



PI01112228
PI01112228

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA E COMÉRCIO EXTERIOR
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0111222-8

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0111222-8

(22) Data do Depósito: 01/05/2001

(43) Data da Publicação do Pedido: 27/12/2001

(51) Classificação Internacional: C07K 9/00

(30) Prioridade Unionista: 22/06/2000 US 60/213.410

(54) Título: DERIVADOS FOSFONADOS DE GLICOPEPTÍDEO.

(73) Titular: THERAVANCE, INC., Sociedade Norte Americana. Endereço: 901 Gateway Boulevard South San Francisco 94080 CA, Estados Unidos da América (US).

(72) Inventor: MICHAEL R. LEADBEETTER; MARTIN S. LINSELL

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 17/03/2015, observadas as condições legais.

Expedida em: 17 de Março de 2015.

Assinado digitalmente por:

Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patentes



DERIVADOS FOSFONADOS DE GLICOPEPTÍDEO

Prioridade Da Invenção

[001] Essa aplicação reivindica prioridade para Aplicação Provisória U.S. no. 60/213.410, registrada em 22 de junho de 2000, que está aqui incorporada em sua totalidade por referência.

Fundamento Da Invenção

Campo da Invenção

[002] Essa invenção é direcionada a novos derivados fosfonados de antibióticos glicopeptídicos e compostos relacionados. Essa invenção também é direcionada a composições farmacêuticas que contêm tais derivados fosfonados de glicopeptídeos, a métodos de uso de tais derivados fosfonados de glicopeptídeos como agentes antibacterianos, e a processos e intermediários úteis para a preparação de tais derivados fosfonados de glicopeptídeos.

Fundamento

[003] Glicopeptídeos (por exemplo, dalbaheptídeos) são uma classe bem conhecida de antibióticos produzida por vários microorganismos (veja, *Glycopeptide Antibiotics*, editado por R. Nagarajan, Marcel Dekker, Inc. New York (1994)). Esses compostos peptídicos de multi anéis complexos são agentes antibacterianos muito eficazes contra a maioria das bactérias gram-positivas. Embora agentes antibacterianos potentes, os antibióticos glicopeptídicos não são usados no tratamento de doenças bacterianas tão freqüentemente quanto outras classes de antibióticos, tais como as penicilinas semi-sintéticas, cefalosporinas e lincomicinas, devido a preocupações em relação à

toxicidade.

[004] Em anos recentes, no entanto, a resistência bacteriana a vários dos antibióticos comumente usados tem desenvolvido (veja, J. E. Geraci e cols., *Mayo Clin. Proc.* 1983, 58, 88-91; e M. Foldes, *J. Antimicrob. Chemother.* 1983, 11, 21-26). Já que os antibióticos glicopeptídicos são freqüentemente eficazes contra essas cepas resistentes de bactérias, glicopeptídeos tais como a vancomicina têm se tornado as drogas de último recurso para tratamento de infecções causadas por esses organismos. Recentemente, no entanto, a resistência a vancomicina tem aparecido em vários microorganismos, tais como enterococos resistentes à vancomicina (VRE), levando a crescentes preocupações sobre a capacidade de se tratar infecções bacterianas de forma eficaz no futuro (veja, Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, *Infection Control Hospital Epidemiology*, 1995, 17, 364-369; A. P. Johnson e cols., *Clinical Microbiology Rev.*, 1990, 3, 280-291; G. M. Eliopoulos, *European J. Clinical Microbiol., Infection Disease*, 1993, 12, 409-412; and P. Courvalin, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1990, 34, 2291-2296).

[005] Inúmeros derivados de vancomicina e outros glicopeptídeos são conhecidos na técnica. Por exemplo, veja a Patente U. S. Nos. 4.639.433; 4.643.987; 4.497.802; 4.698.327; 5.591.714; 5.840.684; e 5.843.889. Outros derivados são ver revelados em EP 0 802 199; EP 0 801 075; EP 0 667 353; WO 97/28812; WO 97/38702; WO 98/52589; WO 98/52592; e em *J. Amer. Chem. Soc.*, 1996, 118, 13107-13108; *J. Amer. Chem. Soc.*, 1997, 119, 12041-12047; e *J. Amer. Chem. Soc.*, 1994, 116, 4573-4590.

[006] A despeito das referências das revelações acima, existe uma necessidade atualmente por novos derivados glicopeptídicos tendo atividade antibacteriana eficaz e um perfil melhorado de segurança para mamíferos. Em particular, existe uma necessidade por derivados glicopeptídicos que sejam eficazes contra um amplo espectro de microorganismos patogênicos, incluindo microorganismos resistentes a vancomicina, e que têm acumulação tecidual e/ou nefrotoxicidade reduzidas.

Sumário Da Invenção

[007] A presente invenção fornece novos derivados fosfonados de glicopeptídeos tendo atividade antibacteriana altamente eficaz e um perfil melhorado de segurança para mamíferos. Mais especificamente, os derivados fosfonados de glicopeptídeos da invenção exibem, de forma inesperada, acumulação tecidual e/ou nefrotoxicidade reduzidas quando administrados a um mamífero.

[008] Conseqüentemente, essa invenção fornece compostos glicopeptídicos substituídos com um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) substituintes que compreendem um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) grupos fosfono ($-\text{PO}_3\text{H}_2$); ou um sal, estereoisômero, ou pró-droga farmacologicamente aceitáveis desse. Preferivelmente, o composto glicopeptídico é substituído por um ou mais substituintes que compreendem um ou dois grupos fosfono. Mais preferivelmente, o composto glicopeptídico é substituído por um substituinte que compreende um ou dois grupos fosfono, preferivelmente, um grupo fosfono. Opcionalmente, os compostos glicopeptídicos dessa invenção podem ser também substituídos por outros substituintes que não compreendam grupos fosfono, desde que

pelo menos um substituinte compreenda um ou mais grupos fosfono.

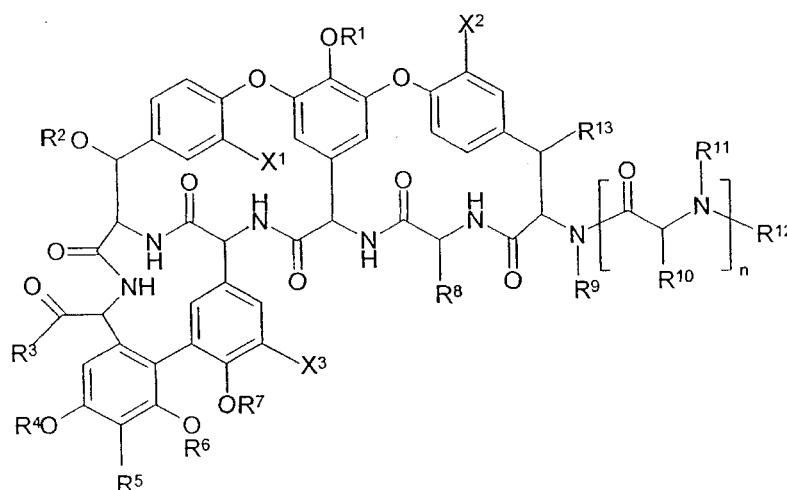
[009] Conseqüentemente, em uma modalidade de preferência, essa invenção fornece um composto glicopeptídico substituído no terminal-C com um substituinte que compreende um ou dois grupos fosfono ($-PO_3H_2$); ou um sal, estereoisômero, ou pró-droga farmaceuticamente aceitáveis desse. Preferivelmente, o substituinte contendo fosfono é unido ao grupo carbonil no terminal-C através de uma ligação de amida, uma ligação de éster, ou uma ligação de tioéster; mais preferivelmente, através de uma ligação de amida. Preferivelmente, o substituinte contendo fosfono compreende um grupo fosfono. Substituintes contendo fosfono de particular preferência no terminal-C incluem fosfonometilamino, 3-fosfonopropilamino e 2-hidroxi-2-fosfonoetilamino.

[010] Em uma outra modalidade de preferência, essa invenção fornece um composto glicopeptídico substituído no terminal-R (no anel de resorcinol) com um substituinte que compreende um ou dois grupos fosfono ($-PO_3H_2$); ou um sal, estereoisômero, ou pró-droga farmaceuticamente aceitáveis desse. Preferivelmente, o substituinte contendo fosfono é unido ao terminal-R (quer dizer, o anel de resorcinol) através do átomo de nitrogênio de um grupo aminometil unido ao terminal-R. Preferivelmente, o substituinte contendo fosfono compreende um grupo fosfono. Substituintes contendo fosfono de particular preferência no terminal-R incluem N-(fosfonometil)aminometil, N-(2-hidroxi-2-fosfonoetil)-aminometil; N-carboximetil-N-(fosfonometil)aminometil; N,N-bis(fosfonometil)aminometil; e N-(3-(fosfonopropil)-

aminometil.

[011] Ainda em uma outra modalidade de preferência, essa invenção fornece um composto glicopeptídico substituído no terminal-C e no terminal-R com um substituinte que compreende um ou dois grupos fosfona ($-\text{PO}_3\text{H}_2$); ou um sal, estereoisômero, ou pró-droga farmaceuticamente aceitáveis desse. Preferivelmente, os substituintes contendo fosfona, cada um compreende um grupo fosfona.

[012] Um composto de preferência da invenção é um glicopeptídeo de fórmula I:



onde

R^1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, heteroaril, heterocíclico e $-\text{R}^a-\text{Y}-\text{R}^b-(\text{Z})_x$; ou R^1 é um grupo sacarídeo opcionalmente substituído com $-\text{R}^a-\text{Y}-\text{R}^b-(\text{Z})_x$, R^f , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$, ou $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^a-\text{Y}-\text{R}^b-(\text{Z})_x$;

R^2 é hidrogênio ou um grupo sacarídeo opcionalmente substituído com $-\text{R}^a-\text{Y}-\text{R}^b-(\text{Z})_x$, R^f , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$, ou $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^a-\text{Y}-\text{R}^b-(\text{Z})_x$;

R^3 é $-OR^c$, $-NR^cR^c$, $-O-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, $-NR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, $-NR^cR^e$, ou $-O-R^e$; ou R^3 é um substituinte ligado a nitrogênio, ligado a oxigênio ou ligado a enxofre que compreende um ou mais grupos fosfono.

R^4 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, $-C(O)R^d$ e um grupo sacarídeo opcionalmente substituído com $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, R^f , $-C(O)R^f$, ou $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$; ou R^4 e R^5 podem ser unidos, junto com os átomos aos quais eles são unidos, formam um anel heterocíclico opcionalmente por $-NR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$;

R^5 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, $-CH(R^c)-NR^cR^c$, $-CH(R^c)-NR^cR^e$, $-CH(R^c)-NR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, $-CH(R^c)-R^x$, $-CH(R^c)-NR^c-R^a-C(=O)-R^x$, e um substituinte que compreende um ou mais grupos fosfono;

R^6 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, $-C(O)R^d$ e um grupo sacarídeo opcionalmente substituído com $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, R^f , $-C(O)R^f$, ou $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$; ou R^5 e R^6 podem ser unidos, junto com os átomos aos quais eles são unidos, formam uma anel heterocíclico opcionalmente substituído com $-NR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$;

R^7 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, e $-C(O)R^d$;

R^8 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil

substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, heteroaril e heterocíclico;

R^9 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, heteroaril e heterocíclico;

R^{10} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, heteroaril e heterocíclico; ou R^8 e R^{10} são unidos para formar $-Ar^1-O-Ar^2-$, onde Ar^1 e Ar^2 são independentemente arileno ou heteroarileno;

R^{11} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, heteroaril e heterocíclico ou R^{10} e R^{11} são unidos junto com os átomos de carbono e nitrogênio aos quais eles são unidos para formar um anel heterocíclico;

R^{12} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, heteroaril e heterocíclico, $-C(O)R^d$, $-C(NH)R^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)OR^d$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, e $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, ou R^{11} e R^{12} são unidos, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são unidos, para formar um anel heterocíclico;

R^{13} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio ou $-OR^{14}$;

R^{14} é selecionado de hidrogênio, $-C(O)R^d$ e um grupo sacarídeo;

cada R^a é independentemente selecionado do grupo que consiste em alquilenos, alquilenos substituídos, alquênilos, alquênilos substituídos, alquínilos e alquínilos substituídos;

cada R^b é independentemente selecionado do grupo que consiste em uma ligação covalente, alquilenos, alquilenos substituídos, alquênilos, alquênilos substituídos, alquínilos e alquínilos substituídos, desde que R^b não seja uma ligação covalente quando Z é hidrogênio;

cada R^c é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquênil, alquênil substituído, alquínil, alquínil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquênil, cicloalquênil substituído, aril, heteroaril, heterocíclico e $-C(O)R^d$;

cada R^d é independentemente selecionado do grupo que consiste em alquil, alquil substituído, alquênil, alquênil substituído, alquínil, alquínil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquênil, cicloalquênil substituído, aril, heteroaril e heterocíclico;

R^e é um grupo sacarídeo;

cada R^f é independentemente alquil, alquil substituído, alquênil, alquênil substituído, alquínil, alquínil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquênil, cicloalquênil substituído, aril, heteroaril, ou heterocíclico;

R^x é um amino sacarídeo N-ligado ou um heterociclo N-ligado;

X^1 , X^2 e X^3 são selecionados independentemente de hidrogênio ou cloro;

cada Y é independentemente selecionado do grupo que consiste em oxigênio, enxofre, $-S-S-$, $-NR^c-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-NR^cC(O)-$, $-OSO_2-$, $-OC(O)-$, $-NR^cSO_2-$, $-C(O)NR^c-$, $-C(O)O-$, $-SO_2NR^c-$, $-SO_2O-$, $-P(O)(OR^c)O-$, $-P(O)(OR^c)NR^c-$, $-OP(O)(OR^c)O-$, $-OP(O)(OR^c)NR^c-$, $-OC(O)O-$, $-NR^cC(O)O-$, $-NR^cC(O)NR^c-$, $-OC(O)NR^c-$, $-C(=O)-$, e $-NR^cSO_2NR^c-$;

cada Z é independentemente selecionado de hidrogênio, aril, cicloalquil, cicloalquenil, heteroaril e heterocíclico;

n é 0, 1 ou 2 ; e

x é 1 ou 2 ;

ou um sal, estereoisômero, ou pró-droga farmaceuticamente aceitável desse;

desde que pelo menos um de R^3 e R^5 seja um substituinte que compreende um ou mais grupos fosfono.

[013] Um composto de preferência da invenção é um composto de fórmula I onde: R^1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, heteroaril, heterocíclico e $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$; ou R^1 é um grupo sacarídeo opcionalmente substituído com $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, R^f , $-C(O)R^f$, ou $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$; R^2 é hidrogênio ou um grupo sacarídeo opcionalmente substituído com $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, R^f , $-C(O)R^f$, ou $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$; R^3 é $-OR^c$, $-NR^cR^c$, $-O-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, $-NR^c-$

$R^a-Y-R^b-(Z)_x$, $-NR^cR^e$, ou $-O-R^e$; ou R^3 é um substituinte ligado a nitrogênio, ligado a oxigênio ou ligado a enxofre que compreende um ou mais grupos fosfono; R^4 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, $-C(O)R^d$ e um grupo sacarídeo opcionalmente substituído com $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, R^f , $-C(O)R^f$, ou $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$; R^5 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, $-CH(R^c)-NR^cR^c$, $-CH(R^c)-NR^cR^e$, $-CH(R^c)-NR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, $-CH(R^c)-R^x$, $-CH(R^c)-NR^c-R^a-C(=O)-R^x$, e um substituinte que compreende um ou mais grupos fosfono; R^6 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, $-C(O)R^d$ e um grupo sacarídeo opcionalmente substituído com $-NR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, ou R^5 e R^6 podem ser unidos, junto com os átomos aos quais eles são unidos, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído com $-NR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$; R^7 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, e $-C(O)R^d$; R^8 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, heteroaril e heterocíclico; R^9 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, heteroaril

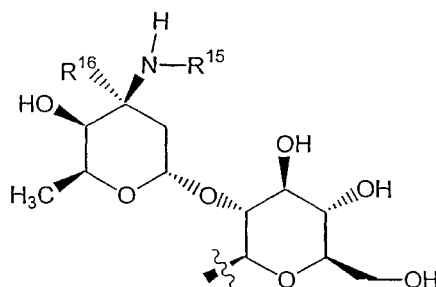
e heterocíclico; R^{10} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, heteroaril e heterocíclico; ou R^8 e R^{10} são unidos para formar $-Ar^1-O-Ar^2-$, onde Ar^1 e Ar^2 são independentemente arileno ou heteroarileno; R^{11} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, heteroaril e heterocíclico ou R^{10} e R^{11} são unidos junto com os átomos de carbono e nitrogênio aos quais eles são unidos para formar um anel heterocíclico; R^{12} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, heteroaril e heterocíclico, $-C(O)R^d$, $-C(NH)R^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)OR^d$, $-C(NH)NR^cR^c$ e $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, ou R^{11} e R^{12} são unidos, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são unidos, para formar um anel heterocíclico; R^{13} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio ou $-OR^{14}$; R^{14} é selecionado de hidrogênio, $-C(O)R^d$ e um grupo sacarídeo; cada R^a é independentemente selecionado do grupo que consiste em alquileno, alquileno substituído, alquenileno, alquenileno substituído, alquinileno e alquinileno substituído; cada R^b é independentemente selecionado do grupo que consiste em uma ligação covalente, alquileno, alquileno substituído, alquenileno,

alquenileno substituído, alquinileno e alquinileno substituído, desde que R^b não seja uma ligação covalente quando Z é hidrogênio; cada R^c é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, heteroaril, heterocíclico e $-C(O)R^d$; cada R^d é independentemente selecionado do grupo que consiste em alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, heteroaril e heterocíclico; R^e é um grupo sacarídeo; cada R^f é independentemente alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, heteroaril, ou heterocíclico; R^x é um amino sacarídeo N-ligado ou um heterociclo N-ligado; X^1 , X^2 e X^3 são selecionados independentemente de hidrogênio ou cloro; cada Y é independentemente selecionado do grupo que consiste em oxigênio, enxofre, $-S-S-$, $-NR^c-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-NR^cC(O)-$, $-OSO_2-$, $-OC(O)-$, $-NR^cSO_2-$, $-C(O)NR^c-$, $-C(O)O-$, $-SO_2NR^c-$, $-SO_2O-$, $-P(O)(OR^c)O-$, $-P(O)(OR^c)NR^c-$, $-OP(O)(OR^c)O-$, $-OP(O)(OR^c)NR^c-$, $-OC(O)O-$, $-NR^cC(O)O-$, $-NR^cC(O)NR^c-$, $-OC(O)NR^c-$, $-C(=O)-$, e $-NR^cSO_2NR^c-$; cada Z é independentemente selecionado de hidrogênio, aril, cicloalquil, cicloalquenil, heteroaril e heterocíclico; n é 0, 1 ou 2; e x é 1 ou 2; ou um sal, estereoisômero, ou pró-droga farmacêuticamente aceitável desse; desde que pelo

menos um de R^3 e R^5 seja um substituinte que compreende um ou mais grupos fosfono.

[014] Preferivelmente R^1 é um grupo sacarídeo opcionalmente substituído com $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, R^f , $-C(O)R^f$, ou $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)$. Mais preferivelmente, R^1 é um grupo sacarídeo substituído no nitrogênio sacarídeo com $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ (trans); $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-(\text{CH}_2)_6\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-(\text{CH}_2)_8\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-(\text{CH}_2)_8\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-CH}_2\text{-4-(4-Cl-Ph)-Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-CH}_2\text{-4-[4-(CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{-]-Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-CH}_2\text{-4-(4-CF}_3\text{-Ph)-Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S-CH}_2\text{-4-(4-Cl-Ph)-Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S(O)-CH}_2\text{-4-(4-Cl-Ph)-Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S-CH}_2\text{-4-(4-Cl-Ph)-Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S(O)-CH}_2\text{-4-(4-Cl-Ph)-Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S-CH}_2\text{-4-[3,4-di-ClPhCH}_2\text{O-)-Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{-CH}_2\text{-4-[4-(4-Ph)-Ph]-Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{-CH}_2\text{-4-(4-Cl-Ph)-Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{-CH}_2\text{-4-(Ph-C=C-)-Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{-4-(4-Cl-Ph)-Ph}$; ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{-4-(naft-2-il)-Ph}$. Preferivelmente R^1 é também um grupo amino sacarídeo substituído no nitrogênio sacarídeo com um grupo 4-(4-clorofenil)benzil ou com um 4-(4-clorobenziloxi)-benzil.

[015] Em uma modalidade de preferência, R^1 é um grupo sacarídeo de fórmula:



onde R^{15} é $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, R^f , $-C(O)R^f$, ou $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$; e R^{16} é hidrogênio ou metil.

