



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

(21) BR 112012008795-9 A2



(22) Data do Depósito: 15/10/2010

(43) Data da Publicação Nacional: 24/09/2020

(54) Título: COMPOSTOS ANTIMICROBIANOS E MÉTODOS DE FABRICAÇÃO E USO DOS MESMOS.

(51) Int. Cl.: C07D 239/36; C07D 239/22; C07D 251/30; A61K 31/513; A61K 31/53; (...).

(30) Prioridade Unionista: 16/03/2010 US 61/314,287; 16/10/2009 US 61/252,478; 24/06/2010 US 61/358,201.

(71) Depositante(es): RIB-X PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): ERIN M. DUFFY; ASHOKE BHATTACHARJEE; HARDWIN O' DOWD; MARCO DEVIVO; YANMING DU; SANDRA SINISHTAJ; YUANQING TANG; BRIAN T. WIMBERLY.

(86) Pedido PCT: PCT US2010052928 de 15/10/2010

(87) Publicação PCT: WO 2011/047323 de 21/04/2011

(85) Data da Fase Nacional: 13/04/2012

(57) Resumo: COMPOSTOS ANTIMICROBIANOS E MÉTODOS DE FABRICAÇÃO E USO DOS MESMOS. A presente invenção refere-se em geral ao campo de compostos antimicrobianos e a métodos de fabricação e uso dos mesmos. Esses compostos são úteis para tratamento, prevenção e redução do risco de infecções microbianas em humanos e animais.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS ANTIMICROBIANOS E MÉTODOS DE FABRICAÇÃO E USO DOS MESMOS**".

PEDIDOS RELACIONADOS

5 O presente pedido reivindica prioridade para o Pedido de Patente Provisório U.S. No. 61.252.478 depositado em 16 de outubro de 2009; Pedido de Patente Provisório U.S. No. 61/314.287 depositado em 16 de março de 2010; e Pedido de Patente Provisório U.S. No. 61/358.201 depositado em 24 de junho de 2010. Os teores dos pedidos mencionados acima
10 são aqui incorporados a título de referência em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se em geral ao campo de compostos antimicrobianos e a métodos de fabricação e uso dos mesmos. Esses compostos são úteis para tratamento, prevenção e redução do risco de
15 infecções microbianas em humanos e animais.

ANTECEDENTES

Desde a descoberta da penicilina nos anos 20 e da estreptomicina nos anos 40, muitos compostos novos foram encontrados ou especificamente feitos para uso como agentes antibióticos. Foi pensado uma vez
20 que doenças infecciosas poderiam ser completamente controladas ou erradicadas com o uso de tais agentes terapêuticos. No entanto, tais visões foram contestadas porque linhagens de células ou micro-organismos resistentes aos agentes terapêuticos atualmente eficazes continuam a se desenvolver. Quase todo agente antibiótico desenvolvido para uso clínico ultimamente
25 tem encontrado problemas com a emergência de bactérias resistentes. Por exemplo, linhagens resistentes de bactérias gram-positivas tais como *staphylococci* resistente à meticilina, *streptococci* resistente à penicilina e *enterococci* resistente à vancomicina foram desenvolvidas. Bactérias resistentes podem causar resultados sérios e até mesmo fatais para pacientes
30 infectados. Vide, por exemplo, Lowry, F.D. "Antimicrobial Resistance: The Example of *Staphylococcus aureus*," *J. Clin. Invest.*, vol. 111, no. 9, pp. 1265–1273 (2003); e Gold, H.S. e Moellering, R.C., Jr., "Antimicrobial–Drug

Resistance,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 335, pp. 1445–53 (1996).

A descoberta e o desenvolvimento de novos agentes antibacterianos foram por décadas um foco principal em muitas companhias farmacêuticas. Não obstante, nos últimos anos houve um êxodo de companhias farmacêuticas desta área de pesquisa e desenvolvimento de fármaco. Como
5 uma consequência deste êxodo, há poucos antibióticos novos entrando no mercado. Esta falta de antibióticos novos é particularmente perturbadora, especialmente em um momento quando resistência bacteriana a terapias atuais está aumentando ambos nos ambientes hospitalares e de comunidade.
10 de.

Na pesquisa por agentes antibióticos novos, os pesquisadores têm tentado combinar ou ligar várias porções de moléculas de antibiótico para criar compostos multifuncionais ou híbridos. Outras pesquisas têm tentado fazer derivados de classes de antibióticos conhecidas, por exemplo,
15 telitromicina, que é vendida sob a marca registrada Ketek[®], é um derivado de eritromicina. No entanto, essas abordagens têm tido sucesso limitado.

Uma abordagem para desenvolvimento de novos compostos antimicrobianos é projetar moduladores, por exemplo, inibidores, de função de ribossomo bacteriano. Ao modular ou inibir funções do ribossomo bacteriano, tais compostos antimicrobianos poderiam interferir com processos essenciais tal como tradução de RNA e síntese de proteína, desta maneira provendo um efeito antimicrobiano. Na realidade, alguns compostos antibióticos tais como eritromicina, clindamicina e linezolida são conhecidos se ligar ao ribossomo.
20

A presente invenção utiliza uma abordagem de projeto de fármaco com base em estrutura para encontro e desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos. Esta abordagem começa com o cristal de raio X de alta resolução do ribossomo para projetar classes novas de compostos antimicrobianos tendo estruturas químicas específicas, características de ligação a
25 ribossomo e atividade antimicrobiana. Esta abordagem de encontro de fármaco com base em estrutura é descrita na publicação que segue: Franceschi, F. e Duffy, E.M., “Structure–based drug design meets the ribosome”,
30

Biochemical Pharmacology, vol. 71, pp. 1016–1025 (2006).

Com base nesta abordagem de projeto de fármaco com base em estrutura, a presente invenção descreve novas classes químicas de compostos antimicrobianos úteis para tratamento de infecções bacterianas em humanos e animais. Sem ser limitado por teorias, esses compostos são acreditados inibir função de ribossomo bacteriano ao se ligar ao ribossomo. Ao levar vantagem desses sítios de ligação ao ribossomo, os compostos antimicrobianos da presente invenção podem prover melhor atividade, especialmente contra linhagens resistentes de bactérias, do que os compostos antibióticos atuais.

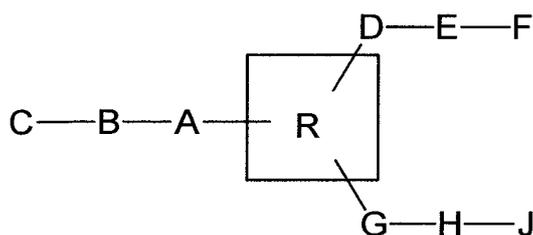
A presente invenção utiliza uma abordagem de projeto de fármaco com base em estrutura para encontro e desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos. Esta abordagem começa com o cristal de raio X de alta resolução do ribossomo para projetar novas classes de compostos antimicrobianos tendo estruturas químicas específicas, características de ligação de ribossomo e atividade antimicrobiana desejada. Esta abordagem de encontro de fármaco com base em estrutura é descrita na publicação que segue: Franceschi, F. e Duffy, E.M., "Structure-based drug design meets the ribosome", *Biochemical Pharmacology*, vol. 71, pp. 1016–1025 (2006).

A presente invenção satisfaz então uma importante necessidade atual para provisão de novos agentes antimicrobianos, particularmente para agentes antimicrobianos, tendo atividade contra organismos patogênicos bacterianos resistentes.

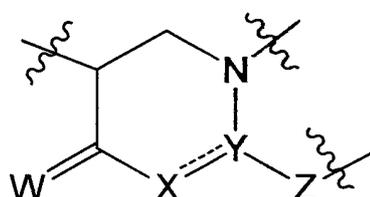
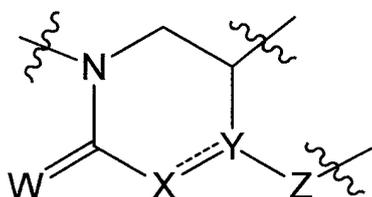
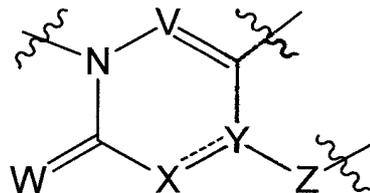
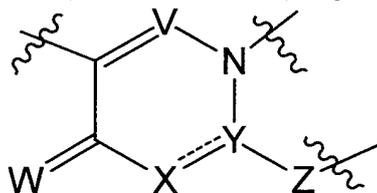
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se em geral ao campo de compostos antimicrobianos e a métodos de fabricação e uso dos mesmos. Esses compostos são úteis para tratamento, prevenção e redução do risco de infecções microbianas em humanos e animais. A presente invenção também provê sais farmacologicamente aceitáveis, ésteres, N-óxidos e profármacos desses compostos.

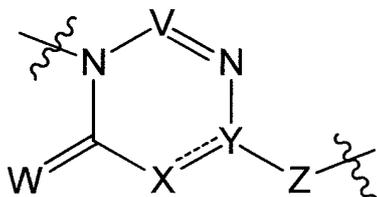
A presente invenção provê compostos tendo a estrutura



em que \boxed{R} é uma porção química selecionada de:



ou



em que V é independentemente selecionado de $-CR^{4a}-$ ou $-N-$,
W é O, NR^1 , NOR^1 ou S, alternativamente $W=$ é selecionado da

- 5 combinação de HO- e H- ambos ligados ao mesmo átomo de carbono ou a combinação de $(C_{1-8}$ alquila)O e H- ambos ligados ao mesmo átomo de carbono;

- 10 X --- Y representa uma ligação simples ou uma ligação dupla de maneira que quando X --- Y for uma ligação simples, X seja selecionado de O, NR_2 e $S(O)_n$ e Y seja $C-R^3$ e quando X --- Y for uma ligação dupla, X seja N e Y seja um átomo de carbono,

Z é selecionado do grupo consistindo em O, NR^4 , $S(O)_n$, NR^4CO , $CONR^4$ ou NR^4CONR^4 ,

R^1 é selecionado de H e C_{1-8} alquila,

- 15 R^2 é selecionado de H e C_{1-8} alquila,

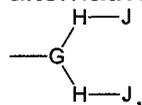
R^3 é selecionado de H e C_{1-8} alquila,

R^4 é selecionado de H e C_{1-8} alquila,

R^{4a} é selecionado de H e C_{1-8} alquila,

n é 0, 1 ou 2,

5 alternativamente, $-G-H-J$ é selecionado de



em que cada H e J é independentemente selecionado,

$C-B-A-$, $-D-E-F$ e $-G-H-J$ são porções químicas, em que

A, D e G são independentemente selecionados do grupo

10 consistindo em:

uma ligação simples, (b) $-(C_{1-8} \text{ alquila})-$, (c) $-(C_{2-8} \text{ alquenila})-$,
(d) $-(C_{2-8} \text{ alquinila})-$, em que

15 i) 0-4 átomos de carbono em qualquer um de (b)-(d) imediatamente acima são opcionalmente substituídos por uma porção selecionada do grupo consistindo em $-O-$, $-S(O)_p-$, $-NR^6-$, $-(C=O)-$, $-S(O)_pNR^6-$, $-NR^6S(O)_p-$ e $-NR^6S(O)_pNR^6-$,

ii) qualquer um de (b)-(d) imediatamente acima é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^5 , e

20 iii) qualquer um de (b)-(d) imediatamente acima é opcionalmente substituído com grupos $-(C_{1-8} \text{ alquila})-R^5$;

(e) $-O-$, (f) $-NR^6-$, (g) $-S(O)_p-$, (h) $-C(O)-$, (i) $-C(O)O-$, (j) $-OC(O)-$, (k) $-OC(O)O-$, (l) $-C(O)NR^6-$, (m) $-NR^6CO-$, (n) $-NR^6C(O)NR^6-$,
(o) $-C(=NR^6)-$, (p) $-C(=NR^6)O-$, (q) $-OC(=NR^6)-$, (r) $-C(=NR^6)NR^6-$, (s) $-NR^6C(=NR^6)-$, (t) $-C(=S)-$, (u) $-C(=S)NR^6-$, (v) $-NR^6C(=S)-$, (w) $-C(O)S-$,
25 (x) $-SC(O)-$, (y) $-OC(=S)-$, (z) $-C(=S)O-$, (aa) $-NR^6(CNR^6)NR^6-$, (bb) $-CR^6R^6C(O)-$, (cc) $-C(O)NR^6(CR^6R^6)-$, (dd) um heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre,

(ee) um carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou
30 aromático e

(ff) $-(CR^6R^6)_t-$,

em que (dd) ou (ee) é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^5 ;

B, E e H são independentemente selecionados do grupo consistindo em:

- 5 (a) uma ligação simples,
 (b) um heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre,
 (c) um carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou
 10 aromático, em que (b) ou (c) é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^5 ;

(d) $-(C_{1-8} \text{ alquila})-$, (e) $-(C_{2-8} \text{ alquenila})-$, (f) $-(C_{2-8} \text{ alquini-} la)-$, em que

- i) 0-4 átomos de carbono em qualquer um de (d)-(f) imediatamente acima são opcionalmente substituídos por uma porção selecionada do grupo consistindo em $-O-$, $-S(O)_p-$, $-NR^6-$, $-(C=O)-$, $-C(=NR^6)-$, $-S(O)_pNR^6-$, $-NR^6S(O)_p-$ e $-NR^6S(O)_pNR^6-$,

ii) qualquer um de (d)-(f) imediatamente acima é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^5 , e

- 20 iii) qualquer um de (d)-(f) imediatamente acima é opcionalmente substituído com grupos $-(C_{1-8} \text{ alquila})-R^5$;

e (g) $-(CR^6R^6)_t-$,

C, F e J são independentemente selecionados do grupo consistindo em:

- 25 (a) hidrogênio, (c) F, (d) Cl, (e) Br, (f) I, (g) $-CF_3$, (h) $-CN$, (i) $-N_3$ (j) $-NO_2$, (k) $-NR^6(CR^6R^6)_tR^8$, (l) $-OR^8$, (m) $-S(O)_p(CR^6R^6)_tR^8$, (n) $-C(O)(CR^6R^6)_tR^8$, (o) $-OC(O)(CR^6R^6)_tR^8$, (p) $-SC(O)(CR^6R^6)_tR^8$, (q) $-C(O)O(CR^6R^6)_tR^8$, (r) $-NR^6C(O)(CR^6R^6)_tR^8$, (s) $-C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$, (t) $-C(=NR^6)(CR^6R^6)_tR^8$, (u) $-C(=NNR^6R^6)(CR^6R^6)_tR^8$, (v) $-C(=NNR^6C(O)R^6)(CR^6R^6)_tR^8$, (w) $-C(=NOR^8)(CR^6R^6)_tR^8$, (x) $-NR^6C(O)O(CR^6R^6)_tR^8$, (y) $-OC(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$, (z) $-NR^6C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$, (aa) $-NR^6S(O)_p(CR^6R^6)_tR^8$, (bb) $-$
- 30

$S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_tR^8$, (cc) $-NR^6S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_tR^8$, (dd) $-NR^6R^8$, (ee) $-NR^6(CR^6R^6)R^8$, (ff) $-OH$, (gg) $-NR^8R^8$, (hh) $-OCH_3$, (ii) $-S(O)_pR^8$, (jj) $-NC(O)R^8$, (kk) $-NR^6C(NR^6)NR^6R^8$, (ll) um grupo C_{1-8} alquila, (mm) um grupo C_{2-8} alquenila, (nn) um grupo C_{2-8} alquinila, (oo) um heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, (pp) um carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático, (qq) $-(CR^6R^6)_tNR^6(CR^6R^6)_tR^8$, (rr) $-N[(CR^6R^6)_tR^8][C=O(CR^6R^6)_tR^8]$, (ss) $-(CR^6R^6)_tN[(CR^6R^6)_tR^8][(CR^6R^6)_tR^8]$, (tt) $-(CR^6R^6)_tNR^6(C=O)(CR^6R^6)_tR^8$, (uu) $-haloalquila$, (vv) $-C(O)(CR^6)[(CR^6R^6)_tR^8]R^8$, (ww) $-(CR^6R^6)_tC(O)NR^8R^8$, (xx) $-(CR^6R^6)_tC(O)O(CR^6R^6)_tR^8$, (yy) $-NR^6C(O)CR^8R^8R^8$, (zz) $-N[(CR^6R^6)_tR^8]C(O)R^8$ e (aaa) $-S(O)_pNR^8R^8$;

onde (ll) a (pp) são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos R^7 ;

R^5 é selecionado de (a) hidrogênio, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f) $-CF_3$, (g) $-CN$, (h) $-N_3$ (i) $-NO_2$, (j) $-NR^6R^6$, (k) $-OR^8$, (l) $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$, (m) $-C_{1-8}$ alquila, (n) $-C_{1-8}$ alquenila, (o) $-C_{1-8}$ alquinila, (p) $-(C_{1-8}$ alquila)- (heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, (q) $-(C_{1-8}$ alquila)-(um carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático), (r) $-haloalquila$, (s) $-SR^6$, (t) heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre e (u) carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático; alternativamente, dois grupo R^5 são unidos para formar um carbociclo,

em que (m) a (r) e (t) a (u) são opcionalmente substituídos com um ou mais R^8 ;

R^6 é selecionado de (a) hidrogênio, (b) $-C_{1-8}$ alquila ou alternativamente dois grupos R^6 são unidos para formar um carbociclo, (c) $-haloalquila$, (d) heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados do

grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre; e (e) carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático;

em que (b) a (e) são opcionalmente substituídos com um ou mais R^8 ;

- 5 R^7 é selecionado de (a) hidrogênio, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f) $-CF_3$, (g) $-CN$, (h) $-N_3$ (i) $-NO_2$, (j) $-NR^6R^6$, (k) $-OR^6$, (l) $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$, (m) $-C_{1-8}$ alquila, (n) $-C_{1-8}$ alquenila, (o) $-C_{1-8}$ alquinila, (p) $-(C_{1-8}$ alquila)- (heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio,
- 10 oxigênio e enxofre), (q) $-(C_{1-8}$ alquila)-(carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático), (r) $-haloalquila$, (s) $-NR^6R^8$, (t) $-OR^8$, (u) $-(CR^6R^6)_tNR^6R^8$, (v) $-CR^6R^8R^8$, (w) $-SR^6$, (x) $-heterociclo$ de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, (y) $-$
- 15 carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático, (z) $-(CR^6R^6)_tC(O)NR^8R^8$, (aa) $-S(O)_pR^8$, (bb) $-NR^6C(O)NR^6R^6$, (cc) $-NR^6C(O)R^6$ e (dd) $-C(=NR^6)NR^6R^6$;

em que (m) a (q) e (x) a (y) são opcionalmente substituídos com um ou mais R^9 ;

- 20 R^8 é selecionado de (a) hidrogênio, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f) $-CF_3$, (g) $-CN$, (h) $-N_3$ (i) $-NO_2$, (j) $-NR^6R^9$, (k) $-OR^9$, (l) $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$, (m) $-C_{1-8}$ alquila, (n) $-C_{1-8}$ alquenila, (o) $-C_{1-8}$ alquinila, (p) $-(C_{1-8}$ alquila)- (heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio,
- 25 oxigênio e enxofre), (q) $-(C_{1-8}$ alquila)-(carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático), (r) $-heterociclo$ de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, (s) $-carbociclo$ de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático, (t) $-haloalquila$, (u) $-$
- 30 $C(O)(CR^6R^6)_tR^9$, (v) $-SR^6$, (w) $-OC(O)(CR^6R^6)_tR^9$, (x) $-NR^6C(O)NR^6R^9$, (y) $-NR^6C(O)R^9$, (z) $-NR^6(CNR^9)(NR^6R^6)$, (aa) $-ONR^6(CNR^6)NR^6R^6$, (bb) $-C(=NR^9)NR^6R^6$, (cc) $-S(O)_pR^9$, (dd) $-(CR^6R^6)_tC(O)NR^6R^9$, (ee) $-(CR^6R^6)_tOR^9$

e (ff) $-(CR^6R^6)_tNR^6R^9$;

em que (m) a (s) são opcionalmente substituídos com um ou mais R^9 ;

R^9 é selecionado de (a) hidrogênio, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f) $-CF_3$, (g) $-CN$, (h) $-N_3$ (i) $-NO_2$, (j) $-NR^6R^{10}$, (k) $-OR^6$, (l) $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$, (m) $-C(O)(CR^6R^6)_tNR^6R^6$, (n) $-C_{1-8}$ alquila, (o) $-C_{1-8}$ alquenila, (p) $-C_{1-8}$ alquinila, (q) $-$ heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, (r) $-$ carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático, (s) $-$ haloalquila, (t) $-(CR^6R^6)_tOR^6$, (u) $-O(CR^6R^6)_tNR^6R^{10}$, (v) $-C(O)R^6$, (w) $-SR^6$, (x) $-C(O)OR^{10}$, (y) $-S(O)_pR^6$, (z) $-(C_{1-8}$ alquila) $-$ (heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre), (aa) $-(C_{1-8}$ alquila) $-$ (carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático), (bb) $-O(CR^6R^6)_tOR^6$, (cc) $-C(=NR^6)NR^6R^6$, (dd) $-ONR^6R^6$, (ee) $-NR^6C(O)NR^6R^6$, (ff) $-O(CR^6R^6)_tOR^6$, (gg) $-NR^6C(O)R^6$ e (hh) $-(CR^6R^6)_tNR^6R^{10}$;

em que (n) a (r) e (z) a (aa) são opcionalmente substituídos com um ou mais R^{10} ;

R^{10} é selecionado de (a) hidrogênio, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f) $-CF_3$, (g) $-CN$, (h) $-N_3$ (i) $-NO_2$, (j) $-NR^6R^6$, (k) $-OR^6$, (l) $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$, (m) $-C(O)(CR^6R^6)_tNR^6R^6$, (n) $-C_{1-8}$ alquila, (o) $-C_{1-8}$ alquenila, (p) $-C_{1-8}$ alquinila, (q) $-$ heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, (r) $-$ carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático, (s) $-$ haloalquila, (t) $-(CR^6R^6)_tOR^6$, (u) $-O(CR^6R^6)_tNR^6R^6$, (v) $-C(O)R^6$, (w) $-SR^6$, (x) $-C(O)OR^6$, (y) $-S(O)_pR^6$, (z) $-(C_{1-8}$ alquila) $-$ (heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre), (aa) $-(C_{1-8}$ alquila) $-$ (carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático), (bb) $-O(CR^6R^6)_tOR^6$, (cc) $-C(=NR^6)NR^6R^6$, (dd) $-ONR^6R^6$, (ee) $-NR^6C(O)NR^6R^6$, (ff) $-O(CR^6R^6)_tOR^6$,

(gg) $-NR^6C(O)R^6$ e (hh) $-(CR^6R^6)_tNR^6R^6$;

opcionalmente onde ou $-D-E-F$ ou $-G-H-J$ está ausente (por exemplo, o grupo $-D-E-F$ ou o grupo $-G-H-J$ representa hidrogênio), mas ambos $-D-E-F$ e $-G-H-J$ não estão simultaneamente ausentes;

5 p é 0, 1 ou 2, e

t é 0, 1, 2 ou 3,

ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

Ainda, a presente invenção provê métodos de síntese dos
10 compostos acima. Seguindo a síntese, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais dos compostos pode ser formulada com um carreador farmacologicamente aceitável para administração a um humano ou animal para uso como agentes antimicrobianos, particularmente como agentes antibacterianos. Em certas modalidades, os compostos da presente inven-
15 ção são úteis para tratamento, prevenção ou redução do risco de infecções microbianas ou para a fabricação de um medicamento para tratamento, prevenção ou redução do risco de infecções microbianas. Desta maneira, os compostos ou as formulações podem ser administrados, por exemplo, através de via oral, parenteral, ótica, oftálmica, nasal ou tópica, para prover
20 uma quantidade eficaz do composto ao humano ou animal.

O acima e outros aspectos e modalidades da invenção podem ser mais completamente compreendidos com referência à descrição detalhada e reivindicações que seguem.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

25 A presente invenção provê uma família de compostos que podem ser usados como agentes antimicrobianos, mais particularmente como agentes antibacterianos.

A presente invenção inclui sais, ésteres, tautômeros, N-óxidos e profármacos farmacologicamente aceitáveis dos compostos descritos aqui.

30 Os compostos descritos aqui podem ter centros assimétricos. Os compostos da presente invenção contendo um átomo assimetricamente substituído podem ser isolados em formas opticamente ativas ou racêmicas.

É bem conhecido na técnica como preparar formas opticamente ativas, tal como através de separação de formas racêmicas ou através de síntese a partir de materiais de partida opticamente ativos. Muitos isômeros geométricos de olefinas, ligações duplas C=N e similar podem também estar presentes nos compostos descritos aqui e todos tais isômeros estáveis são compreendidos na presente invenção. Isômeros geométricos *cis* e *trans* dos compostos da presente invenção são descritos e podem ser isolados como uma mistura de isômeros ou como formas isoméricas separadas. Todas as formas isoméricas quirais, diastereoméricas, racêmicas e geométricas de uma estrutura são pretendidas, a menos que estereoquímica ou forma isomérica específica seja especificamente indicada. Todos os processos usados para preparar compostos da presente invenção e intermediários feitos aqui são considerados parte da presente invenção. Todos os tautômeros de compostos mostrados ou descritos são também considerados parte da presente invenção. Ainda, a invenção também inclui metabolitos dos compostos descritos aqui.

A presente invenção pretende incluir todos os isótopos de átomos ocorrendo nos presentes compostos. Isótopos incluem aqueles átomos tendo o mesmo número atômico, mas números de massa diferentes. A título de exemplo geral e sem limitação, isótopos de hidrogênio incluem trítio e deutério. Isótopos de carbono incluem C-13 e C-14.

Quando qualquer variável (por exemplo, R⁶) ocorre mais de uma vez em qualquer constituinte ou fórmula para um composto, sua definição em cada ocorrência é independente de sua definição em cada outra ocorrência. Desta maneira, por exemplo, se um grupo é mostrado ser substituído com uma ou mais porções R⁶, então R⁶ em cada ocorrência é selecionado independentemente da definição de R⁶. Também, combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis, mas apenas se tais combinações resultarem em compostos estáveis dentro da valência normal de um átomo designado.

Uma estrutura química mostrando uma representação de linha pontilhada para uma ligação química indica que a ligação está opcionalmen-

te presente. Por exemplo, uma linha pontilhada desenhada próximo a uma linha sólida simples indica que a ligação pode ser ou uma ligação simples ou uma ligação dupla.

Quando uma ligação a um substituinte é mostrada cruzar uma
5 ligação conectando dois átomos em um anel, então tal substituinte pode ser ligado a qualquer átomo no anel. Quando um substituinte é listado sem indicar o átomo através do qual tal substituinte é ligado ao resto do composto de uma dada fórmula, então tal substituinte pode ser ligado através de qualquer átomo em tal substituinte. Combinações de substituintes e/ou variáveis
10 são permissíveis, mas apenas se tais combinações resultarem em compostos estáveis.

Em casos em que há átomos de nitrogênio nos compostos da presente invenção, esses, onde apropriado, podem ser convertidos em N-
15 óxidos através de tratamento com um agente de oxidação (por exemplo, MCPBA e/ou peróxidos de hidrogênio). Desta maneira, átomos de nitrogênio mostrados e reivindicados são considerados compreender ambos o nitrogênio mostrado e seu derivado N-óxido ($N \rightarrow O$), conforme apropriado.

Uma abordagem para desenvolvimento de agentes antiproliferativos e anti-infectivos aperfeiçoados é prover moduladores (por exemplo,
20 inibidores) de função de ribossomo.

Ribossomos são ribonucleoproteínas que estão presentes em ambos os procariontes e eucariontes. Os ribossomos são as organelas celulares responsáveis pela síntese de proteína. Durante expressão do gene, os ribossomos traduzem a informação genética codificada em um RNA mensageiro para proteína (Garrett e outros, (2000) "*The Ribosome: Structure, Function, Antibiotics and Cellular Interactions*," American Society for Microbiology, Washington, D.C.).
25

Ribossomos compreendem duas subunidades de ribonucleoproteína não equivalentes. A subunidade maior (também conhecida como a
30 "subunidade ribossomal grande") é cerca de duas vezes o tamanho da subunidade menor (também conhecida como a "subunidade pequena"). A subunidade ribossomal pequena se liga ao RNA mensageiro (mRNA) e faz a

mediação das interações entre mRNA e transfere anticódons de RNA (tRNA) dos quais a fidelidade de tradução depende. A subunidade ribossomal grande catalisa formação de ligação de peptídeo, isto é, a reação peptidil-transferase de síntese de proteína, e inclui, pelo menos, três sítios de ligação de tRNA diferentes como os sítios aminoacila, peptidila e de saída. O sítio aminoacila ou o sítio A- acomoda a aminoacila-tRNA que é para contribuir com seu aminoácido para a cadeia de peptídeo crescente. Também o espaço A do sítio A- é importante. O sítio peptidila ou P- acomoda o complexo peptidila-tRNA, isto é, o tRNA com seu aminoácido que é parte da cadeia de peptídeo crescente. O sítio de saída ou E- acomoda o tRNA desacilado após ele ter doado seu aminoácido para a cadeia de peptídeo crescente.

I. Definições

“Isomerismo” significa compostos que têm fórmulas moleculares idênticas, mas que diferem na natureza ou na sequência de ligação de seus átomos ou na disposição de seus átomos no espaço. Isômeros que diferem na disposição de seus átomos em espaço são chamados “estereoisômeros”. Estereoisômeros que não são imagens de espelho um do outro são chamados “diastereoisômeros” e os estereoisômeros que são imagens de espelho não superpostas são chamados “enantiômeros” e algumas vezes isômeros ópticos. Um átomo de carbono ligado a quatro substituintes não idênticos é chamado um “centro quiral”.

“Isômero quiral” significa um composto com pelo menos um centro quiral. Ele tem duas formas enantioméricas de quiralidade oposta e pode existir ou como um enantiômero individual ou como uma mistura de enantiômeros. Uma mistura contendo quantidades iguais de formas enantioméricas individuais de quiralidade oposta é chamada uma “mistura racêmica”. Um composto que tem mais de um centro quiral tem pares enantioméricos 2^{n-1} , onde n é o número de centros quirais. Compostos com mais de um centro quiral podem existir ou como um diastereômero individual ou como uma mistura de diastereômeros, chamada uma “mistura diastereomérica”. Quando um centro quiral está presente, um estereoisômero pode ser caracterizado pela configuração absoluta (R ou S) deste centro quiral.

Configuração absoluta refere-se à disposição em espaço dos substituintes ligados ao centro quiral. Os substituintes ligados ao centro quiral sob consideração são classificados de acordo com a *Sequence Rule* of Cahn, Ingold e Prelog. (Cahn e outros, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; 5 Cahn e outros, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn e Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn e outros, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, J. *Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

“Isômeros geométricos” significa os diastereômeros que devem sua existência à rotação impedida próximo a ligações duplas. Essas configurações são diferenciadas em seus nomes pelos prefixos *cis* e *trans*, ou *Z* e *E*, que indicam que os grupos estão no mesmo lado ou lado oposto da ligação dupla na molécula de acordo com as regras Cahn-Ingold-Prelog. 10

Ainda, as estruturas e outros compostos discutidos no presente pedido incluem todos os seus isômeros atropícos. “Isômeros atropícos” são um tipo de estereoisômero onde os átomos de dois isômeros estão dispostos 15 diferentemente no espaço. Isômeros atropícos devem sua existência a uma rotação restrita causada pelo impedimento de rotação de grupos grandes próximo a uma ligação central. Tais isômeros atropícos tipicamente existem como uma mistura, no entanto, como um resultado de avanços 20 recentes em técnicas de cromatografia, foi possível separar as misturas de dois isômeros atropícos em casos selecionados.

“Tautômeros” refere-se a compostos cujas estruturas diferem notadamente em disposição de átomos, mas que existem em equilíbrio fácil e rápido. Deve ser compreendido que os compostos da presente invenção 25 podem ser mostrados como tautômeros diferentes. Deve ser também compreendido que quando compostos têm formas tautoméricas, todas as formas tautoméricas pretendem estar dentro do escopo da invenção, e o nome dos compostos não exclui nenhuma forma de tautômero.

Alguns compostos da presente invenção podem existir em uma 30 forma tautomérica que também pretende estar compreendida dentro do escopo da presente invenção.

Os compostos, sais e profármacos da presente invenção podem

existir em várias formas tautoméricas, incluindo formas enol e imina, e as formas ceto e enamina e isômeros geométricos e suas misturas. Todas tais formas tautoméricas estão incluídas no escopo da presente invenção. Tautômeros existem como misturas de um conjunto tautomérico em solução. Em forma sólida, geralmente um tautômero predomina. Embora um tautômero possa ser descrito, a presente invenção inclui todos os tautômeros dos presentes compostos.

Um tautômero é um de dois ou mais isômeros estruturais que existem em equilíbrio e são prontamente convertidos de uma forma isomérica para outra. Esta reação resulta na migração formal de um átomo de hidrogênio acompanhada por uma troca de ligações duplas conjugadas adjacentes. Em soluções onde tautomerização é possível, um equilíbrio químico de tautômeros pode ser obtido. A razão exata dos tautômeros depende de vários fatores incluindo temperatura, solvente e pH. O conceito de tautômeros que são interconvertíveis através de tautomerizações é chamado tautomerismo.

Dos vários tipos de tautomerismo que são possíveis, dois são comumente observados. Em tautomerismo ceto-enol, uma mudança simultânea de elétrons e um átomo de hidrogênio ocorre. Tautomerismo de anel-cadeia é exibido por glicose. Ele surge como um resultado do grupo aldeído (-CHO) em uma molécula de cadeia de açúcar reagindo com um dos grupos hidróxi (-OH) na mesma molécula para dar a ele uma forma cíclica (formato de anel).

Tautomerizações são catalisadas por: Base: 1. desprotonação; 2. formação de um ânion deslocalizado (por exemplo, um enolato); 3. Protonação em uma posição diferente do ânion; Ácido: 1. protonação; 2. Formação de um cátion deslocalizado; 3. desprotonação em uma posição diferente adjacente ao cátion.

Pares tautoméricos comuns são: tautomerismo de cetona – enol, amida – nitrila, lactama – lactima, amida – ácido imídico em anéis heterocíclicos (por exemplo, nas nucleobases guanina, timina e citosina), amina – enamina e enamina – enamina. Um exemplo abaixo está incluído para

propósitos ilustrativos, e a presente invenção não é limitada a este exemplo:



Os termos “polimorfos de cristal” ou “polimorfos” ou “formas de cristal” significam estruturas em cristal onde um composto (ou sal ou solvato do mesmo) pode cristalizar em disposições de empacotamento de cristal diferentes, todos têm a mesma composição elementar. Formas de cristal diferentes geralmente têm padrões de difração de raio X, espectral de infravermelho, pontos de fusão, rigidez de densidade, formato de cristal, propriedades ópticas e elétricas, estabilidade e solubilidade diferentes. Solvente de recristalização, taxa de cristalização, temperatura de armazenamento e outros fatores podem fazer com que uma forma de cristal domine. Polimorfos de cristal dos compostos podem ser preparados através de cristalização sob condições diferentes.

O termo “substituído”, conforme aqui usado, significa que qualquer um ou mais hidrogênios no átomo designado, geralmente um átomo de carbono, oxigênio ou nitrogênio, são substituídos com uma seleção do grupo indicado, contanto que a valência normal do átomo designado não seja excedida, e que a substituição resulte em um composto estável. Quando um substituinte é ceto, (isto é, =O), então 2 hidrogênios nos átomos são substituídos. Ligações dupla no anel, conforme aqui usado, são ligações duplas que são formadas entre dois átomos no anel adjacentes (por exemplo, C=C, C=N, N=N, etc).

Conforme aqui usado, o termo “carbono anomérico” significa o carbono acetal de um glicosídeo.

Conforme aqui usado, o termo “glicosídeo” é um acetal cíclico.

Conforme aqui usado, “alquila” pretende incluir ambos os grupos hidrocarbono alifáticos saturados ramificados e de cadeia reta tendo o número especificado de átomos de carbono. Por exemplo, C₁₋₆ alquila pretende incluir grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ e C₆ alquila. Alguns exemplos de alquila incluem, mas não estão limitados a, metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, s-butila, t-butila, n-pentila, s-pentila, n-hexila, n-heptila e n-octila.

Conforme aqui usado, “alquenila” pretende incluir cadeias hidro-carbono de configuração reta ou ramificada e uma ou mais ligações carbono-carbono insaturadas que podem ocorrer em qualquer ponto estável ao longo da cadeia, tais como etenila e propenila. Por exemplo, C₂₋₆ alquenila
5 pretende incluir grupos C₂, C₃, C₄, C₅ e C₆ alquenila.

Conforme aqui usado, “alquinila” pretende incluir cadeias hidro-carbono de configuração reta ou ramificada e uma ou mais ligações carbono-carbono triplas que podem ocorrer em qualquer ponto estável ao longo da cadeia, tais como etinila e propenila. Por exemplo, C₂₋₆ alquinila preten-
10 de incluir grupos C₂, C₃, C₄, C₅ e C₆ alquinila.

Ainda, “alquila”, “alquenila” e “alquinila” pretendem incluir porções que são dirradicais, isto é, tendo dois pontos de ligação, um exemplo das mesmas na presente invenção é quando D é selecionado desses grupos químicos. Um exemplo não limitante de tal porção alquila que é um dirradical
15 é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, isto é, um grupo C₂ alquila que é covalentemente ligado através de cada átomo de carbono terminal ao restante da molécula. Os dirradicais alquila são também conhecidos como radicais “alquilenila”. Os dirradicais alquenila são também conhecidos como radicais “alquenilenila”. Os dirradicais alquinila são também conhecidos como radicais “alquinilenila”.

Conforme aqui usado, “cicloalquila” pretende incluir grupos de
20 anel saturados, tal como ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila. C₃₋₈ cicloalquila pretende incluir grupos C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ e C₈ cicloalquila.

Conforme aqui usado, “contra-íon” é usado para significar uma espécie positivamente ou negativamente carregada presente em conjunto
25 com um íon de carga oposta. Um exemplo não limitante de um contra-íon é um ânion ou íons presentes para contrabalancear a carga ou cargas em um composto orgânico. Exemplos não limitantes de contra-íons incluem cloro, bromo, hidróxido, acetato, sulfato e amônio.

Conforme aqui usado, “halo” ou “halogênio” refere-se a substi-
30 tuintes de flúor, cloro, bromo e iodo.

Conforme aqui usado, “haloalquila” pretende incluir ambos os grupos hidrocarbono alifáticos saturados ramificados e de cadeia reta tendo

o número específico de átomos de carbono, substituídos com 1 ou mais halogênio (por exemplo, $-C_vF_w$ em que $v = 1$ a 3 e $w = 1$ a $(2v+1)$). Exemplos de haloalquila incluem, mas não estão limitados a, trifluormetila, triclorometila, pentafluoretila e pentacloroetila.

5 Conforme usado aqui, “alcóxi” refere-se a um grupo alquila conforme acima definido com o número indicado de átomos de carbono ligado através de uma ponte oxigênio. C_{1-6} alcóxi pretende incluir grupos C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 e C_6 alcóxi. C_{1-6} alcóxi pretende incluir grupos C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 e C_8 alcóxi. Exemplos de alcóxi incluem, mas não estão
10 limitados a, metóxi, etóxi, n-propóxi, i-propóxi, n-butóxi, s-butóxi, t-butóxi, n-pentóxi, s-pentóxi, n-heptóxi e n-octóxi.

 Conforme aqui usado, “alquiltio” refere-se a um grupo alquila conforme acima definido com o número indicado de átomos de carbono ligado através de uma ponte de enxofre. C_{1-6} alquiltio é pretendido incluir
15 grupos C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 e C_6 alquiltio. C_{1-6} alquiltio pretende incluir C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 e C_8 alquiltio.

 Conforme aqui usado, “carbociclo” ou “anel carbocíclico” pretende significar, a menos que de outro modo especificado, qualquer anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12 membros,
20 qualquer um deles pode ser saturado, insaturado (incluindo parcialmente e integralmente saturado) ou aromático. Exemplos de tais carbociclos incluem, mas não estão limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclobutenila, ciclopentila, ciclopentenila, cicloexila, cicloeptenila, cicloeptila, cicloeptenila, adamantila, ciclooctila, ciclooctenila, ciclooctadienila, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclo-
25 nonano, [4.4.0]biciclododecano, [2.2.2]biciclooctano, fluorenila, fenila, naftila, indanila, adamantila e tetraidronaftila. Conforme mostrado acima, os anéis em ponte estão também incluídos na definição de carbociclo (por exemplo, [2.2.2]biciclooctano). Um anel em ponte ocorre quando um ou mais átomos de carbono ligam dois átomos de carbono não adjacentes. Pontes preferidas
30 são de um ou dois átomos de carbono. É notado que uma ponte sempre converte um anel monocíclico em um anel tricíclico. Quando um anel está em ponte, os substituintes mencionados para o anel podem também estar

presentes na ponte. Anéis fundidos (por exemplo, naftila e tetraidronaftila) e espiro estão também incluídos.

Conforme aqui usado, o termo “heterociclo” significa, a menos que de outro modo indicado, um anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12 membros insaturado (incluindo parcialmente e integralmente insaturado) ou aromático e consiste em átomos de carbono e um ou mais heteroátomos no anel, por exemplo, 1 ou 1-2 ou 1-3 ou 1-4 ou 1-5 ou 1-6 heteroátomos, independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, e incluindo qualquer grupo bicíclico ou tricíclico onde qualquer um dos anéis heterocíclicos definidos acima é fundido ou ligado a um segundo anel (por exemplo, um anel benzeno). Os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados (isto é, $N \rightarrow O$ e $S(O)_p$, onde $p = 1$ ou 2). Quando um átomo de nitrogênio é incluído no anel ele é ou N ou NH, dependendo de se ele está ou não ligado a uma ligação dupla no anel (isto é, um hidrogênio está presente se necessário para manter a tri-valência do átomo de nitrogênio). O átomo de nitrogênio pode ser substituído ou não substituído (isto é, N ou R onde R é H ou outro substituinte, conforme definido). O anel heterocíclico pode ser ligado a seu grupo pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte em uma estrutura estável. Os anéis heterocíclicos descritos aqui podem ser substituídos no carbono ou em um átomo de nitrogênio se o composto resultante for estável. Um nitrogênio no heterociclo pode ser opcionalmente quaternizado. Anéis em ponte estão também incluídos na definição de heterociclo. Um anel em ponte ocorre quando um ou mais átomos (isto é, C, O, N ou S) ligam dois átomos de carbono ou nitrogênio não adjacentes. Pontes preferidas incluem, mas não estão limitadas a, um átomo de carbono, dois átomos de carbono, um átomo de nitrogênio, dois átomos de nitrogênio e um grupo carbono-nitrogênio. Quando um anel está em ponte, os substituintes mencionados para o anel pode também estar presentes na ponte. Anéis espiro e fundidos estão também incluídos.

Conforme aqui usado, o termo “heterociclo aromático” ou “heteroarila” pretende significar anel aromático monocíclico ou bicíclico de 5, 6, 7,

8, 9, 10, 11 ou 12 membros estável que consiste em átomos de carbono e um ou mais heteroátomos, por exemplo, 1 ou 1-2 ou 1-3 ou 1-4 ou 1-5 ou 1-6 heteroátomos, independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre. No caso de anéis aromáticos heterocíclicos bicíclico, apenas um dos dois anéis precisa ser aromático (por exemplo, 2,3-diidroindol), embora ambos possam ser (por exemplo, quinolina). O segundo anel pode ser fundido ou em ponte conforme acima definido para heterociclos. O átomo de nitrogênio pode ser substituído ou não substituído (isto é, N ou R onde R é H ou outro substituinte, conforme definido). O átomo de nitrogênio e os heteroátomos de enxofre podem ser opcionalmente oxidados (isto é, N→O e S(O)_p, onde p = 1 ou 2). Em certos compostos, o número total de átomos de S e O no heterociclo aromático não é mais do que 1.

Exemplos de heterociclos incluem, mas não estão limitados a, acridinila, azabicyclooctanonila, azetidínila, azocinila, benzimidazolila, benzofuranila, benzotiofuranila, benzotiogenila, benzoxazolila, benzoxazolinila, benzotiazolila, benzotriazolila, benzotetrazolila, benzisoxazolila, benzisotiazolila, benzimidazolinila, benzodioxolia, benzoaxadiazolia, carbazolila, 4aH-carbazolila, carbolinila, cromanila, cromenila, cinolinila, ciclooptila, decaidroquinolinila, diidrobenzodioxinila, 2H,6H-1,5,2-ditiazinila, diidrofuro[2,3-b]tetraidrofurano, furanila, furazanila, imidazolidinila, imidazolidinilimina, imidazolinila, imidazolila, imidazonila, 1H-indazolila, indolenila, indolinila, indolizínila, indolila, 3H-indolila, isatinoila, isobenzofuranila, isocromanila, isoindazolila, isoindolinila, isoindolila, isoquinolinila, isotiazolila, isoxazolila, metilenodioxigenila, metilbenzotriazolila, metilfuranila, metilimidazolila, metiltiazolila, morgolinila, nagtíridinila, octaidroisoquinolinila, oxadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, oxazolidinila, oxazolidinonila, oxazolila, oxindolila, genantridínila, genantrolínila, genazinila, genotiazinila, genoxatinila, genoxazinila, gitalazinila, piperazinila, piperazínónila, piperidínila, piperidónila, 4-piperidónila, piperonila, pteridínila, purínila, piranila, pirazinila, pirazolidinila, pirazolinila, pirazolila, piridazinila, piridooxazol, piridoimidazolila, piridotiazolila, piridínila, piridinónila, pirídila, pirimidínila, pirroldionila, pirrolidínila, pirrolidinónila, pirrolínila, 2H-pirrolila, pirrolila, quina-

zolinila, quinolinila, 4*H*-quinolizinila, quinoxalinila, quinuclidinila, tetraidrofuranila, tetraidroisoquinolinila, tetraidroquinolinila, tetrazolila, 6*H*-1,2,5-tiadiazinila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, tiantrenila, tiazolila, tienila, tienotiazolila, tienooxazolila, tienoimidazolila, tiogenila, tiomorgolinildioxidila, triazinila, triazolpirimidinila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,5-triazolila, 1,3,4-triazolila e xantenila.

