil ($-CH_3$), halogênio, hidroxil, $-CONR^3R^4$, COOH e heterociclil monocíclico de 4 a 7 membros, em que o heterociclil de 4 a 7 membros é opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquil C_{1-4} ;

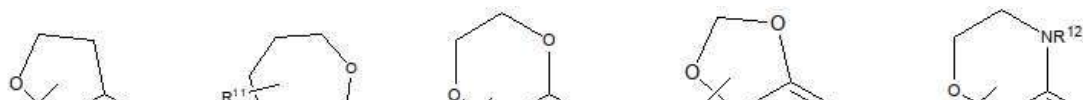
R^3 e R^4 são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio, alquil C_{1-3} , COR^5 , $CONR^5R^6$, CO_2R^5 , alquil C_{1-2} $-NR^5R^6$;

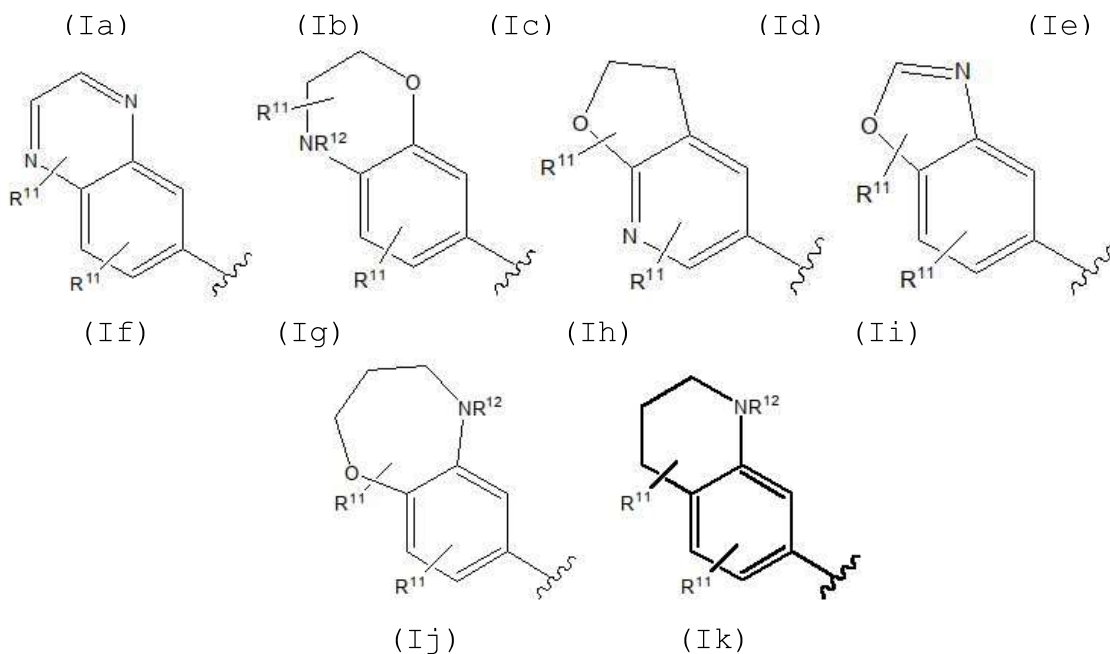
ou R^3 e R^4 , junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um grupo amina cíclico monocíclico de 4 a 7 membros, em que o grupo é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em NR^5R^6 , alcoxi C_{1-2} e oxo;

R^5 e R^6 são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C_{1-4} ;

R^7 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, heterociclil monocíclico de 5 a 7 membros e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, em que o fenil, heterociclil de 5 a 7 membros e heteroaril de 5 ou 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , NR^3R^4 , $CONR^3R^4$, OR^8 , OCF_3 , alcoxi C_{1-2} $-CN$ e hidroxil;

ou R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em qualquer um de (Ia) a (Ik):





em que cada R^{11} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halogênio, O (oxo), e alquil C_{1-4} ; e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil $C_{1-4} - CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} - OR^{14}$, alquil $C_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, alquil $C_{1-4} -$ cicloalquil C_{3-7} , alquil $COC_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$);

