



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0711885-6 A2**

(22) Data de Depósito: 30/05/2007  
(43) Data da Publicação: 06/03/2012  
(RPI 2148)



(51) *Int.Cl.:*  
C07K 5/06  
A61K 38/00  
A61P 31/00

(54) **Título:** AMINOTIAZÓIS E SEUS USOS

(30) **Prioridade Unionista:** 31/05/2006 US 60/809,693

(73) **Titular(es):** Novartis AG

(72) **Inventor(es):** Lewis Whitehead, Matthew J. Lamarche,  
Michael A. Patane, Simon Bushell

(74) **Procurador(es):** Dannemann ,Siemsen, Bigler &  
Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007012768 de  
30/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/142986de  
13/12/2007

(57) **Resumo:** AMINOTIAZÓIS E SEUS USOS. O presente pedido descreve compostos orgânicos que são úteis para o tratamento, prevenção e/ou melhora de doenças.



PI0711885-6

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "AMINOTIAZÓIS E SEUS USOS".

Antecedentes

5 Depois da descoberta de penicilina, companhias farmacêuticas produziram vários agentes antibacterianos para combater uma ampla variedade de infecções bacterianas. Nos últimos anos, houve aparecimento rápido de resistência bacteriana a vários destes antibióticos. A resistência a múltiplos fármacos entre estes patógenos bacterianos pode da mesma forma ser devido à mutação levando ao isolamento clínico mais virulento. Talvez a  
10 ocorrência mais perturbadora tenha sido a aquisição de resistência à vancomicina, um antibiótico geralmente considerado como o agente de último recurso para infecções Gram-positivas sérias.

Isto é verdade especialmente a partir de alguns grupos de patógeno Gram-positivos, tais como *staphylococci*, *pneumococci* e *enterococci*  
15 (S. Ewig e outros; Antibiotika-Resistenz Bei Erregern ambulanz erworbener Atemwegsinfektionen (Resistência a antibiótico em patógenos de infecções de trato respiratório adquiridas em ambulatório); Chemother. J. 2002, 11, 12-26; F. Tenover; Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: uma revisão; Clin. Infect. Dis. 2001 Sep. 15, 33 Suppl. 3, 108-  
20 115) bem como *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Mycobacterium*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*, *Borrelia*, *Bacillus*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, e similares.

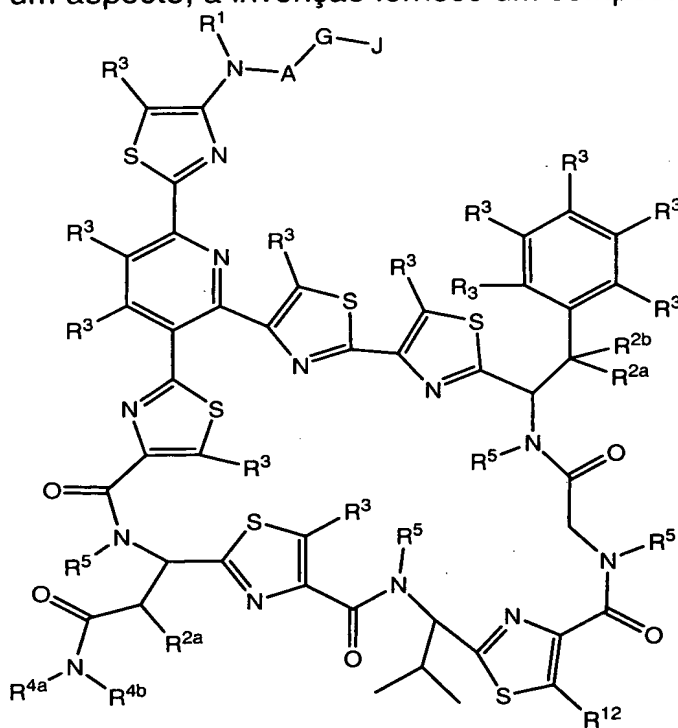
Um problema de dimensão igualmente grande é a incidência crescente das *Staphylococcus aureas* resistente à meticilina mais virulenta  
25 (MRSA) entre isolados clínicos encontrados mundialmente. Como com organismos resistentes à vancomicina, muitas cepas de MRSA são resistentes à maioria dos antibióticos conhecidos, porém cepas de MRSA permaneceram sensíveis à vancomicina. Entretanto, devido aos relatos crescentes de isolados clínicos resistentes à vancomicina e problema de crescimento de resistência bacteriana, há uma necessidade urgente quanto a entidades moleculares novas eficazes contra o aparecimento e organismos Gram-positivos  
30 atualmente problemáticos.

Esta resistência a múltiplos fármacos crescente recentemente reacendeu interesse na procura de novas classes estruturais de antibióticos que inibem ou matam estas bactérias.

### Sumário da Invenção

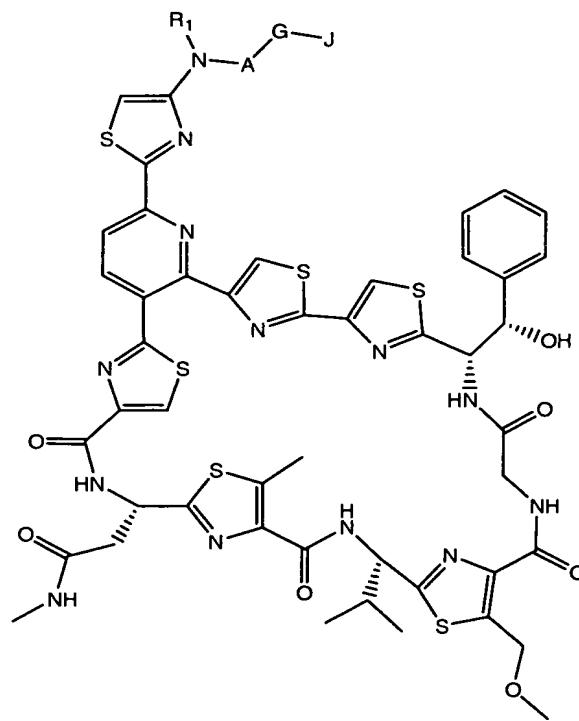
- 5 Permanece uma necessidade quanto a novos tratamentos e te-  
rapias para infecções bacterianas. Há da mesma forma uma necessidade  
quanto a compostos úteis no tratamento ou prevenção ou melhoria de um ou  
mais sintomas de infecções bacterianas. Além disso, há uma necessidade  
quanto a métodos para modular a atividade do fator de alongamento EF-Tu,  
10 utilizando os compostos fornecidos aqui.

Em um aspecto, a invenção fornece um composto da fórmula I:



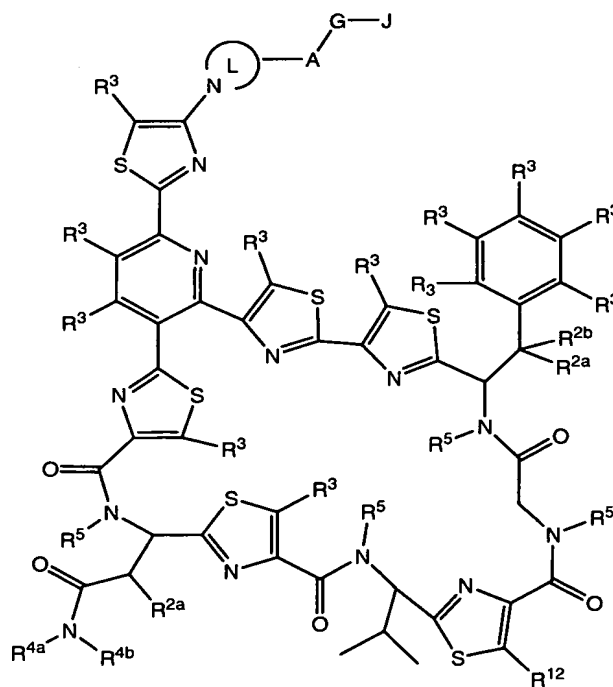
I.

Em ainda outro aspecto, a invenção fornece um composto da fórmula II:



II.

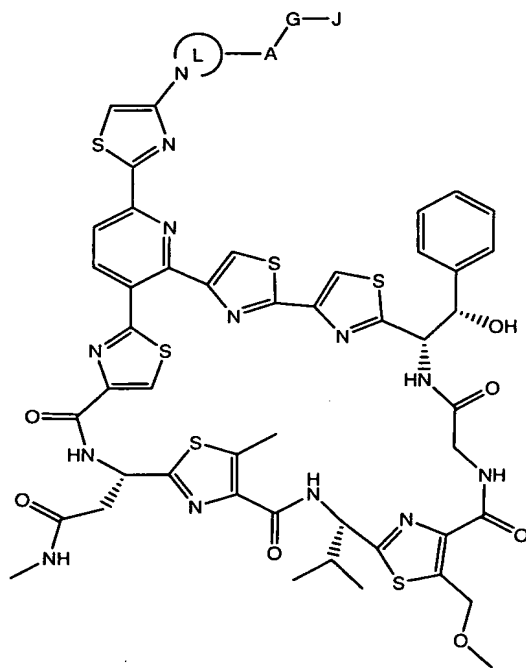
Em ainda outro aspecto, a invenção fornece um composto da fórmula III:



III.

Em outro aspecto, a invenção fornece um composto da fórmula

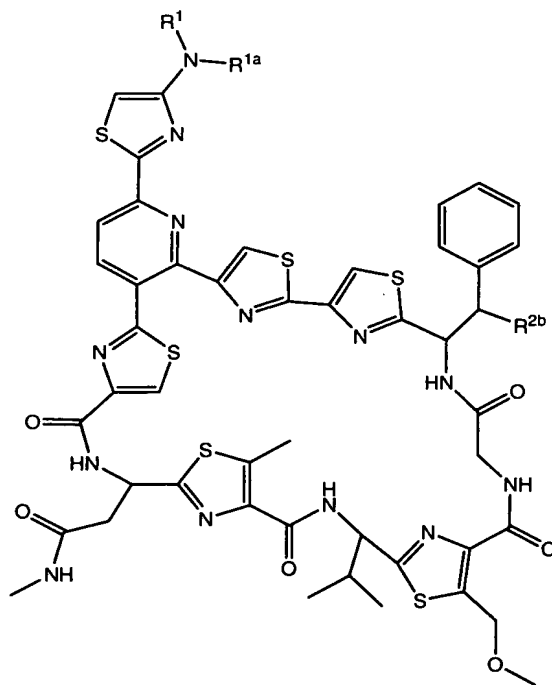
IV:



IV.

Em outro aspecto, a invenção fornece um composto da fórmula

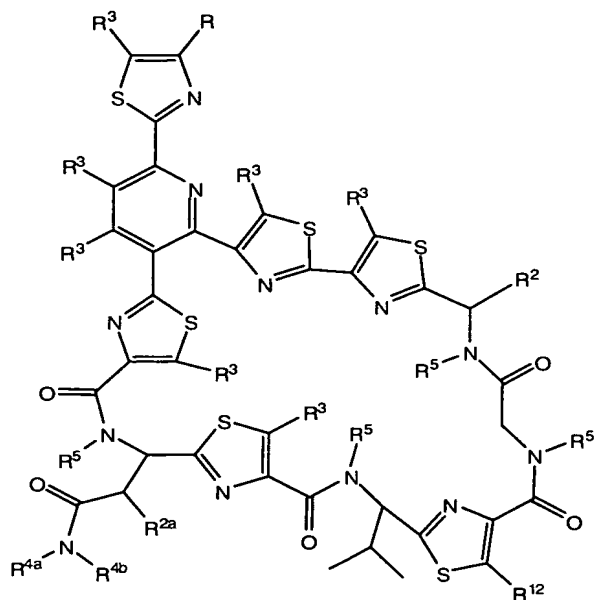
V:



V.

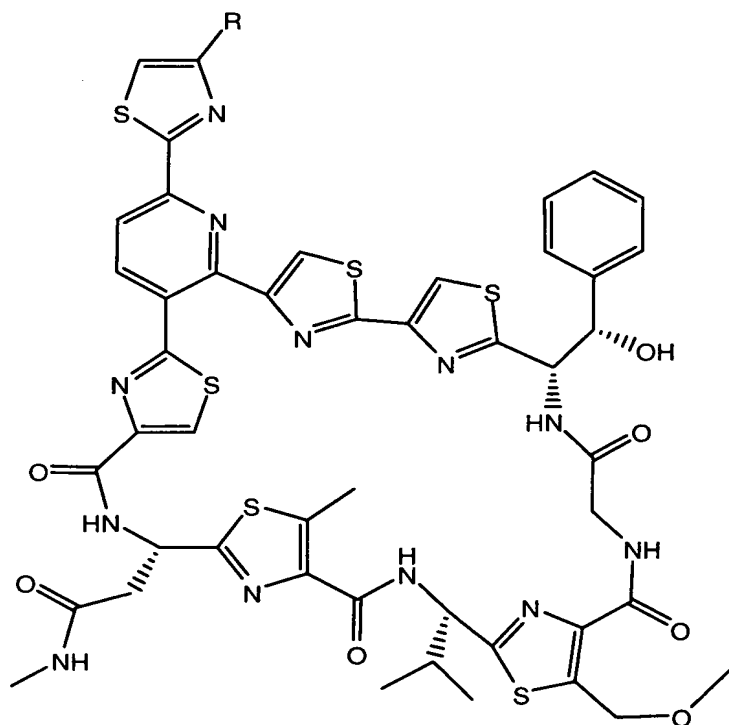
Em outro aspecto, a invenção fornece um composto da fórmula

5 VI:



VI.

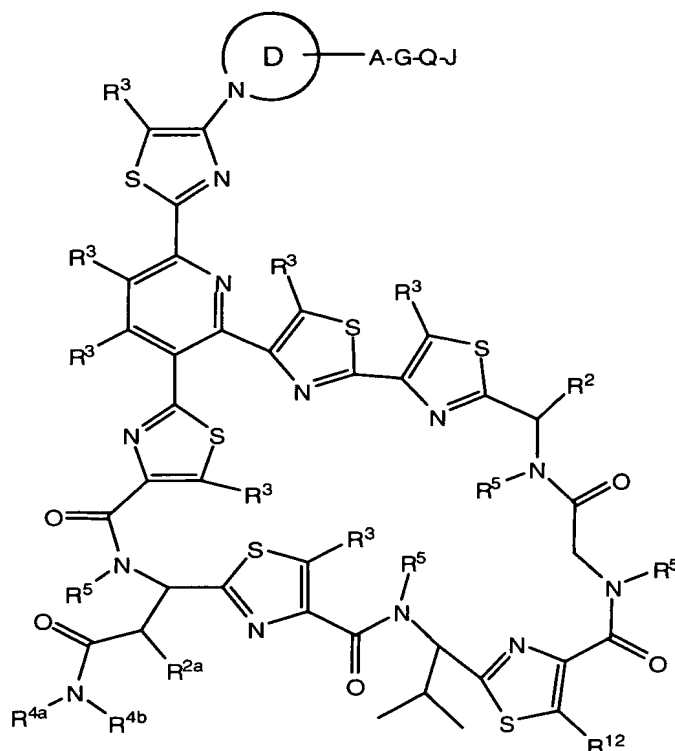
Em ainda outro aspecto, a invenção fornece um composto da fórmula VII:



VII.

Em outro aspecto, a invenção fornece um composto da fórmula

VIII:



VIII

Em outro aspecto, a invenção fornece um método de tratar uma infecção bacteriana em que o tratamento inclui administrar a um indivíduo em necessidade deste uma quantidade farmacologicamente aceitável de um composto da fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII ou VIII, tal que a infecção bacteriana é tratada.

Em outro aspecto, a invenção fornece um método de tratar um estado associado a EF-Tu em que o tratamento inclui administrar a um indivíduo em necessidade deste uma quantidade farmacologicamente aceitável de um composto da fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII ou VIII, tal que o estado associado a EF-Tu é tratado.

Em ainda outro aspecto, a invenção fornece um método de tratar, inibir ou prevenir a atividade de EF-Tu em um indivíduo em necessidade deste, que inclui administrar ao indivíduo uma quantidade farmacologicamente aceitável de um composto da fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII ou VIII. Em uma modalidade, uma infecção bacteriana é tratada em um indivíduo em necessidade deste.

Em outro aspecto, a invenção fornece um método de tratar, inibir ou prevenir a atividade de bactérias em um indivíduo em necessidade deste, que inclui administrar ao indivíduo uma quantidade farmacologicamente aceitável de um composto da fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII ou VIII, em que o composto interage com qualquer alvo no ciclo de vida das bactérias. Em uma modalidade, o alvo é EF-Tu.

Em outro aspecto, a invenção fornece um método de tratar uma infecção bacteriana em um indivíduo, em que o tratamento inclui administrar a um indivíduo em necessidade deste uma quantidade farmacologicamente aceitável de um composto da fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII ou VIII, e um veículo farmacologicamente aceitável, tal que a infecção bacteriana é tratada.

Em ainda outro aspecto, a invenção fornece um método de tratar uma infecção bacteriana em que o tratamento inclui administrar a um indivíduo em necessidade deste uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto da fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII ou VIII, em combinação com uma quantidade farmacologicamente eficaz de um agente terapêutico adicional, tal que a infecção bacteriana é tratada. Em uma modalidade, o composto da fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII ou VIII e o outro agente farmacêutico são administrados como parte da mesma composição farmacêutica. Em outra modalidade, o composto da fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII ou VIII e o outro agente terapêutico são administrados como composições farmacêuticas separadas, e o composto é administrado antes de, ao mesmo tempo que, ou seguindo administração do outro agente.

Em outro aspecto, a invenção fornece um tratamento de infecção bacteriana empacotado, compreendido da fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII ou VIII, empacotado com instruções para utilizar uma quantidade eficaz do composto para tratar uma infecção bacteriana.

Em outro aspecto, a invenção fornece um método de tratar acne em indivíduo em necessidade deste, em que o tratamento inclui administrar ao indivíduo uma quantidade farmacologicamente aceitável de um composto da fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII ou VIII.

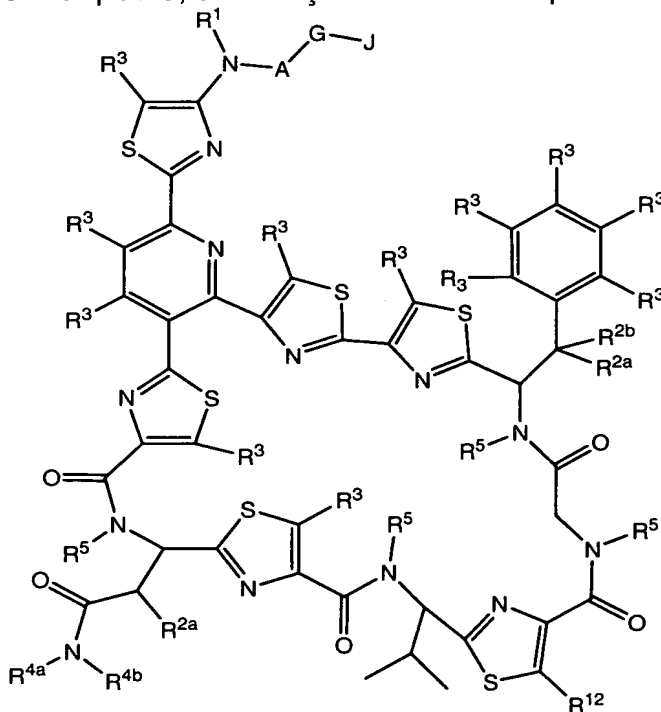
Em ainda outro aspecto, a invenção fornece uma composição

farmacêutica que inclui um composto da fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII ou VIII, e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável ou diluente.

### Descrição Detalhada da Invenção

Esta invenção é direcionada a compostos, por exemplo, compostos de tiopeptídeo, e intermediários destes, bem como composições farmacêuticas contendo os compostos para uso no tratamento de infecção bacteriana. Esta invenção é da mesma forma direcionada aos compostos da invenção ou composições destes como moduladores do fator de alongamento de EF-Tu. Os compostos são particularmente úteis interferindo-se com o ciclo de vida de bactérias e tratando-se ou prevenindo-se uma infecção bacteriana ou condições fisiológicas associadas a esta. A presente invenção é da mesma forma direcionada a métodos de terapia de combinação para inibir atividade de EF-Tu em células, ou tratar ou prevenir uma infecção bacteriana em pacientes utilizando os compostos da invenção ou composições farmacêuticas, ou *kits* destes.

Em um aspecto, a invenção fornece compostos da fórmula I:



I

e sais farmacêuticamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, diastereômeros, atropisômeros ou racematos destes,

incluindo N-óxido de piridina destes;

em que

A é selecionado a partir do grupo consistindo em uma ligação, H,  $-(CH_2)-$ ,  $-C(\text{alquil})_2-$ ,  $-(CH_2)_{1-8}-$ ,  $-[C(\text{alquil})_2]_{1-8}-$ ,  $-(\text{cicloalquil})-$ ,  $-(\text{aril})-$ ,  $-(\text{heteroaril})-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)N(R^{8a})-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2N(R^{8a})-$ ,  $-S(O)N(R^{8a})-$ ,  $-C(=NR^8)N(R^{8a})-$ ,  $-C(=NR^8)N(R^{8a})C(O)-$ ,  $-C(=NR^8)-$ ,  $-C=C-C(O)-$ ,  $-C=C-C(O)O-$ ,  $-C=C-C(O)N(R^{8a})-$ ;

G é ausente, ou selecionado a partir do grupo consistindo em H,  $-[C(R^a)(R^b)]_x-$ ,  $-[C(R^a)(R^b)]_x-O-[C(R^a)(R^b)]_y-$ ,  $-[C(R^a)(R^b)]_x-N(R^{8a})-[C(R^a)(R^b)]_y-$ ,  $-(\text{cicloalquil})-$ ,  $-(\text{heterociclo})-$ ,  $-(\text{aril})-$ ,  $-(\text{heteroaril})-$ ;

J é selecionado a partir do grupo consistindo em H, F, O-alquila,  $N(R^{8a})_2$ ,  $N^+(R^{8a})_3$ ,  $N(R^{8a})C(O)$ alquila,  $CO_2H$ ,  $C(=O)N(R^{8a})_2$ ,  $CO_2$ -alquila,  $P(O)(OH)_2$ ,  $P(O)(O\text{-alquil})_2$ , e um heterociclo contendo nitrogênio substituído;

$R^a$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila, F,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ -alquila,  $-N(R^1)_2$ ,  $-OR^1$ ,  $-(CH_2)_{0-4}-J$  e  $-R^{4b}$ ;

$R^b$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila, e F; x e y são cada qual, independentemente, números inteiros de 0-10;

$R^1$  é selecionado a partir de  $-H$ ,  $-C(\text{alquil})_2-J$ ,  $-R^{4b}$ .

$R^{2a}$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila substituída ou não substituída, OH,  $OR^{4a}$ ,  $OC(O)R^{4a}$ ,  $OC(O)N(R^{8a})_2$  e  $N(R^{8a})_2$ ;

$R^{2b}$  é selecionado a partir do grupo consistindo em ausente, H e alquila, ou  $R^{2a}$  e  $R^{2b}$  podem juntamente formar  $=O$  ou  $=NH$ ;

$R^3$  e  $R^{12}$  são cada qual, independentemente, selecionado a partir do grupo consistindo em H, halogênio,  $OR^{4b}$ ,  $-G-J$ , e  $N(R^{8a})_2$ ;

$R^{4a}$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H, e alquila;

$R^{4b}$  é selecionado a partir do grupo consistindo em alquila e  $-(CH_2-CH_2-O-)_n-R^9$ , em que n é um número inteiro igual a ou medindo 1-60.000, por exemplo, 1-500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000, 50.000, 60.000;

$R^5$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila, e

R<sup>4b</sup>;

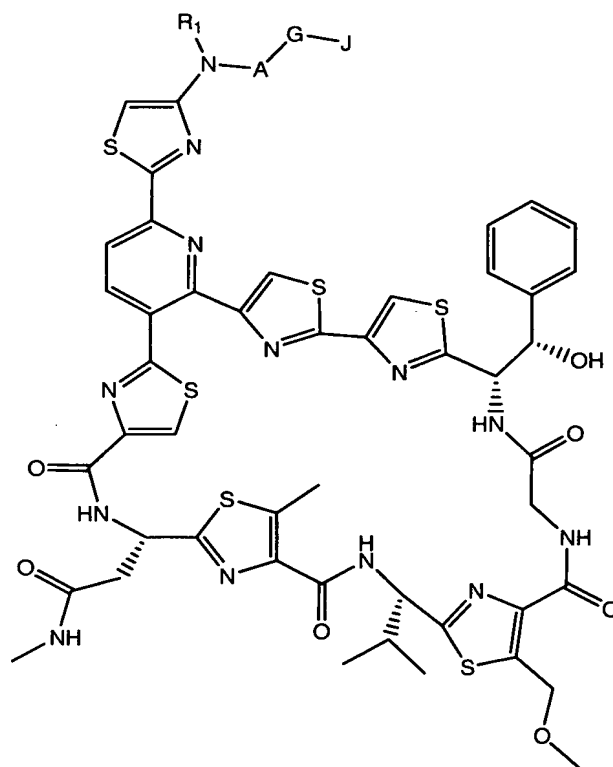
R<sup>8</sup> é selecionado a partir do grupo consistindo em H, CN, NO<sub>2</sub>, alquila, cicloalquila, e SO<sub>2</sub>-alquila;

R<sup>8a</sup> é ausente, ou selecionado a partir do grupo consistindo em H, -(alquil)-, -(cicloalquil)-, C(alquil)<sub>2</sub>-J, -R<sup>4b</sup>, em que R<sup>8a</sup> pode da mesma forma ciclizar-se com o átomo ao qual R<sup>8a</sup> é ligado para formar um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros que é aromático ou não aromático e pode conter um ou mais heteroátomos, em que o anel pode ser também substituído uma ou mais vezes com substituintes que são os mesmos ou diferentes; e

R<sup>9</sup> é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila e CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H.

Em uma modalidade da fórmula I, R<sup>2b</sup>, R<sup>4b</sup> e R<sup>5</sup> são H, e R<sup>4a</sup> é CH<sub>3</sub>. Em outra modalidade da fórmula I, R<sup>2b</sup>, R<sup>4b</sup> e R<sup>5</sup> são H, R<sup>4a</sup> é CH<sub>3</sub>, e R<sup>12</sup> é CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>.

Em outra modalidade, fórmula I é representada por um composto da fórmula II:

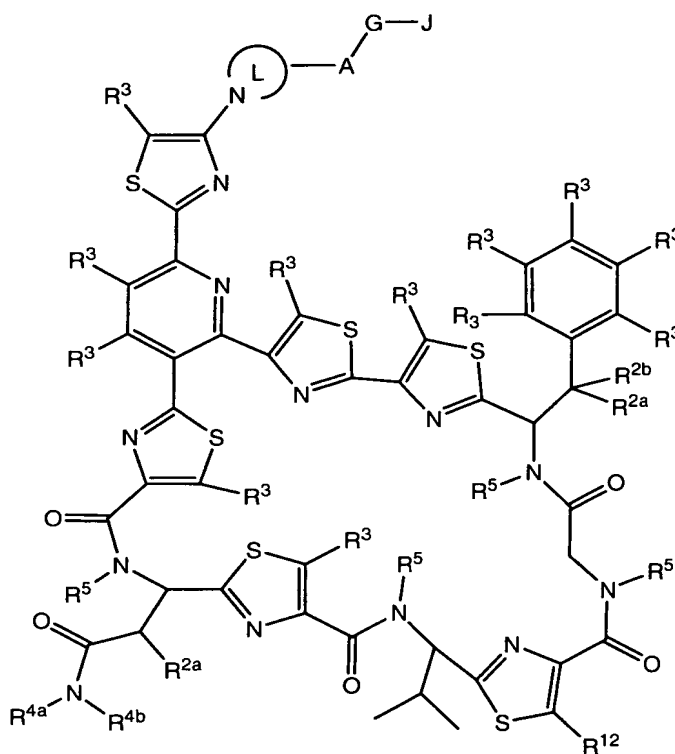


II

e sais farmacologicamente aceitáveis deste.

Em outro aspecto, a invenção fornece um composto da fórmula

III:



III

e sais farmacologicamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâ-  
 meros, tautômeros, diastereômeros, atropisômeros ou racematos destes,  
 5 incluindo o N-óxido de piridina destes;

em que

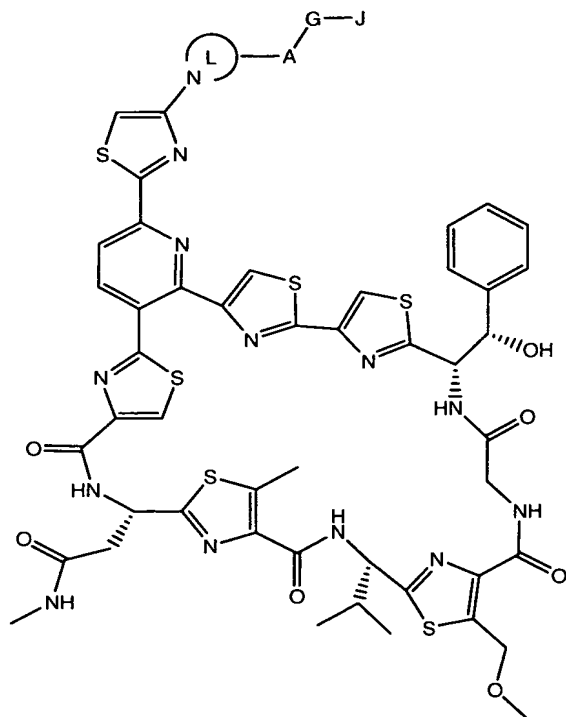
$R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^5$ ,  $R^{12}$ , A, G e J têm os significados men-  
 cionados para fórmula I;

10 e anel L é selecionado a partir do grupo consistindo em cicloal-  
 quila, heterociclo, arila e heteroarila todos dos quais podem ser também op-  
 cionalmente substituídos com

-A-G-J.

Em uma modalidade da fórmula III,  $R^{2b}$ ,  $R^{4b}$  e  $R^5$  são H, e  $R^{4a}$  é  
 15  $CH_3$ . Em outra modalidade da fórmula III,  $R^{2b}$ ,  $R^{4b}$  e  $R^5$  são H,  $R^{4a}$  é  $CH_3$ , e  
 $R^{12}$  é  $CH_2-O-CH_3$ .

Em outra modalidade, fórmula III é representada por um com-  
 posto da fórmula IV:

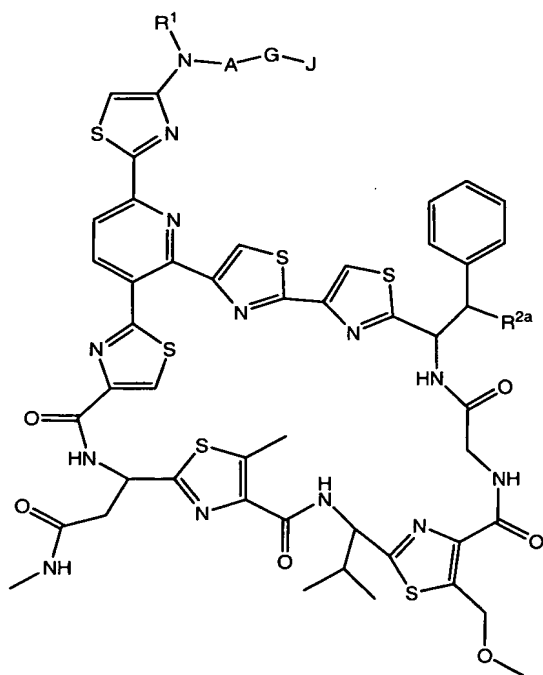


IV

e sais farmacêuticamente aceitáveis deste  
em que anel L, A, G e J têm os significados mencionados para fórmula III.

Em outro aspecto, a invenção fornece um composto da fórmula

V:



V

em que A-G-J é R<sup>1a</sup>;

em que R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup> e R<sup>2a</sup> são cada qual, independentemente, selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila substituída ou não substituída, alquil-arila, heteroalquila, heterociclila, heteroarila, aril-heteroarila, alquil-heteroarila, cicloalquila, alquilóxi, alquil-arilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterocicililóxi, cicloalquilóxi, amino, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino, carboxialquilamino, arilalquilóxi e heterocicililamino; todos dos quais podem ser também independentemente substituídos uma ou mais vezes com Z<sup>1</sup> e Z<sup>2</sup>;

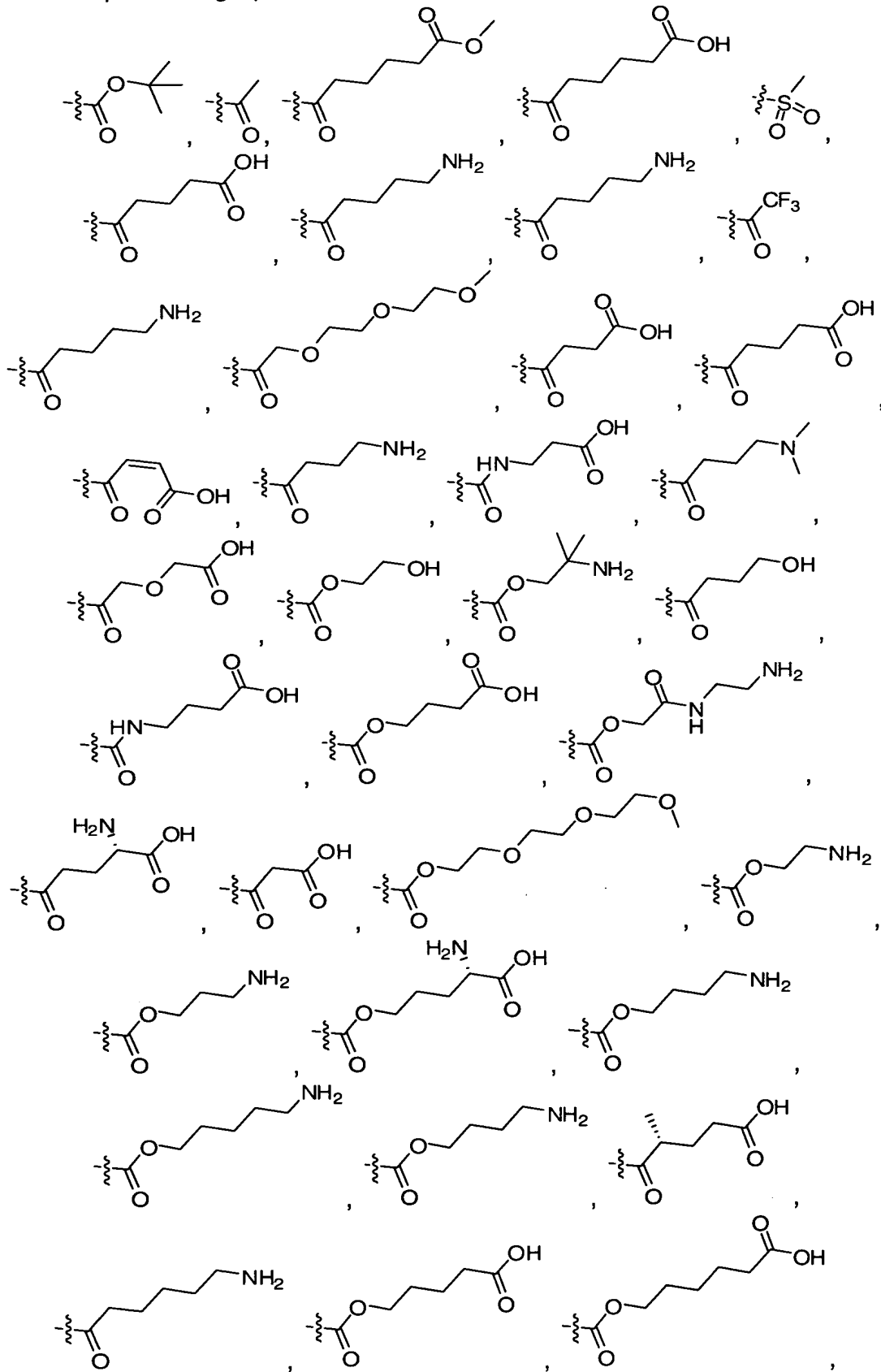
em que Z<sup>1</sup> é alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterocicilalquila, arila, alquilarila, arilalquila, arileteroarila, heteroarila, heterocicililamino, alquileteroarila, ou heteroarilalquila; em que Z<sup>1</sup> pode ser independentemente substituído com uma ou mais das porções de Z<sup>2</sup> que pode ser a mesma ou diferente e são independentemente selecionadas; em que Z<sup>2</sup> é hidróxi, alquila, arila, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halogênio, ciano, ceto, éster ou nitro; em que cada qual dentre as referidas alquila, alcóxi, e arila pode ser independentemente não substituída ou opcionalmente substituída com uma ou mais porções que podem ser as mesmas ou diferentes e são independentemente selecionadas a partir de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterocicilalquila, arila, alquilarila, arilalquila, arileteroarila, heteroarila, heterocicililamino, alquileteroarila e heteroarilalquila;

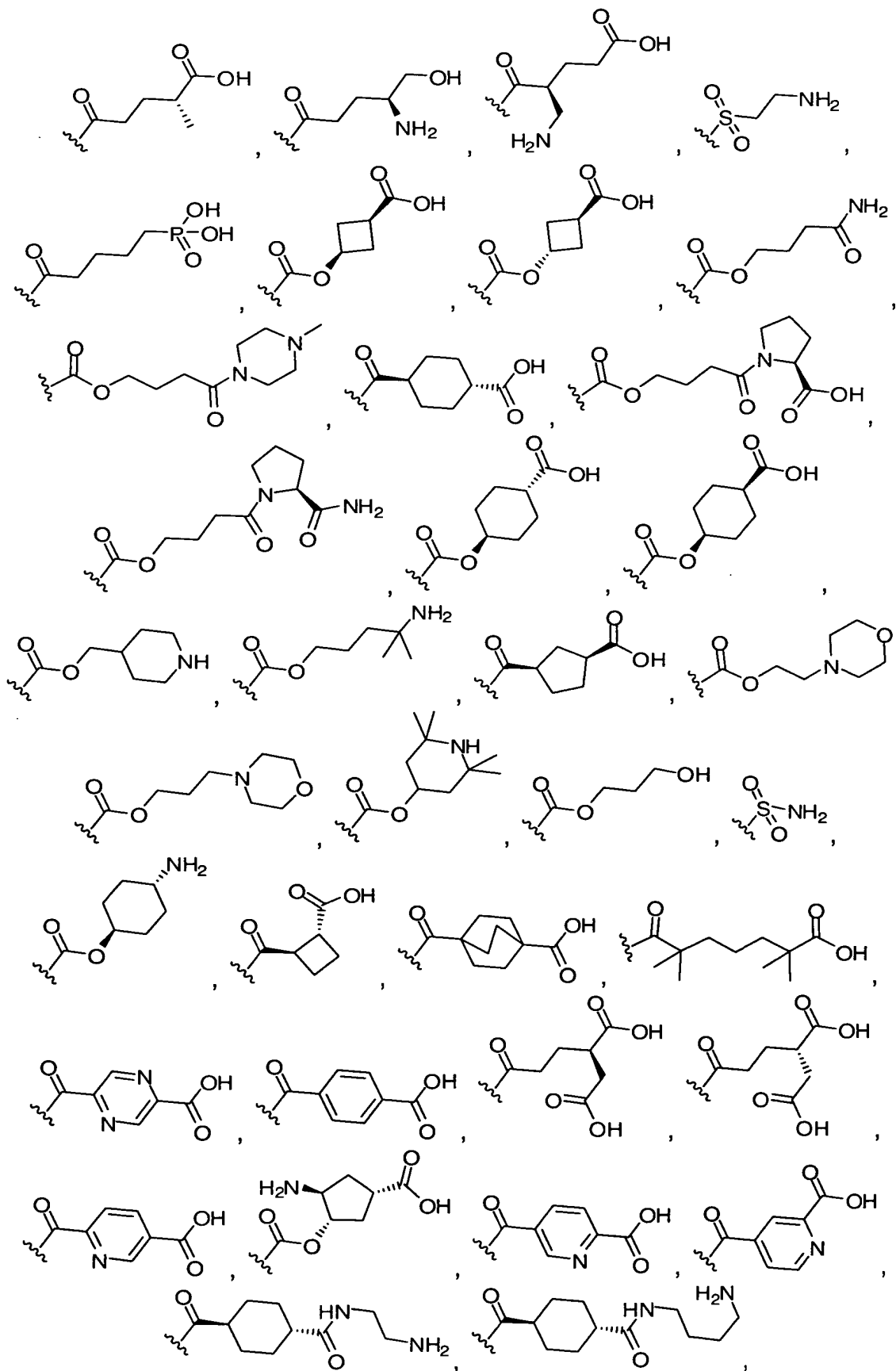
ou R<sup>1</sup> e R<sup>1a</sup> podem formar juntamente um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros que é aromático ou não aromático e pode conter um ou mais heteroátomos, em que o anel pode ser também substituído uma ou mais vezes com substituintes que são os mesmos ou diferentes.

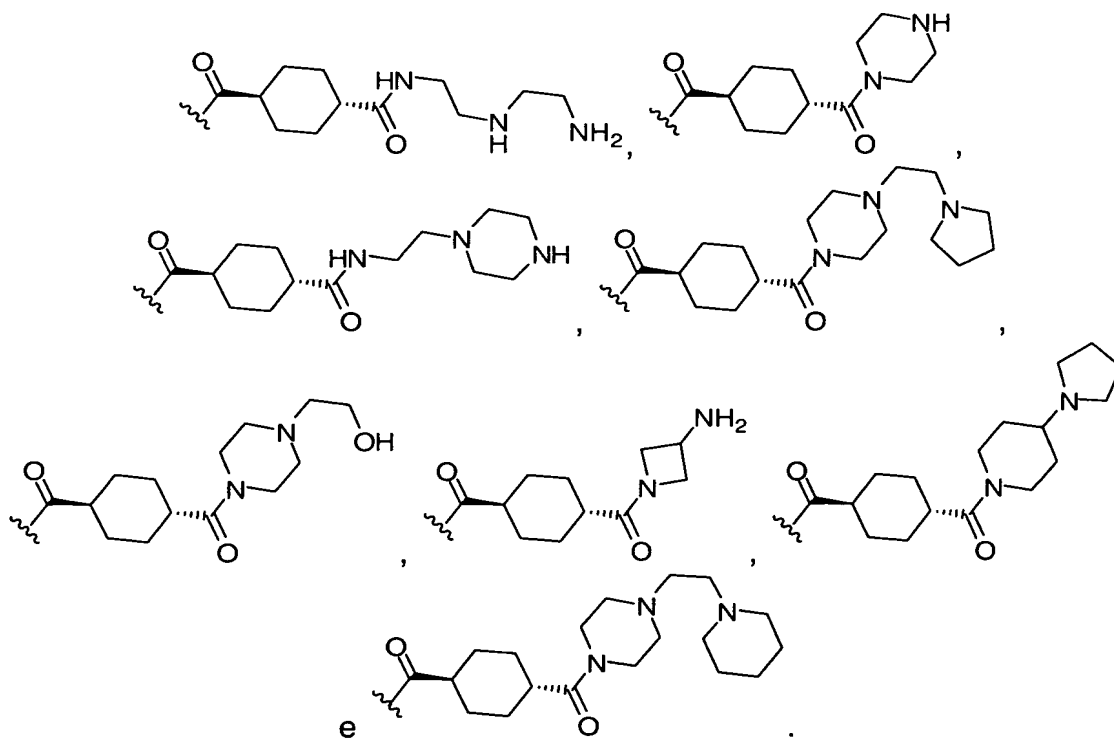
Em uma modalidade da fórmula V, R<sup>2a</sup> é OH.

Em outra modalidade dos compostos da invenção, R<sup>1</sup> é H ou CH<sub>3</sub>, e A-G-J juntos formam H, ou juntos formam um grupo funcional sele-

cionado a partir do grupo consistindo em

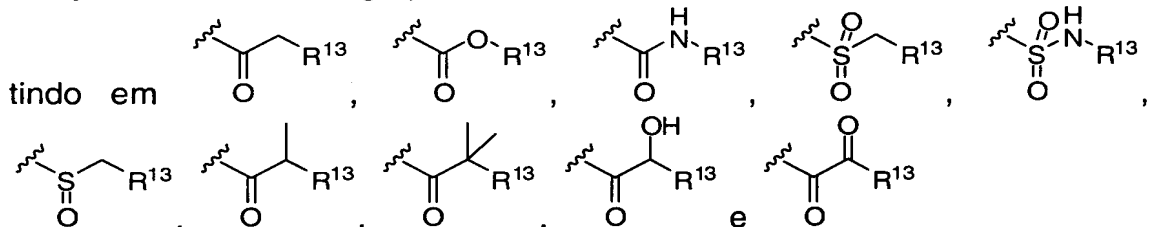




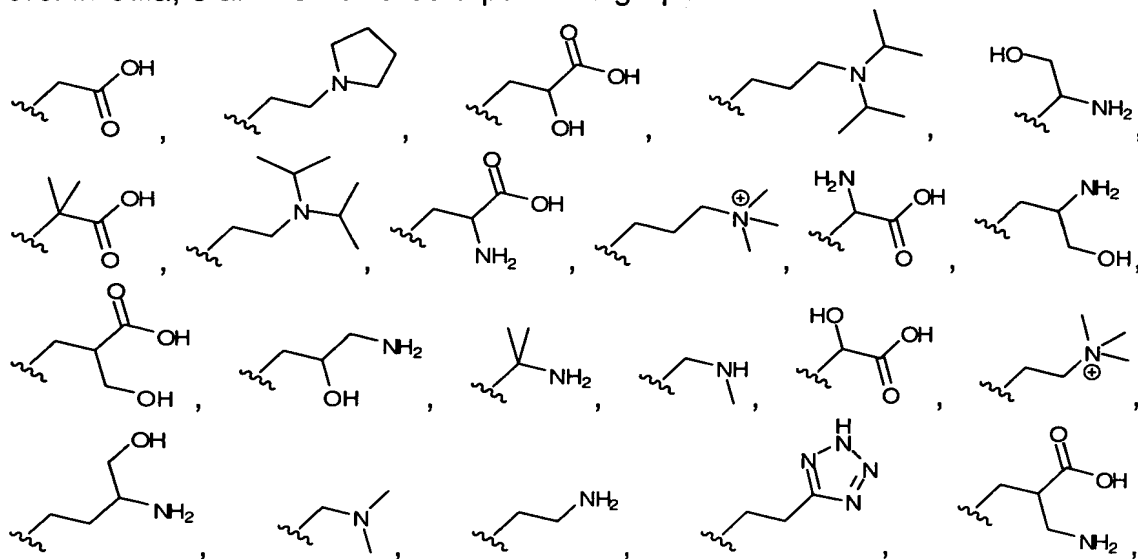


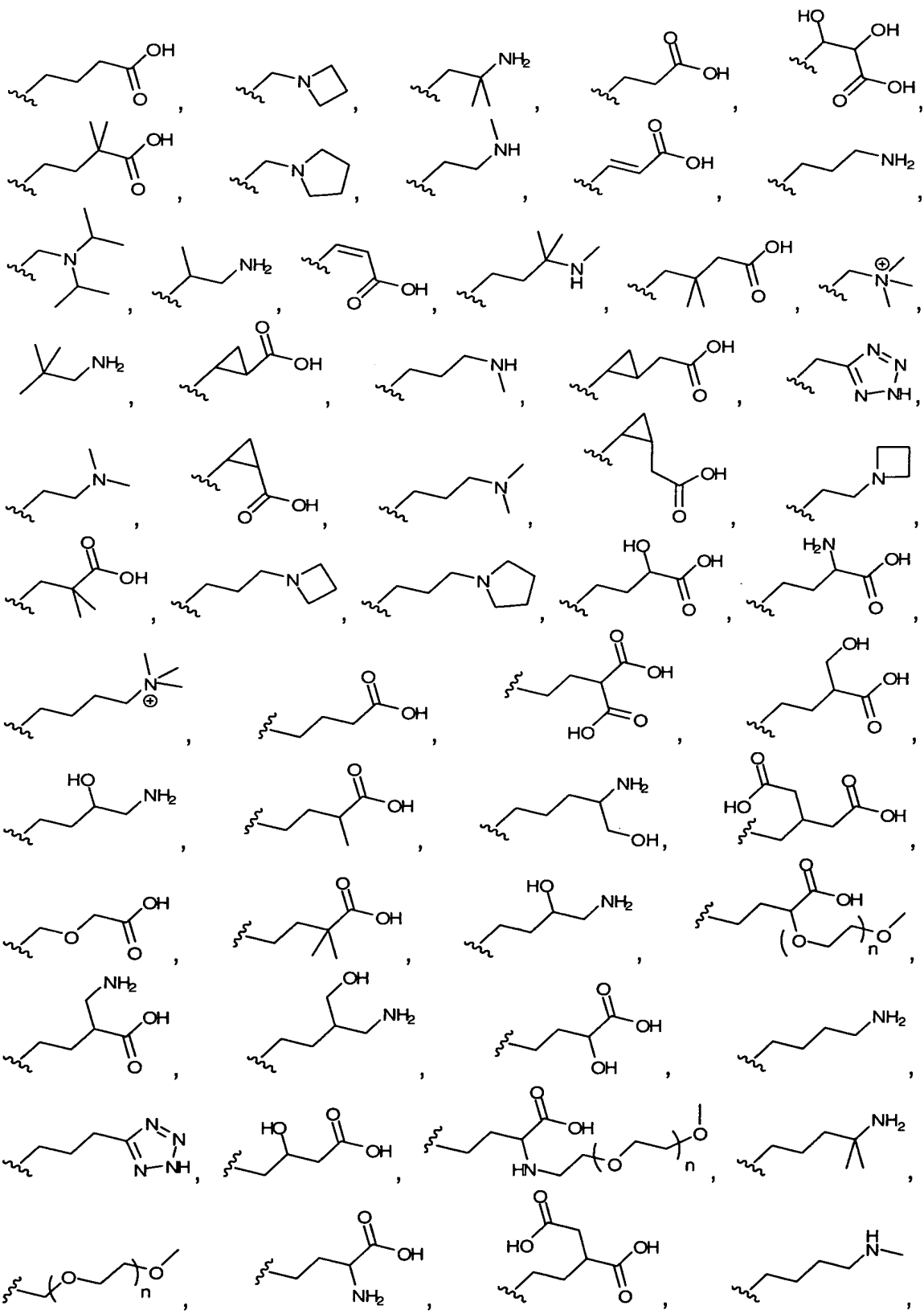
Em outra modalidade dos compostos da invenção,  $R^1$  é H, e A-

G-J juntos formam um grupo funcional selecionado a partir do grupo consis-



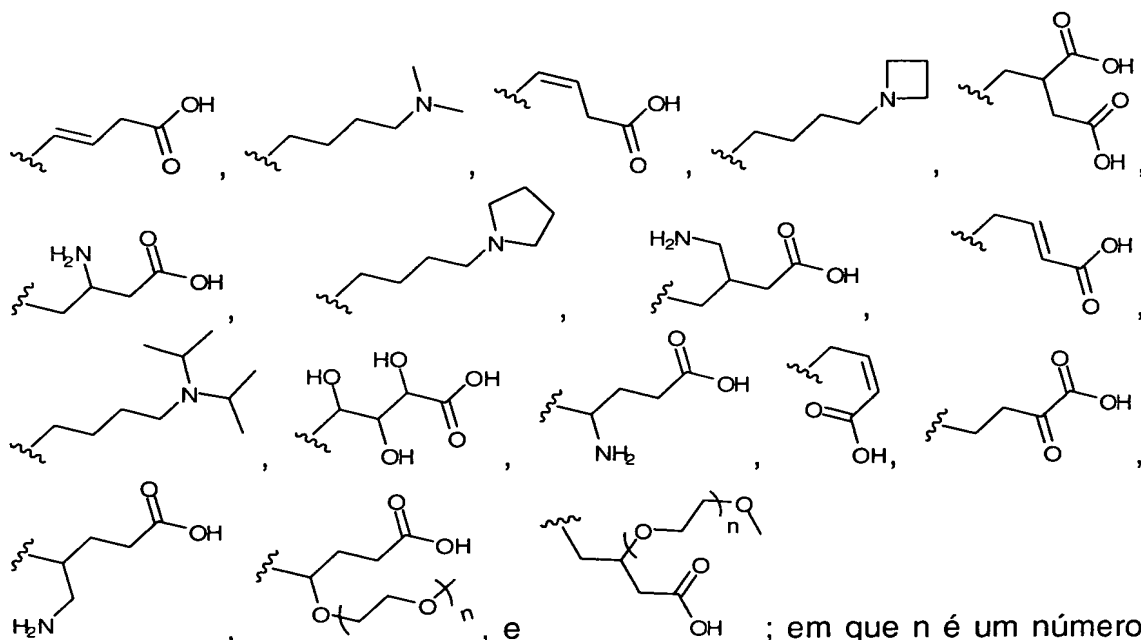
5 em que  $R^{13}$  é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, hidroximetila, e aminometila ou a partir do grupo consistindo em:





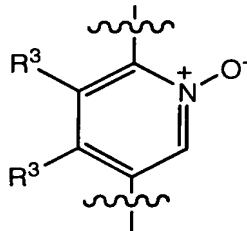
5

10



inteiro igual a ou medindo 1-500, 1.000. 2.000. 3.000. 4.000. 5.000. 10.000. 20.000. 30.000. 40.000. 50.000. 60.000.