Conforme aqui usado, a expressão “farmaceuticamente adequado” refere-se a compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo de julgamento médico importante, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxidez excessiva, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação, proporcional a uma razão benefício/risco razoável.

Conforme aqui usado, “sais farmaceuticamente aceitáveis” refere-se a derivados dos compostos revelados onde o composto de origem é modificado ao fazer sais ácidos ou de base a partir dos mesmos. Exemplos de sais farmaceuticamente acetáveis incluem, mas não estão limitados a, sais de ácido mineral ou orgânico de resíduos básicos tais como aminas; sais alcalinos ou orgânicos de resíduos ácidos tais como ácidos carboxílicos; e similar. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais não tóxicos convencionais ou os sais de amônio quaternário do composto de origem formado, por exemplo, de ácidos inorgânicos ou orgânicos não tóxicos. Por exemplo, tais sais não tóxicos convencionais incluem, mas não estão limitados a, aqueles derivados de ácidos inorgânicos e orgânicos selecionados de ácido 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanossulfônico, acético, ascórbico, benzenossulfônico, benzoico, bicarbônico, carbônico, cítrico, edético, etano dissulfônico, etano sulfônico, fumárico, glicoeptano, glucônico, glutâmico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcina, hidrabâmico, bromídrico, clorídrico, iodrídico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiônico, láctico, lactobiônico, lauril sulfônico, maleico, málico, mandélico, metano sulfônico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantotênico, fenilacético, fosfórico, poligalacturônico, propiônico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfâmico, sulfanílico, sulfúrico, tânico, tartárico e tolueno sulfônico.

Os sais farmacologicamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados a partir dos compostos de origem que contêm uma porção ácida ou básica através de métodos químicos convencionais. Em geral, tais sais podem ser preparados reagindo as formas de ácido livre e
5 base desses compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriado em água ou em um solvente orgânico, ou em uma mistura dos dois; em geral, meios não aquosos tal como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol ou acetonitrila são preferidos. Listas de sais adequados são encontradas em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a ed., Mack
10 Publishing Company, Easton, PA, USA, p. 1445 (1990).

Uma vez que profármacos são conhecidos realçar várias qualidades desejáveis de agentes farmacêuticos (por exemplo, solubilidade, biodisponibilidade, fabricação, etc), os compostos da presente invenção podem ser aplicados em forma de profármaco. Dessa maneira, a presente invenção
15 pretende compreender profármacos dos compostos aqui reivindicados, métodos de aplicação dos mesmos e composições contendo os mesmos. "Profármacos" pretende incluir quaisquer carreadores covalentemente ligados que liberam um fármaco de origem ativo da presente invenção *in vivo* quando tal profármaco é administrado a um indivíduo mamífero. Os profármacos
20 da presente invenção são preparados através de modificação dos grupos funcionais presentes nos compostos de tal maneira que as modificações sejam clivadas, ou em manipulação de rotina ou *in vivo*, no composto de origem. Profármacos incluem compostos da presente invenção onde um grupo hidróxi, amino ou sulfidril é ligado a qualquer grupo que, quando o
25 profármaco da presente invenção é administrado a um indivíduo mamífero, ele cliva para formar um grupo hidroxila livre, amino livre ou sulfidril livre, respectivamente. Exemplos de profármacos incluem, mas não estão limitados a, derivados de acetato, formato e benzoato de álcool e grupos amina funcionais nos compostos da presente invenção.

30 Conforme aqui usado, "composto estável" e "estrutura estável" pretendem indicar um composto que é suficientemente robusto para sobreviver a isolamento para um grau de pureza útil a partir de uma mistura de

reação e formulação em um agente terapêutico eficaz.

Conforme aqui usado, o termo “paciente”, conforme aqui usado, significa o indivíduo humano ou animal (no caso de um animal, mais tipicamente um mamífero) que seria submetido a um procedimento cirúrgico ou médico invasivo. Tal paciente ou indivíduo poderia ser considerado estar com necessidade dos métodos de redução do risco de ou prevenção da infecção devido a um procedimento cirúrgico ou um procedimento médico invasivo. Tal paciente ou indivíduo pode ser também considerado estar com necessidade de profilaxia peri-operatória.

Conforme aqui usado, o termo “tratar” significa prover uma intervenção terapêutica para curar ou melhorar uma infecção.

Conforme aqui usado, o termo “prevenir”, conforme aqui usado, significa parar completamente ou quase completamente uma infecção de ocorrer, por exemplo, quando o paciente ou indivíduo é predisposto a uma infecção ou sob risco de contrair uma infecção. Prevenção pode também incluir inibição, isto é parada do desenvolvimento, de uma infecção.

Conforme aqui usado, o termo “redução do risco de” significa diminuir a probabilidade de uma infecção ocorrer, por exemplo, quando o paciente ou indivíduo é predisposto a uma infecção ou sob risco de contrair uma infecção.

Conforme aqui usado, “insaturado” refere-se a compostos tendo pelo menos um grau de insaturação (por exemplo, pelo menos uma ligação múltipla) e inclui compostos parcialmente e totalmente insaturados.

Conforme aqui usado, o termo “quantidade eficaz” refere-se a uma quantidade de um composto, ou uma combinação de compostos, da presente invenção eficaz quando administrado sozinho ou em combinação como um agente antimicrobiano. Por exemplo, uma quantidade eficaz refere-se a uma quantidade do composto presente em uma composição, uma formulação ou um dispositivo médico dado a um paciente ou indivíduo recipiente suficiente para eliciar atividade biológica, por exemplo, atividade anti-infectiva, tal como, por exemplo, atividade antimicrobiana, atividade antibacteriana, atividade antifúngica, atividade antiviral ou atividade antiparasítica.

O termo “quantidade profilaticamente eficaz” significa uma quantidade eficaz de um composto ou compostos da presente invenção que é administrada para prevenir ou reduzir o risco de uma infecção devido a um procedimento cirúrgico ou um procedimento médico invasivo.

5 Deve ser ainda compreendido que as representações para “Aceitador de Ligação de Hidrogênio – Aceitador de Ligação de Hidrogênio – Doador de Ligação de Hidrogênio” e “Aceitador de Ligação de Hidrogênio – Aceitador de Ligação de Hidrogênio – Aceitador de Ligação de Hidrogênio” pretendem indicar a orientação relativa dos aceitadores e doadores de ligação de hidrogênio e não pretendem limitar que tais grupos estejam diretamente ligados juntos uma vez que é compreendido que átomos ou grupos de átomos adicionais podem ser incluídos entre tais grupos.

No relatório, as formas singulares também incluem o plural, a menos que o contexto dite claramente ou contrário. A menos que de outro modo definido, todos os termos técnicos e científicos usados aqui têm o mesmo significado que geralmente compreendido por um versado comum na técnica à qual a presente invenção pertence. No caso de conflito, o presente relatório vai prevalecer. Conforme aqui usado, “mamífero” refere-se a pacientes humanos e não humanos.

20 Conforme aqui usado, o termo “quantidade terapêuticamente eficaz” refere-se a um composto, ou uma combinação de compostos, da presente invenção presente em ou sobre um recipiente em uma quantidade suficiente para eliciar atividade biológica, por exemplo, atividade antimicrobiana, atividade antifúngica, atividade antiviral, atividade antiparasítica, atividade antidiarreica e/ou atividade antiproliferativa. A combinação de compostos é preferivelmente uma combinação sinérgica. Sinergia, conforme descrito, por exemplo, por Chou e Talalay, *Adv. Enzyme Regul.* vol. 22, pp. 27–55 (1984), ocorre quando o efeito dos compostos quando administrados em combinação é maior do que o efeito aditivo dos compostos quando administrados sozinhos como um agente simples. Em geral, um efeito sinérgico é mais claramente demonstrado em concentrações subótimas dos compostos. Sinergia pode ser em termos de citotoxicidade inferior, efeito antiproliferativo

e/ou anti-infectivo aumentado ou algum outro efeito benéfico da combinação comparado com os componentes individuais.

Conforme aqui usado, o termo “sítio de ligação de micro-hélice de RNA” refere-se ao local ribofuncional da subunidade ribossomal grande ocupado pela micro-hélice de RNA de Fórmula III. O sítio de ligação de micro-hélice de RNA define pelo menos uma porção de ou se sobrepõe ao sítio E.

Conforme aqui usado, o termo “sítio A” refere-se ao local ribofuncional ocupado por uma molécula de aminoacila-tRNA imediatamente antes da sua participação na reação de formação de ligação de peptídeo.

Conforme aqui usado, o termo “sítio E” refere-se ao local ribofuncional ocupado por uma molécula de tRNA desacilada seguindo sua participação na reação de formação de ligação de peptídeo.

Conforme aqui usado, o termo “sítio P” refere-se ao local ribofuncional ocupado por uma peptidila-tRNA no momento que ela participa na reação de formação de ligação de peptídeo.

Conforme aqui usado, o termo “espaço A” refere-se à porção do sítio A dentro do centro da peptidil transferase onde a porção de aminoácido do t-RNA aminoacilado se liga ou alternativamente à porção do sítio A onde o anel oxazolidinona de linezolida se liga.

Conforme aqui usado e em referência a uma subunidade de ribossomo ou ribossomal, os termos “uma porção de” e “uma porção da estrutura tridimensional de” são compreendidos significar uma porção da estrutura tridimensional de uma subunidade de ribossomo ou ribossomal, incluindo características de distribuição de carga e hidrofiliicidade/hidrofobicidade, formada por pelo menos três, mais preferivelmente três a dez, e mais preferivelmente ainda pelo menos dez, resíduos de aminoácido e/ou resíduos de nucleotídeo do ribossomo ou subunidade ribossomal. Os resíduos que formam tal porção podem ser, por exemplo, (i) resíduos contíguos baseados em, por exemplo, uma sequencia primária de um RNA ribossomal ou proteína ribossomal, (ii) resíduos que formam uma porção contígua da estrutura tridimensional do ribossomo ou subunidade ribossomal ou (c) uma combina-

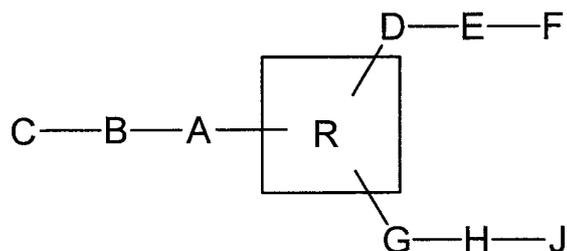
ção dos mesmos. Conforme aqui usado e em referência à micro-hélice de RNA, os termos “uma porção de” e “uma porção da estrutura tridimensional de” são compreendidos significar uma porção da estrutura tridimensional de micro-hélice de RNA, incluindo características de distribuição de carga e hidrofili-
 5 hidrofobicidade, formada por pelo menos três, mais preferivelmente pelo menos três a dez, átomos de um ou mais resíduos de núcleo de Fórmula III. Os átomos que formam tal porção podem ser, por exemplo, (i) átomos inacessíveis a solvente enterrados dentro do núcleo da micro-hélice de RNA, (ii) átomos acessíveis a solvente da micro-hélice de RNA ou (iii)
 10 uma combinação desses.

Todas as porcentagens e razões usadas aqui, a menos que de outro modo indicado, são em peso.

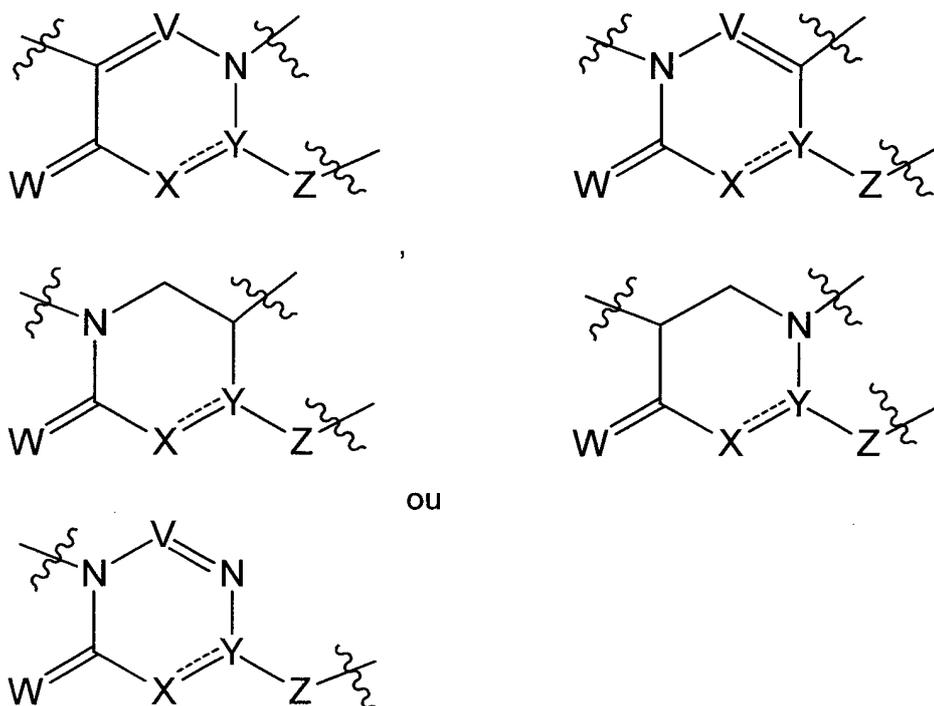
Em todo o relatório, onde composições são descritas como tendo, incluindo ou compreendendo componentes específicos ou onde processos são descritos como tendo, incluindo ou compreendendo etapas de processo específicas, é compreendido que composições da presente invenção também consistem essencialmente em, ou consistem nos, componentes mencionados, e que os processos da presente invenção também consistem essencialmente em, ou consistem nas, etapas de processo mencionadas.
 15 Ainda, deve ser compreendido que a ordem de etapas ou ordem para realização de certas ações são irrelevantes contanto que a invenção permaneça operável. Além disso, duas ou mais etapas ou ações podem ser conduzidas simultaneamente.

2. Compostos da Invenção

25 Em um aspecto, a invenção refere-se a um composto tendo a estrutura:



em que \boxed{R} é uma porção química selecionada de:



ou

em que V é independentemente selecionado de $-\text{CR}^{4a}-$ ou $-\text{N}-$,
W é O, NR^1 , NOR^1 ou S, alternativamente $\text{W}=\text{C}$ é selecionado da
combinação de HO- e H- ambos ligados ao mesmo átomo de carbono ou a
combinação de $(\text{C}_{1-8} \text{alquila})\text{O}-$ e H- ambos ligados ao mesmo átomo de
5 carbono;

$\text{X} \text{ --- } \text{Y}$ representa uma ligação simples ou uma ligação dupla
de maneira que quando $\text{X} \text{ --- } \text{Y}$ for uma ligação simples, X seja
selecionado de O, NR^2 e $\text{S}(\text{O})_n$ e Y seja $\text{C}-\text{R}^3$ e quando $\text{X} \text{ --- } \text{Y}$ for uma
ligação dupla, X seja N e Y seja um átomo de carbono,

10 Z é selecionado do grupo consistindo em O, NR^4 , $\text{S}(\text{O})_n$, NR^4CO ,
 CONR^4 ou NR^4CONR^4 ,

R^1 é selecionado de H e C_{1-8} alquila,

R^2 é selecionado de H e C_{1-8} alquila,

R^3 é selecionado de H e C_{1-8} alquila,

15 R^4 é selecionado de H e C_{1-8} alquila,

R^{4a} é selecionado de H e C_{1-8} alquila,

n é 0, 1 ou 2,

ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente

aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, onde \boxed{R} compreende ainda uma porção doadora de ligação de hidrogênio ou uma porção aceitadora de ligação de hidrogênio adicional.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto ou um sal, éster, tautômero ou profármaco do mesmo farmacêuticamente aceitável, onde \boxed{R} é uma porção química compreendendo pelo menos duas porções aceitadoras de ligação de hidrogênio e pelo menos uma porção doadora de ligação de hidrogênio.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, onde as porções aceitadora de ligação de hidrogênio e porções doadoras de ligação hidrogênio estão na orientação de

Aceitador de Ligação de Hidrogênio – Aceitador de Ligação de Hidrogênio – Doador de Ligação de Hidrogênio. Conforme aqui usado, o termo “na orientação de” não significa que o doador de ligação de hidrogênio ou porções aceitadoras estejam necessariamente diretamente conectados juntos uma vez que pode haver outros átomos ou grupos de átomos intervinientes entre o doador de ligação hidrogênio ou porções aceitadoras.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que as porções aceitadoras de ligação de hidrogênio estão dentro de 5 Å uma da outra e a porção doadora de ligação hidrogênio está dentro de 5 Å de uma porção aceitadora de ligação hidrogênio.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que as porções aceitadoras de ligação hidrogênio estão dentro de 3 Å umas das outras e a porção doadora de ligação de hidrogênio está dentro de 3 Å de uma porção aceitadora de ligação de

hidrogênio.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, onde as porções aceitadoras de ligação de hidrogênio estão dentro de uma estrutura de anel, em que a dita estrutura de anel é uma estrutura de anel simples ou uma estrutura de anel múltipla fundida.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, em que \boxed{R} é uma porção química compreendendo pelo menos três porções aceitadoras de ligação de hidrogênio.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, em que as porções aceitadoras de ligação de hidrogênio estão na orientação de

Aceitador de Ligação de Hidrogênio – Aceitador de Ligação de Hidrogênio – Aceitador de Ligação de Hidrogênio. Conforme acima usado o termo “na orientação de” não significa que as porções doadoras ou aceitadoras de ligação hidrogênio sejam necessariamente diretamente conectadas juntas uma vez que pode haver outros átomos ou grupos de átomos intervenientes entre as porções aceitadoras de ligação de hidrogênio.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, em que cada porção aceitadora de ligação hidrogênio está dentro de cerca de 5 Å de pelo menos outra porção aceitadora de ligação hidrogênio.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, em que cada porção aceitadora de ligação de hidrogênio está dentro de cerca de 3 Å de pelo menos outra porção aceitadora de ligação hidrogênio.

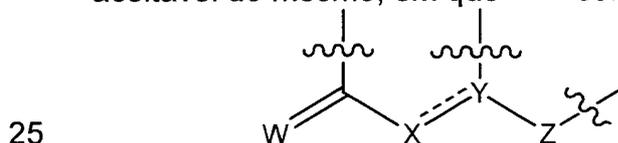
Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um

composto ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, em que pelo menos duas das porções aceitadoras de ligação de hidrogênio estão compreendidas dentro de uma estrutura de anel, onde a dita estrutura de anel é uma estrutura de anel simples ou uma estrutura de anel múltiplo fundido.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, onde as ditas porções aceitadoras de ligação hidrogênio são independentemente selecionadas do grupo consistindo em um grupo carbonila, um grupo tiocarbonila, um grupo imina, um grupo alquil imina substituído, um grupo sulfóxido, um grupo sulfona, um grupo oxima, um grupo alquila oxima substituído, um grupo hidrazona, um grupo monoalquil ou dialquil hidrazona substituído, um grupo éter de oxigênio (-O-), um sulfito, também conhecido como um grupo tioéter (-S), um grupo hidróxi, um grupo alcóxi, um grupo amino, um grupo monoalquila ou dialquila substituída e um grupo nitro.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto de um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, onde a dita porção doadora de ligação hidrogênio é selecionada do grupo consistindo em um grupo hidróxi, um grupo tiol, um grupo amino e um grupo amino monossustituído.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, em que \boxed{R} compreende a porção estrutural



30

W é O, NR¹, NOR¹ ou S, alternativamente W= é selecionado da combinação de HO- e H- ambos ligados ao mesmo átomo de carbono ou a combinação (C₁₋₈ alquila)O- e H- ambos ligados ao mesmo átomo de carbono;

X — — — Y representa uma ligação simples ou uma ligação dupla

de maneira que quando X --- Y for uma ligação simples, X seja selecionado de O, NR^2 e S(O)_n e Y seja C-R^3 e quando X = Y for uma ligação dupla, X seja N e Y seja um átomo de carbono,

5 Z é selecionado do grupo consistindo em O, NR^4 , S(O)_n , NR^4CO , CONR^4 ou NR^4CONR^4 ,

R^1 é selecionado de H e C_{1-8} alquila,

R^2 é selecionado de H e C_{1-8} alquila,

R^3 é selecionado de H e C_{1-8} alquila,

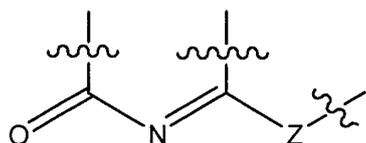
R^4 é selecionado de H e C_{1-8} alquila,

10 R^{4a} é selecionado de H e C_{1-8} alquila,

n is 0, 1 ou 2.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, onde W é O, NR^1 , NOR^1 ou S.

15 Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, em que $\boxed{\text{R}}$ compreende a porção estrutural



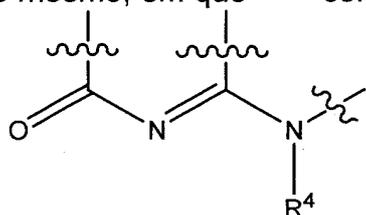
20 em que Z é selecionado do grupo consistindo em O, NR^4 ou S(O)_n ;

R^4 é selecionado de H e C_{1-6} alquila,

e

n é 0, 1 e 2.

25 Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, em que $\boxed{\text{R}}$ compreende a porção estrutural

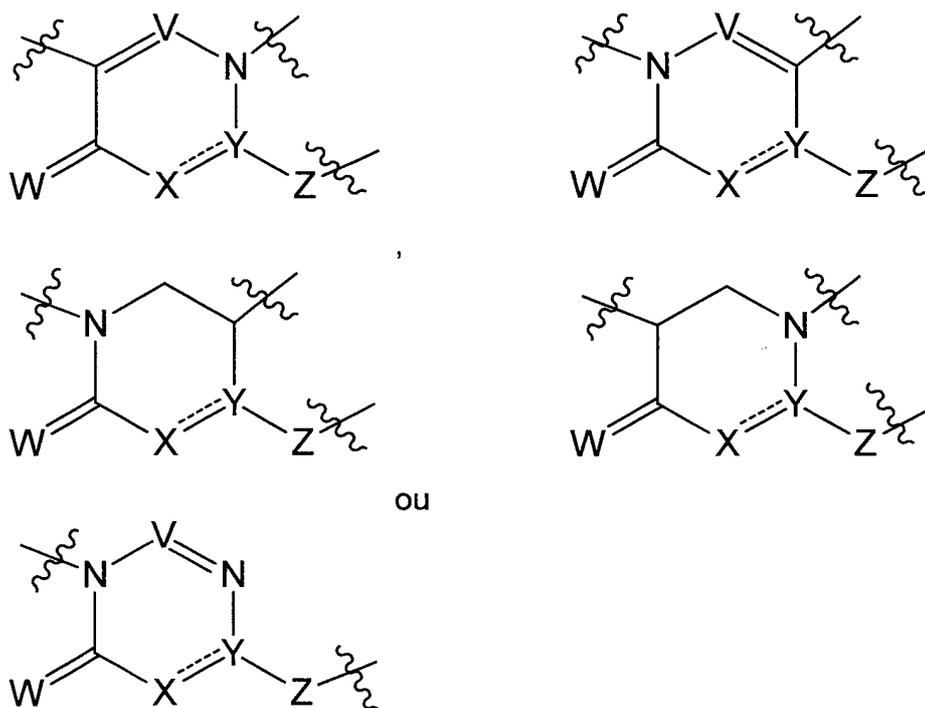


em que R^4 é selecionado de H e C_{1-6} alquila.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto ou um sal, éster, tautômero ou profármaco do mesmo farmacologicamente aceitável, onde R^4 é H.

- 5 Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto ou um sal, éster, tautômero ou profármaco do mesmo farmacologicamente aceitável, em que \boxed{R} compreende uma porção citosina ou isocitosina ou um derivado do mesmo.

- 10 Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto ou um sal, éster, tautômero ou profármaco do mesmo farmacologicamente aceitável, em que \boxed{R} compreende a porção estrutural



- 15 em que V é independentemente selecionado de $-CR^{4a}-$ ou $-N-$,
W é O, NR^1 , NOR^1 ou S, alternativamente W= é selecionado da
combinação de HO- e H- ambos ligados ao mesmo átomo de carbono ou a
combinação de $(C_{1-8}$ alquila)O- e H- ambos ligados ao mesmo átomo de
carbono;

X --- Y representa uma ligação simples ou uma ligação dupla

de maneira que quando $X \text{ --- } Y$ for uma ligação simples, X seja selecionado de O, NR^2 e S(O)_n e Y seja C-R^3 e quando $X = Y$ for uma ligação dupla, X seja N e Y seja um átomo de carbono,

Z é selecionado do grupo consistindo em O, NR^4 , S(O)_n , NR^4CO ,
 5 CONR^4 ou NR^4CONR^4 ,

R^1 é selecionado de H e C_{1-8} alquila,

R^2 é selecionado de H e C_{1-8} alquila,

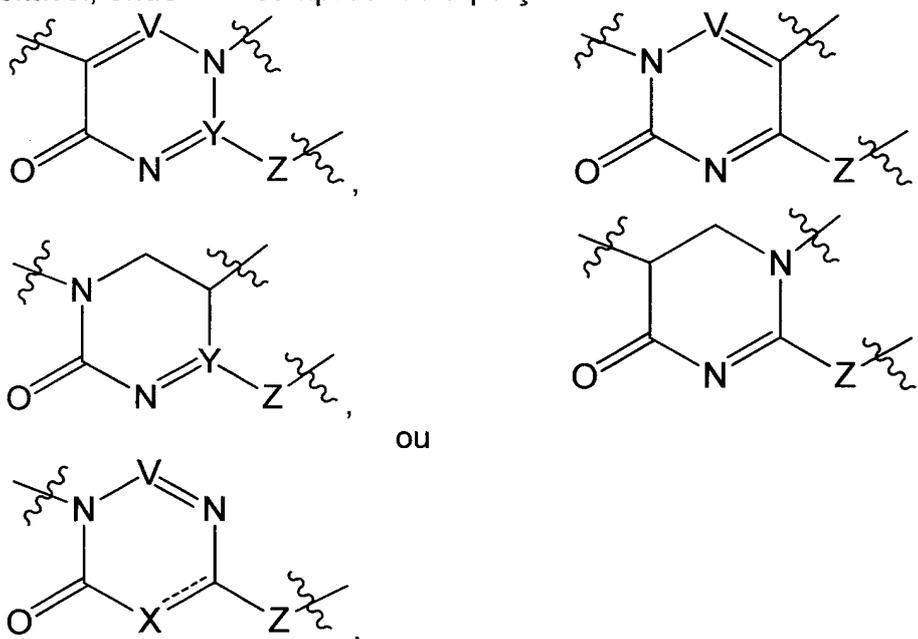
R^3 é selecionado de H e C_{1-8} alquila,

R^4 é selecionado de H e C_{1-8} alquila,

10 R^{4a} é selecionado de H e C_{1-8} alquila,

n is 0, 1 ou 2.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto ou um sal, éster, tautômero ou profármaco do mesmo farmacêuticamente aceitável, onde $\boxed{\text{R}}$ compreende a porção estrutural



15 em que V é independentemente selecionado de $-\text{CR}^{4a}-$ ou $-\text{N}-$,
 em que Z é selecionado do grupo consistindo em O, NR^4 , S(O)_n ,
 NR^4CO , CONR^4 ou NR^4CONR^4 ;

R^4 é selecionado de H ou C_{1-8} alquila,

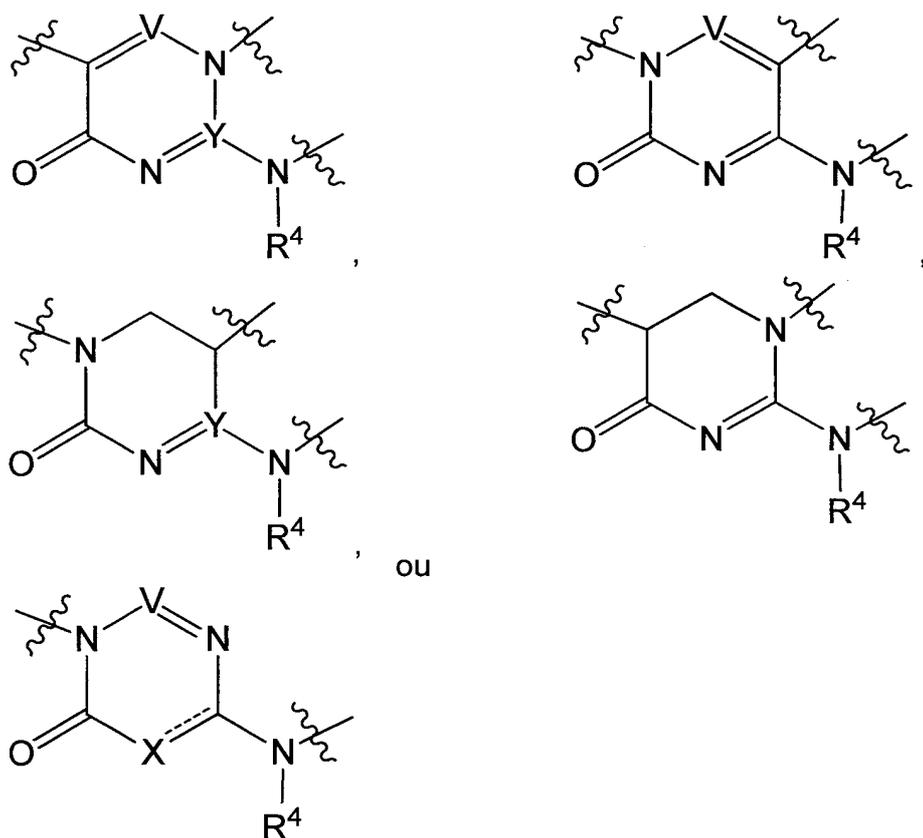
R^{4a} é selecionado de H ou C_{1-8} alquila,

20 e

n is 0, 1 ou 2.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto ou um sal, éster, tautômero ou profármaco do mesmo farmacêuticamente aceitável, em que \boxed{R} compreende a porção estrutural

5



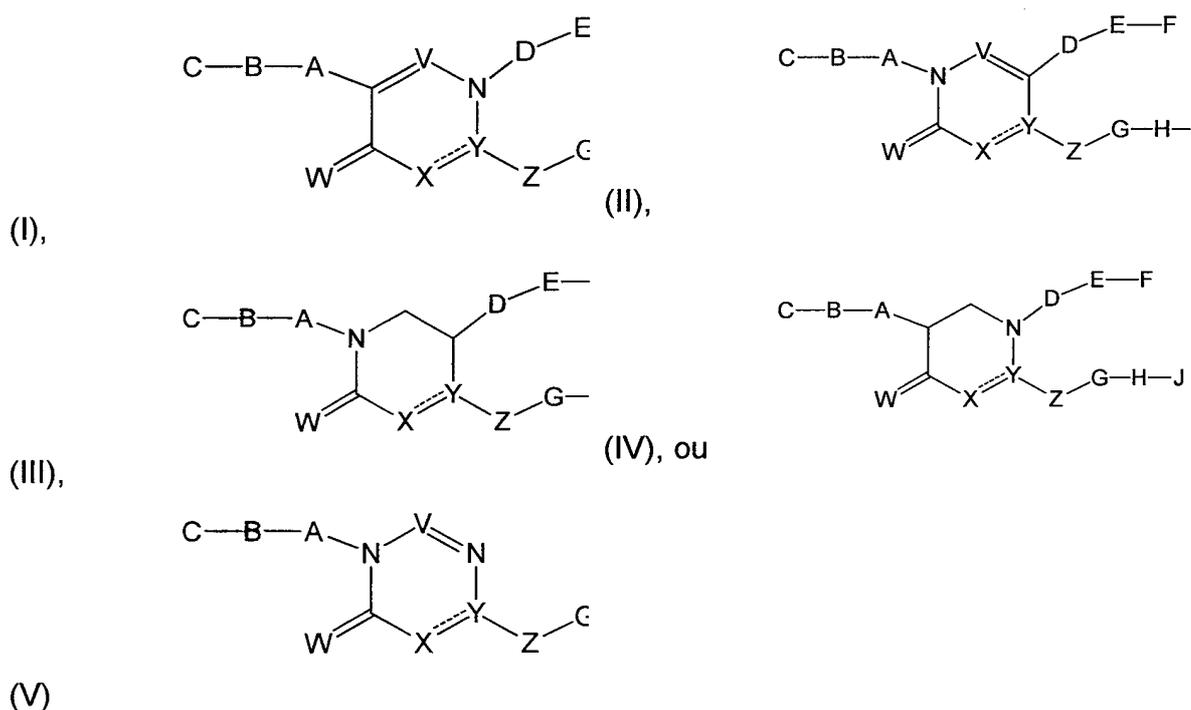
em que V é independentemente selecionado de $-CR^{4a}-$ ou $-N-$,

em que R^4 é selecionado de H ou C_{1-8} alquila,

R^{4a} é selecionado de H ou C_{1-8} alquila.

10 Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto ou um sal, éster, tautômero ou profármaco do mesmo farmacêuticamente aceitável, onde R^4 é H.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto tendo a fórmula:



em que V é independentemente selecionado de $-\text{CR}^{4a}-$ ou $-\text{N}-$,
W é O, NR^1 , NOR^1 ou S, alternativamente W= é selecionado da
combinação de HO- e H- ambos ligados ao mesmo átomo de carbono ou a
combinação de $(\text{C}_{1-8} \text{ alquila})\text{O}-$ e H- ambos ligados ao mesmo átomo de
5 carbono;

X --- Y representa uma ligação simples ou uma ligação dupla
de maneira que quando X --- Y for uma ligação simples, X seja
selecionado de O, NR^2 e $\text{S}(\text{O})_n$ e Y seja $\text{C}-\text{R}^3$ e quando X --- Y for uma
ligação dupla, X seja N e Y seja um átomo de carbono,

10 Z é selecionado do grupo consistindo em O, NR^4 , $\text{S}(\text{O})_n$, NR^4CO ,
 CONR^4 ou NR^4CONR^4 ,

R^1 é selecionado de H e C_{1-8} alquila,

R^2 é selecionado de H e C_{1-8} alquila,

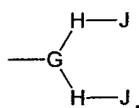
R^3 é selecionado de H e C_{1-8} alquila,

15 R^4 é selecionado de H e C_{1-8} alquila,

R^{4a} é selecionado de H e C_{1-8} alquila,

n é 0, 1 ou 2,

alternativamente, $-\text{G}-\text{H}-\text{J}$ é selecionado de



C-B-A-, -D-E-F, e -G-H-J são porções químicas, em que A, D e G são independentemente selecionados do grupo consistindo em:

- 5 (a) uma ligação simples, (b) -(C₁₋₈ alquila)-, (c) -(C₂₋₈ alqueni-
la)-, (d) -(C₂₋₈ alquinila)-, onde
- i) 0-4 átomos de carbono em qualquer um de (b)-(d) imediata-
mente acima é opcionalmente substituído por uma porção selecionada do
grupo consistindo em -O-, S(O)_p, -NR⁶-, -(C=O)-, -S(O)_pNR⁶-, -
10 NR⁶S(O)_p- e -NR⁶S(O)_pNR⁶-,
- ii) qualquer um de (b)-(d) imediatamente acima é opcional-
mente substituído com um ou mais grupos R⁵, e
- iii) qualquer um de (b)-(d) imediatamente acima é substituí-
do com grupos -(C₁₋₈ alquila)-R⁵,
- 15 (e) -O-, (f) -NR⁶-, (g) -S(O)_p-, (h) -C(O)-, (i) -C(O)O-, (j) -
OC(O)-, (k) -OC(O)O-, (l) -C(O)NR⁶-, (m) -NR⁶CO-, (n) -NR⁶C(O)NR⁶-,
(o) -C(=NR⁶)-, (p) -C(=NR⁶)O-, (q) -OC(=NR⁶)-, (r) -C(=NR⁶)NR⁶-, (s) -
NR⁶C(=NR⁶)-, (t) -C(=S)-, (u) -C(=S)NR⁶-, (v) -NR⁶C(=S)-, (w) -C(O)S-,
(x) -SC(O)-, (y) -OC(=S)-, (z) -C(=S)O-, (aa) -NR⁶(CNR⁶)NR⁶-, (bb) -
20 CR⁶R⁶C(O)-, (cc) -C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)-, (dd) um heterociclo de 3-14 membros
saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos sele-
cionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre,
- (ee) a carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou
aromático, e
- 25 (ff) -(CR⁶R⁶)_t-,
em que (dd) ou (ee) é opcionalmente substituído com um ou
mais grupos R⁵;
- B, E e H são independentemente selecionados do grupo consis-
tindo em:
- 30 (a) uma ligação simples,
(b) um heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado

ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre,

(c) um carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático,

5 em que (b) ou (c) é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^5 ;

(d) $-(C_{1-8} \text{ alquila})-$, (e) $-(C_{2-8} \text{ alquenila})-$, (f) $-(C_{2-8} \text{ alquinila})-$, em que

10 i) 0-4 átomos de carbono em qualquer um de (d)-(f) imediatamente acima são opcionalmente substituídos por uma porção selecionada do grupo consistindo em $-O-$, $-S(O)_p-$, $-NR^6-$, $-(C=O)-$, $-C(=NR^6)-$, $-S(O)_pNR^6-$, $-NR^6S(O)_p-$ e $-NR^6S(O)_pNR^6-$,

ii) qualquer um de (d)-(f) imediatamente acima é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^5 , e

15 iii) qualquer um de (d)-(f) imediatamente acima é opcionalmente substituído com grupos $-(C_{1-8} \text{ alquila})-R^5$;

e (g) $-(CR^6R^6)_t-$,

C, F e J são independentemente selecionados do grupo consistindo em:

20 (a) hidrogênio, (c) F, (d) Cl, (e) Br, (f) I, (g) $-CF_3$, (h) $-CN$, (i) $-N_3$ (j) $-NO_2$, (k) $-NR^6(CR^6R^6)_tR^8$, (l) $-OR^8$, (m) $-S(O)_p(CR^6R^6)_tR^8$, (n) $-C(O)(CR^6R^6)_tR^8$, (o) $-OC(O)(CR^6R^6)_tR^8$, (p) $-SC(O)(CR^6R^6)_tR^8$, (q) $-C(O)O(CR^6R^6)_tR^8$, (r) $-NR^6C(O)(CR^6R^6)_tR^8$, (s) $-C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$, (t) $-C(=NR^6)(CR^6R^6)_tR^8$, (u) $-C(=NNR^6R^6)(CR^6R^6)_tR^8$, (v) $-C(=NNR^6C(O)R^6)(CR^6R^6)_tR^8$, (w) $-C(=NOR^8)(CR^6R^6)_tR^8$, (x) $-NR^6C(O)O(CR^6R^6)_tR^8$, (y) $-OC(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$, (z) $-NR^6C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$, (aa) $-NR^6S(O)_p(CR^6R^6)_tR^8$, (bb) $-S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_tR^8$, (cc) $-NR^6S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_tR^8$, (dd) $-NR^6R^8$, (ee) $-NR^6(CR^6R^6)R^8$, (ff) $-OH$, (gg) $-NR^8R^8$, (hh) $-OCH_3$, (ii) $-S(O)_pR^8$, (jj) $-NC(O)R^8$, (kk) $-NR^6C(NR^6)NR^6R^8$, (ll) um grupo C_{1-8} alquila, (mm) um grupo C_{2-8} alquenila, (nn) um grupo C_{2-8} alquinila, (oo) um heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroá-

25

30

tomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, (pp) um carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático, (qq) $-(CR^6R^6)_tNR^6(CR^6R^6)_tR^8$, (rr) $-N[(CR^6R^6)_tR^8][C=O(CR^6R^6)_tR^8]$, (ss) $-(CR^6R^6)_tN[(CR^6R^6)_tR^8][(CR^6R^6)_tR^8]$, (tt) $-(CR^6R^6)_tNR^6(C=O)(CR^6R^6)_tR^8$, (uu) haloaquila, (vv) $-C(O)(CR^6)[(CR^6R^6)_tR^8]R^8$, (ww) $-(CR^6R^6)_tC(O)NR^8R^8$, (xx) $-(CR^6R^6)_tC(O)O(CR^6R^6)_tR^8$, (yy) $-NR^6C(O)CR^8R^8R^8$, (zz) $-N[(CR^6R^6)_tR^8]C(O)R^8$ e (aaa) $-S(O)_pNR^8R^8$;

em que (ll) a (pp) é opcionalmente substituído com grupos R^7 ;

R^5 é selecionado de (a) hidrogênio, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f) CF_3 , (g) $-CN$, (h) $-N_3$ (i) $-NO_2$, (j) $-NR^6R^6$, (k) $-OR^8$, (l) $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$, (m) $-C_{1-8}$ alquila, (n) $-C_{1-8}$ alquenila, (o) $-C_{1-8}$ alquinila, (p) $-(C_{1-8}$ alquila)- (heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre), (q) $-(C_{1-8}$ alquila)-(carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático), (r) haloalquila, (s) $-SR^6$, (t) heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre e (u) carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático; alternativamente, dois grupos R^5 são unidos para formar um carbociclo,

em que (m) a (r) e (t) a (u) são opcionalmente substituídos com um ou mais R^8 ;

R^6 é selecionado de (a) hidrogênio, (b) $-C_{1-8}$ alquila ou alternativamente dois grupos R^6 são unidos para formar um carbociclo, (c) haloalquila, (d) heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre e (e) carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático;

em que (b) a (e) é opcionalmente substituído com um ou mais R^8 ;

R^7 é selecionado de (a) hidrogênio, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f) CF_3 , (g) $-CN$, (h) $-N_3$ (i) $-NO_2$, (j) $-NR^6R^6$, (k) $-OR^6$, (l) $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$, (m) $-C_{1-8}$ alquila, (n) $-C_{1-8}$ alquenila, (o) $-C_{1-8}$ alquinila, (p) $-(C_{1-8}$ alquila)-

(heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre), (q) $-(C_{1-8} \text{ alquila})-(\text{carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático})$, (r) $-\text{haloalquila}$, (s) $-\text{NR}^6\text{R}^8$, (t) $-\text{OR}^8$, (u) $-(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{NR}^6\text{R}^8$, (v) $-\text{CR}^6\text{R}^8\text{R}^8$, (w) $-\text{SR}^6$, (x) $-\text{heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre}$, (y) $-\text{carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático}$, (z) $-(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{C(O)NR}^8\text{R}^8$, (aa) $-\text{S(O)}_p\text{R}^8$, (bb) $-\text{NR}^6\text{C(O)NR}^6\text{R}^6$, (cc) $-\text{NR}^6\text{C(O)R}^6$ e (dd) $-\text{C(=NR}^6)\text{NR}^6\text{R}^6$;

em que (m) a (q) e (x) a (y) são opcionalmente substituídos com um ou mais de R^9 ;

R^8 é selecionado de (a) hidrogênio, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f) $-\text{CF}_3$, (g) $-\text{CN}$, (h) $-\text{N}_3$ (i) $-\text{NO}_2$, (j) $-\text{NR}^6\text{R}^9$, (k) $-\text{OR}^9$, (l) $-\text{NR}^6(\text{CNR}^6)\text{NR}^6\text{R}^6$, (m) $-\text{C}_{1-8} \text{ alquila}$, (n) $-\text{C}_{1-8} \text{ alquenila}$, (o) $-\text{C}_{1-8} \text{ alquinila}$, (p) $-(\text{C}_{1-8} \text{ alquila})-(\text{heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre})$, (q) $-(\text{C}_{1-8} \text{ alquila})-(\text{carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático})$, (r) $-\text{heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre}$, (s) $-\text{carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático}$, (t) $-\text{haloalquila}$, (u) $-\text{C(O)(CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$, (v) $-\text{SR}^6$, (w) $-\text{OC(O)(CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$, (x) $-\text{NR}^6\text{C(O)NR}^6\text{R}^9$, (y) $-\text{NR}^6\text{C(O)R}^9$, (z) $-\text{NR}^6(\text{CNR}^9)(\text{NR}^6\text{R}^6)$, (aa) $-\text{ONR}^6(\text{CNR}^6)\text{NR}^6\text{R}^6$, (bb) $-\text{C(=NR}^9)\text{NR}^6\text{R}^6$, (cc) $-\text{S(O)}_p\text{R}^9$, (dd) $-(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{C(O)NR}^6\text{R}^9$, (ee) $-(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{OR}^9$ e (ff) $-(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{NR}^6\text{R}^9$;

em que (m) a (s) são opcionalmente substituídos com um ou mais de R^9 ;

R^9 é selecionado de (a) hidrogênio, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f) $-\text{CF}_3$, (g) $-\text{CN}$, (h) $-\text{N}_3$ (i) $-\text{NO}_2$, (j) $-\text{NR}^6\text{R}^{10}$, (k) $-\text{OR}^6$, (l) $-\text{NR}^6(\text{CNR}^6)\text{NR}^6\text{R}^6$, (m) $-\text{C(O)(CR}^6\text{R}^6)_t\text{NR}^6\text{R}^6$, (n) $-\text{C}_{1-8} \text{ alquila}$, (o) $-\text{C}_{1-8} \text{ alquenila}$, (p) $-\text{C}_{1-8} \text{ alquinila}$, (q) $-\text{heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático}$

contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, (r) –carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático, (s) –haloalquila, (t) $-(CR^6R^6)_tOR^6$, (u) $-O(CR^6R^6)_tNR^6R^{10}$, (v) $-C(O)R^6$, (w) $-SR^6$, (x) $-C(O)OR^{10}$, (y) $-S(O)_pR^6$, (z) –
 5 $(C_{1-8}$ alquila)–(heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre), (aa) $-(C_{1-8}$ alquila)–(carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático), (bb) $-O(CR^6R^6)_tOR^6$, (cc) $-C(=NR^6)NR^6R^6$, (dd) $-ONR^6R^6$, (ee) $-NR^6C(O)NR^6R^6$, (ff) $-O(CR^6R^6)_tOR^6$,
 10 (gg) $-NR^6C(O)R^6$ e (hh) $-(CR^6R^6)_tNR^6R^{10}$;

em que (n) a (r) e (z) a (aa) são opcionalmente substituídos com um ou mais R^{10} ;

R^{10} é selecionado de (a) hidrogênio, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f) $-CF_3$, (g) $-CN$, (h) $-N_3$ (i) $-NO_2$, (j) $-NR^6R^6$, (k) $-OR^6$, (l) $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$,
 15 (m) $-C(O)(CR^6R^6)_tNR^6R^6$, (n) $-C_{1-8}$ alquila, (o) $-C_{1-8}$ alquenila, (p) $-C_{1-8}$ alquinila, (q) –heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, (r) –carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático, (s) –haloalquila, (t) $-(CR^6R^6)_tOR^6$, (u) –
 20 $O(CR^6R^6)_tNR^6R^6$, (v) $-C(O)R^6$, (w) $-SR^6$, (x) $-C(O)OR^6$, (y) $-S(O)_pR^6$, (z) – $(C_{1-8}$ alquila)–(heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre), (aa) $-(C_{1-8}$ alquila)–(carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático), (bb) $-O(CR^6R^6)_tOR^6$, (cc) $-C(=NR^6)NR^6R^6$, (dd) $-ONR^6R^6$, (ee) $-NR^6C(O)NR^6R^6$, (ff) $-O(CR^6R^6)_tOR^6$,
 25 (gg) $-NR^6C(O)R^6$ e (hh) $-(CR^6R^6)_tNR^6R^6$;

opcionalmente, em que ou o grupo $-D-E-F$ ou o grupo $-G-H-J$ está ausente (por exemplo, o grupo $-D-E-F$ ou o grupo $-G-H-J$ representa hidrogênio), mas ambos $-D-E-F$ e $-G-H-J$ não estão simultaneamente
 30 presentes;

p é 0, 1 ou 2, e

t é 0, 1, 2 ou 3,

ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va ou
5 um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, em que

A é selecionado de

(a) um heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo
10 consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre,

(b) um carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático, e

(c) uma ligação simples,

em que (a) ou (b) é opcionalmente substituído com um ou mais
15 grupos R⁵.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, onde B é selecionado de (a) -(C₁₋₈ alquila)-, (b) -(C₂₋₈ alquênica)-,
20 (c) -(C₂₋₈ alquínica)- e (d) uma ligação simples, em que

i) 0-4 átomos de carbono em qualquer um de (a)-(c) imediatamente acima são opcionalmente substituídos por uma porção selecionada do grupo consistindo em -O-, -S(O)_p-, -NR⁶-, -(C=O)-, -C(=NR⁶)-, -S(O)_pNR⁶- e -NR⁶S(O)_pNR⁶-,

25 ii) qualquer um de (a)-(c) imediatamente acima é substituído com um ou mais grupos R⁵, e

iii) qualquer um de (a)-(c) imediatamente acima é opcionalmente substituído com grupos -(C₁₋₈ alquila)-R⁵.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va ou um sal, éster, tautômero ou fármaco do mesmo farmacologicamente aceitável, onde C é selecionado de de (a) NH₂, (b) -NHC(=NH)NH₂ e (c) hidro-

gênio.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, em que

A é selecionado de

(a) um heterociclo de 4-7 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre,

(b) um carbociclo de 4-7 membros saturado, insaturado ou aromático, e

(c) uma ligação simples,

em que (a) ou (b) é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R⁵,

ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va ou um sal, éster, tautômero ou profármaco do mesmo farmacologicamente aceitável, onde A é selecionado de azepanila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, fenila, piridinila, cicloexenila, cicloexadienila, di-hidropiridila, furanila, tetraidrofurana, tetraidropiridila, azetidina, pirrolidina, piperidina e piperidina;

em que qualquer um de A imediatamente acima é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R⁵;

alternativamente, A é uma ligação simples.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, onde B é selecionado de (a) -(C₁₋₈ alquila)-, em que

i) 0-4 átomos de carbono em (a) imediatamente acima são opcionalmente substituídos por uma porção selecionada do grupo consistin-

do em $-O-$, $-S(O)_p-$, $-NR^6-$, $-(C=O)-$, $-S(O)_pNR^6-$ e $-NR^6S(O)_pNR^6-$,

ii) (a) imediatamente acima é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^5 , e/ou

5 iii) (a) imediatamente acima é opcionalmente substituído com grupos $-(C_{1-8} \text{ alquila})-R^5$;

alternativamente, B é uma ligação simples.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa, ou Va ou um sal, éster, tautômero ou profármaco do mesmo, em que C é selecionado
10 de (a) NH_2 e (b) $-NHC(=NH)NH_2$.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa, ou Va ou um sal, éster, tautômero ou profármaco do mesmo, em que G é selecionado
de

15 (a) um heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e nitrogênio,

(b) um carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático, e

20 (c) uma ligação simples;

em que (a) ou (b) é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^5 .