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil $C_{1-4} -$ hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e

SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

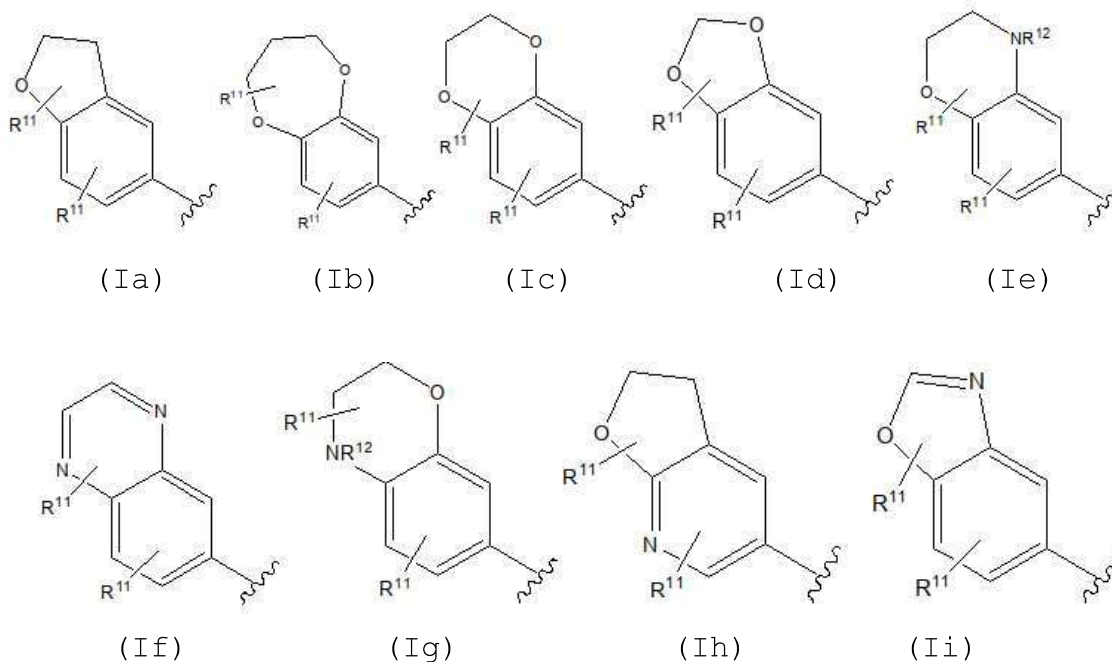
R^8 é selecionado dentre o grupo que consiste em cicloalquil de 3 a 5 membros e CH_2R^9 ;

R^9 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros e cicloalquil monocíclico C_{3-7} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e anel heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, em que o fenil e anéis de heteroaril de 5 ou 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C_{1-4} , CONR^3R^4 , NR^3R^4 , OR^8 , hidroxil, OCF_3 , $-\text{CF}_3$, R^8 , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil C_{1-4} $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{OR}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquil C_{1-4} - cicloalquil C_{3-7} , alquil COC_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($\text{NR}^{16}_4^+$);

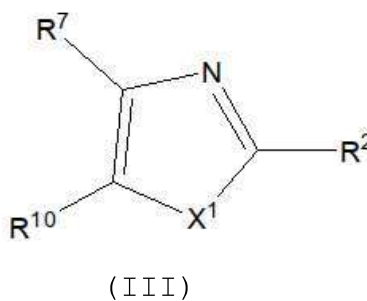
ou R^{10} é um sistema bicíclico fundido selecionado

dentre o grupo que consiste em qualquer um de (Ia) a (Ii):



em que cada R^{11} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halogênio, e alquil C_{1-4} e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, e alquil C_{1-4} .