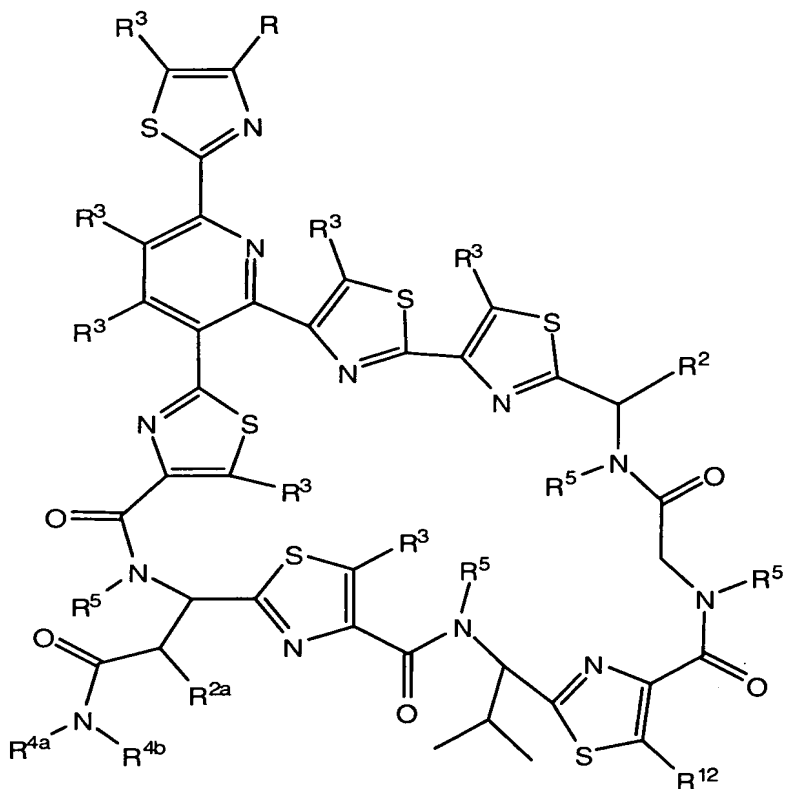
Em outra modalidade das fórmulas I ou III, a funcionalidade de piridina de núcleo é da seguinte fórmula de N-óxido:



Em uma modalidade dos compostos da invenção, quando J não for F, J é ligado a O ou N. Em outra modalidade, quando R<sup>b</sup> não for F, R<sup>a</sup> é - (R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>.

Modalidades preferidas das fórmulas I, II, III, IV e V (incluindo sais farmacologicamente aceitáveis destas, bem como enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, diastereômeros, atropisômeros ou racematos destas, incluindo N-óxidos de piridina destes) são mostradas abaixo na Tabela A e Tabela B, e são da mesma forma consideradas ser "compostos da invenção." Os compostos da invenção são da mesma forma referidos aqui como "antibióticos" e "inibidores de EF-Tu".

Em ainda outro aspecto, a invenção fornece um composto da fórmula VI:



VI

e sais farmacologicamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, diastereômeros, atropisômeros ou racematos destes, incluindo o N-óxido de piridina destes;

em que

- 5 R é selecionado a partir do grupo consistindo em N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>1</sup>)-A-G-Q-J, e -(heteroaril)-A-G-Q-J;

A é uma ligação ou é selecionado a partir do grupo consistindo em -C(O)-, -C(O)C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R<sup>8a</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>8a</sup>)-, -S(O)N(R<sup>8a</sup>)-, -C(=NR<sup>8</sup>)N(R<sup>8a</sup>)-, -C(=NR<sup>8</sup>)N(R<sup>8a</sup>)C(O)-, -C(=NR<sup>8</sup>)-, -C=C-

- 10 C(O)-, -C=C-C(O)O-, -C=C-C(O)N(R<sup>8a</sup>)-;

G é ausente, selecionado a partir do grupo consistindo em -[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>x</sub>-, -[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>x</sub>-C(R<sup>a</sup>)=C(R<sup>a</sup>)-[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>y</sub>-, -[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>x</sub>-O-[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>y</sub>-, e -[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>x</sub>-N(R<sup>8a</sup>)-[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>y</sub>-, ou é selecionado a partir do grupo consistindo em -(cicloalquil)-, -(heterociclo)-, -(aril)-, e -(heteroaril)-

- 15 cada dos quais tem 0-4 substituintes;

Q é ausente, selecionado a partir do grupo consistindo em -C(O)-[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>x</sub>-, -C(O)-[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>x</sub>-C(R<sup>a</sup>)=C(R<sup>a</sup>)-[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>y</sub>-, -C(O)-[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>x</sub>-O-[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>y</sub>-, e -C(O)-{N(R<sup>8a</sup>)-[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>p</sub>}-, ou é selecionado a partir do grupo consistindo em -(cicloalquil)-, -(heterociclo)-, -(aril)-, -(heteroaril)-, -C(O)-(cicloalquil)-, -C(O)-(heterociclo)-, -C(O)-(aril)-, e -C(O)-(heteroaril)- cada dos quais tem 0-4 substituintes;

J é selecionado a partir do grupo consistindo em H, C<sub>1-4</sub>alquila, halogênio, C<sub>1-4</sub>alcóxi, hidróxi, amino, mono e di-C<sub>1-4</sub>alquilamino, triC<sub>1-4</sub>alquilamônio, N(R<sup>8a</sup>)C(O)C<sub>1-4</sub>alquila, CO<sub>2</sub>H, C(=O)N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>C(=O)N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>alquila, C(O)C<sub>1-4</sub>alquila, P(O)(OH)<sub>2</sub>, P(O)(O-C<sub>1-4</sub>alquil)<sub>2</sub>, C<sub>0-4</sub>alquilen-(cicloalquil) e C<sub>0-4</sub>alquilen-(heterociclo), cujo heterociclo pode ser substituído 0-4 vezes;

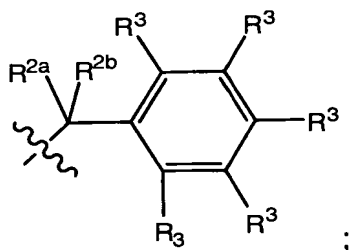
R<sup>a</sup> é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila, F, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquila, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-J e -R<sup>4b</sup>;

R<sup>b</sup> é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila, e F; p é 0, 1, 2, ou 3;

x e y são cada qual, independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de números inteiros de 0-10;

R<sup>1</sup> é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de -H, alquila substituída com J, e -R<sup>4b</sup>.

R<sup>2</sup> é hidrogênio, C<sub>1-6</sub>alquila, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alcóxiC<sub>0-6</sub>alquila, C<sub>3-7</sub>cicloalquilC<sub>0-4</sub>alquila, arilC<sub>0-4</sub>alquila, ou um resíduo da fórmula:



R<sup>2a</sup> é selecionado a partir do grupo consistindo em H, C<sub>1-6</sub>alquila, OH, OR<sup>4a</sup>, OC(O)R<sup>4a</sup>, OC(O)N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub> e N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>2b</sup> é H ou C<sub>1-6</sub>alquila, ou R<sup>2a</sup> e R<sup>2b</sup> empregados em combinação formam um grupo oxo ou imino;

R<sup>3</sup> e R<sup>12</sup> são cada qual, independentemente, selecionado a partir

do grupo consistindo em H, halogênio,  $OR^{4b}$ , -G-J, e  $N(R^{8a})_2$ ;

$R^{4a}$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H e alquila;

$R^{4b}$  é selecionado a partir do grupo consistindo em alquila e  $-(CH_2-CH_2-O)_n-R^9$ , em que n é um número inteiro de 1-500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000, 50.000, ou 60.000 ou é uma média de uma pluralidade de números inteiros tendo um valor de 1-500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000, 50.000, ou 60.000;

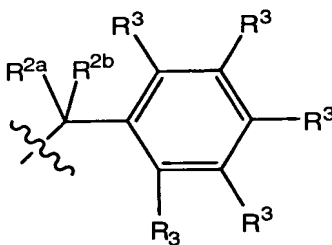
$R^5$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila, e  $R^{4b}$ ;

$R^8$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H, CN,  $NO_2$ ,  $C_{1-6}$ alquila,  $C_{3-7}$ cicloalquila, e  $SO_2-C_{1-6}$ alquila;

$R^{8a}$  é ausente, ou selecionado a partir do grupo consistindo em H,  $C_{1-6}$ alquila,  $C_{3-7}$ cicloalqui, que  $C_{1-6}$ alquila substituída com J, e  $R^{4b}$ , ou dois resíduos de  $R^{8a}$ , empregados em combinação podem formar um anel saturado, insaturado ou aromático tendo 3 a 7 átomos de anel, cujo anel pode ser substituído 0-4 vezes; e

$R^9$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila e  $CH_2CO_2H$ .

Certos compostos da Fórmula VI incluem aqueles compostos em que  $R^2$  é um resíduo da fórmula:

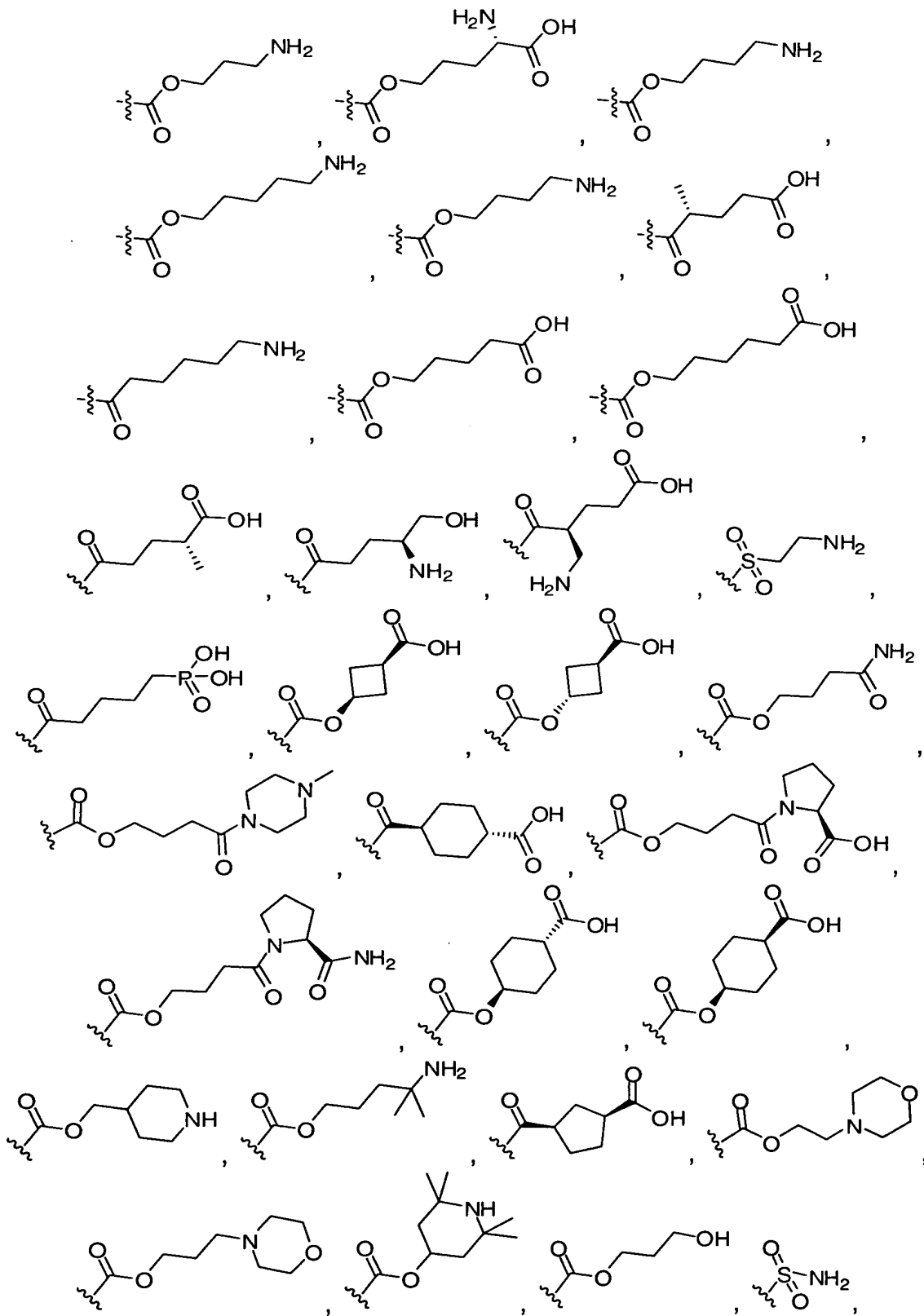


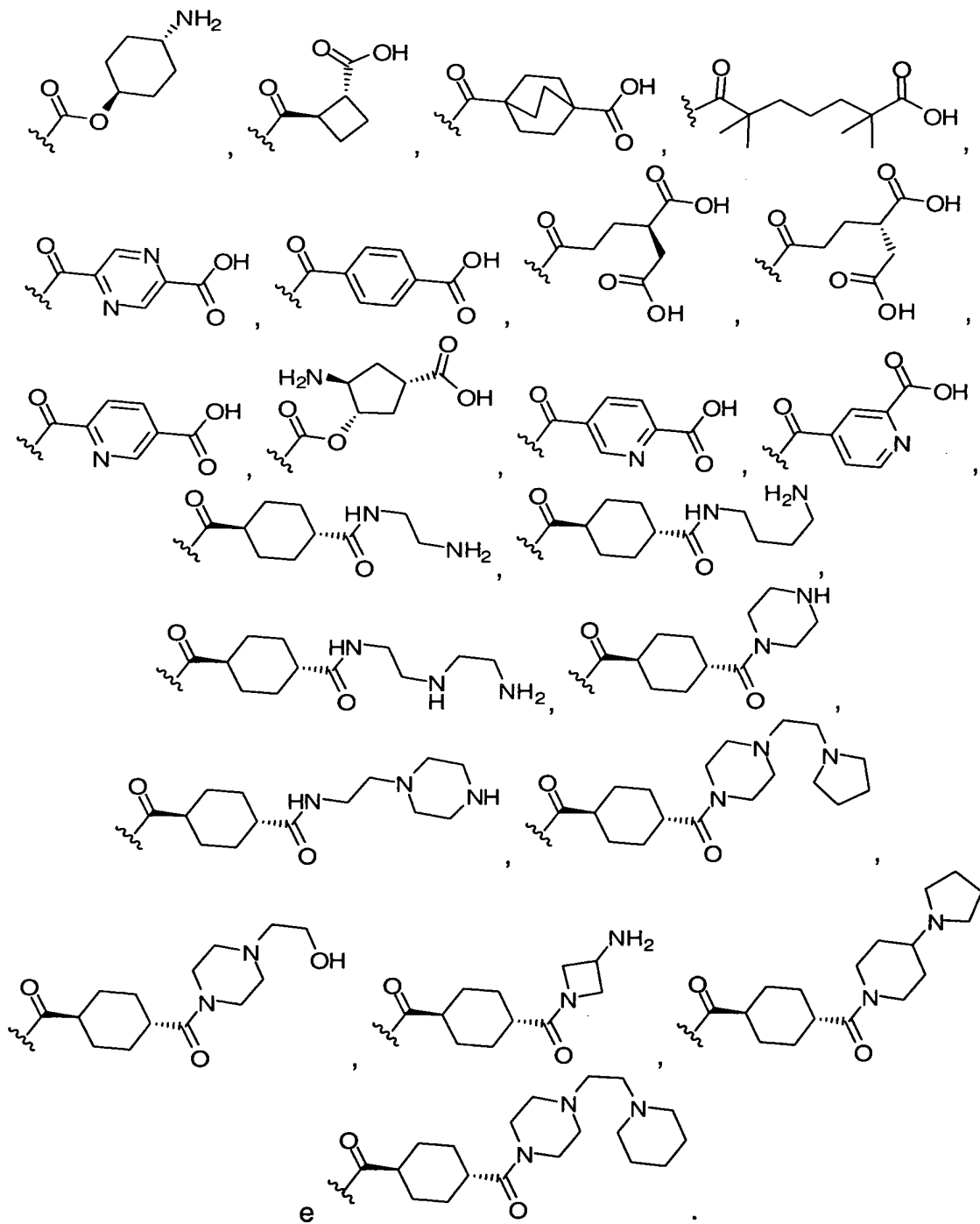
$R^{2a}$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H,  $C_{1-6}$ alquila, OH,  $OR^{4a}$ ,  $OC(O)R^{4a}$ ,  $OC(O)N(R^{8a})_2$  e  $N(R^{8a})_2$ ; e

$R^{2b}$  é H ou  $C_{1-6}$ alquila, ou  $R^{2a}$  e  $R^{2b}$  empregados em combinação formam um grupo oxo ou imino.

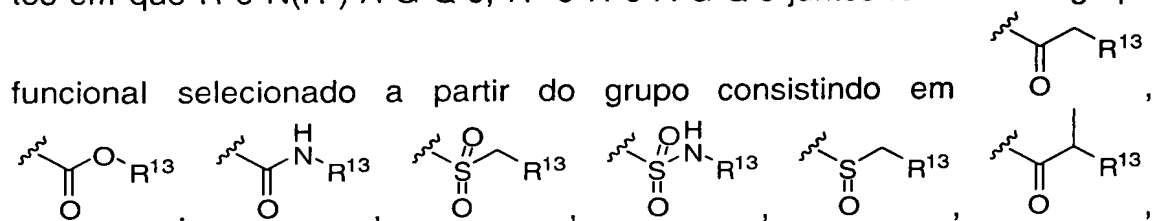
Ainda outros compostos da Fórmula VI incluem aqueles compostos em que  $R^{2b}$ ,  $R^{4b}$  e  $R^5$  são H, e  $R^{4a}$  é  $CH_3$ . Certos outros compostos da

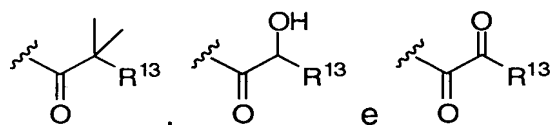




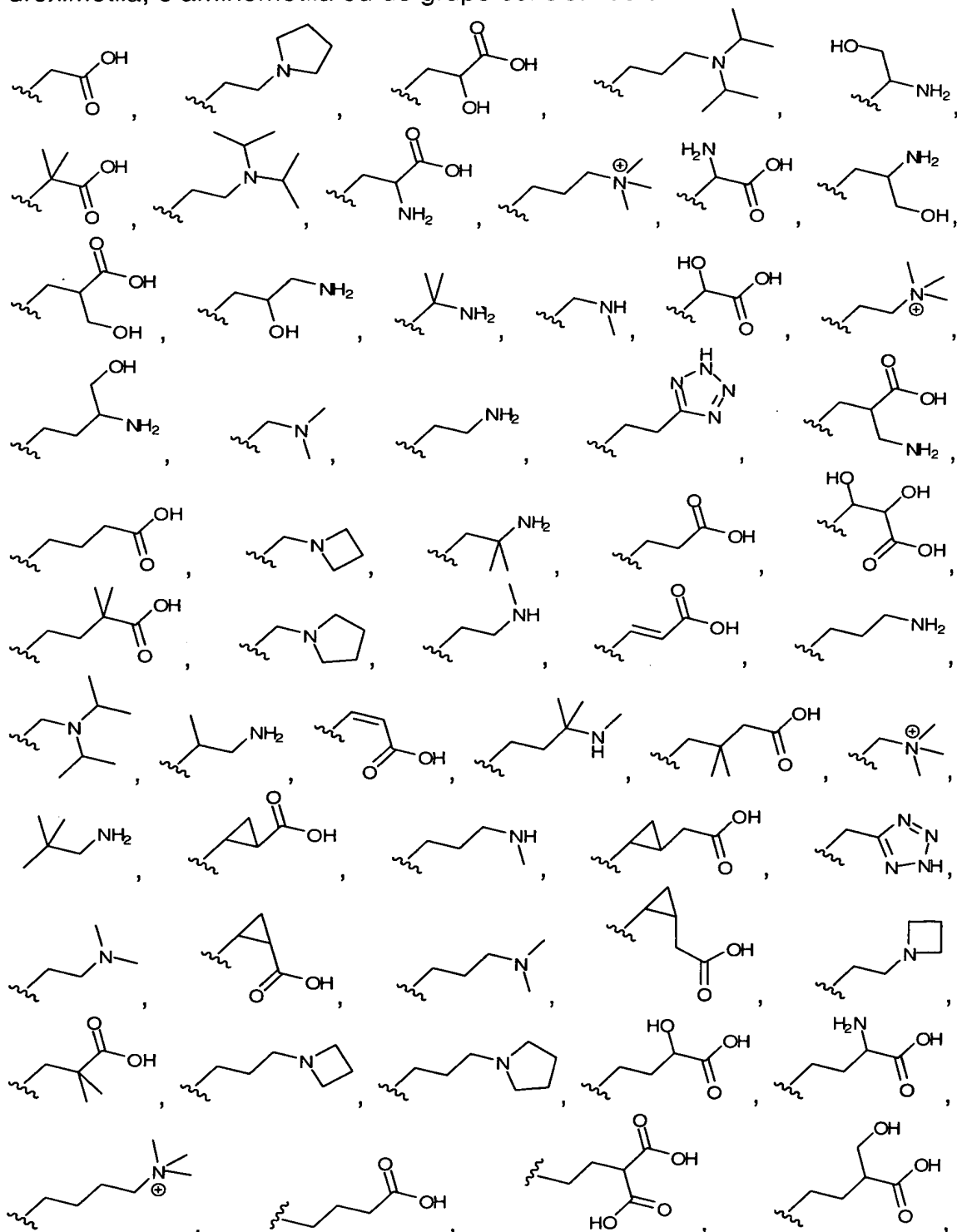


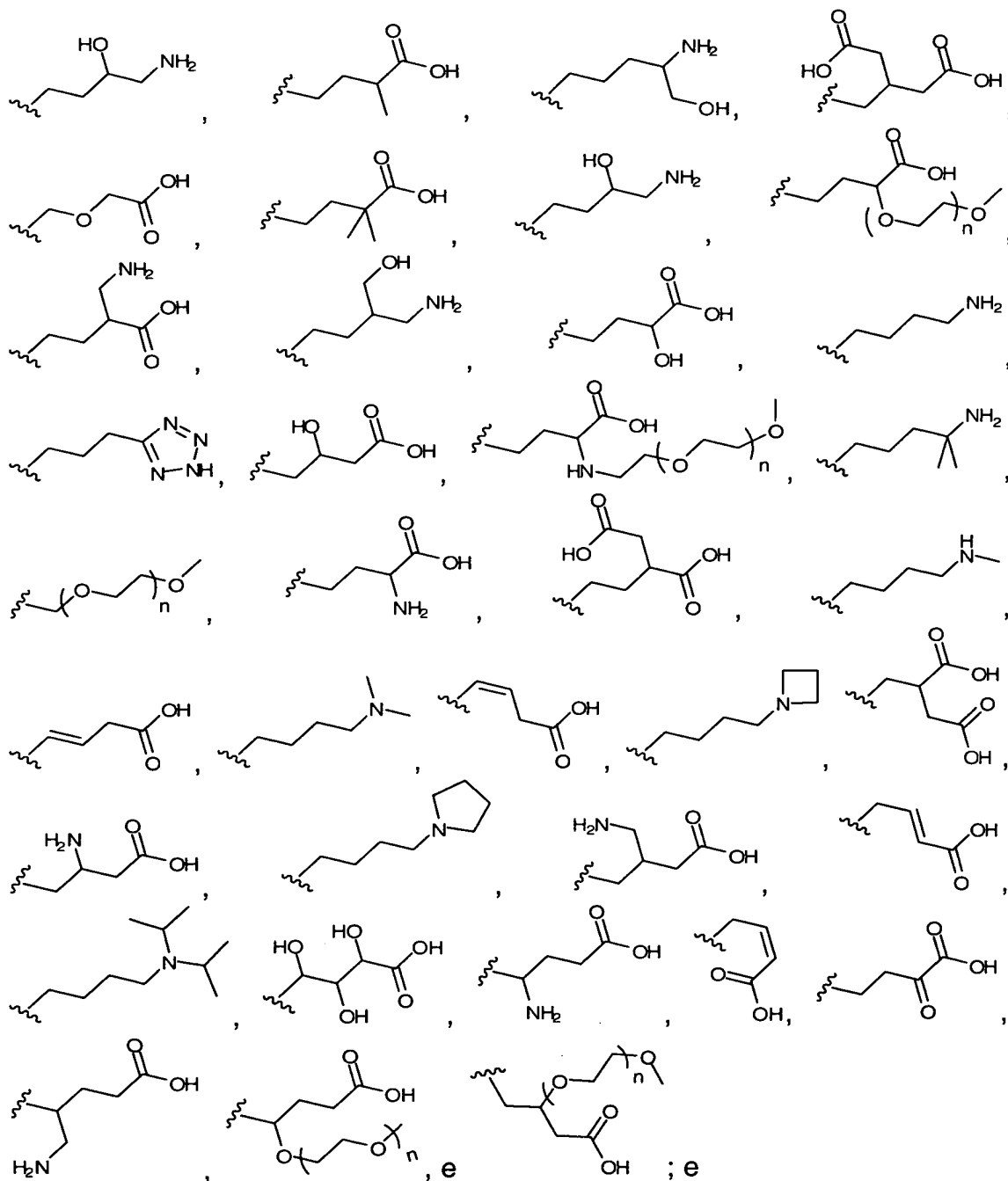
Ainda outros compostos da Fórmula VI incluem aqueles compostos em que R é N(R<sup>1</sup>)-A-G-Q-J, R<sup>1</sup> é H e A-G-Q-J juntos formam um grupo





em que  $R^{13}$  é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, hidroximetila, e aminometila ou do grupo consistindo em:

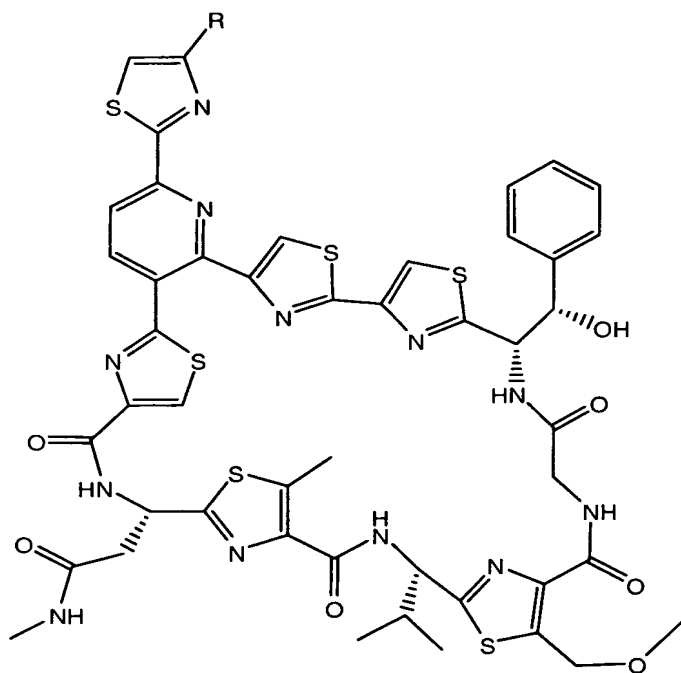




n é um número inteiro de 1-500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000, 50.000, ou 60.000 ou é uma média de uma pluralidade de números inteiros tendo um valor de 1-500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000, 50.000, ou 60.000.

5

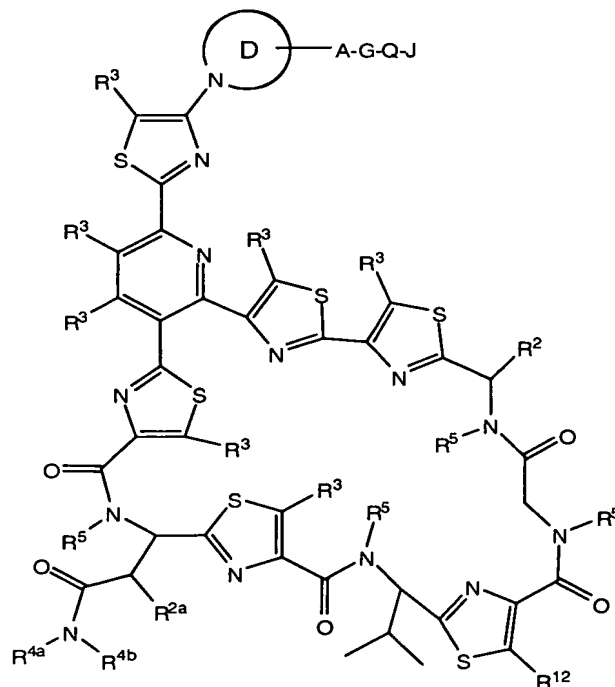
Certos compostos preferidos da Fórmula que VI incluem, porém não são limitados a, compostos da Fórmula VII:



VII

e sais farmacologicamente aceitáveis destes.

Em ainda outro aspecto, são fornecidos compostos de acordo com Fórmula VIII:



VIII

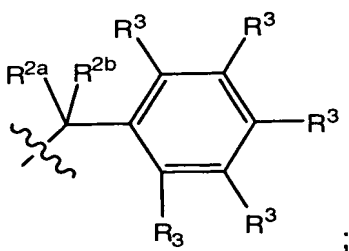


$R^b$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila, e F;  
 $p$  é 0, 1, 2, ou 3;

$x$  e  $y$  são cada qual, independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de números inteiros de 0-10;

5  $R^1$  é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de -H, alquila substituída com J, e  $-R^{4b}$ .

$R^2$  é hidrogênio,  $C_{1-6}$ alquila, hidróxi $C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$ alcóxi $C_{0-6}$ alquila,  $C_{3-7}$ cicloalquil $C_{0-4}$ alquila, aril $C_{0-4}$ alquila, ou um resíduo da fórmula:



10  $R^{2a}$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H,  $C_{1-6}$ alquila, OH,  $OR^{4a}$ ,  $OC(O)R^{4a}$ ,  $OC(O)N(R^{8a})_2$  e  $N(R^{8a})_2$ ;

$R^{2b}$  é H ou  $C_{1-6}$ alquila, ou  $R^{2a}$  e  $R^{2b}$  empregados em combinação formam um grupo oxo ou imino;

$R^3$  e  $R^{12}$  são cada qual, independentemente, selecionado a partir do grupo consistindo em H, halogênio,  $OR^{4b}$ , -G-J, e  $N(R^{8a})_2$ ;

15  $R^{4a}$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H e alquila;

$R^{4b}$  é selecionado a partir do grupo consistindo em alquila e  $-(CH_2-CH_2-O)_n-R^9$ , em que  $n$  é um número inteiro de 1-500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000, 50.000, ou 60.000 ou é uma média de uma pluralidade de números inteiros tendo um valor de 1-500, 20 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000, 50.000, ou 60.000;

$R^5$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila, e  $R^{4b}$ ;

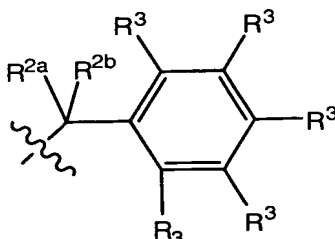
25  $R^8$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H, CN,  $NO_2$ ,  $C_{1-6}$ alquila,  $C_{3-7}$ cicloalquila, e  $SO_2-C_{1-6}$ alquila;

$R^{8a}$  é ausente, ou selecionado a partir do grupo consistindo em H,  $C_{1-6}$ alquila,  $C_{3-7}$ cicloalqui,  $C_{1-6}$ alquila substituída com J, e  $R^{4b}$ , ou dois re-

síduos de  $R^{8a}$ , empregados em combinação podem formar um anel saturado, insaturado ou aromático tendo 3 a 7 átomos de anel que anel pode ser substituído 0-4 vezes; e

- 5  $R^9$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila e  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ .

Certos compostos da Fórmula VI incluem aqueles compostos em que  $R^2$  é um resíduo da fórmula:

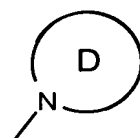


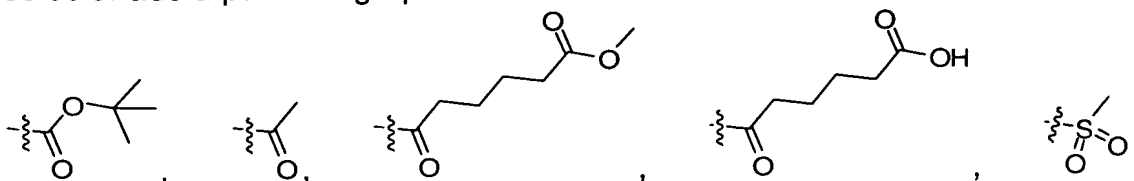
$R^{2a}$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H,  $\text{C}_{1-6}$ alquila, OH,  $\text{OR}^{4a}$ ,  $\text{OC(O)}\text{R}^{4a}$ ,  $\text{OC(O)}\text{N}(\text{R}^{8a})_2$  e  $\text{N}(\text{R}^{8a})_2$ ; e

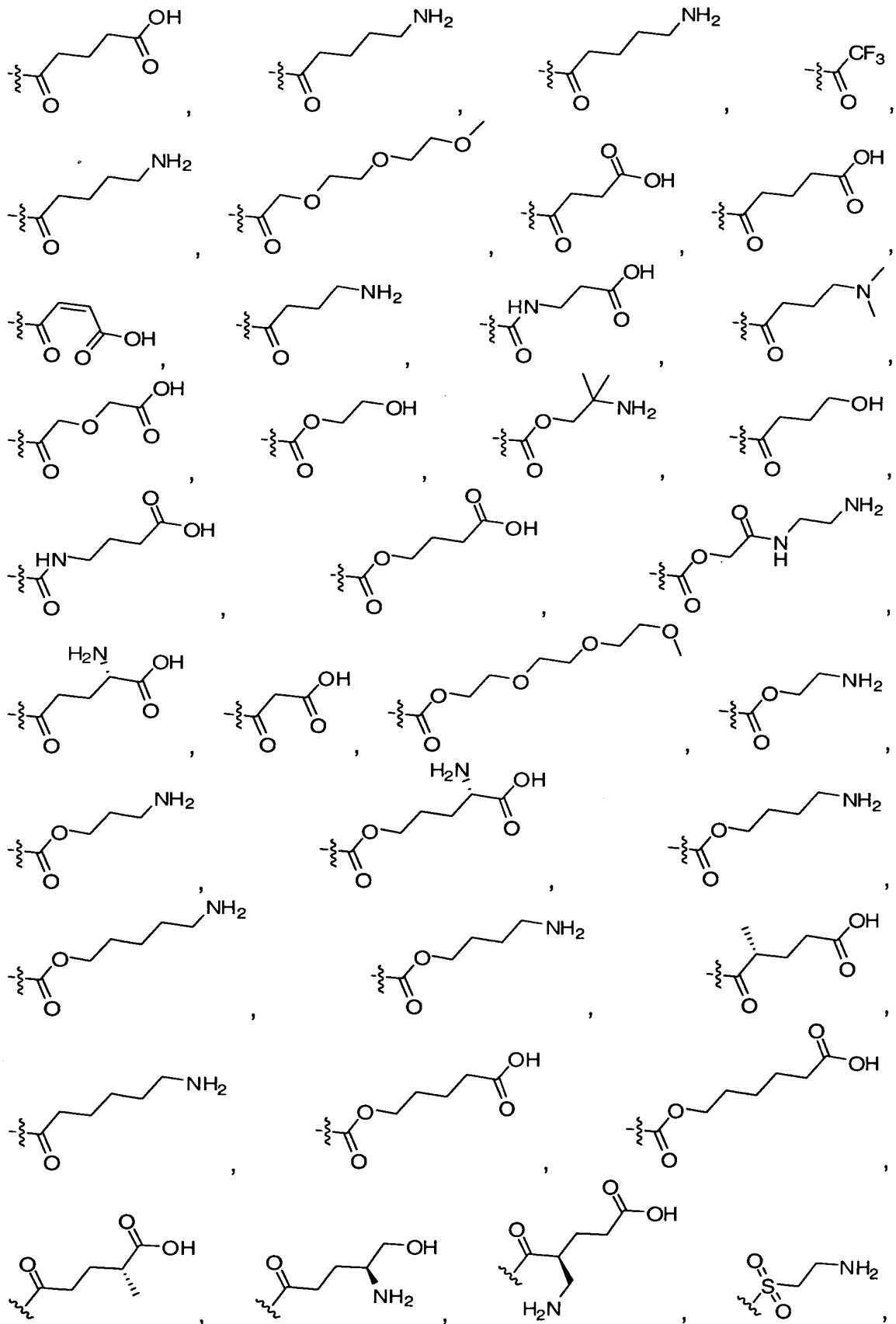
- 10  $R^{2b}$  é H ou  $\text{C}_{1-6}$ alquila, ou  $R^{2a}$  e  $R^{2b}$  empregados em combinação formam um grupo oxo ou imino.

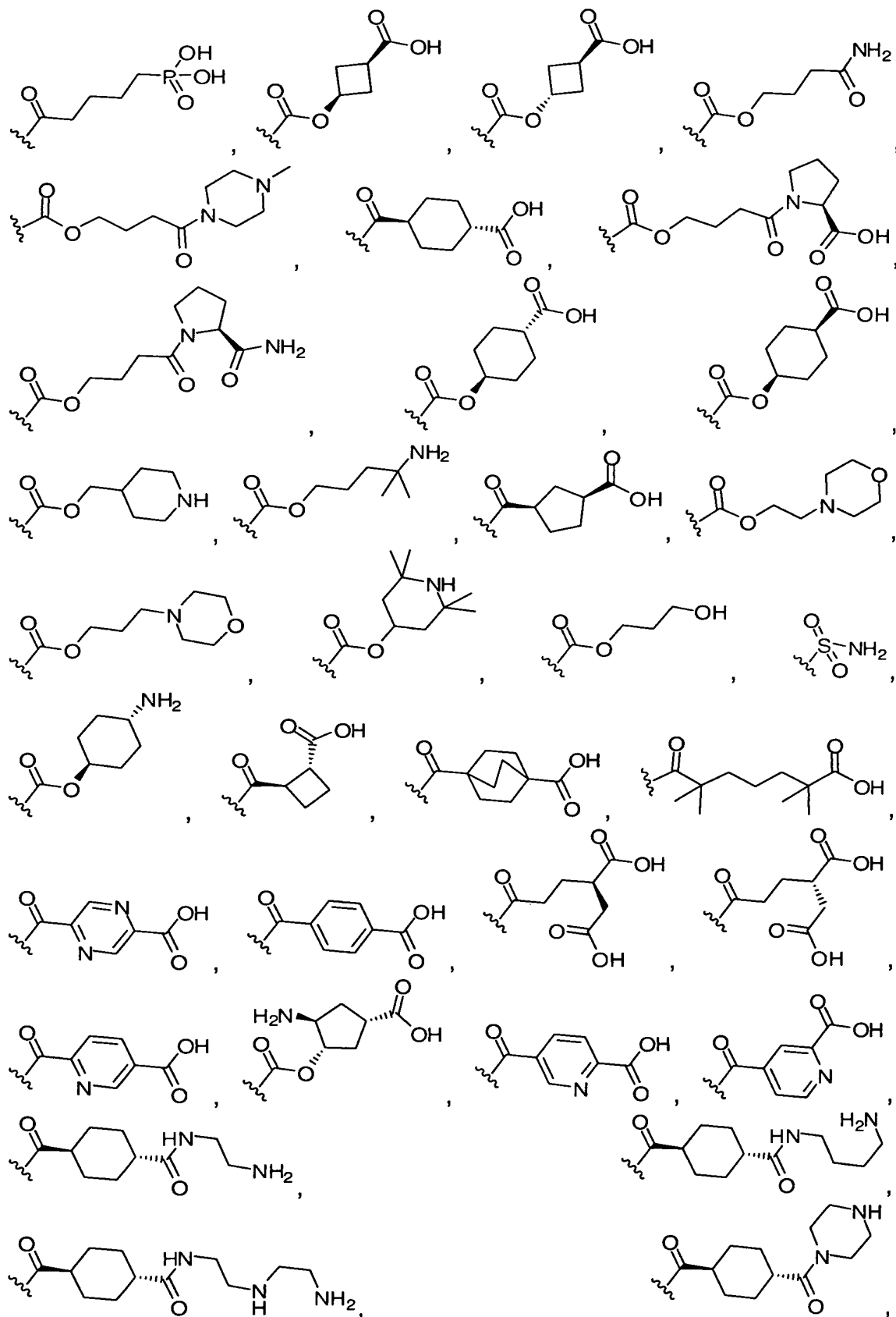
- Ainda outros compostos da Fórmula VIII incluem aqueles compostos em que  $R^{2b}$ ,  $R^{4b}$  e  $R^5$  são H, e  $R^{4a}$  é  $\text{CH}_3$ . Certos outros compostos da Fórmula VIII incluem aqueles compostos em que  $R^{2b}$ ,  $R^{4b}$  e  $R^5$  são H,  $R^{4a}$  é
- 15  $\text{CH}_3$ , e  $R^{12}$  é  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ . Outros compostos da Fórmula VIII incluem compostos em que  $R^{2a}$  é OH ou OAc e  $R^{2b}$  é H. Ainda outros compostos da Fórmula VIII incluem aqueles compostos em que A é C(O), C(O)O, ou C(O)NH; G é  $\text{C}_{4-7}$ cicloalquila; Q é ausente; e J é  $\text{CO}_2\text{H}$  ou  $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ alquila.

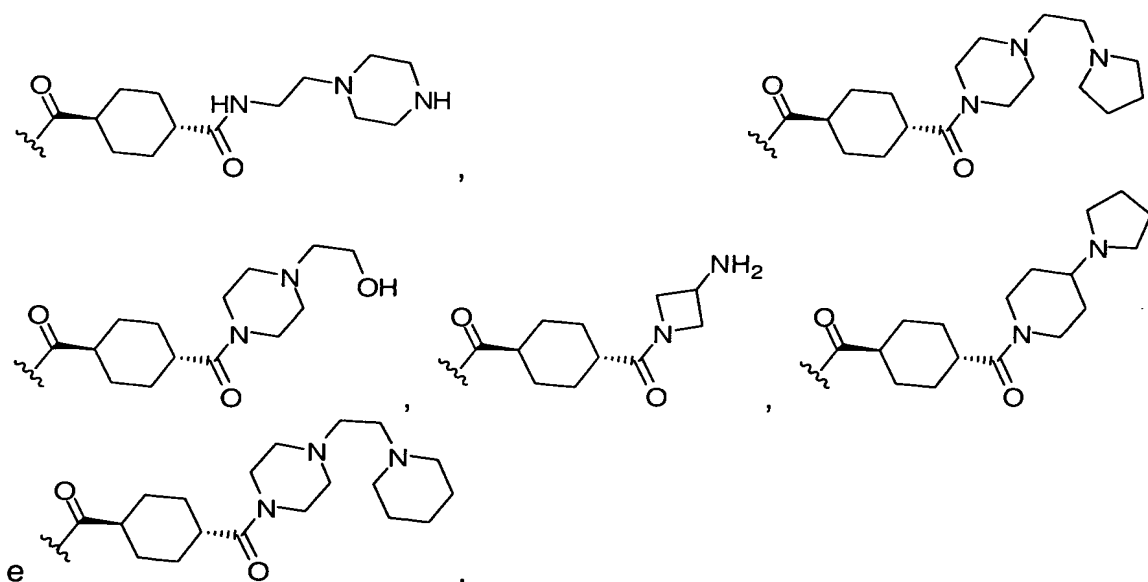
Ainda outros compostos da Fórmula VIII incluem aqueles com-

- 20 postos em que o  resíduo é um anel de imidazolila substituído com A-G-Q-J; e A-G-Q-J juntos formam H, ou juntos formam um grupo funcional selecionado a partir do grupo consistindo em

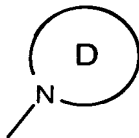


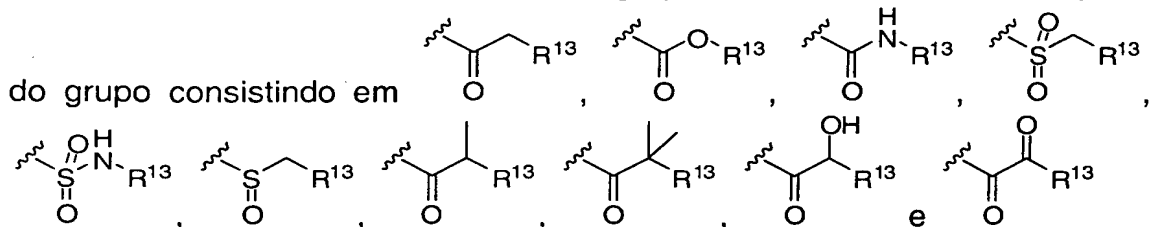






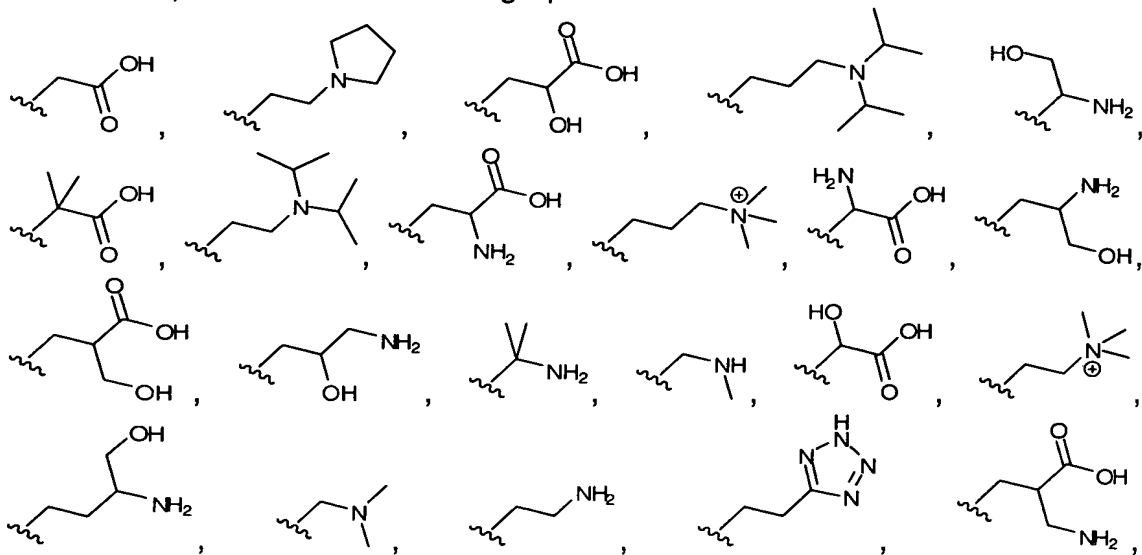
Ainda outros compostos da Fórmula VIII incluem aqueles com-

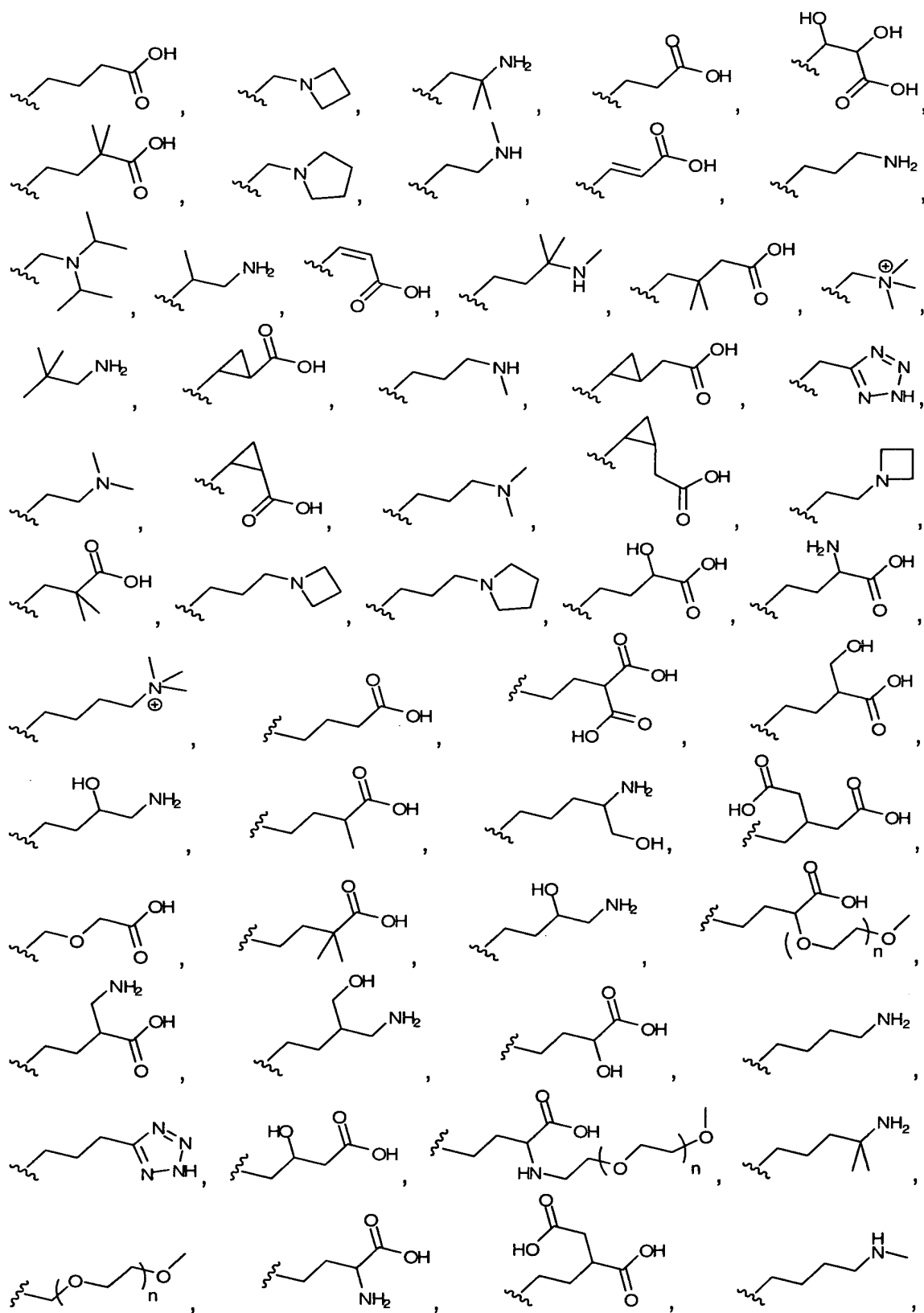
postos em que o  resíduo é um anel de imidazolila substituído com A-G-Q-J; e A-G-Q-J juntos formam um grupo funcional selecionado a partir

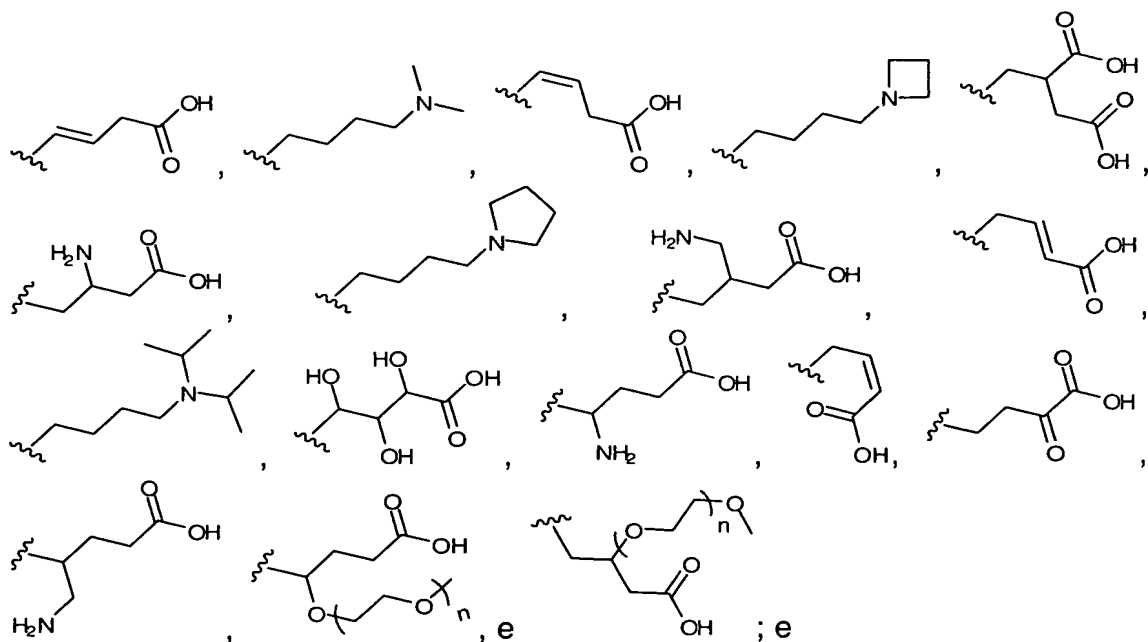


5

em que  $R^{13}$  é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, hidroximetila, e aminometila ou do grupo consistindo em:







$n$  é um número inteiro de 1-500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000, 50.000, ou 60.000 ou é uma média de uma pluralidade de números inteiros tendo um valor de 1-500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000, 50.000, ou 60.000.