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa, ou Va ou um sal, éster, tautômero ou profármaco do mesmo, onde G é selecionado de
25

(a) um heterociclo de 4-7 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre,

(b) um carbociclo de 4-7 membros saturado, insaturado ou
30 aromático, e

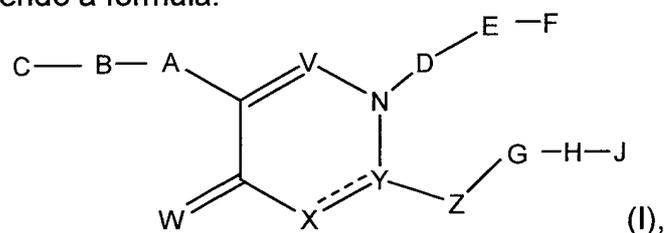
(c) uma ligação simples;

em que (a) ou (b) é opcionalmente substituído com um ou mais

grupos R⁵.

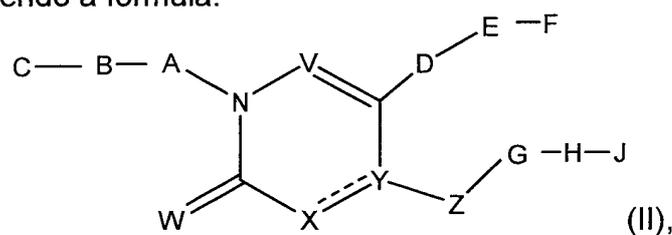
Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa, ou Va ou um sal, éster, tautômero ou profármaco do mesmo, em que G é selecionado de azepanila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, fenila, piridinila, cicloexenila, cicloexadienila, di-hidropiridila, furanila, tetraidrofurana, tetraidropiridila, azetidínila, pirrolidinila, piperidinila, piperidenila e uma ligação simples.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto tendo a fórmula:



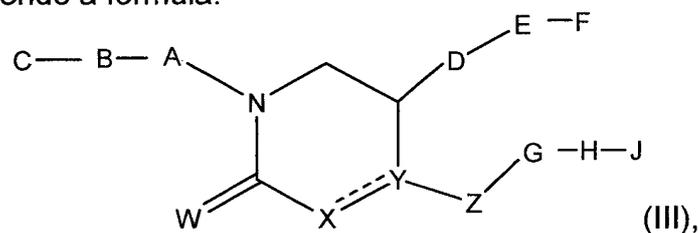
em que C-B-A-, -D-E-F-, -G-H-J-, V, W, X, Y e Z são conforme acima definido ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto tendo a fórmula:



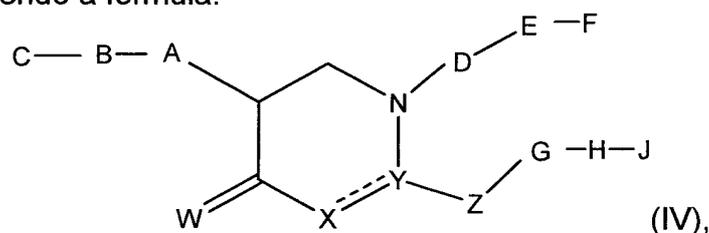
em que C-B-A-, -D-E-F-, -G-H-J-, V, W, X, Y, e Z são conforme definido na fórmula (II) ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto tendo a fórmula:



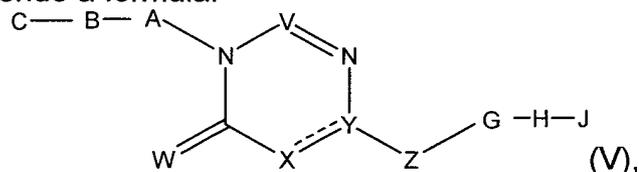
em que C-B-A-, -D-E-F-, -G-H-J, V, W, X, Y e Z são conforme definido na fórmula (III) acima ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

- 5 Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto tendo a fórmula:



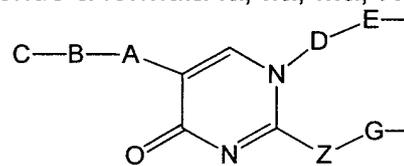
em que C-B-A-, -D-E-F-, -G-H-J, V, W, X, Y e Z são conforme definido na fórmula (IV) acima ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

- 10 Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto tendo a fórmula:

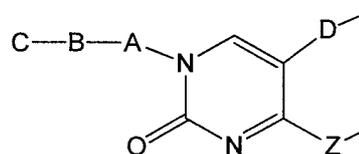


em que C-B-A-, -D-E-F-, -G-H-J, V, W, X, Y e Z são conforme definido na fórmula (V) ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

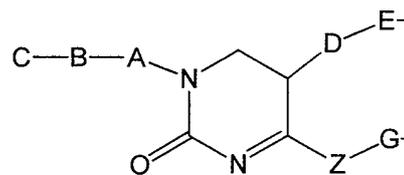
- 15 Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto tendo a fórmula Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va:



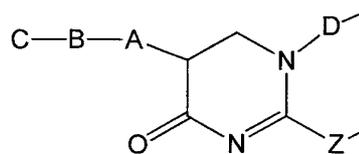
(Ia),



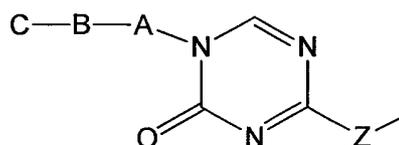
(IIa),



(IIIa),



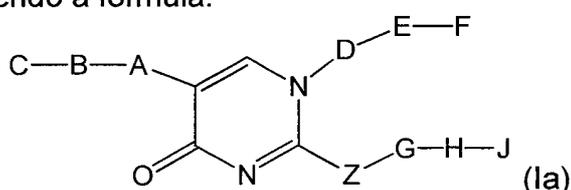
(IVa) ou



(Va),

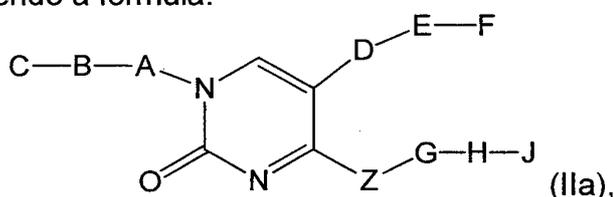
ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, em que as variáveis são conforme definido nas fórmulas I, II, III, IV e V.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto tendo a fórmula:



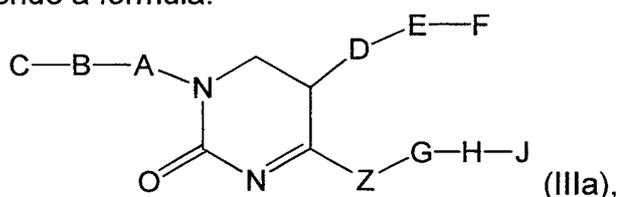
em que C-B-A-, -D-E-F-, -G-H-J-, e Z são conforme definidos na fórmula (I); ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto tendo a fórmula:



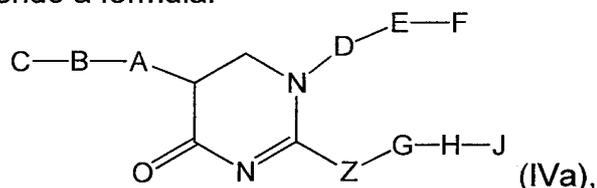
em que C-B-A-, -D-E-F-, e -G-H-J são conforme definido na fórmula (II) ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto tendo a fórmula:



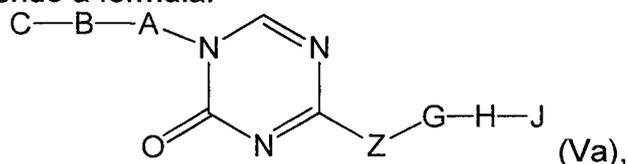
em que C-B-A-, -D-E-F e -G-H-J são conforme definido na fórmula (III) acima ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto tendo a fórmula:



em que C-B-A-, -D-E-F, e -G-H-J são conforme definido na fórmula (IV) acima ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

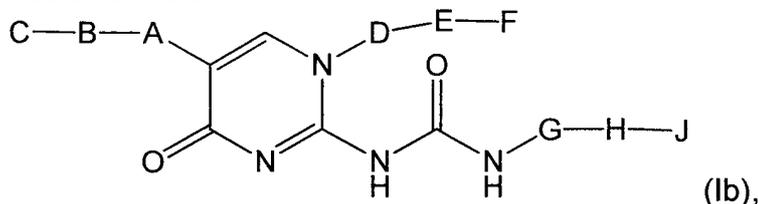
Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto tendo a fórmula:



em que C-B-A-, -D-E-F, e -G-H-J são conforme definido na fórmula (V) ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

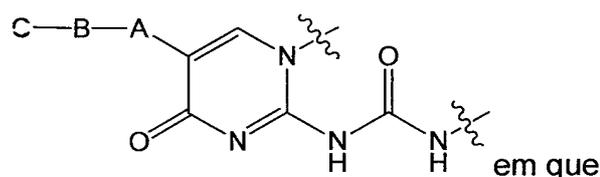
Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV ou V tendo a fórmula (Ia), onde Z é -NR⁴CONR⁴-, C-B-A-, -D-E-F e -G-H-J são conforme definido na fórmula (I); ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto tendo a fórmula:



em que C-B-A-, -D-E-F, e -G-H-J são conforme definido na fórmula (I); ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto tendo a fórmula:



A é selecionado de

- (a) um heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre,
- (b) um carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático, e
- (c) uma ligação simples,

em que (a) ou (b) é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^5 ;

B é selecionado de (a) $-(C_{1-8} \text{ alquila})-$, (b) $-(C_{2-8} \text{ alquenila})-$, (c) $-(C_{2-8} \text{ alquinila})-$ e (d) uma ligação simples, em que

i) 0-4 átomos de carbono em qualquer um de (a)-(c) imediatamente acima são opcionalmente substituídos por uma porção selecionada do grupo consistindo em $-O-$, $-S(O)_p-$, $-NR^6-$, $-(C=O)-$, $-C(=NR^6)-$, $-S(O)_pNR^6-$ e $-NR^6S(O)_pNR^6-$,

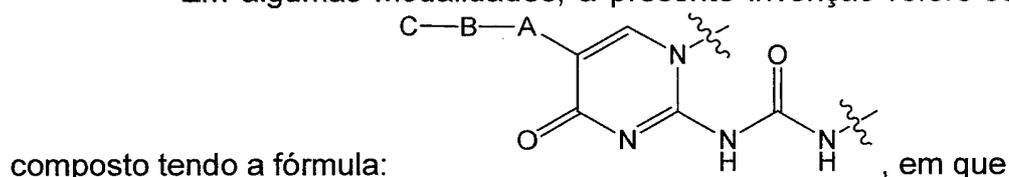
ii) qualquer um de (a)-(c) imediatamente acima é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^5 , e/ou

iii) qualquer um de (a)-(c) imediatamente acima é opcionalmente substituído com grupos $-(C_1-C_8 \text{ alquila})-R^5$; e

C é selecionado de (a) NH_2 , (b) $-NHC(=NH)NH_2$ e (c) hidrogênio;

ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um



A é selecionado de azepanila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, fenila, piridinila, cicloexenila, cicloexadienila, di-hidropiridila, fura-

nila, tetraidrofurânila, tetraidropiridila, azetidina, pirrolidina, piperidina e piperidina;

em que qualquer um de A imediatamente acima é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^5 ;

5 Alternativamente A é uma ligação simples;

B é selecionado de (a) $-(C_{1-8} \text{ alquila})-$, em que

i) 0-4 átomos de carbono em (a) imediatamente acima são opcionalmente substituídos por uma porção selecionada do grupo consistindo em $-O-$, $-S(O)_p-$, $-NR^6-$, $-(C=O)-$, $-S(O)_pNR^6-$ e $-NR^6S(O)_pNR^6-$,

10 ii) (a) imediatamente acima é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^5 , e/ou

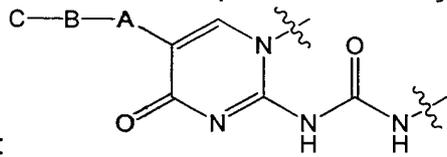
iii) imediatamente acima é opcionalmente substituído com grupos $-(C_{1-8} \text{ alquila})-R^5$,

alternativamente, B é uma ligação simples;

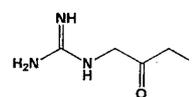
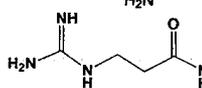
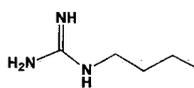
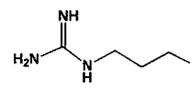
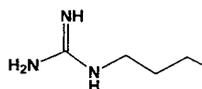
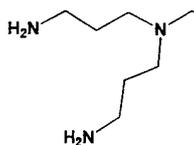
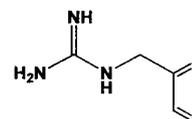
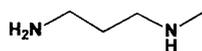
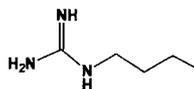
15 C é selecionado de (a) NH_2 , (b) $-NHC(=NH)NH_2$ e (c) hidrogênio;

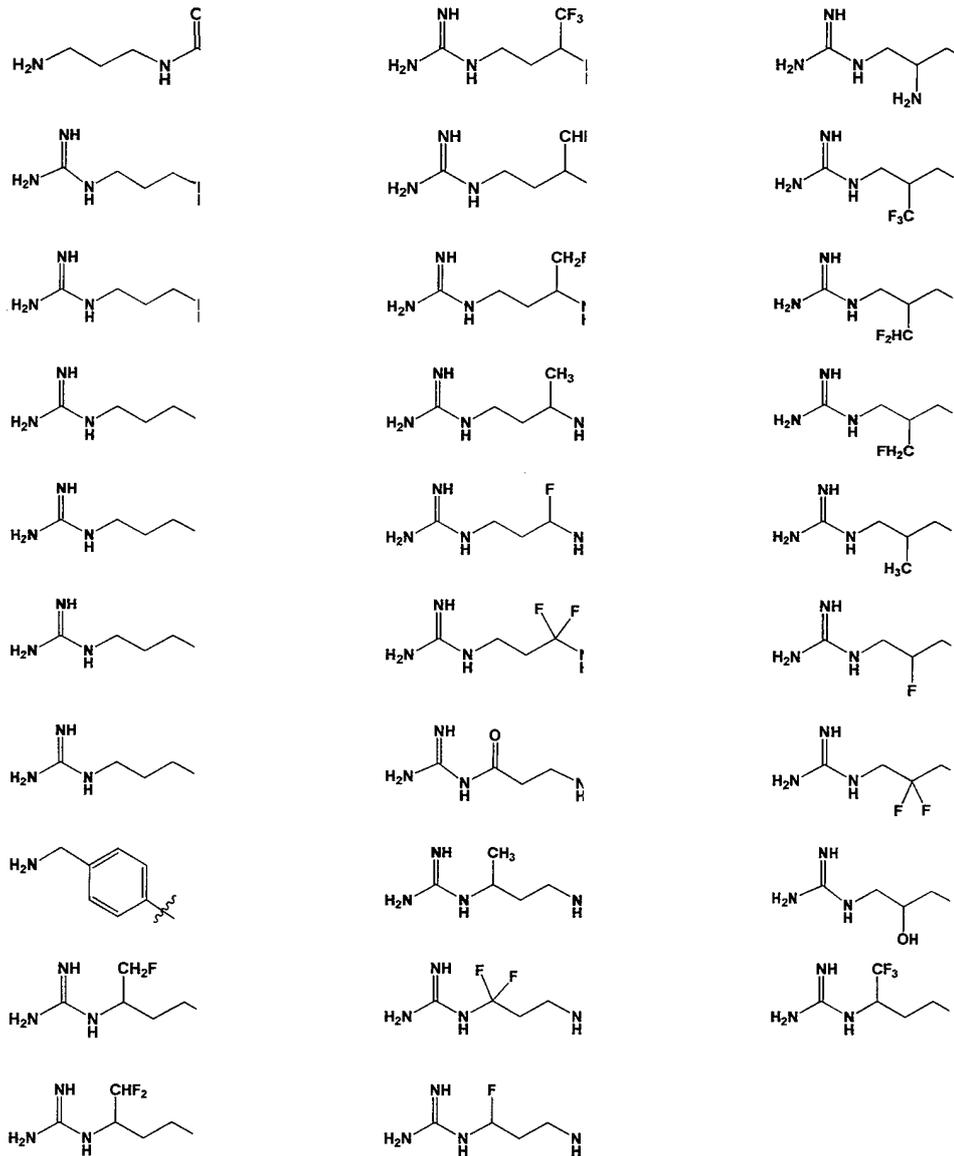
ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um

20 composto tendo a fórmula:  , em que C-B-A- é selecionado do grupo consistindo em:

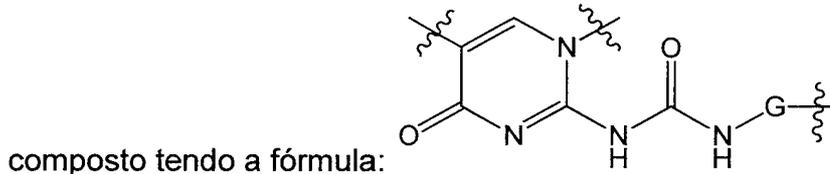
hidrogênio,





ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um



5

em que G é selecionado de

(a) um heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre,

(b) um carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático, e

(c) uma ligação simples;

em que (a) ou (b) é opcionalmente substituído com um ou mais
5 grupos R^5 ,

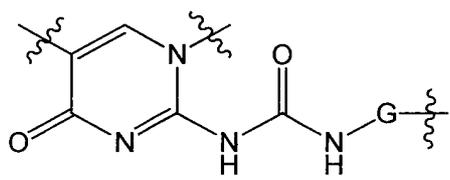
ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va
10 contendo R^5 , onde R^5 é selecionado de (a) hidrogênio, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f) $-CF_3$, (g) $-CN$, (h) $-N_3$ (i) $-NO_2$, (j) $-NH_2$, (k) $-OR^6$, (l) $-NHC(=NH)NH_2$, (m) $-C_{1-8}$ alquila, (n) $-C_{1-8}$ alquenila, (o) $-C_{1-8}$ alquinila, (p) $-(C_{1-8}$ alquila)-(heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre), (q) $-(C_{1-8}$ alquila)-(carbociclo de 3-
15 14 membros saturado, insaturado ou aromático), (r) haloalquila, (s) alquiltio, (t) heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre e (u) carbociclo de 3-14 membros saturado,
20 insaturado ou aromático; alternativamente, dois grupos R^5 são unidos para formar um carbociclo ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va
25 contendo R^6 , onde R^6 é selecionado de (a) hidrogênio, (b) $-C_{1-8}$ alquila, ou alternativamente dois grupos R^6 são unidos para formar um carbociclo, (c) haloalquila, (d) heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre e (e) carbociclo de 3-14 membros
30 saturado, insaturado ou aromático ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a

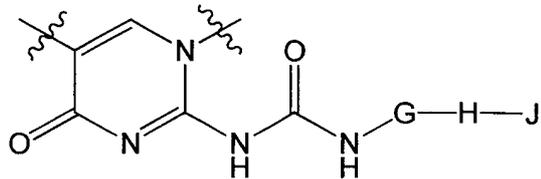
compostos tendo a fórmula:



- em que G é selecionado de azepanila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, fenila, piridinila, cicloexenila, cicloexadienila, di-hidropiridila, furanila, tetraidrofurana, tetraidropiridila, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperidina e uma ligação simples; ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

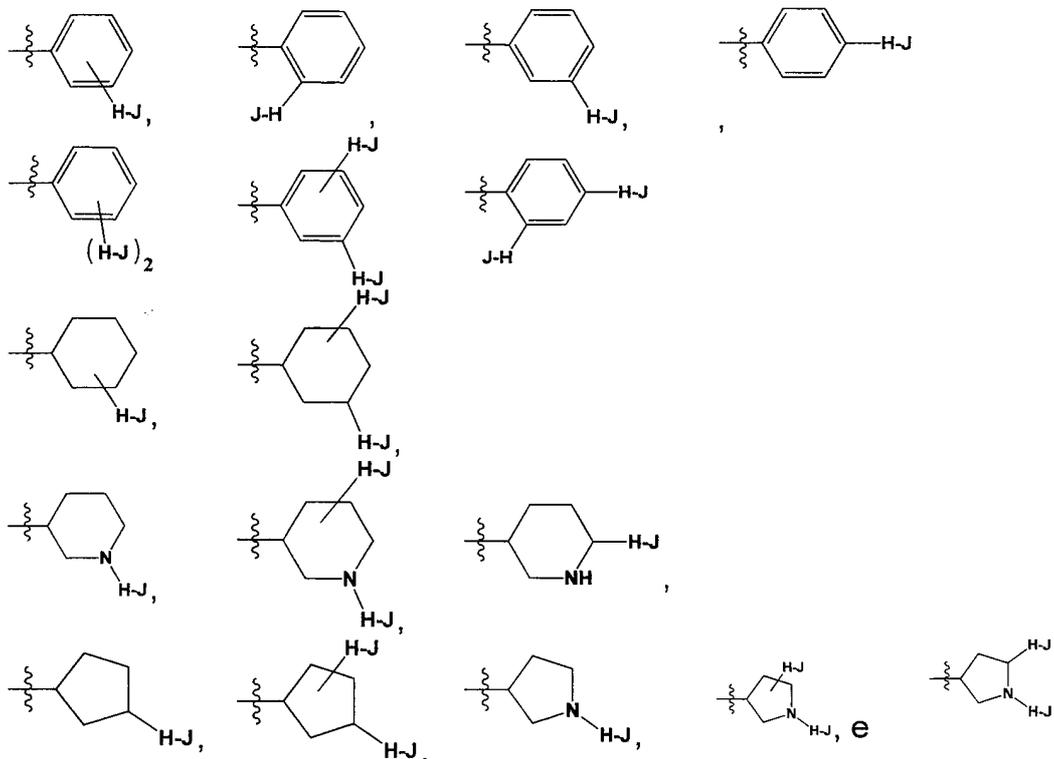
Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um

composto tendo a fórmula:



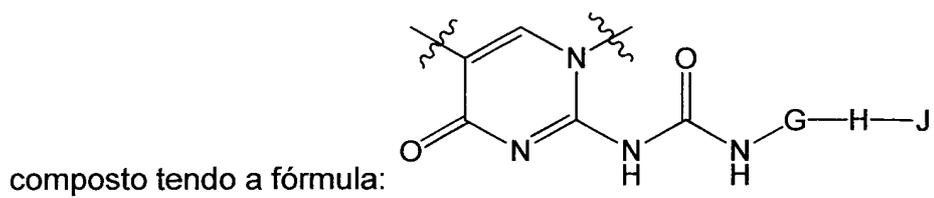
G-H-J é selecionado de hidrogênio,

10



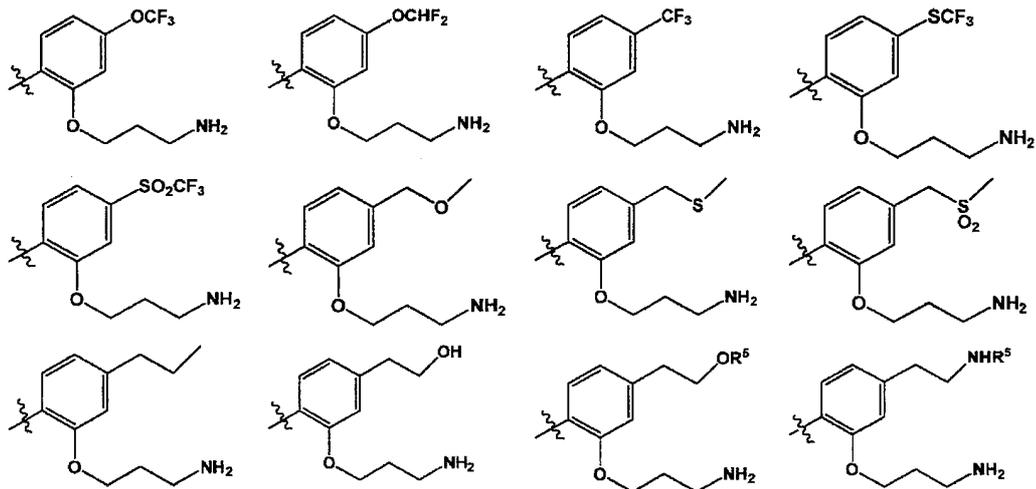
ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

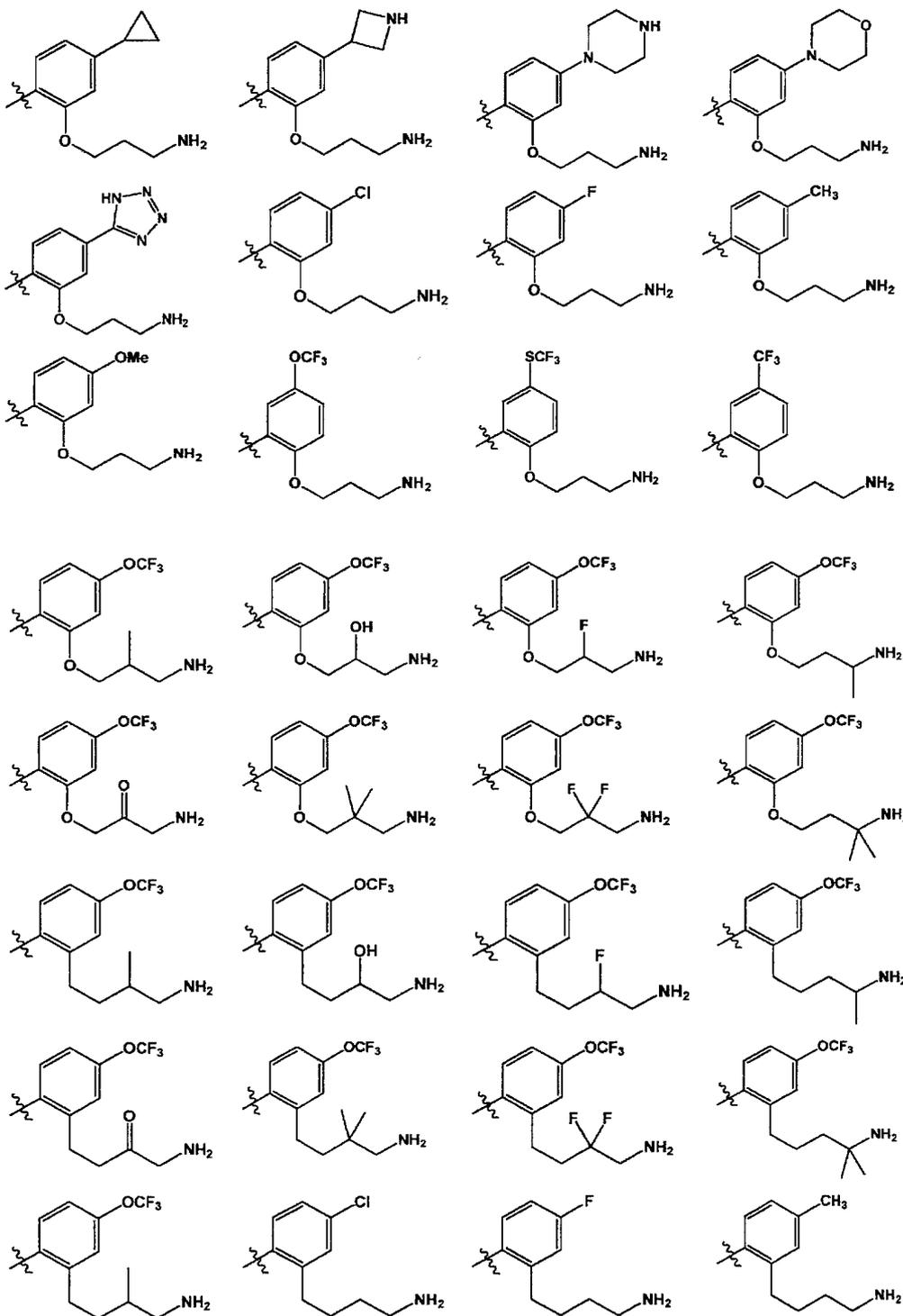
Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um

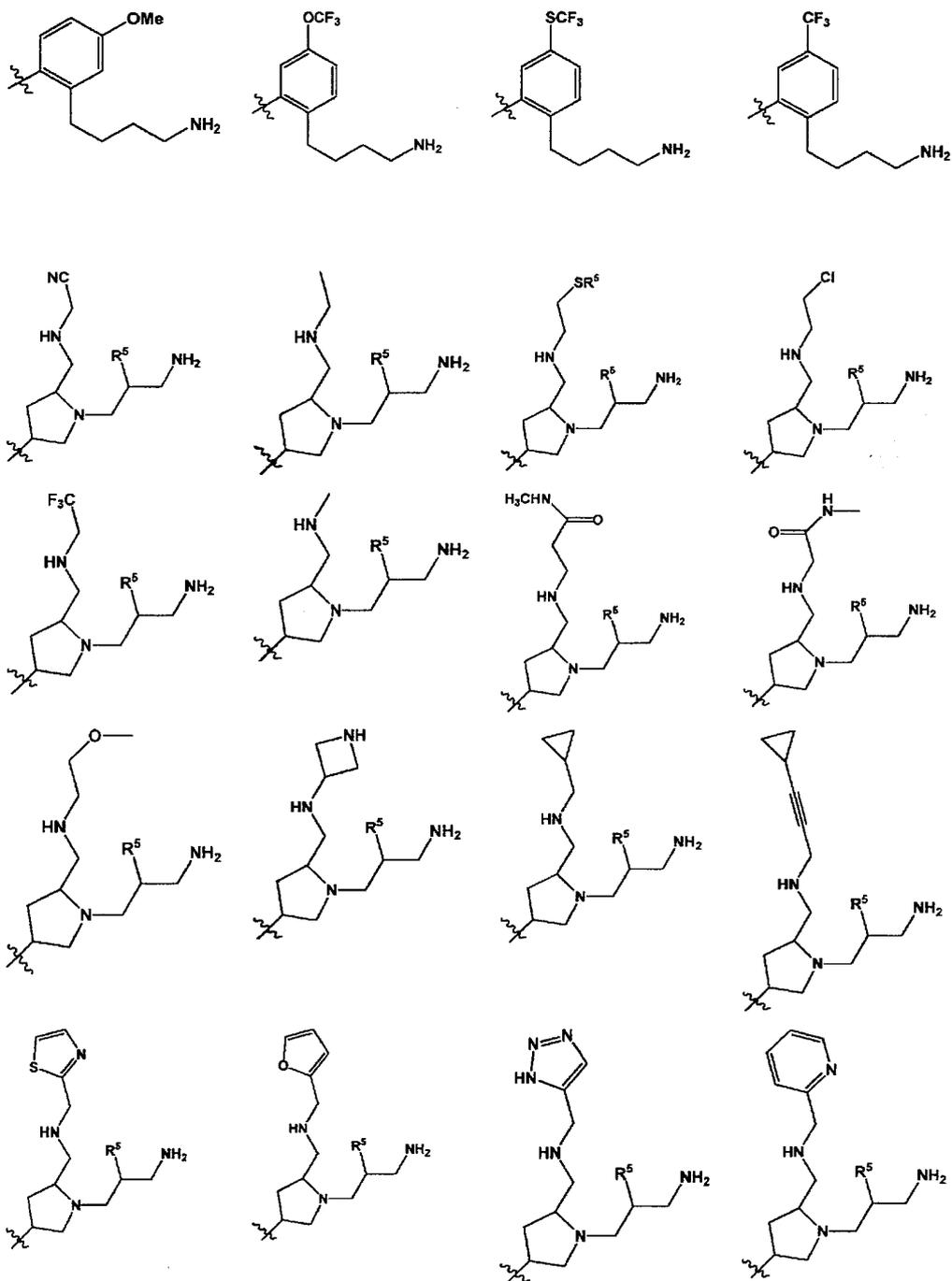


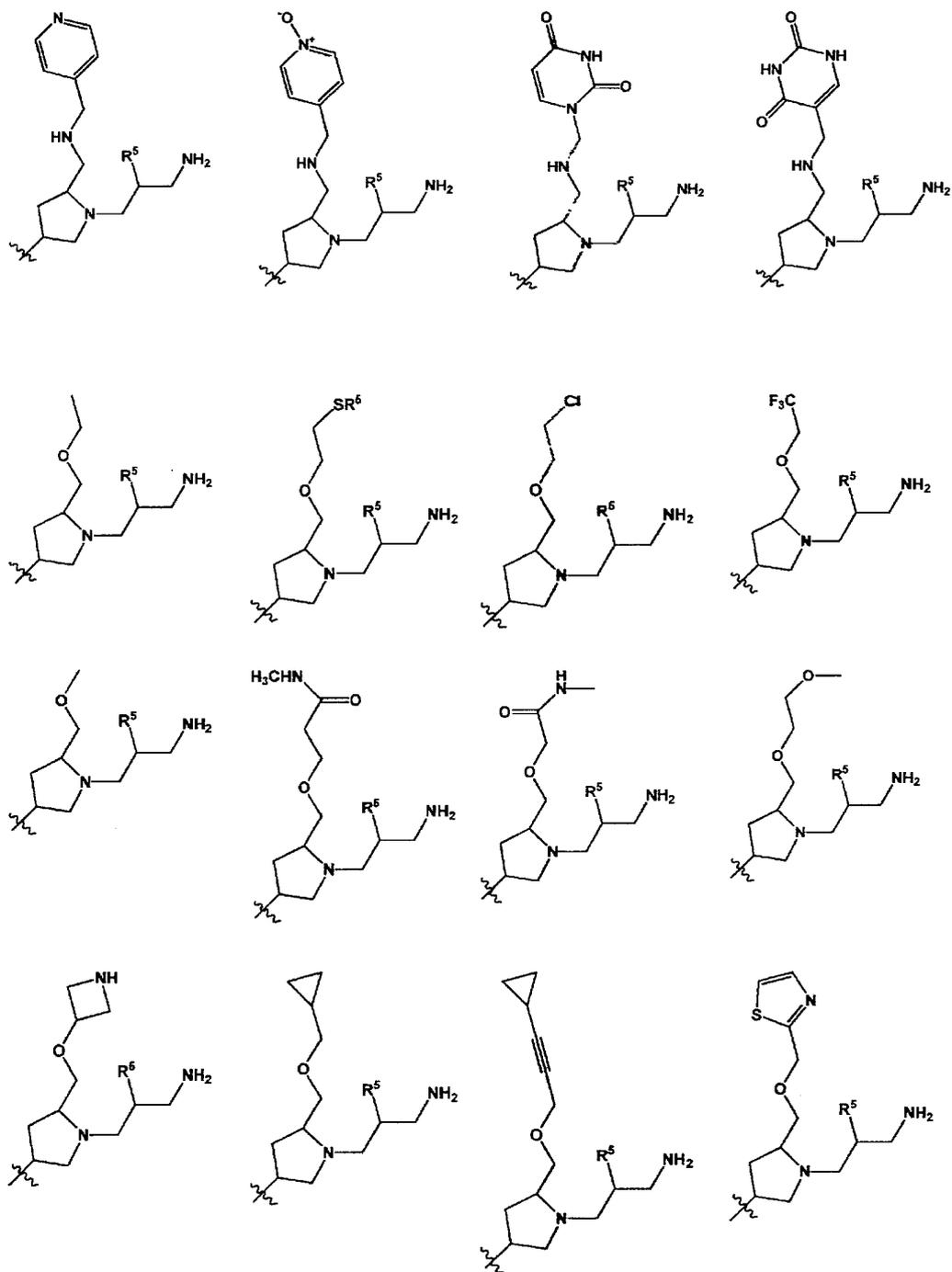
em que -G-H-J é selecionado de

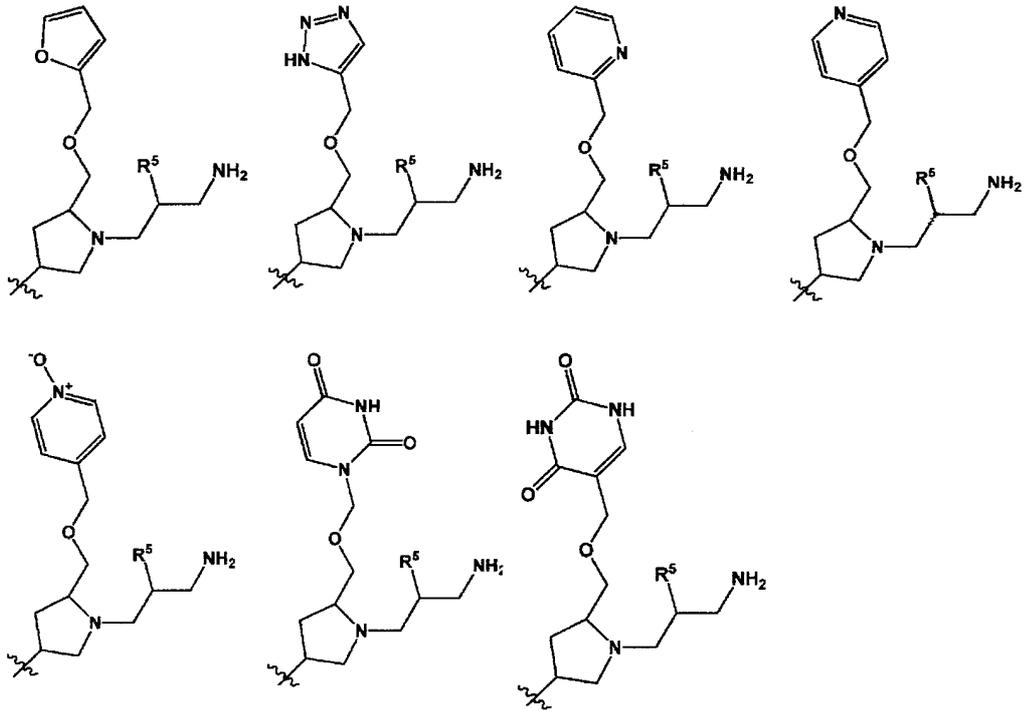
hidrogênio,





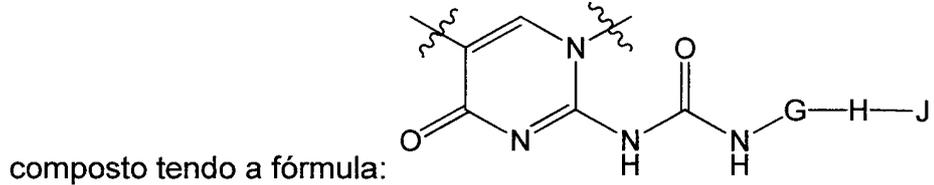




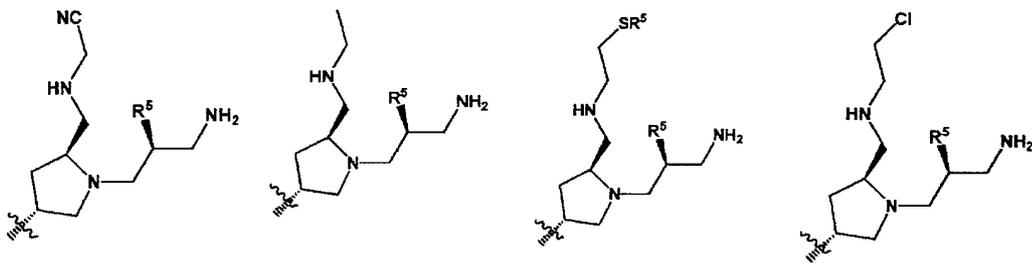


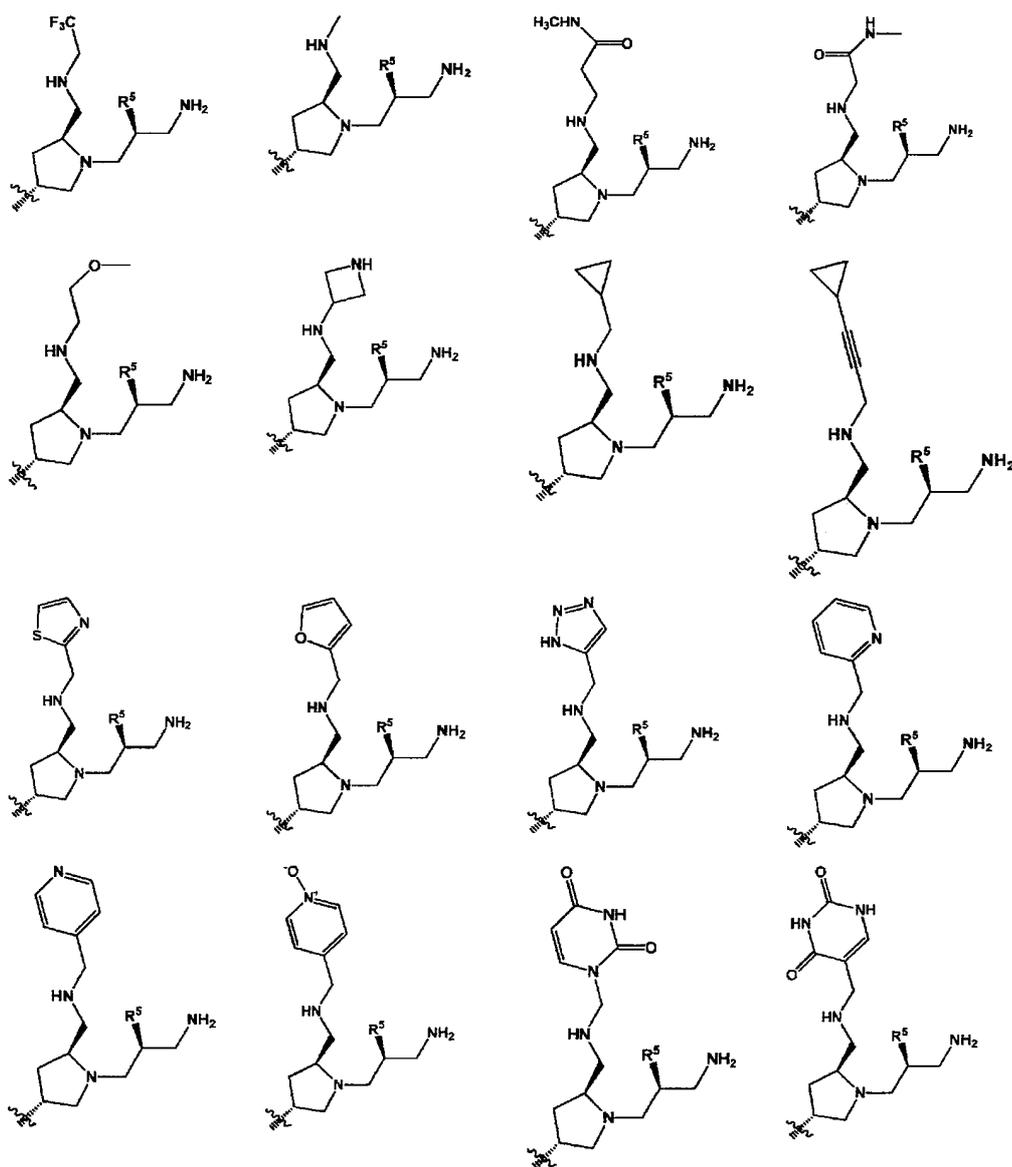
ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um