29. Composto, de acordo com a reivindicação 28, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** por ter a fórmula geral (III):



em que

X^1 é selecionado dentre NH ou S;

R^2 é selecionado dentre o grupo que consiste em NHR^3 , Cl, hidroxil, $-CH_2NR^5R^6$, COOH e $-CONR^3R^4$;

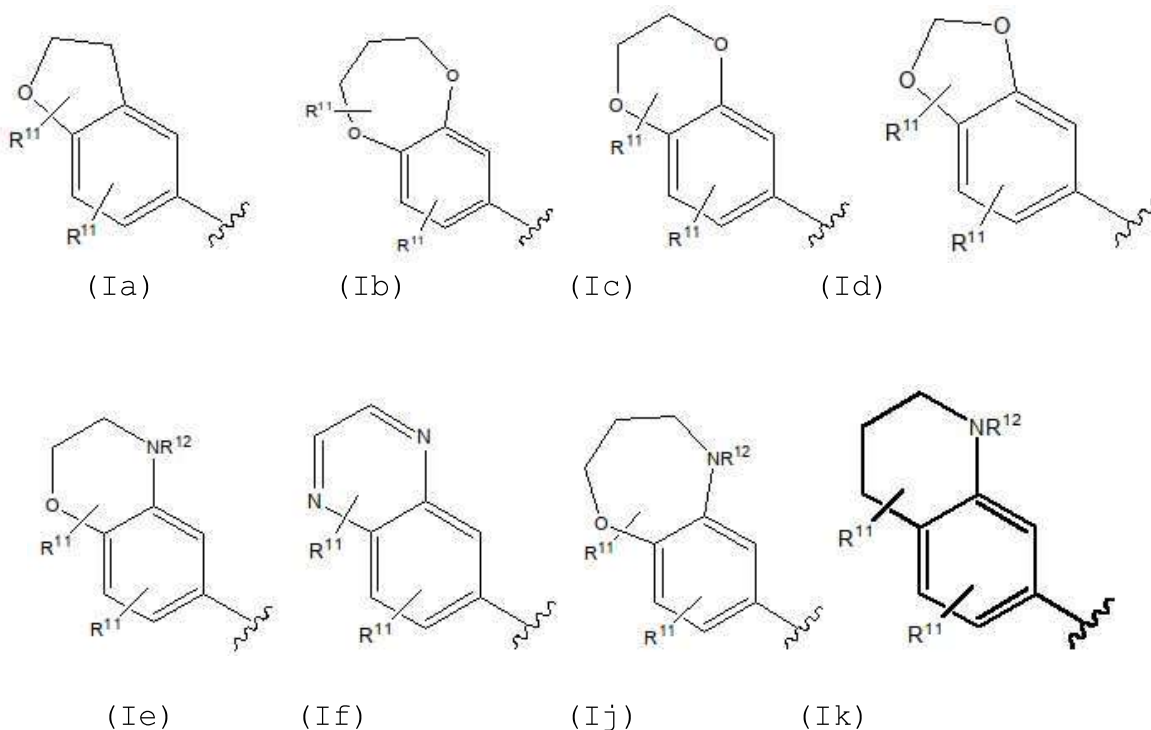
R^3 e R^4 são independentemente selecionados dentre o

grupo que consiste em hidrogênio e alquil C₁₋₃;

R⁵ e R⁶ são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C₁₋₂;

R⁷ é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, heterociclil monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros e heteroaril monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros, em que o fenil, e os grupos heterociclil de 6 membros e heteroaril de 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH₂, NHMe, alquil C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, CONR³R⁴, OCH₂R⁹, OCF₃, OCH₂CN, e hidroxil;

ou R⁷ é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



em que cada R¹¹ é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halogênio, O (oxo), e alquil C₁₋₄; e R¹² é selecionado dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, heterociclil C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ - cicloalquil C₃₋₇,

alquil COC_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($\text{NR}^{16}_4^+$);

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} -hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