TABELA A			
Composto	Estrutura	Composto	Estrutura
1		2	

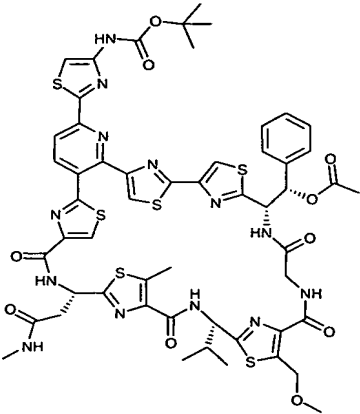
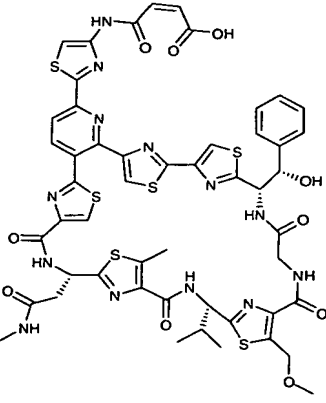
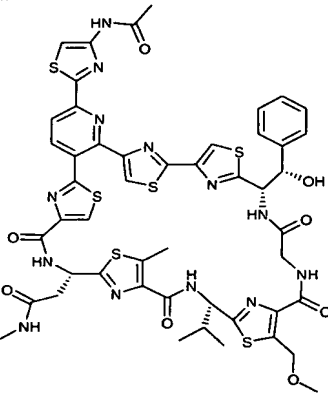
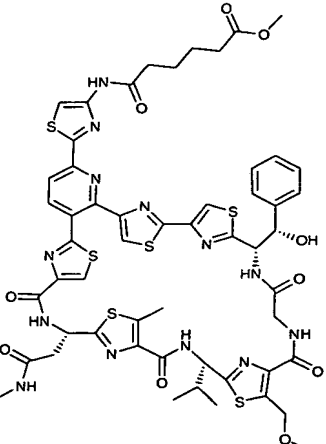
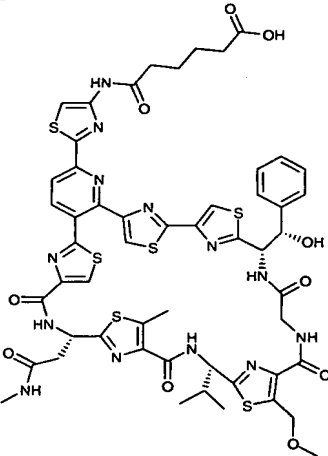
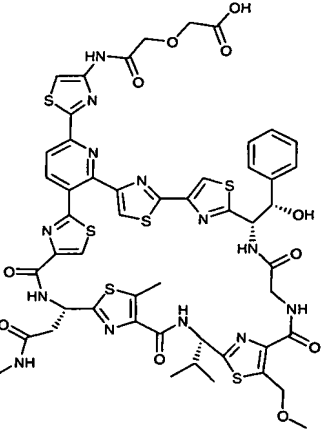
TABELA A			
Composto	Estrutura	Composto	Estrutura
3		4	
5		6	
7		8	

TABELA A			
Composto	Estrutura	Composto	Estrutura
9		10	
11		12	
13		14	

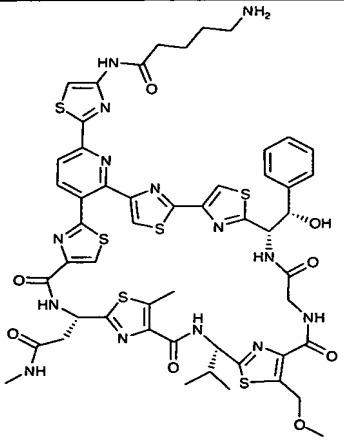
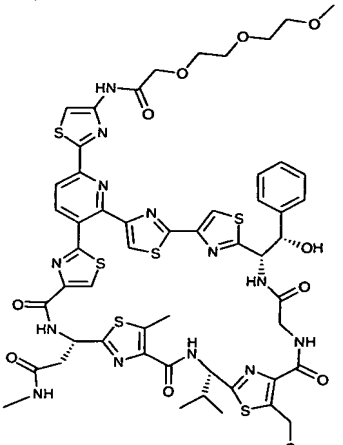
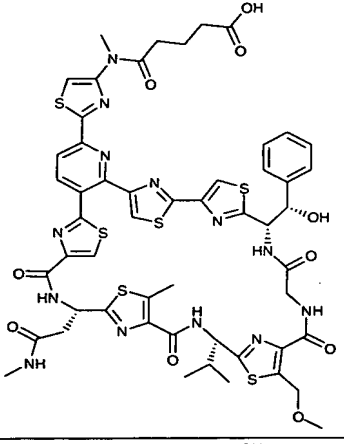
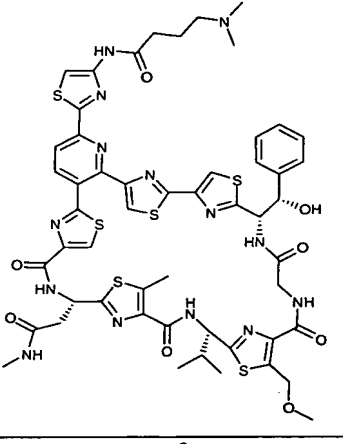
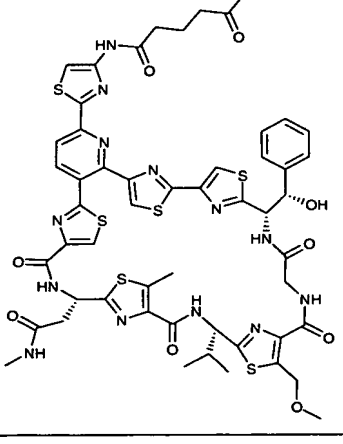
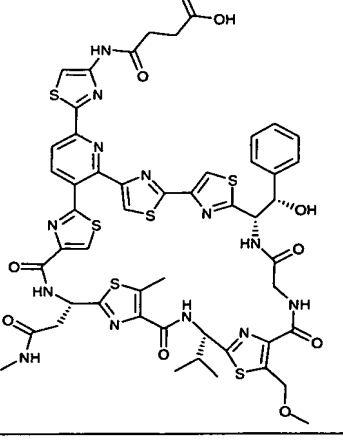
TABELA A			
Composto	Estrutura	Composto	Estrutura
15	 <p>Chemical structure of compound 15: A complex molecule featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole ring at the 2-position and a thiazolopyridine system at the 4-position. The thiazolopyridine system is further substituted with a thiazole ring at the 5-position. A hydroxyl group is attached to the thiazole ring at the 3-position. A long-chain amide group is attached to the thiazole ring at the 4-position. The molecule also contains a thiazole ring substituted with a methyl group and a methoxy group, and a thiazolopyridine system substituted with a methyl group and a methoxy group.</p>	16	 <p>Chemical structure of compound 16: Similar to compound 15, but the long-chain amide group is replaced by a long-chain ether amide group.</p>
17	 <p>Chemical structure of compound 17: Similar to compound 15, but the long-chain amide group is replaced by a shorter-chain amide group with a methyl group on the nitrogen.</p>	18	 <p>Chemical structure of compound 18: Similar to compound 15, but the long-chain amide group is replaced by a shorter-chain amide group with a dimethylamino group on the nitrogen.</p>
19	 <p>Chemical structure of compound 19: Similar to compound 15, but the long-chain amide group is replaced by a shorter-chain amide group with a hydroxyl group on the nitrogen.</p>	20	 <p>Chemical structure of compound 20: Similar to compound 15, but the long-chain amide group is replaced by a shorter-chain amide group with a hydroxyl group on the nitrogen.</p>

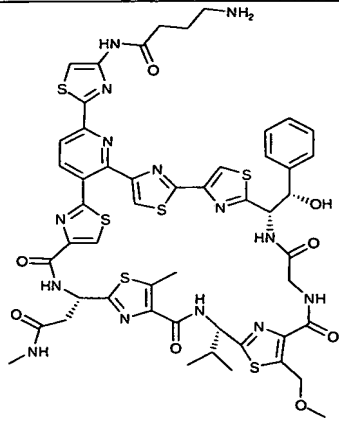
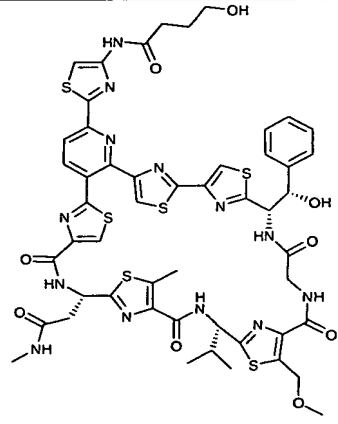
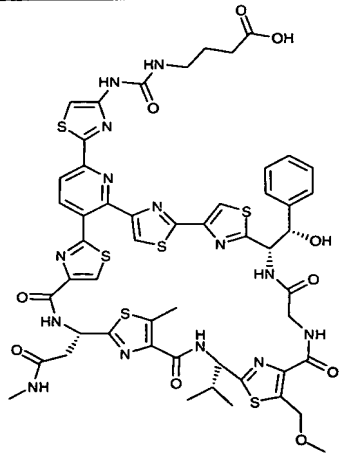
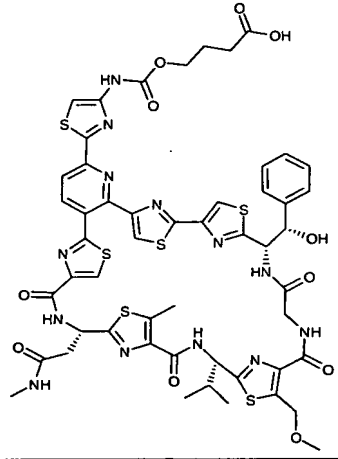
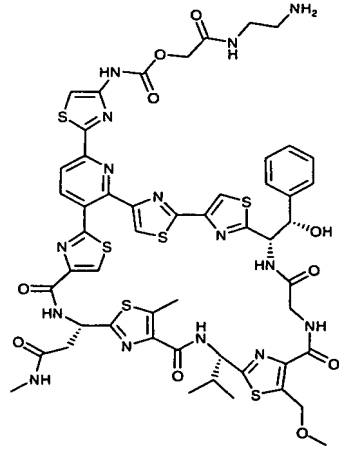
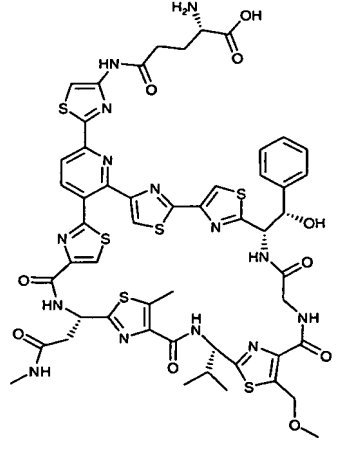
TABELA A			
Composto	Estrutura	Composto	Estrutura
21		22	
23		24	
25		26	

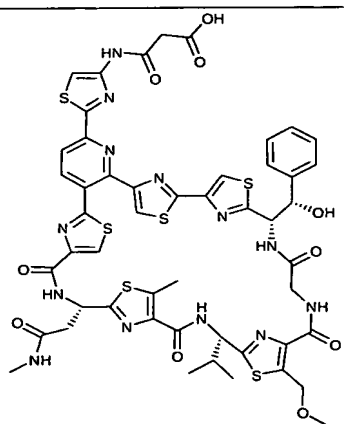
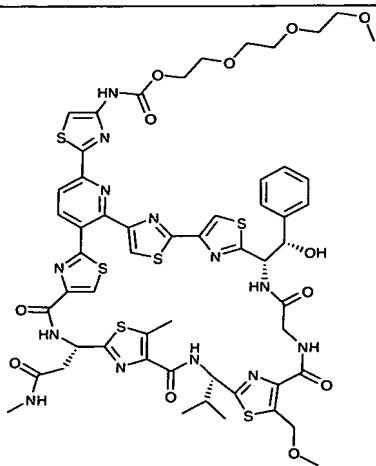
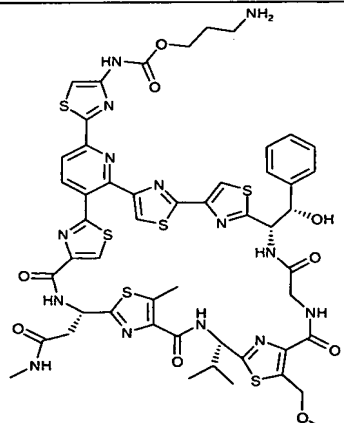
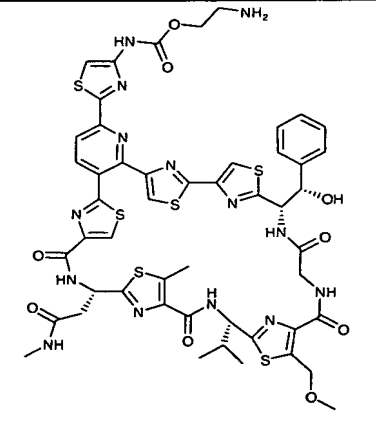
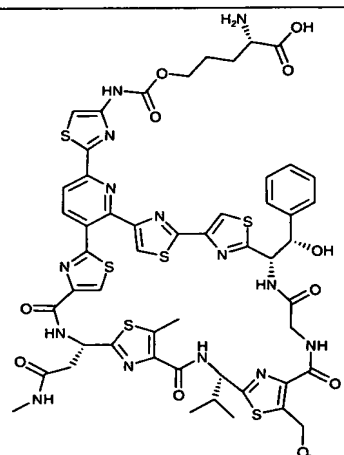
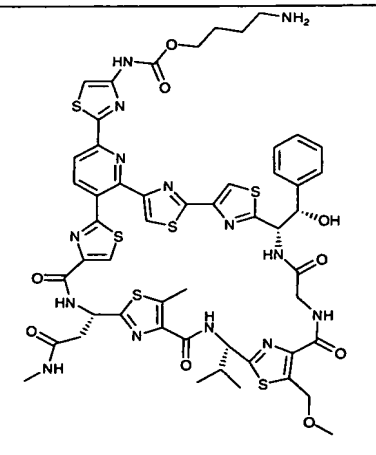
TABELA A			
Composto	Estrutura	Composto	Estrutura
27		28	
29		30	
31		32	

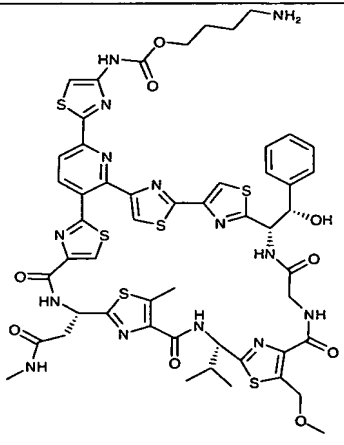
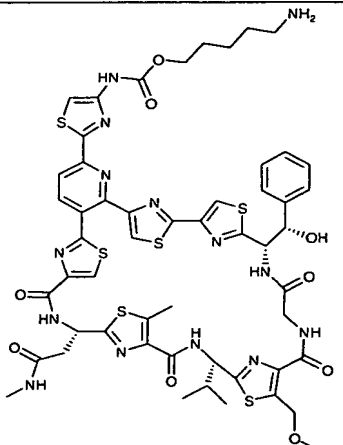
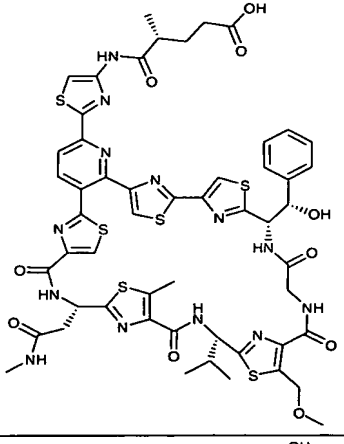
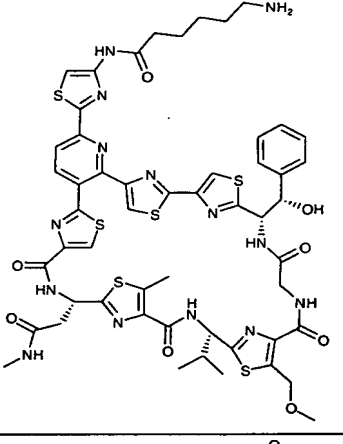
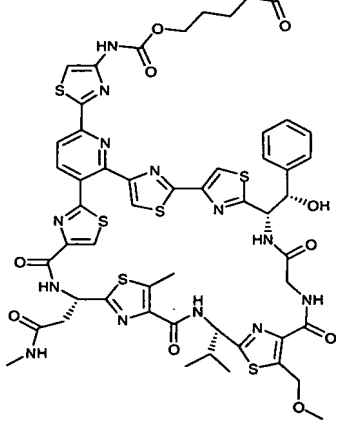
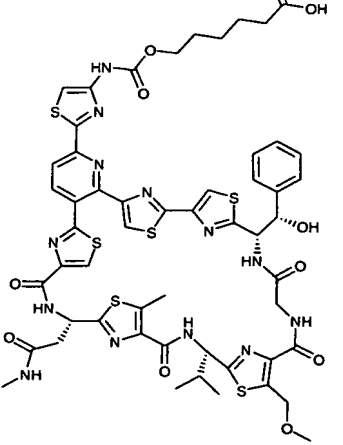
TABELA A			
Composto	Estrutura	Composto	Estrutura
33	 <p>Chemical structure of compound 33: A complex molecule featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole ring (bearing a propylamine group), a thiazolidine ring (bearing a hydroxyl group), and a thiazole ring (bearing a hydroxyl group). The thiazolidine ring is further substituted with a hydroxyl group and a propylamine group. The thiazole ring is substituted with a methyl group and a methoxy group. The thiazolidine ring is substituted with a methyl group and a methoxy group.</p>	34	 <p>Chemical structure of compound 34: A complex molecule featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole ring (bearing a propylamine group), a thiazolidine ring (bearing a hydroxyl group), and a thiazole ring (bearing a hydroxyl group). The thiazolidine ring is further substituted with a hydroxyl group and a propylamine group. The thiazole ring is substituted with a methyl group and a methoxy group. The thiazolidine ring is substituted with a methyl group and a methoxy group.</p>
35	 <p>Chemical structure of compound 35: A complex molecule featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole ring (bearing a propylamine group), a thiazolidine ring (bearing a hydroxyl group), and a thiazole ring (bearing a hydroxyl group). The thiazolidine ring is further substituted with a hydroxyl group and a propylamine group. The thiazole ring is substituted with a methyl group and a methoxy group. The thiazolidine ring is substituted with a methyl group and a methoxy group.</p>	36	 <p>Chemical structure of compound 36: A complex molecule featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole ring (bearing a propylamine group), a thiazolidine ring (bearing a hydroxyl group), and a thiazole ring (bearing a hydroxyl group). The thiazolidine ring is further substituted with a hydroxyl group and a propylamine group. The thiazole ring is substituted with a methyl group and a methoxy group. The thiazolidine ring is substituted with a methyl group and a methoxy group.</p>
37	 <p>Chemical structure of compound 37: A complex molecule featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole ring (bearing a propylamine group), a thiazolidine ring (bearing a hydroxyl group), and a thiazole ring (bearing a hydroxyl group). The thiazolidine ring is further substituted with a hydroxyl group and a propylamine group. The thiazole ring is substituted with a methyl group and a methoxy group. The thiazolidine ring is substituted with a methyl group and a methoxy group.</p>	38	 <p>Chemical structure of compound 38: A complex molecule featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole ring (bearing a propylamine group), a thiazolidine ring (bearing a hydroxyl group), and a thiazole ring (bearing a hydroxyl group). The thiazolidine ring is further substituted with a hydroxyl group and a propylamine group. The thiazole ring is substituted with a methyl group and a methoxy group. The thiazolidine ring is substituted with a methyl group and a methoxy group.</p>

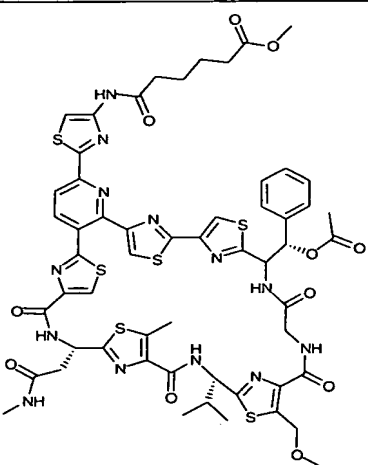
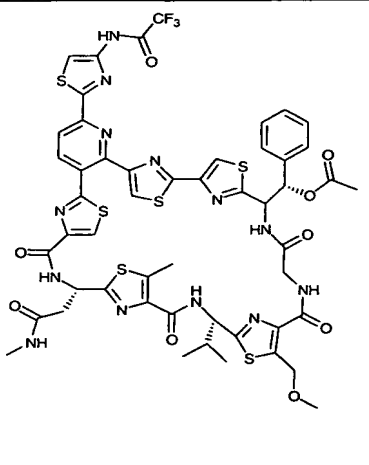
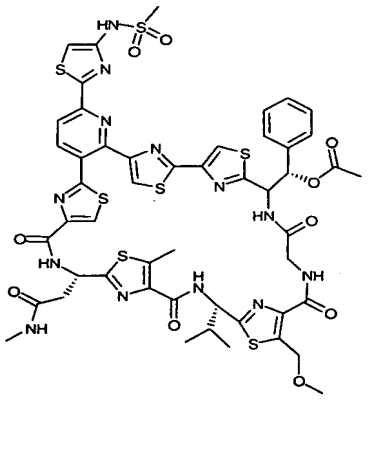
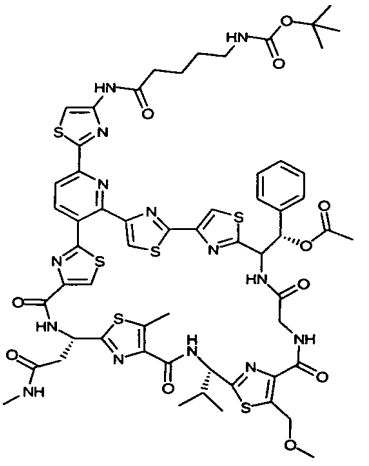
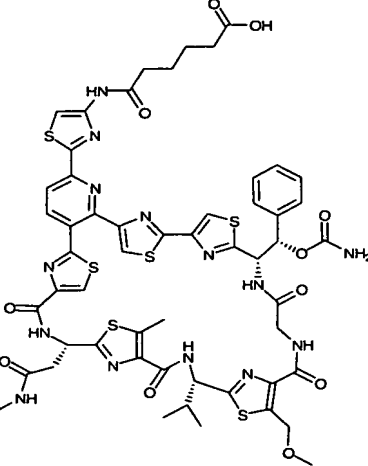
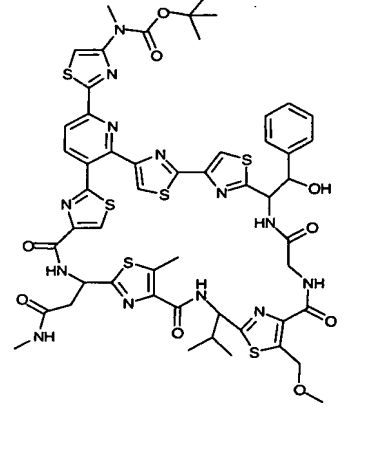
TABELA A			
Composto	Estrutura	Composto	Estrutura
39	 <p>Chemical structure of compound 39, featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole ring, a thiazole ring, and a thiazole ring. The thiazole rings are further substituted with various groups, including a methyl group, a methoxy group, and a trifluoroacetyl group.</p>	40	 <p>Chemical structure of compound 40, featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole ring, a thiazole ring, and a thiazole ring. The thiazole rings are further substituted with various groups, including a methyl group, a methoxy group, and a trifluoroacetyl group.</p>
41	 <p>Chemical structure of compound 41, featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole ring, a thiazole ring, and a thiazole ring. The thiazole rings are further substituted with various groups, including a methyl group, a methoxy group, and a trifluoroacetyl group.</p>	42	 <p>Chemical structure of compound 42, featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole ring, a thiazole ring, and a thiazole ring. The thiazole rings are further substituted with various groups, including a methyl group, a methoxy group, and a trifluoroacetyl group.</p>
43	 <p>Chemical structure of compound 43, featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole ring, a thiazole ring, and a thiazole ring. The thiazole rings are further substituted with various groups, including a methyl group, a methoxy group, and a trifluoroacetyl group.</p>	44	 <p>Chemical structure of compound 44, featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole ring, a thiazole ring, and a thiazole ring. The thiazole rings are further substituted with various groups, including a methyl group, a methoxy group, and a trifluoroacetyl group.</p>

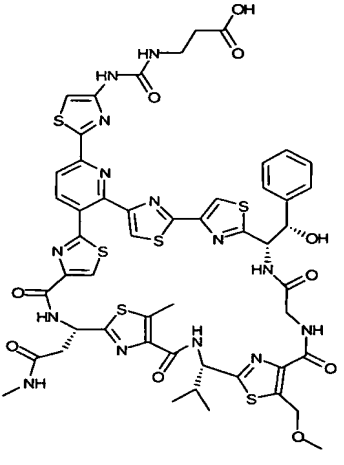
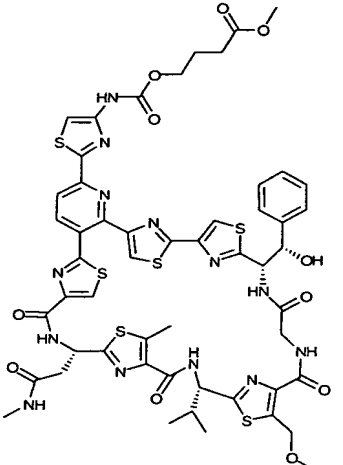
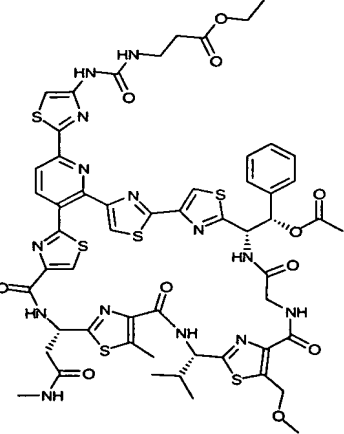
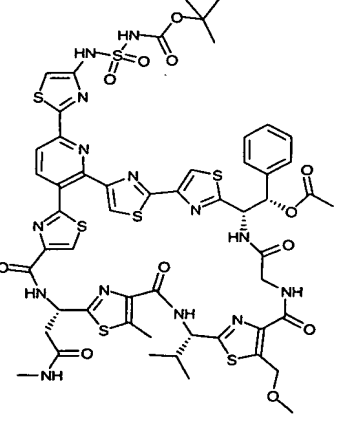
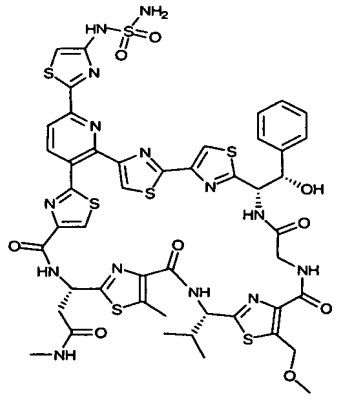
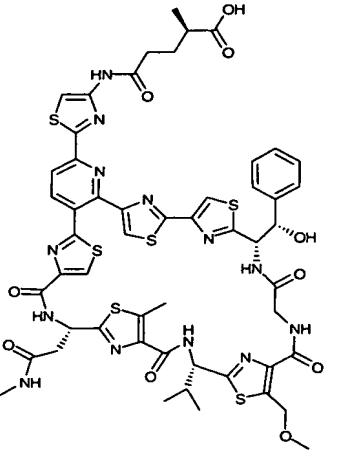
TABELA A			
Composto	Estrutura	Composto	Estrutura
45		46	
47		48	
49		50	

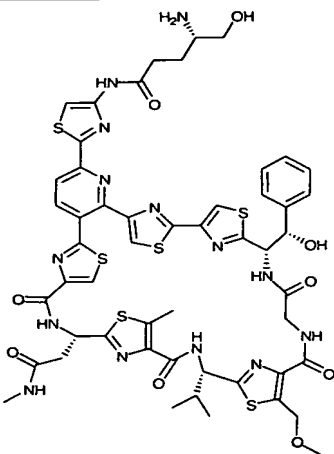
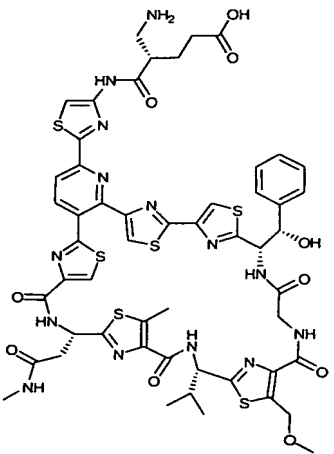
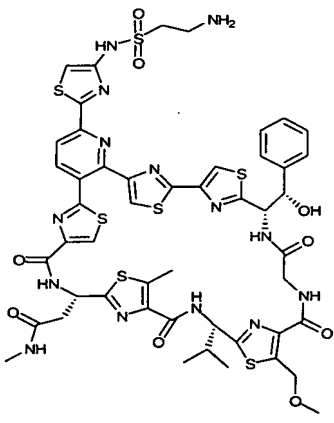
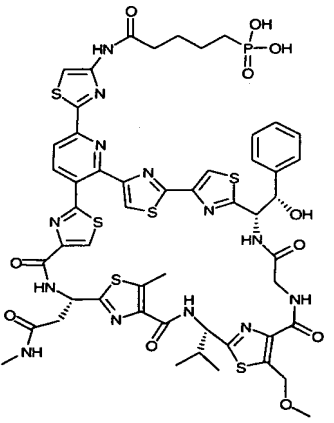
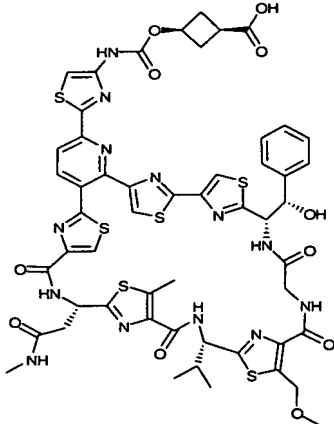
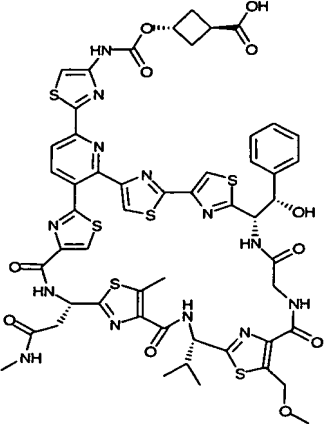
TABELA A			
Composto	Estrutura	Composto	Estrutura
51	 <p>Chemical structure of compound 51, featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole, a thiazolidine, and a thiazopyridine. It is further substituted with a thiazole ring bearing a hydroxyl group and a propyl chain ending in a primary amine and a hydroxyl group.</p>	52	 <p>Chemical structure of compound 52, similar to 51, but with a different side chain: a propyl chain ending in a primary amine and a hydroxyl group, with a different stereochemistry at the chiral center.</p>
53	 <p>Chemical structure of compound 53, featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole, a thiazolidine, and a thiazopyridine. It is further substituted with a thiazole ring bearing a hydroxyl group and a propyl chain ending in a primary amine and a hydroxyl group.</p>	54	 <p>Chemical structure of compound 54, similar to 53, but with a different side chain: a propyl chain ending in a primary amine and a hydroxyl group, with a different stereochemistry at the chiral center.</p>
55	 <p>Chemical structure of compound 55, featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole, a thiazolidine, and a thiazopyridine. It is further substituted with a thiazole ring bearing a hydroxyl group and a propyl chain ending in a primary amine and a hydroxyl group.</p>	56	 <p>Chemical structure of compound 56, similar to 55, but with a different side chain: a propyl chain ending in a primary amine and a hydroxyl group, with a different stereochemistry at the chiral center.</p>

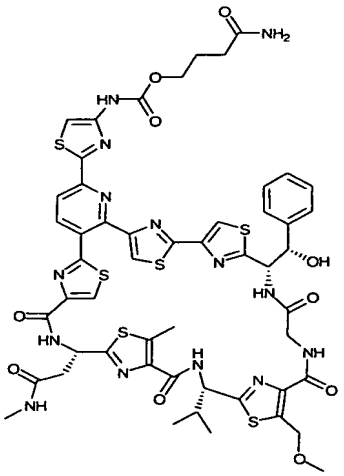
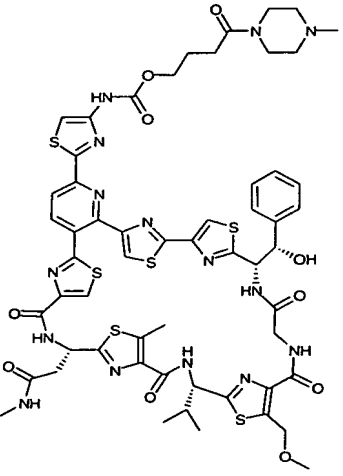
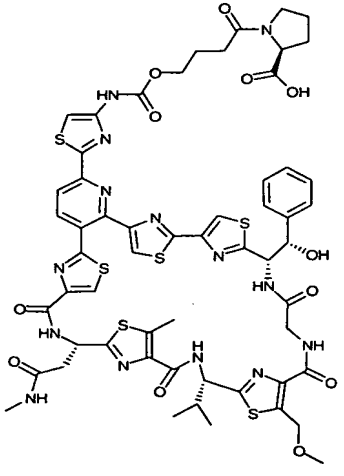
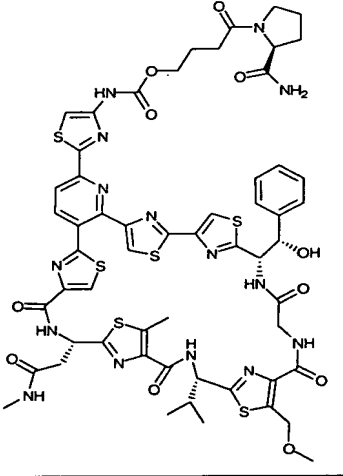
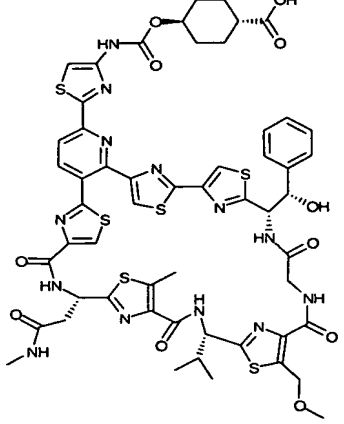
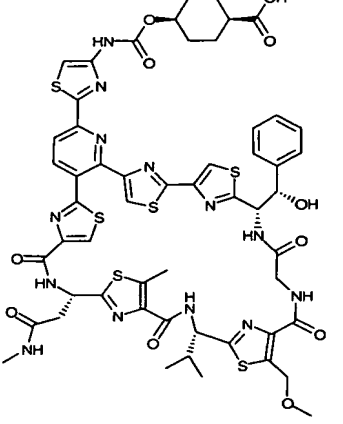
TABELA A			
Composto	Estrutura	Composto	Estrutura
57	 <p>Chemical structure of compound 57, featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole, a thiazolidine, and a thiazole. The thiazole is further substituted with a thiazolidine ring. The thiazolidine ring is substituted with a hydroxyl group and a propyl chain ending in a primary amide group (-NH<sub>2</sub>).</p>	58	 <p>Chemical structure of compound 58, featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole, a thiazolidine, and a thiazole. The thiazole is further substituted with a thiazolidine ring. The thiazolidine ring is substituted with a hydroxyl group and a propyl chain ending in a secondary amide group (-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).</p>
59	 <p>Chemical structure of compound 59, featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole, a thiazolidine, and a thiazole. The thiazole is further substituted with a thiazolidine ring. The thiazolidine ring is substituted with a hydroxyl group and a propyl chain ending in a secondary amide group (-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).</p>	60	 <p>Chemical structure of compound 60, featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole, a thiazolidine, and a thiazole. The thiazole is further substituted with a thiazolidine ring. The thiazolidine ring is substituted with a hydroxyl group and a propyl chain ending in a primary amide group (-NH<sub>2</sub>).</p>
61	 <p>Chemical structure of compound 61, featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole, a thiazolidine, and a thiazole. The thiazole is further substituted with a thiazolidine ring. The thiazolidine ring is substituted with a hydroxyl group and a propyl chain ending in a secondary amide group (-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).</p>	62	 <p>Chemical structure of compound 62, featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole, a thiazolidine, and a thiazole. The thiazole is further substituted with a thiazolidine ring. The thiazolidine ring is substituted with a hydroxyl group and a propyl chain ending in a secondary amide group (-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).</p>



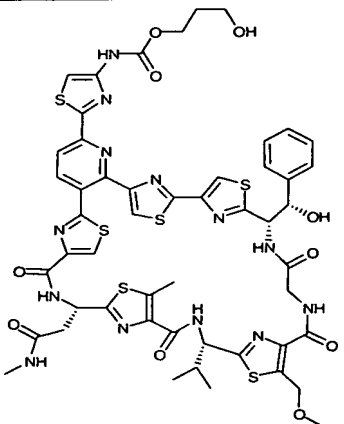
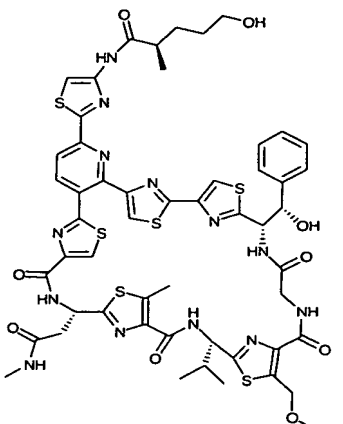
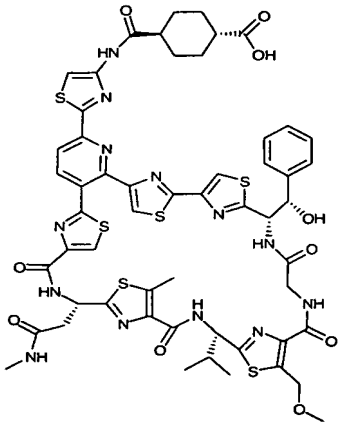
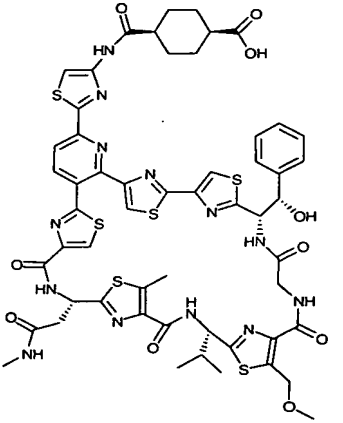
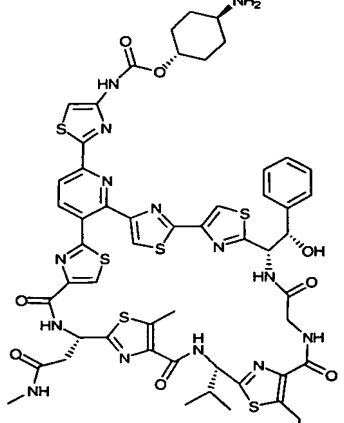
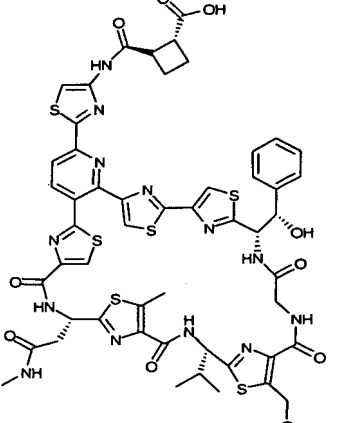
TABELA A			
Composto	Estrutura	Composto	Estrutura
69	 <p>Chemical structure of compound 69, featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole ring, a thiazolidine ring, and a thiazole ring. The thiazole ring is further substituted with a hydroxyl group and a hydroxyl group. The thiazolidine ring is substituted with a hydroxyl group and a hydroxyl group. The thiazole ring is substituted with a hydroxyl group and a hydroxyl group. The structure is highly complex, with multiple rings and functional groups.</p>	70	 <p>Chemical structure of compound 70, featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole ring, a thiazolidine ring, and a thiazole ring. The thiazole ring is further substituted with a hydroxyl group and a hydroxyl group. The thiazolidine ring is substituted with a hydroxyl group and a hydroxyl group. The thiazole ring is substituted with a hydroxyl group and a hydroxyl group. The structure is highly complex, with multiple rings and functional groups.</p>
71	 <p>Chemical structure of compound 71, featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole ring, a thiazolidine ring, and a thiazole ring. The thiazole ring is further substituted with a hydroxyl group and a hydroxyl group. The thiazolidine ring is substituted with a hydroxyl group and a hydroxyl group. The thiazole ring is substituted with a hydroxyl group and a hydroxyl group. The structure is highly complex, with multiple rings and functional groups.</p>	72	 <p>Chemical structure of compound 72, featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole ring, a thiazolidine ring, and a thiazole ring. The thiazole ring is further substituted with a hydroxyl group and a hydroxyl group. The thiazolidine ring is substituted with a hydroxyl group and a hydroxyl group. The thiazole ring is substituted with a hydroxyl group and a hydroxyl group. The structure is highly complex, with multiple rings and functional groups.</p>
73	 <p>Chemical structure of compound 73, featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole ring, a thiazolidine ring, and a thiazole ring. The thiazole ring is further substituted with a hydroxyl group and a hydroxyl group. The thiazolidine ring is substituted with a hydroxyl group and a hydroxyl group. The thiazole ring is substituted with a hydroxyl group and a hydroxyl group. The structure is highly complex, with multiple rings and functional groups.</p>	74	 <p>Chemical structure of compound 74, featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole ring, a thiazolidine ring, and a thiazole ring. The thiazole ring is further substituted with a hydroxyl group and a hydroxyl group. The thiazolidine ring is substituted with a hydroxyl group and a hydroxyl group. The thiazole ring is substituted with a hydroxyl group and a hydroxyl group. The structure is highly complex, with multiple rings and functional groups.</p>

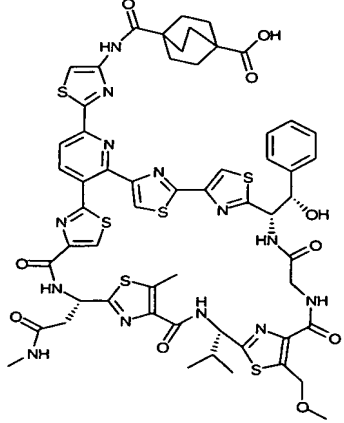
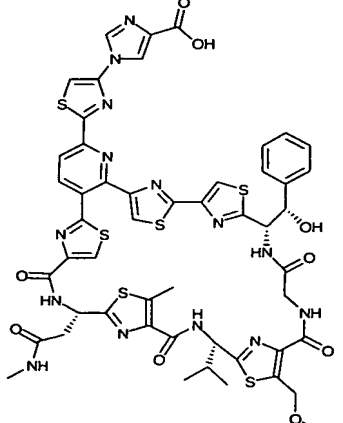
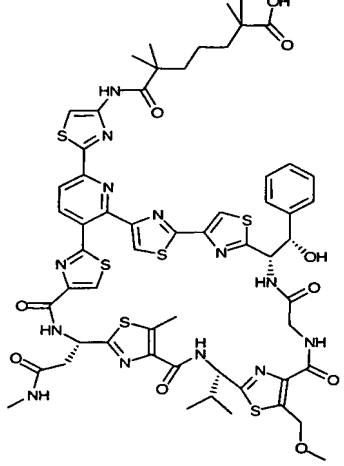
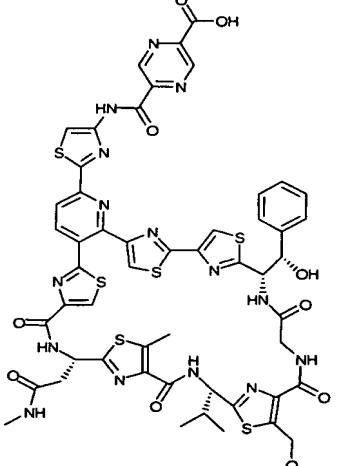
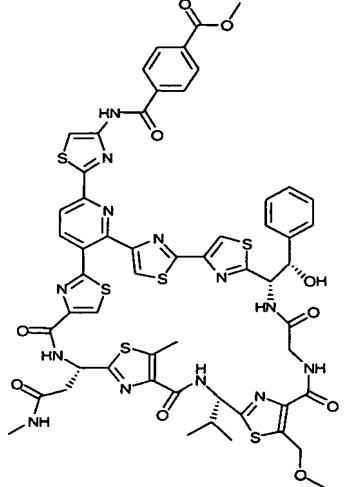
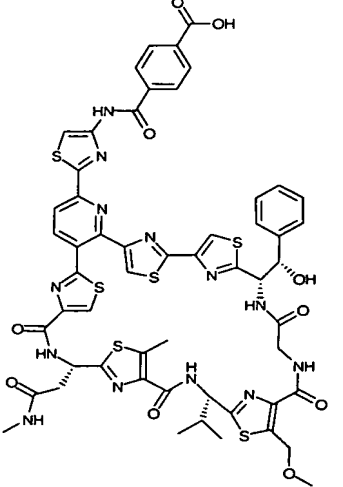
TABELA A			
Composto	Estrutura	Composto	Estrutura
75	 <p>Chemical structure of compound 75, featuring a central pyridine ring substituted with a thiazole ring, a thiazolopyridine system, and a thiazole ring with a hydroxyl group. It is further substituted with a bicyclic amide and a thiazole ring with a methyl group.</p>	76	 <p>Chemical structure of compound 76, similar to 75, but with a thiazole ring substituted with a carboxylic acid group instead of a bicyclic amide.</p>
77	 <p>Chemical structure of compound 77, similar to 75, but with a thiazole ring substituted with a long-chain amide.</p>	78	 <p>Chemical structure of compound 78, similar to 75, but with a thiazole ring substituted with a pyridine ring and a carboxylic acid group.</p>
79	 <p>Chemical structure of compound 79, similar to 75, but with a thiazole ring substituted with a piperidine ring and a methyl group.</p>	80	 <p>Chemical structure of compound 80, similar to 75, but with a thiazole ring substituted with a piperidine ring and a methyl group, and a thiazole ring with a hydroxyl group.</p>

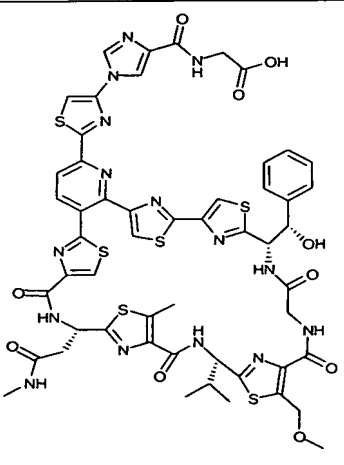
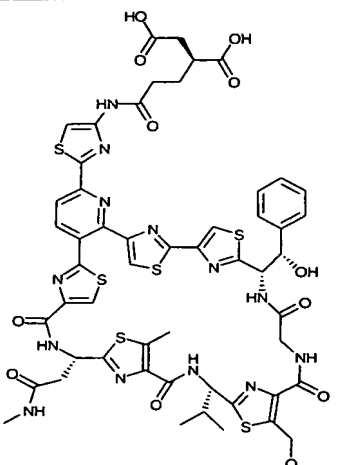
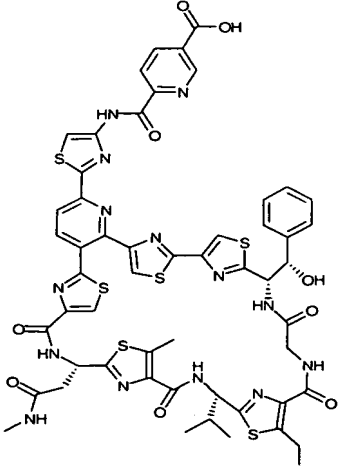
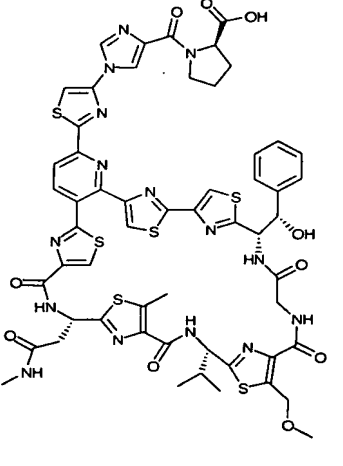
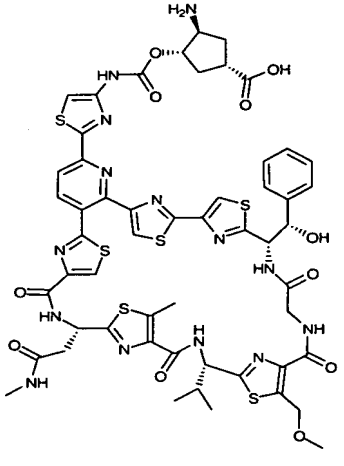
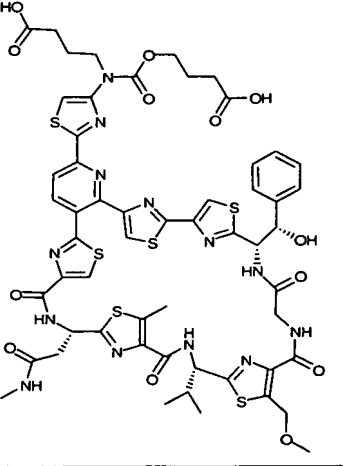
TABELA A			
Composto	Estrutura	Composto	Estrutura
81	 <p>Chemical structure of compound 81, featuring a complex polycyclic core with multiple heterocyclic rings (thiazole, imidazole, pyridine, and thiophene) and various functional groups including amide, hydroxyl, and carboxylic acid moieties.</p>	82	 <p>Chemical structure of compound 82, similar to 81 but with a different side chain, featuring a carboxylic acid group and a hydroxyl group on a cyclohexane ring.</p>
83	 <p>Chemical structure of compound 83, similar to 81 but with a different side chain, featuring a carboxylic acid group and a hydroxyl group on a pyridine ring.</p>	84	 <p>Chemical structure of compound 84, similar to 81 but with a different side chain, featuring a carboxylic acid group and a hydroxyl group on a pyrrolidine ring.</p>
85	 <p>Chemical structure of compound 85, similar to 81 but with a different side chain, featuring a primary amine group and a carboxylic acid group on a cyclopentane ring.</p>	86	 <p>Chemical structure of compound 86, similar to 81 but with a different side chain, featuring a primary amine group and a carboxylic acid group on a cyclohexane ring.</p>

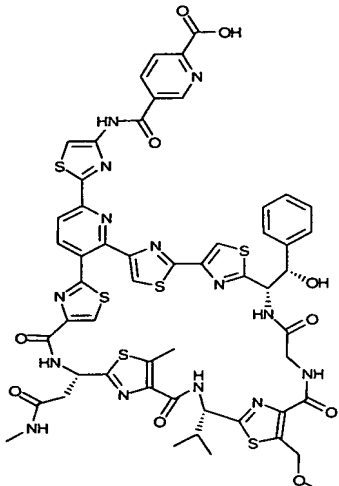
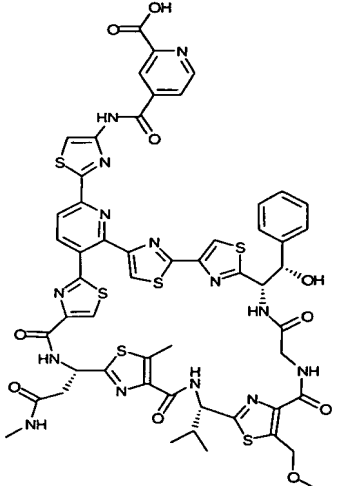
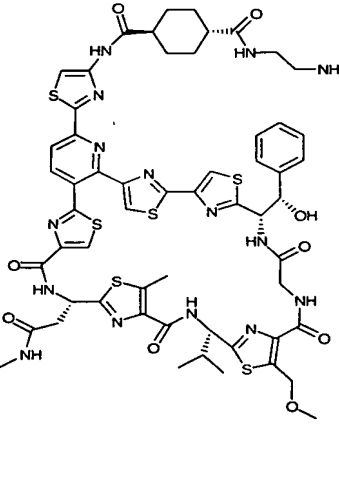
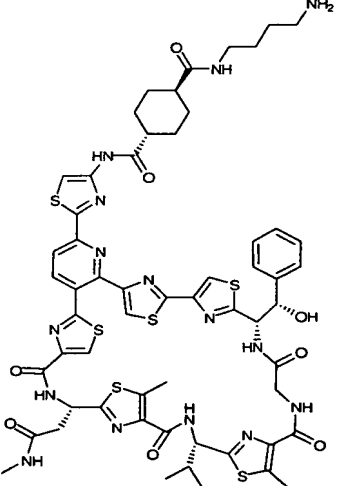
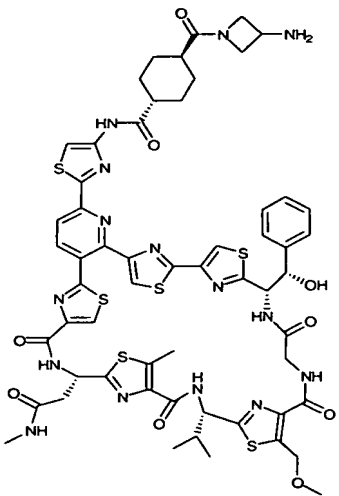
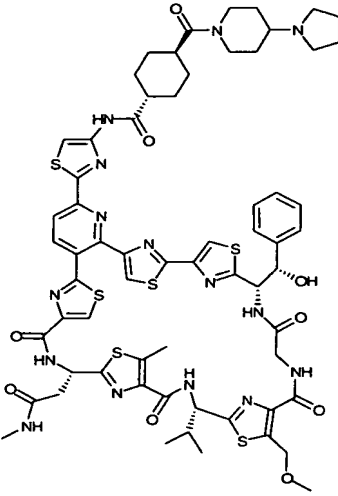
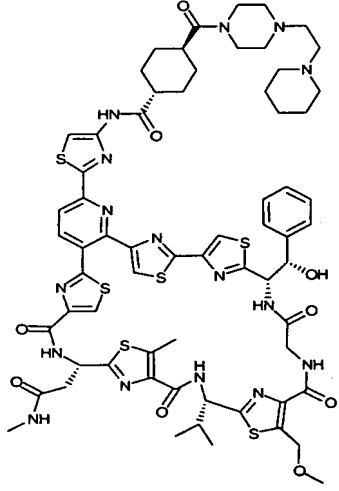
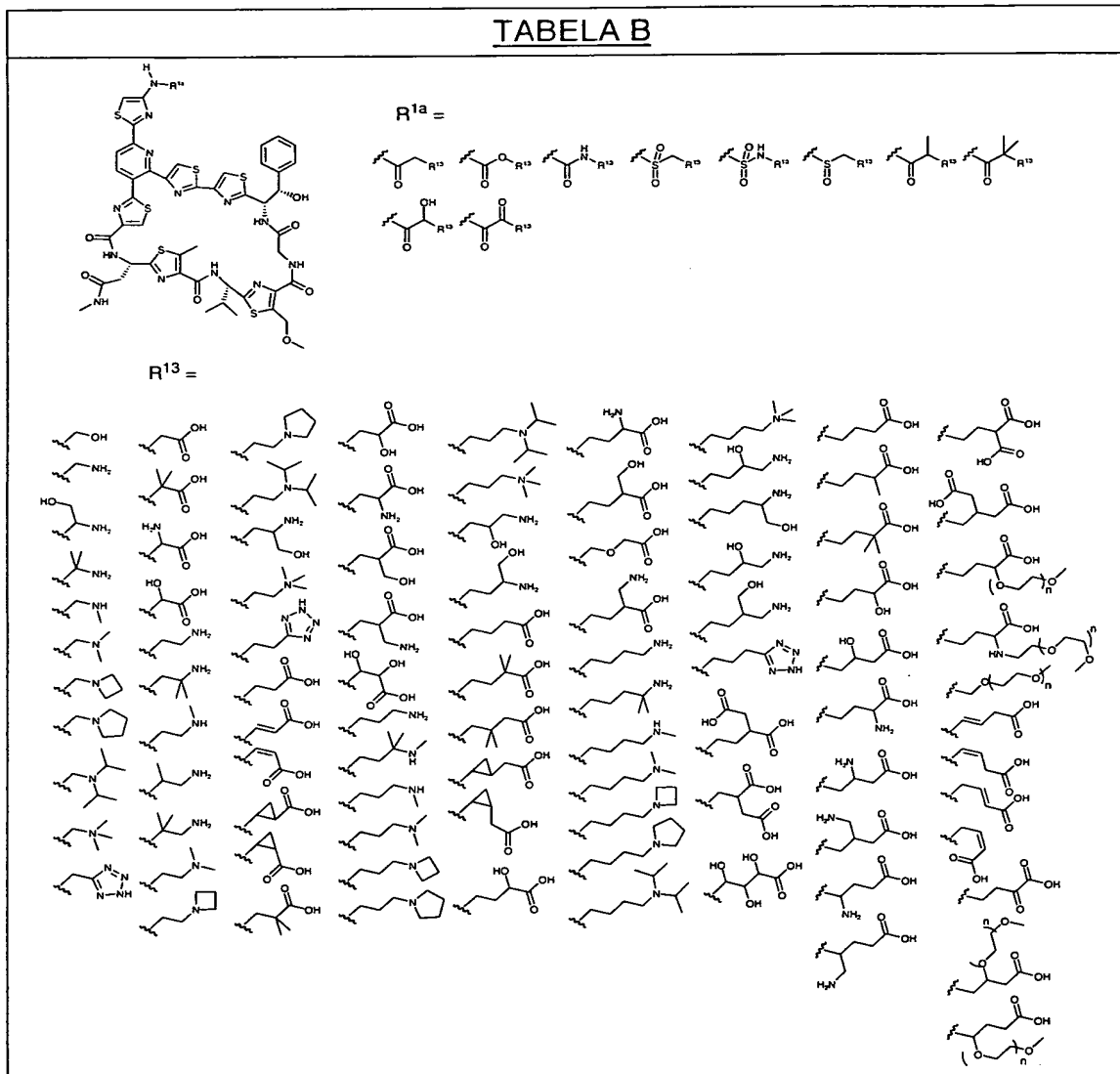
TABELA A			
Composto	Estrutura	Composto	Estrutura
87	 <p>Chemical structure of compound 87, featuring a complex polycyclic system with multiple heterocyclic rings (thiazole, imidazole, pyridine, and thiophene) and various functional groups including amide, hydroxyl, and carboxylic acid.</p>	88	 <p>Chemical structure of compound 88, similar to 87 but with a carboxylic acid group at the top and a different amide linkage.</p>
89	 <p>Chemical structure of compound 89, similar to 87 but with a cyclohexane ring and an amide group at the top.</p>	90	 <p>Chemical structure of compound 90, similar to 87 but with a cyclohexane ring and an amide group at the top, and a different amide linkage.</p>

TABELA A			
Composto	Estrutura	Composto	Estrutura
91		92	
93		94	
95		96	

TABELA A			
Composto	Estrutura	Composto	Estrutura
97	 <p>Chemical structure of compound 97, featuring a complex polycyclic core with multiple heterocyclic rings (thiazole, imidazole, pyridine, and thiophene) and various functional groups including amides, a hydroxyl group, and a cyclohexane ring substituted with an amino group.</p>	98	 <p>Chemical structure of compound 98, similar to 97 but with a different substitution pattern on the cyclohexane ring, featuring a piperidine ring and a pyrrolidine ring.</p>
99	 <p>Chemical structure of compound 99, similar to 97 but with a different substitution pattern on the cyclohexane ring, featuring a piperazine ring and a morpholine ring.</p>	100	



$n = 1-60.000$

Em certas modalidades, o composto da presente invenção é também caracterizado como um modulador de EF-Tu, incluindo um EF-Tu procariótico, e especialmente incluindo um EF-Tu bacteriano. Em uma modalidade preferida, o composto da invenção é um inibidor de EF-Tu.