[016] Preferivelmente, R^{15} é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHSO}_2-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHSO}_2-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ (trans); $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_6\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_8\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_8\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-4-(4-\text{Cl}-\text{Ph})-\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-4-[4-(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-]-\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-4-(4-\text{CF}_3-\text{Ph})-\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-4-(4-\text{Cl}-\text{Ph})-\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_2-4-(4-\text{Cl}-\text{Ph})-\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-4-(4-\text{Cl}-\text{Ph})-\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_2-4-(4-\text{Cl}-\text{Ph})-\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-4-[3,4-\text{di-ClPhCH}_2\text{O-}]-\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHSO}_2-\text{CH}_2-4-[4-(4-\text{Ph})-\text{Ph}]-\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHSO}_2-\text{CH}_2-4-(4-\text{Cl}-\text{Ph})-\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHSO}_2-\text{CH}_2-4-(\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C-})-\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHSO}_2-4-(4-\text{Cl}-\text{Ph})-\text{Ph}$; ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHSO}_2-4-(\text{naft-2-il})-\text{Ph}$. Preferivelmente R^{15} pode ser também um grupo 4-(4-clorofenil) benzil ou um grupo 4-(4-clorobenziloxi)benzil.

[017] Preferivelmente, R^2 é hidrogênio.

[018] Preferivelmente, R^3 é $-\text{OR}^c$, $-\text{NR}^c\text{R}^c$; ou um substituinte ligado a nitrogênio, ligado a oxigênio, ou ligado a enxofre que compreende um ou mais grupos fosfono, ou um sal farmaceuticamente aceitável desse. Quando R^3 é um substituinte contendo fosfono, R^3 é preferivelmente um substituinte ligado a nitrogênio que compreende um grupo fosfono, ou um sal farmaceuticamente aceitável desse. Preferivelmente R^3 é um grupo de fórmula $-\text{O}-\text{R}^a-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ou $-\text{NR}^c-\text{R}^a-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$. Mais preferivelmente R^3 é um grupo de

fórmula $\text{-NH-R}^a\text{-P(O)(OH)}_2$, onde R^a é como definido nessa. Nessa fórmula, R^a é preferivelmente um grupo alquilenos. Substituintes de R^3 de preferência incluem grupos fosfonometilamino, 3-fosfonopropilamino e 2-hidroxi-2-fosfonoetilamino e semelhantes.

[019] Preferivelmente, quando R^3 não é um substituinte contendo fosfono, R^3 é -OH ; $\text{-NH-(CH}_2)_3\text{-N(CH}_3)_2$; N-(D-glicosamina) ; $\text{-NHCH(CO}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$; $\text{-NH(CH}_2)_3\text{-}$ (morfolin-4-il); $\text{-NH(CH}_2)_3\text{-NH(CH}_2)_2\text{CH}_3$; $\text{-NH(CH}_2\text{-piperidin-1-il)}$ $\text{-NH(CH}_2)_4\text{NHC(N)NH}_2$; $\text{-NH(CH}_2)_2\text{-N}^+(\text{CH}_3)_3$; $\text{-NHCH(COOH)(CH}_2)_3\text{NHC(N)NH}_2$; $\text{-NH-[CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-]}_3\text{-H}$; $\text{-N[(CH}_2)_3\text{N(CH}_3)_2]_2$; $\text{-NH(CH}_2)_3\text{-imidazol-1-il}$; $\text{-NHCH}_2\text{-4-piridil}$; $\text{-NH(CH}_2)_3\text{CH}_3$; $\text{-NH(CH}_2)_2\text{OH}$; $\text{-NH(CH}_2)_5\text{OH}$; $\text{-NH(CH}_2)_2\text{OCH}_3$; $\text{-NHCH}_2\text{-tetrahydrofuran-2-il}$; $\text{-N[(CH}_2)_2\text{OH}]_2$; $\text{-NH(CH}_2)_2\text{N[(CH}_2)_2\text{OH}]_2$; $\text{-NHCH}_2\text{COOH}$; $\text{-NHCH(COOH)CH}_2\text{OH}$; $\text{-NH(CH}_2)_2\text{COOH}$; N-(glucamina) ; $\text{-NH(CH}_2)_2\text{COOH}$; $\text{-NH(CH}_2)_3\text{SO}_3\text{H}$; $\text{-NHCH(COOH)(CH}_2)_2\text{NH}_2$; $\text{-NHCH(COOH)(CH}_2)_3\text{NH}_2$; $\text{-NHCH(COOH)CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3\text{-N}^+(\text{CH}_3)_3$; $\text{-NHCH(COOH)CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{C(O)-N(CH}_3)_2$; $\text{-NHCH(COOH)CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3\text{-morfolin-4-il}$; $\text{-NHCH(COOH)CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OC(O)C(CH}_3)_3$; $\text{-NHCH(CH}_2\text{COOH)CO}_2(\text{CH}_2)_3\text{-N}^+(\text{CH}_3)_3$; $\text{-NHCH(CH}_2\text{COOH)CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{C(O)N(CH}_3)_2$; $\text{-NHCH(CH}_2\text{COOH)CO}_2(\text{CH}_2)_3\text{-morfolin-4-il}$; $\text{-NHCH(CH}_2\text{COOH)CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OC(O)C(CH}_3)_3$; $\text{-NHCH(COOH)CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$; $\text{-NHCH(CH}_2\text{COOH)CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N(CH}_3)_2$; $\text{-NHCH(COOH)CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C(O)N(CH}_3)_2$; $\text{-NHCH(CH}_2\text{COOH)CO}_2\text{CH}_2\text{C(O)N(CH}_3)_2$; $\text{-NHCH(CH}_2\text{COOH)CO}_2\text{CH}_3$; $\text{-NH(CH}_2)_3\text{N(CH}_3)_2$; $\text{-NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$; $\text{-NHCH[CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C(O)N(CH}_3)_2]\text{CO}_2\text{CH}_2\text{-C(O)-N(CH}_3)_2$; $\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$; $\text{-N-(metil-3-amino-3-desoxiaminopiranosida)}$; $\text{-N-(metil-3-amino-2,3,6-tridesoxihexopiranosida)}$; $\text{-N-(2-amino-2-desoxi-6 (di-hidrogênio-fosfato)glicopiranosida)}$; $\text{ácido -N-(2-amino-2-desoxiglucônico)}$; $\text{-NH(CH}_2)_4\text{COOH}$; $\text{-N-(N-CH}_3\text{-D-glucamina)}$; $\text{-NH(CH}_2)_6\text{COOH}$; -O(D-glucose) ; $\text{-NH(CH}_2)_3\text{OC(O)CH(NH}_2)\text{CH}_3$; -NH

$(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{C}(\text{O})-2\text{-HOOC-pirrolidin-1-il})\text{NHCH}(\text{COOH})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$
 (isômero S,S); $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$; $-\text{NH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

[020] Preferivelmente, R^4 , R^6 e R^7 são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio ou $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$. Mais preferivelmente, R^4 , R^6 e R^7 são cada um hidrogênio.

[021] Preferivelmente, R^5 é hidrogênio, $-\text{CH}_2-\text{NHR}^c$, $-\text{CH}_2-\text{NR}^c\text{R}^e$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{R}^a-\text{Y}-\text{R}^b(\text{Z})_x$, ou um substituinte que compreende um ou dois grupos fosfona. Quando R^5 é um substituinte que compreende um grupo fosfona, R^5 é preferivelmente um grupo de fórmula $-\text{CH}(\text{R}^{21})-\text{N}(\text{R}^c)-\text{R}^a-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, onde R^{21} é hidrogênio ou R^d , preferivelmente hidrogênio, e R^a , R^c , e R^d , são como acima definido. Mais preferivelmente, quando R^5 é um substituinte contendo fosfona, R^5 é preferivelmente um grupo de fórmula $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{R}^a-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, onde R^a é como definido nessa. Nessa fórmula, R^a é preferivelmente um grupo alquilenos; mais preferivelmente, um grupo alquilenos contendo de 2 a cerca de 6 átomos de carbono.

[022] Substituintes de R^5 de particular preferência incluem $\text{N}-(\text{fosfonometil})-\text{aminometil}$; $\text{N}-(2\text{-hidroxi-2-fosfonoetil})-\text{aminometil}$; $\text{N-carboximetil-N}-(2\text{-fosfonoetil})\text{aminometil}$; $\text{N,N-bis}(\text{fosfonometil})-\text{aminometil}$; e $\text{N}-(3\text{-fosfonopropil})-\text{aminometil}$; e semelhantes.

[023] Preferivelmente, quando R^5 não é um substituinte contendo fosfona, R^5 é hidrogênio, $-\text{CH}_2-\text{NHR}^c$, $-\text{CH}_2-\text{NR}^c\text{R}^e$ ou $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{R}^a-\text{Y}-\text{R}^b(\text{Z})_x$. R^5 pode também ser preferivelmente hidrogênio; $-\text{CH}_2-\text{N}-(\text{N-CH}_3\text{-D-glucamina})$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$; $-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{COOH}$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$; $-\text{CH}_2-(\text{morfolin-4-il})$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-$

$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{CH}_2-\text{N}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}]_2$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{CH}_2-\text{N}[(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2]_2$; $-\text{CH}_2\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-(\text{imidazol-1-il})$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-(\text{morfolin-4-il})$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$; $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{ácido 2-amino-2-desoxiglucônico})$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COOH}$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHSO}_2-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHSO}_2-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHSO}_2-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHSO}_2-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{D-glicosamina})$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-(6\text{-oxo-[1,3]oxazinan-3-il})$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_6\text{Ph}$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_8\text{Ph}$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_{10}\text{Ph}$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-(4-(4-\text{CF}_3-\text{Ph})\text{Ph})$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$; ou $-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_5-\text{COOH}$.

[024] Preferivelmente, R^8 é $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, benzil, 4-hidroxifenil ou 3-cloro-4-hidroxifenil.

[025] Preferivelmente, R^9 é hidrogênio ou alquil.

[026] Preferivelmente, R^{10} é alquil ou alquil substituído. Mais preferivelmente, R^{10} é a cadeia lateral de um aminoácido de ocorrência natural, tal como isobutil.

[027] Preferivelmente, R^{11} é hidrogênio ou alquil.

[028] Preferivelmente, R^{12} é hidrogênio, alquil, alquil substituído ou $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$. R^{12} pode também ser preferivelmente hidrogênio; $-\text{CH}_2\text{COOH}$; $-\text{CH}_2-[\text{CH}(\text{OH})]_5\text{CH}_2\text{OH}$; $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$; $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2-(2\text{-piridil})$; $-\text{CH}_2-[\text{CH}(\text{OH})]_4\text{COOH}$; $-\text{CH}_2-(3\text{-carboxifenil})$; $(\text{R})-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{Ph}$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$; $E-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$; ou $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$.

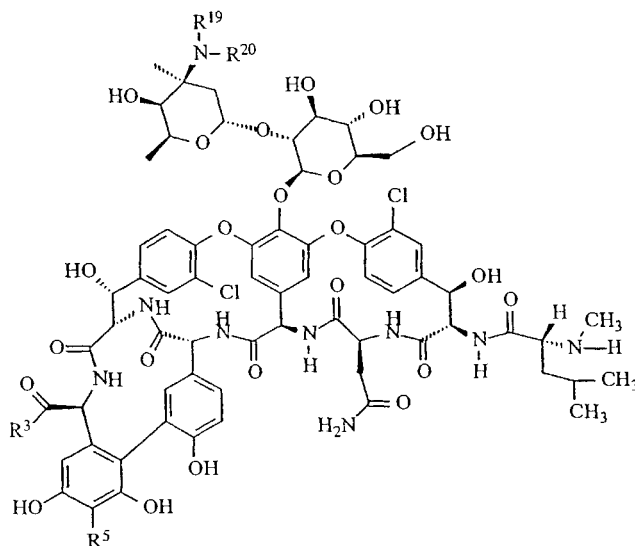
[029] Preferivelmente, X^1 e X^2 são cada um, cloro.

[030] Preferivelmente, X^3 é hidrogênio.

[031] Preferivelmente, cada Y é independentemente selecionado do grupo que consiste em oxigênio, enxofre, -S-S-, -NR^c-, -S(O)-, -SO₂-, -NR^cC(O)-, -OSO₂-, -OC(O)-, -NR^cSO₂-, -C(O)NR^c-, -C(O)O-, -SO₂NR^c-, -SO₂O-, -P(O)(OR^c)O-, -P(O)(OR^c)NR^c-, -OP(O)(OR^c)O-, -OP(O)(OR^c)NR^c-, -OC(O)O-, -NR^cC(O)O-, -NR^cC(O)NR^c-, -OC(O)NR^c-, e -NR^cSO₂NR^c-.

[032] Preferivelmente, n é 0 ou 1, e mais preferivelmente, n é 1.

[033] Um outro composto preferido da invenção é um glicopeptídeo de fórmula II:



onde:

(II)

R¹⁹ é hidrogênio;

R²⁰ é -R^a-Y-R^b-(Z)_x, R^f, -C(O)R^f, ou -C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x;

e

R^a, Y, R^b, Z, x, R^f, R³, e R⁵ possuem qualquer um dos valores ou valores de preferência descritos nessa;

ou um sal, estereoisômero ou pró-droga farmaceuticamente aceitáveis desse;

desde que pelo menos um de R³, e R⁵ seja um substituinte que compreende um ou mais grupos fosfona.

[034] Preferivelmente R²⁰ é -CH₂CH₂-NH-(CH₂)₉CH₃; -

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-NHSO}_2\text{-}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-NHSO}_2\text{-}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-S-}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-S-}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-S-}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S-}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S-}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S-}(\text{CH}_2)_3\text{-CH=CH-}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3(\text{trans})$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S-}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-S(O)-}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-S-}(\text{CH}_2)_6\text{Ph}$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-S-}(\text{CH}_2)_8\text{Ph}$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S-}(\text{CH}_2)_8\text{Ph}$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-4-(4-Cl-Ph)-Ph}$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-4-[4-(CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{-]-Ph}$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-4-(4-CF}_3\text{-Ph)-Ph}$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-4-(4-Cl-Ph)-Ph}$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-S(O)-CH}_2\text{-4-(4-Cl-Ph)-Ph}$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-4-(4-Cl-Ph)-Ph}$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S(O)-CH}_2\text{-4-(4-Cl-Ph)-Ph}$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-4-[3,4-di-ClPhCH}_2\text{O)-Ph}$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-NHSO}_2\text{-CH}_2\text{-4-[4-(4-Ph)-Ph]-Ph}$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NHSO}_2\text{-CH}_2\text{-4-(4-Cl-Ph)-Ph}$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NHSO}_2\text{-CH}_2\text{-4-(Ph-C}\equiv\text{C)-Ph}$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NHSO}_2\text{-4-(4-Cl-Ph)-Ph}$; ou $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NHSO}_2\text{-4-(naft-2-il)-Ph}$. Preferivelmente, R^{20} é também um grupo 4-(4-clorofenil)benzil ou um grupo 4-(4-clorobenziloxi)benzil.

[035] Em uma outra modalidade de preferência, a invenção fornece um composto de fórmula II, onde R^{19} é hidrogênio; R^{20} é $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$; R^3 é -OH ; e R^5 é um substituinte que compreende um grupo fosfono; ou um sal farmaceuticamente aceitável desse.

[036] Ainda em uma outra modalidade de preferência, a invenção fornece um composto de fórmula II, onde R^{19} é hidrogênio; R^{20} é $\text{-R}^a\text{-Y-R}^b\text{-(Z)}_x$, R^f , -C(O)R^f , ou $\text{-C(O)-R}^a\text{-Y-R}^b\text{-(Z)}_x$; R^3 é -OH ; e R^5 é $\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-P(O)(OH)}_2$; ou um sal farmaceuticamente aceitável desse.

[037] A invenção também fornece uma composição farmacêutica que compreende um transportador farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção. Em uma

modalidade de preferência, o transportador farmacêuticamente aceitável compreende uma solução de ciclodextrina aquosa. Preferivelmente, a ciclodextrina é hidroxipropil- β -ciclodextrina ou sulfobutil éter β -ciclodextrina. Mais preferivelmente, a ciclodextrina é a hidroxipropil- β -ciclodextrina.

[038] Os compostos da invenção são agentes antibacterianos altamente eficazes. Conseqüentemente, a invenção também fornece um método para o tratamento de um mamífero tendo uma doença bacteriana, que compreende a administração ao mamífero de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção. A invenção também fornece um método para o tratamento de um mamífero tendo uma doença bacteriana, que compreende a administração ao mamífero de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição farmacêutica da invenção.

[039] A invenção também fornece processos e intermediários úteis para a preparação de compostos da invenção, cujos processos e intermediários são descritos adicionalmente nessa.

[040] A invenção também fornece um composto da invenção como descrito nessa para uso em terapia médica, assim como o uso de um composto da invenção na manufatura de uma formulação ou medicamento para tratar uma doença bacteriana em um mamífero.

[041] A invenção também fornece uma farmacêutica que compreende como um ingrediente ativo um composto da invenção para o tratamento de uma doença bacteriana.

[042] A invenção também fornece um método para a

preparação de um glicopeptídeo da invenção que é substituído no terminal-C com um substituinte que compreende um ou mais grupos fosfono, que compreende o pareamento a um glicopeptídeo de iniciação correspondente onde o terminal-C é um grupo carboxi com um composto contendo fosfono adequado.

[043] A invenção também fornece um método para a preparação de um glicopeptídeo da invenção que é substituído no terminal-R com um substituinte que compreende um ou mais grupos fosfono, que compreende o pareamento a um glicopeptídeo de iniciação correspondente onde o terminal-R é não substituído com um composto contendo fosfono adequado. Quando o glicopeptídeo de iniciação é substituído no terminal amino de vancosamina, tal método pode também compreender opcionalmente a preparação do glicopeptídeo de iniciação por alquilação redutiva de um glicopeptídeo correspondente onde o terminal amino de vancosamina é a amina correspondente.

[044] A invenção também fornece um método para a preparação de um glicopeptídeo da invenção que é substituído no terminal-C, que compreende a derivatização com um glicopeptídeo de iniciação correspondente onde o terminal-C é um grupo carboxi.

[045] A invenção também fornece um método para a preparação de um glicopeptídeo da invenção que é substituído no terminal-R, que compreende a derivatização com um glicopeptídeo de iniciação correspondente onde o terminal-R é não substituído (quer dizer um hidrogênio).

[046] Essa invenção também fornece um método para a preparação de um composto de fórmula II, onde R^3 é -OH; e

R^5 é $-\text{CH}_2-\text{NH}-R^a-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, R^{19} é hidrogênio e R^{20} é $-\text{R}^a-\text{Y}-\text{R}^b-(\text{Z})_x$, ou R^f , e R^a , R^b , R^f , Y , Z , e x são como definido nessa, ou um sal desse; o método compreendendo:

(a) alquilação redutiva de um composto de fórmula II, onde R^3 é $-\text{OH}$ e R^5 , R^{19} e R^{20} são hidrogênio ou um sal desse, com um aldeído de fórmula $\text{HC}(\text{O})-\text{R}^{a'}-\text{Y}-\text{R}^b-(\text{Z})_x$ ou $\text{HC}(\text{O})-\text{R}^{f'}$, onde $R^{a'}$ e $R^{f'}$ representam R^a e R^f , respectivamente, menos um grupo $-\text{CH}_2-$, para formar um composto de fórmula II onde R^3 é $-\text{OH}$, R^5 e R^{19} são hidrogênio e R^{20} é $-\text{R}^a-\text{Y}-\text{R}^b-(\text{Z})_x$, ou R^f , ou um sal desse; e

(b) reação do produto da etapa (a) com formaldeído e $\text{H}_2\text{N}-\text{R}^a-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ para formar um composto de fórmula II onde R^3 é $-\text{OH}$; R^5 é $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{R}^a-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, R^{19} é hidrogênio e R^{20} é $-\text{R}^a-\text{Y}-\text{R}^b-(\text{Z})_x$, ou R^f , ou um sal desse.

[047] Compostos de preferência da invenção são compostos de fórmula II mostrados na Tabela I abaixo onde R^{19} é hidrogênio.