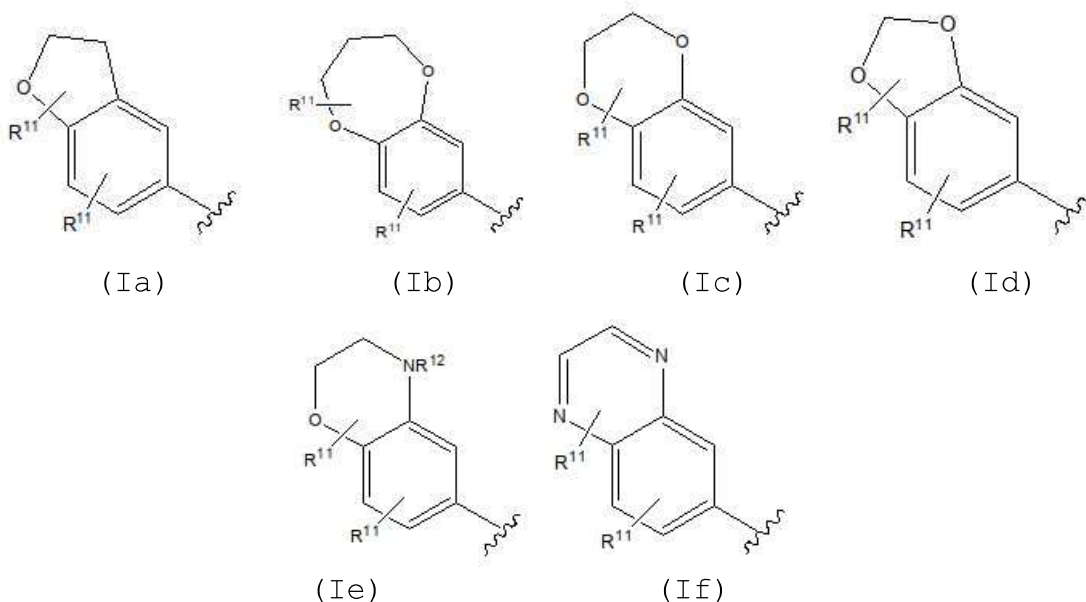
grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^9 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, metil, NH_2 , NHMe , e OH;

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, heteroaril monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros, e heterociclil monocíclico contendo nitrogênio de 6 membros, em que o fenil, e os grupos heteroaril de 6 membros e heterociclil de 6 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados

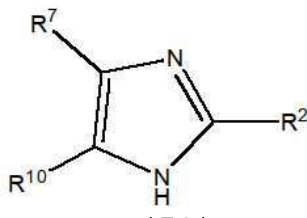
dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₄, O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C₁₋₄, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, hidroxil, OCF₃, -CF₃, R⁸, cicloalquil C₃₋₇, heterociclil C₄₋₇, COR¹³, SO₂R¹³, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴, alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵, alquil C₁₋₄ - cicloalquil C₃₋₇, alquil COC₁₋₄ - NR¹⁴R¹⁵, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário (NR¹⁶₄⁺);

ou R¹⁰ é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



em que cada R¹¹ é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halogênio e alquil C₁₋₄ e R¹² é selecionado dentre hidrogênio, e alquil C₁₋₄.

30. Composto, de acordo com a reivindicação 28 ou 29, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** por ter a fórmula geral (IV):



em que:

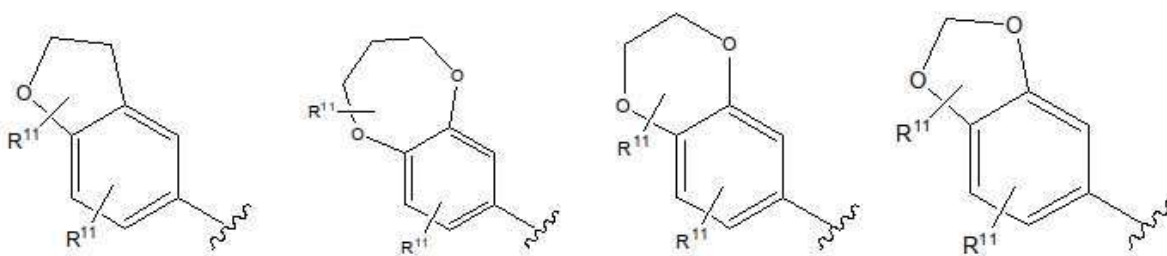
R^2 é selecionado dentre o grupo que consiste em NHR^3 ou $-CH_2NR^5R^6$;