5 em que $-G-H-J$ é selecionado de:





ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto contendo R^5 , em que R^5 é selecionado de (a) hidrogênio, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f) $-CF_3$, (g) $-CN$, (h) $-N_3$ (i) $-NO_2$, (j) $-NH_2$, (k) $-OR^6$, (l) $-NHC(=NH)NH_2$, (m) $-C_{1-8}$ alquila, (n) $-C_{1-8}$ alquenila, (o) $-C_{1-8}$ alquinila, (p) $-(C_{1-8} \text{ alquila})-(\text{heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre})$, (q) $-(C_{1-8} \text{ alquila})-(\text{carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático})$, (r) $-\text{haloalquila}$, (s) $-SR^6$, (t) $-\text{heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre}$.

do um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre e (u) –carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático; alternativamente, dois grupos R^5 são unidos para formar um carbociclo ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto contendo R^6 , onde R^6 é selecionado de (a) hidrogênio, (b) $-C_{1-8}$ alquila ou alternativamente dois grupos R^6 são unidos para formar um carbociclo, (c) – haloalquila, (d) heterociclo de -3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre e (e) carbociclo de -3-14 membros saturado, insaturado ou aromático ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o grupo –D-E-F representa hidrogênio.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, em que W, quando está presente, é O, NR^1 , NOR^1 ou S.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto de acordo com a fórmula II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, em que $X \text{---} Y$, quando está presente, é uma ligação dupla e X é N e Y é um átomo de carbono.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, onde R^{4a} , quando está presente, é H.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va ou

um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, em que Z, quando está presente, é NR⁴.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va ou
5 um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, em que R⁴ é H.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do
10 mesmo, que se liga a um ribossomo.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, que se liga ao ribossomo onde o ribossomo é um ribossomo bacte-
15 riano.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto de acordo com qualquer um dos compostos na Tabela 1 ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a uma
20 composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção, ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, e um carreador farmacologicamente aceitável.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um método para tratamento, prevenção ou redução do risco de um estado de
25 doença em um humano ou animal compreendendo administrar a um humano ou animal com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um
30 método de tratamento de uma infecção microbiana em um humano ou animal compreendendo administrar ao ser humano ou animal uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou um sal, éster, tautômero ou profár-

maco farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se ao uso de um composto da invenção, ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para tratamento de uma infecção microbiana em um ser humano ou animal.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um método de tratamento, prevenção ou redução do risco de uma infecção microbiana em um humano ou animal compreendendo administrar ao humano ou animal uma quantidade eficaz de um composto da invenção, ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para tratamento, prevenção ou redução do risco de uma infecção microbiana, em que a infecção microbiana é selecionada do grupo consistindo em:

uma infecção de pele, uma infecção Gram positiva, uma infecção Gram negativa, pneumonia nosocomial, pneumonia adquirida na comunidade, pneumonia pós-viral, pneumonia adquirida em hospital/pneumonia associada a ventilador, uma infecção do trato respiratório tal como infecção do trato respiratório crônica (CRTI), infecção pélvica aguda, uma infecção de pele e estrutura de pele complicada, uma infecção de pele e tecido mole (SSTI) incluindo infecções de pele e tecido mole descomplicadas (uSSTI)s e infecções de pele e tecido mole complicadas, uma infecção abdominal, uma infecção intra-abdominal complicada, uma infecção do trato urinário, bacteremia, septicemia, endocardite, uma infecção de desvio átrio-ventricular, uma infecção do acesso vascular, meningite, profilaxia cirúrgica, uma infecção peritoneal, uma infecção óssea, uma infecção da junta, uma infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, uma infecção por *Enterococci* resistente à vancomicina, uma infecção por organismo resistente à linezolida, uma infecção por *Bacillus anthracis*, uma infecção por *Francisella tularensis*, uma infecção por *Yersinia pestis* e tuberculose.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um

método ou uso em que o composto da invenção, ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado oticamente, oftalmicamente, nasalmente, oralmente, parenteralmente, topicamente ou intravenosamente.

5 Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um método de tratamento, prevenção ou redução do risco de uma infecção intra-abdominal descomplicada em um humano ou animal compreendendo administrar ao humano ou animal uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va, ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou ao uso de um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va, ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para tratamento, prevenção ou redução do risco de uma infecção intra-abdominal complicada.

15 onde a infecção intra-abdominal complicada é selecionada de infecções polimicrobianas tais como abscessos devido a *Escherichia coli*, *Clostridium clostridioforme*, *Eubacterium lentum*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* ou *Clostridium perfringens*.

25 Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um método de tratamento, prevenção ou redução do risco de uma infecção de pele ou estrutura da pele complicada em um humano ou animal compreendendo administrar ao humano ou animal uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va, ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou ao uso de um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va, ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para tratamento, prevenção ou redução do risco de uma infecção de pele ou estrutura de pele complicada em que a infecção de pele ou estrutura da pele compli-

cada é selecionada de infecções do pé diabético sem osteomielite devido a *Staphylococcus aureus* (isolatos suscetíveis e resistentes de eticilina), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus species*, *Porphyromonas asaccharolytica* ou *Prevotella bivia*.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um método de tratamento, prevenção ou redução do risco de uma pneumonia adquirida na comunidade em um humano ou animal compreendendo administrar ao humano ou animal uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va, ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, ou ao uso de um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va, ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para tratamento, prevenção ou redução do risco de uma pneumonia adquirida na comunidade,

em que a pneumonia adquirida na comunidade é devido a *Streptococcus pneumoniae* (isolatos suscetíveis e resistentes à penicilina) incluindo casos com bacteremia concomitante, *Haemophilus influenzae* (incluindo isolatos positivos para beta-lactamase), *Moraxella catarrhalis* ou bactérias atípicas tal como *Mycoplasma spp.*

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um método de tratamento, prevenção ou redução do risco de uma infecção do trato urinário complicada em um humano ou animal compreendendo administrar ao humano ou animal uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va, ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, ou ao uso de um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va, ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para tratamento, prevenção ou redução do risco de uma infecção do trato urinário complicada em que a infecção do trato urinário complicada é selecionada de pielonefrite devido à *Escherichia coli*, bacteremia concomitante ou *Klebsiella pneumoniae*.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um método de tratamento, prevenção ou redução do risco de uma infecção pélvica aguda em um humano ou animal compreendendo administrar ao humano ou animal uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va, ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, ou ao uso de um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va, ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para tratamento, prevenção ou redução do risco de uma infecção pélvica aguda em que a infecção pélvica aguda incluindo endometriite pós-parto, aborto séptico e infecções ginecológicas pós-cirúrgicas é devido à *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Peptostreptococcus spp.* ou *Prevotella bivia*.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um método de tratamento, prevenção ou redução do risco de uma pneumonia adquirida no hospital/associada com ventilador em um humano ou animal compreendendo administrar ao humano ou animal uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va, ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, ou ao uso de um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va, ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para tratamento, prevenção ou redução do risco de uma pneumonia adquirida no hospital/pneumonia associada com ventilador, em que a pneumonia adquirida no hospital/associada a ventilador é devido à *Streptococcus pneumoniae* (isolatos suscetíveis e resistentes a penicilina), *Staphylococcus aureus* (isolatos suscetíveis e resistentes à meticilina), *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Haemophilus influenzae* (incluindo isolatos positivos para beta-lactamase) ou *Legionella pneumophila*.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um

método de tratamento, prevenção ou redução do risco de uma infecção microbiana associada com um micro-organismo aeróbico e gram-positivo facultativo em um humano ou animal compreendendo administrar ao humano ou animal uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va, ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, ou ao uso de um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va, ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para tratamento, prevenção ou redução do risco de uma infecção microbiana associada com um micro-organismo aeróbico e gram-positivo facultativo, em que o micro-organismo aeróbico e gram-positivo facultativo é selecionado de: *Staphylococcus aureus* (isolatos suscetíveis e resistentes à meticilina), *Streptococcus pneumoniae* (isolatos suscetíveis e resistentes à penicilina), *Enterococcus spp.* (isolatos suscetíveis e resistentes à vancomicina), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes* ou *Staphylococcus epidermidis* (isolatos suscetíveis e resistentes à meticilina).

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um método de tratamento, prevenção ou redução do risco de uma infecção microbiana associada com um micro-organismo aeróbico e gram-negativo facultativo em um humano ou animal compreendendo administrar ao humano ou animal uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va, ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, ou ao uso de um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va, ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para tratamento, prevenção ou redução do risco de uma infecção microbiana associada com um micro-organismo aeróbico e gram-negativo facultativo, em que o micro-organismo aeróbico e gram-negativo facultativo é selecionado de: *Escherichia coli* (incluindo isolatos de produção de ESBL e KPC), *Haemophilus influenzae* (incluindo isolatos positivos para Beta-lactamase), *Klebsiella pneumoniae* (incluindo

isolatos de produção de ESBL e KPC), *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter koseri*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca* (incluindo isolatos de produção de ESBL e KPC), *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri* ou *Providencia stuartii*.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um método de tratamento, prevenção ou redução do risco de uma infecção microbiana associada com um micro-organismo anaeróbico em um humano ou animal compreendendo administrar ao humano ou animal uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va, ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, ou ao uso de um composto de acordo com a fórmula I, II, III, IV, V, Ia, IIa, IIIa, IVa ou Va, ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para tratamento, prevenção ou redução do risco de uma infecção microbiana associada com um micro-organismo anaeróbico, em que o micro-organismo anaeróbico é selecionado de: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Clostridium clostridioforme*, *Eubacterium lentum*, *species Peptostreptococcus*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella bivia*, *Bacteroides vulgates*, *Clostridium perfringens* ou *Fusobacterium spp.*

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um método de síntese de um composto da invenção ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um dispositivo médico contendo um composto da invenção ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

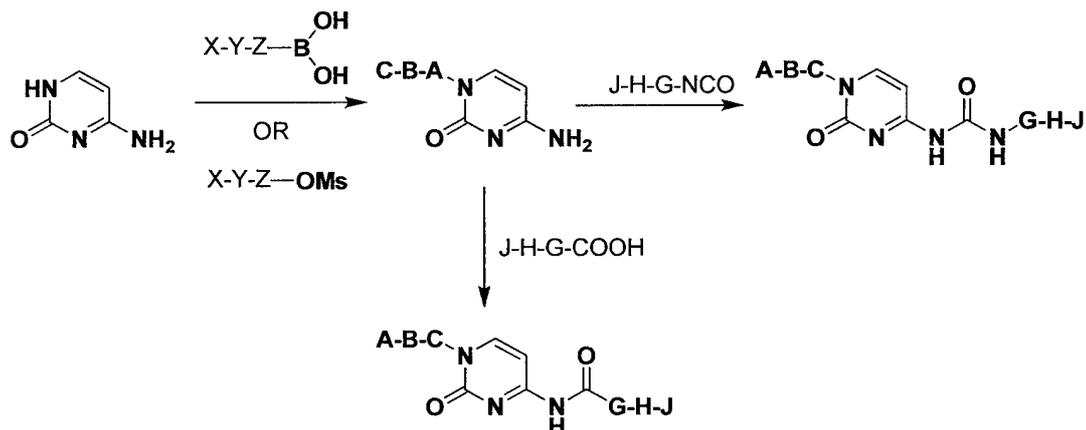
Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um dispositivo médico contendo um composto da invenção, onde o dispositivo é um *stent*.

3. Síntese dos Compostos da Invenção

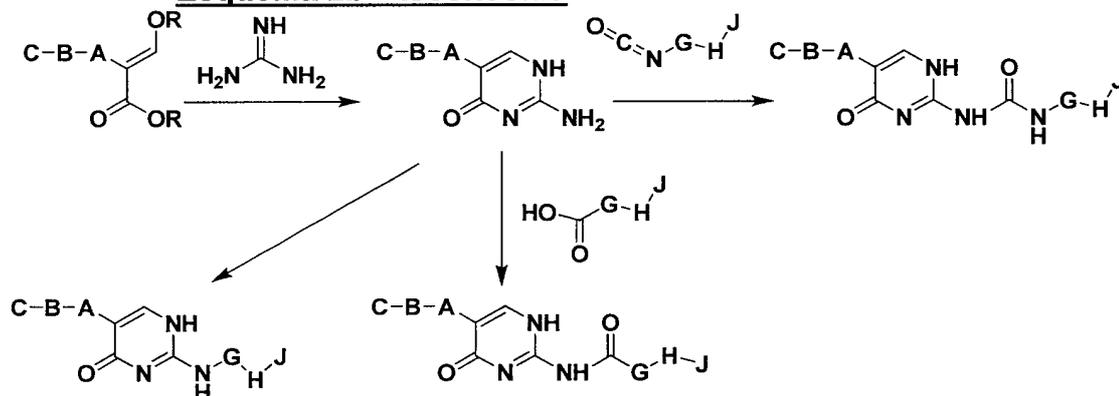
A invenção provê métodos para fabricação dos compostos da invenção. Os **Esquemas 1b-5b** que seguem mostram vias exemplares em termos gerais para síntese dos compostos da presente invenção. Detalhes químicos mais específicos são providos nos Exemplos.

5

Esquema 1b – Citosinas

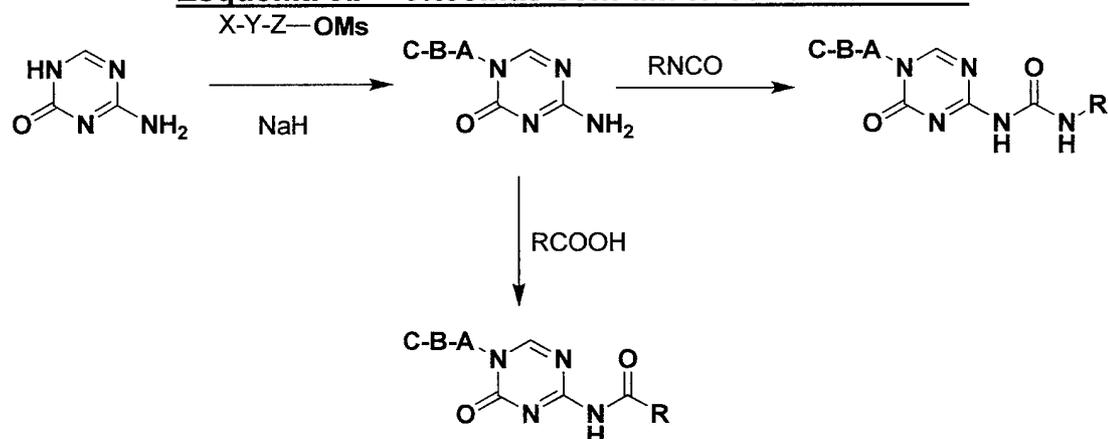


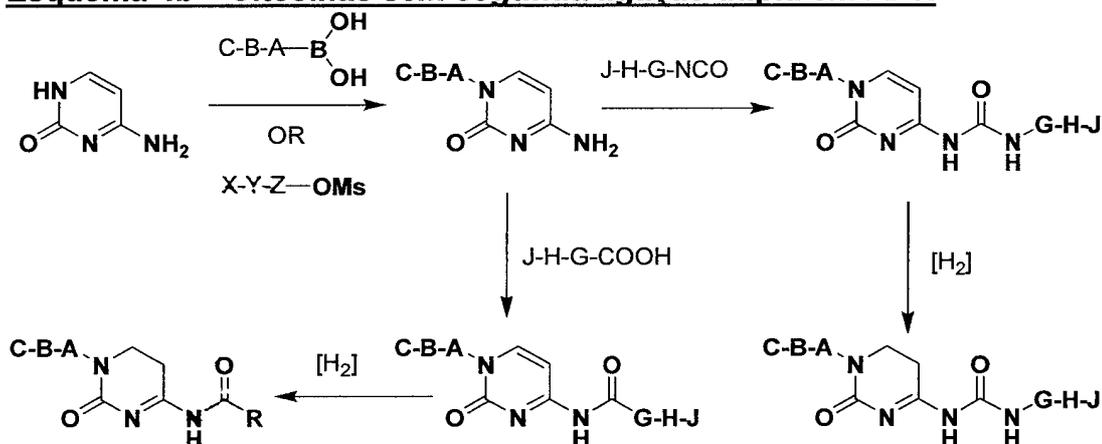
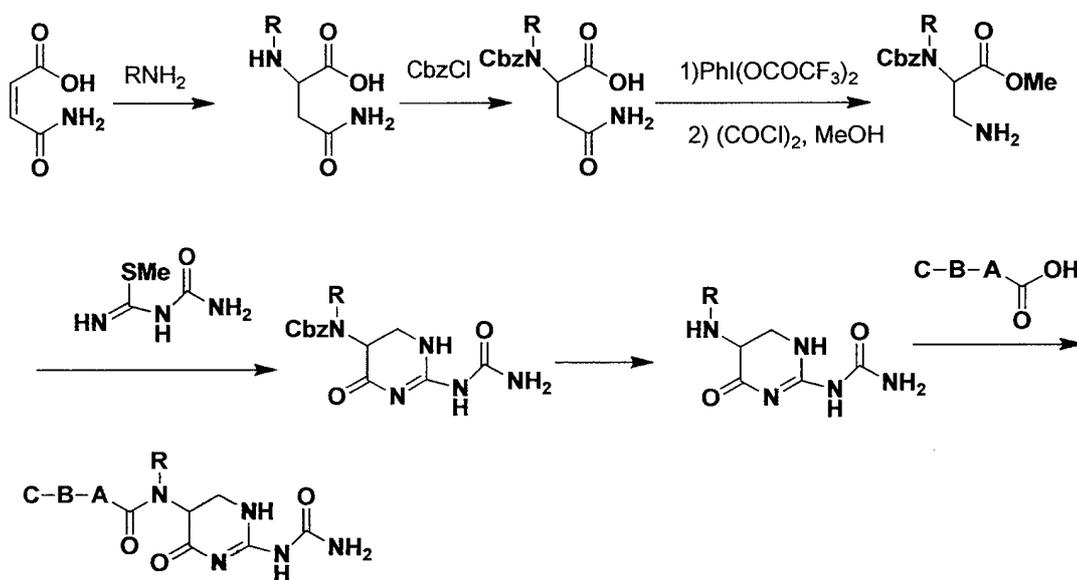
Esquema 2b – Isocitosina



10

Esquema 3b – Citosinas com um terceiro N em Anel



Esquema 4b – Citosinas sem segunda ligação dupla em Anel**Esquema 5b – Isocitosinas sem segunda ligação dupla em Anel**

5

4. Caracterização de Compostos da Invenção

Os compostos projetados, selecionados e/ou otimizados através dos métodos descritos acima, uma vez produzidos, podem ser caracterizados usando uma variedade de ensaios conhecidos daqueles versados na técnica para determinar se os compostos têm atividade biológica. Por exemplo, as moléculas podem ser caracterizadas por ensaios convencionais incluindo, mas não limitado a, aqueles ensaios descritos abaixo, para determinar se elas têm uma atividade prevista, atividade de ligação e/ou especificidade de ligação.

15 Ainda, avaliação de alto rendimento pode ser usada para acelerar análise usando tais ensaios. Como resultado, pode ser possível avaliar

rapidamente as moléculas descritas aqui quanto à atividade, por exemplo, como agentes anticâncer, antibacterianos, antifúngicos, antiparasíticos ou antivirais. Também, pode ser possível ensaiar como os compostos interagem com um ribossomo ou subunidade ribossomal e/ou são eficazes como

5 moduladores (por exemplo, inibidores) de síntese de proteína usando técnicas conhecidas no campo. Metodologias gerais para realização de avaliação de alto resultado são descritas, por exemplo, em Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker; e Patente U.S. No. 5.763.263. Ensaio de alto rendimento podem usar uma ou mais técnicas de ensaio

10 diferentes incluindo, mas não limitado a, aquelas descritas abaixo.

(1) *Estudos de Ligação de Superfície*. Uma variedade de ensaios de ligação pode ser útil na avaliação de moléculas novas quanto à sua atividade de ligação. Uma abordagem inclui ressonância de plasmon de superfície (SPR) que pode ser usada para avaliar as propriedades de ligação

15 de moléculas de interesse com relação a um ribossomo, subunidade ribossomal ou um fragmento dos mesmos.

Metodologias de SPR medem a interação entre duas ou mais macromoléculas em tempo real através da geração de um plasmon de superfície quantum-mecânico. Um dispositivo (BIAcore Biosensor RTM da

20 Pharmacia Biosensor, Piscataway, N.J.) provê um feixe focado de luz policromática para a interface entre uma película de ouro (provida como um "chip" biossensor descartável) e um compartimento tampão que pode ser regulado pelo usuário. Um "hidrogel" espesso de 100 nm composto de dextrano carboxilado que provê uma matriz para a imobilização covalente de

25 analitos de interesse é preso à película de ouro. Quando a luz focada interage com a nuvem de elétron livre da película de ouro, ressonância de plasmon é aumentada. A luz refletida resultante é espectralmente depletada em comprimentos de onda que desenvolveram otimamente a ressonância. Ao separar a luz policromática refletida em seus comprimentos de onda componentes (por meio de um prisma), e determinar as frequências que são depletadas, o BIAcore estabelece uma interface óptica que relata com precisão

30 o comportamento da ressonância de plasmon de superfície gerada. Quando

projetada como acima, a ressonância de plasmon (e então o espectro de depleção) é sensível à massa no campo evanescente (que corresponde mais ou menos à espessura do hidrogel). Se um componente de um par de interação for imobilizado para o hidrogel, e o contraparte de interação for provido através do compartimento de tampão, a interação entre os dois componentes pode ser medida em tempo real com base no acúmulo de massa no campo evanescente e seus efeitos correspondentes das ressonâncias de plasmon conforme medido pela espectro de depleção. Este sistema permite medição em tempo real rápida e sensível das interações moleculares sem a necessidade de marcar nenhum componente.

(2) *Polarização de Fluorescência*. Polarização de fluorescência (*Fluorescence polarization*) (FP) é uma técnica de medição que pode ser prontamente aplicada a interações proteína-proteína, proteína-ligante ou RNA-ligante a fim de derivar IC_{50} s e Kds da reação de associação entre duas moléculas. Nesta técnica uma das moléculas de interesse é conjugada com um fluoróforo. Esta é geralmente a menor molécula no sistema (neste caso, o composto de interesse). A mistura de amostra, contendo ambos o conjugado ligante-sonda e o ribossomo, subunidade ribossomal ou fragmento do mesmo, é excitada com luz verticalmente polarizada. Luz é absorvida pelos fluoróforos da sonda e novamente emitida um pouco depois. O grau de polarização da luz emitida é medido. Polarização da luz emitida é dependente de vários fatores, mas mais importante da viscosidade da solução e do peso molecular aparente do fluoróforo. Com controles apropriados, mudanças no grau de polarização da luz emitida dependem apenas de mudanças no peso molecular aparente do fluoróforo, que por sua vez dependem de se o conjugado sonda-ligante está livre em solução ou está ligado a um receptor. Ensaios de ligação baseados em FP têm várias vantagens importantes, incluindo a medição de IC_{50} e Kds sob condições de equilíbrio homogêneas verdadeiras, velocidade de análise e conveniência para automação e habilidade em avaliar em suspensões nebulosas e soluções coloridas.

(3) *Síntese de Proteína*. É compreendido que, em adição à caracterização pelos ensaios bioquímicos acima, o composto de interesse

pode também ser caracterizado como um modulador (por exemplo, um inibidor de síntese de proteína) da atividade funcional do ribossomo ou subunidade ribossomal.

Ainda, ensaios de inibição de síntese de proteína mais específicos podem ser realizados através da administração do composto a um organismo integral, tecido, órgão, organela, célula, extrato celular ou subcelular ou uma preparação de ribossomo purificado e observação de suas propriedades farmacológicas e inibidoras através da determinação de, por exemplo, sua constante de inibição (IC_{50}) para inibição de síntese de proteína. Incorporação de 3H leucina ou ^{35}S metionina, ou experimentos similares, pode ser realizada para investigar atividade de síntese de proteína. Uma mudança na quantidade ou na taxa de síntese de proteína na célula na presença de uma molécula de interesse indica que a molécula é um modulador de síntese de proteína. Uma diminuição na taxa ou na quantidade de síntese de proteína indica que a molécula é um inibidor de síntese de proteína.

(4) *Ensaio antimicrobianos e outras avaliações.* Ainda, os compostos podem ser ensaiados quanto a propriedades antiproliferativas ou anti-infectivas em um nível celular. Por exemplo, onde o organismo alvo é um micro-organismo, a atividade de compostos de interesse pode ser ensaiada cultivando os micro-organismos de interesse em meios contendo ou não o composto. Inibição de crescimento pode ser indicativa que a molécula pode estar agindo como um inibidor de síntese de proteína. Mais especificamente, a atividade dos compostos de interesse contra patógenos bacterianos pode ser demonstrada pela habilidade do composto em inibir crescimento de linhagens definidas de patógenos humanos. Para este propósito, um painel de linhagens bacterianas pode ser amostrado para incluir uma variedade de espécies patogênicas alvo, algumas contendo mecanismos de resistência que foram caracterizados. Uso de tal painel de organismos permite a determinação de relações de estrutura-atividade não apenas com relação à potencia e espectro, mas também com uma visão para obviar os mecanismos de resistência.

Concentrações inibidoras mínimas (MCs) são determinadas atra-

vés do método de microdiluição, tipicamente em um volume final de 100 microlitros, de acordo com protocolos mostrados no *The Clinical and Laboratory Standards Institute* [CLSI; antes o *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS)]. Vide *CLSI: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically*; quinta edição padrão aprovada. Wayne, PA: NCCLS; 2000. Os ensaios podem ser também realizados em bandejas de microtitulação de acordo com as metodologias convencionais conforme publicado pelo CLSI. Vide *CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*; 10 Sétima edição padrão aprovada. CLSI Document M7–A7 [ISBN 1–56238–587–9] CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne Pennsylvania 19087–1898 USA, 2006).

As propriedades antimicrobianas e outras propriedades de fármaco dos compostos podem ser avaliadas mais em vários ensaios de mamífero *in vivo*, tais como modelos infecciosos de peritonite de camundongo ou rato, modelos de pele e tecido mole (frequentemente referidos como o modelo de coxa) ou um modelo de pneumonia de camundongo. Há modelos de septicemia e infecção de órgão conhecidos daqueles versados na técnica. Esses modelos de eficácia podem ser usados como parte do processo de 20 avaliação e podem ser usados como uma orientação de eficácia potencial em humanos. Pontos finais podem variar da redução em carga bacteriana até letalidade. Para o último ponto final, os resultados são frequentemente expressos como um valor PD₅₀ ou a dose de fármaco que protege 50% dos animais de letalidade.

25 Para avaliar mais as propriedades do tipo fármaco dos compostos, medições de inibição das enzimas citocroma P450 e atividade da enzima de metabolização de fase II podem ser também medidas ou usando sistemas de enzima humanos recombinantes ou sistemas mais complexos tais como microsomas de fígado humano. Ainda, os compostos podem ser avaliados como substratos dessas atividades de enzima metabólica também. 30 Essas atividades são úteis na determinação do potencial de um composto em causar interações fármaco-fármaco ou gerar metabolitos que retêm ou

não têm nenhuma atividade microbiana.

Para obter uma estimativa do potencial do composto em ser oralmente biodisponível, uma pessoa pode também realizar ensaios de solubilidade e Caco-2. O último é uma linhagem celular de epitélio humano que
5 permite medição de absorção de fármaco e passagem por uma monocamada de Caco-2 frequentemente crescendo dentro das cavidades de uma placa de microtitulação de 24 cavidades equipada com uma membrana de 1 microm. Concentrações de fármaco livre podem ser medidas no lado basolateral da monocamada, avaliando a quantidade de fármaco que pode passar
10 pela monocamada intestinal. Controles apropriados para assegurar integridade de monocamada e firmeza das junções de lacuna são necessários. Usando este mesmo sistema, uma pessoa pode obter uma estimativa de efluxo mediado por glicoproteína P. A glicoproteína P é uma bomba que se localiza na membrana apical de células, formando monocamadas polariza-
15 das. Esta bomba pode abrogar a absorção ativa ou passiva através da membrana de célula Caco-2, resultando em menos passagem de fármaco pela camada epitelial intestinal. Esses resultados são frequentemente feitos em conjunto com medições de solubilidade e ambos os fatores são conhecidos contribuir para a biodisponibilidade oral em mamíferos. Medições de
20 biodisponibilidade oral em animais e por fim em homem usando experimentos farmacocinéticos tradicionais vão determinar a biodisponibilidade oral absoluta.

Resultados experimentais podem ser usados para construir modelos que ajudam a prever parâmetros físico-químicos que contribuem para
25 as propriedades do tipo fármaco. Quando tal modelo é verificado, metodologia experimental pode ser reduzida, com confiança aumentada na capacidade de previsão do modelo.

5. Formulação e Administração

Os compostos da invenção podem ser úteis na prevenção ou no
30 tratamento de uma variedade de distúrbios humanos e outros animais, incluindo mamíferos e não mamíferos, incluindo, por exemplo, infecção bacteriana, infecções fúngicas, infecções virais, diarreia, doenças parasíticas e

câncer. É compreendido que, uma vez identificadas, as moléculas ativas da invenção podem ser incorporadas a qualquer carreador adequado antes do uso. A dose de molécula ativa, o modo de administração e o uso de carreador adequado vão depender do recipiente pretendido e do organismo alvo.

5 As formulações, para ambos os usos veterinário e médico, dos compostos de acordo com a presente invenção tipicamente incluem tais compostos em associação com um carreador farmacologicamente aceitável.

O(s) carreador(es) deve(m) ser “aceitável(eis)” no sentido de ser compatível com os outros ingredientes das formulações e não prejudiciais ao
10 recipiente. Carreadores farmacologicamente aceitáveis, com relação a isso, pretendem incluir qualquer um e todos os solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes isotônicos e de retardo de absorção, e similar, compatíveis com administração farmacêutica. O uso de tais meios e agentes para substâncias farmacologicamente ativas é
15 conhecido na técnica. Exceto até o ponto que qualquer meio ou agente convencional seja incompatível como o composto ativo, seu uso nas composições é compreendido. Compostos ativos suplementares (identificados ou projetados de acordo com a invenção e/ou conhecidos na técnica) podem também ser incorporados às composições. As formulações podem ser
20 convenientemente apresentadas em forma de unidade de dosagem e podem ser preparadas através de qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica de Farmácia/Microbiologia. Em geral, algumas formulações são preparadas trazendo o composto em associação com um carreador líquido ou um carreador sólido finamente dividido e então, se necessário, moldagem do
25 produto na formulação desejada.

Uma composição farmacêutica da invenção deve ser formulada para ser compatível com sua via de administração pretendida. Exemplos de vias de administração incluem oral, óptica, oftálmica, nasal ou parenteral, por exemplo, administrações intravenosas, intradermais, inalação, transdermal
30 (óptica), transmucosal e retal. Soluções ou suspensões usadas para aplicação parenteral, intradermal ou subcutânea podem incluir os componentes que seguem: um diluente estéril tal como água para injeção, solução salina,

óleos fixos, polietileno glicóis, glicerina, propileno glicol ou outros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tais como álcool benzílico ou metil parabenos; antioxidantes tal como ácido ascórbico ou bissulfeto de sódio; agentes de queelação tal como ácido etilenodiaminotetraacético; tampões tais como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para o ajuste de tonicidade tal como cloreto de sódio ou dextrose. O pH pode ser ajustado com ácidos ou bases, tal como ácido clorídrico ou hidróxido de sódio.

Soluções úteis para administração oral ou parenteral podem ser preparadas através de qualquer um dos métodos conhecidos na técnica farmacêutica descritos, por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences, (Gennaro, A., ed.), Mack Publ., (1990). Formulações para administração parenteral podem também incluir glicocolato para administração bucal, metoxissalicilato para administração retal ou ácido cítrico para administração vaginal. A preparação parenteral pode ser posta em ampolas, seringas descartáveis ou frascos de dose múltipla feitos de vidro ou plástico. Supositórios para administração retal podem também ser preparados misturando o fármaco com um excipiente não irritante tal como manteiga de cacau, outros glicerídeos ou outras composições que são sólidas em temperatura ambiente e líquidas na temperatura do corpo. As formulações podem também incluir, por exemplo, polialquilenos glicóis tal como polietileno glicol, óleos de origem vegetal e naftalenos hidrogenados. Formulações para administração direta podem incluir glicerol e outras composições de alta viscosidade. Outros carreadores parenterais potencialmente úteis para esses fármacos incluem partículas de copolímero de etileno-acetato de vinila, bombas osmóticas, sistemas de infusão implantáveis e lipossomas. Formulações para administração por inalação podem conter como excipientes, por exemplo, lactose, ou podem ser soluções aquosas contendo, por exemplo, polioxietileno-9-lauril éter, glicocolato e desoxicolato, ou soluções oleosas para administração na forma de gotas nasais ou como um gel a ser aplicado intranasalmente. Enemas de retenção podem ser também usados para aplicação retal.

As formulações da presente invenção adequadas para adminis-

tração oral podem estar na forma de: unidades separadas tais como cápsulas, cápsulas de gelatina, sachês, comprimidos, trociscos ou pastilhas, cada uma contendo uma quantidade predeterminada do fármaco; uma composição em pó ou granular; uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou líquido não aquoso; ou uma emulsão óleo-em-água ou emulsão água-em-óleo. O fármaco pode ser também administrado na forma de um bolo, eletuário ou pasta. Um comprimido pode ser feito através de compressão ou moldagem do fármaco opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Comprimidos prensados podem ser preparados prensando, em uma máquina adequada, o fármaco em uma forma de fluxo livre tal como um pó ou grânulos, opcionalmente misturado por um ligante, lubrificante, diluente inerte, agente tensoativo ou de dispersão. Comprimidos moldados podem ser feitos através de moldagem, em uma máquina adequada, de uma mistura do fármaco em pó e carreador adequado umedecida com um diluente líquido inerte.

As composições orais geralmente incluem um diluente inerte ou um carreador comestível. Para o propósito de administração terapêutica oral, o composto ativo pode ser incorporado com excipientes. Composições orais preparadas usando um carreador fluido para uso como um enxaguatório bucal incluem o composto no carreador fluido e são aplicadas oralmente e gargarejadas e expectoradas ou engolidas. Agentes de ligação farmacêuticamente compatíveis e/ou materiais adjuvantes podem ser incluídos como parte da composição. Os comprimidos, pílulas, cápsulas, trociscos e similar podem conter qualquer um dos ingredientes que seguem ou compostos de uma natureza similar: um ligante tal como celulose microcristalina, goma tragacanto ou gelatina; um excipiente tal como amido ou lactose; um agente de desintegração tal como ácido algínico, Primogel, ou amido de milho; um lubrificante tal como estearato de magnésio ou Sterotes; um glidante tal como dióxido de silício coloidal; um agente adoçante tal como sacarose ou sacarina; ou um agente aromatizante tal como hortelã-pimenta, salicilato de metila ou saborizante de laranja.

As composições farmacêuticas adequadas para uso injetável

incluem soluções aquosas estéreis (onde solúveis em água) ou dispersões e pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Para administração intravenosa, carreadores adequados incluem solução salina fisiológica, água bacteriostática, Cremophor ELTM 5 (BASF, Parsippany, NL) ou solução salina tamponada com fosfato (PBS). Ele deve ser estável sob as condições de fabricação e armazenamento e deve ser preservado contra a ação contaminante de micro-organismos tais como bactérias e fungos. O carreador deve ser um solvente ou meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, 10 propileno glicol e polietileno glicol líquido) e misturas adequadas dos mesmos. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, através do uso de um revestimento tal como lecitina, através da manutenção do tamanho de partícula requerido no caso de dispersão e através do uso de tensoativos. Em muitos casos, será preferível incluir agentes isotônicos, por exemplo, 15 açúcares, poliálcoois tal como manitol, sorbitol ou cloreto de sódio na composição. Absorção prolongada das composições injetáveis pode ser conseguida incluindo na composição um agente que retardo de absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio e gelatina.

Soluções injetáveis estéreis podem ser preparadas através da 20 incorporação do composto ativo na quantidade requerida em um solvente apropriado com um ou uma combinação de ingredientes enumerados acima, conforme necessário, seguido por esterilização por filtração. Em geral, as dispersões são preparadas através da incorporação do composto ativo em um veículo estéril que contém um meio de dispersão básico e os outros 25 ingredientes requeridos daqueles enumerados acima. No caso de pós estéreis para a preparação de soluções injetáveis estéreis, métodos de preparação incluem secagem a vácuo e secagem por congelamento que dão um pó do ingrediente ativo mais qualquer ingrediente desejado adicional de uma solução anteriormente filtrada estéril do mesmo.

30 As formulações adequadas para administração intra-articular podem estar na forma de uma preparação aquosa estéril do fármaco que pode estar em forma microcristalina, por exemplo, na forma de uma suspen-

são microcristalina aquosa. Formulações lipossomais ou sistemas de polímero biodegradáveis podem ser também usados para apresentar o fármaco para ambas as administrações intra-articular e oftálmica.

5 Formulações adequadas para administração tópica, incluindo tratamento do olho, incluem preparações líquidas ou semilíquidas tais como linimentos, loções, géis, aplicadores, emulsões óleo-em-água ou água-em-óleo tais como cremes, unguentos ou pastas; ou soluções ou suspensões tais como gotas. Formulações para administração tópica à superfície da pele podem ser preparadas através de dispersão do fármaco com um carreador dermatologicamente aceitável tal como uma loção, creme, unguento ou sabão. Particularmente úteis são carreadores capazes de formação de uma película ou camada sobre a pele para localizar aplicação e inibir remoção. Para administração tópica a superfícies de tecido interno, o agente pode ser disperso em um adesivo de tecido líquido ou outra substância conhecida
10 aumentar a adsorção a uma superfície do tecido. Por exemplo, soluções de hidroxipropilcelulose ou fibrinogênio/trombina podem ser usadas para vantagem. Alternativamente, soluções de revestimento de tecido, tais como formulações contendo pectina, podem ser usadas.

 Para tratamentos por inalação, inalação de pó (formulações autopropelentes ou *spray*) aplicado com uma lata *spray*, um nebulizador ou um atomizador pode ser usada. Tais formulações podem estar na forma de um pó fino para administração pulmonar a partir de um dispositivo de inalação de pó ou formulações de aplicação de pó autopropelentes. No caso de solução autopropelente e formulações de *spray*, o efeito pode ser obtido
20 ou através de escolha de uma válvula tendo as características de pulverização desejadas (isto é, sendo capaz de produzir um *spray* tendo o tamanho de partícula desejado) ou através da incorporação do ingrediente ativo como um pó suspenso em tamanho de partícula controlado. Para administração através de inalação, os compostos podem também ser aplicados na forma
25 de um *spray* aerossol a partir de recipiente ou aplicador pressurizado que contém um propelente adequado, por exemplo, um gás tal como dióxido de carbono, ou um nebulizador.

Administração sistêmica pode também ser através de meio transmucosal ou transdermal. Para administração transmucosal ou transdermal, penetrantes apropriados para a barreira a ser permeada são usados na formulação. Tais penetrantes geralmente são conhecidos na técnica e incluem, por exemplo, para administração transmucosal, detergentes e sais de bile. Administração transmucosal pode ser realizada através do uso de *sprays* nasais ou supositórios. Para administração transdermal, os compostos ativos são tipicamente formulados em unguentos, pastas, géis ou cremes como geralmente conhecido na técnica.

Os compostos ativos podem ser preparados com carreadores que vão proteger o composto contra eliminação rápida do corpo, tal como formulação de liberação controlada, incluindo implantes e sistemas de aplicação microencapsulados. Polímeros biodegradáveis, biocompatíveis, podem ser usados, tais como acetato de vinil etileno, polianidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres e ácido polilático. Métodos para preparação de tais formulações serão aparentes àqueles versados na técnica. Suspensões lipossomais podem ser também usadas como carreadores farmacologicamente aceitáveis. Esses podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos daqueles versados na técnica, por exemplo, conforme descrito na Patente U.S. No. 4.522.811.

Composições orais ou parenterais podem ser formuladas em forma de unidade de dosagem para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A forma de unidade de dosagem refere-se a unidades fisicamente separadas adequadas como dosagens unitárias para o indivíduo a ser tratado; cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de composto ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o carreador farmacêutico requerido. As especificações quanto às formas de unidade de dosagem da invenção são ditadas por e diretamente dependentes das características únicas do composto ativo e do efeito terapêutico particular a ser obtido e das limitações inerentes na técnica de composição de tal composto ativo para o tratamento de indivíduos. Ainda, administração pode ser através de injeções periódicas de um bolo ou pode

ser tornada mais contínua através de administração intravenosa, intramuscular ou intraperitoneal a partir de um reservatório externo (por exemplo, uma bolsa intravenosa).

Onde adesão a uma superfície de tecido for desejada a composição pode incluir o fármaco disperso em composição de fibrinogênio-trombina ou outro bioadesivo. O composto pode então ser pintado, pulverizado ou de outra maneira aplicado à superfície de tecido desejada. Alternativamente, os fármacos podem ser formulados para administração ótica, oftálmica, nasal, parenteral ou oral a humanos ou outros mamíferos, por exemplo, em quantidades terapeuticamente eficazes, por exemplo, quantidades que proveem concentrações apropriadas do fármaco a tecido alvo por um tempo suficiente para induzir o efeito desejado.

Onde o composto ativo tiver que ser usado como parte de um procedimento de transplante, ele pode ser provido ao tecido ou órgão vivo a ser transplantado antes da remoção de tecido ou órgão do doador. O composto pode ser provido ao hospedeiro doador. Alternativamente ou em adição, uma vez removido do doador, o órgão ou tecido vivo pode ser posto em uma solução de preservação contendo o composto ativo. Em todos os casos, o composto ativo pode ser administrado diretamente ao tecido desejado, como através de injeção ao tecido, ou ele pode ser provido sistemicamente, por exemplo, através de administração ótica, oftálmica, nasal, oral ou parenteral, usando qualquer um dos métodos e formulações descritos aqui e/ou conhecidos na técnica. Onde um fármaco compreender parte de uma solução de preservação de tecido ou órgão, qualquer solução de preservação comercialmente disponível pode ser usada para obter vantagem. Por exemplo, soluções úteis conhecidas na técnica incluem solução de Collins, solução de Wisconsin, solução de Belzer, solução de Eurocollins e solução de Ringer lactada.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados diretamente a um local de tecido através da aplicação do composto a um dispositivo médico que é posto em contato com o tecido. Um exemplo de um dispositivo médico é um *stent*, que contém ou é revestido com um ou mais

dos compostos da presente invenção.