Tabela I: Compostos preferidos de Fórmula II

Composto	R^3	R^5	R^{20}
1	fosfonometilamino	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$
2	fosfonometilamino	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{OCH}_2\text{CH}_2-$
3	fosfonometilamino	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{SCH}_2\text{CH}_2-$
4	fosfonometilamino	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}-$
5	fosfonometilamino	H	4-(4-cloro fenil)-benzil
6	fosfonometilamino	H	2-(4-(4-cloro fenil)-benzil amino)etil
7	fosfonometilamino	H	4-(4'-cloro bifenil)-butil

8	fosfonometilamino	H	4-(4'-cloro bifenil)-pentil
9	3- fosfonometilamino	H	CH ₃ (CH ₂) ₉ SCH ₂ CH ₂ -
10	2-hidroxi-2- fosfonometilamino	H	4-(4-cloro fenil)-benzil
11	OH	(fosfonometil- aminometil)	CH ₃ (CH ₂) ₉ NHCH ₂ CH ₂ -
12	OH	(fosfonometil- aminometil)	CH ₃ (CH ₂) ₉ SCH ₂ CH ₂ -
13	OH	(fosfonometil- aminometil)	CH ₃ (CH ₂) ₉ OCH ₂ CH ₂ -
14	OH	(fosfonometil- aminometil)	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -
15	OH	(fosfonometil- aminometil)	4-(4-cloro fenil)-benzil
16	OH	(fosfonometil- aminometil)	2-(4-(4- clorofenil)- benzilamino)etil
17	OH	(fosfonometil- aminometil)	4-(4'-cloro bifenil)-butil
18	OH	(fosfonometil- aminometil)	4-(4'-cloro bifenil)-pentil
19	OH	(fosfonometil- aminometil)	3-[4-cloro benziloxi)- benziltio]propil
20	OH	N-(2-hidroxi- 2-fos- fonoetil) aminometil	CH ₃ (CH ₂) ₉ SCH ₂ CH ₂ -

21	OH	N-(carboximetil)-N-2-(fosfonometil)-aminometil	CH ₃ (CH ₂) ₉ SHCH ₂ CH ₂ -
22	OH	N,N-bis-(fosfonometil)-aminometil	CH ₃ (CH ₂) ₉ NHCH ₂ CH ₂ -
23	OH	3-fosfonopropil-aminometil	CH ₃ (CH ₂) ₉ SCH ₂ CH ₂ -
24	OH	3-fosfonopropil-aminometil	4-(4-clorofenil)-benzil
25	fosfonometilamino	-CH ₂ -N-(N-CH ₃ -D-glucamina)	CH ₃ (CH ₂) ₉ NHCH ₂ CH ₂ -
26	OH	(fosfonometil)-aminometil	-(CH ₂) ₃ NH-SO ₂ -4-(4-clorofenil)fenil

[048] Um outro grupo de preferência de compostos da invenção são os derivados de fosfono do antibiótico glicopeptídico

A82846B (também conhecido como cloroorienticina A ou LY264826). Veja, por exemplo, R. Nagarajan e cols., *J. Org. Chem.*, 1988, 54, 983-986; e N. Tsuji e cols., *J. Antibiot.*, 1988, 41, 819-822. A estrutura desse glicopeptídeo é similar a da vancomicina, exceto pelo fato de que A82846B contém um açúcar de amino adicional (quer dizer, 4-epi-vancosamina unida na posição R² na fórmula I) e também contém 4-epi-vancosamina no lugar da vancosamina na porção dissacarídea unida na posição R¹ na fórmula I. Por exemplo, um grupo de

compostos de preferência são os derivados N-alquilados de A82846B que são substituídos no terminal-C ou no terminal-R com um substituinte que compreende um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, 4, ou 5) grupos fosfono ($-\text{PO}_3\text{H}_2$); ou um sal farmaceuticamente aceitável desse. Por exemplo, um grupo de preferência de compostos da invenção que são derivados de A82846B são substituídos no terminal-C ou no terminal-R com um substituinte que compreende um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, 4, ou 5) grupos fosfono ($-\text{PO}_3\text{H}_2$). Um outro grupo de preferência de compostos da invenção que são derivados de A82846B são substituídos no terminal-C e no terminal-R com substituintes que compreendem um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, 4, ou 5) grupos fosfono ($-\text{PO}_3\text{H}_2$). Um outro grupo de preferência de compostos da invenção são derivados de fosfono de A82846B tendo um grupo 4-(4-clorofenil)benzil ou um grupo 4-(4-clorobenziloxi)benzil unido no grupo amino da 4-epi-vancosamina da porção dissacarídea. Os compostos da invenção que são derivados de fosfono de A82846B podem ser preparados facilmente usando os procedimentos descritos nessa.

[049] Foi descoberto que os compostos de fosfono da invenção exibem, de forma inesperada, uma reduzida acumulação tecidual e/ou nefrotoxicidade quando administrados a um mamífero. Sem ser limitado pela teoria, se acredita que a porção fosfono serve para aumentar a carga negativa total do glicopeptídeo sob condições fisiológicas dessa forma facilitando a excreção a partir do mamífero após a administração. O aumento inesperado na excreção dos compostos de fosfono da invenção pode ser responsável pela reduzida acumulação tecidual e/ou reduzida

nefrotoxicidade observadas para esses compostos em relação aos compostos correspondentes que são desprovidos da funcionalidade de fosfono.

Descrição Detalhada Da Invenção

[050] Essa invenção está relacionada a novos compostos da invenção, que são derivados de antibióticos glicopeptídeos que compreendem um ou mais substituintes que compreendem um ou mais grupos fosfono, assim como a composições que compreendem tais compostos e a métodos terapêuticos que compreendem a administração de tais compostos. Quando da descrição dos compostos, composições e métodos dessa invenção, os seguintes termos possuem os seguintes significados, a menos que indicado de outra forma.

Definições

[051] O termo "alquil" se refere a uma cadeia de hidrocarboneto saturada ramificada ou não ramificada monoradical tendo de 1 a 40 átomos de carbono, mais preferivelmente 1 a 10 átomos de carbono, e ainda mais preferivelmente 1 a 6 átomos de carbono. Esse termo é exemplificado por grupos tais como metil, etil, *n*-propil, *iso*-propil, *n*-butil, *iso*-butil, *n*-hexil, *n*-decil, tetradecil, e semelhantes.

[052] O termo "alquil substituído" se refere a um grupo alquil como definido acima, tendo de 1 a 8 substituintes, preferivelmente 1 a 5 substituintes, e mais preferivelmente 1 a 3 substituintes, selecionados do grupo que consiste em alcoxi, alcoxi substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, acil, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído,

aminoacil, aminoaciloxi, oxiaminoacil, azido, ciano, halogênio, hidroxil, ceto, tioceto, carboxi, carboxialquil, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, substituído tioalcoxi, aril, ariloxi, heteroaril, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquil, -SO-alquil substituído, -SO-aril, -SO-heteroaril, -SO₂-alquil, -SO₂-alquil substituído, -SO₂-aril, -SO₃H, guanido, e -SO₂-heteroaril.

[053] O termo "alquilenos" se refere a um di-radical de uma cadeia de hidrocarboneto saturada ramificada ou não ramificada tendo preferivelmente de 1 a 40 átomos de carbono, mais preferivelmente 1 a 10 átomos de carbono, e ainda mais preferivelmente 1 a 6 átomos de carbono. Esse termo é exemplificado por grupos tais como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), os isômeros de propileno (por exemplo, -CH₂CH₂CH₂- e -CH(CH₃)CH₂-) e semelhantes.

[054] O termo "alquilenos substituídos" se refere a um grupo alquilenos como definido acima, tendo de 1 a 5 substituintes, e preferivelmente 1 a 3 substituintes, selecionado do grupo que consiste em alcoxi, alcoxi substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquênio, cicloalquênio substituído, acil, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminoacil, aminoaciloxi, oxiaminoacil, azido, ciano, halogênio, hidroxil, carboxi, carboxialquil, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi substituído, aril, ariloxi, heteroaril, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquil, -SO-alquil substituído, -SO-aril, -SO-heteroaril, -

SO₂-alquil, -SO₂-alquil substituído, -SO₂-aril, e -SO₂-heteroaril. Adicionalmente, tais grupos alquilenos substituídos incluem aqueles onde 2 substituintes no grupo alquilenos são fundidos para formar um ou mais grupos cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, heterocíclico ou heteroaril fundidos ao grupo alquilenos. Preferivelmente tais grupos fundidos contêm de 1 a 3 estruturas de anel fundidas. Adicionalmente, o termo alquilenos substituído inclui grupos alquilenos nos quais de 1 a 5 dos átomos de carbono de alquilenos são substituídos por oxigênio, enxofre ou -NR- onde R é hidrogênio ou alquil. Exemplos de alquilenos substituídos são clorometileno (-CH(Cl)-), aminoetileno (-CH(NH₂)CH₂-), isômeros de 2-carboxipropileno (-CH₂CH(CO₂H)CH₂-), etoxietil (-CH₂CH₂ O-CH₂CH₂-) e semelhantes.

[055] O termo "alcaril" se refere aos grupos -aril-alquilenos- e -aril-alquilenos- substituído onde alquilenos, alquilenos substituído e aril são definidos nessa. Tais grupos alcaril são exemplificados por benzil, fenetil e semelhantes.

[056] O termo "alcoxi" se refere aos grupos alquil-O-, alquenil-O-, cicloalquil-O-, cicloalquenil-O-, e alquinil-O-, onde alquil, alquenil, cicloalquil, cicloalquenil, e alquinil são como definido nessa. Grupos alcoxi de preferência são alquil-O- e incluem, por via de exemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, tert-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, 1,2-dimetilbutoxi, e semelhantes.

[057] O termo "alcoxi substituído" se refere aos grupos

alquil-O- substituído, alquenil-O- substituído, cicloalquil-O- substituído, cicloalquenil-O- substituído, e alquinil-O- substituído onde alquil substituído, alquenil substituído, cicloalquil substituído, cicloalquenil substituído e alquinil substituído são como definido nessa.

[058] O termo "alquilalcoxi" se refere aos grupos - alquilen-O-alquil, alquilen-O-alquil substituído, alquilen substituído -O-alquil e alquilen substituído -O-alquil substituído onde alquil, alquil substituído, alquilen e alquilen substituído são como definido nessa. Grupos alquilalcoxi de preferência são alquilen-O-alquil e incluem, por via de exemplo, metilenometoxi ($-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), etilenometoxi ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), n-propileno-iso-propoxi ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), metileno-t-butoxi ($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) e semelhantes.

[059] O termo "alquiltioalcoxi" se refere ao grupo - alquilen-S-alquil, alquilen-S-alquil substituído, alquilen substituído -S-alquil e alquilen substituído -S-alquil substituído onde alquil, alquil substituído, alquilen e alquilen substituído são como definido nessa.

[060] Grupos alquiltioalcoxi de preferência são alquilen-S-alquil e incluem, por via de exemplo, metilenotiommetoxi ($-\text{CH}_2\text{SCH}_3$), etilenetiommetoxi ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$), n-propileno-iso-tiopropoxi ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$), metileno-t-tiobutoxi ($-\text{CH}_2\text{SC}(\text{CH}_3)_3$) e semelhantes.

[061] O termo "alquenil" se refere a um mono-radical de um grupo de hidrocarboneto insaturado ramificado ou não ramificado tendo preferivelmente de 2 a 40 átomos de carbono, mais preferivelmente 2 a 10 átomos de carbono e

ainda mais preferivelmente 2 a 6 átomos de carbono e tendo pelo menos 1 e preferivelmente de 1-6 sítios de insaturação de vinila. Grupos alquenil de preferência incluem etenil ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), n-propenil ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), iso-propenil ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$), e semelhantes.

[062] O termo "alquenil substituído" se refere a um grupo alquenil como definido acima tendo de 1 a 5 substituintes, e preferivelmente 1 a 3 substituintes, selecionados do grupo que consiste em alcoxi, alcoxi substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, acil, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminoacil, aminoaciloxi, oxiaminoacil, azido, ciano, halogênio, hidroxil, ceto, tioceto, carboxi, carboxialquil, tioariloxi, tiorheteroariloxi, tiorheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi substituído, aril, ariloxi, heteroaril, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, $-\text{SO}-\text{alquil}$, $-\text{SO}-\text{alquil}$ substituído, $-\text{SO}-\text{aril}$, $-\text{SO}-\text{heteroaril}$, $-\text{SO}_2-\text{alquil}$, $-\text{SO}_2-\text{alquil}$ substituído, $-\text{SO}_2-\text{aril}$ e $-\text{SO}_2-\text{heteroaril}$.

[063] O termo "alquenileno" se refere a um di-radical de um grupo de hidrocarboneto insaturado ramificado ou não ramificado tendo preferivelmente de 2 a 40 átomos de carbono, mais preferivelmente 2 a 10 átomos de carbono e ainda mais preferivelmente 2 a 6 átomos de carbono e tendo pelo menos 1 e preferivelmente de 1-6 sítios de insaturação de vinila. Esse termo é exemplificado por grupos tais como etenileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$), os isômeros de propenileno (por exemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ e $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$) e semelhantes.

[064] O termo "alquenileno substituído" se refere a um

grupo alquenileno como definido acima tendo de 1 a 5 substituintes, e preferivelmente de 1 a 3 substituintes, selecionados do grupo que consiste em alcoxi, alcoxi substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, acil, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminoacil, aminoaciloxi, oxiaminoacil, azido, ciano, halogênio, hidroxil, carboxi, carboxialquil, tioariloxi, tiorheteroariloxi, tiorheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi substituído, aril, ariloxi, heteroaril, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquil, -SO-alquil substituído, -SO-aril, -SO-heteroaril, -SO₂-alquil, -SO₂-alquil substituído, -SO₂-aril e -SO₂-heteroaril. Adicionalmente, tais grupos alquenileno substituídos incluem aqueles onde 2 substituintes no grupo alquenileno são fundidos para formar um ou mais grupos cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, heterocíclico ou heteroaril fundidos ao grupo alquenileno.

[065] O termo "alquinil" se refere a um mono-radical de um hidrocarboneto insaturado preferivelmente tendo de 2 a 40 átomos de carbono, mais preferivelmente 2 a 20 átomos de carbono e ainda mais preferivelmente 2 a 6 átomos de carbono e tendo pelo menos 1 e preferivelmente de 1-6 sítios de insaturação de acetileno (ligação tripla). Grupos alquinil de preferência incluem etinil ($-C\equiv CH$), propargil ($-CH_2C\equiv CH$) e semelhantes.

[066] O termo "alquinil substituído" se refere a um grupo alquinil como definido acima tendo de 1 a 5 substituintes, e preferivelmente de 1 a 3 substituintes,

selecionados do grupo que consiste em alcoxi, alcoxi substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, acil, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminoacil, aminoaciloxi, oxiaminoacil, azido, ciano, halogênio, hidroxil, carboxi, carboxialquil, tioariloxi, tiorheteroariloxi, tiorheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi substituído, aril, ariloxi, heteroaril, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquil, -SO-alquil substituído, -SO-aril, -SO-heteroaril, -SO₂-alquil, -SO₂-alquil substituído, -SO₂-aril e -SO₂-heteroaril.

[067] O termo "alquinileno" se refere a um di-radical de um hidrocarboneto insaturado tendo preferivelmente de 2 a 40 átomos de carbono, mais preferivelmente 2 a 10 átomos de carbono e ainda mais preferivelmente 2 a 6 átomos de carbono e tendo pelo menos 1 e preferivelmente de 1-6 sítios de insaturação de acetileno (ligação tripla). Grupos alquinileno de preferência incluem etinileno ($-C\equiv C-$), propargileno ($-CH_2C\equiv C-$) e semelhantes.

[068] O termo "alquinileno substituído" se refere a um grupo alquinileno como definido acima tendo de 1 a 5 substituintes, e preferivelmente de 1 a 3 substituintes, selecionados do grupo que consiste em alcoxi, alcoxi substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, acil, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminoacil, aminoaciloxi, oxiaminoacil, azido, ciano, halogênio, hidroxil, ceto, tioceto, carboxi, carboxialquil, tioariloxi, tiorheteroariloxi, tiorheterociclooxi, tiol, tioalcoxi,

tioalcoxi substituído, aril, ariloxi, heteroaril, heteroariloxi, heterocíclico, heterocíclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquil, -SO-alquil substituído, -SO-aril, -SO-heteroaril, -SO₂-alquil, -SO₂-alquil substituído, -SO₂-aril e -SO₂-heteroaril.

[069] O termo "acil" se refere aos grupos HC(O)-, alquil-C(O)-, alquil substituído-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalquil substituído-C(O)-, cicloalquenil-C(O)-, cicloalquenil substituído-C(O)-, aril-C(O)-, heteroaril-C(O)- e heterocíclico-C(O)- onde alquil, alquil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, heteroaril e heterocíclico são como definido nessa.

[070] O termo "acilamino" ou "aminocarbonil" se refere ao grupo -C(O)NRR onde cada R é independentemente hidrogênio, alquil, alquil substituído, aril, heteroaril, heterocíclico ou onde ambos grupos R são unidos para formar um grupo heterocíclico (por exemplo, morfolino) onde alquil, alquil substituído, aril, heteroaril e heterocíclico são como definido nessa.

[071] O termo "aminoacil" se refere ao grupo -NRC(O)R onde cada R é independentemente hidrogênio, alquil, alquil substituído, aril, heteroaril, ou heterocíclico onde alquil, alquil substituído, aril, heteroaril e heterocíclico são como definido nessa.

[072] O termo "aminoaciloxi" ou "alcoxicarbonilamino" se refere ao grupo -NRC(O)OR onde cada R é independentemente hidrogênio, alquil, alquil substituído, aril, heteroaril, ou heterocíclico onde alquil, alquil substituído, aril, heteroaril e heterocíclico como definido

nessa.

[073] O termo "aciloxi" se refere aos grupos alquil-C(O)O-, alquil substituído-C(O)O-, cicloalquil-C(O)O-, cicloalquil substituído-C(O)O-, aril-C(O)O-, heteroaril-C(O)O-, e heterocíclico-C(O)O- onde alquil, alquil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, heteroaril, e heterocíclico são como definido nessa.

[074] O termo "aril" se refere a um grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 20 átomos de carbono tendo um anel único (por exemplo, fenil) ou anéis múltiplos condensados (fundidos), onde pelo menos um anel é aromático (por exemplo, naftil, dihidrofenantrenil, fluorenil, ou antril). Grupos aril de preferência incluem fenil, naftil e semelhantes.

[075] A menos que restrito pela definição para o substituinte de aril, tais grupos aril podem opcionalmente ser substituídos com de 1 a 5 substituintes, preferivelmente 1 a 3 substituintes, selecionados do grupo que consiste em aciloxi, hidroxil, tiol, acil, alquil, alcoxi, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil substituído, alcoxi substituído, alquenil substituído, alquinil substituído, cicloalquil substituído, cicloalquenil substituído, amino, amino substituído, aminoacil, acilamino, alcaril, aril, ariloxi, azido, carboxi, carboxialquil, ciano, halo, nitro, heteroaril, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, aminoaciloxi, oxiacilamino, sulfonamida, tioalcoxi, tioalcoxi substituído, tioariloxi, tiorheteroariloxi, -SO-alquil, -SO-alquil substituído, -SO-aril, -SO-heteroaril, -SO₂-alquil, -SO₂-alquil substituído, -SO₂-aril, -SO₂-heteroaril e

trihalometil. Substituintes de aril de preferência incluem alquil, alcoxi, halo, ciano, nitro, trihalometil, e tioalcoxi.

[076] O termo "ariloxi" se refere ao grupo aril-O- onde o grupo aril é como definido acima incluindo opcionalmente grupos aril substituídos como também definido acima.

[077] O termo "arileno" se refere ao di-radical derivado de aril (incluindo aril substituído) como definido acima e é exemplificado por 1,2-fenileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno, 1,2-naftileno e semelhantes.

[078] O termo "amino" se refere ao grupo $-NH_2$.

O termo "amino substituído" se refere ao grupo $-NRR$ onde cada R é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, alquenil, alquenil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, heteroaril e heterocíclico desde que ambos R's não sejam hidrogênio.

[079] "Aminoácido" se refere a qualquer um dos aminoácidos de ocorrência natural (por exemplo, Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Hyl, Hyp, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, e Val) em forma D, L, ou DL. As cadeias laterais de aminoácidos de ocorrência natural são bem conhecidas na técnica e incluem, por exemplo, hidrogênio (por exemplo, como em glicina), alquil (por exemplo, como em alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina), alquil substituído (por exemplo, como em treonina, serina, metionina, cisteína, ácido aspártico, asparagina, ácido glutâmico, arginina, e lisina), alcaril

(por exemplo, como em fenilalanina e triptofano), arilalquil substituído (por exemplo, como em tirosina), e heteroarilalquil (por exemplo, como em histidina).

[080] O termo "carboxi" se refere a -COOH .

[081] O termo "terminal-C" à medida que se relaciona a um glicopeptídeo é bem compreendido na técnica. Por exemplo, para um glicopeptídeo de fórmula I, o terminal-C é a posição substituída pelo grupo R^3 .

[082] O termo "dicarboxi-alquil substituído" se refere a um grupo alquil substituído com dois grupos carboxi. Esse termo inclui, por via de exemplo, $\text{-CH(COOH)CH}_2\text{COOH}$ e $\text{-CH(COOH)CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$.