R^3 e R^4 são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C_{1-4} ;

R^5 e R^6 são independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em hidrogênio e alquil C_{1-2} ;

R^7 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, piridil, e pirimidina, em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH_2 , Me, $NHMe$, metoxi, etoxi, $CONH_2$, $CONHMe$, OCH_2R^9 , OCF_3 , OCH_2CN , e hidroxil;

ou R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:

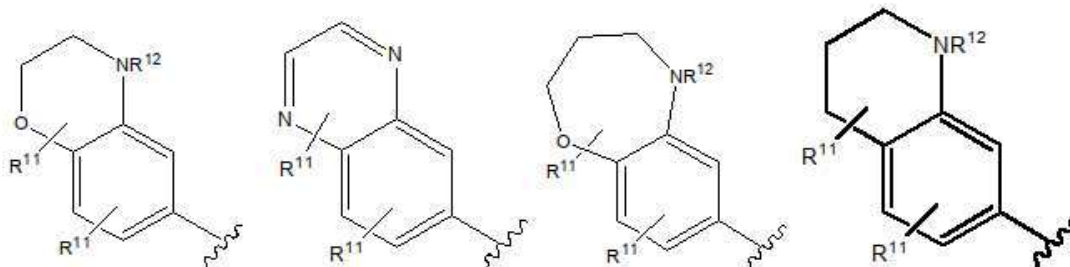


(Ia)

(Ib)

(Ic)

(Id)



(Ie)

(If)

(Ij)

(Ik)

em que cada R^{11} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, F, O (oxo), metil e etil; e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclílico C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil C_{1-4} $-CO_2R^{14}$, alquil

$C_{1-4}-OR^{14}$, alquil $C_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, alquil C_{1-4} - cicloalquil C_{3-7} , alquil $COC_{1-4}-NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$);

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} -hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

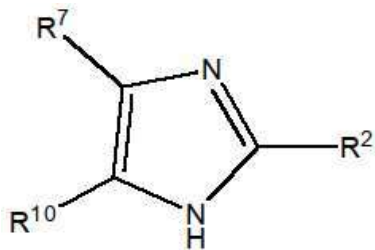
grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^9 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil opcionalmente substituído com F, metil, NH_2 e OH;

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil, piridil e piridinona, em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C_{1-4} , $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , hidroxil, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil $C_{1-4}-CO_2R^{14}$, alquil

$C_{1-4} -OR^{14}$, alquil $C_{1-4} -NR^{14}R^{15}$, alquil $C_{1-4} -$ cicloalquil C_{3-7} , alquil $COC_{1-4} -NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$).

31. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 28 a 30, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** por ter a fórmula geral (V):



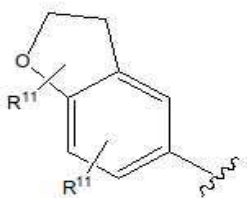
(V)

em que

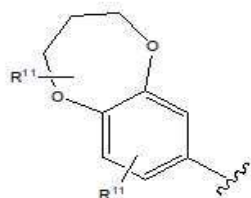
R^2 é NH_2 ;

R^7 é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e piridil, em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH_2 , Me, $NHMe$, metoxi, $CONH_2$, OCH_2 fluorofenil e hidroxil;

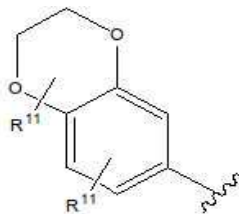
ou R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



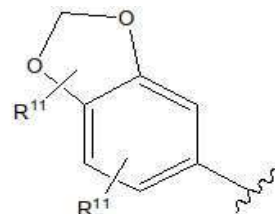
(Ia)



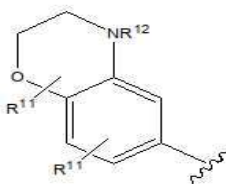
(Ib)



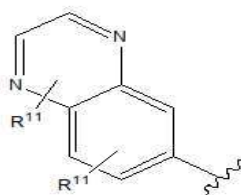
(Ic)