Quando aqui utilizado, o termo "infecção(ões) bacteriana(s)" inclui, porém não está limitado a, infecções bacterianas que ocorrem em mamíferos, peixes e pássaros bem como distúrbios relacionados às infecções bacterianas que podem ser tratadas ou prevenidas administrando-se antibióticos tais como os compostos da presente invenção. Além de tratar infecções causadas por cepas resistentes à múltiplos fármacos de *Staphylococcus au-*

*reus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Enterococci*, os compostos da presente invenção são úteis no tratamento de infecções causadas por outras bactéria incluindo, porém não limitadas a, *Clostridium difficile*, *Propionibacterium acnes*, *Bacteroides fragiles*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumonia*, e *Chlamydia trachomatis*.

Tais infecções bacterianas e distúrbios relacionados a tais infecções incluem, porém não são limitados aos seguintes: acne, rosácea, infecção de pele, pneumonia, otite média, sinusite, bronquite, amigdalite, e mastoidite relacionadas à infecção por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Stafilococcus aureus*, *Peptostreptococcus spp.* ou *Pseudomonas spp.*; faringite, febre reumática, e glomerulonefrite relacionadas à infecção por *Streptococcus pyogenes*, *Streptococci de Grupos C e G*, *Clostridium diphtheriae*, ou *Actinobacillus haemolyticum*; infecções da área respiratória relacionada à infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, ou *Chlamydia pneumoniae*; pele descomplicada e infecções de tecido mol, abscessos e osteomielite, e febre puerperal relacionada à infecção por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococci de coagulase-positiva* (isto é, *S. epidermidis*, *S. hemolyticus*, etc.), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, grupos C-F de *Streptococcal (minute-colony streptococci)*, *viridans streptococci*, *Corynebacterium spp.*, *Clostridium spp.*, ou *Bartonella henselae*; infecções do trato urinário agudas descomplicadas relacionadas à infecção por *S. saprophyticus* ou *Enterococcus spp.*; uretrite e cervicite; doenças sexualmente transmitidas relacionadas à infecção por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, ou *Nesseria gonorrhoeae*; doenças de toxina relacionadas à infecção por *S. aureus* (intoxicação gastrintestinal e síndrome de choque Tóxico), ou Grupos A, S. e C streptococci; úlceras relacionadas à infecção por *Helicobacter piloros*; síndromes febris sistêmicas relacionadas à infecção por *Borrelia recurrentis*; doença de Lyme relacionada à infecção por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivite, ceratite, e dacrocistite

relacionada à infecção por *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, ou *Listeria* spp.; doença do complexo de *Mycobacterium avium* disseminado (MAC) relacionada à infecção por *Mycobacterium avium*, ou *Mycobacterium intracellulare*; gastroenterite relacionada à infecção por *Campylobacter jejuni*; protozoários intestinais relacionadas à infecção por *Cryptosporidium* spp., infecção odontogênica relacionada à infecção por *viridans streptococci*; tosse persistente relacionada à infecção por *Bordetella pertussis*; gangrena de gás relacionada à infecção por *Clostridium perfringens* ou *Bacteroides* spp.; Infecção de pele por *S. aureus*, *Propionibacterium acne*; aterosclerose relacionada à infecção por de *Helicobacter pylori* ou *Chlamydia pneumoniae*; ou similares.

Outras infecções bacterianas e distúrbios relacionados a tais infecções que podem ser tratados ou prevenidos em animais incluem, porém não são limitados aos seguintes: doença das vias respiratórias bovina relacionada à infecção por *P. haemolytica*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis*, ou *Bordetella* spp.; doença entérica da vaca relacionada à infecção por *E. coli* ou protozoários (isto é, *coccidia*, *cryptosporidia*, etc.), mastite de vaca leiteira relacionada à infecção por *S. aureus*, *S. uberis*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *Klebsiella* spp., *Corynebacterium*, ou *Enterococcus* spp.; doença das vias respiratórias de suíno relacionada à infecção por *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida*, ou *Mycoplasma* spp.; doença entérica de suíno relacionada à infecção por *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella* spp., ou *Serpulina hyodysenteriae*; pododermatite de vaca relacionada à infecção por *Fusobacterium* spp.; metrite de vaca relacionada à infecção por *E. coli*; verrugas pilosas de vaca relacionadas à infecção por *Fusobacterium necrophorum* ou *Bacteroides nodosus*; conjuntivite de vaca relacionada à infecção por *Moraxella bovis*, aborto prematuro de vaca relacionada à infecção por protozoários (isto é, *neosporium*); infecção do trato urinário em cachorros e gatos relacionada à infecção por *E. coli*; infecções de tecido mole e pele em cachorros e gatos relacionadas à infecção por *S. epidermidis*, *S. intermedius*, *coagulase neg. Staphylococcus* ou *P. multocida*; infecções da boca ou dental em cachorros e cabras relacionadas à infecção por *Alcaligenes* spp., *Bacte-*

*roides* spp., *Clostridium* spp., *Enterobacter* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Porphyromonas* spp., *Campylobacter* spp., *Actinomyces* spp., *Erysipelothrix* spp., *Rhodococcus* spp., *Trypanosoma* spp., *Plasmodium* spp., *Babesia* spp., *Toxoplasma* spp., *Pneumocystis* spp., *Leishmania* spp., *Trichomonas* spp. ou *Prevotella* spp. Outras infecções bacterianas e distúrbios relacionados a tais infecções que podem ser tratadas ou prevenidas de acordo com o método da presente invenção são referidas em J. P. Sanford e outro, "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy," 26ª Edição, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

10 Outras infecções bacterianas e distúrbios relacionados a tais infecções que podem ser tratadas ou prevenidas em animais incluem, porém não são limitados a, infecções do sistema nervoso central, infecções de ouvido externas, infecções de ouvido médias, tais como otite média aguda, infecções dos seios cranianos, infecções de olho, infecções da cavidade oral, tais como infecções dos dentes, gengivas e mucosa, infecções do trato respiratório superiores, infecções do trato respiratório inferiores, infecções geniturinárias, infecções gastrointestinais, infecções ginecológicas, septicemia, infecções nas articulações e ósseas e infecções de pele e na estrutura da pele, endocardite bacteriana, queimaduras, profilaxia antibacteriana de cirurgia, profilaxia antibacteriana em pacientes imunossuprimidos, tais como pacientes que recebem quimioterapia de câncer, ou os pacientes de transplante de órgão e doenças crônicas causadas por organismos infecciosos, por exemplo, arteriosclerose.

25 Síntese de proteína bacteriana requer proteínas de chaperona de EF-Tu. EF-Tu é uma das proteínas mais abundantes em bactérias, bem como aquelas das mais altamente conservadas, e em várias espécies o gene é duplicado com função idêntica. Quando ligado a GTP, EF-Tu pode formar um complexo com a maioria dos tRNAs aminoacilados, carregando o tRNA sobre o ribossoma. Em uma modalidade, a infecção bacteriana está associada com a atividade de EF-Tu. Sem estar ligado por teoria, acredita-se que o rompimento da atividade de proteína de EF-Tu pelos compostos da invenção interferirá com síntese de proteína e, desse modo, proliferação

e/ou função bacteriana. Porque o EF-Tu é altamente conservado através de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, os compostos da presente invenção são úteis para tratar infecções de ambas as classes de bactérias.

Quando aqui utilizado, o termo "estado associado a EF-Tu" ou  
5 "distúrbio associado a EF-Tu " inclui distúrbios e estados (por exemplo, um estado de doença) que estão associados com a atividade de EF-Tu. Um exemplo não limitante de um distúrbio associado a EF-Tu é uma infecção bacteriana em um indivíduo.

A presente invenção inclui o tratamento de infecções bacterianas, bem como distúrbios associados a EF-Tu, como descrito acima, porém  
10 não é pretendido que a invenção seja limitada à maneira pela qual o composto realiza sua função planejada de tratamento de uma doença. A presente invenção inclui tratamento de doenças descritas aqui de qualquer maneira que permita o tratamento ocorrer, por exemplo, infecção bacteriana.

Em certas modalidades, a invenção fornece uma composição  
15 farmacêutica de quaisquer dos compostos da presente invenção. Em uma modalidade relacionada, a invenção fornece uma composição farmacêutica de quaisquer dos compostos da presente invenção e um veículo farmacêuticamente aceitável ou excipiente de quaisquer destes compostos. Em certas  
20 modalidades, a invenção inclui os compostos como novas entidades químicas.

Em uma modalidade, a invenção inclui um tratamento de infecção bacteriano empacotado. O tratamento empacotado inclui um composto da invenção empacotado com instruções para utilizar uma quantidade eficaz  
25 do composto da invenção para um uso planejado.

Os compostos da presente invenção são adequados como agentes ativos em composições farmacêuticas que são particularmente eficazes para tratar infecções bacterianas. A composição farmacêutica em várias modalidades tem uma quantidade farmacêuticamente eficaz do agente ativo  
30 presente junto com outros excipientes farmacêuticamente aceitáveis, veículos, cargas, diluentes e similares. A frase, "quantidade farmacêuticamente eficaz" quando aqui utilizada indica uma quantidade necessária para admi-

nistrar a um hospedeiro, ou a uma célula, tecido, ou órgão de um hospedeiro, para alcançar um resultado terapêutico, especialmente um efeito de infecção anti-bacteriana, por exemplo, inibição da proliferação de uma bactéria, ou de qualquer outra infecção bacteriana.

5                   Em outras modalidades, a presente invenção fornece um método para inibir a atividade de uma proteína de EF-Tu. O método inclui contactar uma célula com quaisquer dos compostos da presente invenção. Em uma modalidade relacionada, o método também fornece que o composto esteja presente em uma quantidade eficaz para seletivamente inibir a atividade de  
10                   uma proteína de EF-Tu.

                  Em outras modalidades, a presente invenção fornece um uso de qualquer dos compostos da invenção para fabricação de um medicamento para tratar uma infecção bacteriana em um indivíduo.

                  Em outras modalidades, a invenção fornece um método de fabricação de um medicamento, incluindo a formulação de quaisquer dos compostos da presente invenção para tratamento de um indivíduo.  
15

#### Definições

                  O termo "tratar", "tratado", "tratando" ou "tratamento" inclui a diminuição ou alívio de pelo menos um sintoma associado ou causado pelo estado, distúrbio ou doença a ser tratado. Em certas modalidades, o tratamento compreende a indução de uma infecção bacteriana, seguida pela ativação do composto da invenção que, por sua vez, diminuiria ou aliviaria um sintoma pelo menos associado ou causado pela infecção bacteriana a ser tratada. Por exemplo, o tratamento pode ser uma diminuição de um ou vários sintomas de um distúrbio ou erradicação completa de um distúrbio.  
20  
25

                  O termo "indivíduo" é pretendido incluir organismos, por exemplo, procariontes e eucariontes, que são capazes de sofrer de ou afligido com uma infecção bacteriana. Exemplos de indivíduos incluem mamíferos, por exemplo, humanos, cachorros, vacas, cavalos, porcos, ovelhas, cabras, gatos, ratos, coelhos, e animais não humanos transgênicos. Em certas modalidades, o indivíduo é um humano, por exemplo, um humano que sofre de, em risco de sofrer de, ou potencialmente capaz de sofrer de uma infecção.  
30

ção bacteriana, e para doenças ou condições descritas aqui. Em outra modalidade, o indivíduo é uma célula.

A linguagem "composto de modulação de EF-Tu", "modulador de EF-Tu" ou "inibidor de EF-Tu" refere-se a compostos que modulam, por exemplo, inibem, ou de outra maneira alteram, a atividade de EF-Tu. Exemplos de Compostos de modulação de EF-Tu incluem compostos de fórmula I, II, III, IV e V, bem como Tabela A e Tabela B (incluindo sais farmacologicamente aceitáveis destes, bem como enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, diastereômeros, atropisômeros ou racematos destes).

Adicionalmente, um método da invenção inclui administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de modulação de EF-Tu da invenção, por exemplo, compostos de modulação de EF-Tu de Fórmula I, II, III, IV e V, bem como Tabela A e Tabela B (incluindo sais farmacologicamente aceitáveis destes, bem como enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, diastereômeros, atropisômeros ou racematos destes).

O termo "alquila" inclui grupos alifáticos saturados, incluindo grupos alquila de cadeia linear (por exemplo, metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, heptila, octila, nonila, decila, *etc.*), grupo alquila de cadeia ramificada (isopropila, terc-butila, isobutila, *etc.*), grupos cicloalquila (alíclicos) (ciclopropila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila), grupos cicloalquila substituídos por alquila, e grupos alquila substituídos por cicloalquila. O termo "alquila" da mesma forma inclui grupos alquenila e grupos alquinila. Além disso, a expressão " $C_x-C_y$ -alquila", em que  $x$  é 1-5 e  $y$  é 2-10 indica um grupo alquila particular (de cadeia linear ou ramificada) de uma faixa particular de carbonos. Por exemplo, a expressão  $C_1-C_4$ -alquila inclui, porém não está limitada a, metila, etila, propila, butila, isopropila, terc-butila, isobutila e sec-butila. Além disso, o termo  $C_{3-6}$ -cicloalquila inclui, porém não está limitado a, ciclopropila, ciclopentila, e cicloexila. Como discutido abaixo, estes grupos alquila, bem como grupo cicloalquila, pode ser também substituído. " $C_0-C_n$ alquila" refere-se a uma ligação covalente simples ( $C_0$ ) ou um grupo alquila tendo de 1 a  $n$  átomos de carbono; por exemplo " $C_0-C_4$ alquila" refere-se a uma ligação covalente simples ou a um "grupo  $C_1-C_4$ alquila"; " $C_0$ -

C<sub>8</sub>alquila" refere-se a uma ligação covalente simples ou a um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila. Em alguns exemplos, um substituinte de um grupo alquila é especificamente indicado. Por exemplo, "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> hidroxialquila" refere-se a um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila que tem pelo menos um substituinte de hidróxi.

5 "Alquilenos" refere-se a um grupo alquila divalente, como definido acima. C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>alquilenos é uma ligação covalente simples ou um grupo alquilenos que tem de 1 a 4 átomos de carbono; e C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>alquilenos é uma ligação covalente simples ou um grupo alquilenos que tem de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquenilenos" e "Alquinilenos" referem-se aos grupos alquenilas e alquinilas divalentes respectivamente, como definido acima.

10 Uma "cicloalquila" é um grupo que compreende um ou mais anéis saturados e/ou parcialmente saturados nos quais todos os membros de anel são carbono, tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, ciclooctila, adamantila, decaidro-naftalenila, octaidro-indenila, e variantes parcialmente saturados dos antecedentes, tal como ciclohexenila. Grupos cicloalquila não compreendem um anel aromático ou um anel heterocíclico. Certos grupos cicloalquila são C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquila, nos quais o grupo contém um único anel com a partir de 3 a 8 membros de anel. Um "(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquil)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>alquila" é um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquila ligado por uma ligação covalente simples ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilenos. Em certos aspectos, grupos C<sub>3-6</sub>-cicloalquila são substituídos uma ou mais vezes (ou preferivelmente entre uma e cinco vezes) com substituintes independentemente selecionados a partir de um átomo de halogênio, arila, heteroarila, trialometa, C<sub>1-4</sub>-alcóxi ou C<sub>1-4</sub>-alquila.

25 Além disso, alquila (por exemplo, metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, etc.) inclui igualmente "alquila não substituída" e "alquila substituída", o último dos quais se refere às porções de alquila que tem substituintes que substituem um hidrogênio em ou mais carbonos do esqueleto de hidrocarboneto, que permite a molécula realizar sua função planejada.

30 É pretendido que o termo "substituído" descreva porções que tem substituintes que substitui um hidrogênio em um ou mais átomos, por exemplo, C, O ou N, de uma molécula. Tais substituintes podem incluir oxo,

alquila, alcóxi, alquenila, alquinila, halogênio, hidroxila, alquilcarbonilóxi, aril-carbonilóxi, alcoxicarbonilóxi, ariloxicarbonilóxi, carboxilato, alquilcarbonila, arilcarbonila, alcoxicarbonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, alquiltiocarbonila, alcoxila, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluindo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, e alquilarilamino), acilamino (incluindo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoíla e ureido), amidino, imino, sulfidril, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfínila, sulfonato, sulfamoíla, sulfonamido, nitro, trifluorometila, ciano, azido, heterociclila, alquilarila, morfolino, fenol, benzila, fenila, piperizina, ciclo-pentano, cicloexano, piridina, 5H-tetrazol, triazol, piperidina, ou uma porção aromática ou heteroaromática, e qualquer combinação destes.

Outros exemplos de substituintes da invenção, que não são pretendidos ser limitantes incluem porções selecionadas de alquila reta ou ramificada (preferivelmente C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), cicloalquila (preferivelmente C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (preferivelmente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tioalquila (preferivelmente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenila (preferivelmente C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinila (preferivelmente C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), heterocíclico, carbocíclico, arila (por exemplo, fenila), arilóxi (por exemplo, fenóxi), aralquila (por exemplo, benzila), ariloxialquila (*por exemplo*, feniloxialquila), arilacetamidoíla, alquilarila, heteroaralquila, alquilcarbonila e arilcarbonila ou outro tal grupo acila, grupo heteroarilcarbonila, ou heteroarila, grupo (CR'R'')<sub>0-3</sub>NR'R'' (*por exemplo*, -NH<sub>2</sub>), (CR'R'')<sub>0-3</sub>CN (*por exemplo*, -CN), -NO<sub>2</sub>, halogênio (*por exemplo*, -F, -Cl, -Br, or -I), (CR'R'')<sub>0-3</sub>C(halogênio)<sub>3</sub> (*por exemplo*, -CF<sub>3</sub>), (CR'R'')<sub>0-3</sub>CH(halogênio)<sub>2</sub>, (CR'R'')<sub>0-3</sub>CH<sub>2</sub>(halogênio), (CR'R'')<sub>0-3</sub>CONR'R'', (CR'R'')<sub>0-3</sub>(CNH)NR'R'', (CR'R'')<sub>0-3</sub>S(O)<sub>1-2</sub>NR'R'', (CR'R'')<sub>0-3</sub>CHO, (CR'R'')<sub>0-3</sub>O(CR'R'')<sub>0-3</sub>H, (CR'R'')<sub>0-3</sub>S(O)<sub>0-3</sub>R' (*por exemplo*, -SO<sub>3</sub>H, -OSO<sub>3</sub>H), (CR'R'')<sub>0-3</sub>O(CR'R'')<sub>0-3</sub>H (*por exemplo*, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> e -OCH<sub>3</sub>), (CR'R'')<sub>0-3</sub>S(CR'R'')<sub>0-3</sub>H (*por exemplo*, -SH e -SCH<sub>3</sub>), (CR'R'')<sub>0-3</sub>OH (*por exemplo*, -OH), (CR'R'')<sub>0-3</sub>COR', (CR'R'')<sub>0-3</sub>(fenila substituída ou não substituída), (CR'R'')<sub>0-3</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquila), (CR'R'')<sub>0-3</sub>CO<sub>2</sub>R' (*por exemplo*, -CO<sub>2</sub>H), or (CR'R'')<sub>0-3</sub>OR', ou a cadeia lateral de qualquer aminoácido de ocorrência natural; em que R' e R'' são cada qual independentemente hidrogênio, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> alquinila, ou arila. Tais substituintes

podem incluir, por exemplo, halogênio, hidroxila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcóxicarbonilóxi, ariloxicarbonilóxi, carboxilato, alquilcarbonila, alcóxicarbonila, aminocarbonila, alquiltiocarbonila, alcóxila, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluindo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, e alquilarilamino), acilamino (incluindo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoila e ureído), amidino, imino, oxima, sulfidrila, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, sulfonato, sulfamoila, sulfonamido, nitro, trifluorometila, ciano, azido, heterociclila, ou uma porção aromática ou heteroaromática, e qualquer combinação destes. Em certas modalidades, uma porção carbonila (C=O) pode ser também derivada com uma porção de oxima, por exemplo, uma porção de aldeído pode ser derivada como seu análogo de oxima (-C=N-OH). Será entendido por aqueles versados na técnica que as porções substituídas na cadeia de hidrocarboneto podem ser por si próprias ser substituídas, se apropriado. Cicloalquilas podem ser também substituídas, por exemplo, com os substituintes descritos acima. Uma porção "aralquila" é um alquila substituída com um arila (por exemplo, fenilmetila (*isto é*, benzila)).

O termo "alquenila" inclui grupos alifáticos insaturados no comprimento e possível substituição para as alquilas descritas acima, porém que contêm pelo menos uma ligação dupla.

Por exemplo, o termo "alquenila" inclui grupos alquenila de cadeia linear (por exemplo, etenila, propenila, butenila, pentenila, hexenila, heptenila, octenila, nonenila, decenila, etc.), grupos alquenila de cadeia ramificada, grupos cicloalquenila (alíclicos) (ciclopropenila, cicloptenila, ciclohexenila, cicloheptenila, ciclooctenila), grupos cicloalquenila substituídos por alquila ou alquenila, e grupos alquenila substituídos por cicloalquila ou cicloalquenila. O termo alquenila também inclui grupos alquenila que incluem átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre ou fósforo que substituem um ou mais carbonos do esqueleto de hidrocarboneto. Em certas modalidades, um grupo alquenila de cadeia linear ou ramificada tem 6 ou menos átomos de carbono em seu esqueleto (por exemplo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> para cadeia linear, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> para cadeia ramificada). Da mesma maneira, grupos cicloalquenila podem ter de 3-8 á-

tomos de carbono em sua estrutura de anel, e mais preferivelmente têm 5 ou 6 carbonos na estrutura de anel. O termo  $C_2-C_6$  inclui grupos alquenila contendo 2 a 6 átomos de carbono.

Além disso, o termo alquenila inclui igualmente "alquenas não substituídas" e "alquenas substituídas", o último do qual se refere às porções alquenila que tem substituintes que substituem um hidrogênio em um ou mais carbonos do esqueleto de hidrocarboneto. Tais substituintes podem incluir, por exemplo, grupos alquila, grupos alquinila, halogênios, hidroxila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcóxicarbonilóxi, arilalcóxicarbonilóxi, carboxilato, alquilcarbonila, arilcarbonila, alcóxicarbonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, alquiltiocarbonila, alcóxila, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluindo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino e alquilarilamino), acilamino (incluindo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoila e ureído), amidino, imino, sulfidril, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfonila, sulfonato, sulfamoila, sulfonamido, nitro, trifluorometila, ciano, azido, heterociclila, alquilarila, ou uma porção aromática ou heteroaromática.

O termo "alquinila" inclui grupos alifáticos insaturado análogos no comprimento e possível substituição para as alquilas descritas acima, porém que contêm pelo menos uma ligação tripla.

Por exemplo, o termo "alquinila" inclui grupo alquinila de cadeia linear (por exemplo, etinila, propinila, butinila, pentinila, hexinila, heptinila, octinila, noninila, decinila, etc.), grupos alquinila de cadeia ramificada, e grupos alquinila substituídos por cicloalquila ou cicloalquenila. O termo alquinila também inclui grupos alquinila que incluem átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre ou fósforo que substituem um ou mais carbonos do esqueleto de hidrocarboneto. Em certas modalidades, um grupo alquinila de cadeia linear ou ramificada tem 6 ou menos átomos de carbono em seu esqueleto (por exemplo,  $C_2-C_6$  para cadeia linear,  $C_3-C_6$  para cadeia ramificada). O termo  $C_2-C_6$  inclui grupo alquinila contendo 2 a 6 átomos de carbono.

Além disso, o termo alquinila inclui igualmente "alquenas não substituídas" e "alquenas substituídas", o último do qual se refere às por-

ções de alquinila que tem substituintes que substituem um hidrogênio em um ou mais carbonos do esqueleto de hidrocarboneto. Tais substituintes podem incluir, por exemplo, grupos alquila, grupos alquinila, halogênios, hidroxila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcoxicarbonilóxi, ariloxicarbonilóxi, carboxi-  
5 lato, alquilcarbonila, arilcarbonila, alcoxicarbonila, aminocarbonila, alquilami-  
nocarbonila, dialquilaminocarbonila, alquiltiocarbonila, alcoxila, fosfato, fos-  
fonato, fosfinato, ciano, amino (incluindo alquilamino, dialquilamino, arilami-  
no, diarilamino, e alquilarilamino), acilamino (incluindo alquilcarbonilamino,  
arilcarbonilamino, carbamoíla e ureído), amidino, imino, sulfidril, alquiltio,  
10 ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfonila, sulfonato, sulfamoíla, sulfonami-  
do, nitro, trifluorometila, ciano, azido, heterociclila, alquilarila, ou uma porção  
aromática ou heteroaromática.

O termo "amina" ou "amino" deve ser entendido como sendo amplamente aplicados igualmente a uma molécula, ou uma porção ou grupo  
15 funcional, como geralmente entendido na técnica, e pode ser primário, se-  
cundário ou terciário. O termo "amina" ou "amino" inclui compostos onde um  
átomo de nitrogênio é covalentemente ligados a pelo menos um carbono,  
hidrogênio ou heteroátomo. Os termos incluem, por exemplo, porém não são  
limitados a, "alquilamino", "arilamino", "diarilamino", "alquilarilamino", "alqui-  
20 laminoarila", "arilaminoalquila", "alcaminoalquila", "amida", "amido", e "amino-  
carbonila". O termo "alquilamino" compreende grupos e compostos em que o  
nitrogênio é ligado a pelo menos um grupo alquila adicional. O termo "dial-  
quilamino" inclui grupos em que o átomo de nitrogênio é ligado a pelo menos  
dois grupos alquila adicionais. O termo "arilamino" e "diarilamino" inclui gru-  
25 pos em que o nitrogênio é ligado a pelo menos um ou dois grupos arila, res-  
pectivamente. O termo "alquilarilamino", "alquilaminoarila" ou "arilaminoalqui-  
la" refere-se a um grupo amino que é ligado a pelo menos um grupo alquila e  
pelo menos um grupo arila. O termo "alcaminoalquila" refere-se a um grupo  
alquila, alquenila ou alquinila ligado a um átomo de nitrogênio que também é  
30 ligado a um grupo alquila.

O termo "amida", "amido" ou "aminocarbonila" inclui compostos ou porções que contêm um átomo de nitrogênio que é ligado ao carbono de

um grupo carbonila ou um tiocarbonila. O termo inclui "alcaminocarbonila" ou "alquilaminocarbonila" que inclui grupos alquila, alquenila, arila ou alquinila ligados a um grupo amino ligado a um grupo carbonila. Inclui grupos arilaminocarbonila e arilcarbonilamino que incluem porções de arila ou heteroarila ligadas a um grupo amino que é ligado ao carbono de um grupo carbonila ou um tiocarbonila. Os termos "alquilaminocarbonila", "alquenilaminocarbonila", "alquinilaminocarbonila", "arilaminocarbonila", "alquilcarbonilamino", "alquenilcarbonilamino", "alquinilcarbonilamino" e "arilcarbonilamino" são incluídos no termo "amida". Amidas da mesma forma incluem grupos uréia (aminocarbonilamino) e carbamatos (oxicarbonilamino).

O termo "arila" inclui grupos, incluindo grupos aromáticos de único anel de 5 e 6 membros que podem incluir de zero a quatro heteroátomos, por exemplo, fenila, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, piridazina e pirimidina, e similares. Além disso, o termo "arila" inclui grupo arila multicíclico, por exemplo, tricíclico, bicíclico, *por exemplo*, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilendioxifenila, quinolina, isoquinolina, antrila, fenantrila, naftiridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina ou indolizina. Aqueles grupos arila tendo heteroátomos na estrutura de anel pode da mesma forma ser referidos como "aril heterociclos", "heterociclos", "heteroarilas" ou "heteroaromáticos". O anel aromático pode ser substituído em uma ou mais posições de anel com tais substituintes como descrito acima, como por exemplo, alquila, halogênio, hidroxila, alcóxi, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcoxicarbonilóxi, ariloxicarbonilóxi, carboxilato, alquilcarbonila, alquilaminoacarbonila, aralquilaminocarbonila, alquenilaminocarbonila, alquilcarbonila, arilcarbonila, aralquilcarbonila, alquenilcarbonila, alcoxicarbonila, aminocarbonila, alquiltiocarbonila, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluindo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, e alquilarilamino), acilamino (incluindo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoila e ureido), amidino, imino, sulfidril, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinila, sulfonato, sulfamoila, sulfonamido, nitro, trifluorometila, ciano, azido, heterociclila, alquilarila, ou uma porção

aromática ou heteroaromática. Grupos arila podem da mesma forma ser fundidos ou ligados com ponte com anéis alicíclicos ou heterocíclicos que não são aromáticos para formar um policiclo (por exemplo, tetralina).

O termo heteroarila, quando aqui utilizado, representa um anel  
5 monocíclico ou bicíclico estável de até 7 átomos em cada anel, em que pelo menos um anel é aromático e contém de 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em O, N e S. Grupos heteroarila dentro do escopo desta definição incluem, porém não são limitados a: acridinila, carbazolila, cinolinila, quinoxalinila, pirrazolila, indolila, benzotriazolila, furanila, tienila,  
10 la, benzotienila, benzofuranila, quinolinila, isoquinolinila, oxazolila, isoxazolila, indolila, pirazinila, piridazinila, piridinila, pirimidinila, pirrolila, tetraidroquinolina. Como com a definição de heterociclo abaixo, "heteroarila" é da mesma forma entendido incluir o derivado de N-óxido de qualquer heteroarila contendo nitrogênio. Em casos onde o substituinte de heteroarila é bicíclico  
15 e um anel é não aromático ou não contém heteroátomo, entende-se que a ligação é pelo anel aromático ou pelo heteroátomo que contém anel, respectivamente.

O termo "heterociclo" ou "heterociclila" quando aqui utilizado é pretendido significar um heterociclo não aromático ou aromático de 5 a 10  
20 membros que contém de 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em O, N e S, e inclui grupos bicíclicos. "Heterociclila" portanto inclui as heteroarilas supracitadas, bem como diidro e análogos de tetraidro deste. Outros exemplos de "heterociclila" incluem, porém não são limitados aos seguintes: benzoimidazolila, benzofuranila, benzofurazanila, benzopirazolila, benzotriazolila, benzotiofenila, benzoxazolila, carbazolila, carbolinila,  
25 cinolinila, furanila, imidazolila, indolinila, indolila, indolazinila, indazolila, isobenzofuranila, isoindolila, isoquinolila, isotiazolila, isoxazolila, naftpiridinila, oxadiazolila, oxazolila, oxazolina, isoxazolina, oxetanila, piranila, pirazinila, pirazolila, piridazinila, piridopiridinila, piridazinila, piridila, pirimidila, pirrolila,  
30 quinazolinila, quinolila, quinoxalinila, tetraidropiranila, tetrazolila, tetrazolopiridila, tiadiazolila, tiazolila, tienila, triazolila, azetidina, 1,4-dioxanila, hexaidroazepinila, piperazinila, piperidinila, piridin-2-onila, pirrolidinila, morfolinila,

tiomorfolinila, diidrobzenoimidazolila, diidrobzenofuranila, diidrobzenotiofenila, diidrobzenoxazolila, diidrofuranila, diidroimidazolila, diidroindolila, diidroisooxazolila, diidroisotiazolila, diidrooxadiazolila, diidrooxazolila, diidropirazinila, diidropirazolila, diidropiridinila, diidropirimidinila, diidropirrolila, diidroquinolinila, diidrotetrazolila, diidrotiadiazolila, diidrotiazolila, diidrotienila, diidrotiazolila, diidroazetidínila, metilenedioxibenzoíla, tetraidrofuranila e tetraidrotienila, e N-óxidos destes. Ligação de um substituinte de heterociclila pode ocorrer por um átomo de carbono ou por um heteroátomo.

O termo "acila" inclui compostos e porções que contêm o radical acila ( $\text{CH}_3\text{CO}-$ ) ou um grupo carbonila. O termo "acila substituída" inclui grupos acila onde um ou mais dos átomos de hidrogênio são substituídos por exemplo por, grupos alquila, grupos de alquinila, halogênios, hidroxila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcóxicarbonilóxi, ariloxicarbonilóxi, carboxilato, alquilcarbonila, arilcarbonila, alcóxicarbonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, alquiltiocarbonila, alcóxila, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluindo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, e alquilarilamino), acilamino (incluindo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoíla e ureído), amidino, imino, sulfidríla, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfínila, sulfonato, sulfamoíla, sulfonamido, nitro, trifluorometila, ciano, azido, heterociclila, alquila rila, ou uma porção aromática ou heteroaromática.

O termo "acilamino" inclui porções em que uma porção de acila é ligada a um grupo amino. Por exemplo, o termo inclui grupos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoíla e ureído.

O termo "alcóxi" inclui grupos alquila substituída e não substituída, alquenila, e alquinila covalentemente ligados a um átomo de oxigênio. Exemplos de grupos alcóxi incluem grupos metóxi, etóxi, isopropilóxi, propóxi, butóxi, e pentóxi e podem incluir grupos cíclicos tal como ciclopentóxi. Exemplos de grupos alcóxi substituídos incluem grupos alcóxi halogenados. Os grupos alcóxi podem ser substituídos com grupos tais como alquenila, alquinila, halogênio, hidroxila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcóxicarbonilóxi, ariloxicarbonilóxi, carboxilato, alquilcarbonila, arilcarbonila, alcóxicarbo-

nila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, alquiltio-  
 carbonila, alcoxila, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluindo alqui-  
 lamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, e alquilarilamino), acilamino (in-  
 cluindo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoíla e ureido), amidino,  
 5 imino, sulfidril, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinila, sulfo-  
 nato, sulfamoíla, sulfonamido, nitro, trifluorometila, ciano, azido, heterociclila,  
 alquilarila, ou uma porção aromática ou heteroaromática. Exemplos de gru-  
 pos alcóxi substituídos por halogênio incluem, porém não são limitados a,  
 fluorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, clorometóxi, diclorometóxi, triclo-  
 10 rometóxi, etc.

O termo "carbonil" ou "carbóxi" inclui compostos e porções que  
 contêm um carbono conectado com uma ligação dupla a um átomo de oxi-  
 gênio, e forma tautomérica deste. Exemplos de porções que contêm uma  
 carbonila incluem aldeídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres,  
 15 anidridos, etc. O termo "porção carbóxi" ou "porção carbonila" refere-se a  
 grupos tais como "grupos alquilcarbonila" em que um grupo alquila é cova-  
 lentemente ligado a um grupo carbonila, grupos "alquenilcarbonila" em que  
 um grupo alquenila é covalentemente ligado a um grupo carbonila, grupos  
 "alquinilcarbonila" em que um grupo alquinila é covalentemente ligado a um  
 20 grupo carbonila, grupos "arilcarbonila" em que um grupo arila é covalente-  
 mente ligado ao grupo carbonila. Além disso, o termo da mesma forma refe-  
 re-se a grupos em que um ou mais heteroátomos são covalentemente liga-  
 dos à porção carbonila. Por exemplo, o termo inclui porções tais como, por  
 exemplo, porções de aminocarbonila, (em que um átomo de nitrogênio é li-  
 25 gado ao carbono do grupo carbonila, por exemplo, uma amida), porções a-  
 minocarbonilóxi, em que um átomo de oxigênio e um de nitrogênio são da  
 mesma forma ligados ao carbono do grupo carbonila (*por exemplo*, da mes-  
 ma forma referido como um "carbamato"). Além disso, grupos aminocarboni-  
 lamino (por exemplo, uréias) são da mesma forma incluídos bem como ou-  
 30 tras combinações de grupos carbonila ligados aos heteroátomos (*por exem-  
 plo*, nitrogênio, oxigênio, enxofre, etc. bem como átomos de carbono). Além  
 disso, o heteroátomo pode ser também substituído com uma ou mais por-

ções de alquila , alquenila, alquinila, arila, aralquila , acila, etc.

O termo "tiocarbonila" ou "tiocarbóxi" inclui compostos e porções que contêm um carbono conectado com uma ligação dupla a um átomo de enxofre. O termo "porção de tiocarbonila" inclui porções que são análogas às porções de carbonila. Por exemplo, porções de "tiocarbonila" incluem amino-tiocarbonila, em que um grupo amino é ligado ao átomo de carbono do grupo tiocarbonila, além disso outras porções de tiocarbonila incluem, grupos oxitiocarbonilas (oxigênio ligado ao átomo de carbono), aminotiocarbonilamino, etc.

O termo "éter" inclui compostos ou porções que contêm um oxigênio ligado a dois átomos de carbono ou heteroátomos diferentes. Por exemplo, o termo inclui "alcoxialquila" que refere-se a um grupo alquila, alquenila, ou alquinila covalentemente ligado a um átomo de oxigênio que é covalentemente ligado a outro grupo alquila.

O termo "éster" inclui compostos e porções que contêm um carbono ou um heteroátomo ligado a um átomo de oxigênio que é ligado ao carbono de um grupo carbonila. O termo "éster" inclui grupos alcoxicarboxi tal como metoxicarbonila, etoxicarbonila, propoxicarbonila, butoxicarbonila, pentoxicarbonila, etc. Os grupos alquila, alquenila, ou alquinila são como definidos acima.

O termo "tioéter" inclui compostos e porções que contêm um átomo de enxofre ligado a dois heteroátomos ou carbono diferentes. Exemplos de tioéteres incluem, porém não são limitados a alctioalquilas, alctioalquenilas, e alctioalquinilas. O termo "alctioalquilas" incluem compostos com um grupo alquila, alquenila, ou alquinila ligado a um átomo de enxofre que é ligado a um grupo alquila. Semelhantemente, o termo "alctioalquenilas" e alctioalquinilas" referem-se a compostos ou porções em que um grupo alquila, alquenila, ou alquinila é ligado a um átomo de enxofre que é covalentemente ligado a um grupo alquinila.

O termo "hidróxi" ou "hidroxila" inclui grupos com um um -OH ou -O<sup>-</sup>.

O termo "halogênio" inclui flúor, bromo, cloro, iodo, etc. O termo

"peralogenado" geralmente refere-se a uma porção em que todos os hidrogênios são substituídos por átomos de halogênio.

Os termos "policiclila" ou "radical policíclico" incluem porções com dois ou mais anéis (por exemplo, cicloalquilas, cicloalquenilas, cicloalquinilas, arilas e/ou heterociclilas) em que dois ou mais carbonos são comuns a dois anéis adjacentes, *por exemplo*, os anéis são "anéis fundidos". Anéis que são ligados através de átomos não adjacentes são denominados anéis "ligados com ponte". Cada um dos anéis do policiclo pode ser substituído com tais substituintes como descrito acima, como por exemplo, halogênio, hidroxila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcoxicarbonilóxi, ariloxicarbonilóxi, carboxilato, alquilcarbonila, alcoxicarbonila, alquilaminoacarbonila, aralquilaminocarbonila, alquenilaminocarbonila, alquilcarbonila, arilcarbonila, aralquilcarbonila, alquenilcarbonila, aminocarbonila, alquiltiocarbonila, alcoxila, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluindo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, e alquilarilamino), acilamino (incluindo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoíla e ureido), amidino, imino, sulfidila, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinila, sulfonato, sulfamoíla, sulfonamido, nitro, trifluorometila, ciano, azido, heterociclila, alquila, alquilarila, ou uma porção aromática ou heteroaromática.

O termo "heteroátomo" inclui átomos de qualquer elemento diferente de carbono ou hidrogênio. Heteroatoms preferidos são nitrogênio, oxigênio, enxofre e fósforo.

Adicionalmente, a frase "qualquer combinação deste" indica que qualquer número dos grupos funcionais listados e moléculas pode ser combinado para criar uma arquitetura molecular maior. Por exemplo, os termos "fenila", "carbonila" (ou "= O"), "-O-", "-OH", e C<sub>1-6</sub> (isto é, -CH<sub>3</sub> e -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> -) podem ser combinados para formar um substituinte de ácido 3-metóxi-4-propoxibenzóico. Deve ser entendido que ao combinar grupos funcionais e moléculas para criar uma arquitetura molecular maior, hidrogênios podem ser removidos ou adicionados, como requerido para satisfazer a valência de cada átomo.

Deve ser entendido que todos os compostos da invenção descri-

tos acima também incluirão ligações entre átomos adjacentes e/ou hidrogênio como requerido para satisfazer a valência de cada átomo. Isto é, ligações e/ou átomos de hidrogênio são adicionados para fornecer o número seguinte de ligações totais a cada dos seguintes tipos de átomos: carbono: 5 quatro ligações; nitrogênio: três ligações; oxigênio: duas ligações; e enxofre: duas-seis ligações.

Será notado que as estruturas de alguns dos compostos desta invenção incluem átomos de carbono assimétricos. Deve ser entendido adequadamente que os isômeros que surgem a partir de tal assimetria (por exemplo, todos os enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, 10 diastereômeros, ou racematos) são incluídos dentro do escopo desta invenção. Tais isômeros podem ser obtidos em forma substancialmente pura por técnicas de separação clássicas e por síntese estereoquimicamente controlada. Além disso, as estruturas e outros compostos e porções discutidos 15 neste pedido da mesma forma incluem todos os tautômeros destes. Compostos descritos aqui podem ser obtidos através das estratégias de síntese reconhecidas na técnica.

Será da mesma forma notado que os substituintes de alguns dos compostos desta invenção incluem estruturas cíclicas isoméricas. Deve ser 20 entendido conseqüentemente que isômeros constitucionais de substituintes particulares são incluídos dentro do escopo desta invenção, a menos que indicado de outra maneira. Por exemplo, o termo "tetrazol" inclui tetrazol, 2H-tetrazol, 3H-tetrazol, 4H-tetrazol e 5H-tetrazol.

#### Use em infecção bacteriana

25 Os compostos da presente invenção têm valiosas propriedades farmacológicas e são úteis no tratamento de doenças. Em certas modalidades, compostos da invenção são úteis no tratamento de infecções bacterianas.

O termo "uso" inclui qualquer um ou mais das seguintes modalidades da invenção, respectivamente: o uso no tratamento de infecções bacterianas; o uso para a fabricação de composições farmacêuticas para uso no 30 tratamento destas doenças, por exemplo, na fabricação de um medicamen-

to; métodos de uso de compostos da invenção no tratamento destas doenças; preparações farmacêuticas tendo compostos da invenção para o tratamento destas doenças; e compostos da invenção para uso no tratamento destas doenças; quando apropriado e conveniente, se não declarado de outra maneira. Em particular, doenças a ser tratadas e desse modo preferidas para uso de um composto da presente invenção são selecionadas a partir de infecções bacterianas, bem como aqueles doenças que dependem da atividade de EF-Tu. O termo "uso" também inclui modalidades das composições aqui que ligam-se a uma proteína de EF-Tu suficientemente para servir como traçadores ou rótulos, de forma que quando acoplada a um fluor ou rótulo, ou tornada radioativa, pode ser utilizada como um reagente de pesquisa ou como um diagnóstico ou um agente de imageamento.

Em certas modalidades, um composto da presente invenção é empregado para tratar doenças associadas ao EF-Tu, e uso do composto da presente invenção como um inibidor de qualquer uma ou mais proteínas de EF-Tu. Pretende-se que um uso pode ser um tratamento de inibição de uma ou mais isoformas de EF-Tu.

#### Ensaio

A inibição da atividade antibacteriana pelos compostos da invenção pode ser medida utilizando vários ensaios disponíveis na técnica. Um exemplo de um tal ensaio é o teste de concentração inibidora mínima padrão (MIC) conduzido de acordo com as normas de CSLI.

#### Composições Farmacêuticas

O idioma "quantidade eficaz" do composto é aquela quantidade necessária ou suficiente para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana, por exemplo, prevenir os vários sintomas morfológicos e somáticos de uma infecção bacteriana, e/ou uma doença ou condição descrita aqui. Em um exemplo, uma quantidade eficaz do composto da invenção é a quantidade suficiente para tratar uma infecção bacteriana em um indivíduo. A quantidade eficaz pode variar, dependendo de tais fatores como o tamanho e peso do indivíduo, o tipo de doença, ou o composto particular da invenção. Por exemplo, a escolha do composto da invenção pode afetar o que constitui

uma "quantidade eficaz". Alguém de experiência ordinária na técnica poderia estudar os fatores contidos aqui e faria a determinação com respeito à quantidade eficaz dos compostos da invenção sem experimentação imprópria.

5 O regime de administração pode afetar o que constitui uma quantidade eficaz. O composto da invenção pode ser administrado ao indivíduo antes ou depois do início de uma infecção bacteriana. Além disso, várias dosagens divididas, bem como dosagens alternadas, podem ser administradas diariamente ou seqüencialmente, ou a dose pode ser infundida continuamente, ou pode ser uma injeção de bolo. Além disso, as dosagens do(s)  
10 composto(s) da invenção pode(m) ser proporcionalmente aumentada(s) ou pode(m) diminuir como indicado pelas exigências da situação terapêutica ou profiláctica.

Compostos da invenção podem ser utilizados no tratamento de estados, distúrbios ou doenças como descrito aqui, ou para a fabricação de  
15 composições farmacêuticas para uso no tratamento destas doenças. Métodos de uso de compostos da presente invenção no tratamento destas doenças, ou preparações farmacêuticas que têm compostos da presente invenção para o tratamento destas doenças.

A linguagem "composição farmacêutica" inclui preparações adequadas para administração a mamíferos, por exemplo, humanos. Quando os  
20 compostos da presente invenção são administrados como farmacêuticos para mamíferos, por exemplo, humanos, eles são administrados de per si ou como uma composição farmacêutica contendo, por exemplo, 0,1 a 99,5% (mais preferivelmente, 0,5 a 90%) de ingrediente ativo em combinação com  
25 um veículo farmacêuticamente aceitável.

A frase "veículo farmacêuticamente aceitável" é reconhecida na técnica e inclui um material farmacêuticamente aceitável, composição ou veículo, adequado para administrar compostos da presente invenção a mamíferos. Os veículos incluem carga sólida ou líquida, diluente, excipiente,  
30 solvente ou material de encapsulação, envolvido levar ou transportar o agente objeto a partir de um órgão, ou porção do corpo, a outro órgão, ou porção do corpo. Cada portador deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível

com os outros ingredientes da formulação e não prejudiciais ao paciente. Alguns exemplos de materiais que podem servir como veículos farmacêuticamente aceitáveis incluem: açúcares, tais como lactose, glicose e sacarose; gomas, tal como amido de milho e amido de batata; celulose, e seus derivados, tal como carboximetil celulose sódica, etil celulose e acetato de celulose; tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; excipientes, tais como manteiga de cacau e ceras de supositório; óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de caroço de algodão, óleo de açafroa, óleo de gergelim, azeite de oliva, óleo de milho e óleo de soja; glicóis, tal como propileno glicol; polióis, tais como glicerina, sorbitol, manitol e polietileno glicol; ésteres, tais como oleato de etila e laurato de etila; ágar; agentes de tamponamento, tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água sem pirogênio; solução salina isotônica; solução de Ringer; álcool etílico; soluções de tampão de fosfato; e outras substâncias compatíveis não tóxicas empregadas nas formulações farmacêuticas.

Os agentes de umectação, emulsificantes e lubrificantes, tais como lauril sulfato de sódio e estearato de magnésio, bem como os agentes corantes, agentes de liberação, agentes de revestimento, adoçantes, flavorizantes e agentes perfumantes, preservativos e antioxidantes podem da mesma forma estar presentes nas composições.

Exemplos de antioxidantes farmacêuticamente aceitáveis incluem: antioxidantes solúveis em água, tal como ácido ascórbico, cloridrato de cisteína, bissulfato de sódio, metabissulfito de sódio, sulfito de sódio e similares; antioxidantes solúveis em óleo, tal como palmitato de ascorbila, hidroxianisol de butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propila,  $\alpha$ -tocoferol, e similares; e agentes de quelação de metal, tais como ácido cítrico, ácido etilenodiamina tetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, e similares.

Formulações da presente invenção incluem aquelas adequadas para administração oral, nasal, tópica, bucal, sublingual, retal, vaginal e/ou parenteral. As formulações podem ser apresentadas convenientemente em forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por quaisquer métodos

bem conhecidos na técnica de farmácia. A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com um material de veículo para produzir uma única forma de dosagem geralmente será aquela quantidade do composto que produz um efeito terapêutico. Geralmente, dentre cem por cento, esta quantidade variará de 1 por cento a cerca de noventa e nove por cento de ingrediente ativo, preferivelmente de cerca de 5 por cento a cerca de 70 por cento, preferivelmente de cerca de 10 por cento a cerca de 30 por cento.

Métodos de preparar estas formulações ou composições incluem a etapa de trazer em associação um composto da presente invenção com o veículo e, opcionalmente, um ou mais ingredientes adicionais. Em geral, as formulações são preparadas trazendo-se uniformemente e intimamente em associação um composto da presente invenção com veículos líquidos, ou finamente veículos sólidos finamente divididos, ou ambos, e em seguida, se necessário, moldando-se o produto.

Formulações da invenção adequadas para administração oral podem ser na forma de cápsulas, sinetes, pílulas, comprimidos, pastilhas (utilizando uma base aromatizada, normalmente sacarose e acácia ou tragacanto), pós, grânulos, ou como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso, ou como uma emulsão líquida de óleo-em-água ou água-em-óleo, ou como um elixir ou xarope, ou como pastilhas (utilizando uma base inerte, tal como gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia) e/ou como anti-sépticos bucais e similares, cada qual contendo uma quantidade pré-determinada de um composto da presente invenção como um ingrediente ativo. Um composto da presente invenção pode da mesma forma ser administrado como um bolo, eletuário ou pasta.