[083] O termo "carboxialquil" ou "alcoxicarbonil" se refere aos grupos " -C(O)O-alquil ", " $\text{-C(O)O-alquil substituído}$ ", " $\text{-C(O)O-cicloalquil}$ ", " $\text{-C(O)O-cicloalquil substituído}$ ", " -C(O)O-alquenil ", " $\text{-C(O)O-alquenil substituído}$ ", " -C(O)O-alquinil " e " $\text{-C(O)O-alquinil substituído}$ " onde alquil, alquil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil e alquinil substituído são como definido nessa.

[084] O termo "cicloalquil" se refere a grupos alquil cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono tendo um único anel cíclico ou anéis múltiplos condensados. Tais grupos cicloalquil incluem, por via de exemplo, estruturas de anel único tais como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclooctil, e semelhantes, ou estruturas de anel múltiplo tais como adamantanil, e semelhantes.

[085] O termo "cicloalquil substituído" se refere a grupos cicloalquil tendo 1 a 5 substituintes, e preferivelmente 1 a 3 substituintes, selecionados do grupo

que consiste em alcoxi, alcoxi substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, acil, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminoacil, aminoaciloxi, oxiaminoacil, azido, ciano, halogênio, hidroxil, ceto, tioceto, carboxi, carboxialquil, tioariloxi, tiorheteroariloxi, tiorheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi substituído, aril, ariloxi, heteroaril, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquil, -SO-alquil substituído, -SO-aril, SO-heteroaril, -SO₂-alquil, -SO₂-alquil substituído, -SO₂-aril e -SO₂-heteroaril.

[086] O termo "cicloalquenil" se refere a grupos alquenil cíclicos de 4 a 20 átomos de carbono tendo um único anel cíclico e pelo menos um ponto de insaturação interna. Exemplos de grupos cicloalquenil adequados incluem, por exemplo, ciclobut-2-enil, ciclopent-3-enil, ciclooct-3-enil e semelhantes.

[087] O termo "cicloalquenil substituído" se refere a grupos cicloalquenil tendo de 1 a 5 substituintes, e preferivelmente 1 a 3 substituintes, selecionados do grupo que consiste em alcoxi, alcoxi substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, acil, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminoacil, aminoaciloxi, oxiaminoacil, azido, ciano, halogênio, hidroxil, ceto, tioceto, carboxi, carboxialquil, tioariloxi, tiorheteroariloxi, tiorheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi substituído, aril, ariloxi, heteroaril, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-

alquil, -SO-alquil substituído, -SO-aril, SO-heteroaril, -SO₂-alquil, -SO₂-alquil substituído, -SO₂-aril e -SO₂-heteroaril.

[088] O termo "halo" ou "halogênio" se refere a flúor, cloro, bromo e iodo.

[089] "Haloalquil" se refere a alquil como definido nessa substituído por 1-4 grupos halo como definido nessa, que podem ser o mesmo ou diferentes. Grupos haloalquil representativos incluem, por via de exemplo, trifluuometil, 3-fluouododecil, 12,12,12-trifluouododecil, 2-bromooctil, 3-bromo-6-cloroheptil, e semelhantes.

[090] O termo "heteroaril" se refere a um grupo aromático de 1 a 15 átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e enxofre em pelo menos um anel (se houver mais que um anel).

[091] A menos que restrito pela definição para o substituinte de heteroaril, tais grupos heteroaril podem ser opcionalmente substituídos com 1 a 5 substituintes, preferivelmente 1 a 3 substituintes, selecionados do grupo que consiste em aciloxi, hidroxil, tiol, acil, alquil, alcoxi, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil substituído, alcoxi substituído, alquenil substituído, alquinil substituído, cicloalquil substituído, cicloalquenil substituído, amino, amino substituído, aminoacil, acilamino, alcaril, aril, ariloxi, azido, carboxi, carboxialquil, ciano, halo, nitro, heteroaril, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, aminoaciloxi, oxiacilamino, tioalcoxi, tioalcoxi substituído, tioariloxi, tiorheteroariloxi, -SO-alquil, -SO-alquil substituído, SO-aril, -SO-heteroaril, -SO₂-alquil, -SO₂-alquil substituído,

-SO₂-aril, -SO₂-heteroaril e trihalometil. Substituintes de aril preferidos incluem alquil, alcoxi, halo, ciano, nitro, trihalometil, e tioalcoxi. Tais grupos heteroaril podem ter um anel único (por exemplo, piridil ou furil) ou anéis múltiplos condensados (por exemplo, indolizínil ou benzotienil). Grupos heteroaril de preferência incluem piridil, pirrolil e furil.

[092] "Heteroarilalquil" se refere a (heteroaril)alquil- onde heteroaril e alquil são como aqui definido. Exemplos representativos incluem 2-piridilmetil e semelhantes.

[093] O termo "heteroariloxi" se refere ao grupo heteroaril-O-.

[094] O termo "heteroarileno" se refere ao grupo di-radical derivado de heteroaril (incluindo heteroaril substituído), como definido acima, e é exemplificado pelos grupos 2,6-piridileno, 2,4-piridileno, 1,2-quinolinileno, 1,8-quinolinileno, 1,4-benzofuranileno, 2,5-piridileno, 2,5-indolenil e semelhantes.

[095] O termo "heterociclo" ou "heterocíclico" se refere a um grupo mono-radical saturado ou insaturado tendo um anel único ou anéis múltiplos condensados, de 1 a 40 átomos de carbono e de 1 a 10 heteroátomos, preferivelmente 1 a 4 heteroátomos, selecionados de nitrogênio, enxofre, fósforo, e/ou oxigênio no anel.

[096] A menos que restrito pela definição para o substituinte de heterocíclico, tais grupos heterocíclicos podem ser opcionalmente substituídos com 1 a 5 substituintes, e preferivelmente 1 a 3 substituintes, selecionados do grupo que consiste em alcoxi, alcoxi

substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, acil, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminoacil, aminoaciloxi, oxiaminoacil, azido, ciano, halogênio, hidroxil, ceto, tioceto, carboxi, carboxialquil, tioariloxi, tiorheteroariloxi, tiorheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi substituído, aril, ariloxi, heteroaril, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquil, -SO-alquil substituído, SO-aril, -SO-heteroaril, -SO₂-alquil, -SO₂-alquil substituído, -SO₂-aril, oxo(=O), e -SO₂-heteroaril. Tais grupos heterocíclicos podem ter um anel único ou anéis múltiplos condensados. Heterocíclicos de preferência incluem morfolino, piperidinil, e semelhantes.

[097] Exemplos de heterociclos de nitrogênio e heteroaril incluem, mas não estão limitados a, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, ondazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazollidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, morfolino, piperidinil, tetrahidrofuranil, e semelhante assim como heterociclos contendo N-alcoxi-nitrogênio.

[098] Uma outra classe de heterocíclicos é conhecida como "compostos em coroa" que se refere a uma classe específica de compostos heterocíclicos tendo uma ou mais unidades de repetição de fórmula $[-(\text{CH}_2)_a\text{A}-]$ onde a é

igual ou maior que 2, e A em cada ocorrência separada pode ser O, N, S ou P. Exemplos de compostos em coroa incluem, apenas por via de exemplo, $[-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-}]_3$, $[-((\text{CH}_2)_2\text{-O})_4-(\text{CH}_2)_2\text{-NH}]_2$ e semelhantes. Tipicamente tais compostos em coroa podem ter de 4 a 10 heteroátomos e 8 a 40 átomos de carbono.

[099] O termo "heterociclooxi" se refere ao grupo heterocíclico-O-.

[100] O termo "tioheterociclooxi" se refere ao grupo heterocíclico-S-.

[101] O termo "terminal-N" como é relacionado a um glicopeptídeo é bem entendido na técnica. Por exemplo, para um glicopeptídeo de fórmula II, o terminal-N é a posição substituída pelo grupo R^{19} e R^{20} .

[102] O termo "oxiacilamino" ou "aminocarboniloxo" se refere ao grupo $-\text{OC}(\text{O})\text{NRR}$ onde cada R é independentemente hidrogênio, alquil, alquil substituído, aril, heteroaril, ou heterocíclico onde alquil, alquil substituído, aril, heteroaril e heterocíclico são como definido nessa.

[103] O termo "fosfono" se refere a $-\text{PO}_3\text{H}_2$.

[104] O termo "fosfonometilamino" se refere a $\text{NH-CH}_2\text{-P}(\text{O})(\text{OH})_2$.

[105] O termo "fosfonometilaminometil" se refere a $\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-P}(\text{O})(\text{OH})_2$.

[106] O termo "pró-droga" é bem compreendido na técnica e inclui compostos que são convertidos a compostos farmacologicamente ativos da invenção em um sistema de mamífero. Por exemplo, veja *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 1980, vol. 16, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 61 e 424.

[107] O termo "terminal-R" como é relacionado a um glicopeptídeo é bem entendido na técnica. Por exemplo, para um glicopeptídeo de fórmula I, o terminal-R é a posição substituída pelo grupo R⁵.

[108] O termo "grupo sacarídeo" se refere a um monoradical sacarídeo reduzido ou substituído, oxidado, ligado de forma covalente ao glicopeptídeo ou outro composto por meio de qualquer átomo da porção sacarídea, preferivelmente por meio do átomo de carbono de aglicona. O termo inclui grupos sacarídeos contendo amino. Sacarídeos representativos incluem, por via de ilustração, hexoses tais como D-glicose, D-manose, D-xilose, D-galactose, vancosamina, 3-desmetilvancosamina, 3-epi-vancosamina, 4-epi-vancosamina, acosamina, actinosamina, daunosamina, 3-epi-daunosamina, ristosamine, D-glucamina, N-metil-D-glucamine, ácido D-glucurônico, N-acetil-D-glucosamina, N-acetil-D-galactosamina, ácido siálico, ácido idurônico, L-fucose, e semelhantes; pentoses tais como D-ribose ou D-arabinose; cetoses tais como D-ribulose ou D-frutose; dissacarídeos tais como 2-O-(α -L-vancosaminil)- β -D-glicopirranose, 2-O-(3-desmetil- α -L-vancosaminil)- β -D-glicopirranose, sacarose, lactose, ou maltose ; derivados tais como acetais, aminas, açúcares acilados, sulfatados e fosforilados; oligossacarídeos tendo de 2 a 10 unidades sacarídeas. Para os objetivos dessa definição, esses sacarídeos são referidos usando-se nomenclatura convencional de três letras e os sacarídeos podem estar tanto na sua forma aberta ou preferivelmente na sua forma de piranose.

[109] O termo "grupo sacarídeo contendo amino" se

refere a um grupo sacarídeo tendo um substituinte de amino. Sacarídeos contendo amino representativos incluem L-vancosamina, 3-desmetil-vancosamina, 3-epi vancosamina, 4-epi-vancosamina, acosamina, actinosamina, daunosamine, 3-epidaunosamiae, ristosamine, N-metil-D-glucamina e semelhantes.

[110] O termo "grupo cicloalquil unido em espiral" se refere a um grupo cicloalquil unido a um outro anel por meio de um átomo de carbono comum a ambos os anéis.

[111] O termo "estereoisômero" quando está relacionado a um dado composto é bem compreendido na técnica, e se refere a um outro composto tendo a mesma fórmula molecular, onde os átomos que fazem o outro composto diferem no modo que eles são orientados no espaço, mas onde os átomos no outro composto são como os átomos no composto dado com relação a quais átomos são unidos a quais outros átomos (por exemplo, um enantiômero, um diaestereômero, ou um isômero geométrico). Veja, por exemplo, Morrison e Boyd *Organic Chemistry*, 1983, 4a. ed., Allyn e Bacon, Inc., Boston, Mass, página 123.

[112] O termo "sulfonamida" se refere a um grupo de fórmula $-\text{SO}_2\text{NRR}$, onde cada R é independentemente hidrogênio, alquil, alquil substituído, aril, heteroaril, ou heterocíclico onde alquil, alquil substituído, aril, heteroaril e heterocíclico são como definido nessa.

[113] O termo "tiol" se refere ao grupo $-\text{SH}$.

[114] O termo "tioalcoxi" se refere ao grupo $-\text{S}$ -alquil.

[115] O termo "tioalcoxi substituído" se refere ao grupo S -alquil substituído.

[116] O termo "tioariloxi" se refere ao grupo aril- S -

onde o grupo aril é como definido acima incluindo opcionalmente grupos aril substituídos também definidos acima.

[117] O termo "tioheteroariloxi" se refere ao grupo heteroaril-S- onde o grupo heteroaril é como definido acima incluindo opcionalmente grupos aril substituídos como também definido acima.

[118] O termo "derivados de tioéter" quando usado para se referir aos compostos glicopeptídicos dessa invenção inclui tioéteres (-S-), sulfóxidos (-SO-) e sulfonas (-SO₂-).

[119] Assim como a quaisquer dos grupos acima que contêm um ou mais substituintes, é entendido, claramente, que tais grupos não contêm qualquer substituição ou padrões de substituição que sejam impraticáveis estericamente e/ou não realizáveis sinteticamente. Em adição, os compostos dessa invenção incluem todos os isômeros esteroquímicos que surgem da substituição desses compostos.

[120] "Ciclodextrina" se refere a moléculas cíclicas contendo seis ou mais unidades α -D-glicopirranose ligadas nas posições 1,4 por ligações α como em amilose. β -Ciclodextrina ou cicloheptaamilose contém sete unidades α -D-glicopirranose. Como usado nessa, o termo "ciclodextrina" também inclui derivados de ciclodextrina tais como hidroxipropil e sulfobutil éter ciclodextrinas, e outros. Tais derivados são descritos, por exemplo, nas Patentes U.S. Nos. 4.727.064 e 5.376.645. Uma ciclodextrina de preferência é hidroxipropil- β -ciclodextrina tendo um grau de substituição de cerca de 4,1-5,1 como medido por FTIR. Tal ciclodextrina é disponível por Cerestar (Hammond,

Indiana, USA) sob o nome Cavitron™ 82003.

[121] "Glicopeptídeo" se refere a antibióticos de oligopeptídeo (por exemplo, heptapeptídeo) caracterizado por um núcleo peptídico de multi-anéis opcionalmente substituído por grupos sacarídeos, tais como vancomicina. Exemplos de glicopeptídeos incluídos nessa definição podem ser encontrados em "Glycopeptides Classification, Occurrence, and Discovery", por Raymond C. Rao e Louise W. Crandall, ("Drugs and the Pharmaceutical Sciences" Volume 63, editado por Ramakrishnan Nagarajan, publicado por Marcal Dekker, Inc.). Exemplos adicionais de glicopeptídeos são revelados nas Patentes U.S. Nos. 4.639.433; 4.643.987; 4.497.802; 4.698.327; 5.591.714; 5.840.684; e 5.843.889; em EP 0 802 199; EP 0 801 075 ; EP 0 667 353; WO 97/28812; WO 97/38702; WO 98/52589; WO 98/52592; e em *J. Amer. Chem. Soc.*, 1996,118,13107-13108; *J Amer. Chem. Soc.*, 1997,119, 12041-12047; e *J Amer. Chem. Soc.*, 1994,116,4573-4590. Glicopeptídeos representativos incluem aqueles identificados como A477, A35512, A40926, A41030, A42867, A47934, A80407, A82846, A83850, A84575, AB-65, Actaplanina, Actinoidina, Ardacina, Avoparcina, Azureomicina, Balhimicina, Cloroorientiein, Cloropolisporin, Decaplanina, N-demetilvancomicina, Eremomicina, Galacardina, Helvecardina, Izupeptina, Kibdelina, LL-AM374, Manopeptina, MM45289, MM47756, MM47761, MM49721, MM47766, MM55260, MM55266, MM55270, MM56597, MM56598, OA-7653, ouenticina, Parvodicina, Ristocetina, Ristomicina, Sinmonicina, Teicoplanina, UK-68597, UK-69542, UK72051, Vancomicina, e semelhantes. O termo "glicopeptídeo" ou "antibiótico glicopeptídico" como

usado nessa também pretende incluir a classe geral de glicopeptídeos revelados acima nos quais a porção de açúcar é ausente, quer dizer, a série aglicona de glicopeptídeos. Por exemplo, a remoção da porção dissacarídea anexada ao fenol na vancomicina por leve hidrólise gera a aglicona vancomicina. Também incluído dentro do escopo da invenção estão glicopeptídicos que têm sido anexados com resíduos sacarídeos adicionais, especialmente aminoglicosídeos, em um modo similar a vancosamina.

[122] "Opcional" ou "opcionalmente" significa que o evento ou circunstância subsequente descrito pode ou não ocorrer, e que a descrição inclui casos onde o referido evento ou circunstância ocorre e casos nos quais ele não ocorre. Por exemplo, "opcionalmente substituído" significa que um grupo pode ou não ser substituído com o substituinte descrito.

[123] Como usado nessa, o termo "solvente orgânico inerte" ou "solvente inerte" ou "diluyente inerte" significa um solvente ou diluyente que é essencialmente inerte sob as condições da reação na qual ele é empregado como solvente ou como diluyente. Exemplos representativos de materiais que podem ser usados como solventes inertes ou diluyente incluem, por via de ilustração, benzeno, tolueno, acetonitrila, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), clorofórmio ("CHCl₃"), cloreto de metileno (ou diclorometano ou "CH₂Cl₂"), éter dietílico, acetato de etila, acetona, metiletil cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, tert-butanol, dioxano, piridina, e semelhantes. A menos que especificado de modo contrário, os solventes usados nas reações da presente invenção são

solventes inertes.

[124] O termo "ligado a nitrogênio" ou "N-ligado" significa que um grupo ou substituinte é anexado ao restante de um composto (por exemplo, um composto de fórmula I) através de uma ligação a um nitrogênio do grupo ou substituinte. O termo "ligado a oxigênio" significa que um grupo ou substituinte é anexado ao restante de um composto (por exemplo, um composto de fórmula I) através de uma ligação a um oxigênio do grupo ou substituinte. O termo "ligado a enxofre" significa que um grupo ou substituinte é anexado ao restante de um composto (por exemplo, um composto de fórmula I) através de uma ligação a um enxofre do grupo ou substituinte.

[125] "Sal farmacologicamente aceitável" significa aqueles sais que retêm a eficácia e propriedades biológicas dos compostos parentes e que não são biologicamente danosos à medida que a dosagem é administrada. Os compostos dessa invenção são capazes de formar tanto sais ácidos como básicos em virtude da presença de grupos amino e carboxi, respectivamente.

[126] Sais de adição básica farmacologicamente aceitáveis podem ser preparados a partir de bases inorgânicas e orgânicas. Sais derivados de bases inorgânicas incluem, mas não estão limitados aos sais de sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, e magnésio. Sais derivados de bases orgânicas incluem, mas não estão limitados aos sais de aminas primária, secundária e terciária, aminas substituídas incluindo aminas substituídas de ocorrência natural, e aminas cíclicas incluindo isopropilamina, trimetil amina, dietilamina,

triethylamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisine, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilenodiamina, glicosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, e N-etilpiperidina. Deve ser também compreendido que outros derivados de ácido carboxílico seriam úteis na prática dessa invenção, por exemplo, amidas de ácido carboxílico, incluindo carboxamidas, carboxamidas de alquil inferior, di(alquil inferior) carboxamidas, e semelhantes.

[127] Sais de adição ácida farmacologicamente aceitáveis podem ser preparados a partir de ácidos inorgânicos e orgânicos. Sais derivados de ácidos inorgânicos incluem, ácido clorídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e semelhantes. Sais derivados de ácidos orgânicos incluem ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico e semelhantes.

[128] Os compostos dessa invenção tipicamente contêm um ou mais centros quirais. Consequentemente, essa invenção pretende incluir misturas racêmicas, diastereômeros, enantiômeros e misturas enriquecidas em um ou mais estereoisômero. O escopo da invenção como descrito e reivindicado engloba as formas racêmicas dos compostos assim como os enantiômeros individuais e misturas não-racêmicas desses.

[129] O termo "tratamento" como usado nessa inclui qualquer tratamento de uma condição ou doença em um animal, particularmente um mamífero, mais particularmente um humano, e inclui:

(i) prevenção da doença ou condição de ocorrer em um indivíduo que possa estar predisposto à doença mas que ainda não tenha sido diagnosticado como a tendo;

(ii) inibição da doença ou condição, quer dizer, interrompendo seu desenvolvimento; aliviando a condição ou doença, quer dizer, causando regressão da condição; ou aliviando as condições causadas pela doença, quer dizer, sintomas da doença.

[130] O termo "estado de doença que é aliviado por tratamento com um antibacteriano de amplo espectro" ou "doença bacteriana" como usado nessa, pretende englobar todas os estados de doença que são geralmente conhecidos na técnica como sendo tratados de forma útil com um antibacteriano de amplo espectro em geral, e aqueles estados de doença que se descobriu serem tratados de forma útil pelos antibacterianos específicos dessa invenção. Tais estados de doença incluem, mas não estão limitados a, tratamento de um mamífero que sofre com bactéria patogênica, em particular, estafilicoco (sensível e resistente à meticilina), estreptocococo (sensível e resistente à penicilina), enterococo (sensível e resistente à vancomicina), e *Clostridium difficile*.