Por exemplo, um composto ativo pode ser aplicado a um *stent* no sítio de lesão vascular. *Stents* podem ser preparados através de qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica farmacêutica. Vide, por exemplo, Fattori, R. e Piva, T., "Drug Eluting Stents in Vascular Intervention," Lancet, 2003, 361, 247–249; Morice, M. C., "A New Era in the Treatment of Coronary Disease?" *European Heart Journal*, 2003, 24, 209–211; e Toutouzas, K. e outros, "Sirolimus–Eluting Stents: A Review of Experimental and Clinical Findings", *bZ. Kardiol.*, 2002, 91(3), 49–57. O *stent* pode ser fabricado de aço inoxidável ou outro metal biocompatível ou ele pode ser feito de um polímero biocompatível. O composto ativo pode ser ligado à superfície do *stent*, entranhado e liberado dos materiais de polímero revestidos no *stent* ou circundado por e liberado através de um carreador que reveste ou atravessa o *stent*. O *stent* pode ser usado para administrar compostos ativos simples ou múltiplos a tecidos adjacentes ao *stent*.

O composto ativo conforme identificado ou projetado através dos métodos descritos aqui pode ser administrado a indivíduos para tratar distúrbios (profilaticamente ou terapêuticamente). Em conjunto com tal tratamento, farmacogenômica (isto é, o estudo da relação entre o genótipo de um indivíduo e a resposta deste indivíduo a um composto ou fármaco estranho) pode ser considerada. Diferenças em metabolismo de agentes terapêuticos podem levar à toxidez severa ou falha terapêutica através da alteração da reação entre dose e concentração sanguínea do fármaco farmacologicamente ativo. Desta maneira, um médico pode considerar a aplicação do conhecimento obtido em estudos de farmacogenômica relevantes na determinação de se administrar um fármaco bem como especificação da dose e/ou regime terapêutico de tratamento com o fármaco.

Em uso terapêutico para tratamento, ou combate, de infecções bacterianas em mamíferos, os compostos ou suas composições farmacêuticas serão administrados oticamente, oftalmicamente, nasalmente, oralmente, parenteralmente e/ou topicamente em uma dosagem para obter e manter uma concentração, isto é, uma quantidade, ou nível sanguíneo ou nível no

tecido de componente ativo no animal sofrendo tratamento que será antimicrobialmente eficaz. Em geral, uma quantidade eficaz de dosagem de componente ativo estará na faixa de a partir de cerca de 0,1 a cerca de 100, mais preferivelmente de a partir de cerca de 1,0 a cerca de 50, mg/kg de peso do corpo/dia. A quantidade administrada vai também depender provavelmente de variáveis tais como o tipo e extensão de doença ou indicação a ser tratada, o estado de saúde geral do paciente particular, a eficácia biológica relativa do composto aplicado, a formulação do fármaco, a presença e os tipos de excipientes na formulação e a via de administração. Também, deve ser compreendido que a dosagem inicial administrada pode ser aumentada além do nível superior a fim de rapidamente obter o nível sanguíneo ou nível em tecido desejado ou a dosagem inicial pode ser menor do que a dosagem ótima e a dosagem diária pode ser progressivamente aumentada durante o curso de tratamento dependendo da situação particular. Se desejado, a dose diária pode ser também dividida em doses múltiplas para administração, por exemplo, duas a quatro vezes por dia.

Vários estados ou condições de doença em humanos e outros mamíferos são verificados ser causados por ou mediados por mutações sem sentido ou de sentido trocado. Essas mutações causam ou fazem a mediação do estado ou condição de doença ao afetar adversamente, por exemplo, síntese, dobra, tráfego e/ou função de proteína. Exemplos de estados ou condições de doença onde uma porcentagem apreciável da doença ou condição é acreditada resultar de mutações sem sentido ou de sentido trocado incluem hemofilia (gene fator VIII), neurofibromatose (genes NF1 e NF2), retinite pigmentosa (gene USH2A humano), doença da pele bolhosa tal como Epidermólise bolhosa pruriginosa (gene COL7A1), fibrose cística (gene regulador de transmembrana de fibrose cística), cânceres de mama e ovário (genes BRCA1 e BRCA2), distrofia muscular de Duchenne (gene da distrofina), câncer de colo (genes de reparo de falta de compatibilidade, predominantemente em MLH1 e MSH2) e distúrbios de armazenamento lisossomal tal como doença de Neimann-Pick (gene da esfingomielinase ácida). Vide Sanders, C.R., Myers, J.K. Disease-related misassembly of membrane

proteins. *Annu Rev Biophys Biomol Struct.* 2004;33:25–51; National Center for Biotechnology Information (U.S.) Genes e disease Bethesda, MD : NCBI, NLM ID: 101138560; e Raskó, István; Downes, C S Genes in medicine : molecular biology e human genetic disorders 1^a ed. London ; New York : Chapman & Hall, 1995. NLM ID: 9502404. Os compostos da presente invenção podem ser usados para tratar ou prevenir um estado de doença em um mamífero causado ou mediado por tais mutações sem sentido ou de sentido trocado através da administração a um mamífero com necessidade dos mesmos de uma quantidade eficaz da presente invenção para suprimir a mutação sem sentido ou de sentido trocado envolvida no estado de doença.

6. Exemplos

Espectros de ressonância magnética nuclear (NMR) foram obtidos em um espectrômetro Bruker Avance 300 ou Avance 500 ou em alguns casos um espectrômetro GE-Nicolet 300. Solventes de reação comuns eram de grau de cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) ou grau da *American Chemical Society* (ACS) e anidros conforme obtido do fabricante a menos que de outro modo mencionado. “Cromatografia” ou “purificado por sílica gel” refere-se à cromatografia de coluna *flash* usando sílica gel (EM Merck, Silica Gel 60, 230-400 mesh) a menos que de outro modo mencionado.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados usando transformações químicas conhecidas adaptadas para a situação particular previamente.

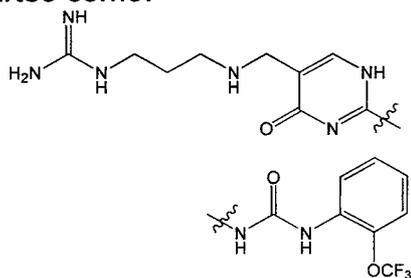
Algumas das abreviações usadas nos detalhes experimentais da síntese dos exemplos são definidas abaixo: h ou hr = hora(s); min = minuto(s); mol = mole(s); mmol = milimole(s); M = molar; μM = micromolar; g = grama(s); μg = micrograma(s); rt = temperatura ambiente; L = litro(s); mL = mililitro(s); Et₂O = éter de dietila; THF = tetraidrofurano; DMSO = sulfóxido de dimetila; EtOAc = acetato de etila; Et₃N = trietilamina; i-Pr₂NEt ou DIPEA = diisopropiletilamina; CH₂Cl₂ = cloreto de metileno; CHCl₃ = clorofórmio; CDCl₃ = clorofórmio deuterado; CCl₄ = tetracloreto de carbono; MeOH = metanol; CD₃OD = metanol deuterado; EtOH = etanol; DMF = dimetilforma-

- mida; BOC = *t*-butoxicarbonila; CBZ = benziloxycarbonila; TBS = *t*-butildimetilsilila; TBSCl = cloreto de *t*-butildimetilsilila; TFA = ácido trifluoracético; DBU = diazabicycloundeceno; TBDPSCI = *t*-butildifenilclorossilano; Base de Hunig = *N,N*-diisopropiletilamina; DMAP = 4-dimetilaminopiridina;
- 5 Cul = iodeto de cobre (I); MsCl = cloreto de metanossulfonila; NaN₃ = azida de sódio; Na₂SO₄ = sulfato de sódio; NaHCO₃ = bicarbonato de sódio; NaOH = hidróxido de sódio; MgSO₄ = sulfato de magnésio; K₂CO₃ = carbonato de potássio; KOH = hidróxido de potássio; NH₄OH = hidróxido de amônio; NH₄Cl = cloreto de amônio; SiO₂ = sílica; Pd-C = paládio sobre carbono;
- 10 Pd(dppf)Cl₂ = dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II).

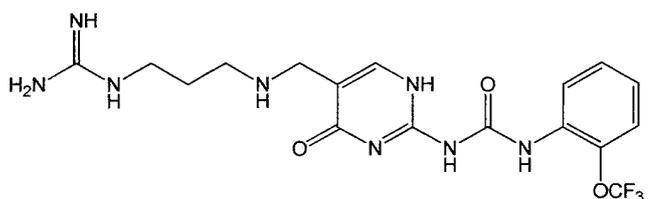
Compostos exemplares sintetizados de acordo com a invenção são listados na Tabela 1. Uma ligação em **negrito** ou pontilhada é mostrada para indicar uma estereoquímica particular em um centro quiral, enquanto uma linha ondulada indica que o substituinte pode estar em qualquer orientação ou que o composto é uma mistura dos mesmos. Deve ser também conhecido que no interesse de conservação de espaço, as estruturas químicas de alguns compostos foram separadas em duas partes com os dois pontos de conexão sendo cada um indicado por uma ligação cruzada por uma linha ondulada. Vide, por exemplo, composto 1345, que foi desenhado em duas partes como:

15

20



mas corresponde à estrutura química completa:

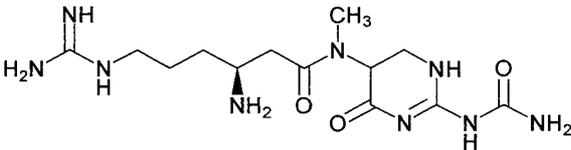
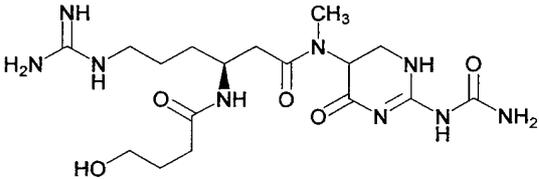


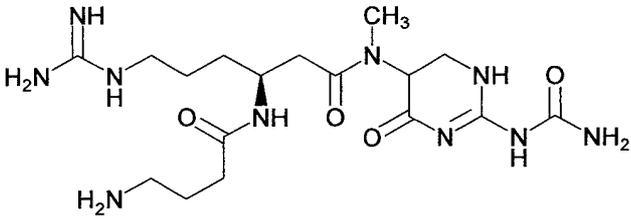
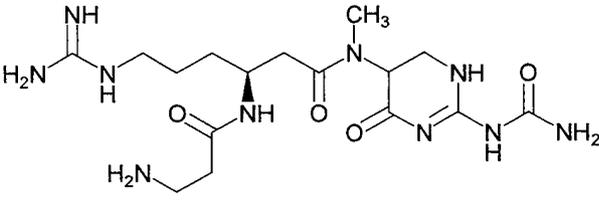
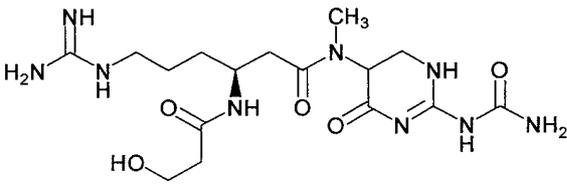
- 25 Os compostos da presente invenção podem ser preparados, formulados e aplicados como sais, ésteres e profármacos. Para conveniê-

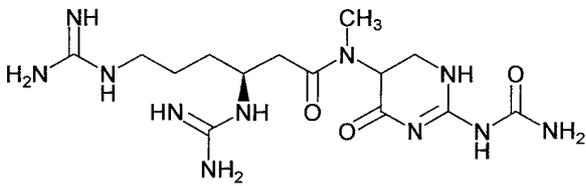
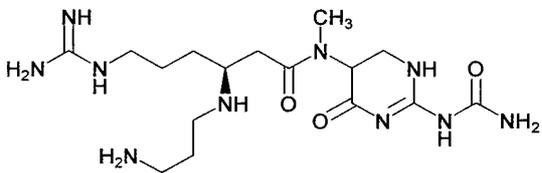
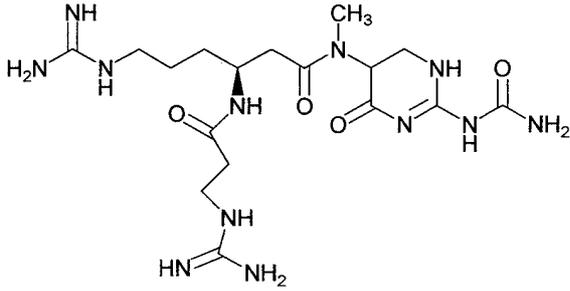
cia, os compostos são geralmente mostrados sem indicação de uma forma de sal, éster ou profármaco particular.

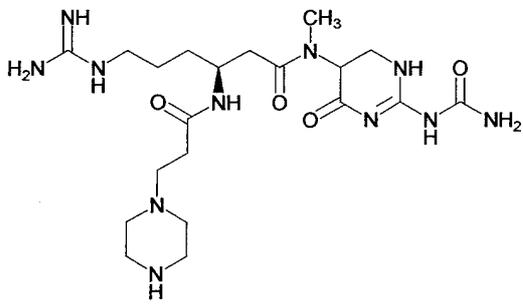
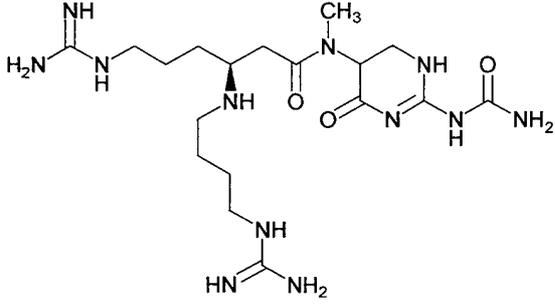
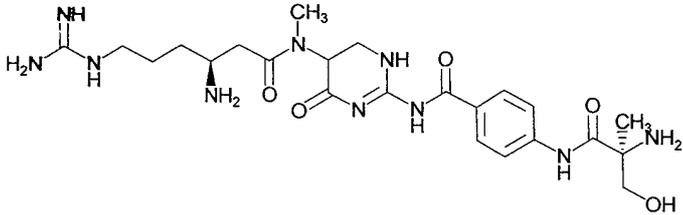
Os compostos da presente invenção são mostrados na Tabela 1. Dados de LCMS (espectrais de massa de cromatografia líquida) são provi-
5 dos, onde disponíveis. Quando dados não estão disponíveis isto é indicado por "NA". Os dados de LCMS são providos usando a convenção para m/z no formato, $[M+H]^+$, exceto onde de outro modo indicado.

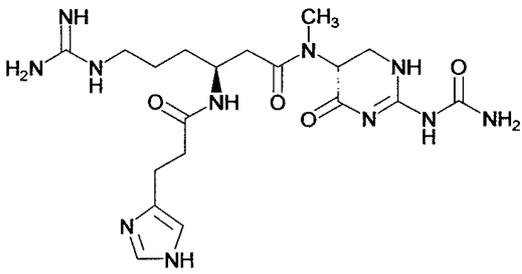
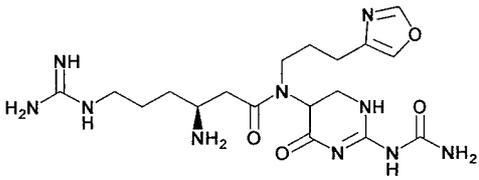
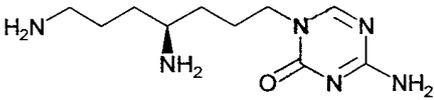
Tabela 1

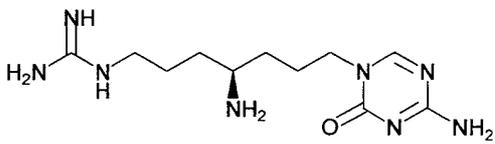
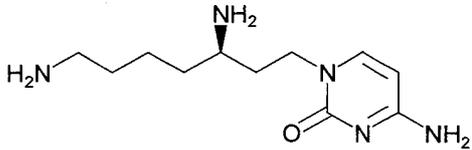
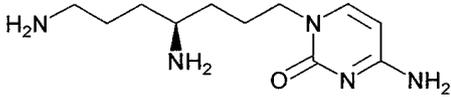
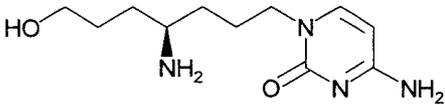
Comp. N°.	Estrutura	LCMS
100		N/A
101		442,30

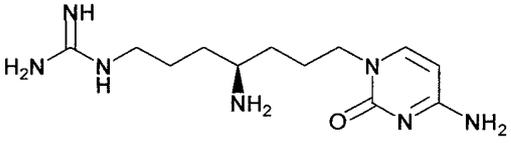
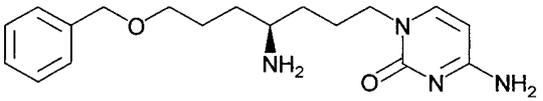
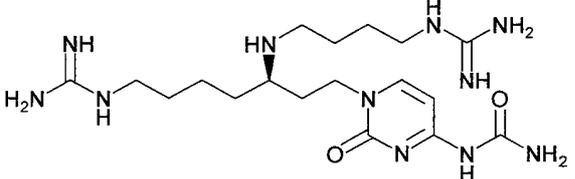
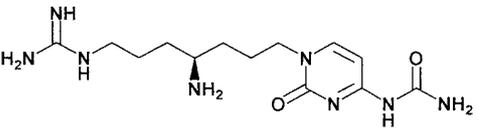
102	 <chem>NC(=O)Nc1nc(=O)c2c(n1)CNC(=O)NCC[C@H](C(=O)NCCCN)C(=O)N(C)C</chem>	441,40
103	 <chem>NC(=O)Nc1nc(=O)c2c(n1)CNC(=O)NCC[C@H](C(=O)NCCCN)C(=O)N(C)C</chem>	427,30
104	 <chem>NC(=O)Nc1nc(=O)c2c(n1)CNC(=O)NCC[C@H](C(=O)OCC)C(=O)N(C)C</chem>	428,20

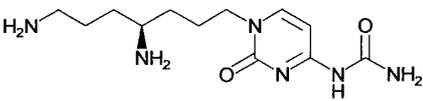
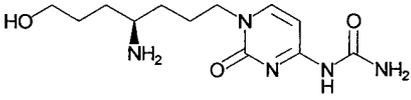
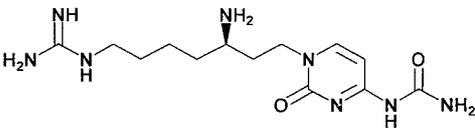
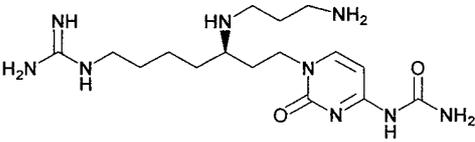
105		N/A
106		413,30
107		469,30

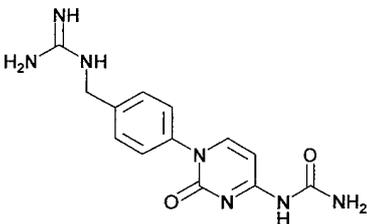
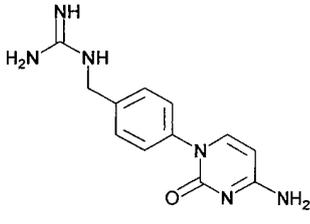
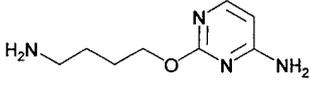
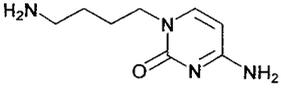
108		496,40
109		470,00
110		534,50

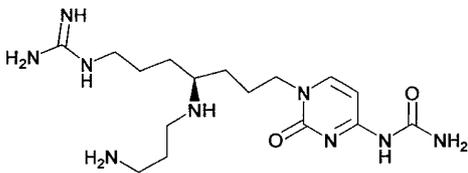
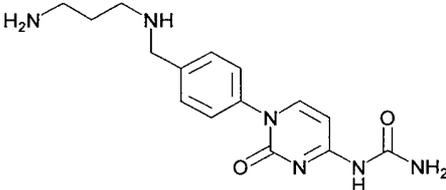
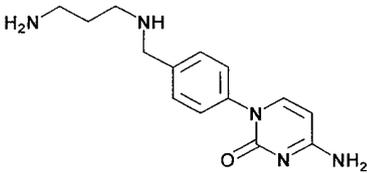
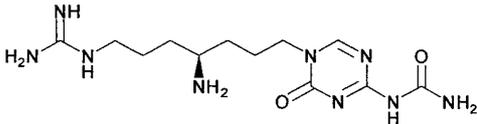
111		478,30
112		451,30
113		241,30

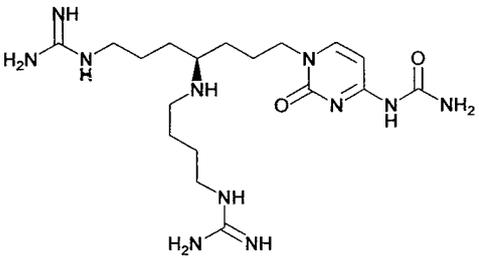
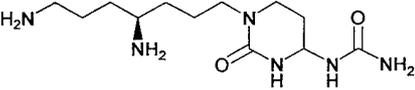
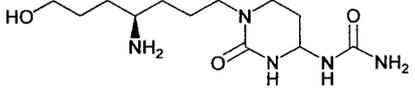
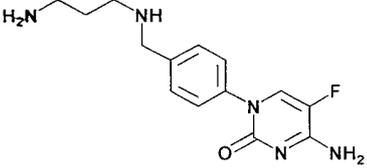
114	 <chem>NC1=NC(=O)N=C1NCCC[C@@H](N)CCCCNC(=O)N</chem>	283,20
115	 <chem>NC1=NC(=O)N=C1NCCC[C@@H](N)CCCCN</chem>	240,00
116	 <chem>NC1=NC(=O)N=C1NCCC[C@@H](N)CCCCN</chem>	240,00
117	 <chem>NC1=NC(=O)N=C1NCCC[C@@H](N)CCCCO</chem>	241,10

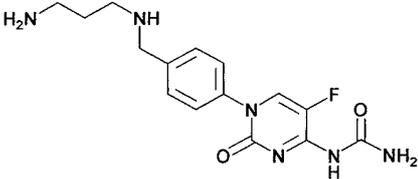
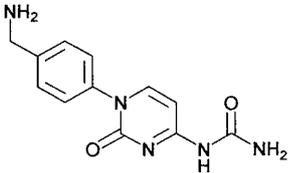
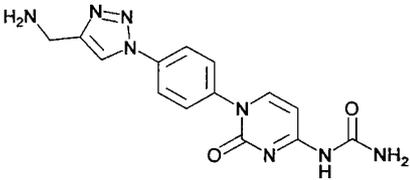
118	 <chem>NC(=N)NCCCC[C@H](N)CCCCN1C=CC(=O)N=C1N</chem>	282,10
119	 <chem>OC1=CC=CC=C1COCCCC[C@H](N)CCCCN1C=CC(=O)N=C1N</chem>	331,20
120	 <chem>NC(=N)NCCCC[C@H](N)CCCCNC(=O)N1C=CC(=O)N=C1N</chem>	438,20
121	 <chem>NC(=N)NCCCC[C@H](N)CCCCNC(=O)N1C=CC(=O)N=C1N</chem>	325,10

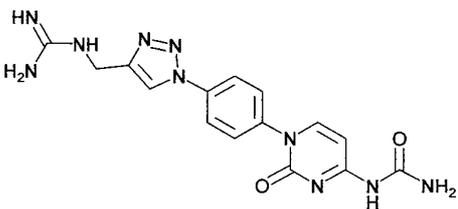
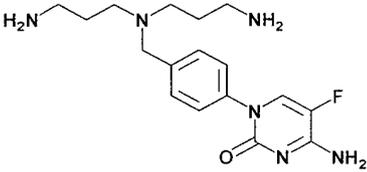
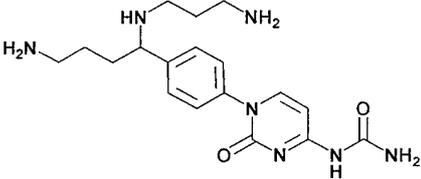
122		283,10
123		284,10
124		325,20
125		382,20

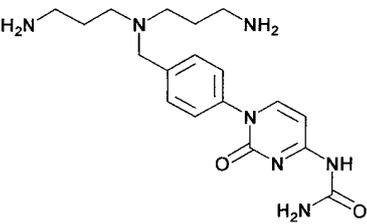
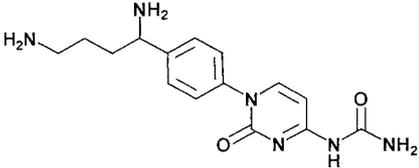
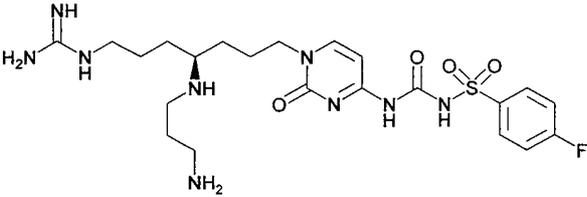
126		302,00
127		258,60
128		N/A
129		183,00

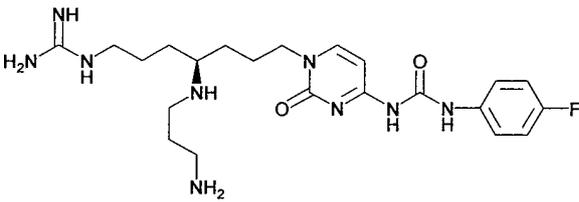
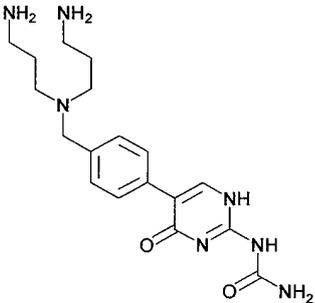
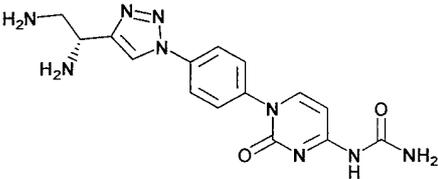
130		382,10
131		317,00
132		273,90
133		326,10

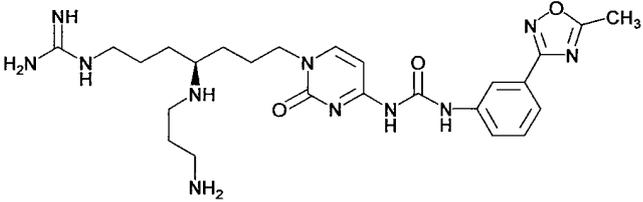
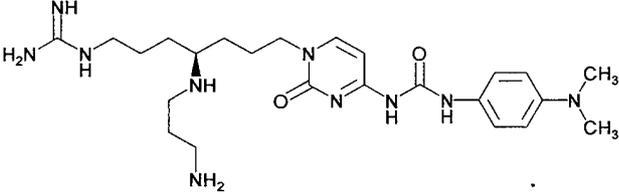
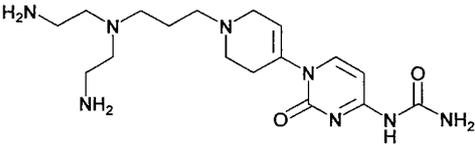
134	 <chem>NC(=O)Nc1ccn(CCN(CCN)CCN)cn1</chem>	438,40
135	 <chem>NC(=O)Nc1ccn(CCN(CCN)CCN)cn1</chem>	N/A
136	 <chem>NC(=O)Nc1ccn(CCN(CCN)CCO)cn1</chem>	N/A
137	 <chem>NC(=O)Nc1cc(F)n(CCN(CCN)CCN)c1</chem>	292,10

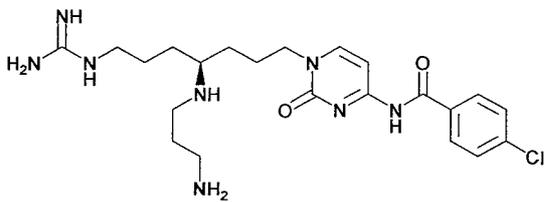
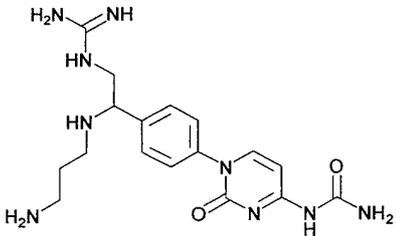
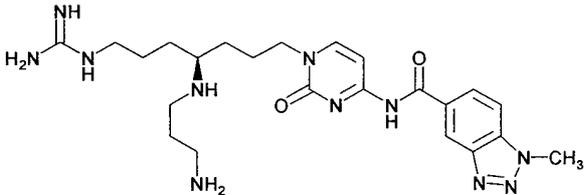
138	 <chem>NC(=O)N1C=NC(=O)N(C1)Cc2ccc(NCCCN)cc2</chem>	335,00
139	 <chem>NC(=O)N1C=NC(=O)N1Cc2ccc(N)cc2</chem>	259,90
140	 <chem>NC(=O)N1C=NC(=O)N1Cc2ccc(NC3=CN=CN3Cc4ccc(N)cc4)cc2</chem>	327,00

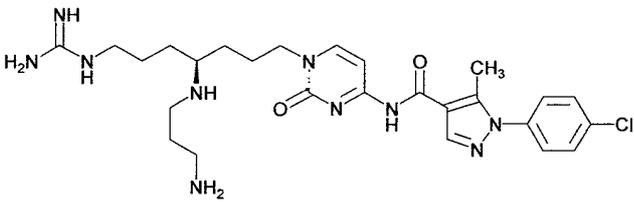
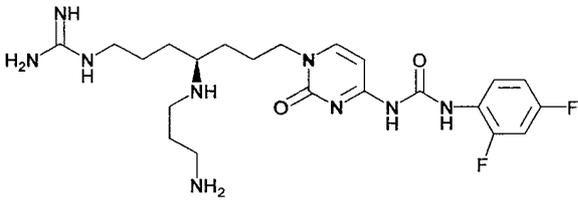
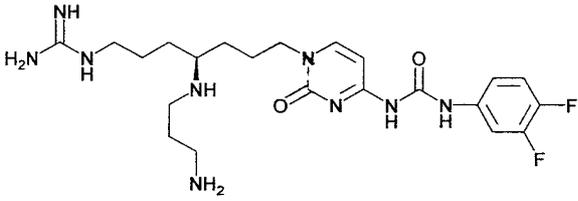
141		369,00
143		349,10
144		374,20

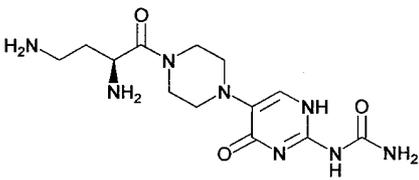
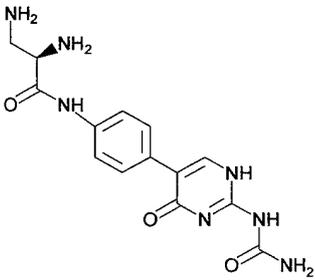
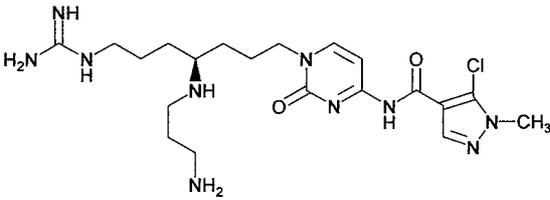
145	 <chem>NCCCN(CCCN)Cc1ccc(cc1)n2c(=O)nc(NC(=O)N)c2</chem>	374,20
146	 <chem>NCCCN(C)Cc1ccc(cc1)n2c(=O)nc(NC(=O)N)c2</chem>	317,00
147	 <chem>NCCCN(C)CCN(CCCN)Cc1ccc(cc1)n2c(=O)nc(NC(=O)NS(=O)(=O)c3ccc(F)cc3)c2</chem>	N/A

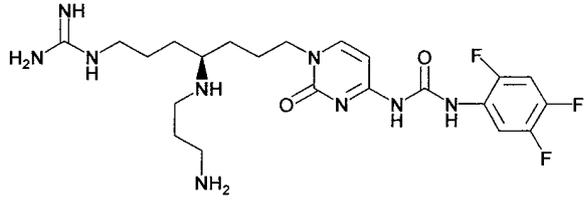
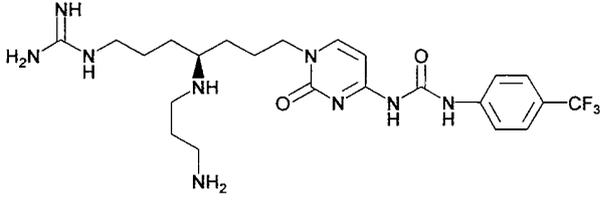
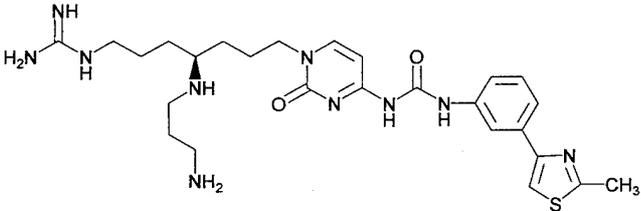
148	 <p>Chemical structure of compound 148: A complex molecule featuring a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 4-aminobutyl chain, which is further substituted with a guanidino group (-NH-C(=NH)-NH₂). The other nitrogen of the piperazine is substituted with a 4-(4-fluorophenyl)amino-2-pyridinone chain.</p>	476,40
149	 <p>Chemical structure of compound 149: A molecule consisting of a piperazine ring substituted with two 3-aminopropyl chains. The piperazine ring is also substituted with a 4-(4-amino-2-pyridinone)phenyl group.</p>	374,20
150	 <p>Chemical structure of compound 150: A molecule featuring a 1,2,4-triazole ring substituted with two amino groups (-NH₂) and a 4-(4-amino-2-pyridinone)phenyl group.</p>	356,10

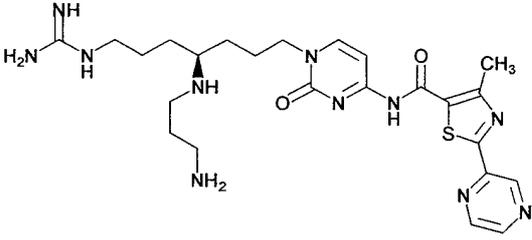
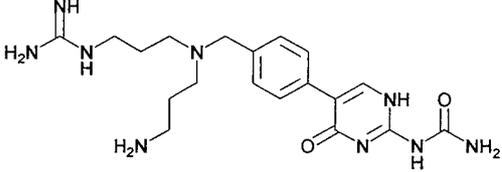
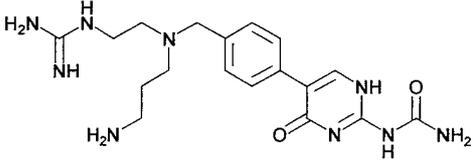
151		540,40
152		501,50
153		378,90

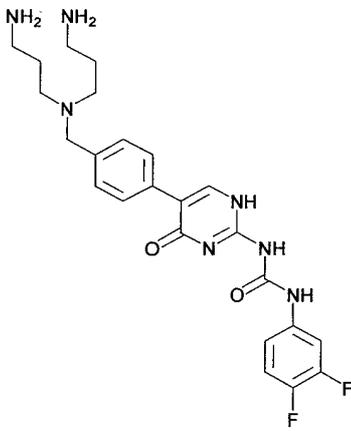
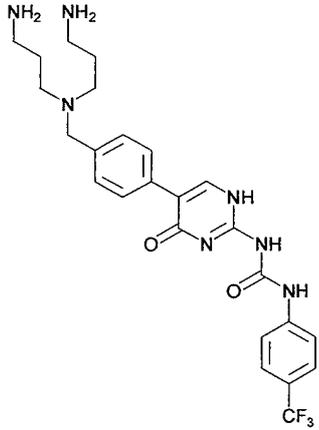
155		477,30
156		387,90
157		498,50

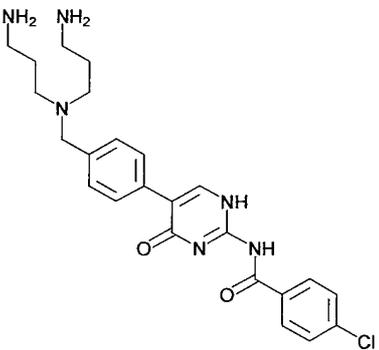
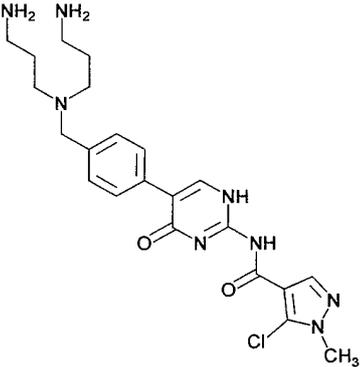
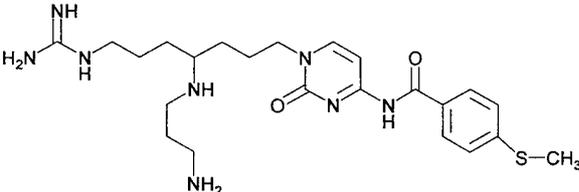
158	 <chem>NC(=N)NCCCCN(CCCN)CCCCN1C=CC(=O)N1C(=O)N2C=CN(C2)c3ccc(Cl)cc3</chem>	557,30
159	 <chem>NC(=N)NCCCCN(CCCN)CCCCN1C=CC(=O)N1C(=O)N2C=CC(F)=CC(F)=C2</chem>	494,30
160	 <chem>NC(=N)NCCCCN(CCCN)CCCCN1C=CC(=O)N1C(=O)N2C=CC(F)=C(F)C2</chem>	494,40

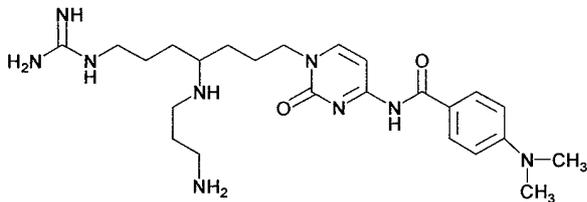
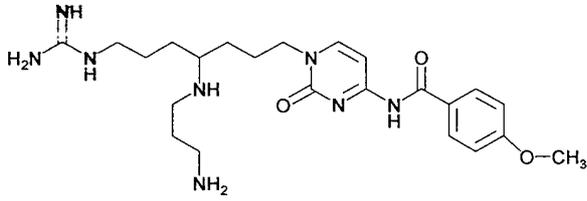
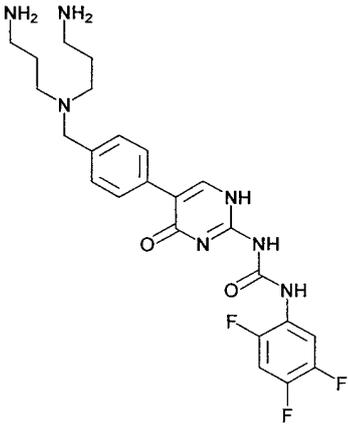
161	 <p>Chemical structure of compound 161: A piperazine ring is substituted with a 2-aminoethyl group and a carbonyl group. The carbonyl group is linked to a chiral center (marked with a wedge bond) which also has an amino group. This chiral center is further connected to a pyrimidin-2(1H)-one ring, which has an amide group (-NH-C(=O)-NH₂) at the 4-position.</p>	338,90
162	 <p>Chemical structure of compound 162: A pyrimidin-2(1H)-one ring is substituted with an amide group (-NH-C(=O)-NH₂) at the 4-position and a 4-aminobenzamide group at the 5-position. The 4-aminobenzamide group consists of a benzene ring with an amino group (-NH₂) at the para position and an amide group (-NH-C(=O)-NH₂) at the other para position.</p>	332,00
163	 <p>Chemical structure of compound 163: A complex molecule featuring a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 2-aminoethyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-aminobenzamide group. The 4-aminobenzamide group is further substituted with a 2-aminoethyl group. The 4-aminobenzamide group is also substituted with a 2-aminoethyl group. The 4-aminobenzamide group is also substituted with a 2-aminoethyl group.</p>	481,20

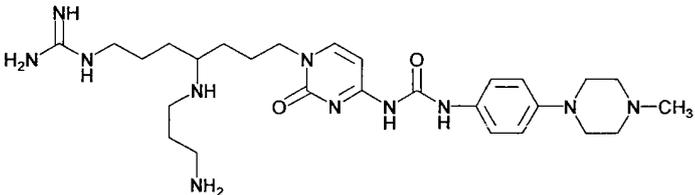
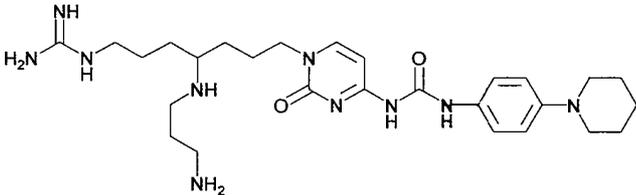
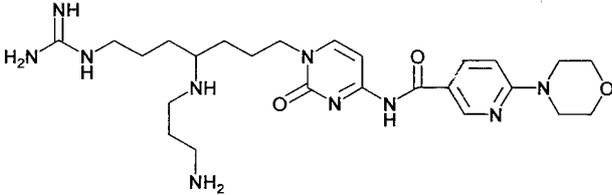
164	 <chem>NC(=N)NCCCC[C@H](N)CCCCN1=CC=C(C(=O)N1)NC(=O)Nc2cc(F)c(F)c(F)c2</chem>	512,30
165	 <chem>NC(=N)NCCCC[C@H](N)CCCCN1=CC=C(C(=O)N1)NC(=O)Nc2ccc(C(F)(F)F)cc2</chem>	526,20
166	 <chem>NC(=N)NCCCC[C@H](N)CCCCN1=CC=C(C(=O)N1)NC(=O)Nc2ccc(cc2-c3cc(C)n(s3))</chem>	555,40

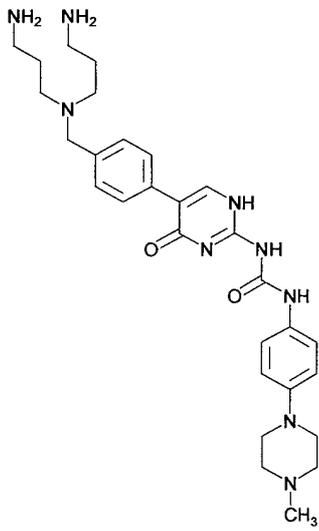
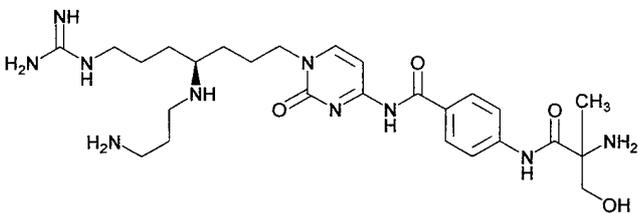
167		542,30
168		416,10
170		402,40

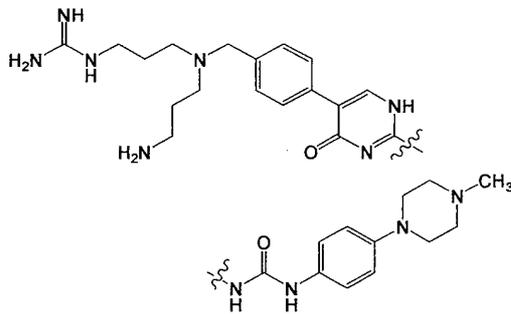
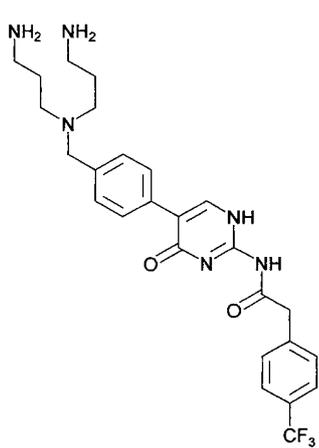
171	 <p>Chemical structure of compound 171: A 1,4-bis(2-aminoethyl)benzylpiperazine derivative. The piperazine ring is attached to a benzene ring, which is further substituted at the para position with a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylidene group. This group is linked via its nitrogen atom to a carbonyl group, which is in turn linked to a benzene ring substituted with two fluorine atoms at the 3 and 4 positions.</p>	486,20
172	 <p>Chemical structure of compound 172: A 1,4-bis(2-aminoethyl)benzylpiperazine derivative. The piperazine ring is attached to a benzene ring, which is further substituted at the para position with a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylidene group. This group is linked via its nitrogen atom to a carbonyl group, which is in turn linked to a benzene ring substituted with a trifluoromethyl group (CF₃) at the 4 position.</p>	518,20

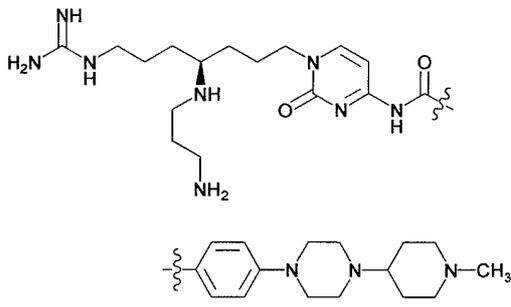
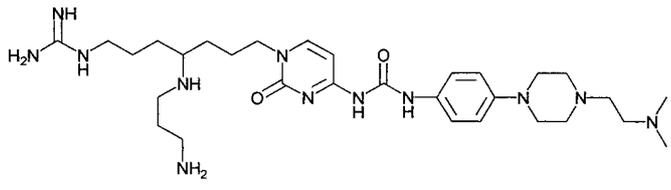
173		469,20
174		473,20
175		489,20