Em formas de dosagem sólidas da invenção para administração oral (cápsulas, comprimidos, pílulas, drágeas, pós, grânulos e similares), o ingrediente ativo é misturado com um ou mais veículos farmacologicamente aceitáveis, tal como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio, e/ou quaisquer dos seguintes: cargas ou extensores, tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol, e/ou ácido silícico; aglutinantes, tal como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarose e/ou acá-

cia; umectante, tal como glicerol; agentes desintegrantes, tal como ágar-  
ágar, carbonato de cálcio, batata ou goma de tapioca, ácido algínico, certos  
silicatos, e carbonato de sódio; agentes retardantes de solução, tal como  
parafina; aceleradores de absorção, tais como compostos de amônio qua-  
5 ternários; agentes de umectação, tal como, por exemplo, álcool cetílico e mo-  
noestearato de glicerol; absorventes, tal como caulim e argila de bentonita;  
lubrificantes, tal um talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polieti-  
leno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio, e misturas destes; e agentes co-  
rantes. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as composições farma-  
10 cêuticas podem compreender também os agentes de tamponamento. Com-  
posições sólidas de um tipo similar podem da mesma forma ser empregadas  
como cargas em cápsulas de gelatina preenchidas macias e duras utilizando  
tais excipientes como **lactose(lactose)** ou **lactose(milk sugars)**, bem como  
polietileno glicóis de alto peso molecular e similares.

15 Um comprimido pode ser feito por compressão ou moldagem,  
opcionalmente com um ou mais ingredientes adicionais. Comprimidos pren-  
sados podem ser preparados utilizando-se aglutinante (por exemplo, gelatina  
ou hidroxipropilmetil celulose), lubrificante, diluente inerte, preservativo, de-  
sintegrante (por exemplo, glicolato de goma de sódio ou carboximetil celulo-  
20 se de sódio reticulada), agente tensaotivo ou dispersante. Comprimidos mol-  
dados podem ser feitos moldando-se em uma máquina adequada uma mis-  
tura do composto em pó umedecido com um diluente líquido inerte.

Os comprimidos, e outras formas de dosagem sólidas das com-  
posições farmacêuticas da presente invenção, tais como drágeas, cápsulas,  
25 pílulas e grânulos, podem ser opcionalmente marcados ou preparados com  
revestimentos e cascas, tais como revestimentos entéricos e outros revesti-  
mentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Eles podem  
da mesma forma ser formulados para fornecer liberação lenta ou controlada  
do ingrediente ativo que se usa nisto, por exemplo, hidroxipropilmetil celulo-  
30 se em proporções variadas para fornecer o perfil de liberação desejado, ou-  
tras matrizes de polímero, lipossomas e/ou microesferas. Eles podem ser  
esterilizados por, por exemplo, filtração através de um filtro de retenção de

bactéria, ou por incorporação de agentes de esterilização na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas em água estéril, ou algum outro meio injetável estéril imediatamente antes do uso. Estas composições podem da mesma forma opcionalmente conter os agentes de opacificação e podem ser de uma composição que eles liberam o(s) ingrediente(s) ativo(s) sozinhos, ou preferencialmente, em uma certa porção do trato gastrointestinal, opcionalmente, de uma maneira atrasada. Exemplos de composições de inclusão que podem ser utilizadas incluem substâncias poliméricas e ceras. O ingrediente ativo pode da mesma forma ser em forma microencapsulada, se apropriado, com um ou mais dos excipientes acima descritos.

Formas de dosagem líquidas para administração oral dos compostos da invenção incluem emulsões farmacologicamente aceitáveis, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires. Além do ingrediente ativo, as formas de dosagem líquidas podem conter diluente inerte geralmente utilizado na técnica, tal como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes de solubilização e emulsificantes, tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, óleos (em particular, óleo de caroço de algodão, amendoim, milho, germe, azeite de oliva, rícino e gergelim), glicerol, álcool de tetraidrofurila, polietileno glicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitano, e misturas destes.

Além de diluentes inertes, as composições orais podem da mesma forma incluir adjuvantes tais como agentes de umectação, agentes de emulsificação e suspensão, agentes adoçantes, flavorizantes, corantes e preservativos.

Suspensões, além dos compostos ativos, podem conter agentes de suspensão como, por exemplo, álcoois isoestearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, metaidróxido de alumínio, bentonita, ágar-ágar e tragacanto, e misturas destes.

Formulações das composições farmacêuticas da invenção para administração retal ou vaginal podem ser apresentadas como um supositó-

rio, que pode ser preparado misturando-se um ou mais compostos da invenção com um ou mais excipientes não irritantes adequado ou veículos compreendendo, por exemplo, manteiga de cacau, polietileno glicol, uma cera de supositório ou um salicilato, e que é sólido em temperatura ambiente, porém  
5 líquido em temperatura corporal e, portanto, derreterá no reto ou na cavidade vaginal e libertará o composto ativo.

Formulações da presente invenção que são adequadas para administração vaginal da mesma forma incluem pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações em *spray* que contêm tais veículos  
10 como são conhecido na técnica a ser apropriada.

Formas de dosagem para administração tópico ou transdérmica de um composto desta invenção incluem pós, *sprays*, unguentos, pastas, cremes, loções, géis, soluções, emplastos e inalantes. O composto ativo pode ser misturado sob condições estéreis com um veículo farmacêutica-  
15 mente aceitável, e com qualquer preservativo, tampão, ou propelentes que podem ser requeridos.

Os unguentos, pastas, cremes e géis podem conter, além de um composto ativo desta invenção, excipientes, tais como animal e gorduras vegetal, óleos, ceras, parafinas, goma, tragacanto, derivados de celulose,  
20 polietileno glicóis, silicones, bentonitas, ácido silícico, talco e óxido de zinco, ou misturas destes.

Pós e *sprays* podem conter, além de um composto desta invenção, excipientes tais como lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio e pó de poliamida, ou misturas destas substâncias.  
25 *Sprays* podem adicionalmente conter propelentes habituais, tais como cloro-fluoroidrocarbonetos e hidrocarbonetos não substituídos voláteis, tais como butano e propano.

Emplastos transdérmicos têm a vantagem adicionada de fornecer liberação controlada de um composto da presente invenção ao corpo.  
30 Tais formas de dosagem podem ser feitas dissolvendo-se ou dispersando-se o composto no próprio meio. Realçadores de absorção podem da mesma forma ser utilizados para aumentar o fluxo do composto pela pele. A taxa de

tal fluxo pode ser controlada fornecendo-se uma membrana de controle de taxa ou dispersando-se o composto ativo em uma matriz de polímero ou gel.

5       Formulações oftálmicas, unguentos de olho, pós, soluções e similares, são da mesma forma consideradas como estando dentro do escopo desta invenção.

      Composições farmacêuticas desta invenção adequadas para administração parenteral compreendem um ou mais compostos da invenção em combinação com uma ou mais soluções não aquosas ou aquosas isotônicas estéreis farmacêuticamente aceitáveis, dispersões, suspensões ou emulsões, ou pós estéreis que só podem ser reconstituídos em soluções 10 injetáveis estéreis ou dispersões apenas antes do uso, que pode conter antioxidantes, tampões, bacteriostatos, solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do recipiente pretendido ou agentes de suspensão ou espessantes.

15       Exemplos de veículos aquosos e não aquosos adequados que podem ser empregados nas composições farmacêuticas da invenção incluem água, etanol, polióis (tais como glicerol, propileno glicol, polietileno glicol, e similares), e misturas adequadas destes, óleos vegetais, tal como azeite de oliva, e ésteres orgânicos injetáveis, tal como oleato de etila. A própria 20 fluidez pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de materiais de revestimento, tal como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula exigido no caso de dispersões, e pelo uso de tensoativos.

      Estas composições podem da mesma forma conter adjuvantes tais como preservativos, agentes de umectação, agentes de emulsificação e 25 agentes de dispersão. Prevenção da ação de microorganismos pode ser garantida pela inclusão de vários agentes antibacterianos e agentes antifúngicos, por exemplo, parabeno, clorobutanol, ácido sórbico de fenol, e similares. Pode da mesma forma ser desejável incluir os agentes isotônicos, tais como açúcares, cloreto de sódio, e similares nas composições. Além disso, 30 a absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser realizada pela inclusão de agentes que atrasam a absorção tal como monoestearato de alumínio e gelatina.

Em alguns casos, para prolongar o efeito de uma droga, é desejável reduzir a absorção do fármaco da injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser realizado pelo uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo que tem solubilidade em água inferior. A taxa de absorção do fármaco em seguida depende de sua taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e forma cristalina. Alternativamente, a absorção atrasada de uma forma de fármaco parenteralmente administrada é realizada dissolvendo-se ou suspendendo-se o fármaco em um veículo de óleo.

Formas de depósito injetáveis são feitas formando-se matrizes microencapsuladas dos compostos objeto em polímeros biodegradáveis tal como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da relação de fármaco para polímero, e da natureza do polímero particular empregado, a taxa de liberação de fármaco pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). Formulações injetáveis de depósito são da mesma forma preparadas capturando-se o fármaco em lipossomas ou microemulsões que são compatíveis com tecido corporal.

As preparações da presente invenção podem ser administradas oralmente, parenteralmente, topicamente ou retalmente. Elas são, claro, administradas por formas adequadas para cada rotina de administração. Por exemplo, elas são administrados em forma de comprimidos ou cápsula, por injeção, inalação, loção de olho, unguento, supositório, etc., administração por injeção, infusão ou inalação; tópica por loção ou unguento; e retal por supositórios. Administração IV e/ou oral é preferida.

As frases "administração parenteral" e "parenteralmente administrada" quando aqui utilizadas significa modos de administração diferentes de administração enteral e tópica, normalmente por injeção, e inclui, sem limitação, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutânea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnóide, intraespinal e injeção intrasternal e infusão.

As frases "administração sistêmica", "administrado sistêmica-

mente", "administração periférica" e "periféricamente administrado" quando aqui utilizado significa a administração de um composto, fármaco ou outro material exceto diretamente no sistema nervoso central, tal que entra no sistema do paciente e, desse modo, é submetido ao metabolismo e outros processos similares, por exemplo, administração subcutânea.

Estes compostos podem ser administrados aos humanos e outros animais para terapia por qualquer rotina adequada de administração, incluindo oralmente, nasalmente, como por, por exemplo, um *spray*, retalmente, intravaginalmente, parenteralmente, intracisternamente e topicamente, como por pós, unguentos ou gotas, incluindo bucalmente e sublingualmente.

Independente da rotina de administração selecionada, os compostos da presente invenção que pode ser utilizados em uma forma hidratada adequada e/ou as composições farmacêuticas da presente invenção, são formulados em formas de dosagem farmacêuticamente aceitáveis por métodos convencionais conhecidos por àqueles versados na técnica.

Níveis de dosagem atuais dos ingredientes ativos nas composições farmacêuticas desta invenção podem ser variados para obter uma quantidade do ingrediente ativo que é eficaz para alcançar a resposta terapêutica desejada para um paciente particular, composição, e modo de administração, sem ser tóxica ao paciente.

O nível de dosagem selecionado dependerá de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto particular da presente invenção empregado, ou o éster, sal ou amida deste, da rotina de administração, do tempo de administração, da taxa de excreção do composto particular a ser empregado, da duração do tratamento, outros fármacos, compostos e/ou materiais utilizados em combinação com o composto particular empregado, da idade, sexo, peso, condição, saúde geral e história médica anterior do paciente a ser tratado, e fatores similares bem conhecidos nas técnicas médicas.

Um médico ou veterinário que têm experiência ordinária na técnica pode facilmente determinar e prescrever a quantidade eficaz da compo-

sição farmacêutica requerida. Por exemplo, o médico ou veterinário poderiam começar as doses dos compostos da invenção empregadas na composição farmacêutica em níveis mais baixos que os exigidos para alcançar o efeito terapêutico desejado e gradualmente aumentar a dosagem até que o  
5 efeito desejado seja alcançado.

Em geral, uma dose diária adequada de um composto da invenção será aquela quantidade do composto que é a dose mais baixa eficaz para produzir um efeito terapêutico. Uma tal dose eficaz geralmente dependerá dos fatores descritos acima. Geralmente, doses intravenosas e subcu-  
10 tâneas dos compostos desta invenção para um paciente, quando empregadas para os efeitos analgésicos indicados, variarão de cerca de 0,0001 a cerca de 100 mg por quilograma de peso corporal por dia, mais preferivelmente de cerca de 0,01 a cerca de 50 mg por kg por dia, e ainda mais preferivelmente de cerca de 1,0 a cerca de 100 mg por kg por dia. Uma quantidade  
15 de eficaz é aquela quantidade que trata uma infecção bacteriana.

Se desejado, a dose diária eficaz do composto ativo pode ser administrada como duas, três, quatro, cinco, seis ou mais sub-doses administradas separadamente em intervalos apropriados ao longo do dia, opcionalmente, em formas de dosagem unitária.

20 Enquanto for possível para um composto da presente invenção ser administrado sozinho, é preferível administrar o composto como uma composição farmacêutica.

#### Procedimento Sintético

Compostos da presente invenção são preparados a partir de  
25 compostos geralmente disponíveis utilizando procedimentos conhecidos por aqueles versados na técnica, incluindo qualquer uma ou mais das seguintes condições sem limitação:

Dentro do escopo deste texto, apenas um grupo facilmente removível que não é um constituinte do produto final desejado particular dos  
30 compostos da presente invenção é designado um "grupo protetor", a menos que o contexto indique de outra maneira. A proteção de grupos funcionais tais grupos protetores, os próprios grupos protetores, e suas reações de cli-

vagem são descritos, por exemplo, nos trabalhos de referência padrões, tal como por exemplo, Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemanha. 2005. 41627 páginas (URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (Electronic Version, 48 Volumes)); J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, em T. W. Greene e P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Terceira edição, Wiley, New York 1999, em "The Peptides"; Volume 3 (editores: E. Gross e J. Meienhofer), Academic Press, London e New York 1981, em "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of Organic Chemistry*), Houben Weyl, 4ª edição, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, em H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, Peptides, Proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, e Basel 1982, e em Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Uma característica de grupos protetores é que eles podem ser removidos facilmente (isto é, sem a ocorrência de reações secundárias indesejadas) por exemplo, por solvólise, redução, fotólise ou alternativamente sob condições fisiológicas (por exemplo, por clivagem enzimática).

Sais de compostos da presente invenção que tem pelo menos um grupo formador de sal podem ser preparados de uma maneira conhecida de per si. Por exemplo, sais de compostos da presente invenção que tem grupos ácidos podem ser formados, por exemplo, tratando-se os compostos com compostos de metal, tais como sais de metal de álcali de ácidos orgânicos carboxílicos adequados, por exemplo, o sal de sódio de ácido 2-etilexanóico, com compostos de metal alcalino terroso ou metal de álcali orgânico, tal como os hidróxido correspondentes, carbonato ou carbonatos de hidrogênio, tal como hidróxido de sódio ou potássio, carbonato ou hidrogenocarbonato, com compostos de cálcio correspondentes ou com amônia ou uma amina orgânica adequado, quantidades estequiométricas ou apenas um pequena excesso do agente formador de sal preferivelmente a ser utilizado. Sais de adição de ácido de compostos da presente invenção são obtidos de

maneira habitual, por exemplo, tratando-se os compostos com um ácido ou um reagente de troca aniônica adequado. Sais internos de compostos da presente invenção que contém grupos formadores de sal básico e ácido, por exemplo, um grupo carbóxi livre e um grupo amino livre, podem ser forma-  
5 dos, por exemplo, pela neutralização de sais, tais como os sais de adição de ácido, ao ponto isoelétrico, por exemplo, com bases fracas, ou por tratamento com trocadores iônicos.

Sais podem ser convertidos de maneira habitual nos compostos livres; metal e sais de amônio podem ser convertidos, por exemplo, por tra-  
10 tamento com ácidos adequados, e sais de adição de ácida, por exemplo, por tratamento com um agente básico adequado.

Misturas de isômeros obteníveis de acordo com a invenção po-  
dem ser separadas de uma maneira conhecida de per si nos isômeros indi-  
viduais; diastereoisômeros podem ser separados, por exemplo, dividindo-se  
15 entre misturas solventes polifásicas, re-cristalização e/ou separação cromatográfica, por exemplo, em sílica gel ou por, por exemplo, cromatografia líquida de média pressão em uma coluna de fase reversa e os racematos por exemplo, pode ser separados, por exemplo, pela formação de sais com rea-  
gentes de formação de sal opticamente puros e separação da mistura de di-  
20 astereoisômeros desse modo obteníveis, por exemplo, por meios de cristalização fracionária, ou por cromatografia em materiais de coluna opticamente ativos.

Intermediários e produtos finais podem ser preparados e/ou purificados de acordo com métodos padrões, por exemplo, utilizando-se méto-  
25 dos cromatográficos, métodos de distribuição, (re-) cristalização, e similares.

#### Condições de processo gerais

O seguinte aplica-se em geral a todos os processos mencionados ao longo desta descrição.

As etapas de processo para sintetizar os compostos da invenção  
30 podem ser realizadas sob condições de reação que são conhecidas de per si, incluindo aquelas especificamente mencionadas, na ausência ou, habitualmente, na presença de solventes ou diluentes, incluindo, por exemplo, sol-

ventes ou diluentes que são inertes para os reagentes utilizados e dissolvê-  
los, na ausência ou presença de catalisadores, agentes de condensação ou  
neutralização, por exemplo, trocadores iônicos, tais como trocadores catiôni-  
cos, por exemplo, na forma de  $H^+$ , dependendo da natureza da reação e/ou  
5 dos reagentes em temperatura reduzida, normal ou elevada, por exemplo,  
em uma faixa de temperatura dentre cerca de  $-100^{\circ}C$  a cerca de  $190^{\circ}C$ , in-  
cluindo, por exemplo, de aproximadamente  $-80^{\circ}C$  a aproximadamente  
 $150^{\circ}C$ , por exemplo, entre  $-80$  a  $-60^{\circ}C$ , em temperatura ambiente, entre  $-20$   
a  $40^{\circ}C$  ou em temperatura de refluxo, sob pressão atmosférica ou em um  
10 vaso fechado, onde apropriado sob pressão, e/ou em uma atmosfera inerte,  
por exemplo, sob uma atmosfera de argônio ou nitrogênio.

Em todos os estágios das reações, misturas de isômeros que  
são formadas podem ser separadas nos isômeros individuais, por exemplo  
diaestereoisômeros ou enantiômeros, ou em quaisquer misturas desejadas  
15 de isômeros, por exemplo racematos ou misturas de diaestereoisômeros,  
por exemplo analogamente aos métodos descritos em *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemanha. 2005.

Os solventes dos quais aqueles solventes que são adequados  
20 para qualquer reação particular podem ser selecionados incluem aqueles  
especificamente mencionados ou, por exemplo, água, ésteres, tal como al-  
quila inferior - alcanoatos inferiores, por exemplo, acetato de etila, éteres,  
tais como éteres alifáticos, por exemplo dietil éter, ou éteres cíclicos, por e-  
xemplo tetraidrofurano ou dioxano, hidrocarboneto aromáticos líquidos, tais  
25 como benzeno ou tolueno, álcoóis, tais como metanol, etanol ou 1 ou 2 pro-  
panol, nitrilos, tais como acetonitrilo, hidrocarboneto halogenado, tal como  
cloreto de metileno ou clorofórmio, amidas de ácido, tais como dimetilfor-  
mamida ou dimetil acetamida, bases, tais como bases de nitrogênio hetero-  
cíclicas, por exemplo piridina ou N-metilpirrolidin-2-ona, anidridos de ácido  
30 carboxílico, tais como anidridos de ácido alcanóico inferior, por exemplo ani-  
drido acético, hidrocarbonetos cíclicos, lineares ou ramificados, tais como  
cicloexano, hexano ou isopentano, ou misturas destes solventes, por exem-

plu soluções aquosas, a menos que de outra maneira indicado na descrição dos processos. Tais misturas de solventes podem da mesma ser utilizadas na preparação, por exemplo, por cromatografia ou divisão.

Os compostos, incluindo seus sais, podem da mesma forma ser obtidos na forma de hidratos, ou seus cristais podem, por exemplo, incluir o solvente utilizado para cristalização. Formas cristalinas diferentes podem estar presentes.

A invenção refere-se da mesma forma àquelas formas dos processos em que um composto obténível como um intermediário em qualquer estágio do processo é utilizado como material de partida e as etapas de processo restantes são realizadas, ou em que um material de partida é formado sob as condições de reação ou é utilizado na forma de um derivado, por exemplo em uma forma protegida ou na forma de um sal, ou um composto obténível pelo processo de acordo com a invenção é produzido sob as condições de processo e processados também *in situ*.

#### Pró-fármacos

Esta invenção da mesma forma abrange composições farmacêuticas contendo, e métodos de tratar infecções bacterianas através de administração, de pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis de compostos dos compostos da invenção. Por exemplo, compostos da invenção tendo amino livre, amido, hidróxi ou grupos carboxílicos podem ser convertidos em pró-fármacos. Pró-fármacos incluem compostos em que um resíduo de aminoácido, ou uma cadeia de polipeptídeo de dois ou mais (por exemplo, dois, três ou quatro) resíduos de aminoácidos é covalentemente unido através de uma ligação de éster ou amida a um amino livre, grupo hidróxi ou carboxílico de compostos da invenção. Os resíduos de aminoácido incluem porém não são limitados aos 20 aminoácidos de ocorrência natural geralmente designados por três símbolos de letra e da mesma forma incluem 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gama-aminobutírico, homocisteína de citrulina, homoserina, ornitina e metionina sulfona. Tipos adicionais de pró-fármacos são da mesma forma abrangidos. Por exemplo, grupos carboxila livres podem ser derivados como

amidas ou ésteres de alquila. Grupos hidróxi livres podem ser derivatizados utilizando grupos incluindo porém podem não limitados a hemisucínatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos, e fosforiloximetiloxicarbonilas, como esboçado em *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115. Pró-fármacos de carbamato de grupos hidróxi e aminos estão da mesma forma incluídos, quando são pró-fármacos de carbonato, ésteres de sulfonato e ésteres de sulfato de grupos hidróxi. Derivação de grupos hidróxi como (acilóxi)metila e éteres de (acilóxi)etila em que o grupo acila pode ser um éster de alquila, opcionalmente substituído com grupos incluindo porém não limitados a éter, amina e funcionalidades de ácido carboxílico, ou onde o grupo acila é um éster de aminoácido como descrito acima, é da mesma forma abrangida. Pró-fármacos deste tipo são descritos em *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Aminas livres podem da mesma forma ser derivatizadas como amidas, sulfonamidas ou fosfonamidas. Todas destas porções de pró-fármaco podem incorporar grupos incluindo porém podem não limitadas a éter, amina e funcionalidades de ácido carboxílico.

Qualquer referência a um composto da presente invenção deve, portanto, ser entendida como referindo-se da mesma forma aos pró-fármacos correspondentes do composto da presente invenção, quando apropriado e conveniente.

### Combinações

Um composto da presente invenção pode da mesma forma ser utilizado em combinação com outros agentes, por exemplo, um composto antibacteriano adicional que é ou não é um composto da invenção, para tratamento de uma infecção bacteriana em um indivíduo.

Pelo termo "combinação" é significado uma combinação fixa em uma forma de unidade de dosagem, ou um *kit* de partes para a administração combinada onde um composto da presente invenção e um padrão de combinação podem ser administrados independentemente ao mesmo tempo ou separadamente dentro de intervalos de tempo que especialmente permitem que os padrões de combinação mostrem uma cooperativa, por exemplo, efeito sinérgico, ou qualquer combinação destes.

Um composto da presente invenção pode ser utilizado em combinação com outro agente antibacteriano. O termo "agente antibacteriano" refere-se a qualquer substância que seja bactericida ou bacteriostática, isto é, capaz de matar ou inibir o crescimento de células bacterianas. Agentes antibacterianos incluem agentes antibióticos, biocidas, antimicrobianos, e bacteriostáticos. Os tipos conhecidos de antibióticos incluem, por exemplo, inibidores de síntese de parede celular, inibidores de membrana celular, inibidores de síntese de proteína e inibidores que ligam-se a ou afetam a síntese de DNA ou RNA. Numerosos agentes antibióticos adequados para uso no tratamento de doenças relacionadas à bactéria e distúrbios, são conhecidos e descritos, por exemplo em The Physician's Desk Reference (PDR), Medical Economics Company (Montvale, N.J.), (53.sup.rd Ed.), 1999; Mayo Medical Center Formulary, Unabridged Version, Mayo Clinic (Rochester, Minn.), January 1998; Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, (11.sup.th Ed.), Merck & Co., Inc. (Rahway, N.J.), 1989; University of Wisconsin Antimicrobial Use Guide, <http://www.medsch.wisc.edu/clinsci/5amcg/amcg.html>; Introduction on the Use of the Antibiotics Guideline, of Specific Antibiotic Classes, Thomas Jefferson University, [http://jeffiine.tju.edu/CWIS/OAC/antibiotics\\_guide/intro.html](http://jeffiine.tju.edu/CWIS/OAC/antibiotics_guide/intro.html); e referências citadas nestes.

Exemplos de antibióticos para uso em combinação com os compostos da invenção incluem, porém não são limitados a, quinolona, macrolida, glicopeptídeo, oxazolidinona,  $\beta$ -lactams (incluindo, amoxicilina, ampicilina, bacampicilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, meticilina, mezlocilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, pivampicilina, pivmecilina, ticarcilina, sulbactam, tazobactam, clavulanato), cefalosporinas (cefaclor, cefadroxila, cefamandol, cefazolina, cefdinir, cefditoreno, cefepima, cefixima, cefonicide, cefoperazona, cefotaxima, cefotetano, cefoxitina, cefpodoxima, cefprozila, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefalexina, cefalotina, cefapirina, cefradina), aminoglicosídeos (incluindo gentamicina, estreptomicina, ampicacina, canamicina, viomicina, capreomicina), etionamida, protionamida, ciclosserina, dapsona,

clofazimina, tetraciclina (tetraciclina, doxiciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, minociclina, demeclociclina), oxazolidinonas (linezolida, eperezolida), metronidazol, rifabutina, isoniazida, etambutol, e combinações destes.

Exemplos de agentes anti-virais para uso em combinação com os compostos da invenção incluem, porém não são limitados a, zidovudina, lamivudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, abacavir, nevirapina, delavirdina, entricitabina, efavirenz, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, tenofovir, adefovir, atazanavir, fosamprenavir, hidroxiuréia, AL-721, ampligênio, hidroxitolueno butilado; polimanoacetato, castanospermina; con-  
10 tracano; creme farmatex, CS-87, penciclovir, fanciclovir, aciclovir, citofovir, ganciclovir, sulfato de dextrana, fosfonoformato trissódico de D-penicilamina, ácido fusídico, HPA-23, eflornitina, nonoxinol, isotionato de pentamidina, peptídeo T, fenitoína, isoniazida, ribavirina, rifabutina, ansamicina, trimetre-  
15 xato, SK-818, suramina, UA001, enfuvirtídeo, peptídeos derivados de gp41, anticorpos para CD4, CD4 solúvel, moléculas contendo CD4, CD4-IgG2, e combinações destes.

Outros exemplos de agentes dos compostos da presente invenção podem ser utilizados em combinação os quais incluem, porém não são limitados a, recuperadores de radical livre, ácido ascórbico, Vitamina C, a-  
20 gentes anti-câncer, agentes quimioterapêuticos, fármacos anti-inflamatórios não esteróides, fármacos anti-inflamatórios esteróides, agentes anti-fúngicos, agentes de desintoxicação, analgésicos, broncodilatadores, fármacos para o tratamento de agente monoclonal de anti-corpo de isquemia vascular, minoxidila para aplicação tópica para crescimento de cabelo, diuréticos, imunossuppressores, lincocinas,  $\alpha$  e  $\beta$ -interferon e combinações destes.  
25

O composto da invenção e qualquer agente adicional pode ser formulado em formas de dosagem separadas. Alternativamente, para diminuir o número de formas de dosagem administrada a um paciente, o composto da invenção e qualquer agente adicional podem ser formulados juntos  
30 em qualquer combinação. Por exemplo, o composto inibidor da invenção pode ser formulado em uma forma de dosagem e o agente adicional pode ser formulado juntamente em outra forma de dosagem. Quaisquer formas de

dosagem separadas podem ser administradas ao mesmo tempo ou tempos diferentes.

Alternativamente, uma composição desta invenção compreende um agente adicional como descrito aqui. Cada componente pode estar presente em composições individuais, composições de combinação, ou em uma  
5 única composição.

#### Exemplificação da Invenção

A invenção é também ilustrada pelos seguintes exemplos, que não devem ser interpretados como também limitantes. A prática da presente  
10 invenção empregará, a menos que de outra maneira indicado, técnicas convencionais de biologia celular, cultura celular, biologia molecular, biologia transgênica, microbiologia e imunologia, que estão dentro da experiência da técnica.

#### MÉTODOS DE SÍNTESE GERAIS

15 Todos os materiais de partida, blocos de construção, reagentes, ácidos, bases, agentes de desidratação, solventes, e catalisadores utilizados para síntese dos compostos da presente invenção estão comercialmente disponíveis ou podem ser produzidos por métodos de síntese orgânicos conhecidos por alguém de experiência ordinária na técnica (Houben-Weyl 4th  
20 Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Além disso, os compostos da presente invenção podem ser produzidos por métodos de síntese orgânica conhecidos por alguém de experiência ordinária na técnica como mostrado nos seguintes exemplos.

#### EXEMPLOS

##### 25 Definições

AcOH	ácido acético
aq	aquoso
Boc	Terc-butoxicarbonila
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
30 DCC	<i>N,N</i> -dicicloexilcarbodiimida
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano

	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	EtOAc	acetato de etila
	EtOH	Etanol
5	eq	equivalentes
	LC	cromatografia líquida
	LCMS	espectro de massa de cromatografia líquida
	MeOH	Metanol
	MHz	megahertz
10	PS	Poliestireno
	RT	Temperatura ambiente
	R <sub>t</sub>	tempo de retenção
	s	sólido
	sat.	saturado
15	TEA	Trietilamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	Tetraidrofurano
	H	horas
	min	minutos
20	m/z	massa para carga
	MS	espectro de massa
	HRMS	espectro de massa de alta resolução
	NMR	ressonância magnética nuclear

### MÉTODOS ANALÍTICOS

25 **NMR:** espectros de próton são registrados em um espectrômetro de ultrablindagem Bruker 400 MHz. Trocas químicas são relatadas em relação a metanol ( $\delta$  3,31), dimetil sulfóxido ( $\delta$  2,50), ou clorofórmio ( $\delta$  7,26).

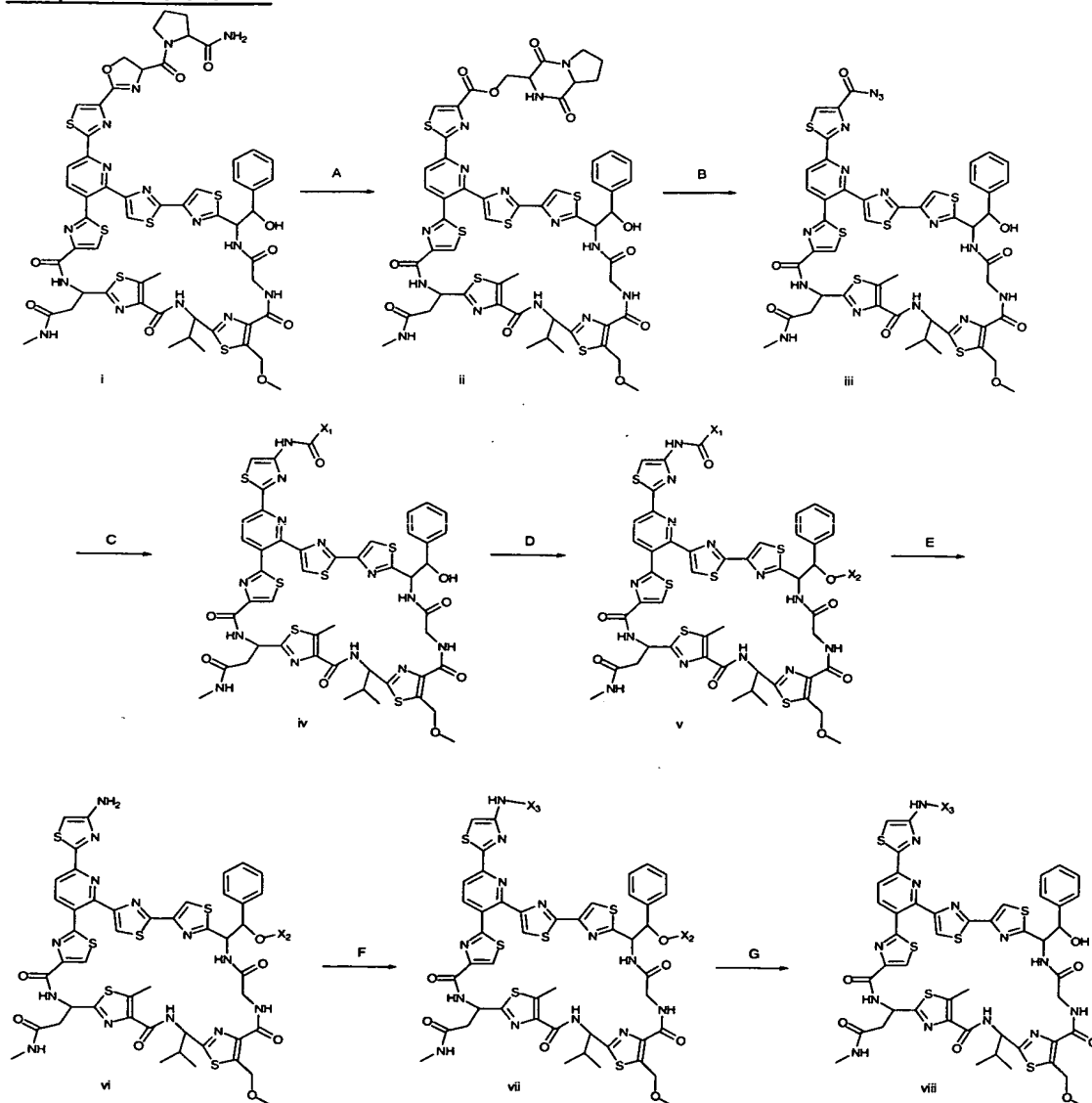
30 **LCMS:** compostos são analisados em uma coluna Inertsil ODS-3 (C18, 50 x 4,6 mm, 3  $\mu$ m) com um gradiente de eluição de 2 min (25% de acetonitrilo/H<sub>2</sub>O/5 mM de formato de amônio) e uma taxa de fluxo de 4 ml/min.

Purificação de **HPLC** utiliza uma coluna C8 ou C18 (30 x 100

mm, 5  $\mu$ m, marca: Sunfire ou XTerra) e é realizada de acordo com dois métodos. **Método 1** consiste em 0,1% de TFA em 10% - 95% de ACN em H<sub>2</sub>O. **Método 2** consiste em 10 mM de NH<sub>4</sub>OH em 40%-95% de ACN em H<sub>2</sub>O.

Análise de **LC** utiliza uma coluna C18 de marca Atlantis (150 mm) com eluição de gradiente (0-95%de acetonitrilo em água +0,1% de TFA).

### Esquema Geral 1:



O composto da fórmula geral (i) pode ser bem preparado por meio de métodos sintéticos conhecidos por aqueles versados na técnica, ou  
10  
alternativamente isolado de um caldo de fermentação. Veja, por exemplo, Patente U.S. 5.202.241, que está incorporada aqui em sua totalidade. O

composto da fórmula estrutural geral (ii) pode ser preparado através do processo A pela redistribuição mediada por ácido ou base de composto (i) na presença de água e um ácido adequado ou base. O composto da fórmula geral (iii) pode ser preparado no processo B (ii) diretamente por meio de

5 reação com azida ou alternativamente através de um processo de multi etapa que inclui remoção da funcionalidade de éster através de hidrólise com uma base adequada ou ácido, ativação da porção de ácido carboxílico utilizando um agente de ativação adequado, e reação com um reagente adequado tal como azida. Azidas representadas através da fórmula (iii) são conhecidas na técnica e são facilmente sintetizadas por procedimentos padrões geralmente empregados na técnica. O composto da fórmula geral (iv) pode ser preparado por reação da azida (iii) com um nucleófilo, álcool, amina, ou grupo protetor ( $X_1$ ). Um grupo protetor adequado pode ser selecionado por aqueles versados na técnica. Grupos protetores são selecionados de

10 modo que eles sejam adequados para as transformações descritas e podem ser removidos seguindo a síntese com pequena ou nenhuma perda de rendimento. A introdução e remoção seletiva de grupos protetores são ensinadas em Greene e Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons (1991). O composto da fórmula estrutural geral (v) pode ser preparado reagindo-se composto (iv) com um reagente reativo tal como um electrófilo, agente de alquilação, agente de acilação, ou grupo protetor ( $X_2$ ) para proporcionar composto (v). O composto da estrutura geral (vi) pode ser preparado reagindo-se composto (v) com ácido, base, um nucleófilo, ou electrófilo para remover o grupo protetor ( $X_1$ ). O composto da estrutura geral

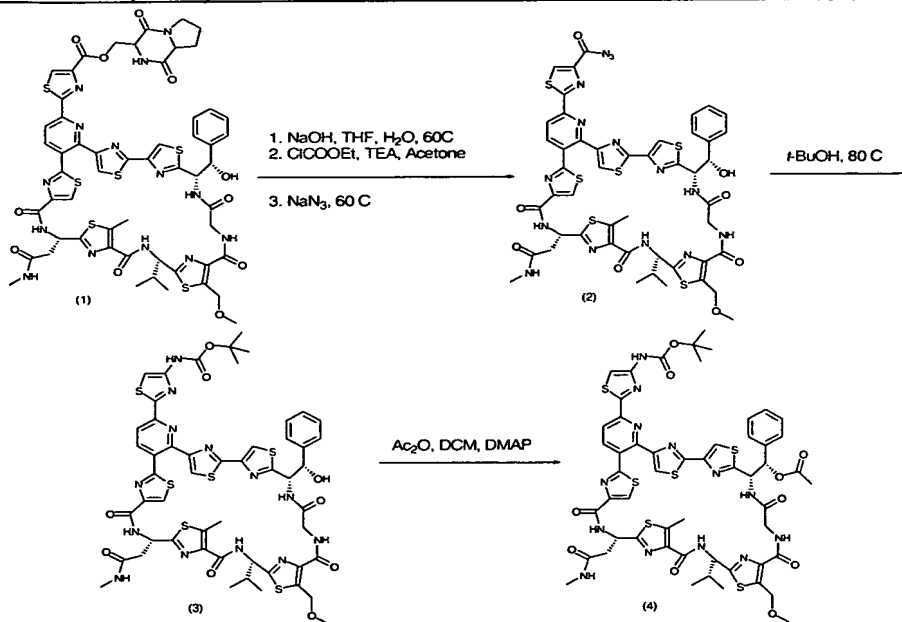
15 (vii) pode ser preparado reagindo-se composto (vi) com um eletrófilo adequado, agente de alquilação, ou agente de acilação ( $X_3$ ). O composto da estrutura geral (viii) pode ser preparado reagindo-se composto (vii) com ácido, base, um nucleófilo, ou eletrófilo para remover o grupo protetor ( $X_2$ ). Alternativamente, quaisquer destas etapas (A-G) podem ser realizadas em uma

20 ordem diferente, ou com algumas etapas removidas ou ligeiramente alteradas, que é óbvio aqueles versados na técnica.

25

30

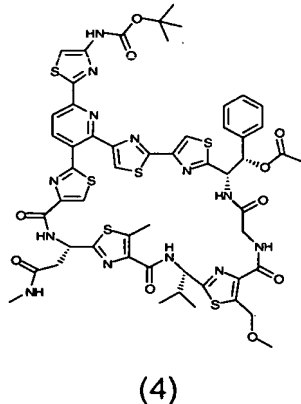
Esquema 2: Preparação de Intermediário Comum, Boc-Amina (4):



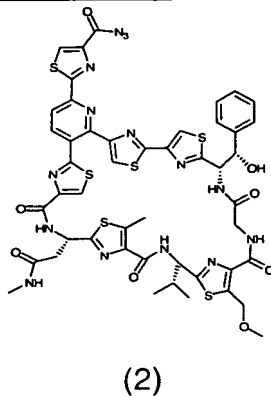
Legenda das figuras

- Acetona

Preparação de Intermediário Comum (4):



5 Etapas 1-3, Preparação de Acilazida (2):

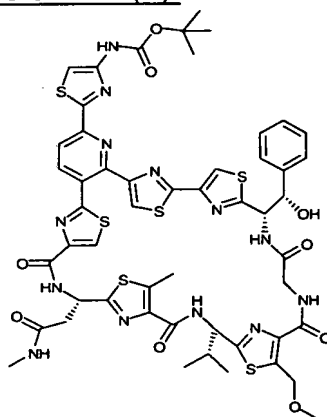


Em uma solução do éster (1, 1,5 g, 1,16 mmol) em THF (300

mL) é adicionado 20 mL de H<sub>2</sub>O e NaOH (60 mg, 1,50 mmol). A reação é agitada a 60°C durante 1,5 h e monitorada por TLC (10% de MeOH/DCM) e LCMS. Depois da conclusão, a reação é concentrada até a secura. O sólido quase branco é suspenso em tolueno (100 mL) e concentrado até a secura (repetição 3x), que proporciona o ácido, um sólido quase branco. O sólido cru é armazenado em vácuo (0,1 Torr) durante 12 h. LCMS: R<sub>t</sub> = 1,12 min, [M+H]<sup>+</sup>1125.

O ácido cru é suspenso em 300 mL de acetona. O frasco é sonificado e o sólido raspado dos lados do frasco durante 15 min. A esta suspensão é adicionado TEA (2,0 mL, 14,2 mmols) e cloroformato de etila (2,0 mL, 20,91 mmols). A reação parece dissolver lentamente. Outra sonicação, e agitação vigorosa são utilizadas para dispersar todas as partículas. Depois de 1 h, a reação parece concluir por meio de LCMS e NaN<sub>3</sub> (500 mg, 7,69 mmols) é adicionado. A suspensão (branca / amarela em aparência) é agitada durante 1 h a 60°C e monitorada por LCMS. Mais duas alíquotas de NaN<sub>3</sub> (500 mg, 7,69 mmols) são adicionadas e a reação agitada durante 20 min. A reação é concentrada em SiO<sub>2</sub> e purificada por cromatografia *flash* (coluna 1,5" x 1.5" SiO<sub>2</sub>, 3 L de EtOAc). Isto proporciona 920 mg de acil-azida crua (2), um sólido branco. O material cru é empregado para a próxima etapa sem outra purificação. LCMS: R<sub>t</sub> = 1,55 min, [M+H]<sup>+</sup>1150.

#### Etapa 4, Preparação de Boc-amina (3):

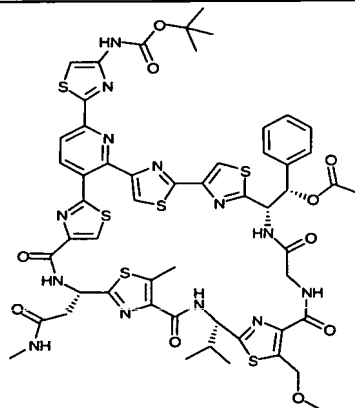


(3)

Uma suspensão de acil-azida (2, 920 mg) é aquecida (80°C) em *t*-BuOH (100 g). Depois de 2 h, dissolução completa ocorre e depois de 12 h

a reação parece concluir por LCMS. A solução é diretamente concentrada em SiO<sub>2</sub> e cromatografada (eluição de gradiente: 50-70% de EtOAc/hexanos) que proporciona 600 mg de Boc-amina (3), um sólido branco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10,38 (br s, 1 H), 9,00 (d, 1 H), 8,70 (app d, 2 H), 8,58 (s, 1 H), 8,44 - 8,41 (m, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 7,48 (br s, 1 H), 7,38 - 7,23 (m, 7 H), 6,02 (br s, 1 H), 5,31 - 5,18 (m, 3 H), 5,01 - 5,00 (m, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 4,30 - 4,24 (dd, 1 H), 3,79 (dd, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 2,75 - 2,68 (m, 1 H), 2,47 (d, 3 H), 2,22 - 2,13 (m, 1 H), 1,49 (s, 9 H), 1,37 - 1,31 (m, 1 H), 0,87 (d, 3 H), 0,84 (d, 3 H). LCMS: R<sub>t</sub> = 1,72 min, [M+H]<sup>+</sup>1196.

Etapa 5, Preparação de acetato de Boc-amina (4):

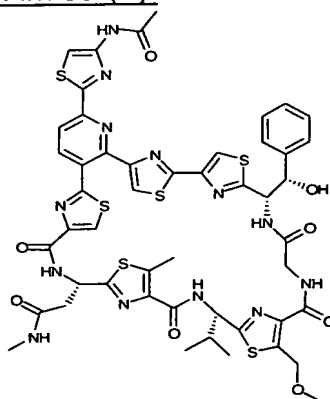


(4)

Em uma solução da Boc-amina (3,540 mg, 0,451 mmol) em DCM (250 mL) é adicionado anidrido acético (0,100 mL, 0,979 mmol), piridina (1,0 mL, 12,4 mmols) e DMAP (20 mg, 0,169 mmol). A reação é agitada durante 3 h, concentrada diretamente em SiO<sub>2</sub> e cromatografada (eluição de gradiente: 50 - 70% de EtOAc/hexanos) que fornece 465 mg de acetato de Boc-amina (4). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10,38 (br s, 1 H), 9,20 (br d, 1 H), 8,79 (br d, 1 H), 8,61 (br d, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,44 - 8,41 (m, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 7,48 (br s, 1 H), 7,42 (s, 2 H), 7,35 - 7,29 (m, 6 H), 6,14 (s, 1 H), 5,47 (t, 1 H), 5,31 - 5,26 (m, 1 H), 5,19 (dd, 1 H), 4,97 (s, 3 H), 4,26 (dd, 1 H), 3,72 (dd, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 2,70 - 2,65 (m, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,45 (d, 3 H), 2,22 - 2,14 (m, 1 H), 1,96 (s, 3 H), 1,57 - 1,50 (m, 1 H), 1,49 (s, 9 H), 0,88 (d, 3 H), 0,84 (d, 3 H). LCMS: R<sub>t</sub> = 1,81 min,

[M+H]<sup>+</sup>1238.

Exemplo 1, Preparação de Amida (5):

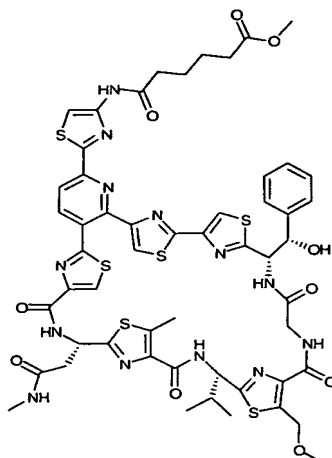


(5)

Em uma solução do Boc-amina (**3**, 10 mg, 0,0083 mmol) em DCM (10 mL) é adicionado TFA (1 mL, 13,46 mmols). A reação é agitada durante 30 min e concentrada. A espuma amarela resultante é dissolvida em DCM (10 mL) e concentrada (repetição 3 x). O sal de amina cru é empregado sem outra purificação. LCMS: R<sub>t</sub> = 1,33 min, [M+H]<sup>+</sup>1096.

Em uma solução da amina (0,0083 mmol) em piridina (1 mL) é adicionado anidrido acético (0,100 mL, 0,979 mmol). A solução é agitada em RT durante 10 min e vertida em uma solução aq saturada de bicarbonato de sódio (100 mL). A mistura é extraída com EtOAc (3x) e os extratos orgânicos combinados são secados em MgSO<sub>4</sub>, filtrados, e concentrados diretamente em SiO<sub>2</sub>. O produto cru é purificado por cromatografia *flash* (eluição de gradiente: 0 - 5% de MeOH/DCM) para proporcionar 6 mg de amida (5) como um sólido branco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,14 (br s, 1 H), 9,00 (br d, 1 H), 8,68 - 8,66 (m, 2 H), 8,59 (s, 1 H), 8,45 - 8,42 (m, 1 H), 8,40 (d, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,38 - 7,21 (m, 7 H), 6,01 (br d, 1 H), 5,32 - 5,17 (m, 3 H), 5,01 - 4,99 (m, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 4,27 (dd, 1 H), 3,79 (dd, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 2,73 - 2,68 (m, 1 H), 2,46 (d, 3 H), 2,19 - 2,14 (m, 1 H), 2,10 (s, 3 H), 1,35 - 1,28 (m, 1 H), 0,87 (d, 3 H), 0,84 (d, 3 H). LCMS: R<sub>t</sub> = 1,35 min, [M+H]<sup>+</sup>1138.

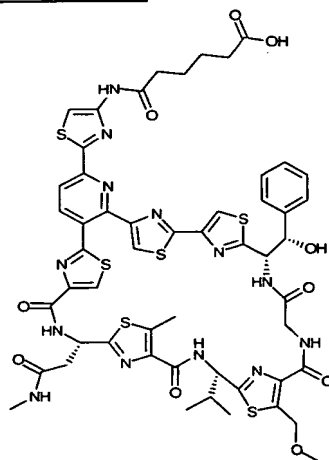
Exemplo 2, Preparação de Metil éster (6):



(6)

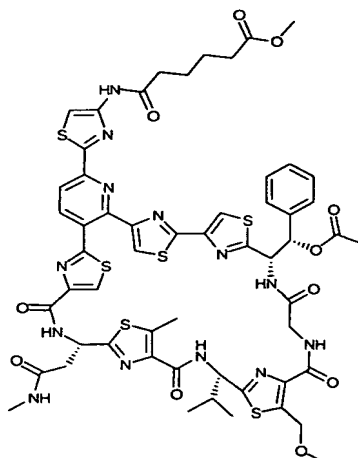
Metil éster (6) é preparado de acordo com os procedimentos descritos no **exemplo 1**, exceto que cloreto de monometilester de ácido adípico é utilizado como um agente de acilação.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,11 (br s, 1 H), 9,00 (br s, 1 H), 8,68 - 8,66 (m, 2 H), 8,59 (s, 1 H), 8,44 - 8,41 (m, 1 H), 8,40 (d, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,38 - 7,22 (m, 8 H), 6,02 (br d, 1 H), 5,31 - 5,17 (m, 3 H), 5,01 - 4,99 (m, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 4,28 (dd, 1 H), 3,78 (dd, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H), 2,70 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,46 (d, 3 H), 2,40 (app t, 2 H), 2,34 (app t, 2 H), 2,20 - 2,12 (m, 1 H), 1,65 - 1,54 (m, 4 H), 1,35 - 1,32 (m, 1 H), 0,87 (d, 3 H), 0,84 (d, 3 H). LCMS:  $R_t = 1,47$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+1238$ .

Exemplo 3, Preparação de Ácido (7):



(7)

Etapas 1 - 2, Preparação de Metiléster-acetato (8):



(8)

Em uma solução de Boc-amina-acetato (4, 190 mg, 0,153 mmol) em DCM (10 mL) é adicionado TFA (5 mL, 67,3 mmols). A reação é agitada durante 30 min e concentrada. A espuma amarela resultante é dissolvida em DCM (10 mL) e concentrada (repetição 3x). O sal de amina cru é empregado sem outra purificação. LCMS:  $R_t = 1,45$  min,  $[M+H]^+ 1138$ .

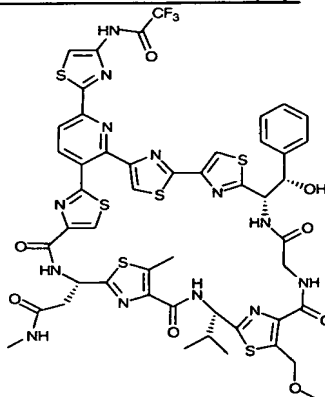
Em uma solução do sal de amina em piridina (5 mL) é adicionado, cloreto de monometil éster de ácido adípico (0,200 mL, 1,285 mmol). A solução é agitada em RT durante 10 min e vertida em uma solução aq saturada de bicarbonato de sódio (100 mL). A mistura é extraída com EtOAc (3x) e os extratos orgânicos combinados foram secados em  $MgSO_4$ , filtrados, e concentrados diretamente em  $SiO_2$ . O produto cru é purificado por cromatografia *flash* (eluição de gradiente: 50 - 80% de EtOAc/hexanos) que proporciona 170 mg de éster-acetato (8). LCMS:  $R_t = 1,58$  min,  $[M+H]^+ 1280$ .

### Etapa 3, Preparação de Ácido (7):

Em uma solução do metiléster-acetato (8, 170 mg, 0,133 mmol) em MeOH (100 mL) é adicionado  $H_2O$  (5 mL) e NaOH (100 mg, 2,5 mmols). A solução é aquecida a  $50^\circ C$ , agitada durante 2 horas, e concentrada em  $SiO_2$ . Cromatografia *flash* (eluição de gradiente: 0 - 5% de MeOH/DCM) fornece 95 mg do composto título, um sólido castanho.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  12,05 (br s, 1 H), 11,13 (br s, 1 H), 9,44 (br d, 1 H), 8,70 - 8,65 (m, 2 H), 8,59 (s, 1 H), 8,45 - 8,42 (m, 1 H), 8,39 (d, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,42 - 7,38 (m, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,29 - 7,17 (m, 6 H), 6,13

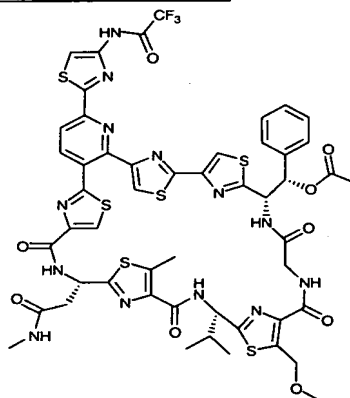
(br s, 1 H), 5,33 - 5,17 (m, 3 H), 5,03 (d, 1 H), 4,98 (s, 3 H), 4,32 (dd, 1 H), 3,83 - 3,76 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 2,74 - 2,68 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,47 (d, 3 H), 2,40 (t, 2 H), 2,23 (t, 2 H), 2,19 - 2,14 (m, 1 H), 1,66 - 1,52 (m, 4 H), 1,34 - 1,29 (m, 1 H), 0,87 (d, 3 H), 0,74 (d, 3 H). LCMS:  $R_t = 1,24$  min, 5  $[M+H]^+1224$ .