[131] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" se refere à quantidade que é suficiente para efetuar o tratamento, como definido nessa, quando administrada a um mamífero em necessidade de tal tratamento. A quantidade

terapeuticamente eficaz irá variar dependendo do indivíduo e estado de doença sendo tratado, da severidade da afecção e do modo de administração, e pode ser determinada rotineiramente por alguém de experiência comum na técnica.

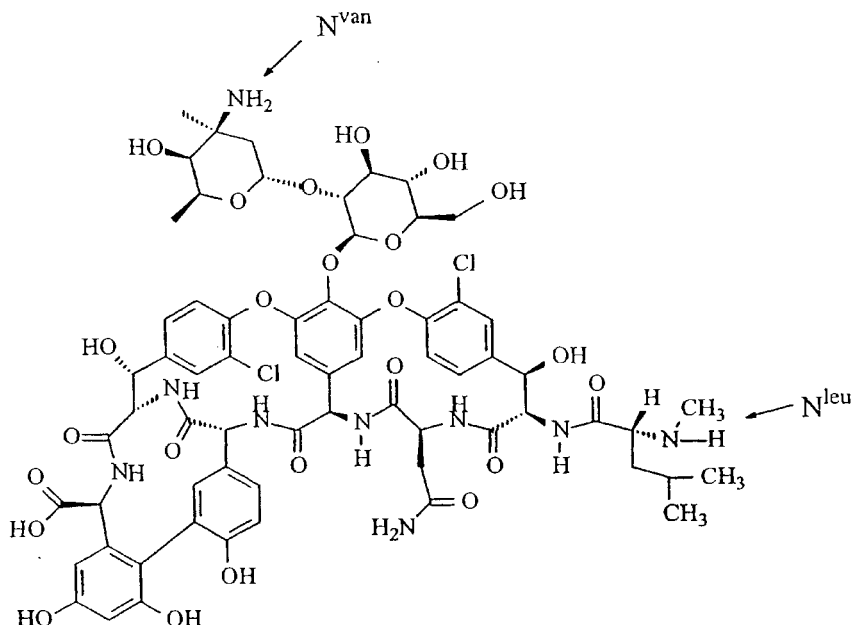
[132] O termo "grupo de proteção" ou "grupo de bloqueio" se refere a qualquer grupo que quando ligado a um ou mais hidroxil, tiol, amino, carboxi ou outros grupos dos compostos, previnem que ocorram reações indesejadas nesses grupos e cujo grupo de proteção pode ser removido por etapas químicas ou enzimáticas convencionais para restabelecer os grupos hidroxil, tio, amino, carboxi ou outros grupos. O grupo de bloqueio removível particular empregado não é crítico e grupos de bloqueio de hidroxil removíveis incluem substituintes convencionais tais como alil, benzil, acetil, cloroacetil, tiobenzil, benzilidina, fenil, t-butildifenilsilil e qualquer outro grupo que possa ser introduzido quimicamente em uma funcionalidade de hidroxil e posteriormente removido seletivamente tanto por métodos químicos como enzimáticos em condições compatíveis com a natureza do produto. Grupos de proteção são revelados em mais detalhes em T. W. Greene e P. G. M. Wuts, "Protective Groups in organic Synthesis" 3ª Ed., 1999, John Wiley e Sons, N. Y.

[133] Grupos de bloqueio de amino removíveis de preferência incluem substituintes convencionais tais como t-butoxicarbonil (t-BOC), benziloxycarbonil (CBZ), fluorenilmetoxycarbonil (Fmoc), aliloxycarbonil (ALOC) e semelhantes, que podem ser removidos por condições convencionais compatíveis com a natureza do produto.

[134] Grupos de proteção carboxi de preferência incluem

ésteres tais como metil, etil, propil, t-butil etc. que podem ser removidos por condições brandas compatíveis com a natureza do produto.

[135] "Vancomicina" se refere a um antibiótico glicopeptídico tendo a fórmula:



[136] Quando da descrição de derivados de vancomicina, o termo " N^{van-} " indica que um substituinte é ligado de forma covalente ao grupo amino da porção de vancosamina da vancomicina. De forma similar, o termo " N^{leu-} " indica que um substituinte é ligado de forma covalente ao grupo amino da porção de leucina da vancomicina.

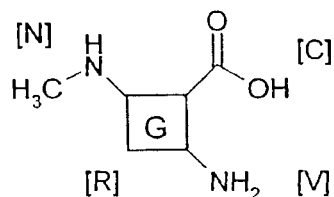
Procedimentos Sintéticos Gerais

[137] Os compostos glicopeptídicos dessa invenção podem ser preparados a partir de materiais de iniciação facilmente disponíveis usando os seguintes métodos e procedimentos gerais. Deve ser observado que onde condições de processo típicas ou de preferência (quer dizer, temperaturas de reação, tempos, proporções molares de reagentes, solventes, pressões, etc.) são dadas, outras

condições de processo podem ser usadas também a menos que especificado de outra forma. Condições ótimas de reação podem variar com os reagentes ou solventes em particular usados, mas tais condições podem ser determinadas por alguém experiente na técnica por procedimentos de otimização rotineiros.

[138] Adicionalmente, como estará aparente para aqueles experientes na técnica, grupos de proteção convencionais podem ser necessários para prevenir que certos grupos funcionais passem por reações indesejadas. A escolha de um grupo de proteção adequado para um grupo funcional particular assim como condições adequadas para proteção e desproteção são bem conhecidas na técnica. Por exemplo, numerosos grupos de proteção, e sua introdução e remoção são descritos em T. W. Greene e G.M. Wuts, *Protecting Groups in organic Synthesis*, Terceira Edição, Wiley, New York, 1999, e referências citadas nessa.

[139] Nos seguintes esquemas de reação, os compostos glicopeptídicos são descritos em uma forma simplificada como uma caixa "G" que mostra o terminal carboxi marcado [C], o terminal amino de vancosamina marcado [V], o terminal amino "não sacarídeo" marcado (porção amina de leucina) [N], e opcionalmente, a porção resorcinol marcada [R] como se segue:

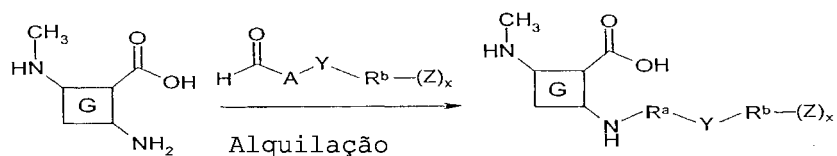


[140] Um composto glicopeptídico da presente invenção, que é substituído no terminal-C com um substituinte que

compreende um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, 4, ou 5) grupos fosfono ($-\text{PO}_3\text{H}_2$), pode ser preparado por pareamento a um composto glicopeptídeo correspondente onde o terminal-C é um grupo carboxi com um composto contendo fosfono adequado. Por exemplo, um composto glicopeptídico onde o terminal-C é um grupo carboxi pode ser unido com um composto amina, álcool ou tiol contendo fosfono para formar uma amida, um éster ou um tioéster respectivamente. Por exemplo, um composto glicopeptídico de fórmula I onde R^3 é uma porção ligada a nitrogênio que compreende um ou mais grupos fosfono pode ser preparado por pareamento do composto glicopeptídico correspondente de fórmula I onde R^3 é hidroxí com a amina contendo fosfono necessária para formar a fórmula I onde R^3 é uma porção ligada a nitrogênio que compreende um ou mais grupos fosfono.

[141] Um composto glicopeptídico da presente invenção, que é substituído no terminal-C com um substituinte que compreende um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, 4, ou 5) grupos fosfono ($-\text{PO}_3\text{H}_2$), e onde o terminal (V) de amino vancosamina é substituído, pode ser preparado por alquilação redutiva do composto glicopeptídico correspondente onde o terminal (V) de amino vancosamina é a amina livre (NH_2) e então união do composto glicopeptídico correspondente com o composto contendo fosfono necessário (por exemplo, amina, álcool ou tiol contendo fosfono).

[142] Por via de ilustração, um composto glicopeptídico lipidado útil na presente invenção pode ser preparado por alquilação redutiva como mostrado na seguinte reação:



onde A representa R^a menos um átomo de carbono e R^a , R^b , Y, Z e x são como definido nessa. Essa reação é tipicamente conduzida colocando um equivalente do glicopeptídeo, quer dizer, vancomicina, em contato com um excesso, preferivelmente de 1,1 a 1,3 equivalentes, do aldeído desejado na presença de um excesso, preferivelmente cerca de 2,0 equivalentes, de uma amina terciária, tal como diisopropiletilamina (DIPEA) e semelhantes. Essa reação é tipicamente conduzida em um diluente inerte, tal como DMF ou acetonitrila/água, em temperatura ambiente por cerca de 0,25 a 2 horas até formação da imina correspondente e/ou hemiaminal é substancialmente completa. A imina resultante e/ou hemiaminal é tipicamente não isolada, mas reage *in situ* com um agente de redução de hidreto de metal, tal como cianoborohidreto de sódio e semelhantes, para gerar a amina correspondente. A reação é preferivelmente conduzida colocando a imina e/ou hemiaminal em contato com um excesso, preferivelmente cerca de 3 equivalentes, de ácido trifluoroacético, seguido por cerca de 1 a 1,2 equivalentes do agente de redução em temperatura ambiente em metanol ou acetonitrila/água. O produto alquilado resultante é facilmente purificado por procedimentos convencionais, tais como precipitação e/ou HPLC de fase reversa. Surpreendentemente, pela formação da imina e/ou hemiaminal na presença de uma trialquil amina, e então acidificação com ácido trifluoroacético antes do contato com o agente de redução, a seletividade para a reação de alquilação redutiva é amplamente melhorada, quer dizer, alquilação redutiva no grupo amino do sacarídeo (por exemplo,

vancosamina) é favorecida sobre a alquilação reduzida no terminal-N (por exemplo, o grupo leucinil) em pelo menos 10: 1, mais preferivelmente 20:1.

[143] O processo acima é uma melhoria significativa sobre os métodos anteriores para alquilação seletiva de um grupo amino sacarídeo de um antibiótico glicopeptídico.

[144] Assim, a presente invenção também fornece um método para alquilação de um glicopeptídico que compreende um amino sacarídeo compreendendo:

[145] a combinação de um aldeído ou cetona, uma base adequada, e o glicopeptídeo, para fornecer uma mistura de reação;

[146] acidificação da mistura de reação; e

[147] combinação da mistura de reação com um agente de redução adequado, para fornecer um glicopeptídeo que é alquilado no amino sacarídeo. Preferivelmente, o glicopeptídeo compreende pelo menos um grupo outro que não o amino sacarídeo.

[148] Preferivelmente, a alquilação redutiva no amino sacarídeo é favorecida sobre a alquilação redutiva em outro grupo amino do glicopeptídeo em pelo menos cerca de 10:1; e mais preferivelmente, em pelo menos cerca de 15:1 ou cerca de 20:1.

[149] O processo de alquilação redutiva da invenção é tipicamente realizado na presença de um solvente adequado ou combinação de solventes, tais como, por exemplo, um hidrocarboneto halogenado (por exemplo, cloreto de metileno), um éter linear ou ramificado (por exemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano), um hidrocarboneto aromático (por exemplo, benzeno ou tolueno), um álcool (metanol,

etanol, ou isopropanol), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida, acetonitrila, água, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona, tetrametil uréia, N,N-dimetilacetamida, dietilformamida (DMF), 1-metil-2-pirrolidinona, tetrametilenossulfóxido, glicerol, etil acetato, isopropil acetato, N,N-dimetilpropileno uréia (DMPU) ou dioxano. Preferivelmente a alquilação é realizada em acetonitrila/água, ou DMF/metanol.

[150] Preferivelmente a redução (quer dizer, tratamento com o agente de redução) é realizado na presença de um solvente proteico, tal como, por exemplo, um álcool (por exemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, ou butanol), água, ou semelhantes.

[151] O processo de alquilação redutiva da invenção pode ser realizado em qualquer temperatura adequada desde o ponto de congelamento até a temperatura de refluxo da mistura de reação. Preferivelmente a reação é realizada em uma temperatura na faixa de cerca de 0°C a cerca de 100°C. Mais preferivelmente em uma temperatura na faixa de cerca de 0°C a cerca de 50°C, ou em uma faixa de cerca de 20°C a cerca de 30°C.

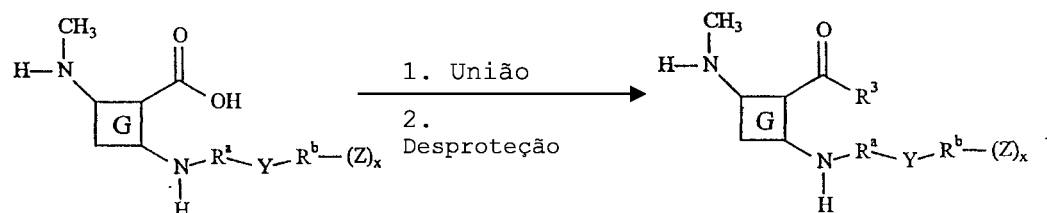
[152] Qualquer base adequada pode ser empregada no processo de alquilação redutiva da invenção. Bases adequadas incluem aminas terciárias (por exemplo, diisopropiletilamina, N-metilmorfolino ou trietilamina) e semelhantes.

[153] Qualquer ácido adequado pode ser usado para acidificar a mistura de reação. Ácidos adequados incluem ácidos carboxílicos (por exemplo, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido cítrico, ácido fórmico, ou ácido

trifluoroacético), ácidos minerais (por exemplo, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ou ácido fosfórico), e semelhantes. Um ácido de preferência é o ácido trifluoroacético.

[154] Agentes de redução adequados para realizar o processo de alquilação redutiva da invenção são conhecidos na técnica. Qualquer agente de redução adequado pode ser empregado nos métodos da invenção, desde que ele seja compatível com a funcionalidade presente no glicopeptídeo. Por exemplo, agentes de redução adequados incluem cianoborohidreto de sódio, triacetoxiboro-hidreto, piridina/borano, boro-hidreto de sódio, e boro-hidreto de zinco. A redução também pode ser realizada na presença de um catalisador de metal de transição (por exemplo, paládio ou platina) na presença de uma fonte de hidrogênio (por exemplo, gás hidrogênio ou ciclohexadieno). Veja, por exemplo, *Advanced Organic Chemistry*, Quarta Edição, John Wiley & Sons, New York (1992), 899-900.

[155] O derivado de glicopeptídeo que resulta da alquilação redutiva é então unido com uma amina contendo fosfono (R^3-H) para formar uma ligação de amida. Essa reação é ilustrada pela seguinte reação:



onde R^3 é um grupo ligado a nitrogênio que compreende um ou mais grupos fosfono. Nessa reação, o derivado de glicopeptídeo é tipicamente colocado em contato com a amina

na presença de um reagente de união de peptídeo, tal como PyBOP e HOBt, para fornecer a amida. Essa reação é tipicamente conduzida em um diluente inerte, tal como DMF, em uma temperatura que varia de cerca de 0°C a cerca de 60°C por cerca de 1 a 24 horas ou até que a reação de união esteja substancialmente completa. Desproteção subsequente usando procedimentos e reagentes convencionais gera o composto dessa invenção.

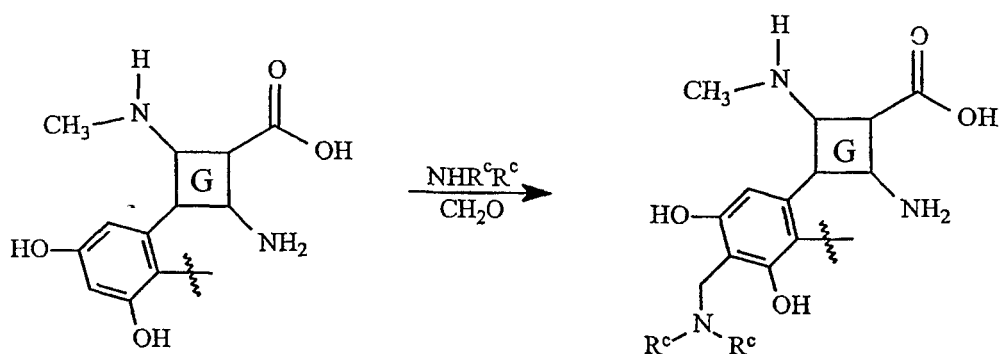
[156] Se desejado, a etapa de união de amina descrita acima pode ser conduzida primeiro para fornecer uma amida, seguida por alquilação redutiva e desproteção para gerar o composto da invenção.

[157] Se desejado, os compostos glicopeptídicos dessa invenção podem também ser preparados em modo escalonado no qual um precursor para o grupo $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ é primeiro unido ao glicopeptídeo por alquilação redutiva, seguido por subsequente elaboração do precursor unido usando reagente e procedimentos convencionais para formar o grupo $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$. adicionalmente, também podem ser empregadas cetonas nas reações de alquilação redutiva acima descritas para gerar aminas α -substituídas.

[158] Qualquer glicopeptídeo tendo um grupo amino pode ser empregado nessas reações de alquilação redutiva. Tais glicopeptídeos são bem conhecidos na técnica e são comercialmente disponíveis ou podem ser isolados usando procedimentos convencionais. Glicopeptídeos adequados são revelados, por via de exemplo, nas Patentes U.S. Nos. 3.067.099; 3.338.786; 3.803.306; 3.928.571; 3.952.095; 4.029.769; 4.051.237; 4.064.233; 4.122.168; 4.239.751; 4.303.646; 4.322.343; 4.378.348;

4.497.802 ; 4.504.467; 4.542.018 ; 4.547.488; 4.548.925 ; 4.548.974; 4.552.701; 4.558.008 ; 4.639.433; 4.643.987; 4.661.470; 4.694.069; 4.698.327; 4.782.042; 4.914.187; 4.935.238; 4.946.941; 4.994.555; 4.996.148; 5.187.082; 5.192.742; 5.312.738; 5.451.570; 5.591.714; 5.721.208; 5.750.509; 5.840.684; e 5.843.889. Preferivelmente, o glicopeptídeo empregado na reação acima é a vancomicina.

[159] Como ilustrado no esquema acima, uma cadeia lateral de aminoalquil contendo fosfona na porção resorcinol de um glicopeptídeo, tal como a vancomicina, pode ser introduzida por meio de uma reação de Mannich (nesse esquema, a porção resorcinol do glicopeptídeo é ilustrada para clareza). Nessa reação, uma amina de fórmula NHR^cR^c (onde um ou ambos de R e R' é um grupo que compreende um ou mais grupos fosfona), e um aldeído (por exemplo, CH_2O), tal como formalina (uma fonte de formaldeído), reagem com o glicopeptídeo sob condições básicas para gerar o derivado de glicopeptídeo.



[160] Compostos da invenção que compreendem um sulfóxido ou sulfona podem ser preparados a partir dos compostos tio correspondentes usando reagentes e procedimentos convencionais. Reagentes adequados para oxidação de um composto tio para um sulfóxido incluem, por

via de exemplo, peróxido de hidrogênio, perácidos tal como ácido 3-cloroperoxibenzóico (MCPBA), periodato de sódio, cloreto de sódio, hipoclorito de sódio, hipoclorito de cálcio, hipoclorito de tert-butila e semelhantes. Reagentes de oxidação quiral, (reagentes oticamente ativos) podem ser também empregados para fornecer sulfóxidos quirais. Tais reagentes oticamente ativos são bem conhecidos na técnica e incluem, por exemplo, os reagentes descritos em Kagen e cols., *Synlett*, 1990, 643-650.

[161] Os aldeídos e cetonas empregados nas reações de alquilação reativas acima são também bem conhecidos na técnica e são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por procedimentos convencionais usando materiais de iniciação comercialmente disponíveis e reagentes convencionais (por exemplo veja, March, *Advanced Organic Chemistry*, Quarta Edição, John Wiley & Sons, New York (1992), e referências citadas nessa).

[162] Os compostos fosfona substituídos (por exemplo as aminas, álcoois, ou tióis substituídos de fosfona,) são comercialmente disponíveis ou podem ser preparadas por procedimentos convencionais usando materiais de iniciação e reagentes comercialmente disponíveis. Veja, por exemplo, *Advanced Organic Chemistry*, Jerry March, 4a ed., 1992, John Wiley e Sons, New York, página 959; e Frank R. Hartley (ed.) *The Chemistry of organofosphorous Compounds*, vol. 1-4, John Wiley e Sons, New York (1996). Ácido aminometilfosfônico é comercialmente disponível por Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin.

[163] Detalhes adicionais e outros métodos para a preparação dos compostos dessa invenção são descritos nos

Exemplos abaixo.