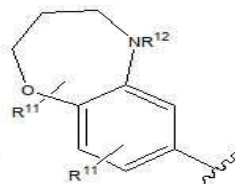
(Id)



(Ie)



(If)



(Ij)



(Ik)

em que cada R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil C_{1-4} $-CO_2R^{14}$, alquil C_{1-4} $-OR^{14}$, alquil C_{1-4} $-NR^{14}R^{15}$, alquil C_{1-4} - cicloalquil C_{3-7} , alquil COC_{1-4} $-NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$);

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

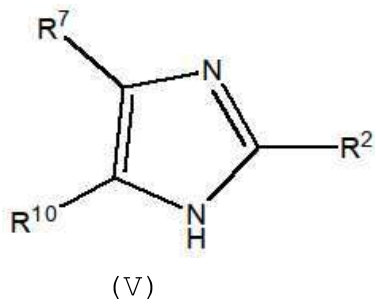
R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} -hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ; e

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e piridil, em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), alcoxil C_{1-4} , $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , hidroxil, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , cicloalquil C_{3-7} ,

heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil C_{1-4} $-CO_2R^{14}$, alquil C_{1-4} $-OR^{14}$, alquil C_{1-4} $-NR^{14}R^{15}$, alquil C_{1-4} - cicloalquil C_{3-7} , alquil COC_{1-4} $-NR^{14}R^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($NR^{16}_4^+$).

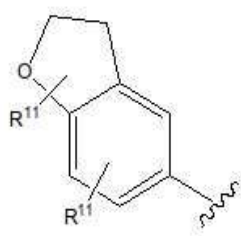
32. Composto, de acordo com a reivindicação 31, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** por ter a fórmula geral (V):



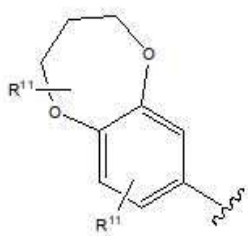
em que

R^2 é NH_2 ;

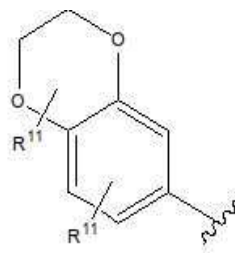
R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



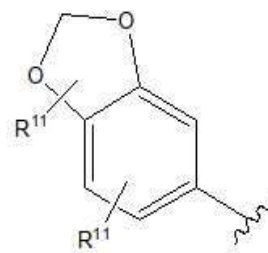
(Ia)



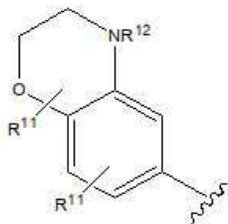
(Ib)



(Ic)



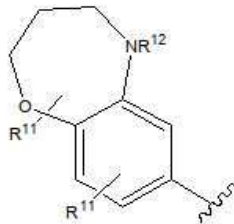
(Id)



(Ie)



(If)



(Ij)



(Ik)

em que cada R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil C_{1-4} $-CO_2R^{14}$, alquil C_{1-4} $-OR^{14}$, alquil C_{1-4} $-NR^{14}R^{15}$, alquil C_{1-4} - cicloalquil C_{3-7} , alquil COC_{1-4} -

$\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($\text{NR}^{16}_4^+$);