Exemplo 4, Preparação de Trifluoroacetato (9):



(9)

Etapas 1 - 2, Preparação de Acetato (10):



(10)

Em uma solução de Boc-amina-acetato (4, 400 mg, 0,323 mmol) em DCM (25 mL) é adicionado TFA (5 mL, 67,3 mmols). A reação é agitada 10 durante 30 min e concentrada. A espuma amarela resultante é dissolvida em DCM (10 mL) e concentrada (repetição 3x). O sal de amina cru é empregado sem outra purificação. LCMS:  $R_t = 1,45$  min,  $[M+H]^+1138,0$ .

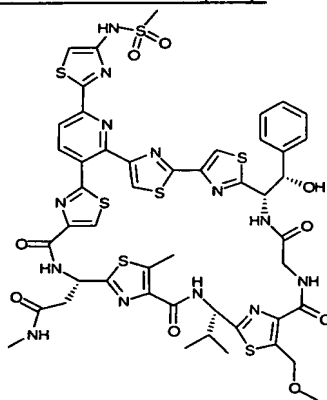
Em uma solução da amina (0,323 mmol) em piridina (5 mL) é adicionado metanossulfonilcloreto (0,050 mL, 0,646 mmol). A solução é agitada 15 durante 30 min e vertida em uma solução aq saturada de bicarbonato

de sódio (100 mL). A mistura é extraída com EtOAc (3x) e os extratos orgânicos combinados são secados em MgSO<sub>4</sub>, filtrados, e concentrados diretamente em SiO<sub>2</sub>. O produto cru é purificado por cromatografia *flash* (eluição de gradiente: 50 - 80% de EtOAc/hexanos) que proporcionou 330 mg de acetato (10). LCMS: R<sub>t</sub> = 1,67 min, [M+H]<sup>+</sup>1234,0.

Etapa 3, Preparação de Trifluoroacetato (9):

Em uma solução do acetato (10, 200 mg, 0,162 mmol) em MeOH (50 mL) é adicionado K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mg, 0,362 mmol). A reação é agitada durante 10 min e concentrada. O sólido é suspenso em EtOAc e vertido em uma solução aq saturada de bicarbonato de sódio (100 mL). A mistura é extraída com EtOAc (3x) e os extratos orgânicos combinados são secados em MgSO<sub>4</sub>, filtrados, e concentrados diretamente em SiO<sub>2</sub>. O produto cru é purificado por HPLC (método 1) que proporciona 55 mg de acetato (9). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,78 (br s, 1 H), 9,00 (br d, 1 H), 8,69 - 8,67 (m, 2 H), 8,59 (s, 1 H), 8,43 - 8,41 (m, 2 H), 8,27 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,39 - 7,21 (m, 7 H), 5,32 - 5,17 (m, 3 H), 5,00 (d, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 4,28 (dd, 1 H), 3,79 (dd, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 2,70 (m, 1 H), 2,71 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,47 (d, 3 H), 2,20 - 2,12 (m, 1 H), 1,34 - 1,27 (m, 1 H), 0,87 (d, 3 H), 0,84 (d, 3 H). LCMS: R<sub>t</sub> = 1,56 min, [M+H]<sup>+</sup>1192.

Exemplo 5, Preparação de Sulfonamida (11):



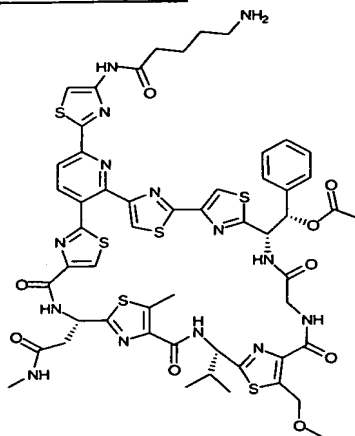
(11)

Etapas 1 - 2, Preparação de Acetato (12):



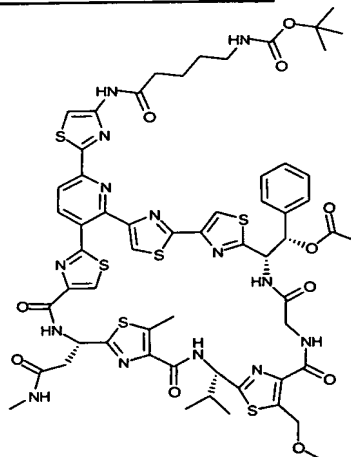
3,38 (s, 3 H), 3,12 (s, 3 H), 2,73 - 2,67 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,47 (d, 3 H), 2,19 - 2,13 (m, 1 H), 1,36 - 1,28 (m, 1 H), 0,87 (d, 3 H), 0,84 (d, 3 H). LCMS:  $R_t = 1,31$  min,  $[M+H]^+ 1174$ .

Exemplo 6, Preparação de Amina (13):



(13)

5 Etapas 1 - 2, Preparação de Boc-amina (14):



(14)

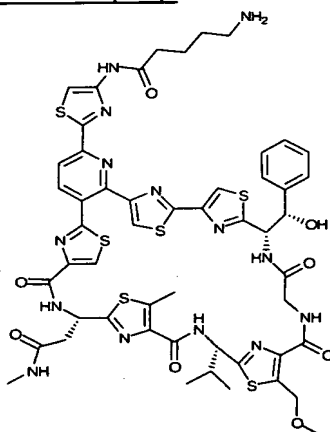
A preparação de Boc-amina (14) é realizada de acordo com o método descrito no **exemplo 3**, exceto que o cloreto ácido de ácido 5 - (terc - butoxicarbonilamino)-valérico é utilizado como um agente de acilação. LCMS:  $R_t = 1,66$  min,  $[M+2H]^+ 1338$ .

10 Etapa 3, Preparação de Amina (13):

Em uma solução de Boc-amina (14, 150 mg, 0,112 mmol) em DCM (5 mL) é adicionado TFA (2 mL, 26,9 mmols). A solução é agitada durante 30 min e concentrada diretamente em  $SiO_2$ . Cromatografia *flash* (elui-

ção de gradiente: 0-10% de MeOH/DCM, em seguida 100% de DCM, em seguida 0-10% de MeOH/DCM com 0,1% de AcOH) fornece 90 mg de amina 13. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,16 (br s, 1 H), 9,23 (br d, 1 H), 8,77 (br d, 1 H), 8,62 (br d, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,44 - 8,42 (m, 1 H), 8,40 (d, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,73 - 7,64 (m, 2 H), 7,41 (s, 1 H), 7,35 - 7,31 (m, 5 H), 7,28 - 6,95 (m, 2 H), 6,14 (d, 1 H), 5,46 (t, 1 H), 5,29 - 5,25 (m, 1 H), 5,19 (dd, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 4,26 (dd, 1 H), 3,72 (dd, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 2,85 - 2,79 (m, 2 H), 2,71 - 2,65 (m, 2 H), 2,59 (s, 1 H), 2,46 (d, 3 H), 2,44 - 2,42 (m, 2 H), 2,22 - 2,15 (m, 1 H), 1,96 (s, 3 H), 1,70-1,56 (m, 4 H), 1,50-1,42 (m, 1 H), 0,88 (d, 3 H), 0,84 (d, 3 H). LCMS: Rt = 1,06 min, [M+2H]<sup>+</sup>1238.

Exemplo 7, Preparação de Amina (15):

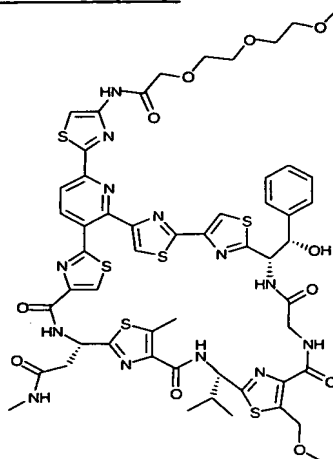


(15)

Boc-amina (14) é preparada como descrito no exemplo 6. O grupo protetor de acetato é em seguida removido de acordo com os procedimentos descritos no exemplo 4. O grupo protetor boc é removido de acordo com os procedimentos descritos no exemplo 6. Purificação de HPLC (método 1) fornece a amina (15). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,16 (s, 1 H), 9,02, (br d, 1 H), 8,70 - 8,65 (m, 2 H), 8,60 (s, 1 H), 8,45 - 8,41 (m, 1 H), 8,40 (d, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,69 - 7,62 (br s, 3 H), 7,38 - 7,20 (m, 7 H), 6,03 (br s, 1 H), 5,31 - 5,18 (m, 3 H), 5,02 - 4,99 (m, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 4,28 (dd, 1 H), 3,78 (dd, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,12 - 3,06 (m, 4 H), 2,84 - 2,79 (m, 2 H), 2,73 - 2,69 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,47 (d, 3 H), 2,46 - 2,42 (d, 3 H), 2,20 - 2,12 (m, 1 H), 1,70-1,54 (m, 4 H), 1,29 - 1,22 (m, 1

H), 1,17 (t, 6 H), 0,87 (d, 3 H), 0,84 (d, 3 H). LCMS:  $R_t = 0,93$  min,  $[M+2H]^+1196$ .

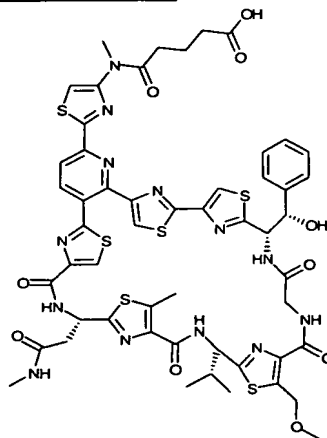
Exemplo 8, Preparação de Amida (16):



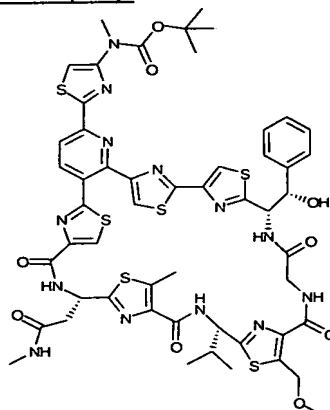
(16)

Amida (16) é preparada de acordo com os procedimentos descritos no exemplo 3.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), 10,69 (s, 1 H), 9,00 (br d, 1 H), 8,68 - 8,66 (m, 2 H), 8,59 (s, 1 H), 8,45 - 8,41 (m, 1 H), 8,40 (d, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,39 - 7,21 (m, 7 H), 6,03 (br s, 1 H), 5,31 - 5,18 (m, 3 H), 5,01 - 4,99 (m, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 4,27 (dd, 1 H), 4,18 (s, 2 H), 3,78 (dd, 1 H), 3,70 - 3,68 (m, 2 H), 3,63 - 3,59 (m, 4 H), 3,52 - 3,50 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,24 (s, 3 H), 2,73 - 2,68 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,47 (d, 3 H), 2,20 - 2,12 (m, 1 H), 1,35 - 1,28 (m, 1 H), 0,87 (d, 3 H), 0,84 (d, 3 H). LCMS:  $R_t = 1,45$  min,  $[M+H]^+1256$ .

Exemplo 9, Preparação de Ácido (17).



(17)

Etapa 1: Preparação de Amida (18).

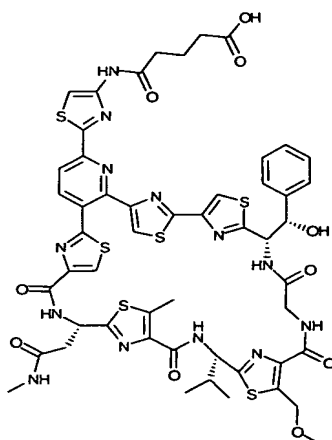
(18)

Em uma solução de Boc-amina-acetato (**3**, 200 mg, 0,167 mmol) em DMF (5 mL) é adicionado  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (100 mg, 0,309 mmol) e iodometano (0,100 mL, 1,61 mmol, neutralizado com  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ). A solução é agitada durante 5 2 h, concentrada, e empregada para a próxima etapa sem outra purificação. LCMS:  $R_t = 1,85$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+1210$ .

Etapas 2 - 4: Preparação de Ácido (17).

Ácido (17) é preparado de acordo com os procedimentos descritos no exemplo 3.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,01 (br d, 1 H), 8,69 - 8,66 (m, 2 H), 8,59 (s, 1 H), 8,45 - 8,41 (m, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 7,92 (br s, 1 H), 7,39 - 7,20 (m, 8 H), 5,31 - 5,18 (m, 3 H), 5,00 - 4,99 (m, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 4,27 (dd, 1 H), 3,81 - 3,76 (dd, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,34 (br s, 3 H), 2,73 - 2,68 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,47 (d, 3 H), 2,46 - 2,40 (m, 2 H), 2,26 - 2,41 (m, 2 H), 2,19 - 2,12 (m, 1 H), 1,80 - 1,73 (m, 2 H), 15 1,33 - 1,25 (m, 1 H), 0,88 (d, 3 H), 0,84 (d, 3 H). LCMS:  $R_t = 1,27$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+1224$ .

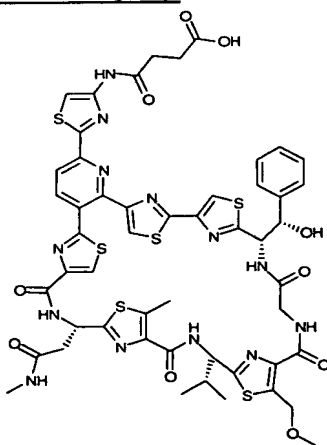
Exemplo 10, Preparação de Ácido (19).



(19)

Ácido (19) é preparado de acordo com os procedimentos descritos no **exemplo 3**.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  11,22 (s, 1 H), 9,27 (d, 1 H), 8,65 - 8,69 (m, 2 H), 8,58 (s, 1 H), 8,42 - 8,45 (m, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,19 - 7,46 (m, 8 H), 6,42 (br s, 1 H), 5,18 - 5,30 (m, 3 H), 5,02 (d, 1 H), 4,98 (s, 2 H), 4,27 - 4,34 (m, 1 H), 3,77 - 3,82 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 2,69 - 2,74 (m, 2 H), 2,58 (s, 3 H), 2,41 - 2,46 (m, 5 H), 2,14 - 2,23 (m, 3 H), 1,79 - 1,85 (m, 2 H), 1,28 - 1,34 (m, 1 H), 0,83 - 0,88 (m, 6 H). LCMS:  $R_t = 1,18$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+ 1210$ .

Exemplo 11, Preparação de Ácido (20).

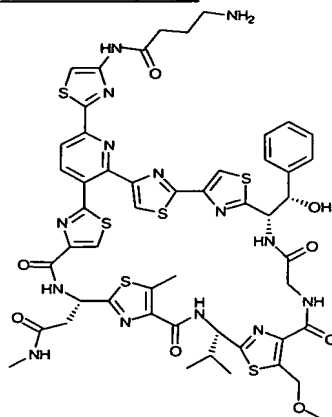


(20)

Ácido (20) é preparado de acordo com os procedimentos descritos no **exemplo 3**.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  11,18 (s, 1 H), 9,00 (d, 1 H), 8,67 (d, 2 H), 8,59 (s, 1 H), 8,42 (d, 2 H), 8,24 (s, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,22 - 7,38 (m, 8 H), 5,18 - 5,31 (m, 3 H), 5,00 (d, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 4,24 -

4,30 (m, 1 H), 3,75 - 3,81 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 2,63 - 2,73 (m, 2 H), 2,58 (s, 3 H), 2,53 - 2,56 (m, 1 H), 2,46 - 2,48 (m, 5 H), 2,13 - 2,19 (m, 1 H), 1,29 - 1,35 (m, 1 H), 0,83 - 0,88 (m, 6 H). LCMS:  $R_t = 1,22$  min,  $[M+H]^+ 1196$ .

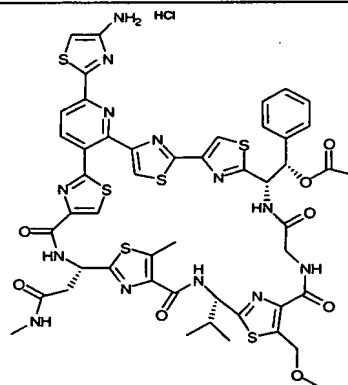
Exemplo 12, Preparação de Amina (21).



(21)

5 Amina (21) é preparada de acordo com os procedimentos **no exemplo 7**.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  9,01 (d, 1 H), 8,65 - 8,69 (m, 2 H), 8,59 (s, 1 H), 8,39 - 8,44 (m, 2 H), 8,24 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,20 - 7,37 (m, 8 H), 6,02 (d, 1 H), 5,18 - 5,31 (m, 3 H), 5,00 (d, 1 H), 4,97 (s, 2 H),  
 10 4,24 - 4,30 (m, 1 H), 3,76 - 3,81 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 2,66 - 2,72 (m, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,44 - 2,4 (m, 5 H), 2,14 - 2,18 (m, 1 H), 1,72 - 1,79 (m, 2 H), 1,24 - 1,33 (m, 1 H), 0,83 - 0,88 (m, 6 H). LCMS:  $R_t = 0,86$ ,  $[M+H]^+ 1181$ .

Exemplo 13, Preparação de ácido clorídrico de Aminotiazol (22).

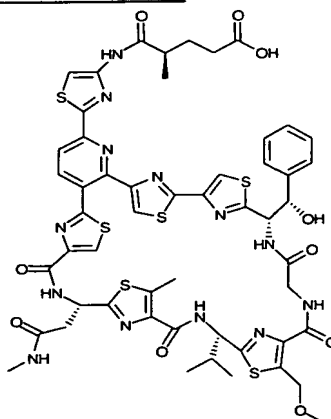


(22)

Ácido clorídrico é borbulhado através de uma solução de amina Boc protegida (4, 1,4 g, 1,1 mmol) em DCM (20 mL) durante trinta min. A  
 15 mistura de reação é em seguida firmemente tampada e agitada durante trin-

ta minutos depois de que a mistura de reação é pulverizada com nitrogênio. A mistura perde sua aparência tipo gel. DCM (5 mL) é adicionado à solução, e gás de HCl é borbulhado através disto durante um adicional de 20 min, seguido por nitrogênio durante 30 min. Produto cru (1,32 g) é obtido depois da concentração como um sólido laranja brilhante, e empregado para a próxima etapa sem outra purificação. LCMS:  $R_t = 1,5$  min,  $[M+H]^+$  1138.

Exemplo 14, Preparação de Ácido (23):



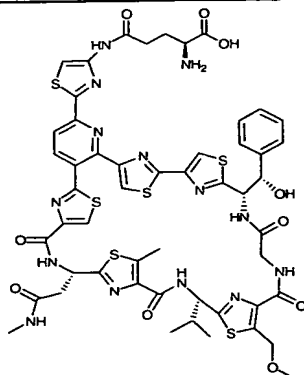
(23)

Etapa 1, Reações de acoplamento utilizando N-Cicloexilcarbodiimida, N' - metil poliestireno.

10 Em uma solução de ácido clorídrico de aminotiazol (22, 348 mg, 1eq) em DCM (20 mL) e piridina (0,5 mL) é adicionado 1-monometil éster de ácido R(-)-4- metilglutárico (72,0  $\mu$ L, 0,45 mmol, 2 eq) e N-cicloexilcarbodiimida, N'-metil poliestireno (348 mg, 0,90 mmol, 3 eq). A mistura de reação é agitada durante 4 h, em seguida a solução é filtrada através de Celite e concentrada.

Etapa 2, Desproteção de acetato e saponificação em ácido.

20 O concentrado é dissolvido em THF (5,0 mL), MeOH (5,0 mL), e água (2,0 mL). A esta solução é adicionada 4 M de LiOH (0,34 mL, 3,96 mmols). Cloreto de amônio (aq. sat.) é adicionado para neutralizar o excesso de LiOH, e a solução é concentrada em sílica. O resíduo cru é primeiro cromatografado com 10% de MeOH em DCM (isocrático). Uma segunda cromatografia (eluição de gradiente: 0-10% de MeOH/DCM) proporciona produto 23. HRMS  $[M+H]^+$  1224.2688. LC  $R_t = 14,85$  min.

**Exemplo 15, Preparação de Amino-ácido (24):**

(24)

**Etapa 1:**

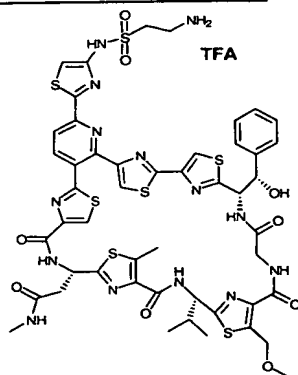
Condições para o acoplamento de amida para 24 são as mesmas como **exemplo 14**, etapa 1 com t-butil éster de ácido Boc-(L) glutâmico (27,3 mg, 0,09 mmol).

**Etapa 2:**

O procedimento no **exemplo 5** é utilizado para remover o grupo protetor de acetato. Cromatografia *flash* (50-80% de acetato de etila / hexanos) para produzir 239 mg de sólido amarelo.

10 **Etapa 3: Desproteção de grupos Boc e t-butila.**

O material é dissolvido em DCM (50 mL) e gás de HCl borbulha-do através da solução durante 10 min. A solução é em seguida pulverizada com nitrogênio para remover o ácido em excesso. Purificação por meio de HPLC produz **24** (9 mg). LCMS:  $R_t = 0,99$  min,  $[M+2H]^+$  1226

15 **Exemplo 16, Preparação de Sulfonamida (25):**

(25)

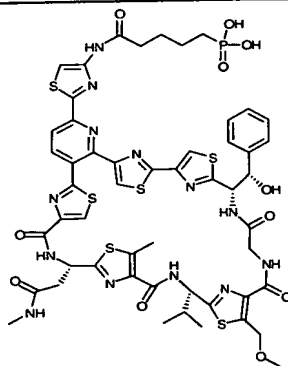
**Etapa 1:**

Em uma solução do sal de cloridrato de aminotiazol (22; 1,0 g, 0,85 mmol) em piridina (30 mL) é adicionado cloreto de 2-ftalimidoetanossulfonila (700 mg, 2,6 mmols). A reação é agitada durante 2 h. Cloreto de sulfonila adicional é adicionado (236 mg, 1,3 mmol). Depois de 5 agitar 30 min., a mistura é concentrada em sílica gel e purificada por cromatografia *flash* (eluição de gradiente: 50-100% EtOAc/hexanos) proporcionando o produto (500 mg).

Etapa 2: Desproteção de Ftalimida amina.

Em uma solução de sulfonamida em MeOH (30 mL) é adicionado 10 hidrato de hidrazina (0,5 mL). A reação é agitada durante 1 h e a mistura é concentrada em sílica gel e purificada primeiro por meio de cromatografia *flash* (eluição de gradiente: 0-10% de MeOH/DCM em seguida 1% de NH<sub>4</sub>OH + 10% de MeOH/DCM). Uma segunda purificação é realizada com 15 uma coluna Biotage C18 (eluição de gradiente: 10-70% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O com 0,01% de TFA) fornecendo o sal de TFA (10,4 mg) como um sólido branco. HRMS: 1203.1965, LC R<sub>t</sub> = 12,33 min.

Exemplo 17, Preparação de Ácido fosfórico (26):



(26)

Etapa 1:

A síntese de amida do composto 26 é realizada de acordo com o 20 procedimento descrito acima utilizando ácido dietilfosfonopentanóico (0,2 mL) e PS-DCC.

Etapa 2: Desproteção do Ácido fosfórico.

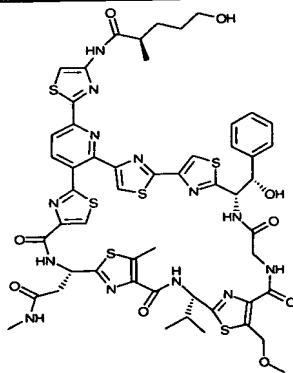
Em uma solução resfriada do éster fosfórico (275 mg, 0,21 mmol) em DCM (50 mL) a 0°C é adicionado TMSBr (1mL, >100eq). A mistu-

ra é agitada durante 1 h, em seguida aquecida em RT. TMSBr (2 mL, >100eq) é adicionado e a solução é agitada em RT durante 1 h. A mistura é concentrada até a secura, e o ácido fosfórico cru é empregado adiante sem outra purificação.

5 **Etapa 3:**

A remoção de acetato é realizada de acordo com o procedimento descrito acima. Purificação é realizada em uma coluna biotage C18. Duas purificações são realizadas (eluição de gradiente: 20 - 80% de acetonitrilo/água com 0,1% de TFA; segunda coluna 20 - 80% de acetonitrilo/água com 0,1%) para proporcionar produto 26. HRMS:  $m/2 = 630.6124$ , LC  $R_t = 13,24$  minutos.

**Exemplo 18, Preparação de Álcool (27):**

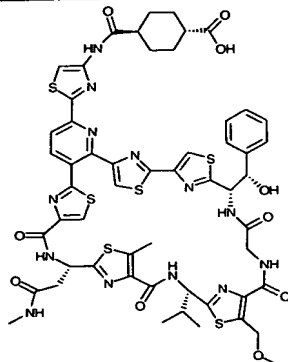


(27)

Em uma solução a 0°C de ácido 23 (1,0 g, 0,82 mmol) em THF (20 mL) é adicionado Et<sub>3</sub>N (0,11 mL, 0,82 mmol) seguido por clorofornato de etila (0,08 mL, 0,89 mmol). A mistura é agitada durante 30 min, em seguida aquecida em RT e agitada durante um adicional de 30 min. O sal de cloridrato de trietilamina é filtrado e a solução é resfriada novamente a 0°C. NaBH<sub>4</sub> (68 mg, 1,8 mmol) em água (3 mL) é adicionado. A mistura é agitada durante 30 min, aquecida em RT e agitada durante um adicional de 30 min. A mistura é neutralizada com 1 N de HCl e dividida com DCM. O extrato orgânico é coletado e concentrado. O produto é purificado por meio de cromatografia: coluna 1, coluna C18 Biotage, eluição de gradiente 20-70% de acetonitrilo/água com 0,1% de TFA. Uma segunda purificação repete as condições da coluna 1. Uma terceira purificação utiliza uma coluna de C18 Biotage (elui-

ção de gradiente: 20-70% de acetonitrilo/água com 0,1% de formato de amônio) para fornecer produto. LCMS  $R_t = 1,37$  min,  $[M+H]^+ 1210$ .

Exemplo 19, Preparação de Ácido (28):



(28)

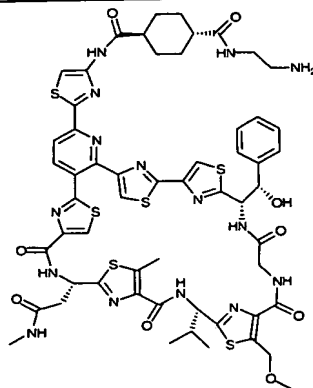
Etapa 1:

- 5 A síntese de amida do composto 28 é realizada de acordo com o procedimento de PS-DCC descrito acima utilizando ácido trans-4-carbometoxicicloexano-1-carboxílico (316 mg, 1,70 mmol).

Etapa 2:

- 10 Dseproteção do acetato e saponificação para a síntese de 28 é realizada de acordo com os procedimentos descritos acima. Purificação por cromatografia *flash* (eluição isocrática: 10% de MeOH/DCM), em seguida por meio de HPLC fornece 28 (100 mg) como um sólido amarelo claro. LCMS:  $R_t = 1,37$  min,  $[M+H]^+ = 1250$ .

Exemplo 20, Preparação de Amino-amida (29):



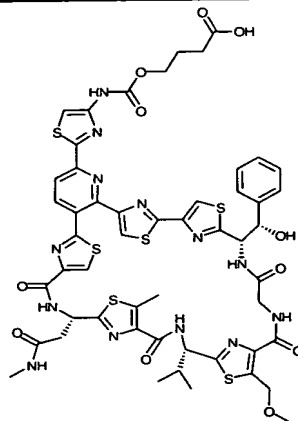
(29)

- 15 Em uma solução de 28 (470 mg, 0,38 mmol) em acetona (20 mL), água (30  $\mu$ L) e  $Et_3N$  (0,2 mL, 1,5 mmol) é adicionado clorofornato de

etila (0,07 mL, 0,75 mmol). A solução é agitada durante 1 h e etilenodiamina (0,5 mL, 7,5 mmols) é adicionado. A solução crua é em seguida concentrada em sílica gel e purificada por cromatografia *flash* (eluição de gradiente: 0-20% de MeOH/DCM) em seguida por meio de HPLC para produzir produto

5 como um sólido amarelo. LCMS:  $R_t = 0,94$  min,  $[M-H]^+$  1290.

Exemplo 21. Preparação de Carbamato (30):



(30)

Etapa 1:

Em uma suspensão de acilazida 2 (1,15 g, 1,00 mmol) em tolueno (60 mL) é adicionado álcool (0,354 g, 3,00 mmols) e a mistura é agitada a

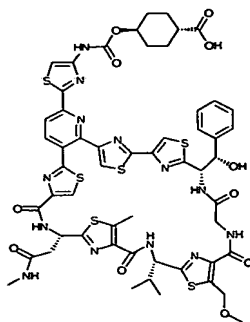
10 80°C durante 4 h. A reação é concentrada em vácuo e o produto cru é purificado por cromatografia *flash* (heptano / EtOAc) para produzir 1,01 g (0,815 mmol, 81,5%) do éster intermediário.

Etapa 2:

Em uma solução de éster (1,01 g, 0,815 mmol) em MeOH (25 mL) e água (3 mL) é adicionado hidróxido de sódio (0,325 g, 8,13 mmols) e a

15 mistura é agitada a 22 °C durante 16 h. A reação é concentrada em vácuo e o produto cru é purificado por cromatografia *flash* (MeOH/DCM) para produzir 0,705 g (0,575 mmol, 71%) de 30. LC:  $R_t = 14,83$  min, HRMS:  $[M+H]^+$  1226.2257.

20 Exemplo 22. Preparação de Carbamoila-ácido (31):



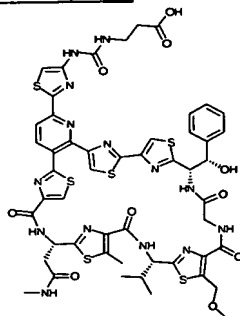
(31)

Etapa 1:

Em uma suspensão de acilazida (2, 0,600 g, 0,522 mmol) em tolueno (20 mL) é adicionado etil ester de ácido trans-4-hidróxi-ciclohexanocarboxílico (0,134 g, 0,778 mmol) e a mistura é agitada a 80 °C durante 5 h. A reação é concentrada em vácuo e o produto cru é purificado por cromatografia *flash* (MeOH/DCM) para produzir 0,236 g (0,182 mmol, 35%) do éster.

Etapa 2:

Em uma solução do éster (0,236 g, 0,182 mmol) em THF (3,6 mL) e H<sub>2</sub>O (1,2 mL) é adicionado hidróxido de lítio (0,045 g, 1,29 mmol) e a mistura é agitada a 22 °C durante 48 horas. A reação é concentrada em vácuo e o produto cru é purificado por cromatografia *flash* (MeOH/DCM) para produzir 0,119 g (0,094 mmol, 52%) de 31. Outra purificação por HPLC (30 x 100 mm C<sub>18</sub> Waters Sunfire, eluição de gradiente 30-80% de ACN/H<sub>2</sub>O, 0,1% de TFA, 6 mL/min durante 9 min) proporciona 31. LC: R<sub>t</sub> = 12,98 min. HRMS: m/2, [M+2H]<sup>+</sup> 633.6321.

Exemplo 23. Preparação de Uréia (32):

(32)

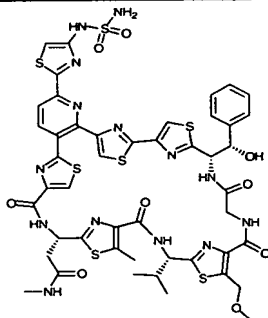
Etapa 1:

Em uma solução de amina 22 (0,115 g, 0,101 mmol) em piridina (4 mL) é adicionado o etilester de ácido 3-isocianaopropiônico (0,452 mL, 0,343 mmol) e a mistura é agitada a 22 °C durante 1 h. A reação é concentrada em vácuo e o resíduo é azeotropado com tolueno para fornecer 0,129 g (0,101 mmol) do acetato-éster de 32. LCMS: m/2 [M+2H]<sup>+</sup> 641.

Etapa 2:

Em uma solução do acetato (0,129 g, 0,101 mmol) em MeOH (4 mL) é adicionado K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (42 mg, 0,303 mmol) e a mistura é agitada durante 2 h a 22°C. NaOH (s, 100 mg, 2,5 mmols) em H<sub>2</sub>O (2 mL) é adicionado por meio de seringa e mistura reacional é agitada durante 24 h. Os voláteis são removidos sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por HPLC (30-80% de ACN/H<sub>2</sub>O, 0,1% de TFA) para fornecer 30 mg (25%) de sólido amarelo, 32. LC: R<sub>t</sub> = 16,69 min, MS [M+H]<sup>+</sup> 1211.

Exemplo 24. Preparação de Sulfoniluréia (33):



(33)

15 Etapa 1:

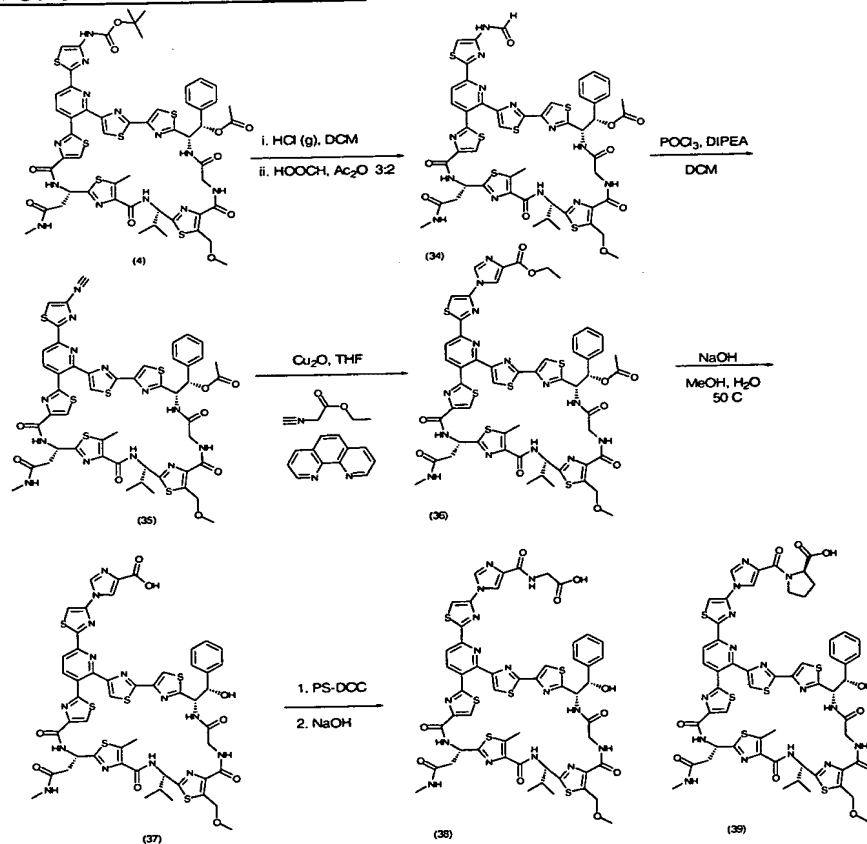
Em uma solução de clorossulfonilisocianato (1,35 g, 9,6 mmols) em DCM (50 mL) a 0°C, é adicionado t-BuOH (918 uL, 9,6 mmols) e agitada durante 30 min mantendo temperatura a 0°C. Em uma solução de amina 22 (820 mg, 0,72 mmol) em piridina (12 mL) é adicionado solução de 0,2 M de cloreto de sulfonila (1,44 mmol, 0,72 mL). A reação é agitada durante 5 min a 0°C. Os solventes foram evaporados em vácuo e o sólido é purificado por cromatografia *flash* de alumina básica (eluição de gradiente: 0-10% de MeOH/DCM para fornecer 220 mg do boc-sulfoniluréia. MS (M+H)<sup>+</sup> 1317.

Etapa 2:

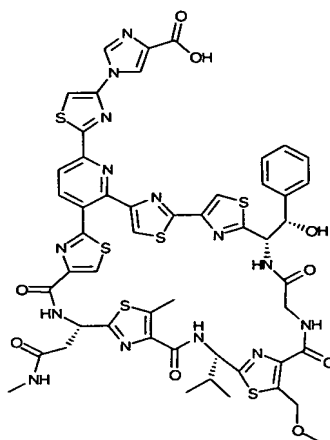
25 Em uma solução de intermediário boc-sulfoniluréia (106 mg, 0,08

mmol) em MeOH (10 mL) é adicionado  $K_2CO_3$  (111 mg, 0,8 mmol). A reação é agitada durante 2 h a 22°C. 1 g de  $SiO_2$  é adicionado à reação e os solventes são evaporados em vácuo. O sólido é purificado por cromatografia *flash* (eluição de gradiente: 0-10% de MeOH/DCM) para fornecer 102 mg de um sólido amarelo. O sólido amarelo (120 mg, 0,09 mmol) é dissolvido em DCM (20 mL), resfriado a 0°C e HCl (g) borbulhado na solução durante 10 min. A reação é tamponada e agitada durante 2 h. Gás de  $N_2$  é borbulhado na reação para remover o excesso de gás de HCl. Os solventes são evaporados em vácuo para fornecer 140 mg de sólido amarelo cru. O sólido foi purificado por purificação de HPLC (eluição de gradiente: 30-50% de ACN/ $H_2O$ , 0,1% de TFA) para fornecer 11 mg de 60% de sólido puro. Segunda purificação de HPLC (eluição de gradiente: 50-55% de ACN/ $H_2O$ , 0,1% de TFA) fornece 6,7 mg do produto 33. LCMS:  $R_t$  1,24 min,  $(M+H)^+$  1175.

### Esquema 3: Síntese de Imidazóis



15 Exemplo 25. Preparação de Imidazol (37):



(37)

Etapa 1:

Em uma suspensão de boc-amina **4** (800 mg, 0,647 mmol) em DCM (150 mL) é adicionado HCl (g, corrente) durante 20 min. A reação é tampada e agitada durante 30 min. A reação é concentrada até a secura e empregada para a próxima etapa sem outra purificação. O resíduo é suspenso em DCM (150 mL) e uma solução de ácido fórmico em anidrido acético (1 mL, 3:2) é adicionada seguido agitação em RT durante 2 h. A formamida crua (**34**) é concentrada até a secura e armazenada em vácuo durante 12 h. LCMS:  $R_t$  1,46 min,  $[M+H]^+$  1166.

10 Etapa 2:

Em uma suspensão da formamida intermediária (**34**, 670 mg) em DCM (100 mL) é adicionada DIPEA (1 mL, 5,74 mmols) e  $POCl_3$  (100  $\mu$ L, 1,27 mmol). A reação é agitada em RT durante 30 min e uma segunda adição de DIPEA (1 mL, 5,74 mmols) e  $POCl_3$  (100  $\mu$ L, 1,27 mmol) é adicionada. A reação é agitada em um adicional de 30 min e em seguida concentrada em sílica gel. Purificação por cromatografia *flash* (eluição de gradiente: 60-100% de EtOAc em heptano) proporciona 150 mg de isonitrilo (**35**). LCMS:  $R_t$  1,72 min,  $[M]$  1148.

Etapa 3:

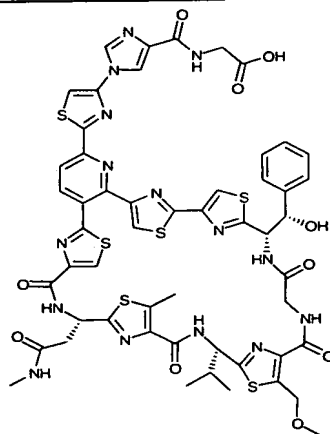
20 Em uma solução de isonitrilo (**35**, 100 mg, 0,087 mmol) em THF (8 mL) é adicionado  $Cu_2O$  (cat.), isocianoacetato de etila (13,8 mg, 0,122 mmol) e fenantrolina (3,1 mg, 0,017 mmol). A reação é colocada em um tubo selado e aquecida a 80°C durante 2 h, em seguida resfriada em RT. A rea-

ção é concentrada e purificada por cromatografia *flash* (eluição de gradiente: 50-100% de EtOAc em heptano); segunda coluna: (eluição de gradiente: 0-10% de MeOH em DCM) para fornecer imidazol-éster **36**. LCMS:  $R_t$  1,62 min,  $[M+2H]^+$  1262.

5 Etapa 4:

Em uma solução de imidazol **36** em MeOH (8 mL) e H<sub>2</sub>O (2 mL) é adicionado NaOH (s, 10 mg, 0,25 mmol) e reação é aquecida a 40°C durante 12 h. A reação é resfriada em RT e concentrada até a secura. Purificação final por HPLC (eluição de gradiente: 45-55% de acetonitrilo em H<sub>2</sub>O com 0,1% de TFA) gera 3 mg de **37** como um sal de TFA. LCMS:  $R_t$  1,13 min,  $[M+H]^+$  1191.

Exemplo 26. Preparação de Imidazol (**38**):



(38)

Etapa 1:

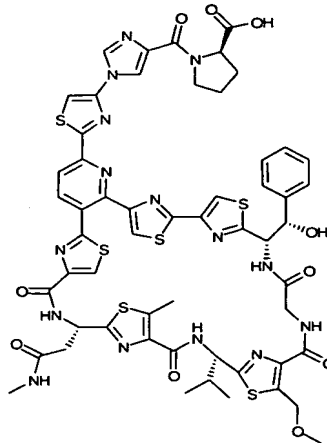
Em uma suspensão de imidazol cru **37** (180 mg, 0,151 mmol) em DCM (10 mL) e piridina (500  $\mu$ L) é adicionado PS-DCC (0,453 mmol) e metil éster de ácido amino-acético (20 mg, 0,227 mmol). A reação é agitada em RT durante 48 h e em seguida aquecida a 40°C durante 2 h. O resíduo é concentrado em sílica gel e purificado por cromatografia *flash* (eluição de gradiente: 50-100% de EtOAc em heptanos) para gerar 77 mg do metil éster intermediário. LCMS:  $R_t$  1,35 min,  $[M+H]^+$  1262.

Etapa 2:

O metil éster (77 mg, 0,061 mmol) é suspenso em MeOH (5 mL) e H<sub>2</sub>O (1 mL) NaOH (s, 40 mg, 1,00 mmol) é adicionado. A reação é agitada

em RT durante 12 h e em seguida concentrada em sílica gel para purificação por cromatografia *flash* (eluição de gradiente: 0-10% de MeOH em DCM + 0,1% de ácido acético) para gerar 4,2 mg de ácido de imidazol **38**. LCMS:  $R_t$  1,18 min,  $[M+2H]^+$  1249.

5 Exemplo 27. Preparação de Imidazol (39):



(39)

Etapa 1:

Em uma suspensão de ácido de imidazol cru **37** (276 mg, 0,232 mmol) em DCM (20 mL) e piridina (1,0 mL) é adicionado PS-DCC (0,695 mmol) e metil éster de ácido (R)-pirrolidina-2-carboxílico (60 mg, 0,463 mmol). A reação é agitada e aquecida a 40°C durante 24 h. A reação é concentrada em sílica gel e purificada (duas vezes) por cromatografia *flash* (eluição de gradiente: 0-5% de MeOH em DCM) para gerar 170 mg do metil éster intermediário. LCMS:  $R_t$  1,45 min,  $[M+2H]^+$  1303.

Etapa 2:

15 O metil éster (170 mg, 1,305 mmol) é suspenso em MeOH (10 mL) e H<sub>2</sub>O (2 mL) e NaOH (s, 40 mg 1,00 mmol) é adicionado. A reação é em seguida agitada em RT durante 18 h aquecida a 40°C durante 12 h. A reação está montada em sílica gel para purificação por cromatografia *flash* (eluição de gradiente: 0-10% de MeOH em DCM) seguido por purificação de HPLC (eluição de gradiente: 40-60% de acetonitrilo em H<sub>2</sub>O com 0,1% de TFA) para gerar 5 mg de ácido de imidazol **39**. LCMS:  $R_t$  1,11 min,  $[M+H]^+$  1288.

Resultados Biológicos:

Utilizando o teste de MIC padrão descrito acima com a bactéria *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* ou *Staphylococcus aureus*, compostos 5-7, 9, 11, 13, 15-17, 19-21, 23-25, 27-33, 37-39 demonstram uma concentração inibidora mínima variando de 0,0010 µg/mL a 128 µg/mL.

## 5 Equivalentes

Aqueles versados na técnica reconhecerão, ou serão capazes de verificar utilizando não mais do que experimentação rotineira, muitos equivalentes para as modalidades específicas e métodos descritos aqui. Tais equivalentes são pretendidos ser abrangidos pelo escopo das seguintes reivindicações.

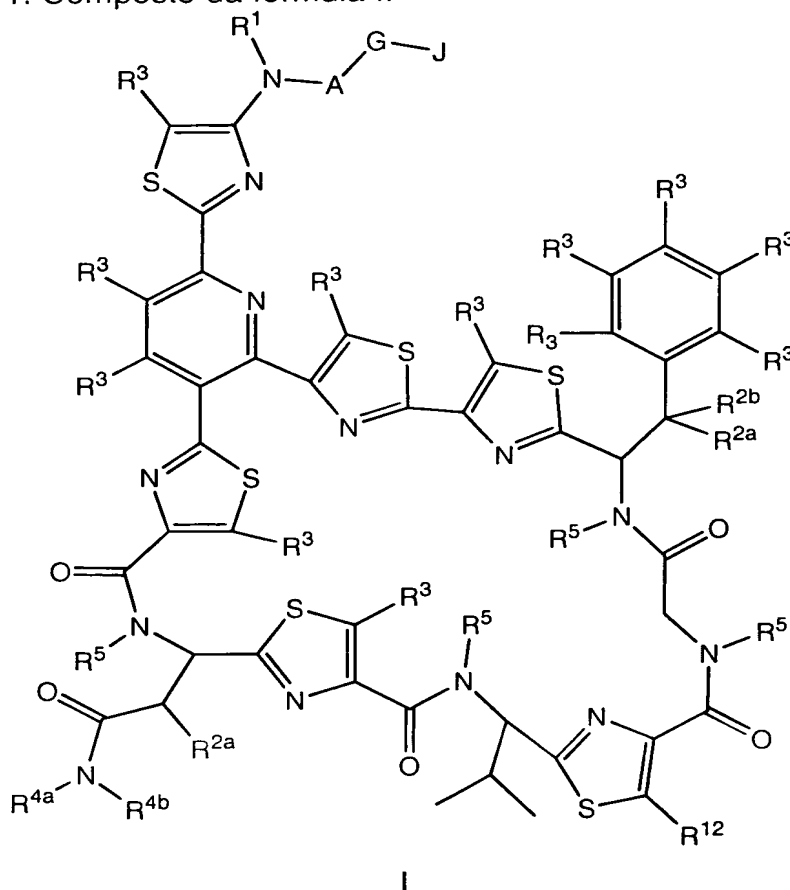
10

## Incorporação por Referência

Os conteúdos totais de todas as patentes, pedidos de patente publicados e outras referências citadas estão incorporados aqui em sua totalidade por referência.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I:



5 e sais farmacologicamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâ-  
 meros, tautômeros, diastereômeros, atropisômeros ou racematos destes,  
 incluindo N-óxido de piridina destes;  
 em que

A é selecionado a partir do grupo consistindo em uma ligação, H,  
 -(CH<sub>2</sub>)-, -C(alquil)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-8</sub>-, -[C(alquil)<sub>2</sub>]<sub>1-8</sub>-, -(cicloalquil)-, -(aril)-, -  
 (heteroaril)-, -C(O)-, -C(O)C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R<sup>8a</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)-, -  
 10 S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>8a</sup>)-, -S(O)N(R<sup>8a</sup>)-, -C(=NR<sup>8</sup>)N(R<sup>8a</sup>)-, -C(=NR<sup>8</sup>)N(R<sup>8a</sup>)C(O)-, -  
 C(=NR<sup>8</sup>)-, -C=C-C(O)-, -C=C-C(O)O-, -C=C-C(O)N(R<sup>8a</sup>)-;

G é ausente, ou selecionado a partir do grupo consistindo em H,  
 -[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>x</sub>-, -[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>x</sub>-O-[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>y</sub>-, -[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>x</sub>-N(R<sup>8a</sup>)-[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>y</sub>-,  
 -(cicloalquil)-, -(heterociclo)-, -(aril)-, -(heteroaril)-;

15 J é selecionado a partir do grupo consistindo em H, F, O-alquila,

$N(R^{8a})_2$ ,  $N+(R^{8a})_3$ ,  $N(R^{8a})C(O)$ alquila,  $CO_2H$ ,  $C(=O)N(R^{8a})_2$ ,  $CO_2$ -alquila,  $P(O)(OH)_2$ ,  $P(O)(O\text{-alquil})_2$ , e um heterociclo contendo nitrogênio substituído;

$R^a$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila, F,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ -alquila,  $-N(R^1)_2$ ,  $-OR^1$ ,  $-(CH_2)_{0-4}\text{-J}$  e  $-R^{4b}$ ;

5  $R^b$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila, e F;  
x e y são cada qual, independentemente, números inteiros de 0-10;

$R^1$  é selecionado a partir de -H,  $-C(\text{alquil})_2\text{-J}$ ,  $-R^{4b}$ .

10  $R^{2a}$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila substituída ou não substituída, OH,  $OR^{4a}$ ,  $OC(O)R^{4a}$ ,  $OC(O)N(R^{8a})_2$  e  $N(R^{8a})_2$ ;

$R^{2b}$  é selecionado a partir do grupo consistindo em ausente, H e alquila, ou  $R^{2a}$  e  $R^{2b}$  podem juntamente formar  $=O$  ou  $=NH$ ;

15  $R^3$  a  $R^{12}$  são cada qual, independentemente, selecionado a partir do grupo consistindo em H, halogênio,  $OR^{4b}$ ,  $-G\text{-J}$ , e  $N(R^{8a})_2$ ;

$R^{4a}$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H, e alquila;

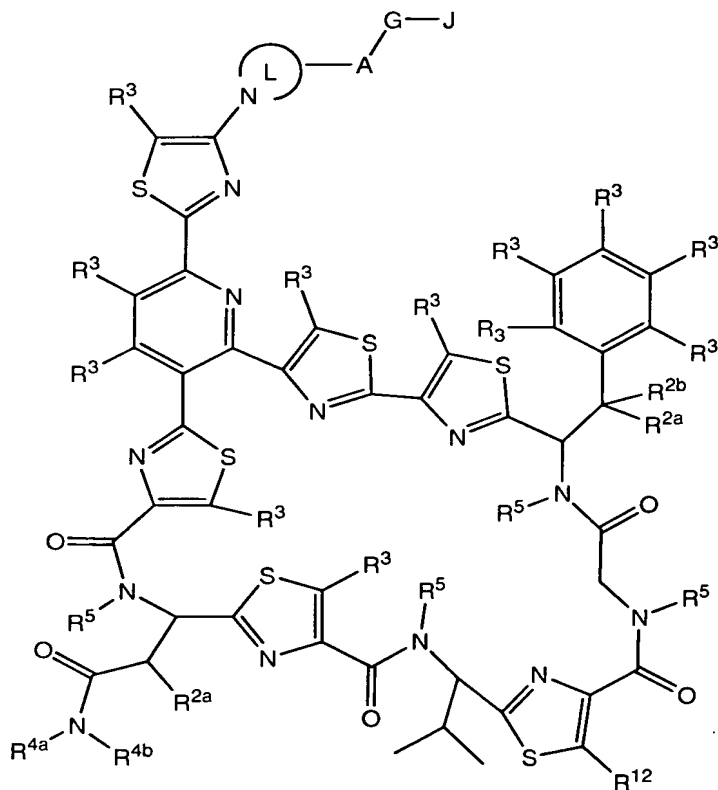
20  $R^{4b}$  é selecionado a partir do grupo consistindo em alquila e  $-(CH_2-CH_2-O)_n\text{-R}^9$ , em que n é um número inteiro de 1-500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000, 50.000, ou 60.000 ou é uma média de uma pluralidade de números inteiros tendo um valor de 1-500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000, 50.000, ou 60.000;

$R^5$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila, e  $R^{4b}$ ;

25  $R^8$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H, CN,  $NO_2$ , alquila, cicloalquila, e  $SO_2$ -alquila;

30  $R^{8a}$  é ausente, ou selecionado a partir do grupo consistindo em H,  $-(\text{alquil})-$ ,  $-(\text{cicloalquil})-$ ,  $C(\text{alquil})_2\text{-J}$ ,  $-R^{4b}$ , em que  $R^{8a}$  pode da mesma forma ciclizar-se com o átomo ao qual  $R^{8a}$  é ligado para formar um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros que é aromático ou não aromático e pode conter um ou mais heteroátomos, em que o anel pode ser também substituído uma ou mais vezes com substituintes que são os mesmos ou diferentes; e





III

e sais farmacologicamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, diastereômeros, atropisômeros ou racematos destes, incluindo N-óxido de piridina destes;

em que

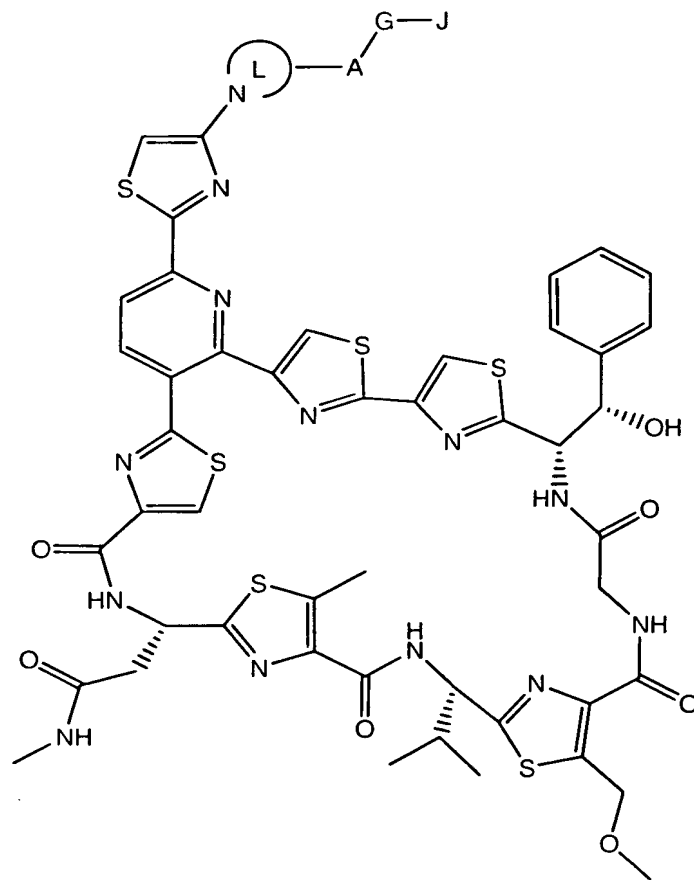
- 5  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^5$ ,  $R^{12}$ , A, G e J têm os significados mencionados para fórmula I;

e anel L é selecionado a partir do grupo consistindo em cicloalquila, heterociclo, arila e heteroarila todos dos quais podem ser também opcionalmente substituídos com -A-G-J.