Composições Farmacêuticas

[164] Essa invenção também inclui composição farmacêutica contendo os novos compostos glicopeptídicos dessa invenção. Conseqüentemente, o composto glicopeptídico, preferivelmente na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, pode ser formulado para administração oral ou parenteral para o tratamento terapêutico ou profilático de doenças bacterianas.

[165] Por via de ilustração, o composto glicopeptídico pode ser misturado com transportadores e excipientes farmacêuticos convencionais e usados na forma de comprimidos, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, wafers, e semelhantes. Tais composições farmacêuticas irão conter tipicamente cerca de 0,1 a cerca de 90 por cento em peso do composto ativo, e mais geralmente de cerca de 10 a cerca de 30%. As composições farmacêuticas podem conter transportadores e excipientes comuns, tais como amido de milho ou gelatina, lactose, sacarose, celulose microcristalina, caolin, manitol, fosfato dicálcico, cloreto de sódio, e ácido algínico. Agentes de desintegração comumente usados nas formulações dessa invenção incluem croscarmellose, celulose microcristalina, amido de milho, glicolato de amido de sódio e ácido algínico.

[166] Uma composição líquida irá consistir geralmente em uma suspensão ou solução do composto ou sal farmaceuticamente aceitável em um transportador líquido aceitável, por exemplo, etanol, glicerina, sorbitol, solvente não-aquoso tal como polietileno glicol, óleos ou

água, opcionalmente com um agente de suspensão, um agente de solubilização (tal como ciclodextrina), preservativo, tensoativo, agente umidificante, agente flavorizante ou colorante. Alternativamente, uma formulação líquida pode ser preparada a partir de um pó reconstituível.

[167] Por exemplo, um pó contendo composto ativo, agente de suspensão, sacarose e um adoçante pode ser reconstituído com água para formar uma suspensão; e um xarope pode ser preparado a partir de um pó contendo ingrediente ativo, sacarose e um adoçante.

[168] Uma composição na forma de um comprimido pode ser preparada usando qualquer transportador farmacêutico adequado rotineiramente usado para a preparação de composições sólidas. Exemplos de tais transportadores incluem estearato de magnésio, amido, lactose, sacarose, celulose microcristalina e ligantes, por exemplo, polivinilpirrolidona. O comprimido pode ser também fornecido com um revestimento de película colorida, ou com a cor incluída como parte do transportador. Em adição, o composto ativo pode ser formulado em uma forma de dosagem de liberação controlada como um comprimido que compreende uma matriz hidrofílica ou hidrofóbica.

[169] Uma composição na forma de uma cápsula pode ser preparada usando procedimentos de encapsulação rotineiros, por exemplo, por incorporação do composto ativo e excipientes em uma cápsula de gelatina endurecida. Alternativamente, uma matriz semi-sólida de composto ativo e de polietileno glicol de alto peso molecular pode ser preparada e preenchida em uma cápsula de gelatina endurecida; ou uma solução de composto ativo em polietileno

glicol ou uma suspensão em óleo comestível, por exemplo, parafina líquida ou óleo de coco fracionado pode ser preparada e preenchida em uma cápsula de gelatina macia.

[170] Ligantes de comprimido que podem ser incluídos são acácia, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, poli-vinilpirrolidona (Povidona), hidroxipropil metilcelulose, sacarose, amido e etilcelulose. Lubrificantes que podem ser usados incluem estearato de magnésio ou outros estearatos metálicos, ácido esteárico, silicone flido, talco, ceras, óleos e sílica coloidal.

[171] Agentes flavorizantes tais como menta, óleo de "wintergreen", sabor de cereja ou semelhantes podem também ser usados. Adicionalmente, pode ser desejável adicionar um agente colorante para tornar a forma de dosagem mais atrativa na aparência ou para ajudar a identificar o produto.

[172] Os compostos da invenção e seus sais farmaceuticamente aceitáveis que são ativos quando dados por via parenteral podem ser formulados para administração intramuscular, intratecal, ou intravenosa.

[173] Uma composição para administração intramuscular ou intratecal consistirá em uma suspensão ou solução de ingrediente ativo em um óleo, por exemplo, óleo de amendoim ou óleo de gergelim. Uma composição típica para administração intramuscular ou intratecal consistirá em uma solução aquosa isotônica estéril contendo, por exemplo, ingrediente ativo e dextrose ou cloreto de sódio, ou uma mistura de dextrose e cloreto de sódio. Outros exemplos são injeção de Ringer lactato, injeção de Ringer lactato mais dextrose, Normosol-M e dextrose, Isolyte E, injeção de

Ringer acilato, e semelhantes. Opcionalmente, um co-solvente, por exemplo, polietileno glicol; um agente quelante, por exemplo, ácido etilenodiamina tetracético; um agente solubilizante, por exemplo,, uma ciclodextrina; e um anti-oxidante, por exemplo,, metabissulfito de sódio podem ser incluídos na formulação. Alternativamente, a solução pode ser seca por congelamento e então reconstituída com um solvente adequado logo antes da administração.

[174] Em uma modalidade de preferência, os derivados glicopeptídicos dessa invenção são formulados em uma solução aquosa contendo uma ciclodextrina. Em uma outra modalidade de preferência os derivados glicopeptídicos dessa invenção são formulados como um pó liofilizado contendo uma ciclodextrina ou como um pó estéril contendo uma ciclodextrina. Preferivelmente, a ciclodextrina é hidroxipropil- β -ciclodextrina ou sulfobutil éter- β -ciclodextrina; mais preferivelmente, a ciclodextrina é hidroxipropil- β -ciclodextrina. Tipicamente, em uma solução injetável, a ciclodextrina compreenderá cerca de 1 a 25 por cento em peso; preferivelmente, cerca de 2 a 10 por cento em peso; mais preferivelmente, cerca de 4 a 6 por cento em peso, da formulação. Adicionalmente, a proporção de peso da ciclodextrina para o derivado glicopeptídico será preferivelmente de cerca de 1:1 a cerca de 10: 1.

[175] Os compostos da invenção e seus sais farmaceuticamente aceitáveis que são ativos em administração retal podem ser formulados como supositórios. Uma formulação típica de supositórios consistirá geralmente de ingrediente ativo com um agente de ligação e/ou lubrificante tal como gelatina ou manteiga de cacau ou

outra gordura ou cera vegetal ou sintética de baixo derretimento.

[176] Os compostos dessa invenção e seus sais farmaceuticamente aceitáveis que são ativos em administração tópica podem ser formulados como composições transdérmicas ou como dispositivos de liberação transdérmica ("emplastros"). Tais composições incluem, por exemplo, um forro, um reservatório de composto ativo, uma membrana de controle, forro e adesivo de contato. Tais emplastros transdérmicos podem ser usados para fornecer infusão contínua ou descontínua dos compostos da presente invenção em quantidades controladas. A construção e uso de emplastros transdérmicos para a liberação de agentes farmacêuticos é bem conhecida na técnica. Veja, por exemplo, Patente U. S. 5.023.252, emitida em 11 de junho de 1991. Tais emplastros podem ser construídos para liberação contínua, pulsátil, ou sob demanda de agentes farmacêuticos.

[177] O composto ativo é eficaz por uma ampla faixa de dosagem e é geralmente administrado em uma quantidade farmaceuticamente eficaz. Deve ser compreendido, no entanto, que a quantidade do composto realmente administrado será determinada por um médico, em respeito às circunstâncias relevantes, incluindo a condição a ser tratada, da via de administração escolhida, do composto real administrado e de sua atividade relativa, da idade, peso e resposta do paciente individual, da severidade dos sintomas do paciente e semelhantes.

[178] Doses adequadas estão em geral na faixa de 0,01-100 mg/kg/dia, preferivelmente 0,1-50 mg/kg/dia. Para um

humano médio de 70 kg, isso totalizaria uma quantidade de 0,7 mg a 7 g por dia, ou preferivelmente 7 mg a 3,5 g por dia. Uma dose mais preferida para um humano é de cerca de 500 mg a cerca de 2 g por dia.

[179] Outras formulações para uso na presente invenção podem ser encontradas em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mace Publishing Company, PA, 17^a ed. (1985).

[180] A seguir são ilustradas composições farmacêuticas representativas da presente invenção.

Exemplo A de Formulação

[181] Esse exemplo ilustra a preparação de uma composição farmacêutica representativa para administração oral de um composto dessa invenção:

Ingredientes	Quantidade por comprimido, (mg)
Composto ativo	200
Lactose, seca por pulverização	148
Estearato de magnésio	2

[182] Os ingredientes acima são misturados e introduzidos em uma cápsula de gelatina de casca endurecida.

Exemplo B de Formulação

[183] Esse exemplo ilustra a preparação de outra composição farmacêutica representativa para administração oral de um composto dessa invenção:

Ingredientes	Quantidade por comprimido, (mg)
Composto ativo	400
Amido de milho	50
Lactose	145
Estearato de magnésio	5

Os ingredientes acima são misturados intimamente e

pressionados em comprimidos de marcação única.

Exemplo C de Formulação

[184] Esse exemplo ilustra a preparação de uma composição farmacêutica representativa para administração oral de um composto dessa invenção.

É preparada uma suspensão que tem a seguinte composição:

Ingredientes	
Composto ativo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloreto de sódio	2,0 g
Metil parabeno	0,1 g
Açúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solução a 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Flavorizante	0,035 ml
Corantes	0,5 mg
Água destilada	q.s. até 100 ml

Exemplo D de Formulação

[185] Esse exemplo ilustra a preparação de uma composição farmacêutica representativa contendo um composto dessa invenção.

[186] É preparada uma preparação injetável tamponada até um pH de 4 que tem a seguinte composição:

Ingredientes	
Composto ativo	0,2 g
Solução Tampão de Acetato de Sódio	2,0 ml
HCl (1N)	q.s. até pH 4
Água (destilada, estéril)	q.s. até 20 ml

Exemplo E de Formulação

[187] Esse exemplo ilustra a preparação de uma composição farmacêutica representativa para injeção de um composto dessa invenção.

[188] É preparada uma solução reconstituída pela adição de 20 ml de água estéril a 1 g do composto dessa invenção. Antes do uso, a solução é então diluída com 200 ml de fluido intravenoso que seja compatível com o composto ativo. Tais fluidos são escolhidos entre uma solução de dextrose 5%, cloreto de sódio a 0,9%, ou uma mistura de dextrose 5% e cloreto de sódio a 0,9%. Outros exemplos são injeção de Ringer lactado, injeção de Ringer lactado mais dextrose 5%, Normosol-M mais dextrose 5%, Isolite E, e injeção de Ringer acilado.

Exemplo F de Formulação

[189] Esse exemplo ilustra a preparação de uma composição farmacêutica representativa contendo um composto dessa invenção.

[190] É preparada uma preparação injetável que tem a seguinte composição:

Ingredientes	
Composto ativo	0,1-,5,0 g
Hidroxipropil- β -ciclodextrina	1-25 g
Solução Aquosa de Dextrose 5% (estéril)	q.s. até 100 ml

[191] Os ingredientes acima são misturados e o pH é ajustado até $3,5 \pm 0,5$ usando HCl 0,5N ou NaOH 0,5N.

Exemplo G de Formulação

[192] Esse exemplo ilustra a preparação de uma composição farmacêutica representativa contendo um composto dessa invenção.

[193] É preparada uma solução congelada adequada para injeção que tem a seguinte composição:

Solução congelada	
Composto ativo	250 mg a 1000 mg
Hidroxipropil- β -ciclodextrina	250 mg a 10 g
Excipientes - por ex., dextrose	0-50 g
Água para injeção	10-100 ml

[194] A proporção de peso de hidroxipropil- β -ciclodextrina para o composto ativo será tipicamente de cerca de 1:1 a cerca de 10:1.

[195] Procedimento Representativo: Hidroxipropil- β -ciclodextrina e excipientes, se houver, são dissolvidos em cerca de 80% da água para injeção e o composto ativo é adicionado e dissolvido. O pH é ajustado com 1M de hidróxido de sódio até $4,7 \pm 0,3$ e o volume é então ajustado até 95% do volume final com água para injeção. O pH é verificado e ajustado, se necessário, e o volume é ajustado até o volume final com água para injeção. A formulação é então filtrada de forma estéril através de um filtro de 0,22 micron e colocada em um frasco estéril sob condições assépticas. O frasco é tampado, rotulado e estocado congelado.

Exemplo H de Formulação

[196] Esse exemplo ilustra a preparação de uma composição farmacêutica representativa contendo um composto dessa invenção.

[197] É preparado um pó liofilizado útil para a preparação de uma solução injetável que tem a seguinte composição:

Pó liofilizado

Composto ativo	250 mg a 1000 mg
Hidroxipropil- β -ciclodextrina	250 mg a 10 g
Excipientes - por ex., manitol, sacarose e/ou lactose	0-50 g
Agente tampão - por ex., citrato	0-500 mg

[198] A proporção de peso de hidroxipropil- β -ciclodextrina para o composto ativo será tipicamente de cerca de 1:1 a cerca de 10:1.

[199] Procedimento Representativo: Hidroxipropil- β -ciclodextrina e excipientes e/ou agentes tampões, se houver, são dissolvidos em cerca de 60% da água para injeção. O composto ativo é adicionado e dissolvido e o pH é ajustado com 1M de hidróxido de sódio até 4,0-5,0 e o volume é ajustado até 95% do volume final com água para injeção. O pH é verificado e ajustado, se necessário, e o volume é ajustado até o volume final com água para injeção. A formulação é então filtrada de forma estéril através de um filtro de 0,22 micron e colocada em um frasco estéril sob condições assépticas. A formulação é então seca por congelamento usando um ciclo de liofilização apropriado. O frasco é tampado (opcionalmente sob vácuo parcial ou nitrogênio seco), rotulado e estocado em temperatura ambiente ou sob refrigeração.

Exemplo I de Formulação

[200] Esse exemplo ilustra a preparação de uma composição farmacêutica representativa contendo um composto dessa invenção.

[201] É preparado um pó estéril útil para a preparação de uma solução injetável que tem a seguinte composição:

Pó estéril

Composto ativo	250 mg a 1000 mg
Hidroxipropil- β -ciclodextrina	250 mg a 10 g ¹
Excipientes	opcionais

[202] A proporção de peso de hidroxipropil- β -ciclodextrina para o composto ativo será tipicamente de cerca de 1:1 a cerca de 10:1.

[203] Procedimento Representativo: Hidroxipropil- β -ciclodextrina e o composto ativo (e quaisquer excipientes) são dispersos em um recipiente estéril apropriado e o recipiente é selado (opcionalmente sob vácuo parcial ou nitrogênio seco), rotulado e estocado em temperatura ambiente ou sob refrigeração.

[204] Administração das formulações representativas H e I a um Paciente

[205] As formulações farmacêuticas descritas nos exemplos de formulação H e I acima podem ser administradas de forma intravenosa a um paciente pelo pessoal médico apropriado para tratar ou evitar infecções gram-positivas. Para a administração, as formulações acima podem ser reconstituídas e/ou diluídas com um diluente, tal como dextrose 5% ou solução salina estéril, como segue:

[206] Procedimento Representativo: O pó liofilizado da Exemplo H de formulação (por exemplo, contendo 1000 mg do composto ativo) é reconstituído com 20 ml de água estéril e a solução resultante é adicionalmente diluída com 80 ml de solução salina estéril em uma bolsa de infusão de 100 ml. A solução diluída é então administrada ao paciente ao longo de 30 a 120 minutos.

Exemplo J de Formulação

[207] Esse exemplo ilustra a preparação de uma

composição farmacêutica representativa para administração tópica de um composto dessa invenção.

Ingredientes	gramas
Composto ativo	0,2-1,0
Span 60	2
Tween 60	2
Óleo mineral	5
Vaselina	10
Metil parabeno	0,15
Propil parabeno	0,05
BHA (hidroxi anisol butilado)	0,01
Água	q.s. até 100

[208] Todos os ingredientes acima, exceto água, são combinados e aquecidos até 60°C com agitação. Uma quantidade suficiente de água a 60°C é então adicionada com agitação vigorosa para emulsificar os ingredientes, e então é adicionada água q.s. 100 g.

Exemplo K de Formulação

[209] Esse exemplo ilustra a preparação de uma composição farmacêutica representativa contendo um composto dessa invenção.

[210] É preparado um supositório totalizando 2,5 gramas tendo a seguinte composição:

Ingredientes	
Composto ativo	500 mg
Witepsol	equilíbrio H-15*

(* triglicerídeos de ácidos graxos saturados de vegetais; um produto de Riches-Nelson, Inc., New York, N.Y.)

[211] Um composto ativo preferido para incorporação nas

Formulações A-K é o composto 11, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste (por exemplo, o sal de hidrocloreto).

Utilidade

[212] Os compostos de glicopeptídeo dessa invenção, e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, são úteis em tratamentos médicos e exibem atividade biológica, incluindo atividade bactericida, que pode ser demonstrada usando-se os testes aqui descritos. Tais testes são bem conhecidos por aqueles experientes na técnica, e são citados e descritos em Lorian "Antibiotic in Laboratory Medicine", Quarta Edição, Williams e Wilkins (1991).

[213] Conseqüentemente, essa invenção fornece métodos para o tratamento de doenças bacterianas ou infecciosas, especialmente aquelas causadas por microorganismos Gram-positivos, em animais. Os compostos dessa invenção são particularmente úteis no tratamento de infecções causadas por estafilococos resistentes a meticilina. Além disso, os compostos são úteis no tratamento de infecção devido a enterococos, incluindo enterococos resistentes a vancomicina (VRE). Exemplos de tais doenças incluem infecções estafilocócicas severas, tais como endocardite e septicemia estafilocócica. O animal tratado pode ser tanto susceptível a, quanto infectado com, o microorganismo. O método de tratamento compreende tipicamente administração ao animal de uma quantidade de um composto dessa invenção que é eficaz para esse objetivo.

[214] Na prática desse método, a composição farmacêutica pode ser administrada em uma única dose diária ou em múltiplas doses por dia. O regime de tratamento pode

requerer a administração por períodos estendidos de tempo, por exemplo, por vários dias ou por de uma a seis semanas. A quantidade por dose administrada ou a quantidade total administrada dependerá de tais fatores como a natureza e severidade da infecção, da idade e saúde geral do paciente, da tolerância do paciente ao antibiótico e do microorganismo ou microorganismos na infecção. Preferivelmente, os compostos da invenção são administrados por via intravenosa.

[215] Entre outras propriedades, descobriu-se que os compostos glicopeptídicos da invenção possuem reduzida toxicidade aos mamíferos, quando administrados a um mamífero. Por exemplo, descobriu-se que os derivados substituídos de fosfono da invenção possuem reduzida acumulação hepática e/ou renal comparado aos compostos substituídos não-fosfono correspondentes. Além disso, acredita-se que certos compostos dessa invenção possuam nefrotoxicidade reduzida. Adicionalmente, descobriu-se que a adição de um composto de ciclodextrina a uma composição farmacêutica contendo os compostos glicopeptídicos da invenção também reduz a nefrotoxicidade e/ou acumulação tecidual do composto glicopeptídico quando administrada a um mamífero.

[216] Os seguintes exemplos sintéticos e biológicos são oferecidos para ilustrar essa invenção e não devem ser interpretados de qualquer modo como limitantes do escopo dessa invenção.

Exemplos

[217] Nos exemplos abaixo, as seguintes abreviações possuem

os seguintes significados. Quaisquer abreviações não definidas possuem seu significado geralmente aceito. A menos que determinado de outra forma, todas as temperaturas estão em graus Celsius.

ACN	=	acetonitrila
BOC, Boc	=	tert-butoxicarbonil
DIBAL-H	=	hidreto de diisobutilalumínio
DIPEA	=	diisopropiletilamina
DMF	=	N,N-dimetilformamida
DMSO	=	dimetil sulfóxido
eq.	=	equivalente
EtOAc	=	acetato de etila
Fmoc	=	9-fluorenilmetoxicarbonil
HOBT	=	hidrato de 1-hidroxibenzotriazole
Me	=	metil
MS	=	espectroscopia de massa
PyBOP	=	benzotriazol-1-iloxitris (pirrolidino) fosfônio hexafluorofosfato
TEMPO	=	2,2,6,6-tetrametil- piperidiniloxi, radical livre
TFA	=	ácido trifluoroacético
THF	=	tetrahidrofurano
TLC, tlc	=	cromatografia de camada fina

[218] Nos exemplos a seguir, hidrocloreto de vancomicina semi-hidrato foi comprado de Alpharma, Inc. Fort Lee, NJ 07024 (Alpharma AS, Oslo, Noruega). Outros reagentes são disponíveis por Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI 53201.