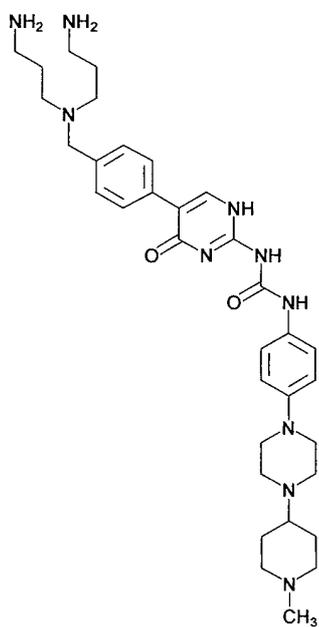
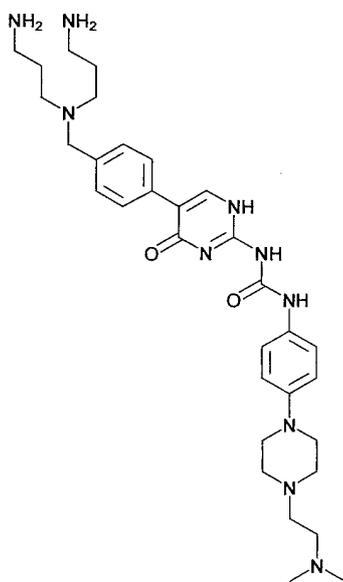
176		486,30
177		473,30
178		504,20

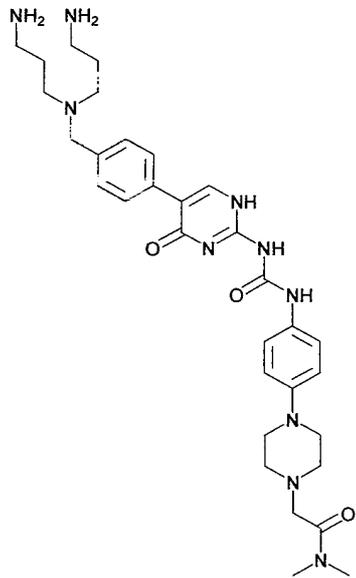
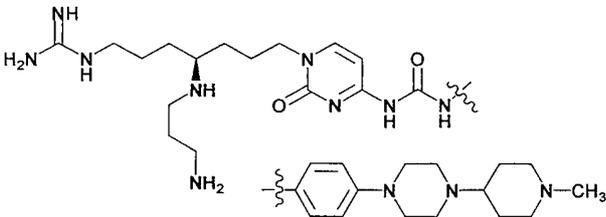
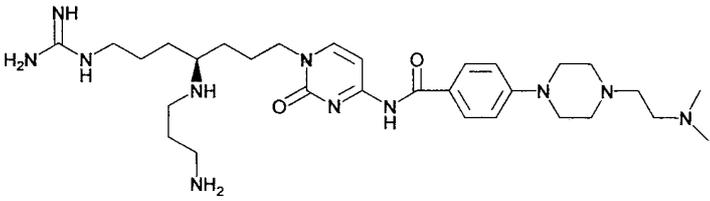
185	 <chem>NC(=N)NCCCCN(CCCN)CCCN1C=CN(C(=O)N1)NC(=O)Nc2ccc(cc2)N3CCN(C)CC3</chem>	556,30
186	 <chem>NC(=N)NCCCCN(CCCN)CCCN1C=CN(C(=O)N1)NC(=O)Nc2ccc(cc2)N3CCNCC3</chem>	541,30
187	 <chem>NC(=N)NCCCCN(CCCN)CCCN1C=CN(C(=O)N1)NC(=O)c2ccn(c2)N3CCOCC3</chem>	529,30

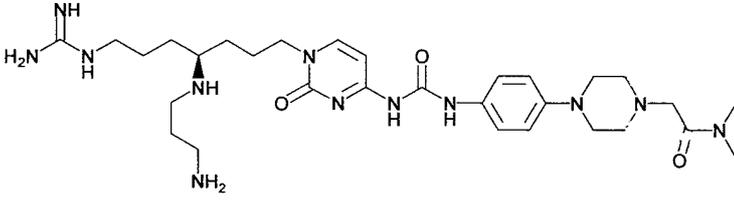
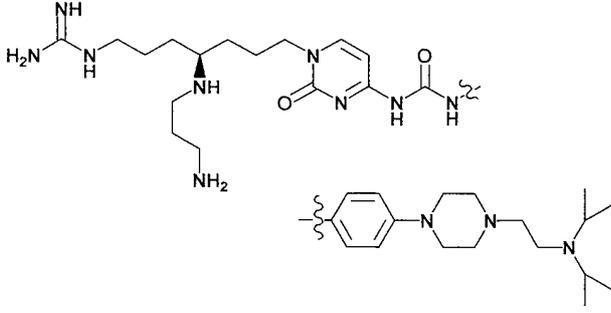
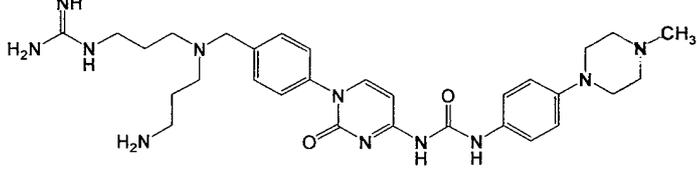
191	 <p>Chemical structure of compound 191: A 1,4-diazepane ring is attached to a benzene ring. This benzene ring is connected to a pyrimidin-2(1H)-one ring. The pyrimidinone ring has a carbonyl group at position 4 and is linked via its nitrogen at position 3 to a secondary amide group (-NH-CO-). This secondary amide is further linked to a benzene ring, which is in turn connected to a 1-methylpiperazine ring.</p>	548,40
199	 <p>Chemical structure of compound 199: A 1,4-diazepane ring is connected via a propyl chain to a piperazine ring. The piperazine ring is further connected via another propyl chain to a pyrimidin-2(1H)-one ring. The pyrimidinone ring has a carbonyl group at position 4 and is linked via its nitrogen at position 3 to a secondary amide group (-NH-CO-). This secondary amide is connected to a benzene ring, which is further linked to another secondary amide group (-NH-CO-). This final amide group is attached to a chiral carbon atom, which also has a methyl group (-CH₃), a hydroxyl group (-OH), and an amino group (-NH₂) attached to it.</p>	559,10

202	 <p>Chemical structure of a complex molecule. It features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole core is substituted with a 4-(bis(3-aminopropyl)amino)phenyl group and a 4-(methylamino)phenyl group. The 4-(methylamino)phenyl group is further substituted with a benzamide group.</p>	590,40
205	 <p>Chemical structure of a molecule. It features a benzimidazole ring system. The benzimidazole core is substituted with a 4-(bis(3-aminopropyl)amino)phenyl group and a 4-(trifluoromethyl)phenyl group via a methylene bridge.</p>	517,20

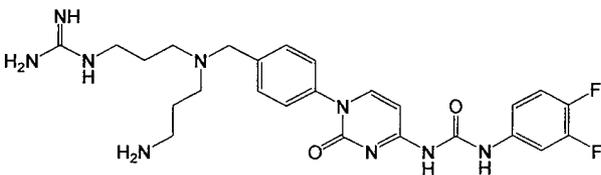
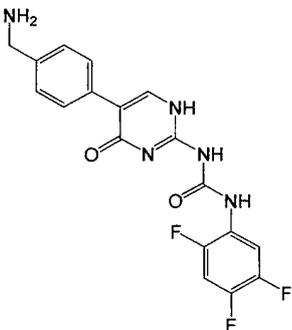
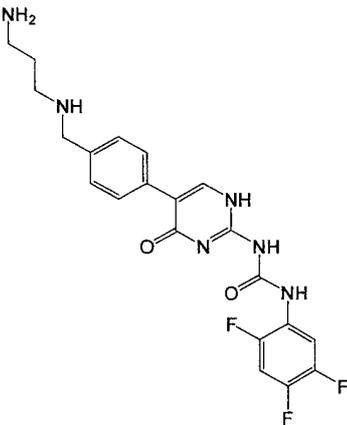
207	 <p>Chemical structure 207: A complex molecule featuring a central chain with a guanidine group (H₂N-C(=NH)-NH-) on the left, a secondary amine (NH) in the middle, and a primary amine (NH₂) on the right. This chain is connected to a pyridine ring. The pyridine ring is further substituted with a carbonyl group (C=O) and a nitrogen atom bonded to a methyl group (N-CH₃). A separate fragment shows a benzene ring connected to a piperazine ring, which is in turn connected to a methyl group (N-CH₃).</p>	624,40
208	 <p>Chemical structure 208: A complex molecule featuring a central chain with a guanidine group (H₂N-C(=NH)-NH-) on the left, a secondary amine (NH) in the middle, and a primary amine (NH₂) on the right. This chain is connected to a pyridine ring. The pyridine ring is further substituted with a carbonyl group (C=O) and a nitrogen atom bonded to a methyl group (N-CH₃). A separate fragment shows a benzene ring connected to a piperazine ring, which is in turn connected to a methyl group (N-CH₃).</p>	613,50

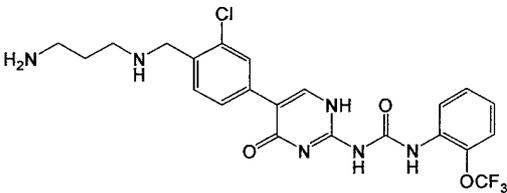
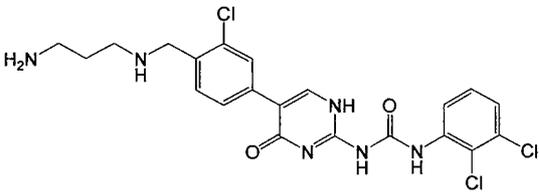
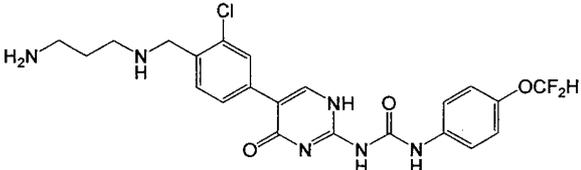
209	 <p>Chemical structure of compound 209: A central pyrimidin-2(1H)-one ring is substituted at the 4-position with a 4-(bis(2-aminoethyl)amino)methylphenyl group and at the 6-position with a 4-(4-(4-(dimethylamino)butyl)piperidin-1-yl)phenylamino group.</p>	631,50
210	 <p>Chemical structure of compound 210: A central pyrimidin-2(1H)-one ring is substituted at the 4-position with a 4-(bis(2-aminoethyl)amino)methylphenyl group and at the 6-position with a 4-(4-(N,N-dimethylbutyl)piperidin-1-yl)phenylamino group.</p>	605,40

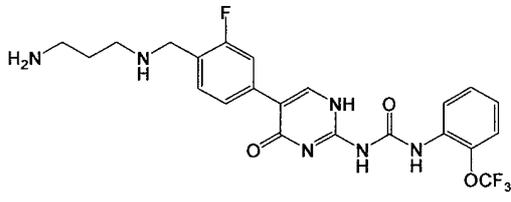
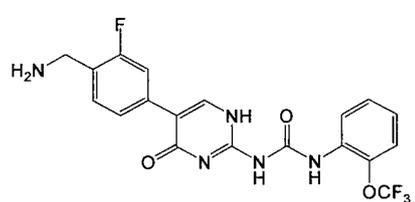
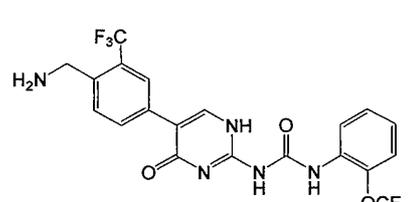
211	 <p>Chemical structure of compound 211: A central pyrimidinone ring is substituted at the 2-position with a 4-(diethylamino)phenyl group and at the 4-position with a hydrazide group (-NH-CO-NH-). The hydrazide nitrogen is further substituted with a 4-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)piperidin-4-yl)phenyl group.</p>	619,30
212	 <p>Chemical structure of compound 212: A central pyrimidinone ring is substituted at the 2-position with a 4-(2-(2-aminoethylamino)ethyl)phenyl group and at the 4-position with a hydrazide group (-NH-CO-NH-). The hydrazide nitrogen is further substituted with a 4-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)piperidin-4-yl)phenyl group. The structure includes a wavy line indicating a substituent on the hydrazide nitrogen and a methyl group on the piperidine ring.</p>	639,30
213	 <p>Chemical structure of compound 213: A central pyrimidinone ring is substituted at the 2-position with a 4-(2-(2-aminoethylamino)ethyl)phenyl group and at the 4-position with a hydrazide group (-NH-CO-NH-). The hydrazide nitrogen is further substituted with a 4-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)piperidin-4-yl)phenyl group. The structure includes a wavy line indicating a substituent on the hydrazide nitrogen and a methyl group on the piperidine ring.</p>	598,50

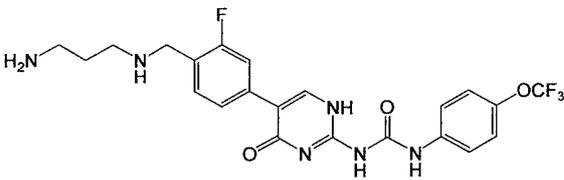
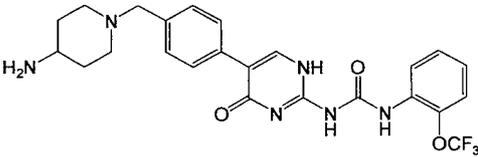
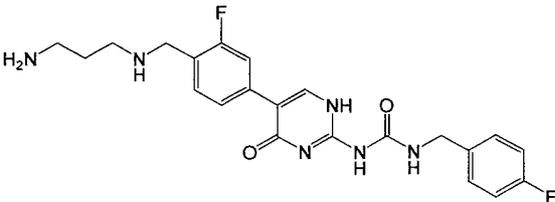
214		627,50
215		669,50
222		590,30

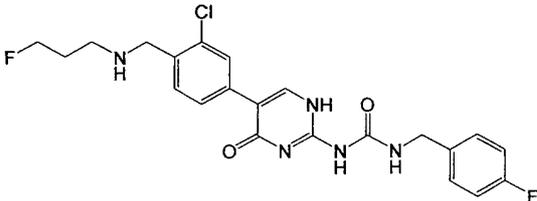
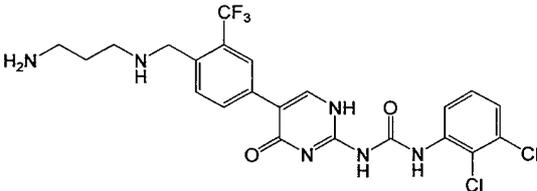
117/266

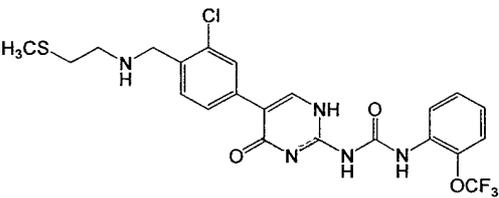
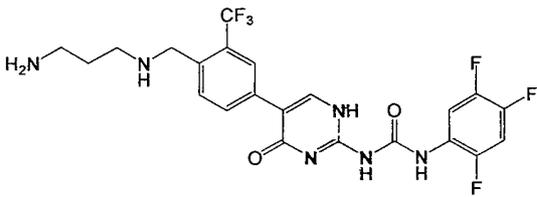
223	 <p>Chemical structure of compound 223: A central pyrimidin-2(1H)-one ring is substituted at the 4-position with a 4-(bis(3-aminopropyl)amino)phenyl group and at the 6-position with a 2,4-difluorophenylamino group.</p>	528,30
238	 <p>Chemical structure of compound 238: A central pyrimidin-2(1H)-one ring is substituted at the 4-position with a 4-aminophenyl group and at the 6-position with a 2,4,6-trifluorophenylamino group.</p>	390,00
239	 <p>Chemical structure of compound 239: A central pyrimidin-2(1H)-one ring is substituted at the 4-position with a 4-(3-aminopropyl)phenyl group and at the 6-position with a 2,4,6-trifluorophenylamino group.</p>	447,10

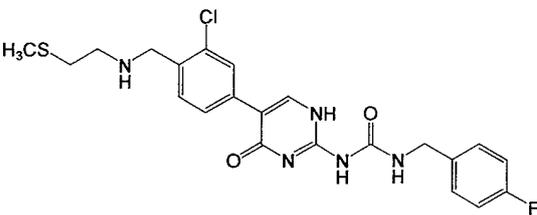
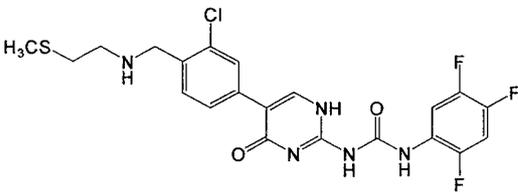
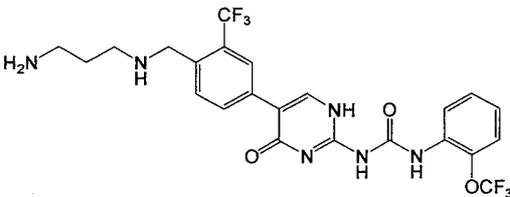
242	 <chem>NC(=O)c1nc2c(nc(=O)n2)cc1C1=CC=C(C=C1)ClC1=CC=C(C=C1)NCCCN</chem>	511,30
243	 <chem>NC(=O)c1nc2c(nc(=O)n2)cc1C1=CC=C(C=C1)ClC1=CC=C(C=C1)NCCCN</chem>	493,20
244	 <chem>NC(=O)c1nc2c(nc(=O)n2)cc1C1=CC=C(C=C1)ClC1=CC=C(C=C1)NCCCN</chem>	493,20

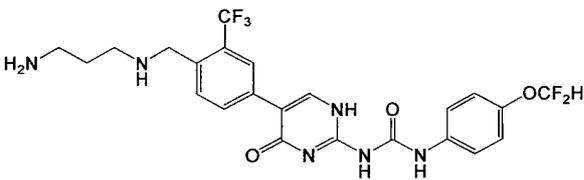
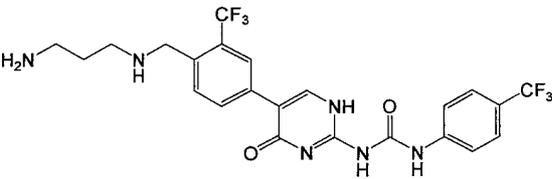
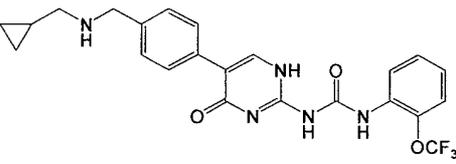
246	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)c(c1)c2nc(=O)[nH]c2NC(=O)Nc3ccc(OC(F)(F)F)cc3</chem>	495,20
247	 <chem>NCCc1ccc(F)c(c1)c2nc(=O)[nH]c2NC(=O)Nc3ccc(OC(F)(F)F)cc3</chem>	438,20
248	 <chem>NCCc1ccc(C(F)(F)F)c(c1)c2nc(=O)[nH]c2NC(=O)Nc3ccc(OC(F)(F)F)cc3</chem>	488,20

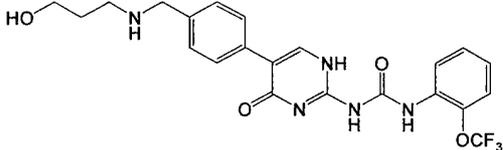
249	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=CN(C(=O)N2)NC(=O)Nc3ccc(OC(F)(F)F)cc3</chem>	495,20
251	 <chem>Nc1ccncc1CNc2ccc(C3=NC(=O)N(C3)NC(=O)Nc4cc(OC(F)(F)F)cc4)cc2</chem>	503,30
252	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=NC(=O)N(C2)NC(=O)Nc3cc(Cl)c(Cl)cc3</chem>	479,10
255	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=NC(=O)N(C2)NC(=O)Nc3ccc(F)cc3</chem>	443,20

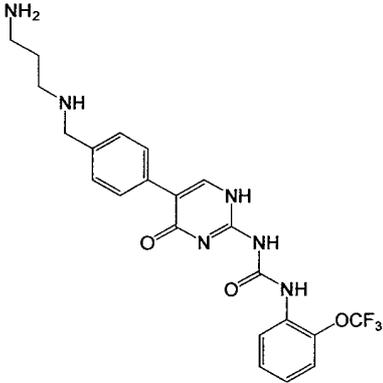
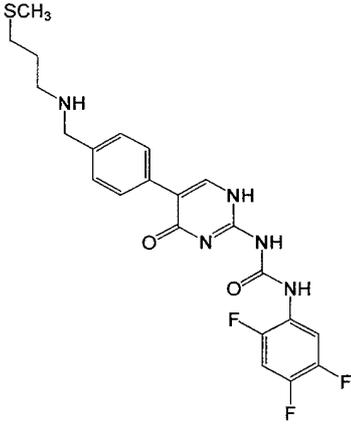
256		534,40
257		462,20
259		529,20

260	 <chem>CCNCCNc1ccc(Cl)c1C2=NC(=O)N(CNC(=O)Nc3ccccc3OC(F)(F)F)N2</chem>	528,20
265	 <chem>NCCCNc1ccc(F)c1C2=NC(=O)N(CNC(=O)Nc3cc(F)c(F)c(F)c3)N2</chem>	465,20
266	 <chem>NCCCNc1ccc(C(F)(F)F)c1C2=NC(=O)N(CNC(=O)Nc3cc(F)c(F)c(F)c3)N2</chem>	515,30

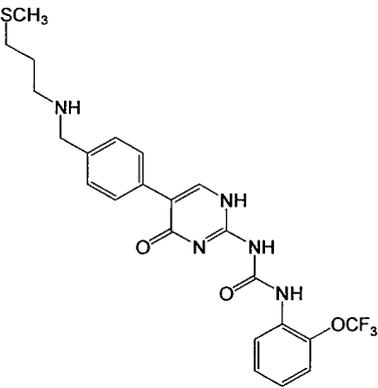
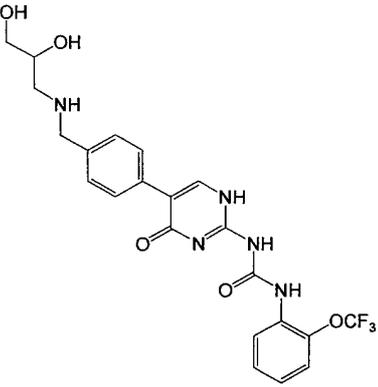
267	 <chem>CSNCCNc1ccc(Cl)cc1C2=CN(C(=O)N2)NC(=O)Nc3ccc(F)cc3</chem>	476,30
268	 <chem>CSNCCNc1ccc(Cl)cc1C2=CN(C(=O)N2)NC(=O)Nc3cc(F)c(F)cc3</chem>	498,10
269	 <chem>NCCCNc1ccc(C(F)(F)F)cc1C2=CN(C(=O)N2)NC(=O)Nc3cc(OC(F)(F)F)ccc3</chem>	545,30

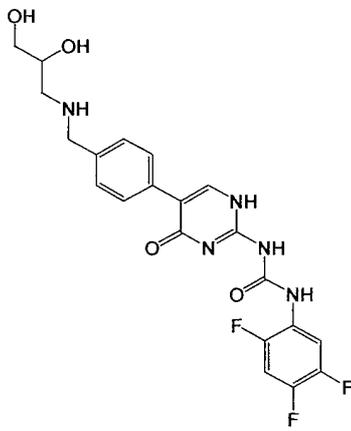
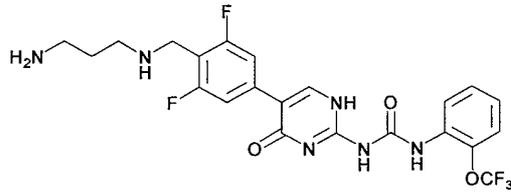
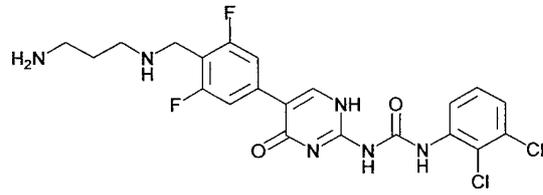
270	 <chem>NCCCNCCc1ccc(cc1C(F)(F)F)c2c[nH]c(=O)n2NC(=O)Nc3ccc(OC(F)F)cc3</chem>	527,30
271	 <chem>FCCCNCCc1ccc(cc1Cl)c2c[nH]c(=O)n2NC(=O)Nc3cccc(OC(F)(F)F)c3</chem>	514,20
273	 <chem>NCCCNCCc1ccc(cc1C(F)(F)F)c2c[nH]c(=O)n2NC(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>	529,20
274	 <chem>C1CC1NCCc1ccc(cc1)c2c[nH]c(=O)n2NC(=O)Nc3cccc(OC(F)(F)F)c3</chem>	474,00

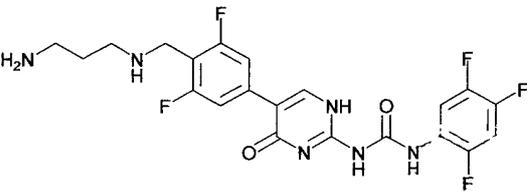
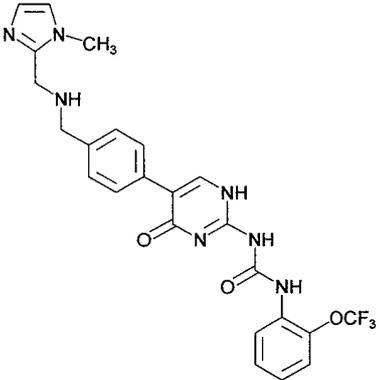
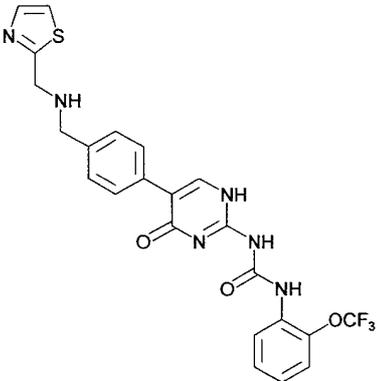
275		444,00
276		448,00
277		478,00

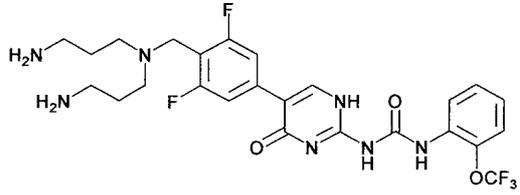
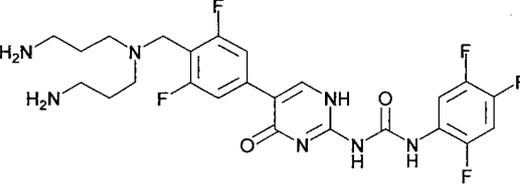
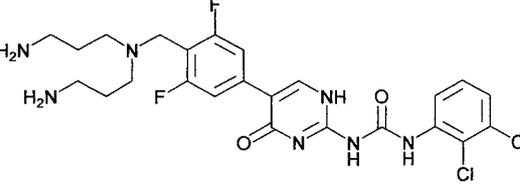
278	 <p>Chemical structure of compound 278: A 1,2,4-triazole ring system. The 5-position of the triazole is substituted with a 4-(3-aminopropyl)phenyl group. The 4-position is substituted with a carbonyl group. The 3-position is substituted with an NH group, which is further substituted with a carbonyl group. This carbonyl group is attached to an NH group, which is in turn attached to a 2-(trifluoromethoxy)phenyl ring.</p>	477,20
281	 <p>Chemical structure of compound 281: A 1,2,4-triazole ring system. The 5-position of the triazole is substituted with a 4-(3-(methylsulfanyl)propyl)phenyl group. The 4-position is substituted with a carbonyl group. The 3-position is substituted with an NH group, which is further substituted with a carbonyl group. This carbonyl group is attached to an NH group, which is in turn attached to a 2,4,6-trifluorophenyl ring.</p>	478,00

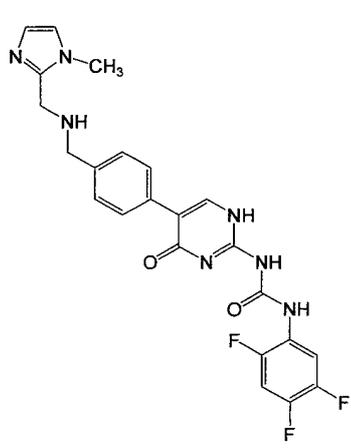
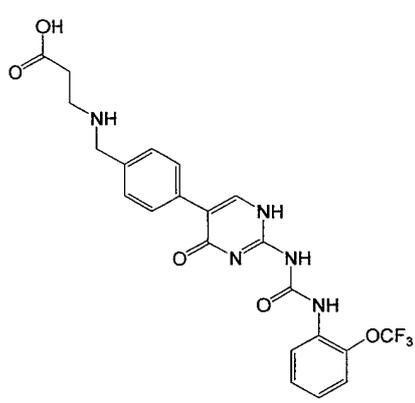
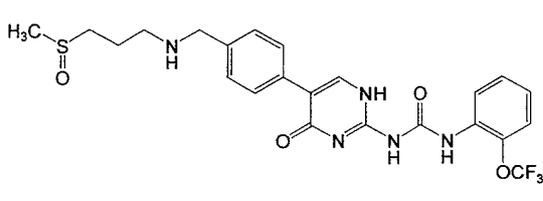
127/266

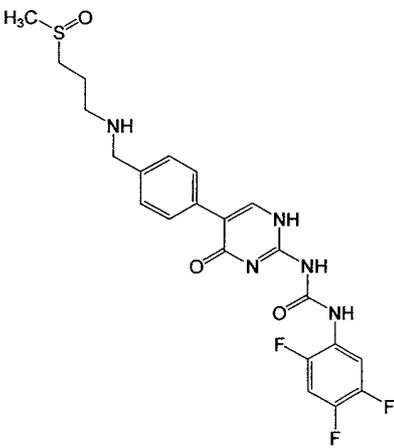
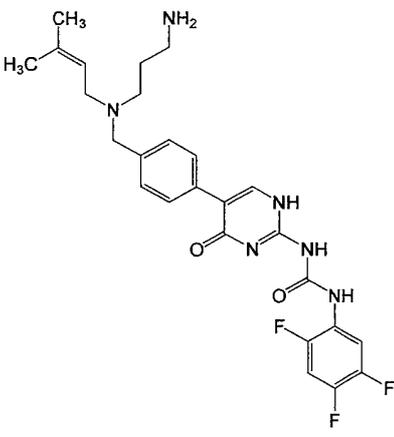
282	 <p>The chemical structure of compound 282 features a central pyrimidin-2(1H)-one ring. At the 4-position of the pyrimidine ring, there is a para-substituted benzene ring. This benzene ring is further substituted with a propylsulfanyl group (-S-CH₂-CH₂-CH₂-NH-) at the 1-position. At the 6-position of the pyrimidine ring, there is a carbonyl group (-C(=O)-NH-) which is attached to a benzene ring. This second benzene ring has a trifluoromethoxy group (-OCF₃) at the 3-position.</p>	508,00
283	 <p>The chemical structure of compound 283 is identical to compound 282, but the propylsulfanyl group (-S-CH₂-CH₂-CH₂-NH-) is replaced by a 2-hydroxyethylamino group (-CH₂-CH₂-NH-CH₂-OH).</p>	494,00

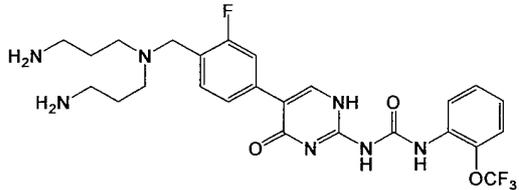
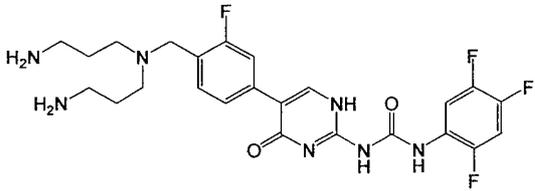
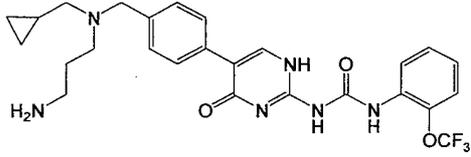
284	 <p>Chemical structure of compound 284: A 1,2,4-triazole ring system substituted with a 2-hydroxyethylamino group, a 4-(2,4,6-trifluorophenyl)amino group, and a 4-(2-hydroxyethylamino)phenyl group.</p>	464,00
285	 <p>Chemical structure of compound 285: A 1,2,4-triazole ring system substituted with a 3-(2,4-difluorophenyl)amino group, a 3-(2,4-difluorophenyl)amino group, and a 3-(2,4-difluorophenyl)amino group.</p>	513,30
286	 <p>Chemical structure of compound 286: A 1,2,4-triazole ring system substituted with a 3-(2,4-difluorophenyl)amino group, a 3-(2,4-difluorophenyl)amino group, and a 3-(2,4-difluorophenyl)amino group.</p>	497,20

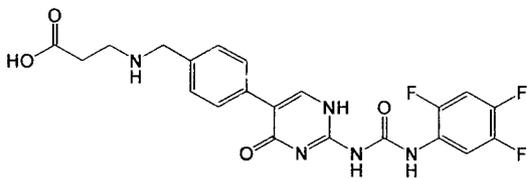
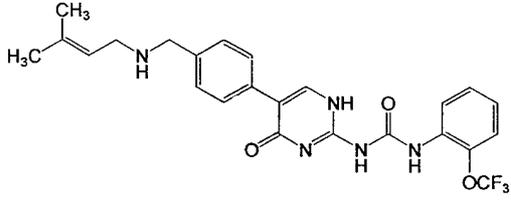
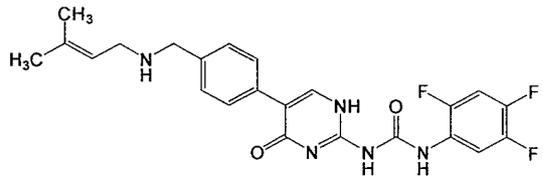
287	 <p>Chemical structure of compound 287: A central pyrimidin-2(1H)-one ring is substituted at the 4-position with a 2,4-difluorophenyl group and at the 6-position with a 2-(3-aminopropylamino)ethyl group. The 2-position of the pyrimidinone ring is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with an NH group, which is in turn substituted with a 2,4-difluorophenyl group.</p>	483,20
290	 <p>Chemical structure of compound 290: A central pyrimidin-2(1H)-one ring is substituted at the 4-position with a 4-(2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)phenyl group and at the 6-position with a carbonyl group. The 2-position of the pyrimidinone ring is substituted with an NH group, which is in turn substituted with a carbonyl group, which is further substituted with an NH group, which is in turn substituted with a 3-(trifluoromethoxy)phenyl group.</p>	514,00
291	 <p>Chemical structure of compound 291: A central pyrimidin-2(1H)-one ring is substituted at the 4-position with a 4-(2-(1,3-thiazol-2-yl)ethyl)phenyl group and at the 6-position with a carbonyl group. The 2-position of the pyrimidinone ring is substituted with an NH group, which is in turn substituted with a carbonyl group, which is further substituted with an NH group, which is in turn substituted with a 3-(trifluoromethoxy)phenyl group.</p>	517,00

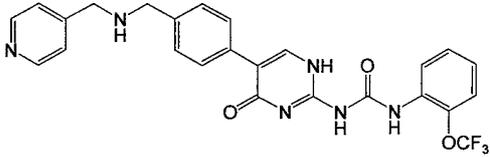
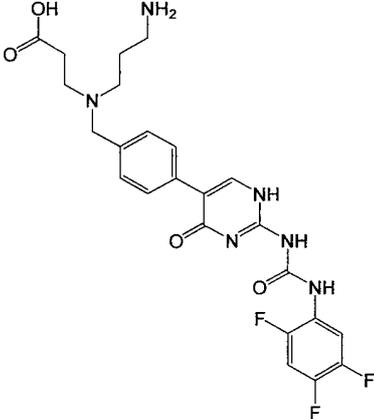
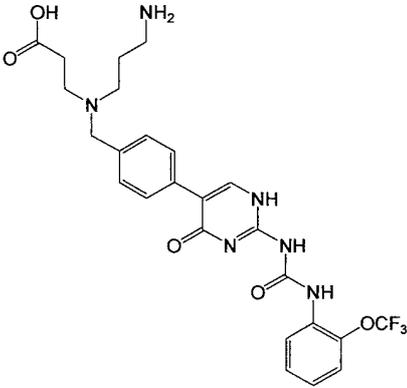
294	 <chem>NCCNCCNCCNCCNCCNCC1=CC=C(C=C1C2=CC(=CC=C2)F)C3=CC(=CC=C3)C(=O)N=C4NC(=O)N=C4NC(=O)N5=CC=C(C=C5)OC(F)(F)F</chem>	570,40
295	 <chem>NCCNCCNCCNCCNCCNCC1=CC=C(C=C1C2=CC(=CC=C2)F)C3=CC(=CC=C3)C(=O)N=C4NC(=O)N=C4NC(=O)N5=CC(=CC=C5)F</chem>	540,30
297	 <chem>NCCNCCNCCNCCNCCNCC1=CC=C(C=C1C2=CC(=CC=C2)F)C3=CC(=CC=C3)C(=O)N=C4NC(=O)N=C4NC(=O)N5=CC(=CC=C5)Cl</chem>	554,20

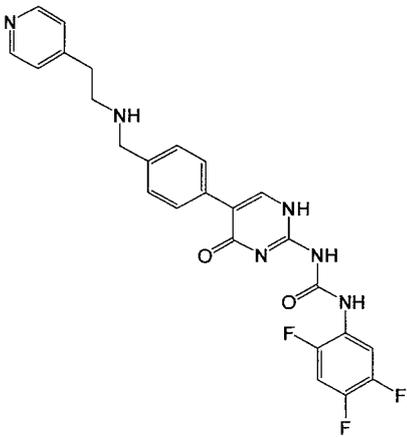
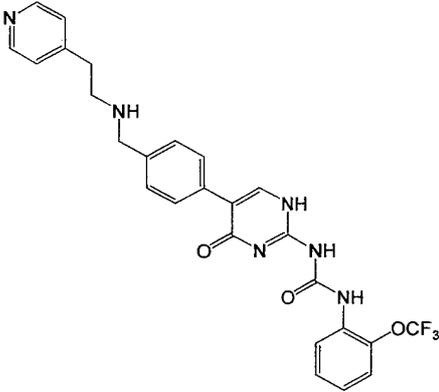
299	 <p>Chemical structure of compound 299: A 2-methylimidazole ring is connected via a methylene group to a secondary amine (NH), which is further connected to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is attached to the 4-position of a pyrimidin-2(1H)-one ring. The pyrimidinone ring has a carbonyl group at position 2 and an NH group at position 1. The 5-position of the pyrimidinone ring is connected to another secondary amine (NH), which is further connected to a carbonyl group. This carbonyl group is attached to a secondary amine (NH) which is connected to a 2,4,6-trifluorophenyl ring.</p>	484,00
300	 <p>Chemical structure of compound 300: A propionic acid group (HO-C(=O)-CH₂-CH₂-) is connected via a secondary amine (NH) to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is attached to the 4-position of a pyrimidin-2(1H)-one ring. The pyrimidinone ring has a carbonyl group at position 2 and an NH group at position 1. The 5-position of the pyrimidinone ring is connected to another secondary amine (NH), which is further connected to a carbonyl group. This carbonyl group is attached to a secondary amine (NH) which is connected to a 2-(trifluoromethoxy)phenyl ring.</p>	492,00
301	 <p>Chemical structure of compound 301: A propylsulfonamide group (H₃C-S(=O)-CH₂-CH₂-CH₂-NH-) is connected via a secondary amine (NH) to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is attached to the 4-position of a pyrimidin-2(1H)-one ring. The pyrimidinone ring has a carbonyl group at position 2 and an NH group at position 1. The 5-position of the pyrimidinone ring is connected to another secondary amine (NH), which is further connected to a carbonyl group. This carbonyl group is attached to a secondary amine (NH) which is connected to a 2-(trifluoromethoxy)phenyl ring.</p>	524,00

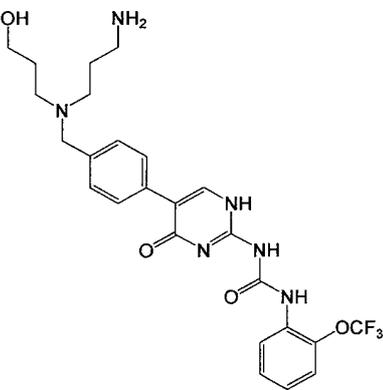
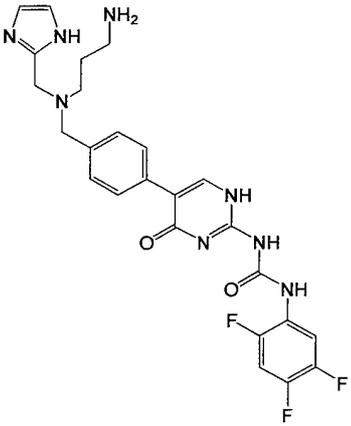
302	 <p>Chemical structure of compound 302: A 2,4,6-trifluorophenyl ring is attached to a carbonyl group (C=O), which is further connected to a nitrogen atom (NH). This nitrogen is part of a 5-membered ring system containing two other nitrogen atoms (NH) and a carbonyl group (C=O). The 5-membered ring is attached to a para-substituted benzene ring, which is further connected to a propyl chain ending in a methylsulfonyl group (H₃C-SO₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH-).</p>	494,00
303	 <p>Chemical structure of compound 303: A 2,4,6-trifluorophenyl ring is attached to a carbonyl group (C=O), which is further connected to a nitrogen atom (NH). This nitrogen is part of a 5-membered ring system containing two other nitrogen atoms (NH) and a carbonyl group (C=O). The 5-membered ring is attached to a para-substituted benzene ring, which is further connected to a nitrogen atom (N). This nitrogen is part of a propyl chain ending in an amino group (NH₂) and a methyl group (CH₃).</p>	515,00

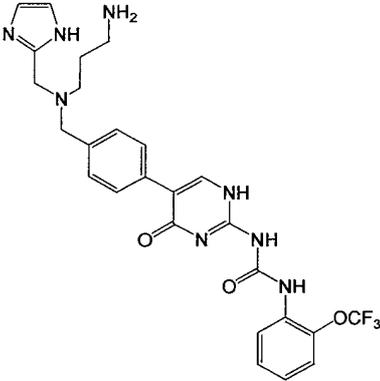
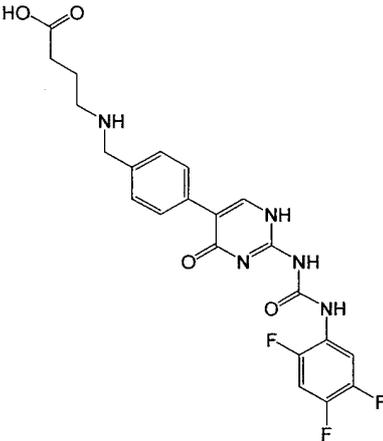
308	 <chem>NCCNCCN(Cc1ccc(F)cc1)c2nc(=O)c3[nH]c(NC(=O)Nc4cc(OC(F)(F)F)cc4)cn3</chem>	552,40
311	 <chem>NCCNCCN(Cc1ccc(F)cc1)c2nc(=O)c3[nH]c(NC(=O)Nc4c(F)c(F)c(F)cc4)cn3</chem>	522,30
312	 <chem>NCCNCCN(Cc1ccc(NC2CC2)cc1)c2nc(=O)c3[nH]c(NC(=O)Nc4cc(OC(F)(F)F)cc4)cn3</chem>	531,00
313	 <chem>Nc1c[nH]cn1CN(Cc2ccc(NC3=NC=NC=C3)cc2)c4nc(=O)c5[nH]c(NC(=O)Nc6c(F)c(F)c(F)cc6)cn5</chem>	468,00

314		500,00
315		462,00
316		488,00
317		458,00

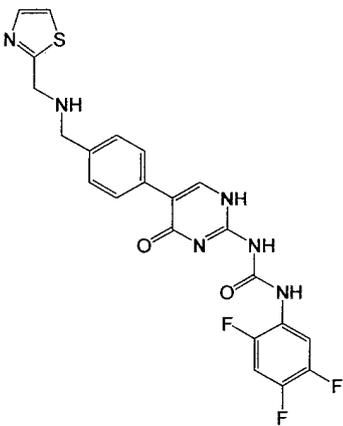
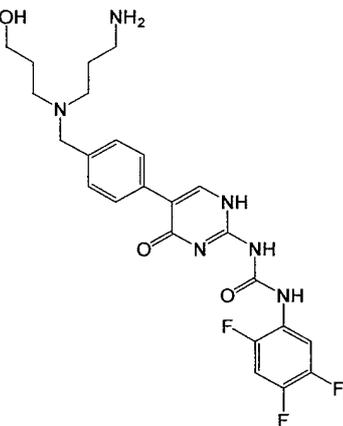
319	 <p>Chemical structure of compound 319: A pyridine ring is connected via a methylene group to a secondary amine, which is further connected via another methylene group to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is attached to the 4-position of a pyrimidin-2(1H)-one ring. The pyrimidinone ring is substituted at the 2-position with a carbonyl group and at the 6-position with a secondary amide group. The secondary amide group is further substituted with a benzamide moiety, where the benzene ring of the benzamide has a trifluoromethyl (OCF₃) group at the para position.</p>	511,00
320	 <p>Chemical structure of compound 320: A central nitrogen atom is bonded to a propylamine chain (CH₂CH₂CH₂NH₂) and a propylcarboxylic acid chain (CH₂CH₂CH₂COOH). The nitrogen atom is also bonded to a methylene group that connects to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is attached to the 4-position of a pyrimidin-2(1H)-one ring. The pyrimidinone ring is substituted at the 2-position with a carbonyl group and at the 6-position with a secondary amide group. The secondary amide group is further substituted with a benzamide moiety, where the benzene ring of the benzamide has three fluorine (F) atoms at the 2, 4, and 6 positions.</p>	519,00
321	 <p>Chemical structure of compound 321: A central nitrogen atom is bonded to a propylamine chain (CH₂CH₂CH₂NH₂) and a propylcarboxylic acid chain (CH₂CH₂CH₂COOH). The nitrogen atom is also bonded to a methylene group that connects to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is attached to the 4-position of a pyrimidin-2(1H)-one ring. The pyrimidinone ring is substituted at the 2-position with a carbonyl group and at the 6-position with a secondary amide group. The secondary amide group is further substituted with a benzamide moiety, where the benzene ring of the benzamide has a trifluoromethyl (OCF₃) group at the para position.</p>	549,00