- 10 6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, em que  $R^{2b}$ ,  $R^{4b}$  e  $R^5$  são H, e  $R^{4a}$  é  $CH_3$ .

7. Composto, de acordo com a reivindicação 5, em que  $R^{2b}$ ,  $R^{4b}$  e  $R^5$  são H,  $R^{4a}$  é  $CH_3$ , e  $R^{12}$  é  $CH_2-O-CH_3$ .

- 15 8. Composto, de acordo com a reivindicação 5, em que fórmula III é representada por um composto da fórmula IV:



IV

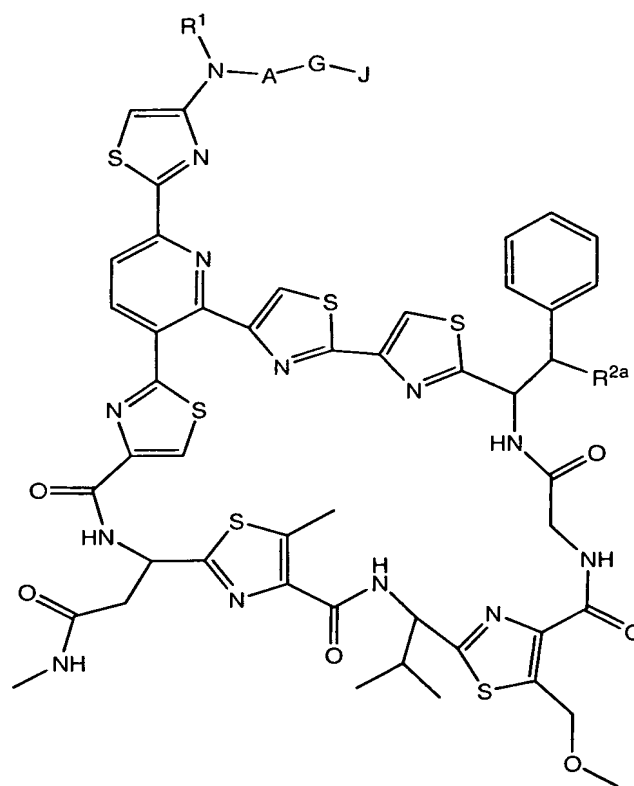
e sais farmacologicamente aceitáveis deste  
em que

anel L, A, G e J têm os significados mencionados para fórmula

III.

5

9. Composto da fórmula V:

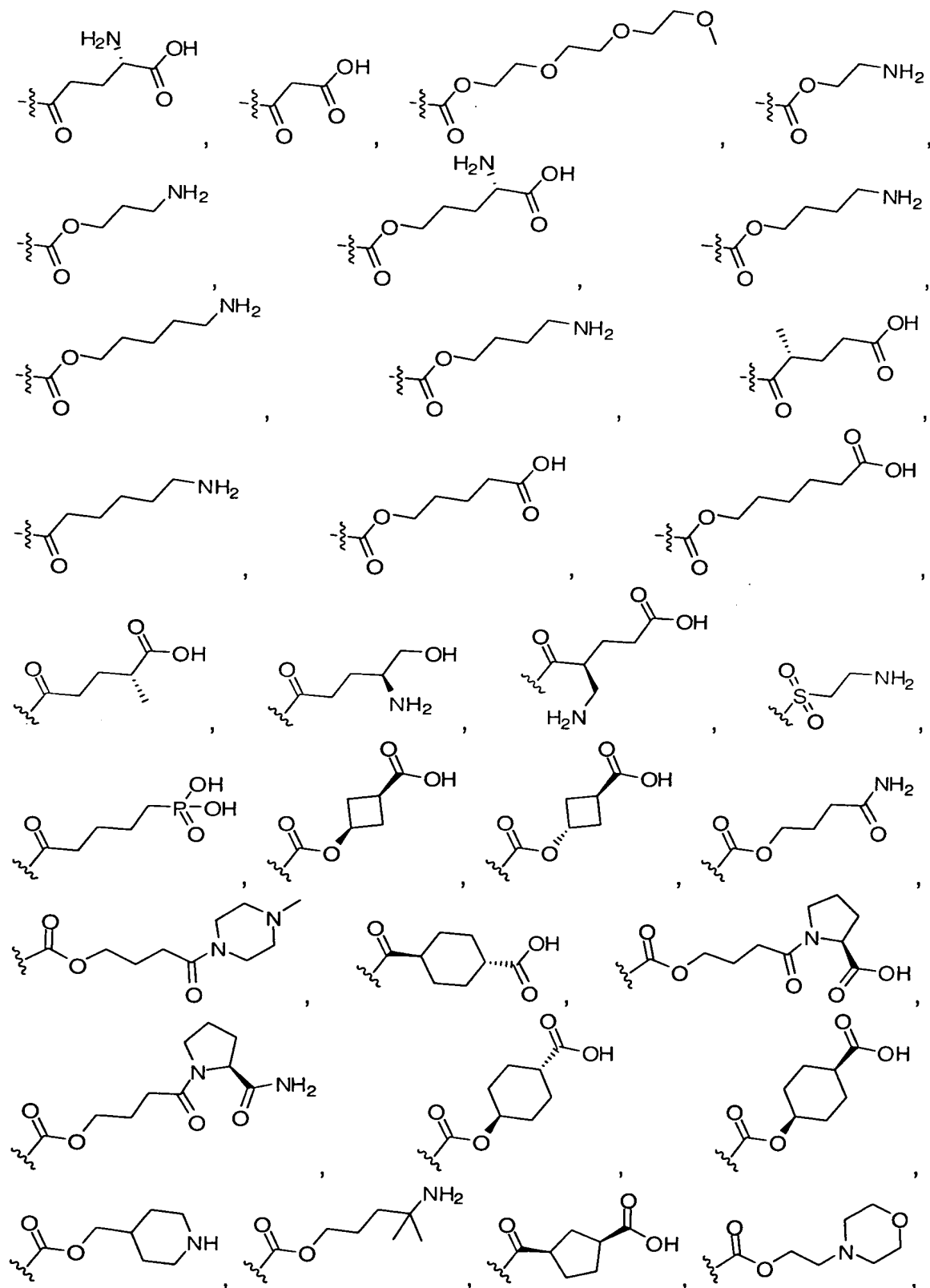


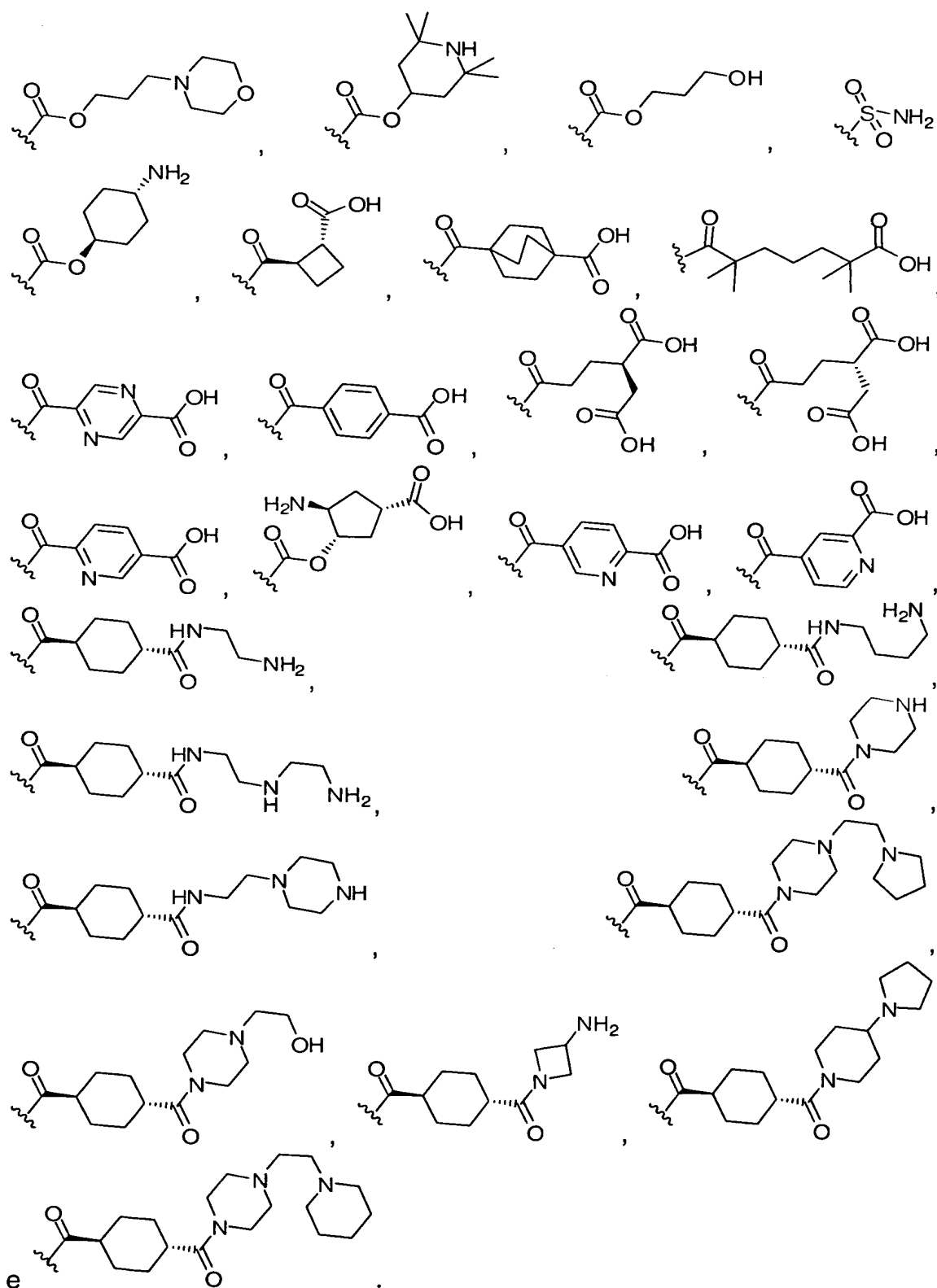
V

em que A-G-J é R<sup>1a</sup>;

em que R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup> e R<sup>2a</sup> são cada qual, independentemente, selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila substituída ou não substituída, alquila, heteroalquila, heterociclila, heteroarila, aril-heteroarila, alquil-heteroarila, cicloalquila, alquilóxi, alquil-arilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclilóxi, cicloalquilóxi, amino, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino, carboxialquilamino, arilalquilóxi e heterociclilamino; todos dos quais podem ser também independentemente substituídos uma ou mais vezes com Z<sup>1</sup> e Z<sup>2</sup>; em que Z<sup>1</sup> é alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, heterociclila, heterociclilalquila, arila, alquilarila, arilalquila, arileteroarila, heteroarila, heterociclilamino, alquileteroarila, ou heteroarilalquila; em que Z<sup>1</sup> pode ser substituído independentemente com uma ou mais das porções de Z<sup>2</sup> que podem ser os mesmos ou diferentes e são independentemente selecionados; em que Z<sup>2</sup> é hidróxi, alquila, arila, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, arilamino, alquil-sulfonila, arilsulfonila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcóxicarbonilamino, alcóxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído,

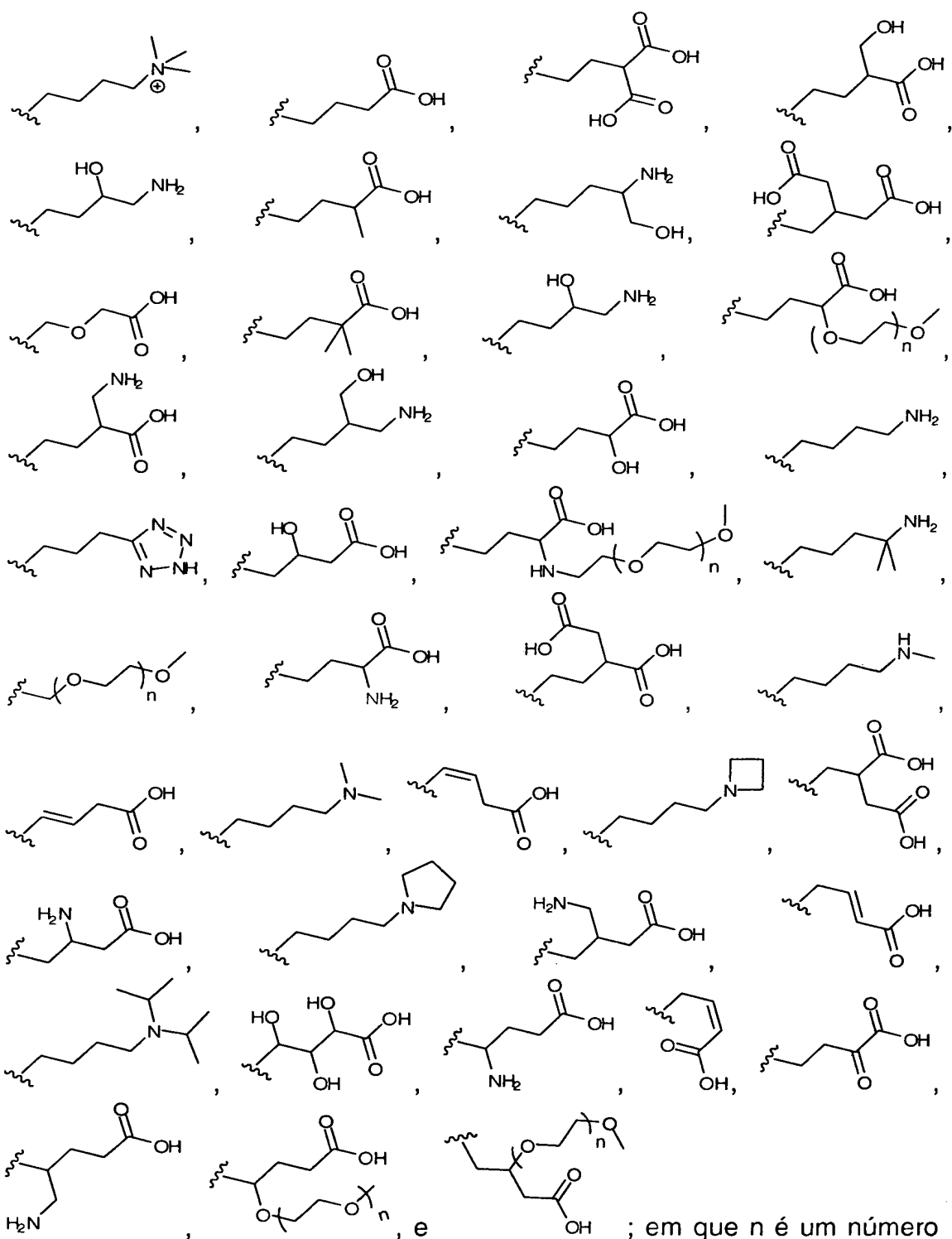






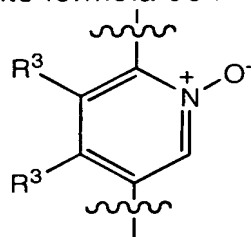
11. Composto, de qualquer uma dentre as reivindicações 1, 5 ou 9, em que R<sup>1</sup> é H, e A-G-J juntos formam um grupo funcional selecionado a partir do grupo consistindo em





12. Composto, de acordo com a reivindicação 9, em que R<sup>2a</sup> é OH ou OAc.

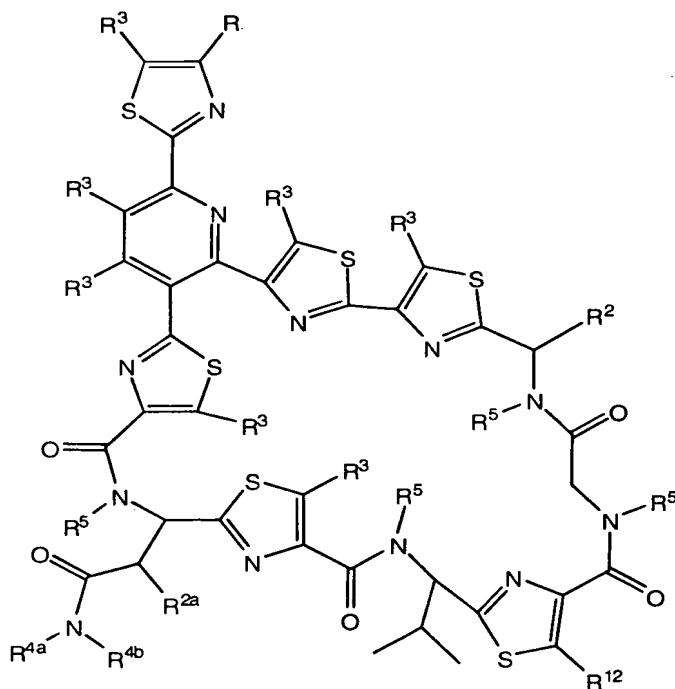
13. Composto da fórmula I ou III, em que a funcionalidade de piridina de núcleo é da seguinte fórmula de N-óxido:



5 14. Composto, de qualquer uma dentre as reivindicações acima, em que quando J não for F, J é ligado a O ou N.

15. Composto, de qualquer uma dentre as reivindicações acima, em que quando R<sup>b</sup> não for F, R<sup>a</sup> seja -(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>.

16. Composto da fórmula VI:



VI

10 e sais farmacologicamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, diastereômeros, atropisômeros ou racematos destes; incluindo N-óxido de piridina destes; em que

R é selecionado a partir do grupo consistindo em  $N(R^1)_2$ ,  $N(R^1)$ -A-G-Q-J, e -(heteroaril)-A-G-Q-J;

A é uma ligação ou é selecionado a partir do grupo consistindo em -C(O)-, -C(O)C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R<sup>8a</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>8a</sup>)-, -S(O)N(R<sup>8a</sup>)-, -C(=NR<sup>8</sup>)N(R<sup>8a</sup>)-, -C(=NR<sup>8</sup>)N(R<sup>8a</sup>)C(O)-, -C(=NR<sup>8</sup>)-, -C=C-C(O)-, -C=C-C(O)O-, -C=C-C(O)N(R<sup>8a</sup>)-;

G é ausente, selecionado a partir do grupo consistindo em -[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>x</sub>-, -[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>x</sub>-C(R<sup>a</sup>)=C(R<sup>a</sup>)-[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>y</sub>-, -[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>x</sub>-O-[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>y</sub>-, e -[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>x</sub>-N(R<sup>8a</sup>)-[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>y</sub>-, ou é selecionado a partir do grupo consistindo em -(cicloalquil)-, -(heterociclo)-, -(aril)-, e -(heteroaril)- cada dos quais tem 0-4 substituintes;

Q é ausente, selecionado a partir do grupo consistindo em -C(O)-[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>x</sub>-, -C(O)-[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>x</sub>-C(R<sup>a</sup>)=C(R<sup>a</sup>)-[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>y</sub>-, -C(O)-[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>x</sub>-O-[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>y</sub>-, e -C(O)-{N(R<sup>8a</sup>)-[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>y</sub>}<sub>p</sub> -, ou é selecionado a partir do grupo consistindo em -(cicloalquil)-, -(heterociclo)-, -(aril)-, -(heteroaril)-, -C(O)-(cicloalquil)-, -C(O)-(heterociclo)-, -C(O)-(aril)-, e -C(O)-(heteroaril)- cada dos quais tem 0-4 substituintes;

J é selecionado a partir do grupo consistindo em H, C<sub>1-4</sub>alquila, halogênio, C<sub>1-4</sub>alcóxi, hidróxi, amino, mono - e di-C<sub>1-4</sub>alquilamino, triC<sub>1-4</sub>alquilamônio, N(R<sup>8a</sup>)C(O)C<sub>1-4</sub>alquila, CO<sub>2</sub>H, C(=O)N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>C(=O)N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>alquila, C(O)C<sub>1-4</sub>alquila, P(O)(OH)<sub>2</sub>, P(O)(O-C<sub>1-4</sub>alquil)<sub>2</sub>, C<sub>0-4</sub>alquilen-(cicloalquil) e C<sub>0-4</sub>alquilen-(heterociclo), cujo heterociclo pode ser substituído 0-4 vezes;

R<sup>a</sup> é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila, F, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquila, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-J e -R<sup>4b</sup>;

R<sup>b</sup> é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila, e F;

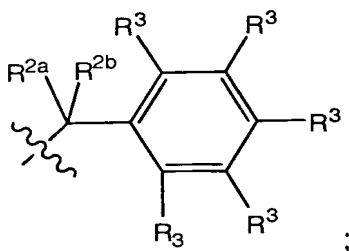
p é 0, 1, 2, ou 3;

x e y são cada qual, independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de números inteiros de 0-10;

R<sup>1</sup> é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de -H, alquila substituída com J, e -R<sup>4b</sup>.

R<sup>2</sup> é hidrogênio, C<sub>1-6</sub>alquila, hidróxiC<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alcóxiC<sub>0</sub>-

6alquila, C<sub>3-7</sub>cicloalquilC<sub>0-4</sub>alquila, arilC<sub>0-4</sub>alquila, ou um resíduo da fórmula:



R<sup>2a</sup> é selecionado a partir do grupo consistindo em H, C<sub>1-6</sub>alquila, OH, OR<sup>4a</sup>, OC(O)R<sup>4a</sup>, OC(O)N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub> e N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>2b</sup> é H ou C<sub>1-6</sub>alquila, ou R<sup>2a</sup> e R<sup>2b</sup> empregados em combinação formam um grupo oxo ou imino;

R<sup>3</sup> e R<sup>12</sup> são cada qual, independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em H, halogênio, OR<sup>4b</sup>, -G-J, e N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>4a</sup> é selecionado a partir do grupo consistindo em H e alquila;

R<sup>4b</sup> é selecionado a partir do grupo consistindo em alquila e - (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>-R<sup>9</sup>, em que n é um número inteiro de 1-500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000, 50.000, ou 60.000 ou é uma média de uma pluralidade de números inteiros tendo um valor de 1-500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000, 50.000, ou 60.000;

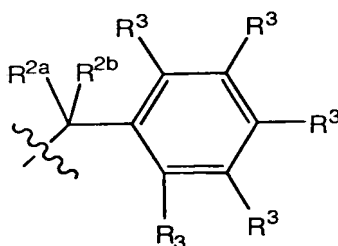
R<sup>5</sup> é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila, e R<sup>4b</sup>;

R<sup>8</sup> é selecionado a partir do grupo consistindo em H, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>3-7</sub>cicloalquila, e SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>alquila;

R<sup>8a</sup> é ausente, ou selecionado a partir do grupo consistindo em H, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>3-7</sub>cicloalqui, C<sub>1-6</sub>alquila substituída com J, e R<sup>4b</sup>, ou dois resíduos de R<sup>8a</sup>, empregados em combinação podem formar um anel saturado, insaturado ou aromático tendo 3 a 7 átomos de anel que o anel pode ser substituído 0-4 vezes; e

R<sup>9</sup> é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila e CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 16, em que R<sup>2</sup> é um resíduo da fórmula:



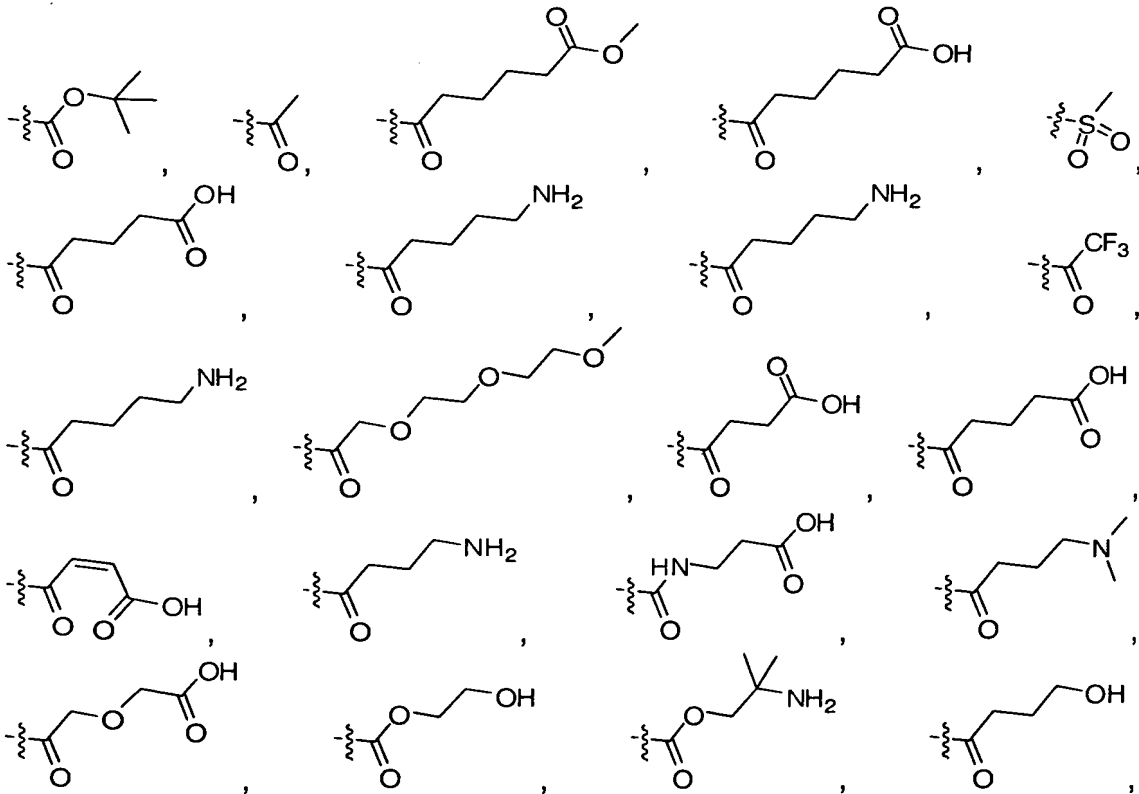
$R^{2a}$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H,  $C_{1-6}$ alquila, OH,  $OR^{4a}$ ,  $OC(O)R^{4a}$ ,  $OC(O)N(R^{8a})_2$  e  $N(R^{8a})_2$ ; e

$R^{2b}$  é H ou  $C_{1-6}$ alquila, ou  $R^{2a}$  e  $R^{2b}$  empregados em combinação formam um grupo oxo ou imino.

5 18. Composto, de acordo com a reivindicação 16, em que  $R^{2b}$ ,  $R^{4b}$  e  $R^5$  são H, e  $R^{4a}$  é  $CH_3$ .

19. Composto, de acordo com a reivindicação 16, em que  $R^{2b}$ ,  $R^{4b}$  e  $R^5$  são H,  $R^{4a}$  é  $CH_3$ , e  $R^{12}$  é  $CH_2-O-CH_3$ .

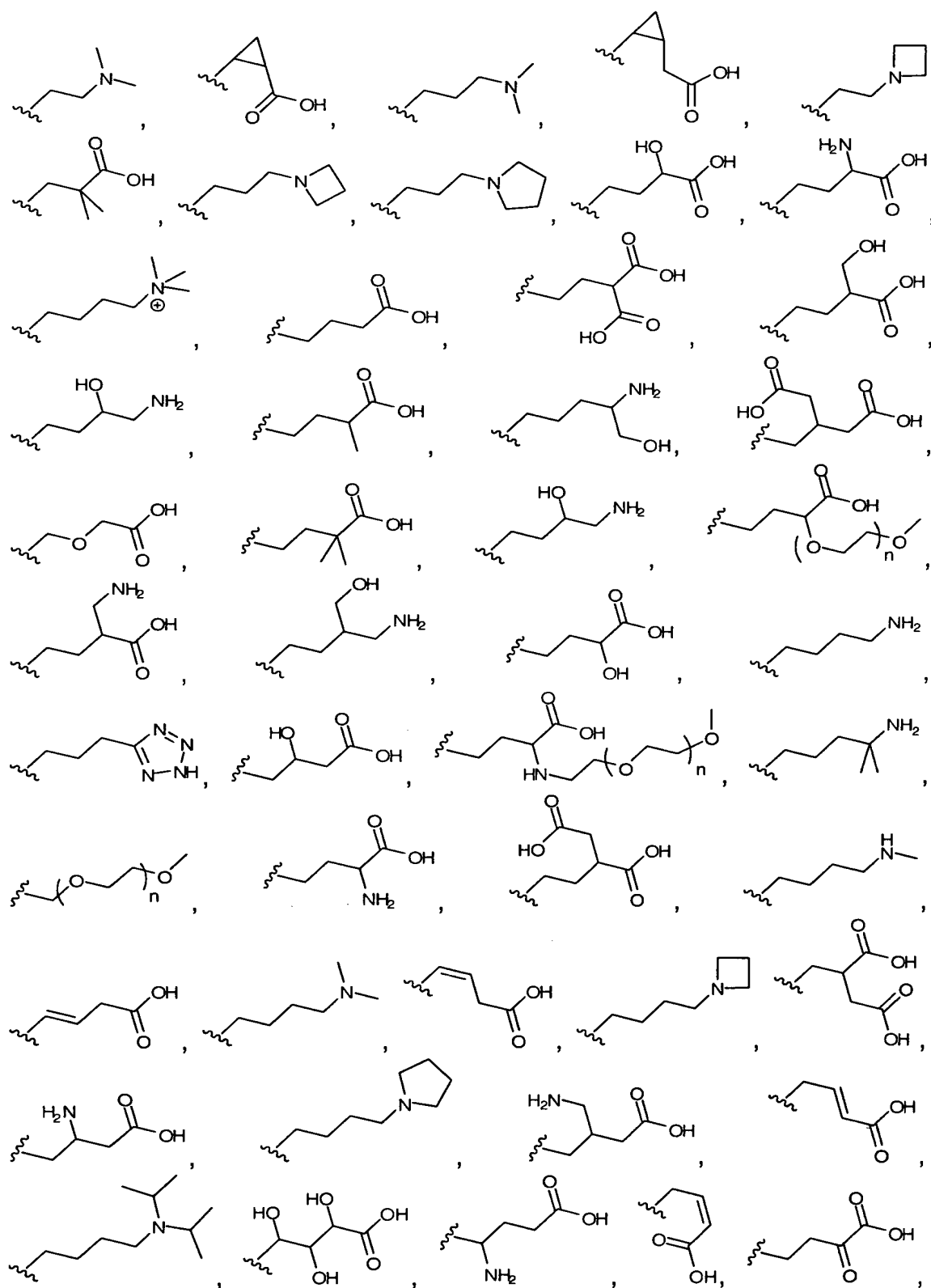
10 20. Composto, de acordo com a reivindicação 16, em que R é  $N(R^1)-A-G-Q-J$ ,  $R^1$  é H e A-G-Q-J juntos formam H, ou juntos formam um grupo funcional selecionado a partir do grupo consistindo em

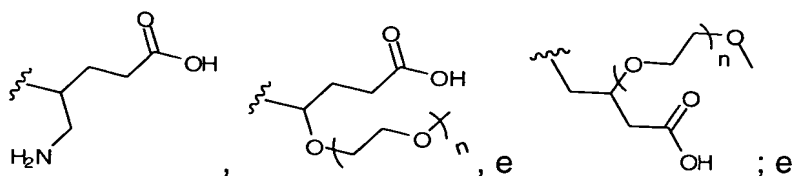












n é um número inteiro de 1-500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000, 50.000, ou 60.000 ou é uma média de uma pluralidade de números inteiros tendo um valor de 1-500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000, 50.000, ou 60.000.

5                    22. Composto, de acordo com a reivindicação 16, em que R<sup>2a</sup> é OH ou OAc e R<sup>2b</sup> é H.

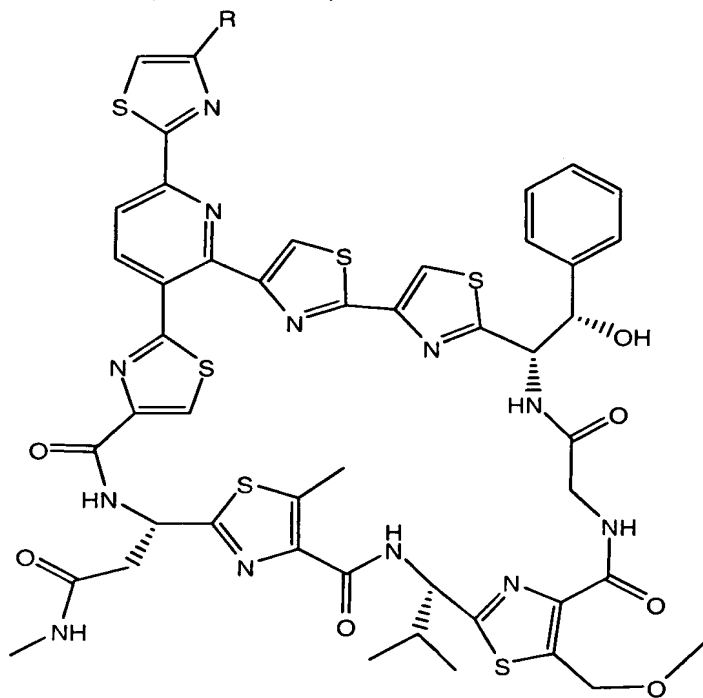
23. Composto, de acordo com a reivindicação 16, em que A é C(O), C(O)O, ou C(O)NH;

G é C<sub>4-7</sub>cicloalquila;

10                    Q é ausente; e

J é CO<sub>2</sub>H ou CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alquila.

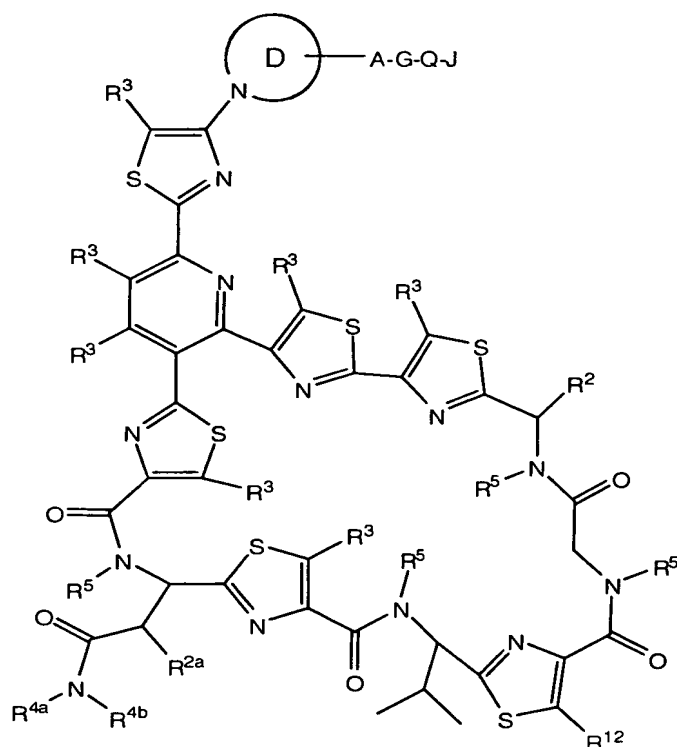
24. Composto, de acordo com a reivindicação 16, em que a fórmula VI é representada por um composto da fórmula VII:



VII

e sais farmacêuticamente aceitáveis deste.

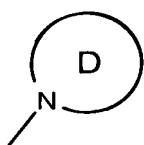
## 25. Composto da fórmula VIII:



VIII

e sais farmacologicamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâ-  
meros, tautômeros, diastereômeros, atropisômeros ou racematos destes,  
incluindo N-óxido de piridina destes;

5 em que



é um anel de heteroarila de 4-7 membros tendo 0-2  
heteroátomos de anel adicionais que é substituído com um resíduo de -A-G-  
Q-J e 0-4 substituintes adicionais;

A é uma ligação ou é selecionado a partir do grupo consistindo  
10 em -C(O)-, -C(O)C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R<sup>8a</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>8a</sup>)-  
, -S(O)N(R<sup>8a</sup>)-, -C(=NR<sup>8</sup>)N(R<sup>8a</sup>)-, -C(=NR<sup>8</sup>)N(R<sup>8a</sup>)C(O)-, -C(=NR<sup>8</sup>)-, -C=C-  
C(O)-, -C=C-C(O)O-, -C=C-C(O)N(R<sup>8a</sup>)-;

G é ausente, selecionado a partir do grupo consistindo em -  
[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>x</sub>-, [C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>x</sub>-C(R<sup>a</sup>)=C(R<sup>a</sup>)-[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>y</sub>-, [C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)]<sub>x</sub>-O-

$[C(R^a)(R^b)]_y-$ , e  $-[C(R^a)(R^b)]_x-N(R^{8a})-[C(R^a)(R^b)]_y-$ , ou é selecionado a partir do grupo consistindo em  $-(\text{cicloalquil})-$ ,  $-(\text{heterociclo})-$ ,  $-(\text{aril})-$ , e  $-(\text{heteroaril})-$  cada dos quais tem 0-4 substituintes;

5 Q é ausente, selecionado a partir do grupo consistindo em  $-C(O)-[C(R^a)(R^b)]_x-$ ,  $-C(O)-[C(R^a)(R^b)]_x-C(R^a)=C(R^a)-[C(R^a)(R^b)]_y-$ ,  $-C(O)-[C(R^a)(R^b)]_x-O-[C(R^a)(R^b)]_y-$ , e  $-C(O)-\{N(R^{8a})-[C(R^a)(R^b)]_y\}_p-$ , ou é selecionado a partir do grupo consistindo em  $-(\text{cicloalquil})-$ ,  $-(\text{heterociclo})-$ ,  $-(\text{aril})-$ ,  $-(\text{heteroaril})-$ ,  $-C(O)-(\text{cicloalquil})-$ ,  $-C(O)-(\text{heterociclo})-$ ,  $-C(O)-(\text{aril})-$ , e  $-C(O)-(\text{heteroaril})-$  cada dos quais tem 0-4 substituintes;

10 J é selecionado a partir do grupo consistindo em H,  $C_{1-4}$ alquila, halogênio,  $C_{1-4}$ alcóxi, hidróxi, amino, mono e di- $C_{1-4}$ alquilamino, tri- $C_{1-4}$ alquilamônio,  $N(R^{8a})C(O)C_{1-4}$ alquila,  $CO_2H$ ,  $C(=O)N(R^{8a})_2$ ,  $CH_2CO_2H$ ,  $CH_2C(=O)N(R^{8a})_2$ ,  $CO_2-C_{1-4}$ alquila,  $C(O)C_{1-4}$ alquila,  $P(O)(OH)_2$ ,  $P(O)(O-C_{1-4}alquil)_2$ ,  $C_{0-4}alquilen-(\text{cicloalquil})$  e  $C_{0-4}alquilen-(\text{heterociclo})$ , cujo heterociclo pode ser substituído 0-4 vezes;

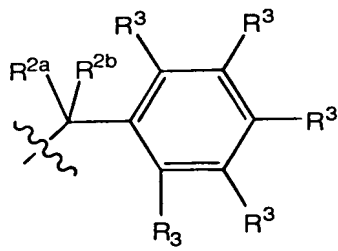
$R^a$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila, F,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ -alquila,  $-N(R^1)_2$ ,  $-OR^1$ ,  $-(CH_2)_{0-4}-J$  e  $-R^{4b}$ ;

$R^b$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila, e F;  
p é 0, 1, 2, ou 3;

20 x e y são cada qual, independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de números inteiros de 0-10;

$R^1$  é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de  $-H$ , alquila substituída com J, e  $-R^{4b}$ .

25  $R^2$  é hidrogênio,  $C_{1-6}$ alquila, hidróxi- $C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$ alcóxi- $C_{0-6}$ alquila,  $C_{3-7}$ cicloalquil- $C_{0-4}$ alquila, aril- $C_{0-4}$ alquila, ou um resíduo da fórmula:



$R^{2a}$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H,  $C_{1-6}$ alquila, OH,  $OR^{4a}$ ,  $OC(O)R^{4a}$ ,  $OC(O)N(R^{8a})_2$  e  $N(R^{8a})_2$ ;

$R^{2b}$  é H ou  $C_{1-6}$ alquila, ou  $R^{2a}$  e  $R^{2b}$  empregados em combinação formam um grupo oxo ou imino;

$R^3$  e  $R^{12}$  são cada qual, independentemente, selecionado a partir do grupo consistindo em H, halogênio,  $OR^{4b}$ , -G-J, e  $N(R^{8a})_2$ ;

5  $R^{4a}$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H e alquila;

$R^{4b}$  é selecionado a partir do grupo consistindo em alquila e  $-(CH_2-CH_2-O)_n-R^9$ , em que n é um número inteiro de 1-500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000, 50.000, ou 60.000 ou é uma média de uma pluralidade de números inteiros tendo um valor de 1-500, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 10000, 20000, 30000, 40000, 50000, ou 60000;

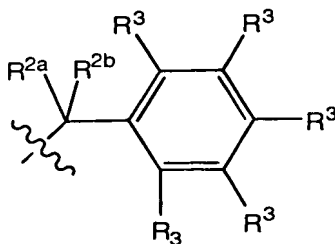
$R^5$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila, e  $R^{4b}$ ;

15  $R^8$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H, CN,  $NO_2$ ,  $C_{1-6}$ alquila,  $C_{3-7}$ cicloalquila, e  $SO_2-C_{1-6}$ alquila;

$R^{8a}$  é ausente, ou selecionado a partir do grupo consistindo em H,  $C_{1-6}$ alquila,  $C_{3-7}$ cicloalqui,  $C_{1-6}$ alquila substituída com J, e  $R^{4b}$ , ou dois resíduos de  $R^{8a}$ , empregados em combinação podem formar um anel saturado, insaturado ou aromático tendo 3 a 7 átomos de anel cujo anel pode ser substituído 0-4 vezes; e

20  $R^9$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila e  $CH_2CO_2H$ .

26. Composto, de acordo com a reivindicação 25, em que  $R^2$  é um resíduo da fórmula:



25  $R^{2a}$  é selecionado a partir do grupo consistindo em H,  $C_{1-6}$ alquila, OH,  $OR^{4a}$ ,  $OC(O)R^{4a}$ ,  $OC(O)N(R^{8a})_2$  e  $N(R^{8a})_2$ ; e

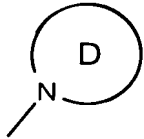
$R^{2b}$  é H ou  $C_{1-6}$ alquila, ou  $R^{2a}$  e  $R^{2b}$  empregados em combinação

formam um grupo oxo ou imino.

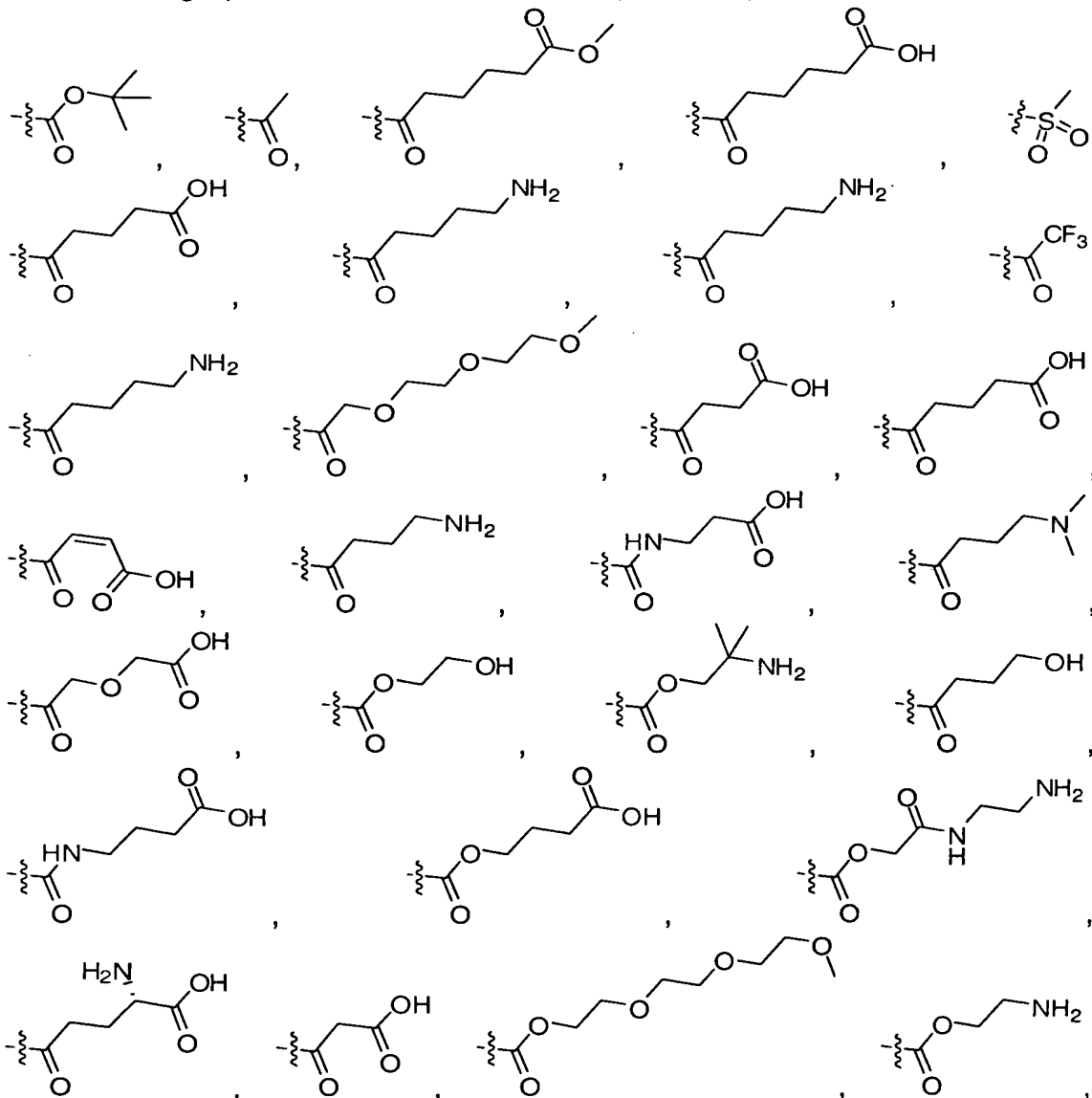
27. Composto, de acordo com a reivindicação 25, em que  $R^{2b}$ ,  $R^{4b}$  e  $R^5$  são H, e  $R^{4a}$  é  $CH_3$ .

28. Composto, de acordo com a reivindicação 25, em que  $R^{2b}$ ,  $R^{4b}$  e  $R^5$  são H,  $R^{4a}$  é  $CH_3$ , e  $R^{12}$  é  $CH_2-O-CH_3$ .