Procedimento geral A

Alquilação redutiva de Vancomicina

[219] A uma mistura de vancomicina (1 eq.) e o aldeído desejado (1,3 eq.) em DMF foi adicionado DIPEA (2 eq.). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1-2 horas e monitorada por HPLC de fase reversa. Metanol e NaCNBH_3 (1 eq.) foram adicionados à solução, seguido por TFA (3 eq.). A agitação foi continuada por uma hora adicional em temperatura ambiente. Depois que a reação foi completada, o metanol foi removido *in vacuo*. O resíduo foi precipitado em acetonitrila. Filtração deu o produto bruto que foi então purificado por HPLC de fase reversa. Se desejado, antibióticos glicopeptídicos podem ser usados nesse procedimento.

Procedimento geral B

Síntese de 2- (Deciltio)acetaldeído

[220] Sob nitrogênio foi adicionado brometo de decil (10 mL, 50 mmol) e mercaptoetanol (4,4 mL, 63 mmol) a uma suspensão de carbonato de potássio (27 g, 200 mmol) em acetona (100 mL). A suspensão foi agitada em temperatura ambiente por 2 dias, então dividida entre água e hexano/acetato de etila a 80%. A fase orgânica foi lavada com 2N de hidróxido de sódio, seca sobre sulfato de magnésio, e os voláteis removidos sob vácuo para dar 2 (deciltio)etanol (10,2 g, 47 mmol) como um líquido incolor que foi usado sem purificação adicional.

[221] Sob nitrogênio, 2-(decitio)etanol (50 g, 230 mmol), N, N-diisopropiletilamina (128 mL, 730 mmol) e cloreto de metileno (400 mL) foram resfriados a -40°C . A essa solução foi adicionado, por 15 minutos, uma solução de complexo piridina trióxido de enxofre (116 g, 730 mmol)

em dimetil sulfóxido (600 mL) e cloreto de metileno (200 mL). Depois de adição, a mistura foi agitada por 15 minutos adicionais a -40°C , então 600 mL de água gelada são adicionados. A mistura foi removida do banho de resfriamento, foi adicionado 1 L de água e os líquidos foram divididos. A fase orgânica foi lavada com 1 L de 1 N ácido clorídrico, e seca sobre sulfato de magnésio. A filtração deu 600 mL de líquido, que foi diluído com 600 mL de hexano e passado através de 200 mL de sílica. A sílica foi lavada com 100 mL de cloreto de metileno/hexano a 50%, então 300 mL de cloreto de metileno. Os orgânicos combinados foram concentrados *in vacuo* para dar 2-(deciltio)acetaldeído (48 g, 220 mmol) como um líquido incolor que foi usado sem purificação adicional.

Procedimento geral C

Síntese de N^{Van}-2-(Deciltio)etil Vancomicina

[222] Procedimento A: Sob nitrogênio, hidrato de hidrocloreto de vancomicina (1 g, 0,64 mmol) foi adicionado a 2-(deciltio)acetaldeído (139 mg, 0,64 mmol) em N,N-dimetilformamida (8 mL). N,N-diisopropiletilamina (336 μL , 1,9 mmol) foi adicionada e a suspensão agitada vigorosamente por 2,5 horas, no curso das quais toda a vancomicina foi dissolvida. Cianoboro-hidreto de sódio sólido (60 mg, 0,96 mmol) foi adicionado, seguido por metanol (5 mL) e ácido trifluoroacético (250 μL , 3,2 mmol). A reação foi agitada por 55 minutos em temperatura ambiente e analisada por HPLC de fase reversa. A distribuição do produto baseado em absorção de UV em 280 nm foi como se segue:

<u>Tempo de</u>	<u>Área (%)</u>	<u>Produto</u>
-----------------	-----------------	----------------

<u>Eluição (min)</u>		
2,0	29	vancomicina
3,1	50	N ^{VAN} -2-(deciltio)etil vancomicina
3,2	2	---
3,3	7	N ^{VAN} -2-(deciltio)etil vancomicina
3,9	13	N ^{VAN} , N ^{LEU} , bis[-2 (deciltio)etil vancomicina
4,0	0,5	---

[223] Procedimento B: Sob nitrogênio, a uma solução de 2-(deciltio)acetaldeído (bruto, 48 g, 220 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (1,4 l) foi adicionado hidrato de hidrocloreto de vancomicina sólido (173 g, 110 mmol) seguido por *N,N*-diisopropiletilamina (58 ml, 330 mmol). A suspensão foi agitada vigorosamente em temperatura ambiente por 2 horas, no curso das quais toda a vancomicina foi completamente dissolvida, e então foi adicionado ácido trifluoroacético (53 ml, 690 mmol). A solução foi agitada por 90 minutos adicionais, e então cianoboro-hidreto de sódio sólido (10,5 g, 170 mmol) seguido por metanol foram adicionados. Após três horas a reação foi analisada por HPLC de fase reversa. A distribuição do produto baseada na absorção de UV em 280 nm foi a seguinte:

<u>Tempo de</u>	<u>Área (%)</u>	<u>Produto</u>
<u>Eluição (min)</u>		
2,0	15	vancomicina
3,2	77	N ^{VAN} -2-(deciltio)etil vancomicina
3,3	3	---
3,4	0,5	N ^{VAN} -2-(deciltio)etil vancomicina
4,0	0,8	N ^{VAN} , N ^{LEU} , bis[-2 (deciltio)etil vancomicina

4,1 4 ---

[224] A mistura de reação de qualquer dos procedimentos acima foi despejada em água (7 L), resultando em uma solução ligeiramente turva. O pH da solução foi ajustado até 5 com bicarbonato de sódio saturado, resultando na formação de um precipitado branco. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e então com acetato de etila, e seco sob vácuo para gerar N^{VAN}-2-(deciltio)etil vancomicina, que foi usada sem purificação adicional.

[225] Procedimento C: Uma solução de cloridrato de vancomicina (3,0 g, 2,1 mmol) em ACN/H₂O (1:1,30 mL) foi tratada com diisopropiletilamina (0,54 g, 0,72 mL, 4,2 mmol) seguido por 2-(deciltio)acetaldeído (0,91 g, 4,2 mmol) a 25°C. Depois de 30 min, a mistura de reação foi tratada com TFA (1,92 g, 1,29 mL, 16,8 mmol) seguido por NaCNBH₃ (0,132 g, 2,1 mmol). Depois de 5 a 10 minutos, o produto bruto N^{van}-2-(deciltio)etil vancomicina é precipitado em acetonitrila (300 mL).

Exemplo 1

Preparação de Composto 3

(Fórmula II onde R³ é -N-(fosfonometil)-amino; R⁵ é hidrogênio; R¹⁹ é hidrogênio, e R²⁰ é-CH₂CH₂-S-(CH₂)₉CH₃)

[226] N^{Van}-(2-deciltio)etil vancomicina bistrifluoroacetato (1 g, 0,53 mmol) e diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,33 mmol) foram combinados em DMF (10 mL) e agitados até ficarem homogêneos. HOBt (0,080 g, 0,58 mmol) e PYBOP (0,300 g, 0,58 mmol) foram então adicionados à mistura de reação. Depois de 5-10 minutos uma solução homogênea contendo ácido (aminometil) fosfônico (0,060g, 0,53 mmol) e diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,33 mmol) em

água (3 ml) foi adicionada. A reação foi agitada em temperatura ambiente e monitorada por MS. Quando a reação foi julgada como completa, a mistura de reação foi diluída com acetonitrila (40 ml) e centrifugada. O sobrenadante foi descartado e o grânulo remanescente contendo o produto desejado foi dissolvido em acetonitrila aquosa a 50% (10 ml) e purificado por HPLC preparatória de fase reversa para dar o composto de título. MS calculado (M+) 1742.7; encontrado (MH+) 1743.6.

Exemplo 2

Preparação de Composto 11

(Fórmula II onde R^3 é -OH; R^5 N-(fosfonometil) aminometil; R^{19} é hidrogênio, e R^{20} é $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-(CH}_2)_9\text{CH}_3$)

[227] Ácido (aminometil) fosfônico (3,88 g, 35 mmol) e diisopropiletilamina (6,1 ml, 35 mmol) foram combinados em água (40 ml) e agitados até ficarem homogêneos. Acetonitrila (50 ml) e formaldeído (37% solução em H_2O ; 0,42 ml, 5,6 mmol) foram então adicionados à mistura de reação. Depois de aproximadamente 15 minutos ambos N^{VAN} -decilaminoetil vancomicina tristrifluoroacetato (10,0 g, 5,1 mmol) e diisopropiletilamina (6,1 ml, 35 mmol) foram adicionados à mistura de reação. A reação foi agitada em temperatura ambiente por aproximadamente 18 hrs, tempo no qual o pH foi ajustado a cerca de 7 com 20% TFA, a acetonitrila foi removida *in vacuo*, e o resíduo foi liofilizado. O sólido resultante foi triturado com água (100 mL), coletado por filtração, seco *in vacuo* e purificado HPLC preparatória de fase reversa para dar o composto de título. MS calculado (MH+) 1756.6; encontrado (MH+) 1756.6.

[228] O composto 11 foi também preparado como se segue.

[229] O sal de quinuclidina de N^{VAN}-(decilaminoetil) vancomicina (500 mg, 0,28 mmol, sub-parte f abaixo) e ácido aminometilfosfônico (155 mg, 1,4 mmol) foram dissolvidos em acetonitrila aquosa a 50% (10 mL). Diisopropiletilamina (972 uL, 720 mg, 5,6 mmol) foi adicionada e a mistura agitada em temperatura ambiente até que o sólido tenha dissolvido. A mistura de reação foi então resfriada em um banho gelado e formalina (3.7%, feita por diluição comercial 37% formalina 1:9 com 50% ACN/água, 220 uL, 8,8 mg, 0,29 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada a 0°C por 15 horas, em cujo tempo a reação deve estar completa. A reação foi extinta a 0° pela adição de 3N HCl até cerca de pH 2. A mistura foi diluída até 50 mL com 50% ACN/água, e então foi adicionada acetonitrila (75 mL, seguida por 5x10 mL em intervalos de 5 minutos, total de 125 mL) para precipitar o produto. O sólido foi coletado por filtração a vácuo e seco em vácuo. Purificação por HPLC preparatória de fase reversa deu o composto de título.

[230] O intermediário N^{VAN}-decilaminoetil vancomicina tristrifluoroacetato foi preparado como se segue.

a. **N-Fmoc-2-(decilamino)etanol**. 2-(n-Decilamino)etanol (2,3 g, 11 mmol, 1,1 eq) e DIPEA (2,0 mL, 11 mmol, 1,1 eq) foram dissolvidos em cloreto de metileno (15 mL) e resfriados em um banho gelado. Foi adicionado 9-Fluorenilmetil cloroformato (2,6 g, 10 mmol, 1,0 eq) em cloreto de metileno (15 mL), a mistura foi agitada por 30 minutos então lavada com 3N ácido clorídrico (50 mL) duas vezes e bicarbonato de sódio saturado (50 mL). Os orgânicos foram secos sobre sulfato de magnésio, e os solventes

removidos sob pressão reduzida. N-Fmoc-2-(decilamino etanol (4,6 g, 11 mmol, 108%) foi usado sem posterior purificação.

b. **N-Fmoc-decilaminoacetaldeído.** A uma solução de cloreto de oxalil (12,24 mL) e cloreto de metileno (50 mL) em 35 a 45°C foi adicionado DMSO (14,75 g) em cloreto de metileno (25 mL) por 20 minutos. a mistura de reação foi agitada por 10 minutos em 35 a 45°C. Uma solução de N-Fmoc-decilaminoetanol (20,0 g) em cloreto de metileno (70 mL) foi adicionada por 25 minutos e então agitada por 40 minutos em 35 a 45°C. Trietilamina (21,49 g) foi então adicionada e a mistura foi agitada por 30 minutos em 10 a 20°C. A mistura de reação foi extinta com água (120 mL) seguida por ácido sulfúrico concentrado (20,0 g) enquanto era mantida a temperatura interna de 0-5°C. A camada orgânica foi isolada e lavada com 2% de ácido sulfúrico (100 mL) seguido por água (2x100 mL). A solução orgânica foi destilada sob vácuo a 60°C até cerca de 100 mL. Foi adicionado heptano (100 mL), a temperatura do banho de óleo foi elevada até 80°C e a destilação foi continuada até que o volume residual fosse de 100 mL. Mais heptano (100 mL) foi adicionado e a destilação repetida até um volume de 100 mL. O banho de aquecimento foi substituído com um banho de água fria a 15°C. O banho foi resfriado lentamente até 5°C por 20 minutos para iniciar a precipitação do produto. O caldo foi então resfriado até 5 a 10°C e o caldo foi agitado por 2 horas. O sólido foi então coletado em um funil de Buchner e lavado com heptano frio (5°C) (2x15 mL). O sólido úmido foi seco *in vacuo* para produzir o aldeído.

c. **N^{van}- (N- Fmoc- 2- n- decilaminoetil) vancomicina trifluoro acetate.** Cloridrato de vancomicina (12 g, 7,7

mmol, 1,0 eq), N-Fmoc-2-(n-decilamino)-acetaldeído (3,2 g, 7,6 mmol, 1,0 eq) e DIPEA (2,6 mL, 14,9 mmol, 2,0 eq) foram agitados em temperatura ambiente em DMF (120 mL) por 90 minutos. Cianoboro-hidreto de sódio (1,4 g, 22 mmol, 3,0 eq) foi adicionado, seguido por metanol (120 mL) então ácido trifluoroacético (1,8 mL, 23 mmol, 3,0 eq). A mistura foi agitada por 60 minutos em temperatura ambiente, então o metanol foi removido sob pressão reduzida. A solução resultante foi adicionada a 600 mL de dietil éter dando um precipitado que foi filtrado, lavado com éter, e seco sob vácuo. O produto bruto foi purificado em uma coluna flash de fase reversa, sofreu eluição com 10, 20, 30% de acetonitrila em água (contendo 0,1% ácido trifluoroacético) para remover impurezas polares (tal como vancomicina residual) então o produto foi eluído com 70% acetonitrila em água (contendo 0.1 % ácido trifluoroacético) para dar 9 g de N^{Van}-(N-Fmoc-2-n-decilaminoetil) vancomicina como seu sal trifluoroacetato (4,3 mmol, 56%).

d. N^{Van}-2-(n-decilamino)etil vancomicina trifluoroacetato.

N^{Van}-(N-Fmoc-2-n-decilaminoetil)vancomicina (100 mg) foi dissolvido em 1 mL DMF (1 mL) e tratado com piperidina (200 uL) por 30 minutos. A mistura foi precipitada em éter, centrifugada e lavada com acetonitrila. HPLC preparatória de fase reversa (10-70% acetonitrila em água contendo 0.1% ácido trifluoroacético por 120 minutos) deu N^{Van}-2-(n-decilamino)etil vancomicina como seu sal de TFA.

O sal de quinuclidina intermediário de N^{VAN}-decilaminoetil vancomicina foi preparado como se segue.

e. N^{Van}-(N'-Fmoc-decilaminoetil) vancomicina. A um frasco de 2L equipado com um agitador mecânico foi

adicionado cloridrato de vancomicina (50,0 g), N-Fmoc-decilamino-acetaldeído (13,5 g), DMF (400 mL) e N,N-diisopropil-etilamina (11,7 mL). A suspensão foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, em cujo tempo os sólidos tinham sido dissolvidos. Metanol (190 mL) seguido por ácido trifluoroacético (10,4 mL) foi adicionado. Depois da mistura de reação ter sido agitada por 5 minutos, complexo borano-piridina (3,33 g) foi adicionado em uma porção, e enxaguado com metanol (10 mL). Depois de agitação por 4 horas, a reação foi resfriada a 5-10°C com um banho gelado e foi adicionada água (675 mL) em uma taxa para manter a temperatura abaixo de 20°C. A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e foi adicionado NaOH 10% até pH 4,2-4,3 (aprox. 15 mL).

O caldo resultante foi resfriado em um banho gelado por 1 hora, e então o produto é coletado por filtração a vácuo e lavado com água fria (2x100 mL). O sólido úmido foi seco *in vacuo* a 50°C para dar o composto de título como um sólido quase branco ou rosa pálido.

f. Sal de quinuclidina de N^{VAN}-(decilaminoetil) vancomicina. N^{Van}-(N'-Fmoc-decilaminoetil) vancomicina (88 g, 42 mmol) foi dissolvido em DMF (500 mL) por agitação em temperatura ambiente por 1 hora. Quinuclidina (9,4 g, 84 mmol) foi adicionada, e a mistura de reação foi agitada por 18 horas. O DMF foi removido *in vacuo* e o sólido foi triturado com acetonitrila (700 mL) por 3 horas. O sólido foi coletado em um funil de Buchner e triturado com acetonitrila (200 mL) por 16 horas. Mais acetonitrila (700 mL) foi adicionada nesse momento, e o sólido foi coletado em um funil de Buchner, lavado com acetonitrila (500 mL), e

então ressuspenso em acetonitrila (500 mL). Depois de agitação por 2 horas, o sólido foi coletado em um funil de Buchner e seco *in vacuo* para dar o composto de título.

Exemplo 3

Preparação de Composto 12

(Fórmula II onde R^3 é -OH; R^5 N-(fosfonometil)-amino metil; R^{19} é hidrogênio, e R^{20} é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$)

[231] Ácido (aminometil) fosfônico (0,295 g, 266 mmol) e diisopropiletilamina (0,649 ml, 3,72 mmol) foram combinados em água (5 ml) e agitados até ficarem homogêneos. Formaldeído (solução a 37% em H_2O ; 0,044 ml, 0,585 mmol) e acetonitrila (5 ml) foram então adicionados à mistura de reação. Depois de aproximadamente 15 minutos $\text{N}^{\text{VAN}}-(2\text{-deciltio})\text{etil vancomicina bistrifluoroacetato}$ (1 g, 0,53 mmol) e diisopropiletilamina (0,649 ml, 3,72 mmol) foram adicionados à mistura de reação. A reação foi agitada em temperatura ambiente por aproximadamente 18 hrs, em cujo tempo a mistura de reação foi diluída com ACN (40 ml) e centrifugada. O sobrenadante foi descartado e o granulo remanescente contendo o produto desejado foi dissolvido em acetonitrila aquosa a 50% (10 ml) e purificado por HPLC preparatória de fase reversa para dar o composto de título. MS calculado (M^+) 1772.7; encontrado (MH^+) 1773.4.

[232] Usando os procedimentos acima e os materiais de iniciação adequados os compostos mostrados na Tabela I foram preparados. Os dados de espectro de massa para esses compostos foram como se segue:

Composto N°	MW (base livre)	MH^+ Observado
1	1725,63	1726,6
2	1726,62	1727,5

3	1742,68	1743,6
4	1724,64	1725,6
5	1742,96	1743,6
6	1786,03	1786,4
7	1785,04	1785,8
8	1799,07	1799,7
9	1770,74	1771,8
10	1772,99	1774,3
11	1755,66	1756,6
12	1772,71	1773,4
13	1756,64	1757,6
14	1754,67	1755,7
15	1772,99	1773,7
16	1816,06	1816,5
17	1815,01	1816,2
18	1829,10	1829,8
19	1878,1	1878,2
20	1802,74	1803,5
21	1830,75	1831,7
22	1849,66	1850,6
23	1800,76	1801,6
24	1801,04	1801,6
25	1932,86	1934,0
26	1880,12	1880,7

Exemplo 4

Preparação de um intermediário útil para a preparação de um composto da invenção (Fórmula II onde R^3 é -OH; R^5 é H; R^{19} é hidrogênio, e R^{20} é 4-(4-clorofenil)benzil

[233] Um frasco de três litros com três estreitamentos

foi ajustado com um condensador, entrada de nitrogênio e dispositivo de agitação mecânico. O frasco foi carregado com sal de acetato pulverizado A82846B (20,0 g, $1,21 \times 10^{-5}$ mol) e metanol (1000 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio, 4'-clorobifenilcarboxaldeído (2,88 g, $1,33 \times 10^{-2}$ mol, 1,1 eq.) foi adicionado a essa mistura agitada, seguido por metanol (500 mL). Finalmente, cianoboro-hidreto de sódio (0,84 g, $1,33 \times 10^{-2}$ mol, 1,1 eq.) foi adicionado seguido por metanol (500 mL). A mistura resultante foi aquecida até refluxo (cerca de 65°C).

[234] Depois de 1 hora em refluxo, a mistura de reação ganhou homogeneidade. Depois de 25 horas em refluxo, a fonte de calor foi removida e a mistura de reação clara foi medida com um medidor de pH (6,97 a 58°C). 1N NaOH (22,8 mL) foi adicionado em gotas para ajustar o pH para 9,0 (em 54,7°C). O frasco foi equipado com uma cabeça de destilação e a mistura foi concentrada sob vácuo parcial até um peso de 322,3 gramas enquanto é mantida a temperatura entre 40° - 45°C.