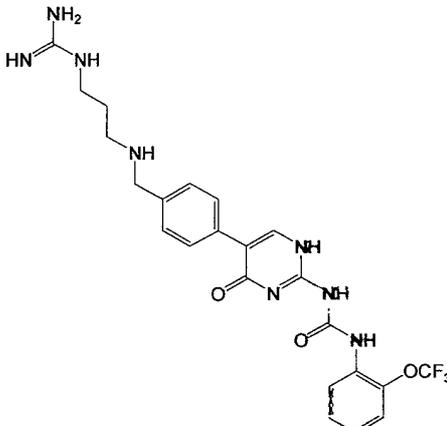
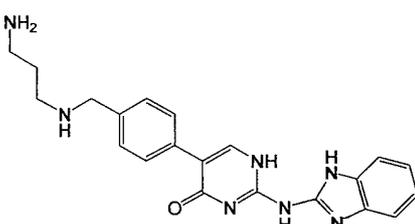
322	 <p>Chemical structure of compound 322: A pyridine ring is connected via a two-carbon chain to a secondary amine (NH). This amine is further connected to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is attached to the 4-position of a 2,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one ring system. The 2-position of the quinazolinone ring has a carbonyl group (C=O). The 3-position of the quinazolinone ring is attached to a secondary amine (NH), which is in turn connected to a carbonyl group (C=O). This carbonyl group is attached to another secondary amine (NH), which is connected to a 1,3,5-trifluorobenzene ring.</p>	495,00
323	 <p>Chemical structure of compound 323: A pyridine ring is connected via a two-carbon chain to a secondary amine (NH). This amine is further connected to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is attached to the 4-position of a 2,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one ring system. The 2-position of the quinazolinone ring has a carbonyl group (C=O). The 3-position of the quinazolinone ring is attached to a secondary amine (NH), which is in turn connected to a carbonyl group (C=O). This carbonyl group is attached to another secondary amine (NH), which is connected to a benzene ring substituted with a trifluoromethyl group (OCF₃).</p>	525,00

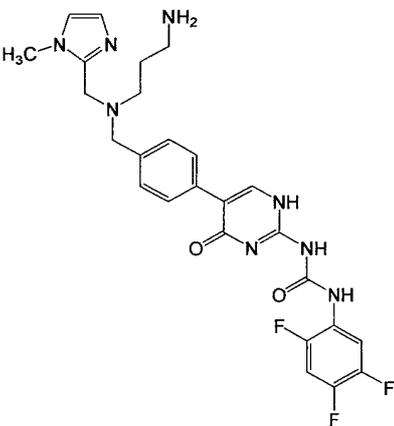
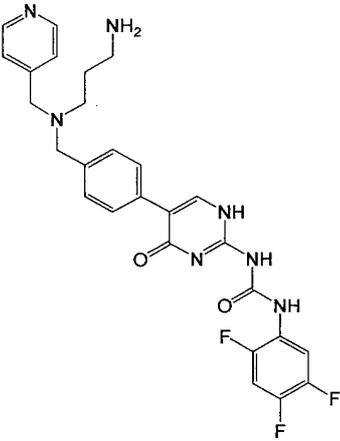
324	 <p>Chemical structure of compound 324: A central pyrimidin-2(1H)-one ring is substituted at the 4-position with a 4-(2-(2-aminoethyl)ethylamino)phenyl group and at the 6-position with a 2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)acetamido group.</p>	535,00
325	 <p>Chemical structure of compound 325: A central pyrimidin-2(1H)-one ring is substituted at the 4-position with a 4-(2-(2-(2-aminoethyl)ethylamino)ethylamino)phenyl group and at the 6-position with a 2-(2,4,6-trifluorophenyl)acetamido group.</p>	527,00

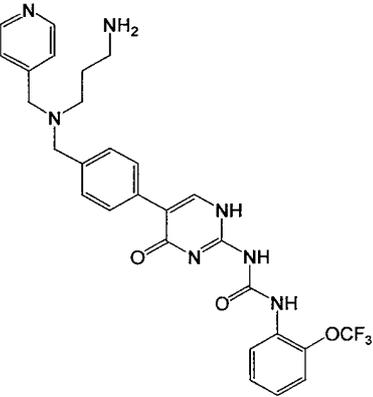
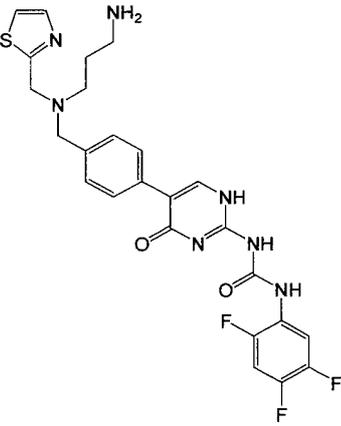
326	 <p>Chemical structure of compound 326: A 2-aminopyrimidin-5(1H)-one core substituted at the 4-position with a 4-(2-(2-aminopyrimidin-5-yl)ethyl)phenyl group and at the 6-position with a 2-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)amino group.</p>	557,00
327	 <p>Chemical structure of compound 327: A 2-aminopyrimidin-5(1H)-one core substituted at the 4-position with a 4-(4-(4-oxobutanoic acid)butyl)phenyl group and at the 6-position with a 2-(2,4,6-trifluorophenyl)amino group.</p>	476,00

141/266

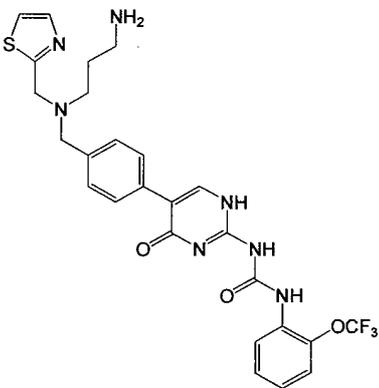
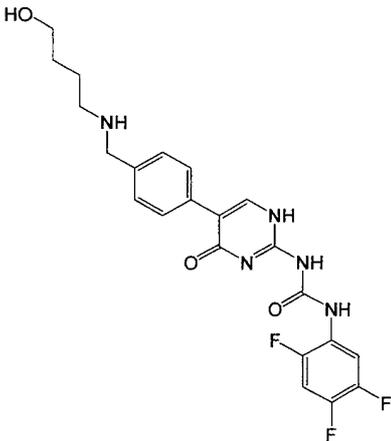
330	 <p>The chemical structure of compound 330 consists of a central pyrimidin-2(1H)-one ring. At the 4-position of the pyrimidine ring, there is a benzene ring. This benzene ring is further substituted at the para position with a 2-thiazolylmethylamino group (-CH₂-NH-2-thiazolyl). At the 6-position of the pyrimidine ring, there is a secondary amide group (-NH-C(=O)-NH-), which is attached to a 2,4,6-trifluorophenyl ring.</p>	487,00
331	 <p>The chemical structure of compound 331 is similar to compound 330, featuring a central pyrimidin-2(1H)-one ring with a benzene ring at the 4-position and a secondary amide group at the 6-position attached to a 2,4,6-trifluorophenyl ring. However, instead of a thiazolylmethylamino group, the benzene ring is substituted at the para position with a 2-(2-aminoethyl)ethylamino group (-CH₂-N(CH₂CH₂OH)CH₂CH₂NH₂).</p>	505,00

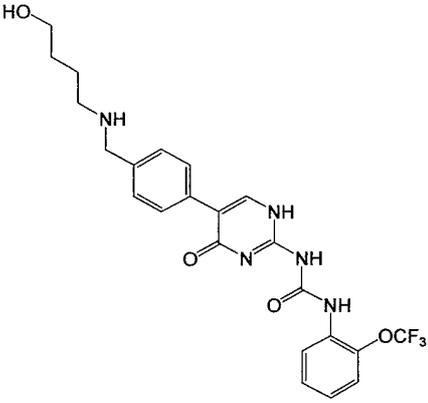
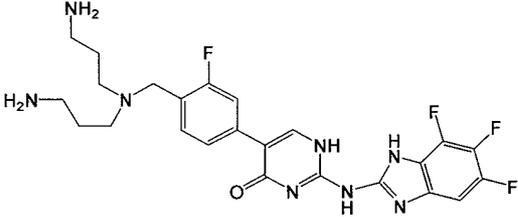
332	 <p>Chemical structure of compound 332: A 1,2,4-triazole ring system with a carbonyl group at position 4 and a 4-(3-aminopropylamino)phenyl group at position 5. The 1,2,4-triazole ring is substituted at position 3 with a 2-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)acetamido group.</p>	519,10
334	 <p>Chemical structure of compound 334: A 1,2,4-triazole ring system with a carbonyl group at position 4 and a 4-(3-aminopropylamino)phenyl group at position 5. The 1,2,4-triazole ring is substituted at position 3 with a 2-(1H-benzotriazol-2-yl)acetamido group.</p>	390,10

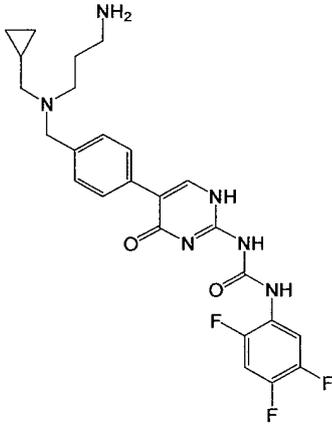
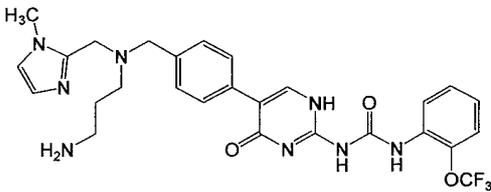
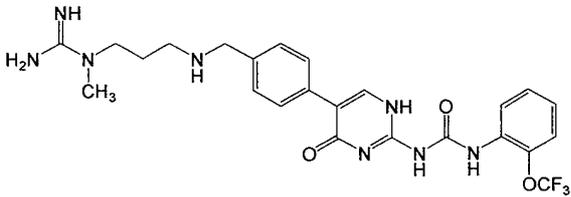
336	 <p>Chemical structure of compound 336: A 1-methyl-1H-imidazole ring is connected via its 2-position to a secondary amine. This secondary amine is further substituted with a 3-aminopropyl group and a 4-(2-oxo-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-5-yl)phenyl group. The imidazopyridine core is linked to a 2,4,6-trifluorophenyl ring via a carbonyl group.</p>	541,00
337	 <p>Chemical structure of compound 337: A pyridine ring is connected via its 4-position to a secondary amine. This secondary amine is further substituted with a 3-aminopropyl group and a 4-(2-oxo-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-5-yl)phenyl group. The imidazopyridine core is linked to a 2,4,6-trifluorophenyl ring via a carbonyl group.</p>	538,00

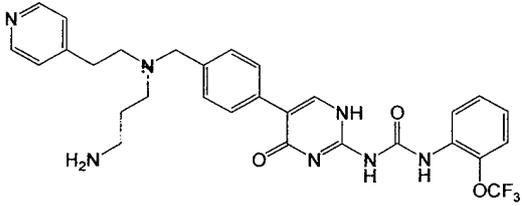
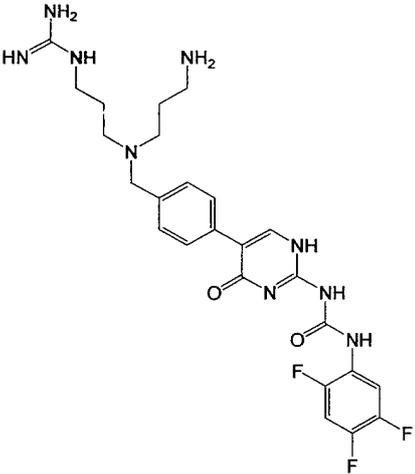
338	 <p>Chemical structure of compound 338: A central pyrimidin-2(1H)-one ring is substituted at the 4-position with a 4-(2-(2-(pyridin-2-yl)ethyl)ethyl)amino)phenyl group and at the 6-position with a 2-(2-(2-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)amino)acetyl)amino group.</p>	568,00
339	 <p>Chemical structure of compound 339: A central pyrimidin-2(1H)-one ring is substituted at the 4-position with a 4-(2-(2-(2-(thiazol-2-yl)ethyl)ethyl)amino)phenyl group and at the 6-position with a 2-(2-(2-(2-(2,4,6-trifluorophenyl)amino)acetyl)amino group.</p>	544,00

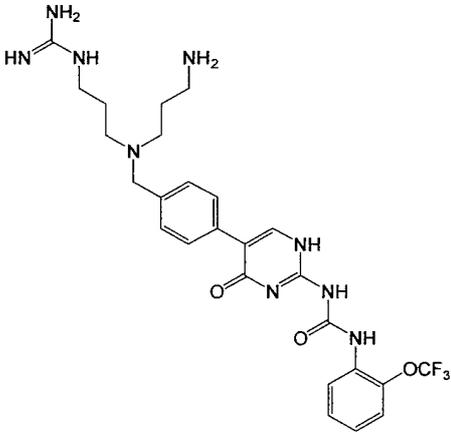
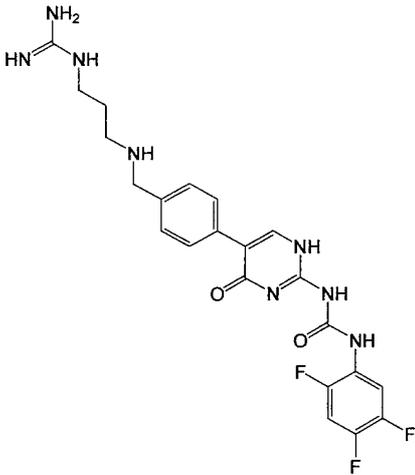
145/266

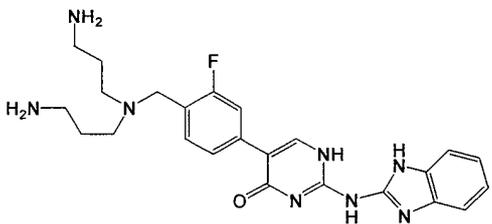
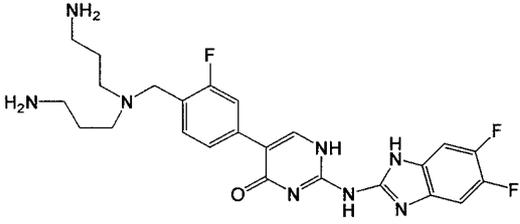
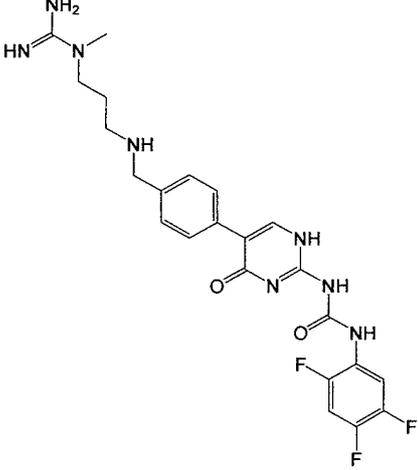
340	 <p>Chemical structure of compound 340: A thiazole ring is connected via its nitrogen atom to a secondary amine. This secondary amine is further connected to a primary amine group (-NH₂). The secondary amine is also linked to a benzene ring, which is substituted at the para position with a pyrimidin-2(1H)-one ring. The pyrimidinone ring is further substituted at the 4-position with an amide group (-NH-C(=O)-NH-), which is in turn connected to a benzene ring substituted with a trifluoromethyl group (-OCF₃).</p>	574,00
341	 <p>Chemical structure of compound 341: A primary amine group (-NH-) is connected to a four-carbon alkyl chain ending in a hydroxyl group (-OH). The primary amine is also linked to a benzene ring, which is substituted at the para position with a pyrimidin-2(1H)-one ring. The pyrimidinone ring is further substituted at the 4-position with an amide group (-NH-C(=O)-NH-), which is in turn connected to a benzene ring substituted with three fluorine atoms (-F).</p>	462,00

342	 <p>Chemical structure of compound 342: A 4-(4-(4-hydroxybutylamino)phenyl)-5-(2-(trifluoromethylphenylamino)hydrazono)thiazolidin-2(1H)-one. The structure features a central thiazolidinone ring with a carbonyl group at position 2, a hydrazono group at position 5, and a 4-(4-hydroxybutylamino)phenyl group at position 4. The hydrazono group is further substituted with a 2-(trifluoromethylphenylamino) group.</p>	492,00
343	 <p>Chemical structure of compound 343: A 4-(4-(2-(aminopropyl)amino)phenyl)-5-(2-(2,4,6-trifluorophenylamino)hydrazono)thiazolidin-2(1H)-one. The structure features a central thiazolidinone ring with a carbonyl group at position 2, a hydrazono group at position 5, and a 4-(4-(2-(aminopropyl)amino)phenyl) group at position 4. The hydrazono group is further substituted with a 2-(2,4,6-trifluorophenylamino) group.</p>	519,20

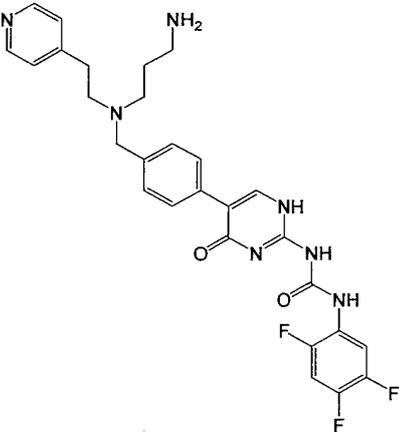
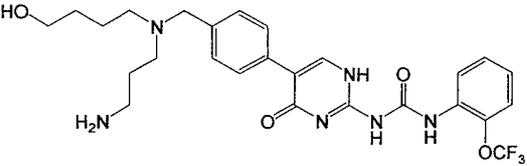
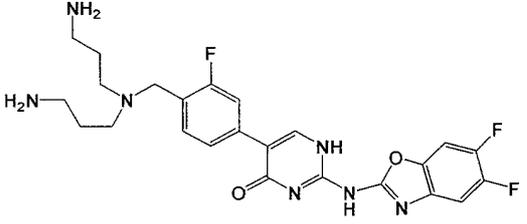
344		501,00
345		571,00
346		533,00

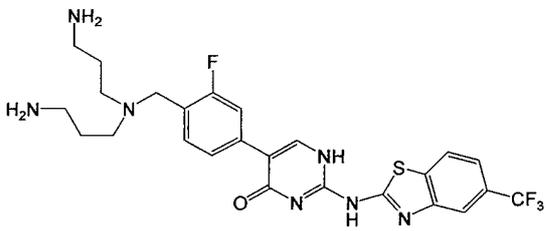
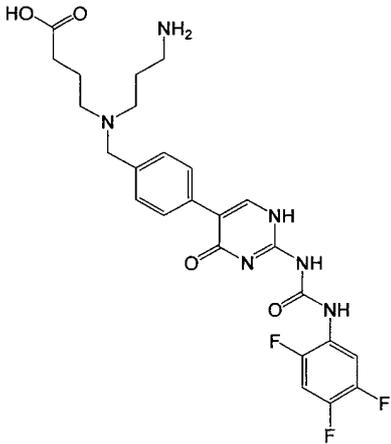
347	 <p>Chemical structure of compound 347: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a carbonyl group. The 4-position of the benzimidazole is linked via a methylene group to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is further substituted with a 2-(4-pyridyl)ethylamino group and a 2-aminoethylamino group. The 5-position of the benzimidazole is linked via a methylene group to a carbonyl group, which is further linked to a secondary amine substituted with a 2-(trifluoromethyl)phenyl group.</p>	582,00
348	 <p>Chemical structure of compound 348: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a carbonyl group. The 4-position of the benzimidazole is linked via a methylene group to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is further substituted with a 2-aminoethylamino group and a 2-(aminomethyl)amino group. The 5-position of the benzimidazole is linked via a methylene group to a carbonyl group, which is further linked to a secondary amine substituted with a 2,4,6-trifluorophenyl group.</p>	546,00

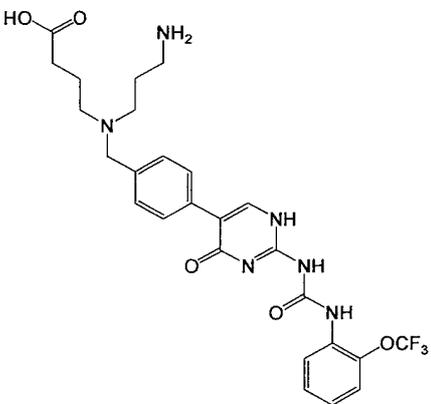
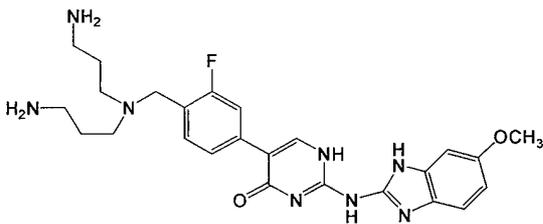
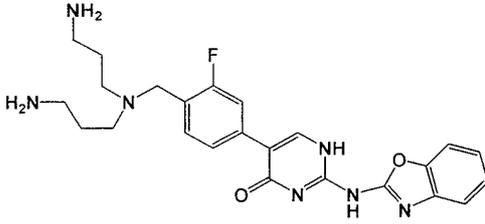
349	 <p>Chemical structure of compound 349: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a carbonyl group. The 4-position of the benzimidazole is linked to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is further substituted with a propyl chain ending in a guanidino group (HN=C(NH2)NH2) and a propyl chain ending in an amino group (NH2). The 5-position of the benzimidazole is linked to a secondary amide group (-NH-CO-NH-), which is further substituted with a benzene ring bearing a trifluoromethoxy group (-OCF3).</p>	576,00
350	 <p>Chemical structure of compound 350: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a carbonyl group. The 4-position of the benzimidazole is linked to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is further substituted with a propyl chain ending in a guanidino group (HN=C(NH2)NH2) and a propyl chain ending in a secondary amine group (-NH-). The 5-position of the benzimidazole is linked to a secondary amide group (-NH-CO-NH-), which is further substituted with a benzene ring bearing three fluorine atoms (2,4,6-trifluorophenyl).</p>	489,00

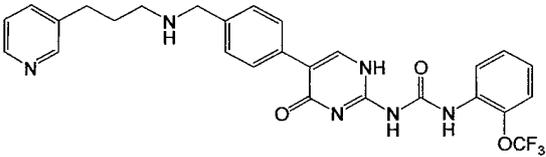
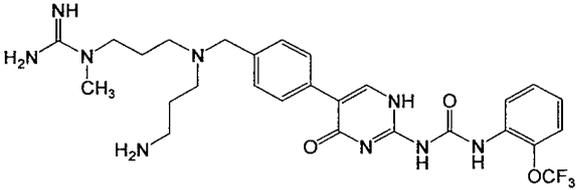
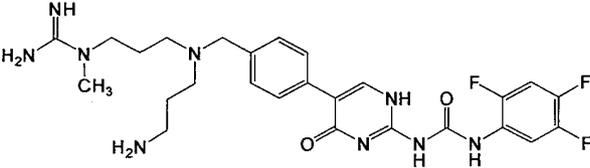
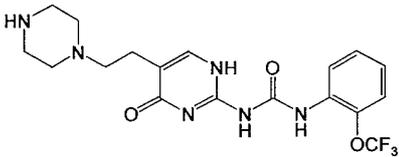
351	 <chem>NCCN1CCN(CC1)Cc2ccc(F)c2C3=NC(=O)N=C(N3)c4nc5ccccc5n4</chem>	465,30
352	 <chem>NCCN1CCN(CC1)Cc2ccc(F)c2C3=NC(=O)N=C(N3)c4nc5cc(F)c(F)c5n4</chem>	501,30
353	 <chem>NCCN1CCN(CC1)Cc2ccc(NC(=O)Nc3nc4cc(F)c(F)c4n3)cc2</chem>	503,00

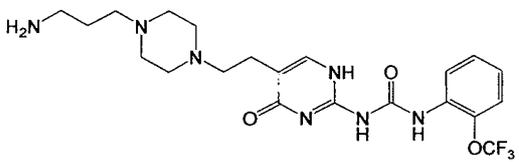
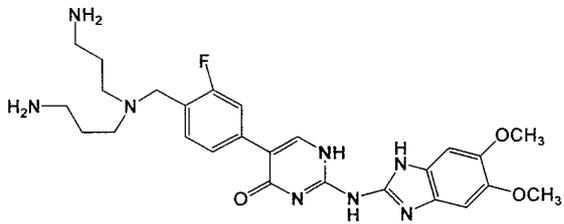
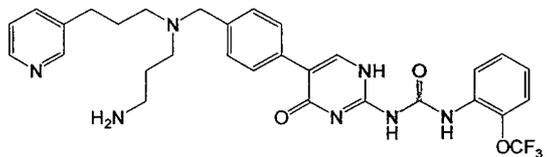
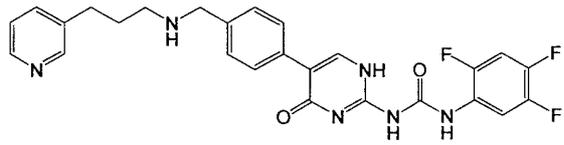
151/266

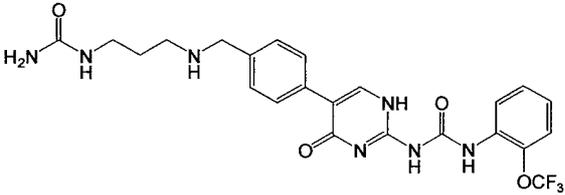
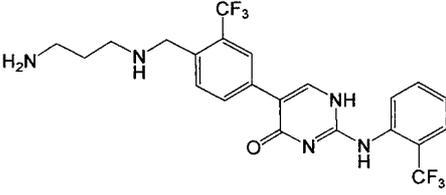
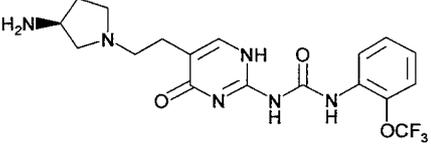
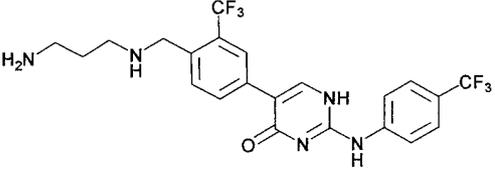
354		552,00
355		549,00
356		502,20

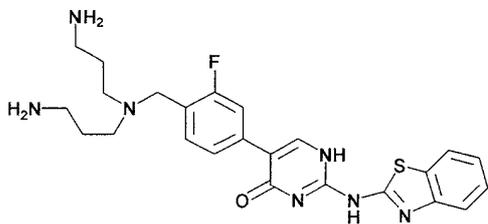
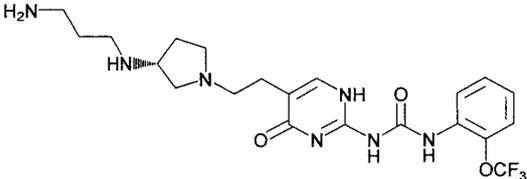
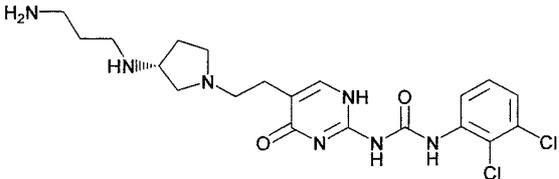
357	 <chem>NCCN1CCN(CC1)CN(C2=CC=C(C=C2)F)C3=CC=C(C=C3)C(=O)N4C=NC(NC5=NC6=CC=C(C=C6)S5)N4</chem>	550,10
358	 <chem>CC(C)C(=O)OCCN1CCN(CC1)CN(C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C(=O)N4C=NC(NC5=CC(F)=CC(F)=F5)N4)C2</chem>	533,00

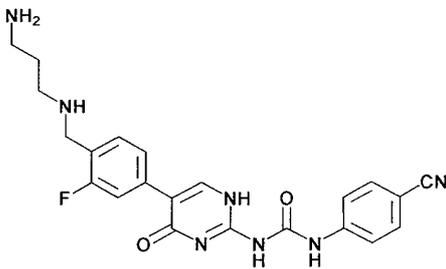
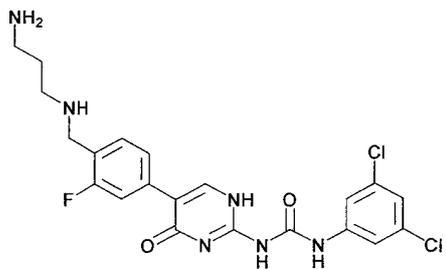
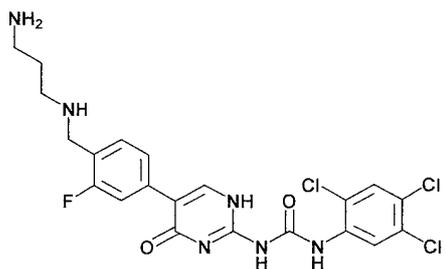
359	 <p>Chemical structure of compound 359: A central pyrimidin-2(1H)-one ring is substituted at the 4-position with a (4-((2-aminopropyl)amino)butyl)benzyl group and at the 6-position with a (2-(trifluoromethyl)phenyl)amino group.</p>	563,00
361	 <p>Chemical structure of compound 361: A central pyrimidin-2(1H)-one ring is substituted at the 4-position with a (2-((2-aminopropyl)amino)ethyl)benzyl group and at the 6-position with a (5-methoxy-1H-benzotriazol-2-yl)amino group.</p>	495,20
363	 <p>Chemical structure of compound 363: A central pyrimidin-2(1H)-one ring is substituted at the 4-position with a (2-((2-aminopropyl)amino)ethyl)benzyl group and at the 6-position with a (1H-benzotriazol-2-yl)amino group.</p>	466,10

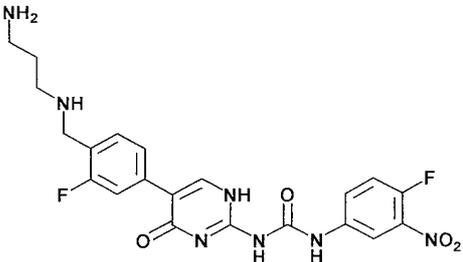
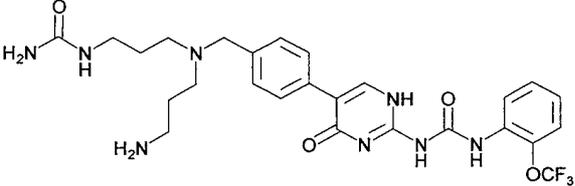
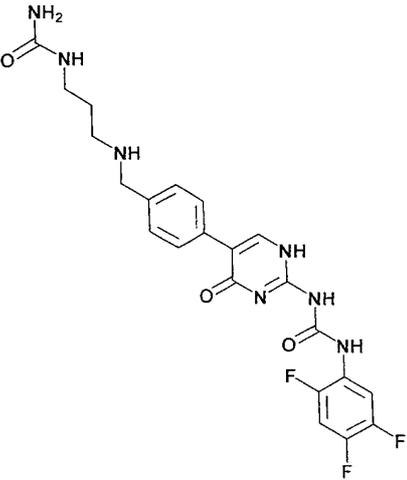
364		539,00
365		590,00
366		560,00
368		427,10

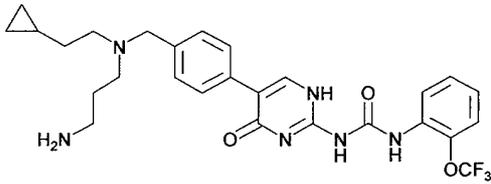
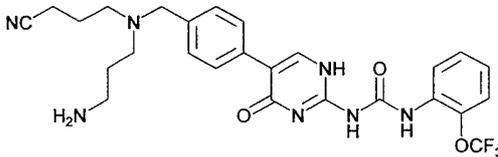
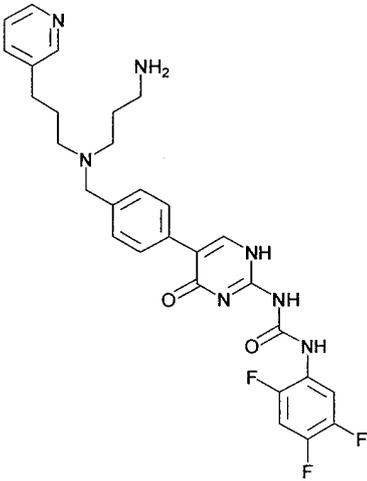
369	 <chem>NCCCN1CCN(CC1)CCNC(=O)C=CNC(=O)Nc1ccc(OC(F)(F)F)cc1</chem>	484,10
370	 <chem>NCCCN1CCN(CC1)CNC(=O)C=CNC(=O)Nc1cc(F)ccc1-c1cc(OC)c(O)c1</chem>	525,30
372	 <chem>NCCCN1CCN(CC1)CNC(=O)C=CNC(=O)Nc1ccc(cc1)CCCN2C=CN=CN2</chem>	596,00
373	 <chem>NCCCN1CCN(CC1)CNC(=O)C=CNC(=O)Nc1ccc(cc1)CCCN2C=CN=CN2</chem>	509,00

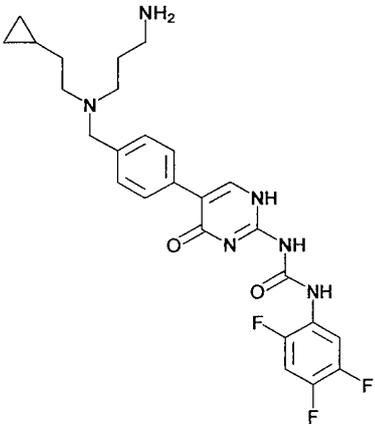
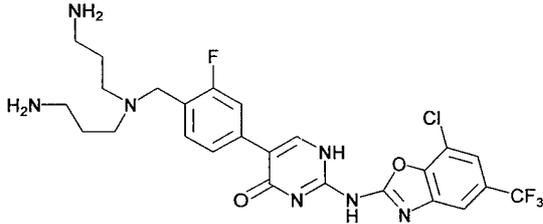
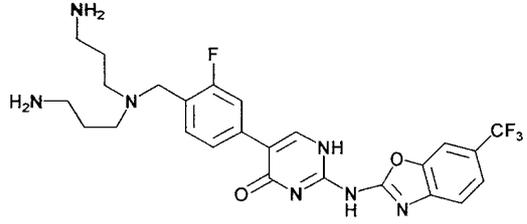
374	 <chem>NC(=O)NCCCNCc1ccc(cc1)c2nc(=O)[nH]c2Nc3cc(C(F)(F)F)ccc3</chem>	520,00
376	 <chem>NC(=O)NCCCNCc1ccc(C(F)(F)F)cc1c2nc(=O)[nH]c2Nc3cc(C(F)(F)F)ccc3</chem>	486,10
381	 <chem>NC(=O)NCCC1CCN1Cc2ccc(cc2)c3nc(=O)[nH]c3Nc4cc(C(F)(F)F)ccc4</chem>	427,10
382	 <chem>NC(=O)NCCCNCc1ccc(C(F)(F)F)cc1c2nc(=O)[nH]c2Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>	486,10

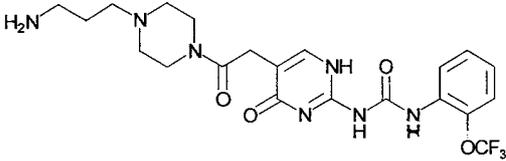
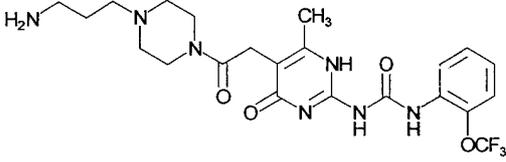
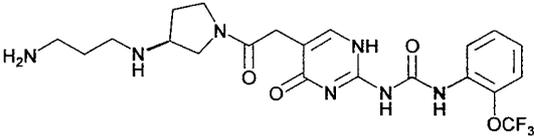
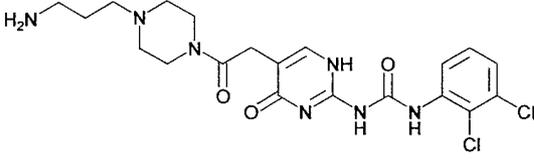
383		482,20
384		484,10
385		468,10

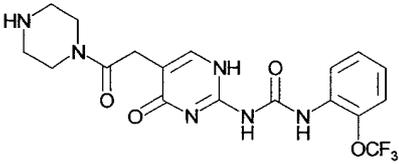
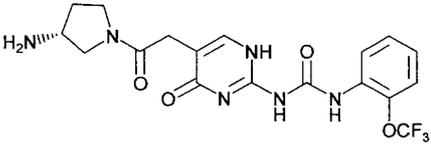
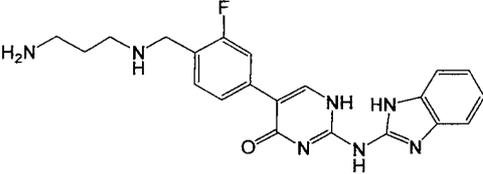
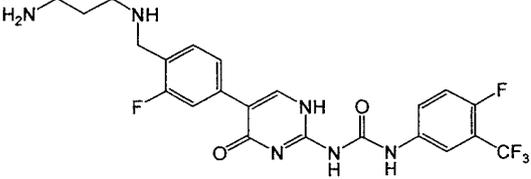
386	 <chem>NCCCNc1ccc(cc1F)c2nc(=O)[nH]c2Nc3ccc(C#N)cc3</chem>	436,00
387	 <chem>NCCCNc1ccc(cc1F)c2nc(=O)[nH]c2Nc3cc(Cl)cc(Cl)c3</chem>	480,00
388	 <chem>NCCCNc1ccc(cc1F)c2nc(=O)[nH]c2Nc3c(Cl)c(Cl)c(Cl)c3</chem>	514,50

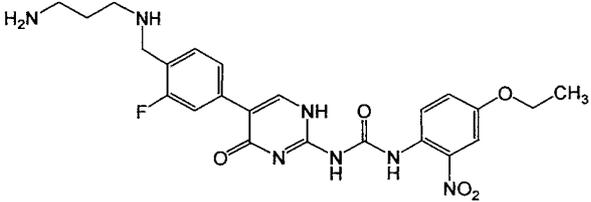
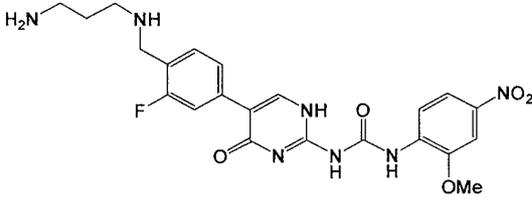
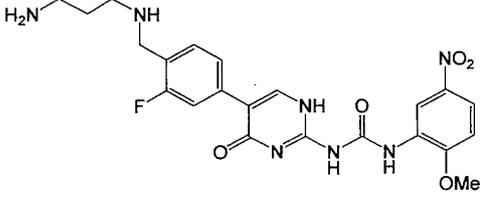
389	 <chem>NCCCNc1ccc(cc1)c2c[nH]c(=O)n2NC(=O)Nc3cc(F)cc([N+](=O)[O-])c3</chem>	474,00
394	 <chem>NCCCN(CCCN)Cc1ccc(cc1)c2c[nH]c(=O)n2NC(=O)Nc3ccc(OC(F)(F)F)cc3</chem>	577,00
395	 <chem>NCCCNc1ccc(cc1)c2c[nH]c(=O)n2NC(=O)Nc3cc(F)c(F)c(F)c3</chem>	490,00

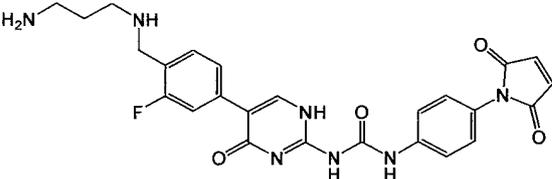
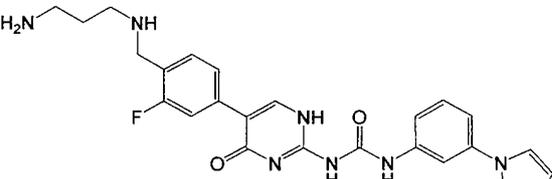
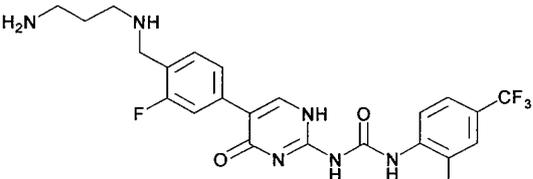
397		545,00
398		544,00
399		566,00

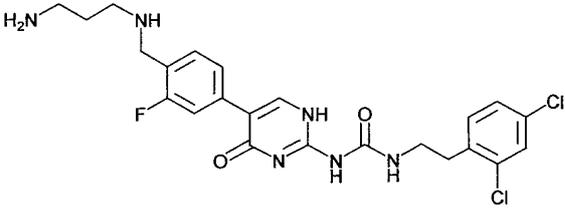
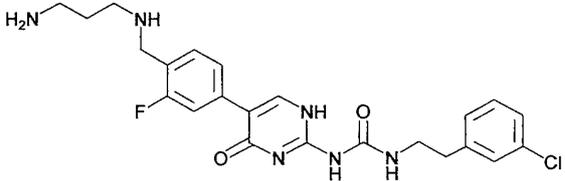
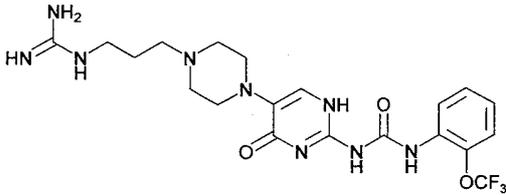
401		515,00
403		568,10
404		534,10

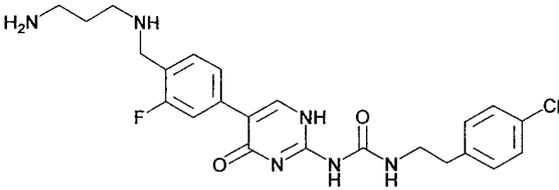
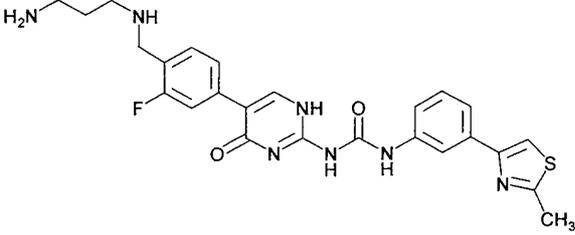
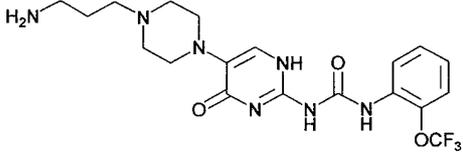
405		498,20
406		512,10
407		498,10
408		482,00

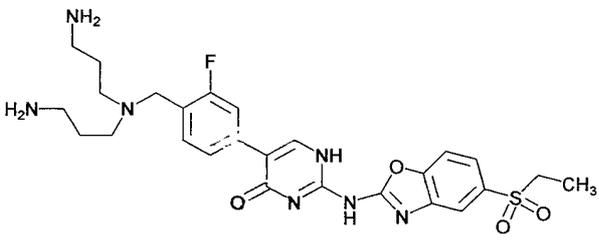
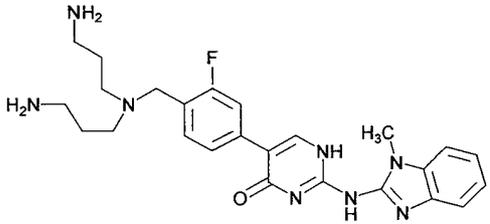
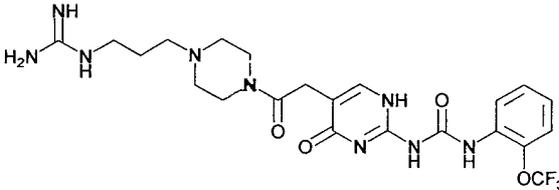
409		441,00
410		441,00
412		408,10
413		497,00

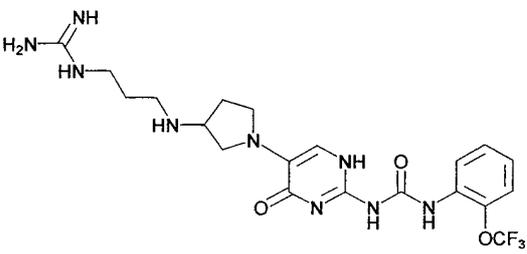
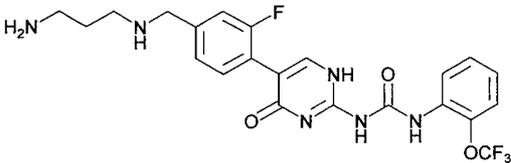
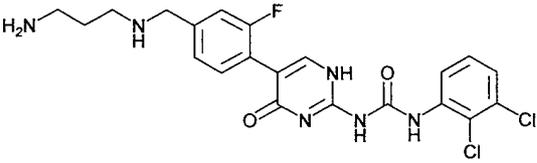
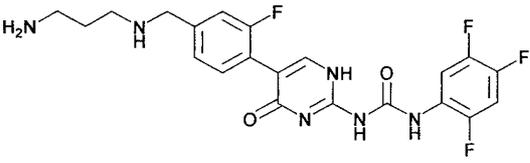
414	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=CN(C(=O)N2)C(=O)Nc3ccc(OCC)cc3[N+](=O)[O-]</chem>	500,00
415	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=CN(C(=O)N2)C(=O)Nc3cc(OC)c([N+](=O)[O-])cc3</chem>	486,00
416	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=CN(C(=O)N2)C(=O)Nc3cc(OC)c([N+](=O)[O-])cc3</chem>	486,00