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

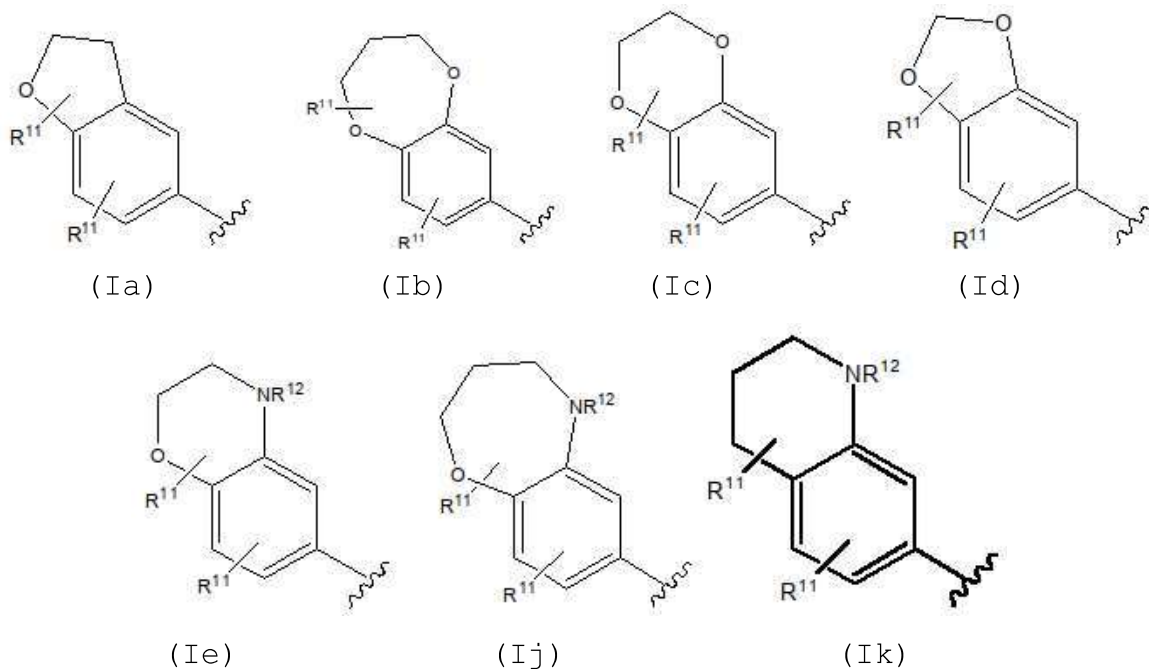
R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} -hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ; e

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e piridil, em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-4} , O (oxo), S (sulfinil), alcoxi C_{1-4} , CONR^3R^4 , NR^3R^4 , OR^8 , hidroxil, OCF_3 , $-\text{CF}_3$, R^8 , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil C_{1-4} $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{OR}^{14}$, alquil C_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquil C_{1-4} - cicloalquil C_{3-7} , alquil COC_{1-4} $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($\text{NR}^{16}_4^+$).

33. Composto, de acordo com a reivindicação 31 ou 32, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em fenil e piridil, em que os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH_2 , $NHMe$, alquil C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2C_3 cicloalquil, OC_3 cicloalquil, OCF_3 e hidroxil; preferencialmente os grupos fenil e piridil são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH_2 , $NHMe$ e alquil C_{1-2} .

34. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 31 a 33, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^7 é um sistema bicíclico fundido selecionado dentre o grupo que consiste em:



em que cada R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclílico C_{4-7} , COR^{13} , SO_2R^{13} , alquil $C_{1-4} - CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} - OR^{14}$, alquil $C_{1-4} - NR^{14}R^{15}$, alquil $C_{1-4} -$ cicloalquil C_{3-7} , alquil $COC_{1-4} -$

$\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, um aminoácido, e um cátion de amônio quaternário ($\text{NR}^{16}_4^+$);

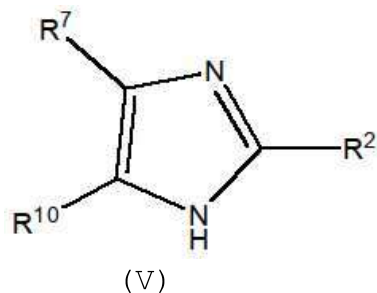
R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} -hidroxil, cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

grupos R^{16} são independentemente selecionados dentre alquil C_{1-4} e fenil, o fenil sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 .

35. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 31 a 34, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{10} é um grupo piridil opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH_2 , NHMe , alquil C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , CONH_2 , CONHMe , CONMe_2 , OCH_2C_3 cicloalquil, OC_3 cicloalquil, OCF_3 e hidroxil; preferencialmente um grupo piridil opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH_2 , NHMe e alquil C_{1-2} .