[235] A cabeça de destilação foi recolocada com um funil adicional contendo 500 mL de isopropanol (IPA). O IPA foi adicionado em gotas à solução de temperatura ambiente por 1 hora. Depois de aproximadamente 1/3 do IPA ter sido removido, foi formado um precipitado granular. O IPA remanescente foi adicionado em uma taxa mais rápida depois da precipitação ter começado. O frasco foi pesado e continha 714,4 gramas do caldo IPA/metanol.

[236] O frasco foi re-equipado com uma cabeça fixa e destilado sob vácuo parcial para remover o metanol remanescente. O caldo resultante (377,8 g) foi deixado para

resfriar no congelador de um dia para o outro. O produto bruto foi filtrado através de um absorvente de polipropileno e enxaguado duas vezes com 25 mL de IPA frio. Depois de secagem no funil por 5 minutos, o material foi colocado no forno de vácuo para secar a 40°C. Um sólido rosa claro foi recuperado (22,87 g (teoria = 22,43 g)). Análise de HPLC versus uma padrão indicou 68,0% por cento do peso do composto de título (4-[4-clorofenil]benzil-A82846B) no sólido bruto, que transladou em uma produção bruta corrigida de 69,3%.

[237] Os produtos da reação foram analisados por HPLC de fase reversa utilizando uma coluna de Zoubax SB-C₁₈ com detecção de luz ultravioleta (UV; 230 nm). Um sistema de solvente de gradiente de 20 minutos que consiste em 95% de tampão aquoso/5% CH₃CN em tempo = 0 minuto para 40% tampão aquoso/60% CH₃CN em tempo = 30 minutos foi usado, onde o tampão aquoso foi TEAP (5 ml CH₃CN, 3 ml ácido fosfórico em 1000 ml água).

[238] O sal de acetato intermediário A82846B pode ser preparado como descrito na Patente U.S. Número 5.840.684.

[239] Usando procedimentos descritos acima, o produto do Exemplo 4 pode ser convertido a um composto da invenção onde R³ e/ou R⁵ é um substituinte que compreende um ou mais grupos fosfono.

Exemplo 5

Determinação de Atividade Antibacteriana

A. Determinação In Vitro de Atividade antibacteriana

1. Determinação de concentrações Inibitórias Mínimas (MICs)

[240] Cepas bacterianas foram obtidas a partir de

American

Type Tissue Culture Collection (ATCC), Stanford University Hospital (SU), Kaiser Permanent Regional Laboratory in Berkeley (KPB), Massachusetts General Hospital (MGH), the Centers for Disease Control (CDC), the San Francisco Veterans' Administration Hospital (SFVA) ou the University of California San Francisco Hospital (UCSF). Enterococos resistentes a vancomicina foram fenotipados como Van A ou Van B baseado em sua sensibilidade a teicoplanina. Alguns enterococos resistentes a vancomicina que tinham sido genotipados como Van A, Van B, Van C1 ou Van C2 foram obtidos a partir da Clínica Mayo.

[241] Concentrações mínimas inibitórias (MICs) foram medidas em um procedimento de caldo de micro diluição sob linhas de guia NCCLS. Rotineiramente, os compostos foram diluídos em série em caldo de Mueller-Hinton em placas de microtítulo de 96 cavidades. Culturas de um dia para o outro de cepas bacterianas foram diluídas baseado na absorvência em 600 nm de forma que a concentração em cada cavidade era de 5×10^5 cfu/mL. As placas retornaram a um incubador a 35°C. No dia seguinte (ou 24 horas no caso de cepas de Enterococos), MICs foram determinados por inspeção visual das placas. Cepas rotineiramente testadas na classificação inicial incluíam *Staphylococcus aureus* (MSSA) sensíveis a meticilina, *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, *Staphylococcus epidermidis* (MSSE) sensíveis a meticilina, *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) resistentes a meticilina, *Enterococcus faecium* (VSE Fm) sensíveis a vancomicina, *Enterococcus faecalis* (VSE Fs) sensíveis a

vancomicina, *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina também resistentes a teicoplanina (VRE Fm Van A), *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina sensíveis a teicoplanina (VRE Fm Van B), *Enterococcus faecalis* resistentes a vancomicina também resistentes a teicoplanina (VRE Fs Van A), *Enterococcus faecalis* resistentes a vancomicina sensível a teicoplanina (VRE Fs Van B), *Enterococcus gallinarum* do genótipo Van A (VRE Gm Van A), *Enterococcus gallinarum* do genótipo Van C-1 (VRE Gm Van C-1), *Enterococcus casseliflavus* do genótipo Van C-2 (VRE Cs Van C-2), *Enterococcus flavescens* do genótipo Van C-2 (VRE Fv Van C-2), e *Streptococcus pneumoniae* (PSSP) sensível a penicilina e *Streptococcus pneumoniae* (PSRP) resistente a penicilina. Devido a incapacidade de PSSP e PSRP de crescer bem em caldo de Mueller-Hinton, MICs com essas cepas foram determinados usando caldo TSA suplementado com sangue desfibrinado ou placas de Agar de sangue. Compostos que tinham atividade significativa contra as cepas mencionadas acima foram então testadas para valores de MIC em um painel maior de isolados clínicos incluindo as espécies listadas acima assim como *Staphylococcus coagulase* negativos não específicos tanto sensíveis como resistentes a metilicina (MS-CNS e MR-CNS). Em adição, eles foram testados para MICs contra organismos gram-negativos, tais como *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Determinação de tempo de morte

[242] Experimentos para determinar o tempo necessário para matar a bactéria foram conduzidos como descrito em Lorian, "Antibiotics in Laboratory Medicine", Quarta edição, Williams e Wilkins (1991). Esses experimentos foram

conduzidos normalmente com cepas de *Staphylococcus* e de *enterococcus*.

[243] De forma breve, várias colônias foram selecionadas de uma placa de agar e cresceram a 35°C sob agitação constante até que atinja uma turvação de aproximadamente $1,5 \times 10^8$ CFU/mL. A amostra foi então diluída para cerca de 6×10^6 CFU/mL e incubada a 35°C sob agitação constante foi continuada. Em vários momentos foram retiradas alíquotas e foram realizadas cinco diluições em série de dez vezes. O método de derrame de placa foi usado para determinar o número de unidades de formação de (CFUs).

[244] Em geral, os compostos da invenção eram ativos nos testes *in vitro* acima e demonstraram um amplo espectro de atividade.

B. Determinação *In Vivo* de atividade Antibacteriana

1. Estudos de tolerabilidade aguda em camundongos

[245] Nesses estudos, o composto dessa invenção foi administrado por via intravenosa ou subcutânea e observado por 5-15 minutos. Se não houve efeitos adversos, a dose era aumentada em um segundo grupo de camundongos. Esse aumento de dose continuou até que ocorresse mortalidade ou até que a dose fosse maximizada. Geralmente, as dosagens começavam em 20 mg/kg e aumentavam em 20 mg/kg a cada tempo até que a dose máxima tolerada (MTD) fosse atingida.

2. Estudos de biodisponibilidade em camundongos

[246] Camundongos foram administrados com um composto dessa invenção por via intravenosa ou subcutânea em uma dose terapêutica (em geral, aproximadamente 50 mg/kg). Grupos de animais foram colocados em gaiolas metabólicas de forma que as fezes e urina pudessem ser coletadas para

análise. Grupos de animais ($n = 3$) foram sacrificados em vários momentos (10 min, 1 hora e 4 horas). Sangue foi coletado por punção cardíaca e os seguintes órgãos foram colhidos, pulmão, fígado, coração, cérebro, rim, e baço. Os tecidos foram pesados e preparados para análise de HPLC. Análise de HPLC nos homogeneizados de tecido e fluidos foi usada para determinar a concentração do composto de teste presente. Produtos metabólicos que resultam de mudanças ao composto de teste também foram determinados nesse ponto.

3. Modelo de Septicemia de Camundongo

[247] Nesse modelo, uma cepa adequadamente virulenta de bactéria (mais comumente *S. aureus*, ou *E. Faecalis* ou *E. Faecium*) foi administrada a camundongos ($N=5$ a 10 camundongos por grupo) por via intraperitoneal. As bactérias foram combinadas com mucina gástrica de porco para aumentar a virulência. A dose de bactéria (normalmente 10^5 - 10^7) era aquela suficiente para induzir mortalidade em todos os camundongos por um período de três dias. Uma hora depois da bactéria ser administrada, um composto dessa invenção foi administrado em uma dose única tanto por via IV como por via subcutânea. Cada dose foi administrada a grupos de 5 a 10 camundongos, em doses que variaram tipicamente de um máximo de cerca de 20 mg/kg a um mínimo de menos que 1 mg/kg. Um controle positivo (normalmente vancomicina com cepas sensíveis a vancomicina) foi administrado em cada experimento. A dose na qual aproximadamente 50% dos animais são salvos foi calculada a partir dos resultados.

4. Modelo neutropênico de coxa

[248] Nesse modelo, a atividade antibacteriana de um

composto dessa invenção foi avaliada contra uma cepa adequadamente virulenta de bactéria (mais comumente *S. aureus*, ou *E. Faecalis* ou *E. Faecium*, sensível ou resistente a vancomicina). Os camundongos foram inicialmente tornados neutropênicos por administração de ciclofosfamida em 200 mg/kg no dia 0 e dia 2. No dia 4 eles foram infectados na coxa anterior esquerda por uma injeção IM de uma dose única de bactéria. Os camundongos receberam então o composto de teste uma hora depois da bactéria e em vários momentos posteriores (normalmente 1, 2, 5, 4 e 24 horas) os camundongos foram sacrificados (3 por ponto de tempo) e a coxa retirada, homogeneizada e o número de CFUs (unidades de formação de colônias) foi determinado por plaqueamento. O sangue também foi plaqueado para determinar CFUs no sangue.

5. Estudos Farmacocinéticos

[249] A taxa na qual um composto dessa invenção é removido a partir do sangue pode ser determinada tanto em ratos como em camundongos. Em ratos, os animais de teste foram canulados na veia jugular. O composto de teste foi administrado via injeção de veia da cauda, e em vários pontos de tempo (normalmente 5, 15, 30, 60 minutos e 2, 4, 6 e 24 horas) sangue foi retirado da cânula. Em camundongos, o composto de teste também foi administrado via injeção de veia da cauda em vários pontos de tempo. O sangue foi normalmente obtido através de punções cardíacas. A concentração do composto de teste remanescente foi determinada por HPLC.

[250] Em geral, as composições farmacêuticas dessa invenção eram ativas no teste *in vivo* acima e demonstraram

um amplo espectro de atividade.

Exemplo 6

Determinação da Acumulação Tecidual

A. Distribuição tecidual usando Composto radio-marcado

[251] Esse procedimento é usado para examinar a distribuição tecidual, excreção e metabolismo de um composto de teste radio-marcado tanto em ratos fêmeas como machos seguindo infusão intravenosa a 10 mg/kg. Ratos Sprague-Dawley fêmeas e machos (n = 2 por sexo por composto) são dosados com composto de teste marcado ^3H a 10 (400 $\alpha\text{Ci/kg}$) e 12,5 mg/kg (100 $\alpha\text{Ci/kg}$), respectivamente, via infusão intravenosa (~2 min). O composto de teste é formulado em hidroxipropil- β -ciclodextrina a 5% como solução de 2,5 mg/mL. Urina e fezes são coletadas da gaiola por um período de 24 horas. 24 horas após dosagem os animais são sacrificados e os tecidos são removidos. Soro, urina e tecidos são analisados para radioatividade total por oxidação seguida por contagem de cintilação líquida. Amostras de urina e de tecidos selecionados são extraídas e analisadas por HPLC de fase reversa com detector de fluxo radioativo para a presença de metabólitos potenciais.

B. Acumulação Tecidual seguindo Dose única

[252] Esse procedimento é usado para avaliar a distribuição tecidual de um composto de teste em ratos seguindo administração de dose única por infusão. Ratos Sprague-Dawley machos (n = 3 por grupo de dosagem) são dosados com 50 mg/kg de composto de teste. São usadas duas formulações: 30% PEG 400 e 10% sulfobutiléter- β -ciclodextrina. Amostras de urina são coletadas da gaiola por um período de 24 horas. Amostras de sangue são

coletadas para química de soro e determinação de concentração. Os rins e fígado são removidos para avaliação histológica. Um rim e parte do fígado são homogeneizados para análise de concentração usando HPLC de fase reversa com detecção de UV. As concentrações de droga em amostras de urina e de soro são determinadas por análise LC-MS.

C. Distribuição tecidual seguindo doses múltiplas

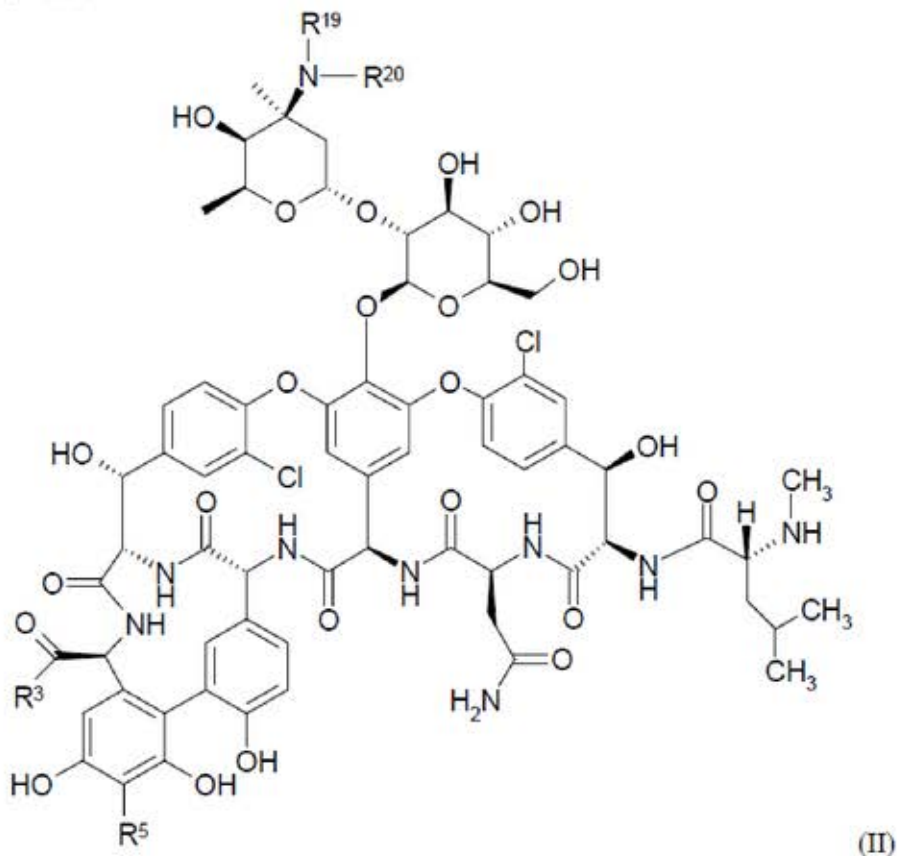
[253] Esse procedimento é usado para avaliar a acumulação tecidual potencial de um composto de teste em ratos seguindo administração de doses múltiplas por infusão intravenosa. Ratos Sprague-Dawley fêmeas e machos (n = 4 por sexo por grupo de dose) são dosados com composto de teste a 12,5, 25 e 50 mg/kg por dia por sete dias. Os animais são sacrificados no dia 1 (n = 3 por sexo por grupo de dose) seguido pela última dose administrada. Um animal por sexo por grupo de dose é retido como animal de recuperação e sacrificado no dia 7 seguindo a última dose administrada. O composto de teste é formulado em 5% hidroxipropil- β -ciclodextrina ou 1% sacarose/4,5% dextrose. Amostras de urina são coletadas da gaiola nos dias 1 e 7 pós-dose. Amostras de sangue são coletadas para soroquímica e determinação de concentração. Fígado e rins são removidos para avaliação histológica. Um rim e parte do fígado são homogeneizados para análise de concentração usando HPLC de fase reversa com detecção de UV. As concentrações de droga em amostras de urina e de soro são determinadas por análise LC-MS.

[254] Embora a presente invenção tenha sido descrita com referência às modalidades específicas dessa, deve ser entendido por aqueles experientes na técnica que várias

mudanças podem ser feitas e equivalentes podem ser substituídos sem fugir ao verdadeiro espírito e escopo da invenção. Em adição, várias modificações podem ser feitas para adaptar uma situação, material, composição de matéria, processo, etapa ou etapas de processo em particular, ao objetivo, espírito e escopo da presente invenção. Todas tais modificações pretendem estar dentro do escopo das reivindicações em apêndice. Adicionalmente, todas publicações, patentes, e documentos de patente citados aqui acima são incorporados por referência em totalidade, ainda que individualmente incorporados por referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Glicopeptídeo caracterizado pelo fato de ter a fórmula II:



onde:

 $R^3 \text{ é } -OH;$
$$R^5 \text{ é } -CH_2-NH-CH_2-P(O)(OH)_2;$$

R^{19} é hidrogênio;

$$R^{20} \text{ é } -CH_2CH_2-NH-(CH_2)_9CH_3;$$

ou um sal, estereoisômero farmacologicamente aceitáveis
desse.

2. Glicopeptídeo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de ser um sal de hidrocloreto.

3. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de compreender um transportador farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um glicopeptídeo conforme definido na reivindicação 1.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizada** pelo fato de compreender uma ciclodextrina e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um glicopeptídeo conforme definido na reivindicação 1.

5 5. Composição, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizada** pelo fato da ciclodextrina ser hidroxipropil- β -ciclodextrina.

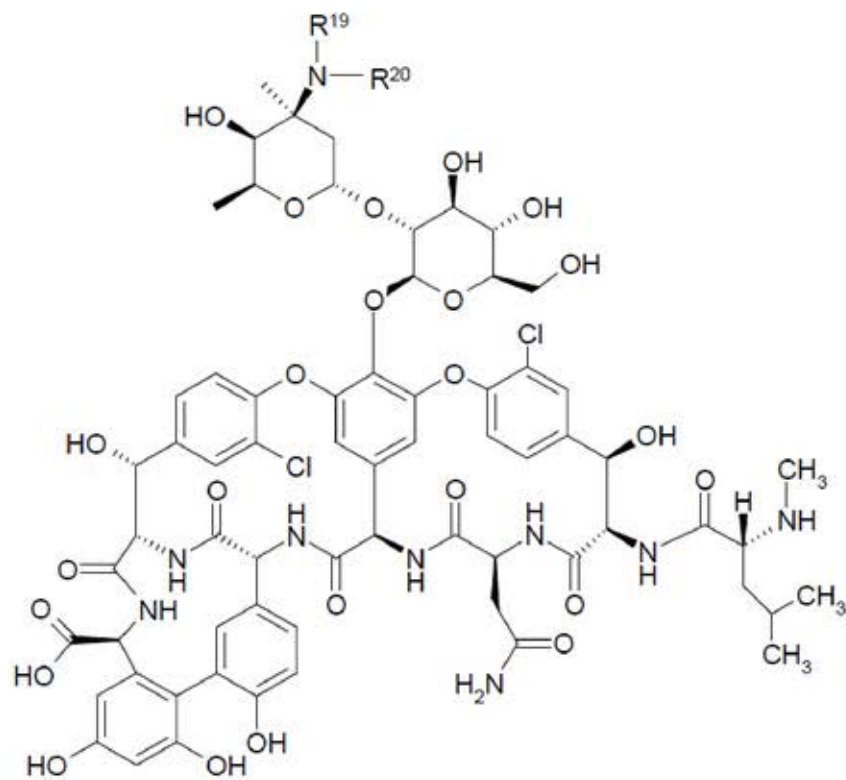
6. Composição, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizada** pelo fato de compreender de cerca de 250 mg a
10 cerca de 1000 mg do glicopeptídeo e de cerca de 250 mg a cerca de 10 g de hidroxipropil- β -ciclodextrina.

7. Composição, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizada** pelo fato da proporção em peso de hidroxipropil- β -ciclodextrina para o glicopeptídeo é de cerca
15 de 1:1 a cerca de 10:1 inclusive.

8. Uso de um glicopeptídeo conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado** pelo fato de ser usado na manufatura de um medicamento para o tratamento de uma doença bacteriana.

20 9. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de compreender como um ingrediente ativo um glicopeptídeo conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 e 2 para o tratamento de uma doença bacteriana.

25 10. Método para preparação de um glicopeptídeo conforme definido na reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de compreender a reação de um glicopeptídeo da fórmula:



15 com formaldeído e um composto da fórmula: $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-$
 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$.

DERIVADOS FOSFONADOS DE GLICOPEPTÍDEO

São revelados derivados de glicopeptídeos que são substituídos com um ou mais substituintes cada que compreendem um ou mais grupos fosfono; e composições farmacêuticas contendo tais derivados de glicopeptídeos. Os derivados de glicopeptídeos revelados são úteis como agentes antibacterianos.