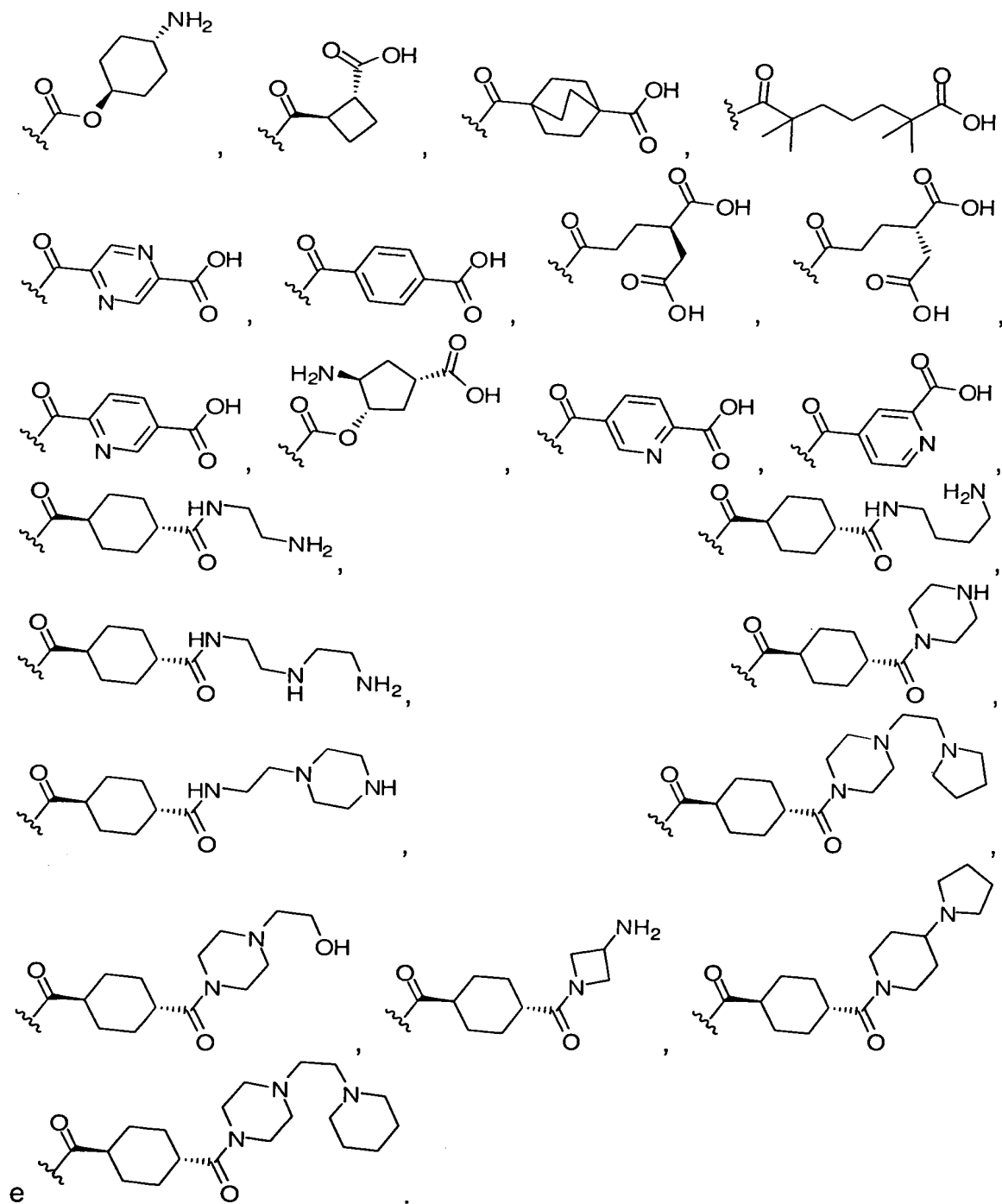
29. Composto, de acordo com a reivindicação 25, em que

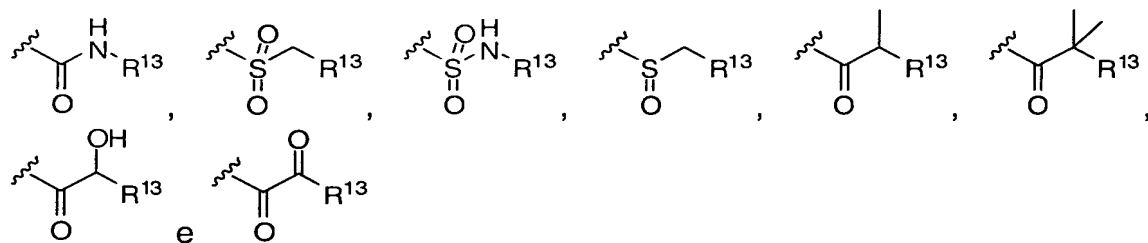


é um anel de imidazolila; e A-G-Q-J juntos formam H, ou juntos formam um grupo funcional selecionado a partir do grupo consistindo em

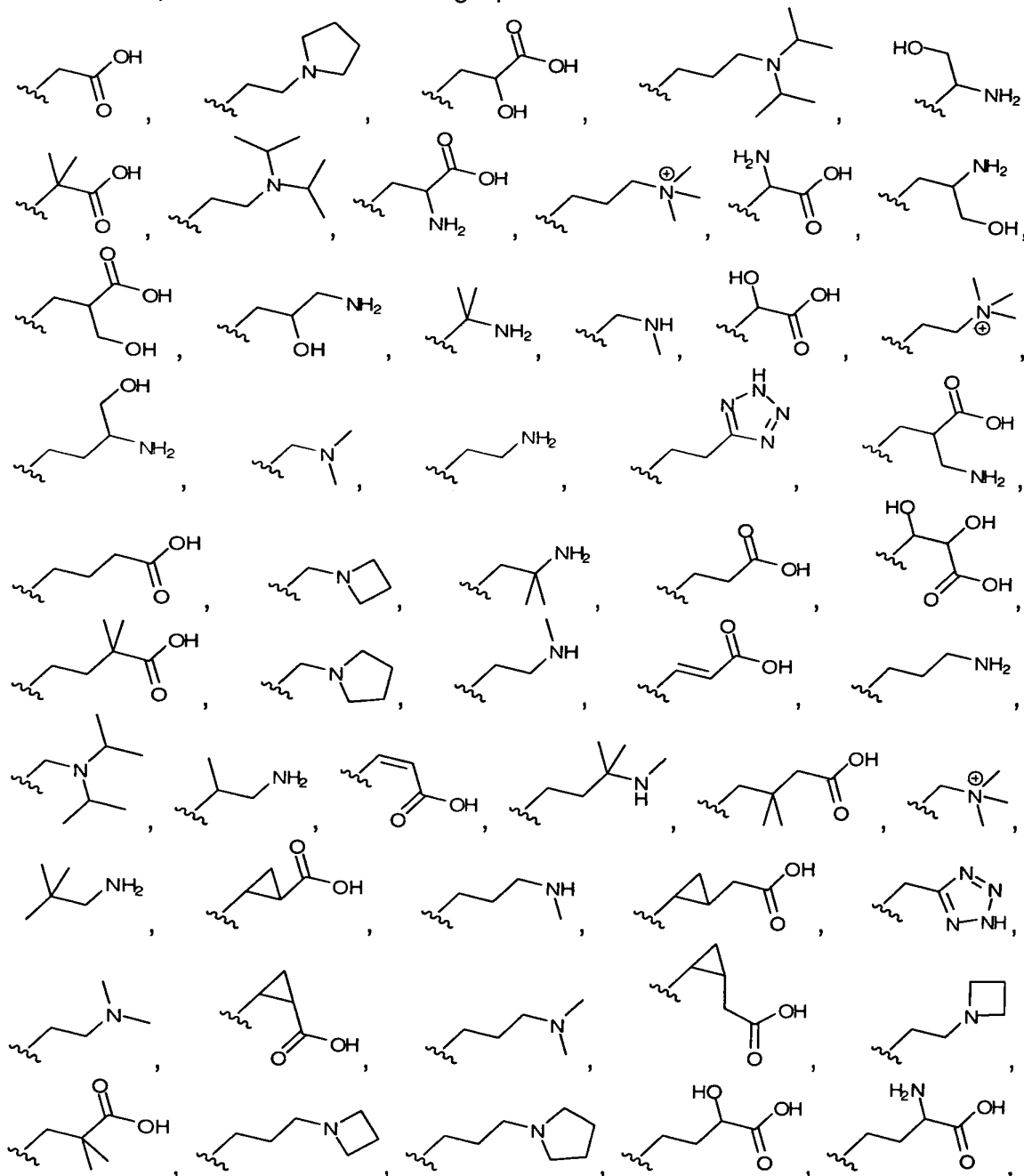


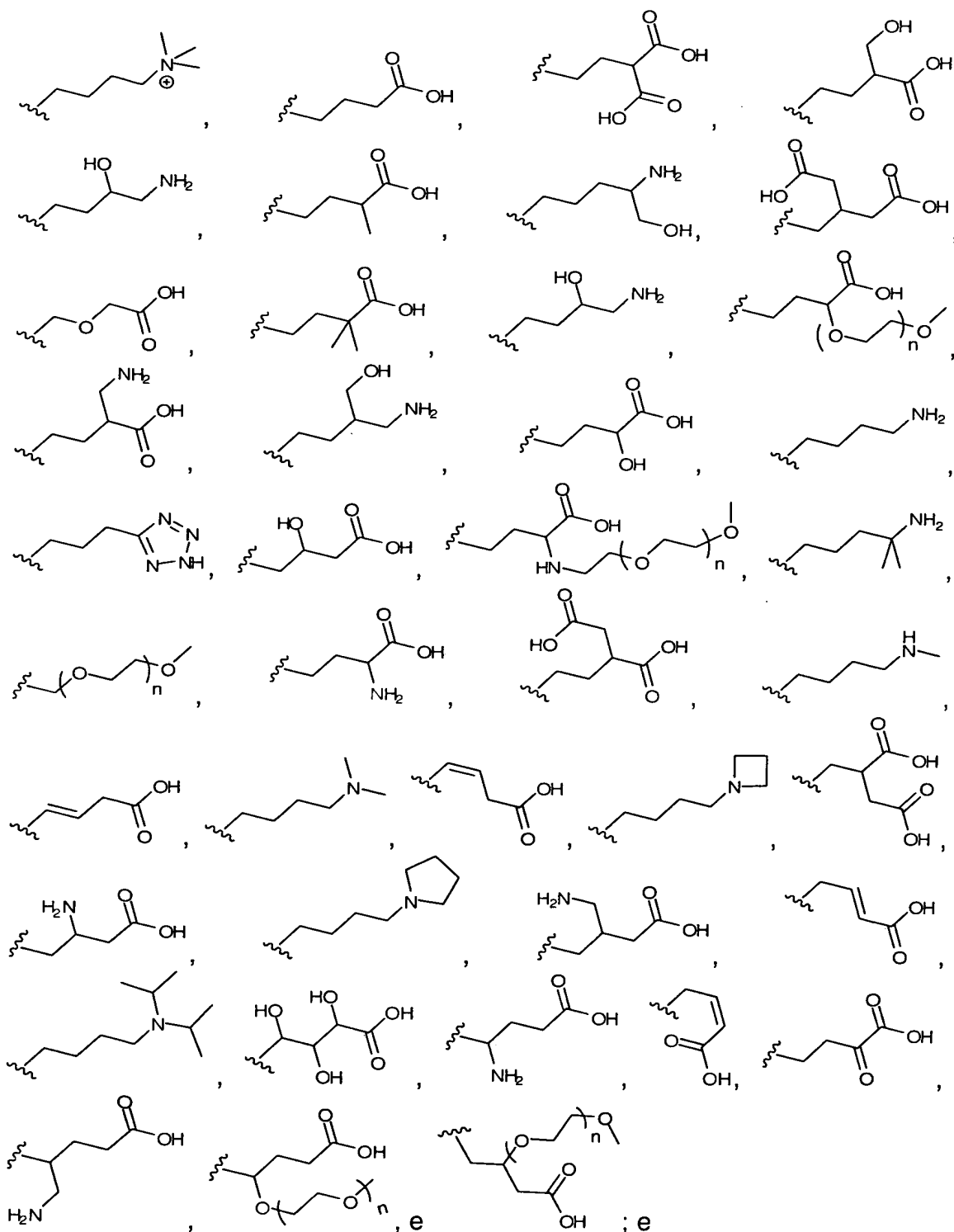






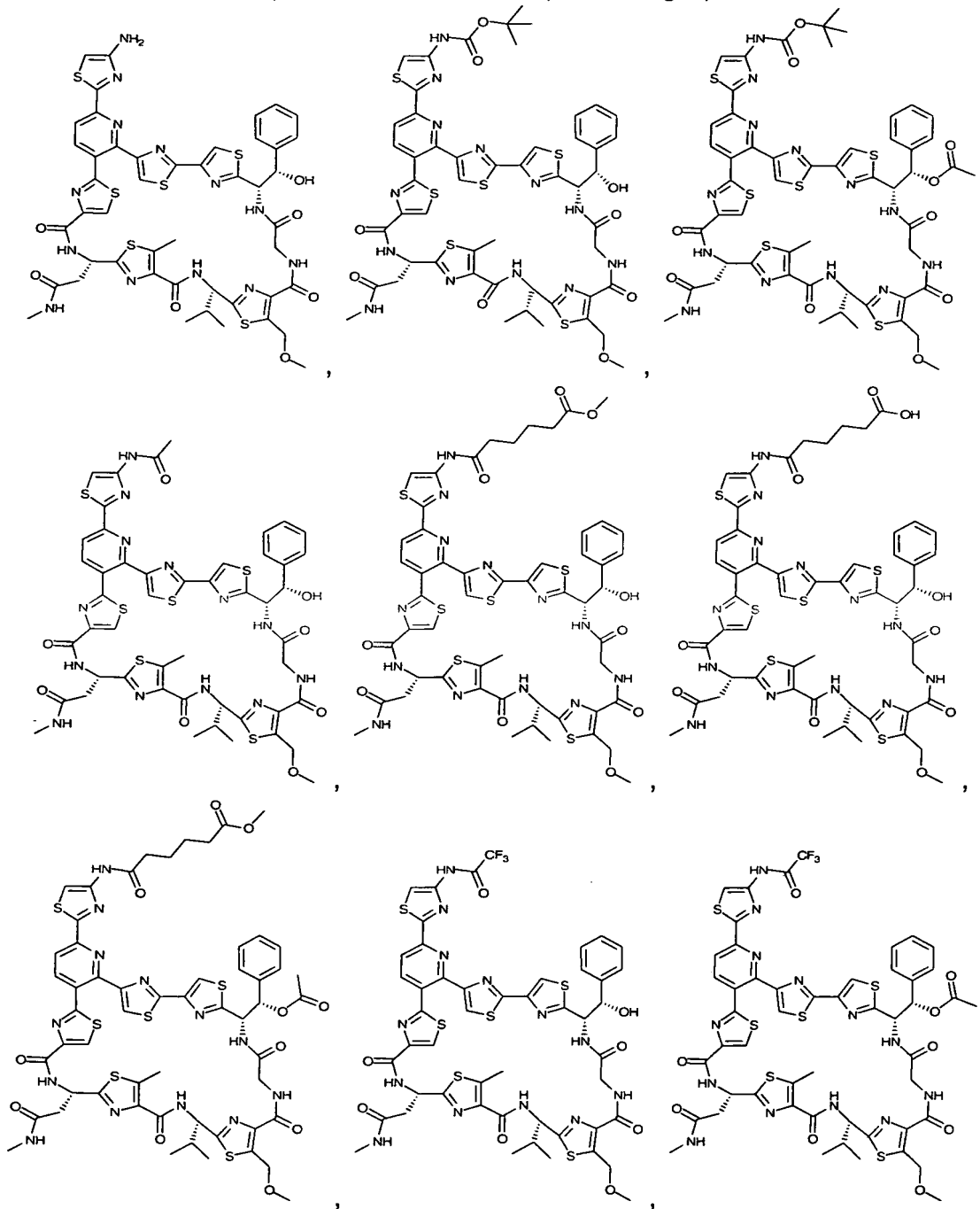
em que  $R^{13}$  é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, hidroximetila, e aminometila ou do grupo consistindo em:

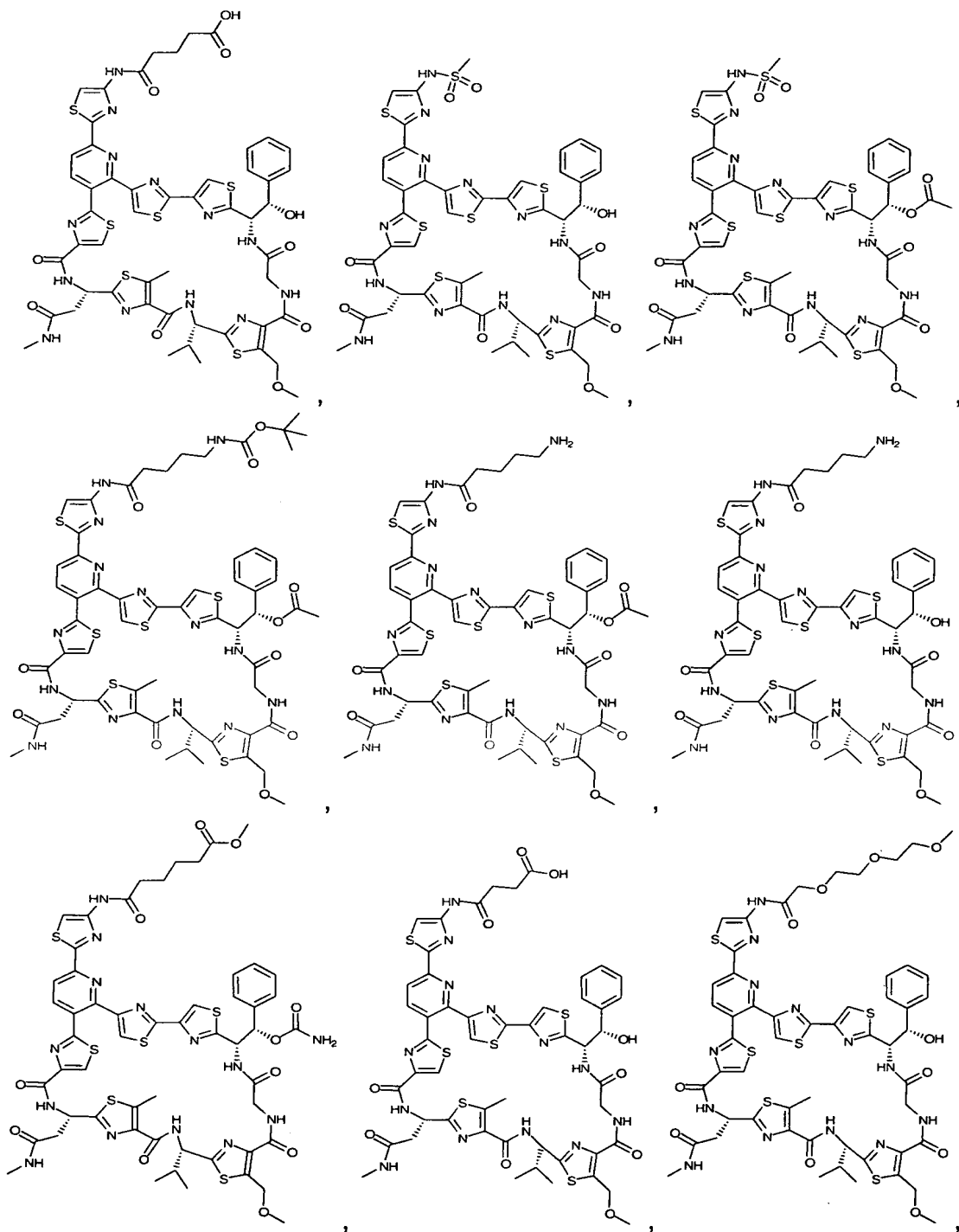


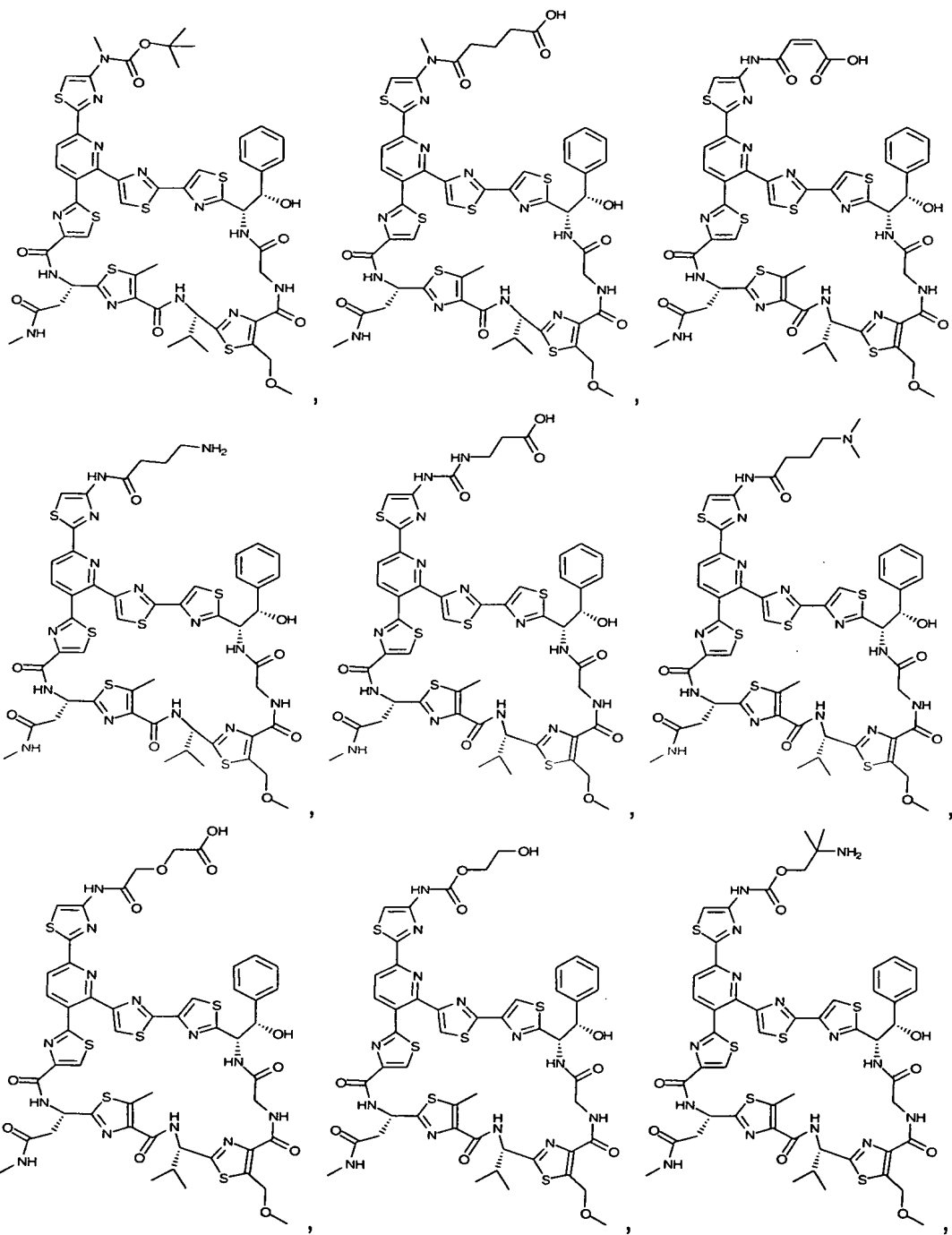


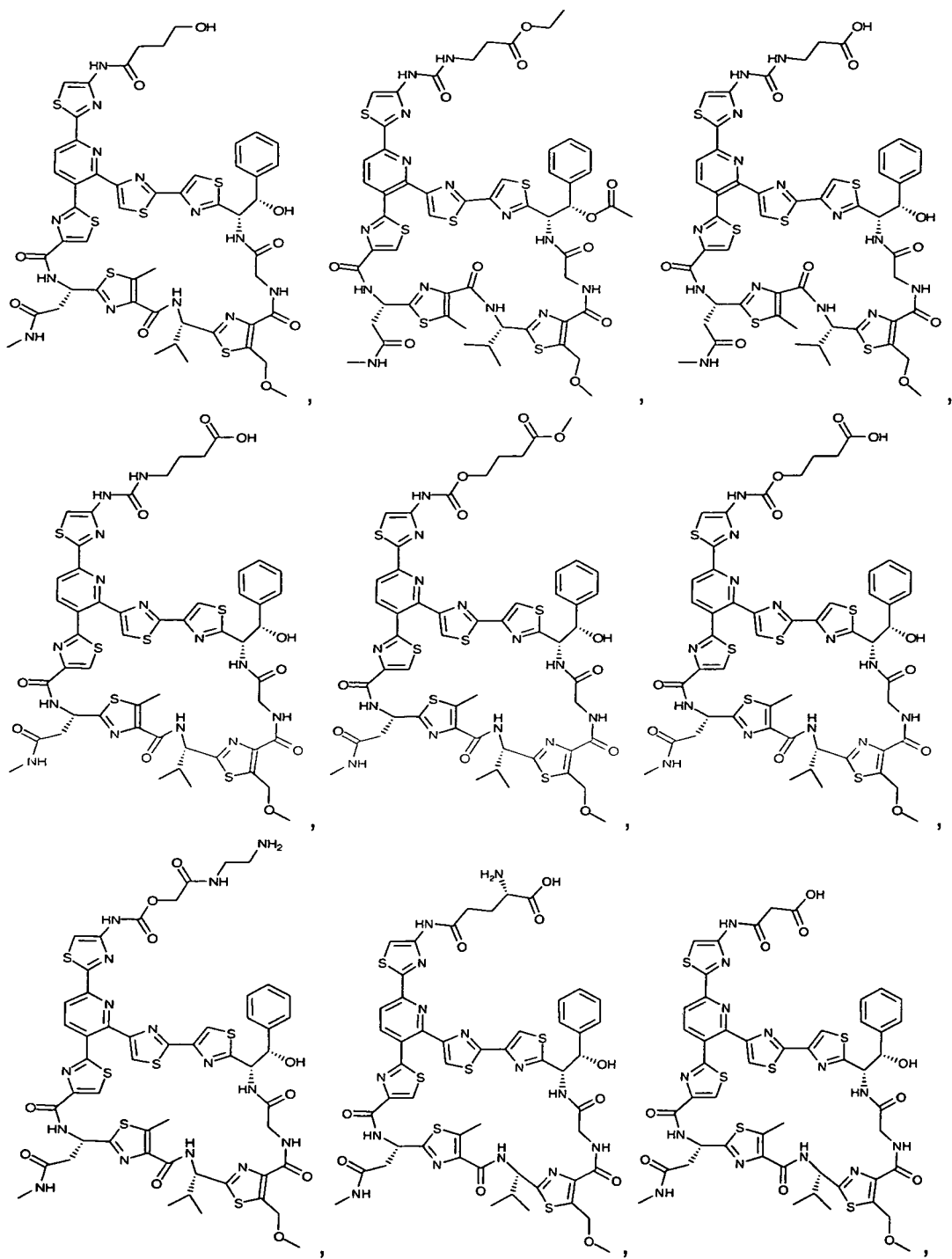
31. Composto, de acordo com a reivindicação 25, em que R<sup>2a</sup> é OH ou OAc e R<sup>2b</sup> é H.

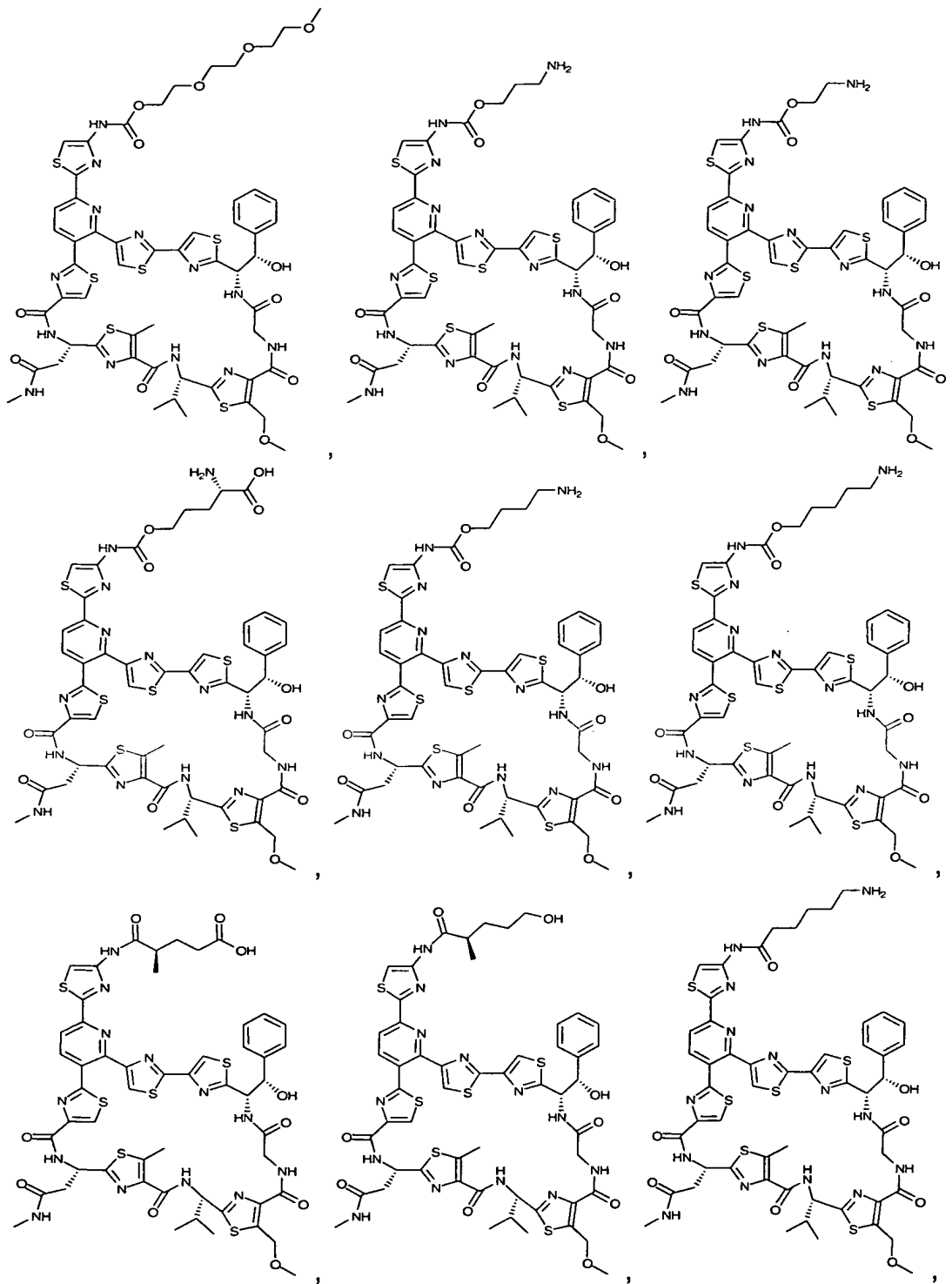
32. Composto selecionado a partir do grupo consistindo em:

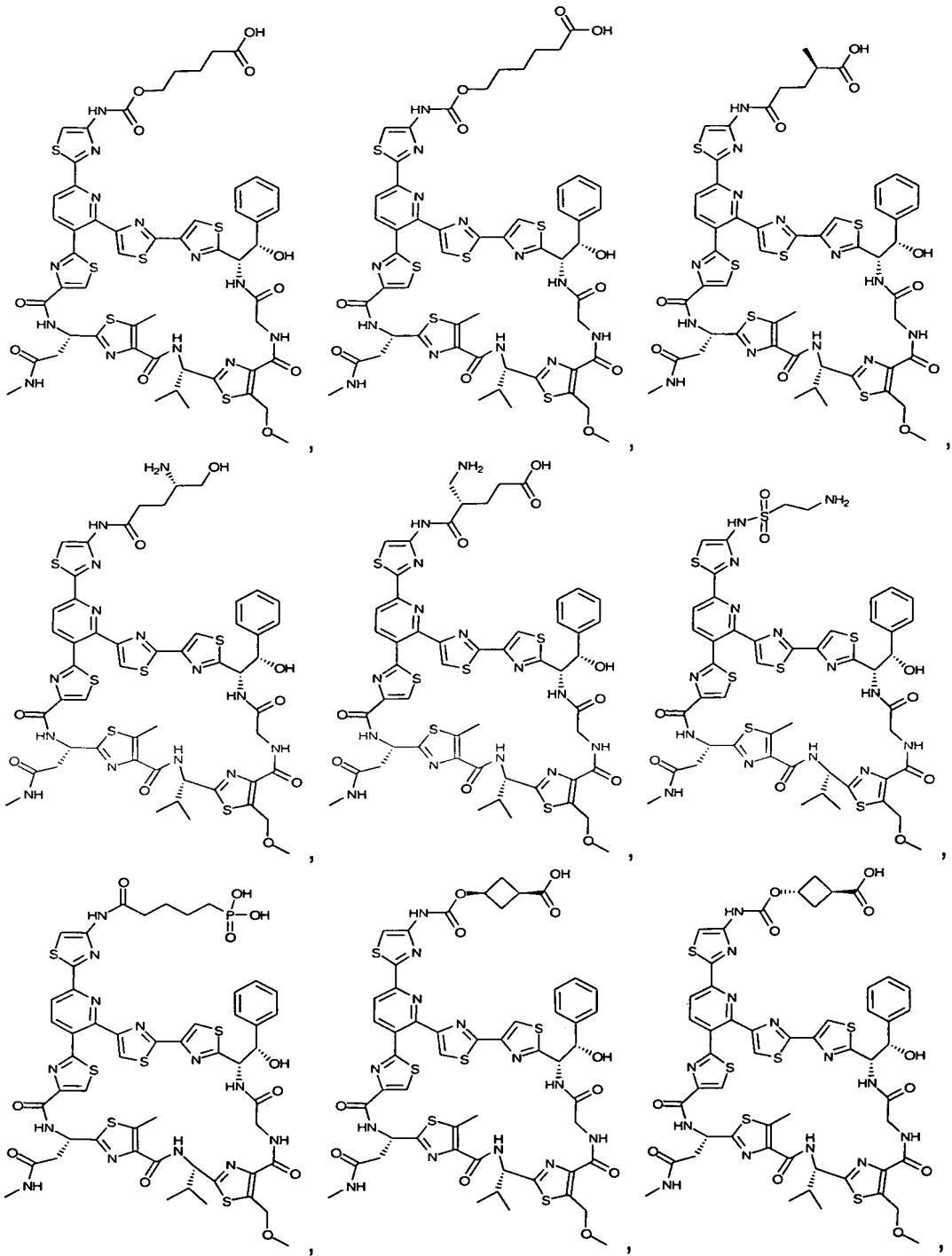


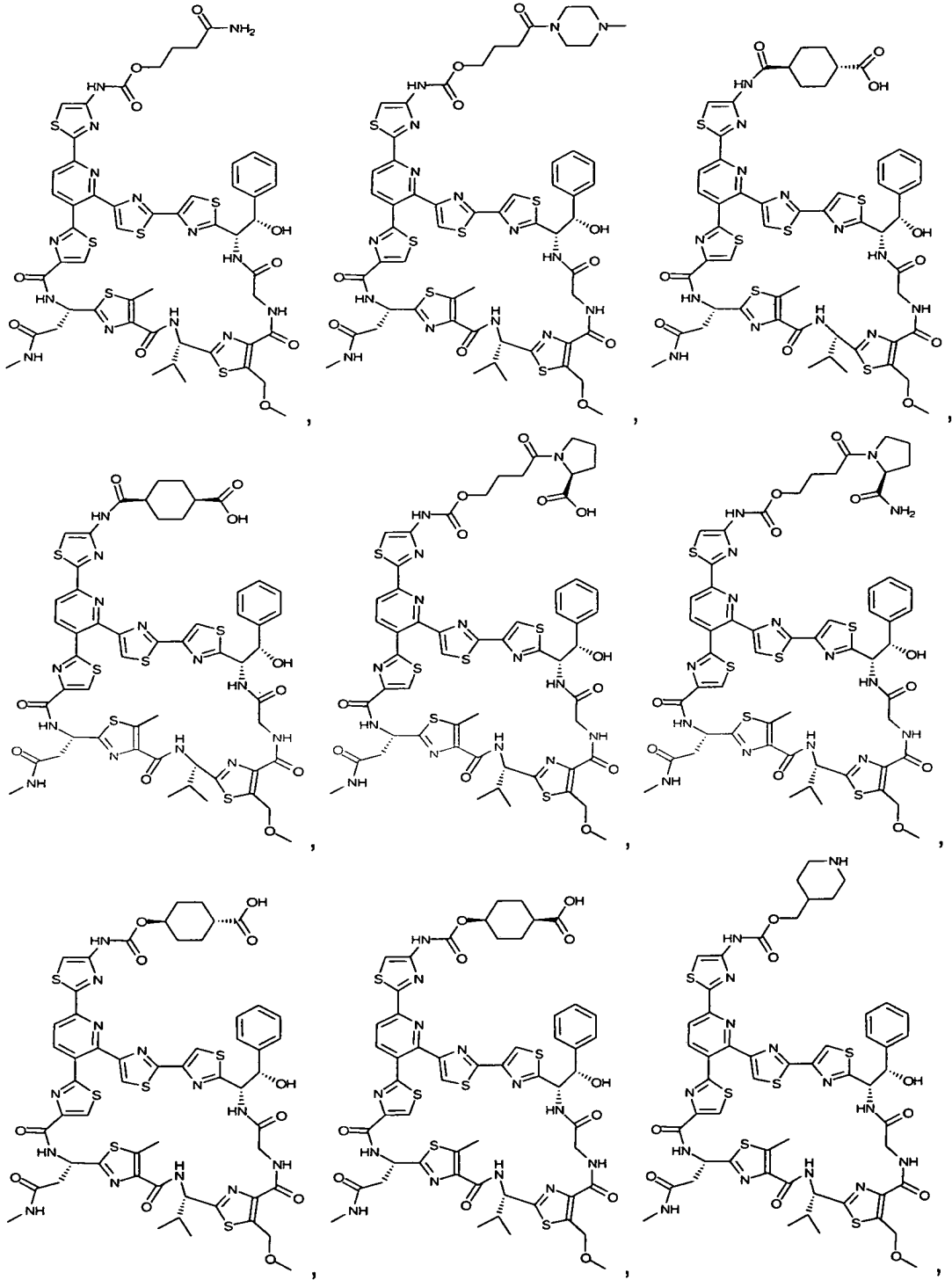


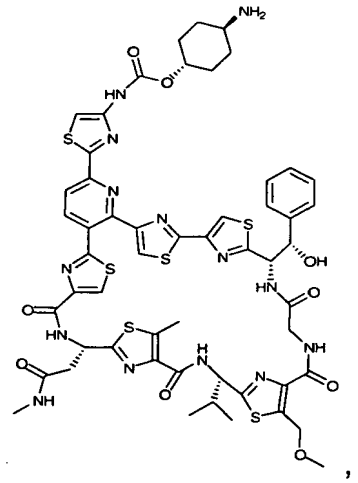
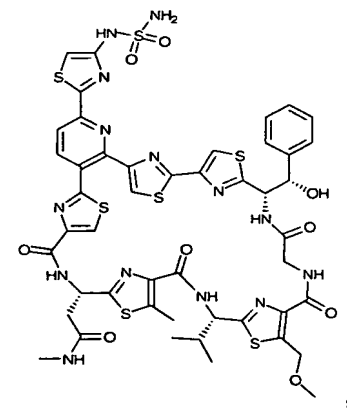
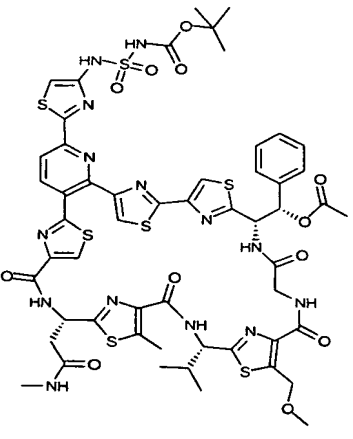
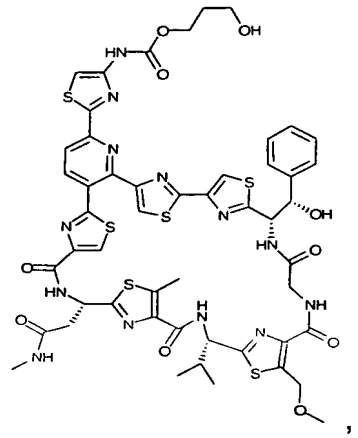
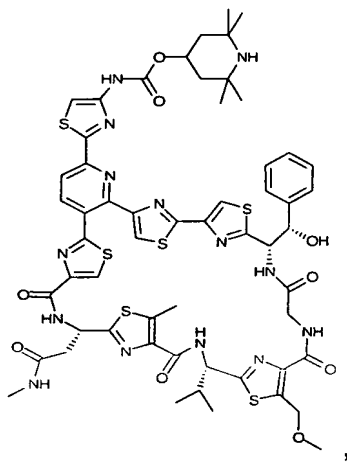
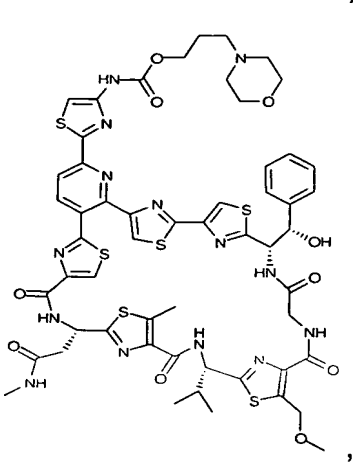
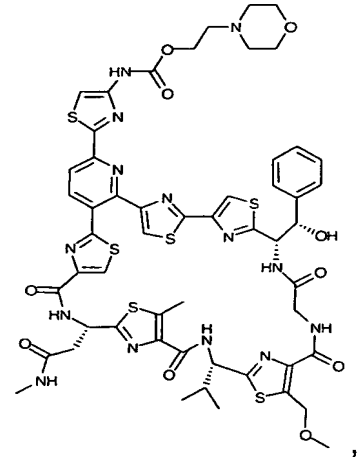
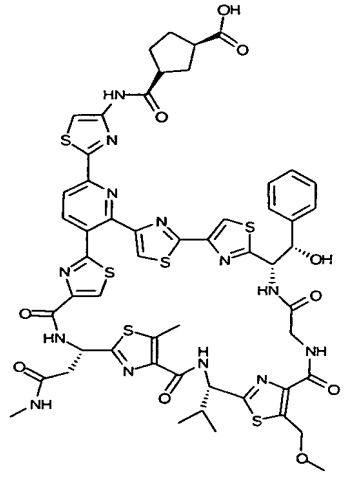
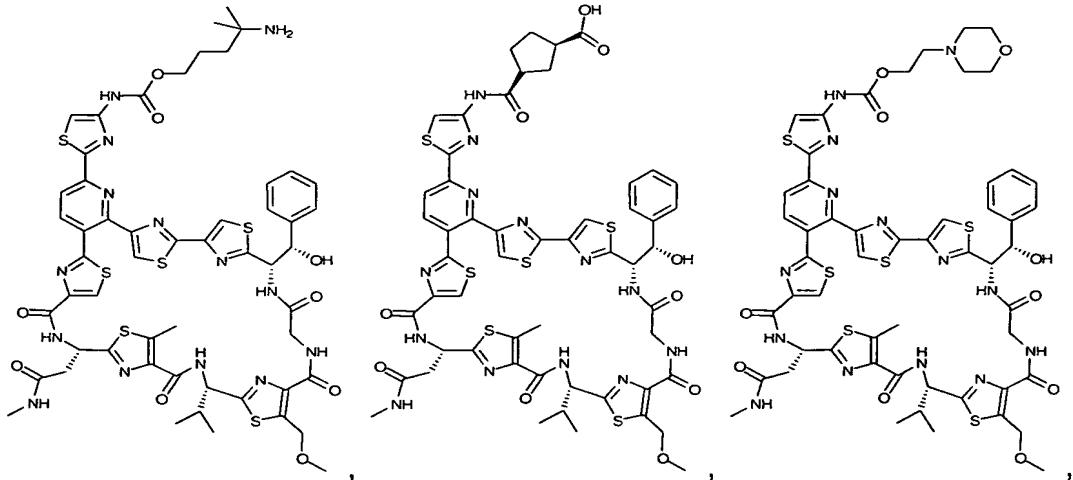


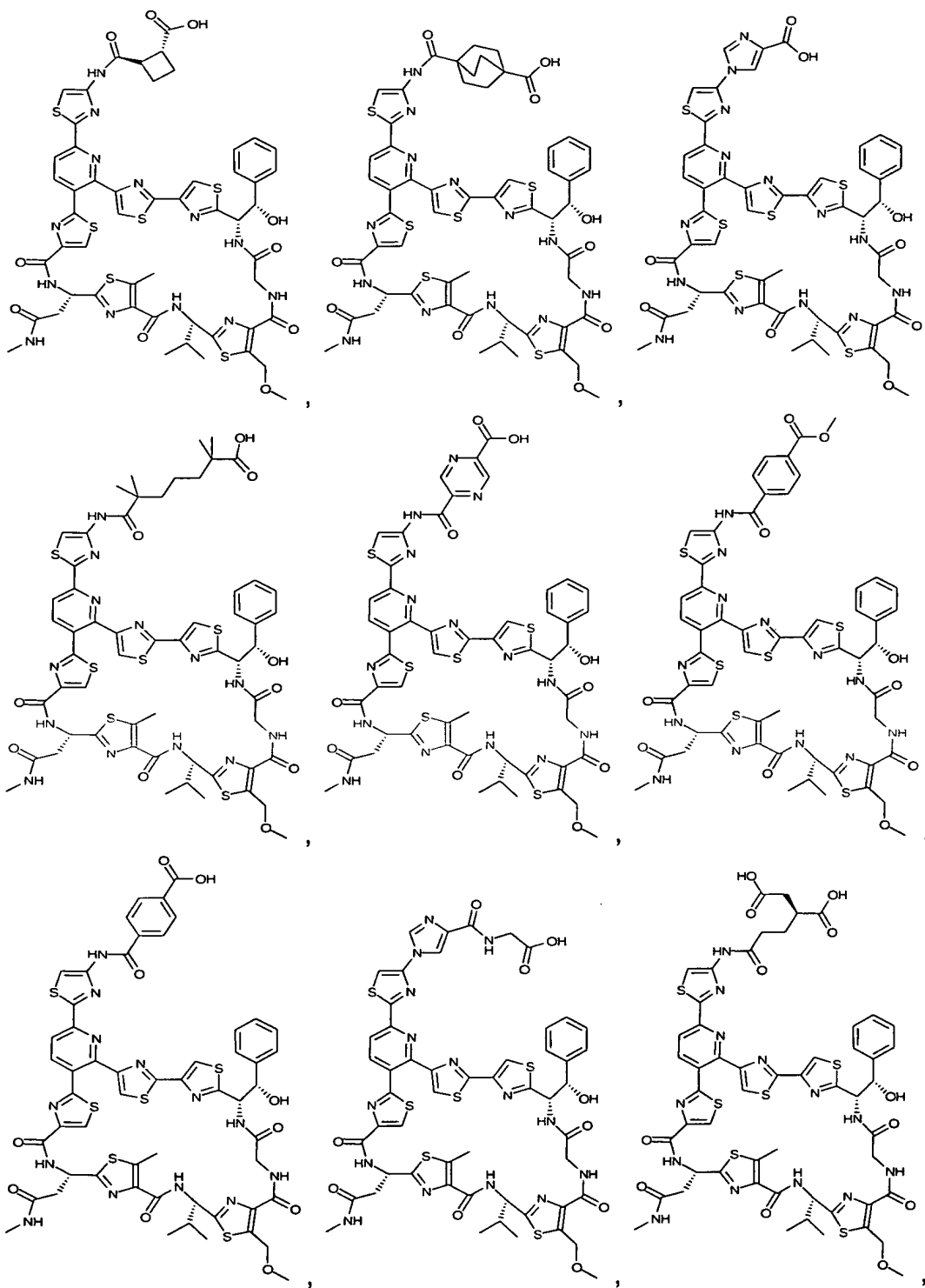


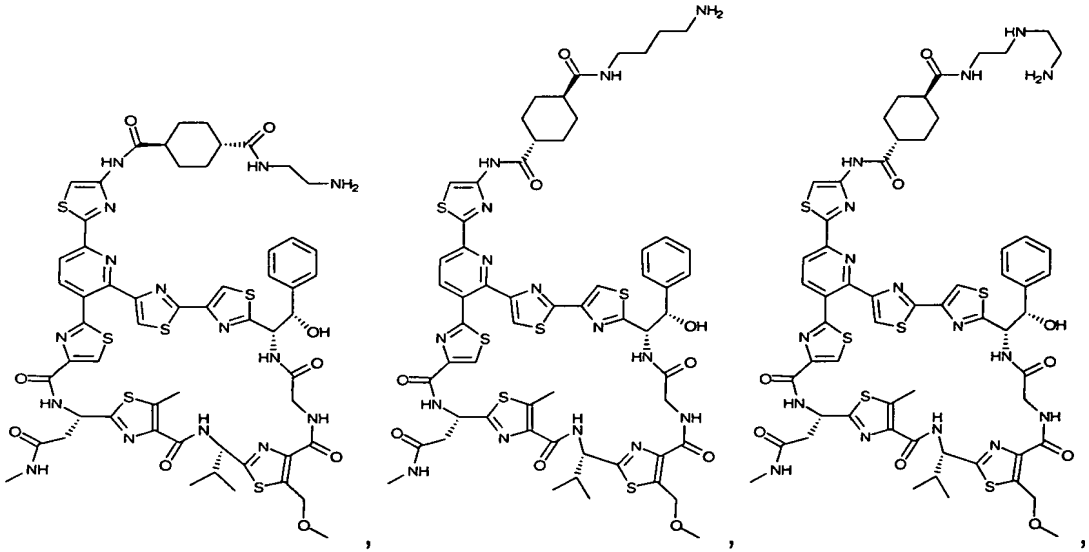
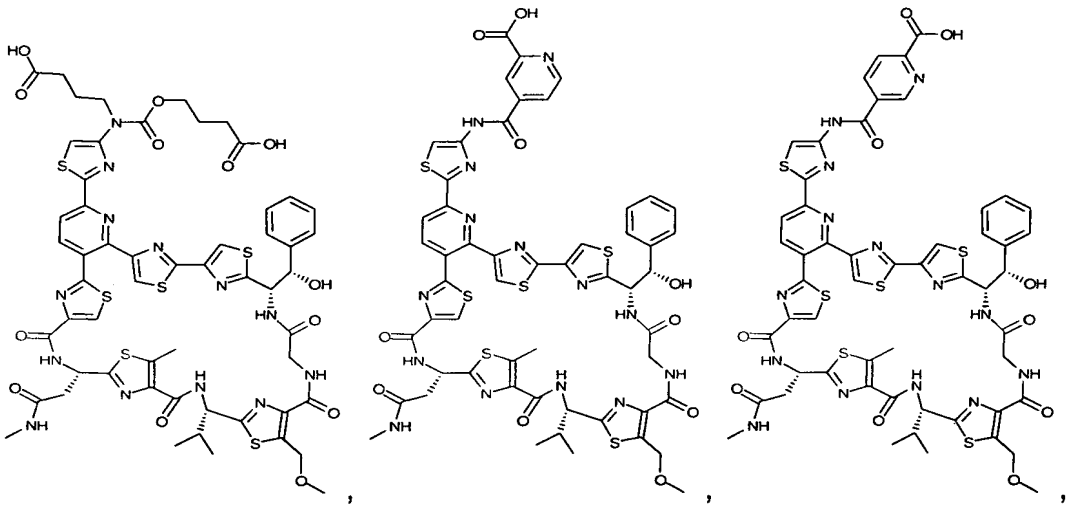
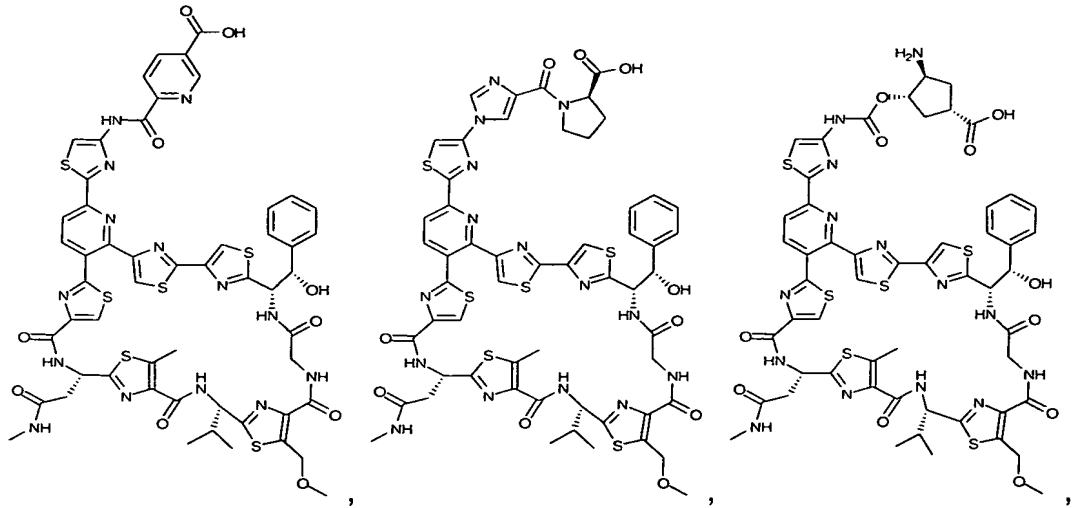


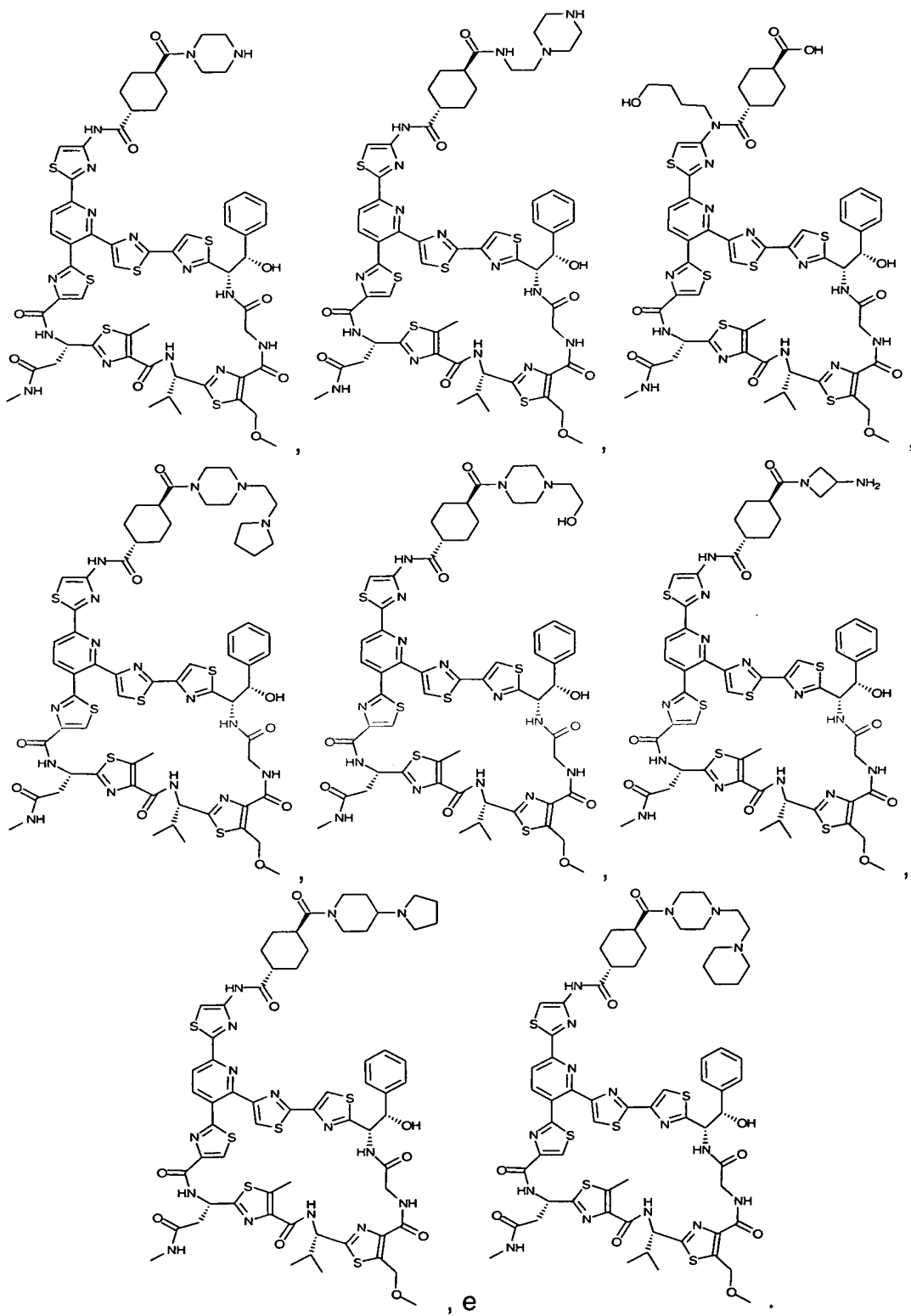












33. Método de tratar um infecção bacteriana compreendendo administrar a um indivíduo em necessidade deste uma quantidade farmacologicamente aceitável de um composto de qualquer uma dentre as reivindicadas.

ções 1-32, tal que a infecção bacteriana é tratada.

34. Método de tratar um estado associado a EF-Tu compreendendo administrar a um indivíduo em necessidade deste uma quantidade farmacologicamente aceitável de um composto de qualquer uma dentre as reivindicações 1-32, tal que o estado associado a EF-Tu é tratado.

35. Método de tratar, inibir ou prevenir a atividade de EF-Tu em um indivíduo em necessidade deste, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade farmacologicamente aceitável de um composto de qualquer uma dentre as reivindicações 1-32.

36. Método, de acordo com a reivindicação 35, em que uma infecção bacteriana é tratada em um indivíduo em necessidade deste.

37. Método de tratar, inibir ou prevenir a atividade de bactérias em um indivíduo em necessidade deste, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade farmacologicamente aceitável de um composto de qualquer uma dentre as reivindicações 1-32, em que o composto interage com qualquer alvo no ciclo de vida das bactérias.

38. Método, de acordo com a reivindicação 37, em que o alvo é EF-Tu.

39. Método de tratar uma infecção bacteriana em um indivíduo, compreendendo administrar a um indivíduo em necessidade deste uma quantidade farmacologicamente aceitável de um composto de qualquer uma dentre as reivindicações 1-32, e um veículo farmacologicamente aceitável, tal que a infecção bacteriana é tratada.

40. Método de tratar uma infecção bacteriana compreendendo administrar a um indivíduo em necessidade deste uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de qualquer uma dentre as reivindicações 1-32, em combinação com uma quantidade farmacologicamente eficaz de um agente terapêutico adicional, tal que a infecção bacteriana é tratada.

41. Método, de acordo com a reivindicação 40, em que o composto de qualquer uma dentre as reivindicações 1-32 e o outro agente farmacêutico são administrados como parte da mesma composição farmacêutica.

42. Método, de acordo com a reivindicação 40, em que o composto de qualquer uma dentre as reivindicações 1-32 e o outro agente terapêutico são administrados como composições farmacêuticas separadas, e o composto é administrado antes de, ao mesmo tempo que, ou seguindo administração do outro agente.

5

43. Tratamento de infecção bacteriana empacotado, compreendendo um composto de qualquer uma dentre as reivindicações 1-32, empacotado com instruções para utilizar uma quantidade eficaz do composto para tratar uma infecção bacteriana.

10

44. Método de tratar acne em indivíduo em necessidade deste compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade farmacêuticamente aceitável de um composto de qualquer uma dentre as reivindicações 1-32.

45. Composição farmacêutica compreendendo um composto de qualquer uma dentre as reivindicações 1-32, e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável ou diluente.

15

**RESUMO**

Patente de Invenção: "AMINOTIAZÓIS E SEUS USOS".

O presente pedido descreve compostos orgânicos que são úteis para o tratamento, prevenção e/ou melhora de doenças.