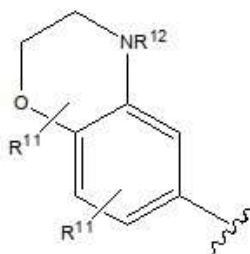
36. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 31 a 35, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** por ter a fórmula geral (V):



em que

R² é NH₂;

R⁷ é



e cada R¹¹ é hidrogênio e R¹² é selecionado dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴ e alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵;

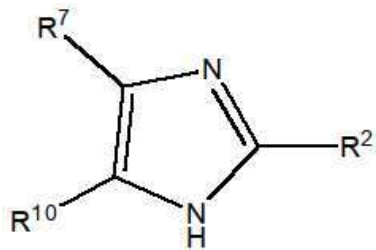
R¹⁴ e R¹⁵ são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO₂R¹³, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³;

R¹³ é selecionado dentre alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente

substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C₁₋₂, O (oxo), S (sulfinil), NR³R⁴, OR³ e SR³; e

R¹⁰ é um grupo piridil, em que o grupo piridil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em Cl, F, NH₂, e metil.

37. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 31 a 36, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** por ter a fórmula geral (V):

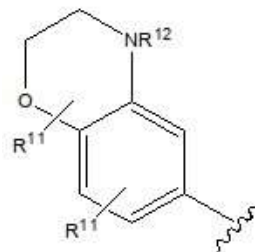


(V)

em que

R² é NH₂;

R⁷ é



(Ie)

e cada R¹¹ é hidrogênio e R¹² é selecionado dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, alquil C₁₋₄ -CO₂R¹⁴, alquil C₁₋₄ -OR¹⁴ e alquil C₁₋₄ -NR¹⁴R¹⁵;

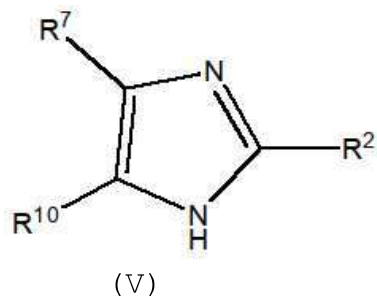
R¹⁴ e R¹⁵ são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, fenil, heteroaril

monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ; e

R_{10} é um grupo piridil, em que o grupo piridil é opcionalmente substituído com metil.

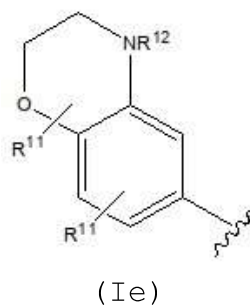
38. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 31 a 37, ou um sal, hidrato, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** por ter a fórmula geral (V):



em que

R^2 é NH_2 ;

R^7 é

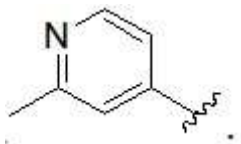


e cada R^{11} é hidrogênio e R^{12} é selecionado dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , alquil $C_{1-4} -CO_2R^{14}$, alquil $C_{1-4} -OR^{14}$ e alquil $C_{1-4} -NR^{14}R^{15}$;

R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, e SO_2R^{13} , o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ;

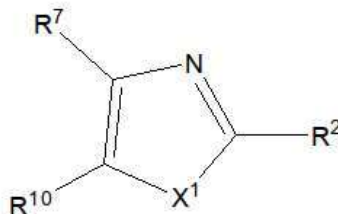
R^{13} é selecionado dentre alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , fenil, e heteroaril monocíclico de 5 ou 6 membros, o fenil ou o heteroaril de 5 ou 6 membros sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo que consiste em halogênio, alquil C_{1-2} , O (oxo), S (sulfinil), NR^3R^4 , OR^3 e SR^3 ; e

R^{10} é um grupo piridil substituído com metil, preferencialmente R^{10} é



RESUMO**COMPOSTOS ANTIBACTERIANOS**

A presente invenção se refere a compostos de fórmula geral (II), composições compreendendo estes compostos e métodos de tratamento doenças e infecções bacterianas de *Enterobacteriaceae* usando os compostos. Os compostos encontram aplicação no tratamento de infecção com, e doenças causadas por, *Enterobacteriaceae*.



(Fórmula II)