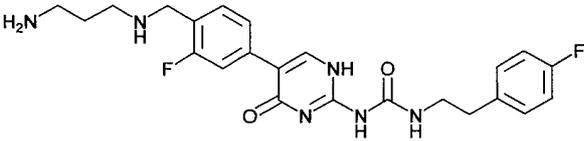
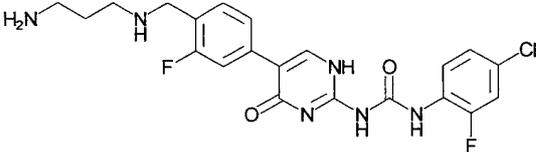
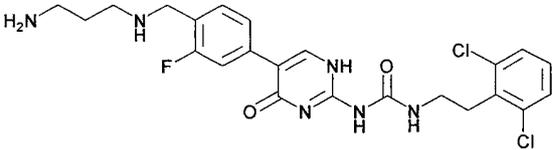
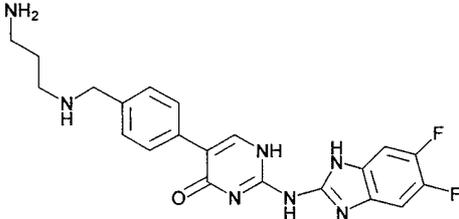
417	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=CN(C(=O)N2)NC(=O)Nc3ccc(N4C(=O)C=CO4)cc3</chem>	506,00
418	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=CN(C(=O)N2)NC(=O)Nc3ccc(N4C=CC=C5C=CC=CN45)cc3</chem>	476,00
419	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=CN(C(=O)N2)NC(=O)Nc3ccc(Cl)c(C(F)(F)F)c3</chem>	513,00

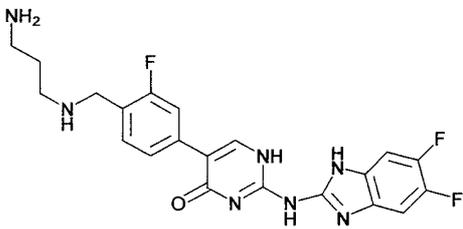
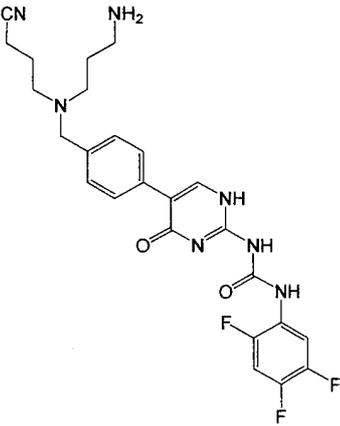
420	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=CN(C(=O)N)C(=O)N2NC(=O)NCCc3ccc(Cl)c(Cl)c3</chem>	507,00
421	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=CN(C(=O)N)C(=O)N2NC(=O)NCCc3ccc(Cl)cc3</chem>	473,00
422	 <chem>NC(=O)NCCN1CCN(C1)C2=CN(C(=O)N)C(=O)N2NC(=O)NCCc3ccc(OC(F)(F)F)cc3</chem>	498,10

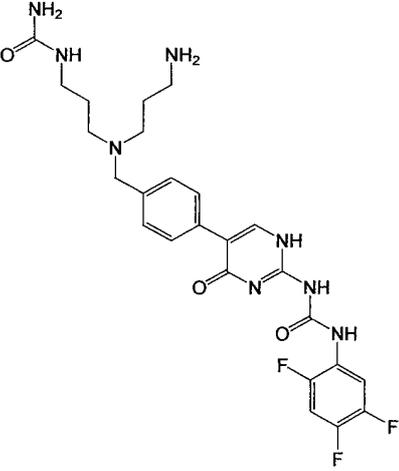
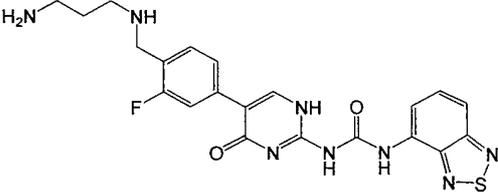
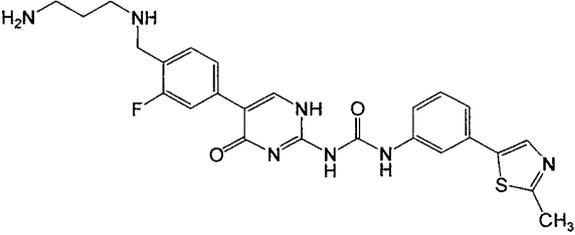
423	 <chem>NCCCNCCNC1=CC=C(C=C1)C2=NC(=O)NC(=N2)NC(=O)NCC3=CC=C(Cl)C=C3</chem>	473,00
424	 <chem>NCCCNCCNC1=CC=C(C=C1)C2=NC(=O)NC(=N2)NC(=O)NCC3=CC=C(C=C3)C4=CN(C)S4</chem>	508,00
425	 <chem>NCCCN1CCN(C1)C2=NC(=O)NC(=N2)NC(=O)NCC3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F</chem>	456,00

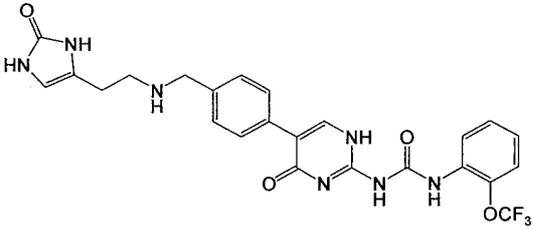
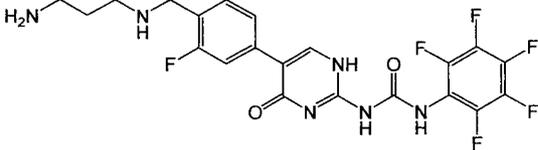
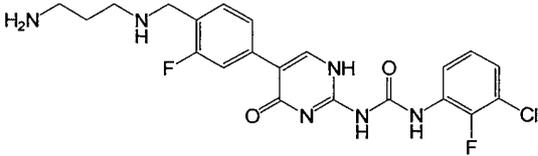
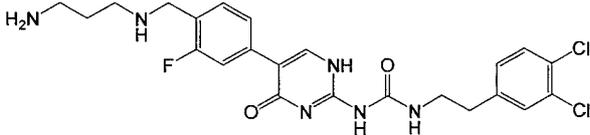
427	 <chem>NCCN1CCN(CC1)Cc2ccc(F)cc2C3=NC(=O)N=C(N3)N4C=CC(=C4)S(=O)(=O)CC</chem>	558,20
428	 <chem>NCCN1CCN(CC1)Cc2ccc(F)cc2C3=NC(=O)N=C(N3)N4C=CC=C4N5C=CC=CC5N</chem>	479,20
429	 <chem>NCC(=O)N1CCN(CC1)C(=O)C2=CC(=O)N=C(N2)N3C=CC(=C3)S(=O)(=O)CC</chem>	540,20

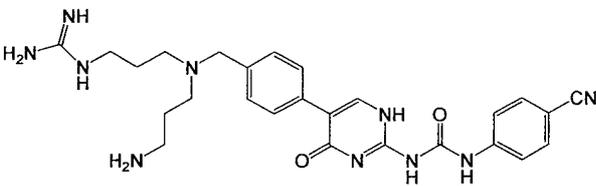
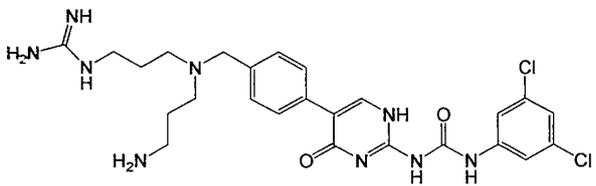
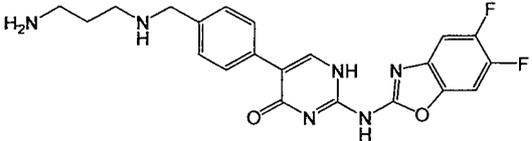
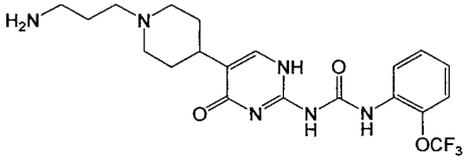
431		498,10
432		495,10
433		479,10
434		465,00

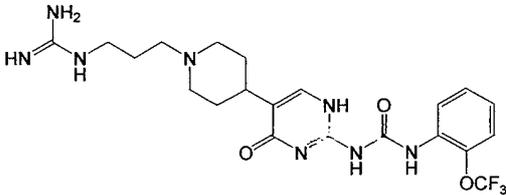
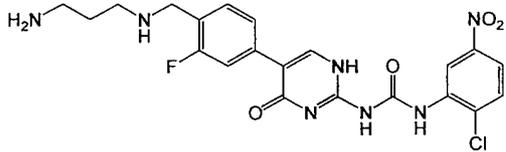
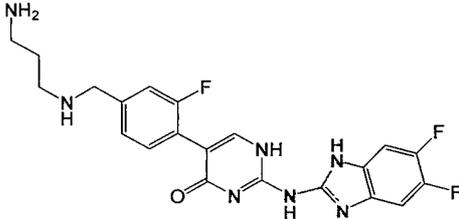
435	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=NC(=O)N=C(NC(=O)NCCc3ccc(F)cc3)N2</chem>	457,00
436	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=NC(=O)N=C(NC(=O)NCCc3cc(F)cc(Cl)c3)N2</chem>	463,00
437	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=NC(=O)N=C(NC(=O)NCCc3cc(Cl)c(Cl)cc3)N2</chem>	507,00
438	 <chem>NCCCNCCc1ccc(N)cc1C2=NC(=O)N=C(Nc3c[nH]c4cc(F)c(F)c4n3)N2</chem>	426,10

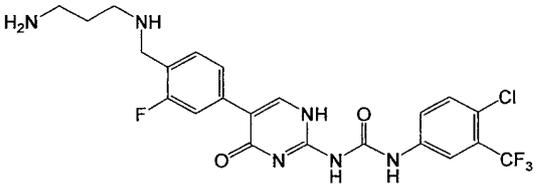
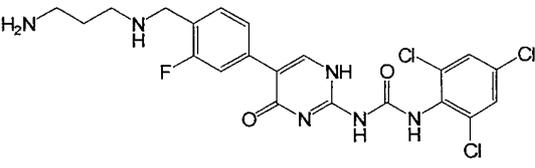
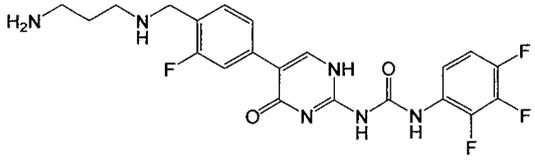
439		444,10
441		488,00
443		514,00

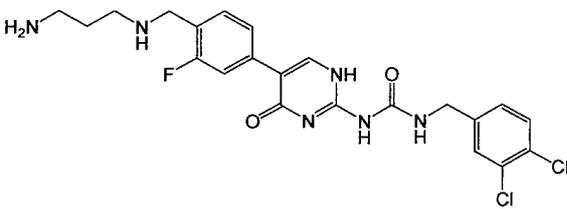
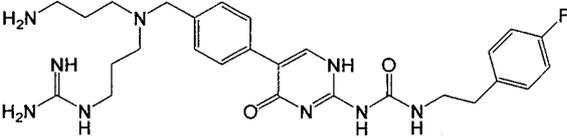
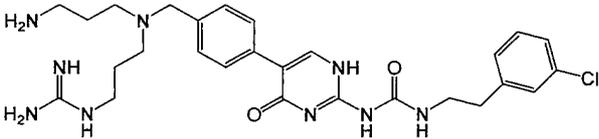
444		547,00
445		469,10
446		508,10

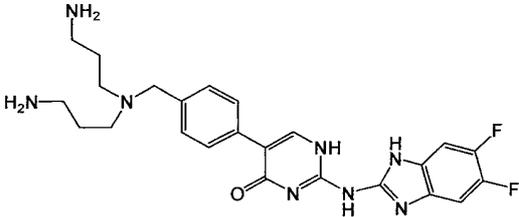
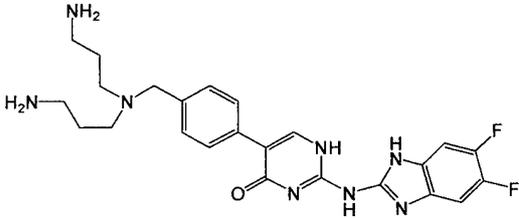
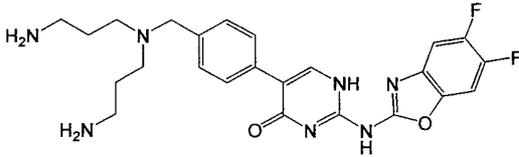
448		530,00
449		501,00
450		463,00
451		507,00

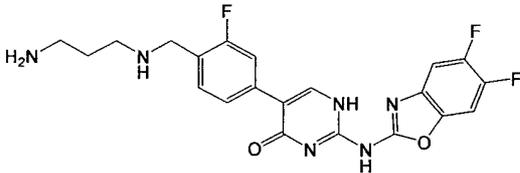
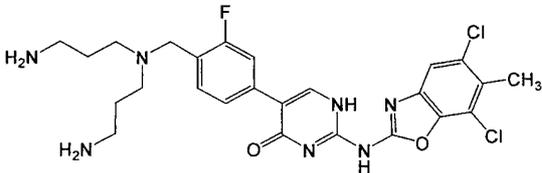
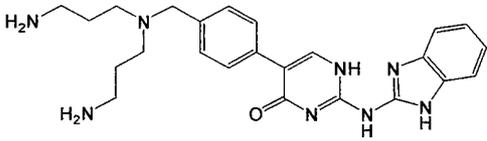
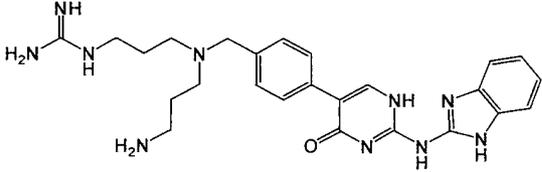
452		517,00
453		560,00
454		427,00
455		455,10

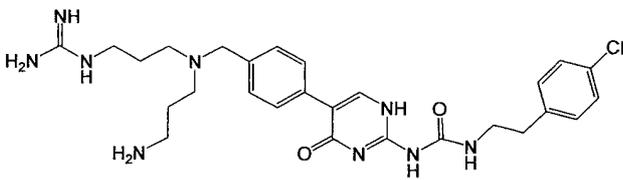
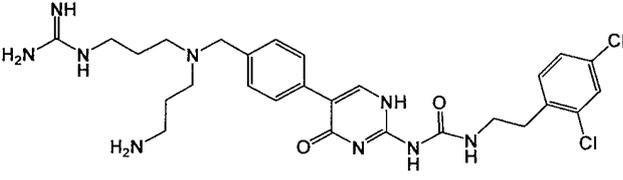
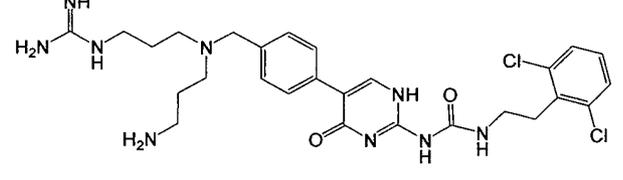
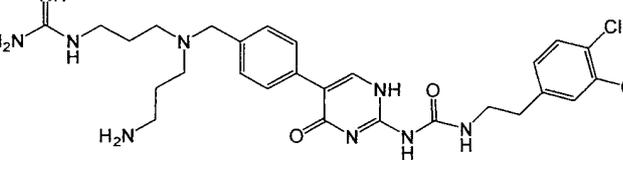
456	 <chem>NC(=N)NCCC1CCN(C1)C2=CN(C(=O)N2)NC(=O)Nc3ccccc3C(F)(F)F</chem>	497,20
457	 <chem>NCCCNCC1=CC=C(C=C1)C2=NC(=O)N(C2)NC(=O)Nc3cc(Cl)ccc3[N+](=O)[O-]</chem>	490,10
458	 <chem>NCCCNCC1=CC=C(C=C1)C2=NC(=O)N(C2)Nc3nc4cc(F)c(F)c4n3</chem>	444,00

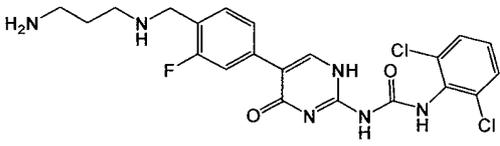
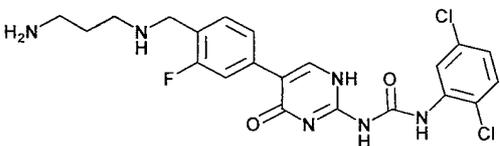
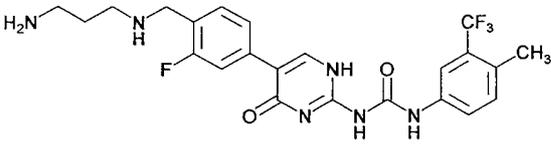
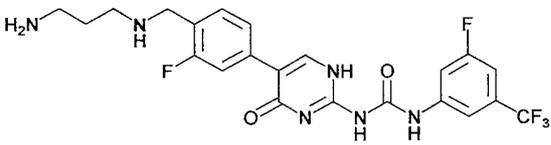
459	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=CN(C(=O)N2)NC(=O)Nc3ccc(Cl)c(C(F)(F)F)c3</chem>	513,00
461	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=CN(C(=O)N2)NC(=O)Nc3cc(Cl)c(Cl)c(Cl)c3</chem>	513,00
462	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=CN(C(=O)N2)NC(=O)Nc3cc(F)c(F)c(F)c3</chem>	465,00
463	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=CN(C(=O)N2)NC(=O)Nc3cc(Cl)cc(Cl)c3</chem>	493,00

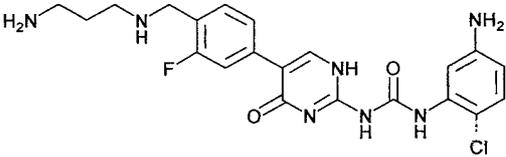
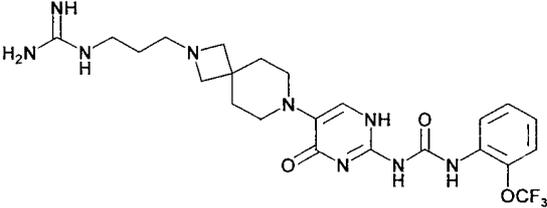
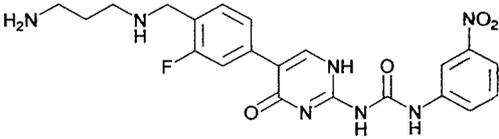
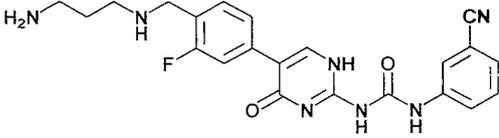
464		493,00
465		538,00
466		554,00
467		445,10

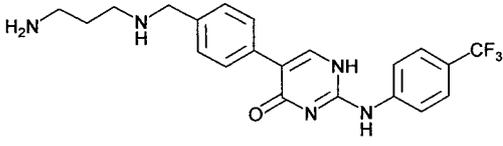
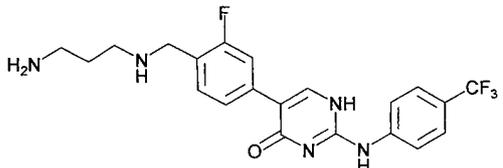
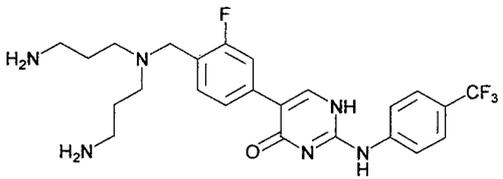
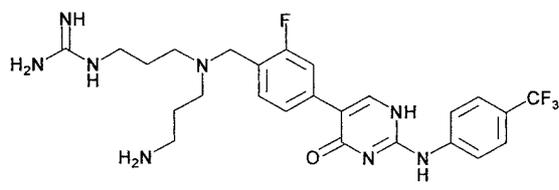
468	 <chem>NCCNCCN(CCN)Cc1ccc(cc1)c2nc(=O)c3c[nH]c3n2Nc4nc5cc(F)c(F)c5n4</chem>	483,20
469	 <chem>NCCNCCN(CCN)Cc1ccc(cc1)c2nc(=O)c3c[nH]c3n2Nc4nc5cc(F)c(F)c5n4</chem>	483,20
470	 <chem>NCCNCCN(CCN)Cc1ccc(cc1)c2nc(=O)c3c[nH]c3n2Nc4nc5cc(F)c(F)c5n4</chem>	484,10

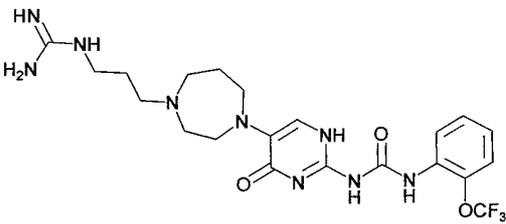
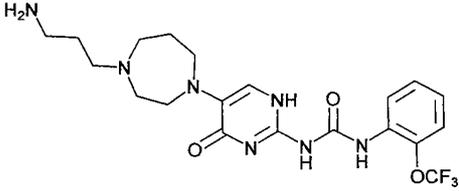
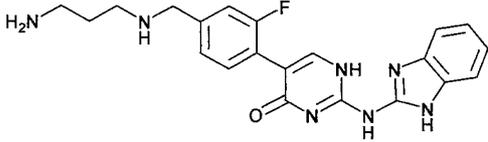
471		445,00
472		548,10
473		447,20
474		489,30

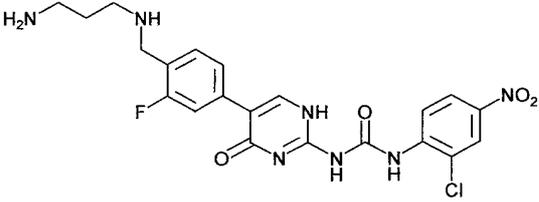
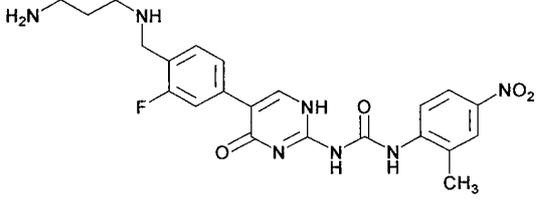
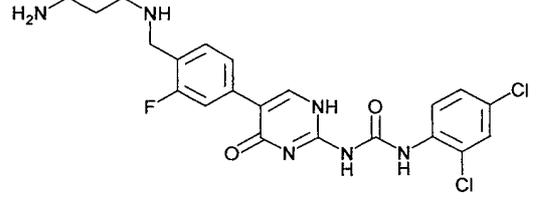
475		544,00
476		588,00
477		588,00
478		588,00

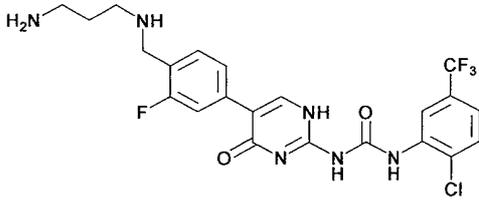
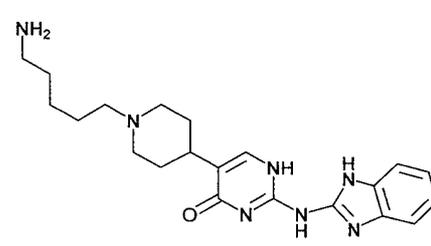
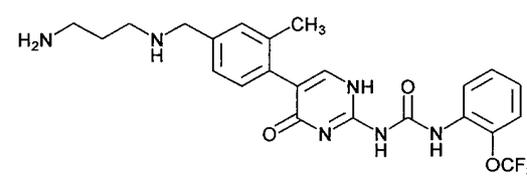
479	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=NC(=O)N(CNC3=CC=C(Cl)C(Cl)=C3)C2=O</chem>	479,00
480	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=NC(=O)N(CNC3=CC(=C(C=C3)Cl)Cl)C2=O</chem>	479,00
481	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=NC(=O)N(CNC3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)C2=O</chem>	493,10
482	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=NC(=O)N(CNC3=CC=C(C=C3)F)C2=O</chem>	497,00

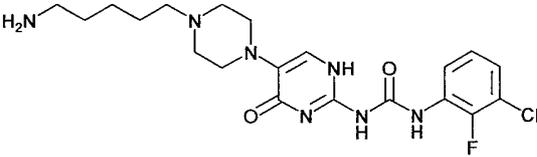
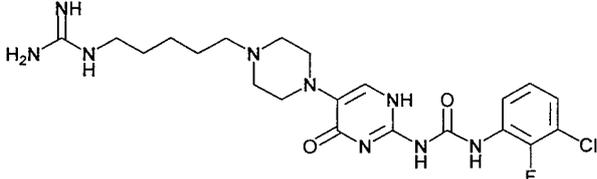
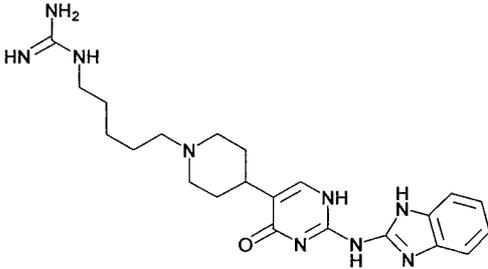
483	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=CN(C(=O)N2)NC(=O)Nc3cc(N)c(Cl)cc3</chem>	459,90
484	 <chem>NCCCNCCN1CC2CCN1CC2C3=CN(C(=O)N3)NC(=O)Nc4ccc(OC(F)(F)F)cc4</chem>	538,20
485	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=CN(C(=O)N2)NC(=O)Nc3cccc([N+](=O)[O-])c3</chem>	456,00
486	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=CN(C(=O)N2)NC(=O)Nc3ccc(C#N)cc3</chem>	436,20

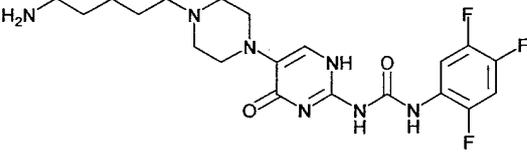
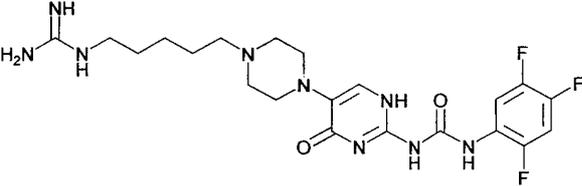
487	 <chem>NCCCNCCc1ccc(cc1)c2c[nH]c(=O)n2Nc3ccc(cc3)C(F)(F)F</chem>	418,10
488	 <chem>NCCCNCCc1ccc(cc1F)c2c[nH]c(=O)n2Nc3ccc(cc3)C(F)(F)F</chem>	436,00
489	 <chem>NCCCN(CCCN)CCc1ccc(cc1F)c2c[nH]c(=O)n2Nc3ccc(cc3)C(F)(F)F</chem>	493,10
490	 <chem>NCCCN(CCCN)CCc1ccc(cc1F)c2c[nH]c(=O)n2NC(=N)N</chem>	535,20

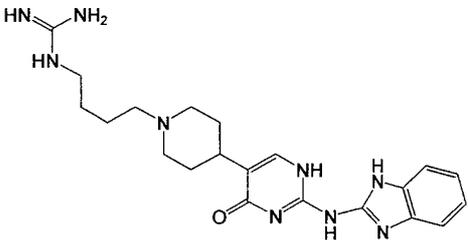
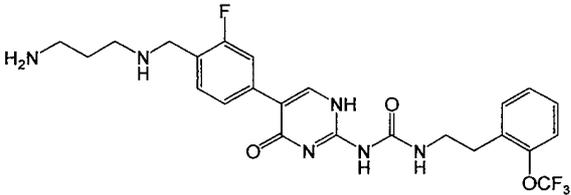
491	 <chem>NC(=O)c1nc2c(nc(=O)n2)nc1N3CCN(CCCN)CC3c4ccc(OC(F)(F)F)cc4</chem>	512,10
492	 <chem>NC(=O)c1nc2c(nc(=O)n2)nc1N3CCN(CCCN)CC3c4ccc(OC(F)(F)F)cc4</chem>	470,10
493	 <chem>NC(=O)c1nc2c(nc(=O)n2)nc1N3CCN(CCCN)CC3c4ccc(OC(F)(F)F)cc4</chem>	408,00

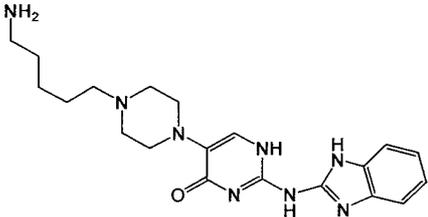
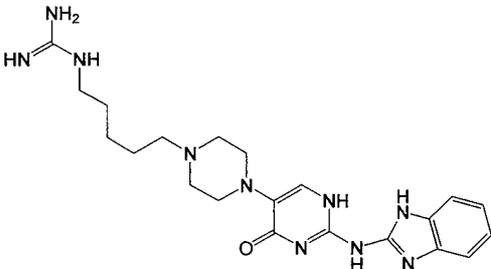
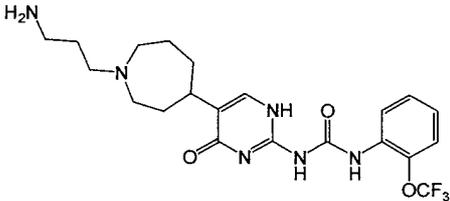
494	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=NC(=O)N(C(=O)Nc3ccc(Cl)cc3[N+](=O)[O-])C2=O</chem>	490,00
495	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=NC(=O)N(C(=O)Nc3ccc(C)cc3[N+](=O)[O-])C2=O</chem>	470,00
496	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=NC(=O)N(C(=O)Nc3cc(Cl)cc(Cl)c3)C2=O</chem>	479,00

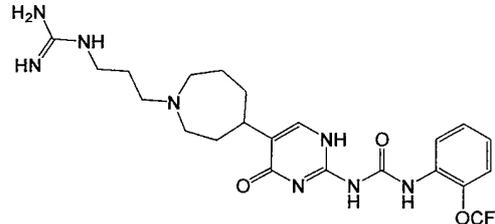
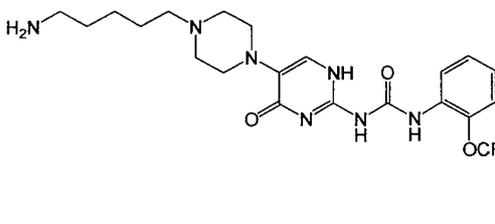
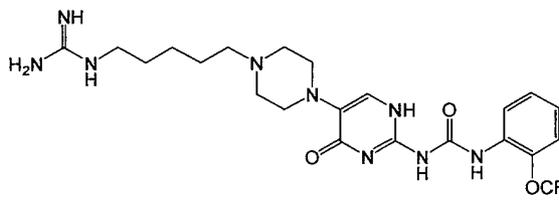
497	 <chem>NCCCNCC1=CC=C(C=C1)C2=NC(=O)N=C(N2)NC(=O)Nc3cc(Cl)cc(C(F)(F)F)c3</chem>	513,00
499	 <chem>NCCCNCC1CCN(CC1)C2=NC(=O)N=C(N2)Nc3c[nH]c4ccccc34</chem>	396,00
500	 <chem>NCCCNCC1=CC=C(C=C1)C2=NC(=O)N=C(N2)C(C)C3=CC=C(C=C3)NC(=O)Nc4cc(OC(F)(F)F)cc4</chem>	491,10

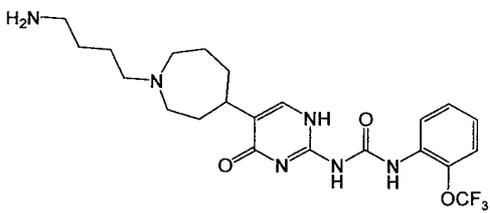
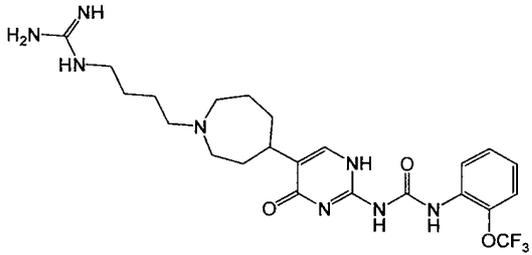
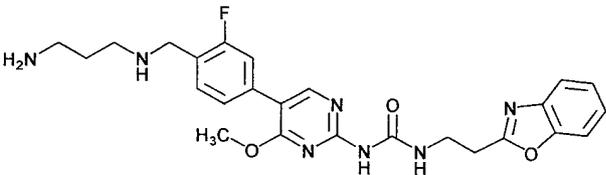
501	 <chem>NCCCCCN1CCN(CC1)c2c[nH]c(=O)n2NC(=O)Nc3cc(F)c(Cl)cc3</chem>	552,00
502	 <chem>N=C(N)NCCCCCN1CCN(CC1)c2c[nH]c(=O)n2NC(=O)Nc3cc(F)c(Cl)cc3</chem>	494,00
503	 <chem>N=C(N)NCCCCCN1CCN(CC1)c2c[nH]c(=O)n2Nc3c[nH]c4ccccc34</chem>	438,10

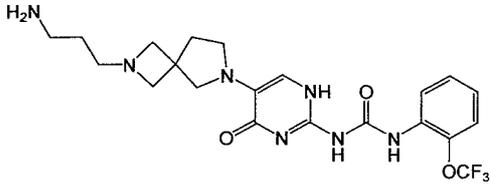
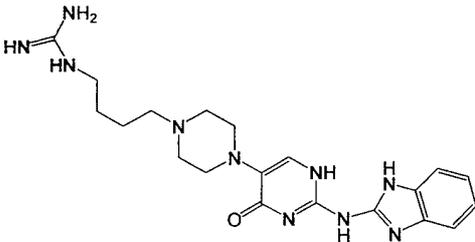
504	 <chem>NCCCCCN1CCN(CC1)c2c[nH]c3c(=O)[nH]c2c3NC(=O)Nc4cc(F)c(F)cc4</chem>	454,00
505	 <chem>N=C(N)NCCCCCN1CCN(CC1)c2c[nH]c3c(=O)[nH]c2c3NC(=O)Nc4cc(F)c(F)cc4</chem>	496,00
509	 <chem>NCCCN1CCN(CC1)c2c[nH]c3c(=O)[nH]c2c3Nc4nc5ccccc5n4</chem>	381,90

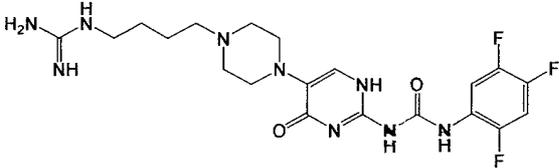
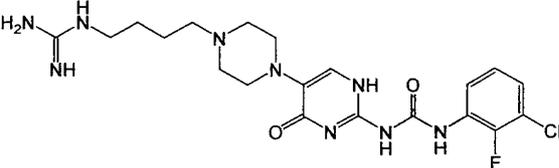
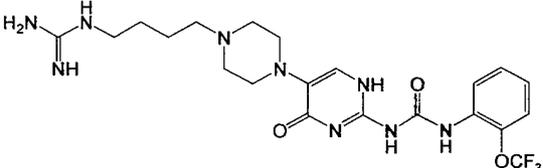
510	 <p>Chemical structure of compound 510: A pyrimidin-2(1H)-one ring substituted at the 4-position with a piperidine ring, at the 5-position with a hydrazinyl group (-NH-NH₂), and at the 6-position with a benzimidazol-2-yl group. The piperidine ring is further substituted with a propyl chain ending in a primary amine group (-NH₂).</p>	423,80
512	 <p>Chemical structure of compound 512: A pyrimidin-2(1H)-one ring substituted at the 4-position with a 4-(3-aminopropyl)phenyl group, at the 5-position with a hydrazinyl group (-NH-NH₂), and at the 6-position with a benzimidazol-2-yl group. The benzimidazole ring is further substituted with a propyl chain ending in a trifluoromethyl group (-OCF₃).</p>	523,10
513	 <p>Chemical structure of compound 513: A pyrimidin-2(1H)-one ring substituted at the 4-position with a 4-(3-(hydrazinyl)propyl)phenyl group, at the 5-position with a hydrazinyl group (-NH-NH₂), and at the 6-position with a benzimidazol-2-yl group. The benzimidazole ring is further substituted with a propyl chain ending in a trifluoromethyl group (-OCF₃).</p>	565,10

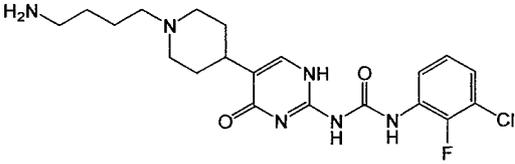
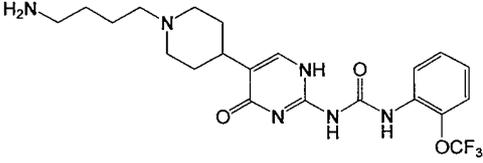
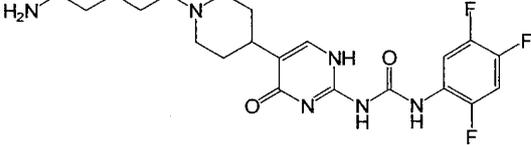
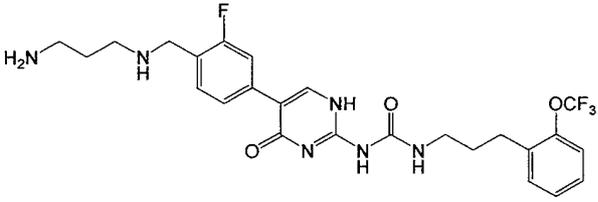
514	 <chem>NCCCCN1CCN(C1)c2nc3c(nc(=O)n2)c4ccccc4</chem>	397,10
515	 <chem>N=C(N)NCCCCN1CCN(C1)c2nc3c(nc(=O)n2)c4ccccc4</chem>	439,20
516	 <chem>NCCCN1CCN(C1)c2nc3c(nc(=O)n2)c4cc(OC(F)(F)F)ccc4</chem>	469,10

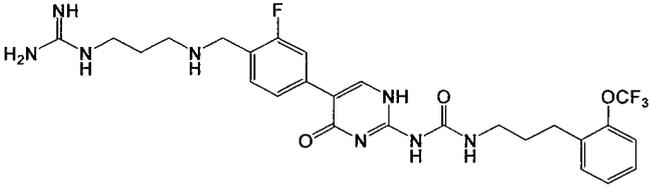
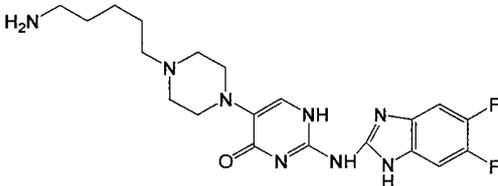
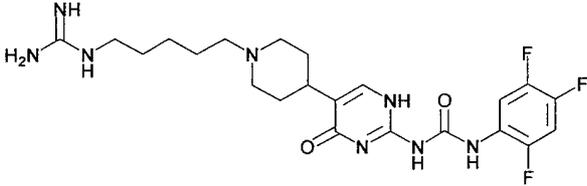
517	 <chem>NC(=N)NCCCCN1CCCCC1C2=NC(=O)NC(N)C2NC(=O)Nc3ccc(OC(F)(F)F)cc3</chem>	511,10
518	 <chem>NC(=N)NCCCCN1CCN(C1)C2=NC(=O)NC(N)C2NC(=O)Nc3ccc(OC(F)(F)F)cc3</chem>	484,00
519	 <chem>NC(=N)NCCCCN1CCN(C1)C2=NC(=O)NC(N)C2NC(=O)Nc3ccc(OC(F)(F)F)cc3</chem>	526,00

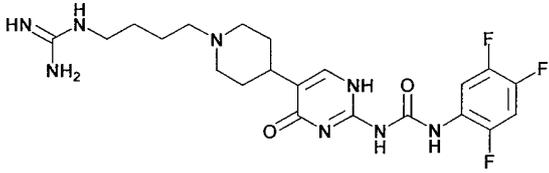
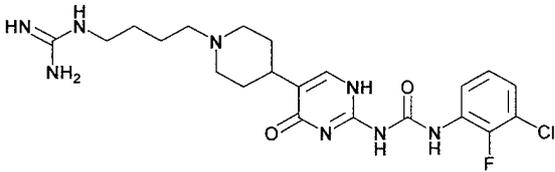
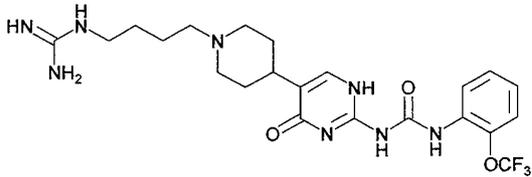
524	 <p>Chemical structure of compound 524: A 7-membered azepane ring is substituted with a propylamine group (-CH₂CH₂CH₂NH₂) and a 2-oxo-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-5-yl group. The imidazopyridine core is further substituted with a trifluoromethylamino group (-NH-CO-NH-C₆H₄-OCF₃) at the 4-position.</p>	483,10
525	 <p>Chemical structure of compound 525: A 7-membered azepane ring is substituted with a propylamine group (-CH₂CH₂CH₂NH₂) and a 2-oxo-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-5-yl group. The imidazopyridine core is further substituted with a trifluoromethylamino group (-NH-CO-NH-C₆H₄-OCF₃) at the 4-position. Additionally, the propylamine chain is substituted with a guanidino group (-NH-C(=NH)-NH₂) at the terminal end.</p>	525,10
526	 <p>Chemical structure of compound 526: A 2-methoxy-5-fluoro-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-4-yl group is substituted with a propylamine group (-CH₂CH₂CH₂NH₂) at the 5-position and a trifluoromethylamino group (-NH-CO-NH-C₆H₄-OCF₃) at the 2-position. The imidazopyridine core is further substituted with a trifluoromethylamino group (-NH-CO-NH-C₆H₄-OCF₃) at the 4-position.</p>	494,10

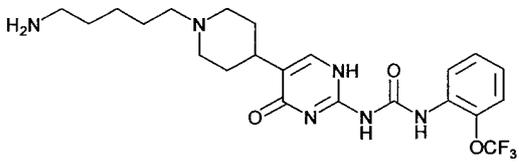
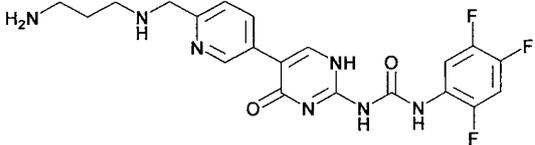
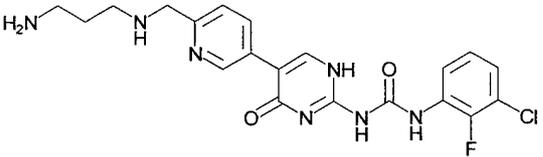
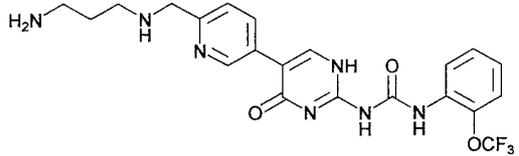
527	 <p>Chemical structure of compound 527: A bicyclic piperazine system (8-membered ring fused to a 5-membered ring) is connected via a propyl chain to a piperazine ring. This piperazine ring is further connected via a propyl chain to a pyrimidin-2(1H)-one ring. The pyrimidinone ring is substituted at the 4-position with a benzamide group (-NH-CO-NH-C6H4-OCF3).</p>	482,00
530	 <p>Chemical structure of compound 530: A piperazine ring is connected via a propyl chain to another piperazine ring. This second piperazine ring is connected via a propyl chain to a pyrimidin-2(1H)-one ring. The pyrimidinone ring is substituted at the 4-position with an indazole ring.</p>	382,80
531	 <p>Chemical structure of compound 531: A piperazine ring is connected via a propyl chain to another piperazine ring. This second piperazine ring is connected via a propyl chain to a pyrimidin-2(1H)-one ring. The pyrimidinone ring is substituted at the 4-position with an indazole ring. Additionally, the piperazine ring is substituted with a guanidino group (-NH-C(=NH)-NH2).</p>	425,20

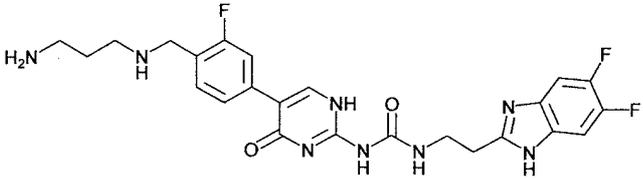
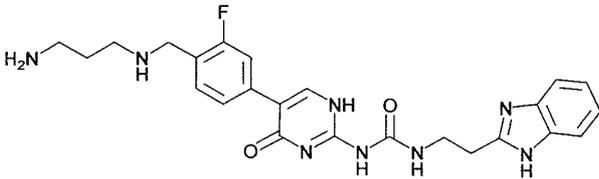
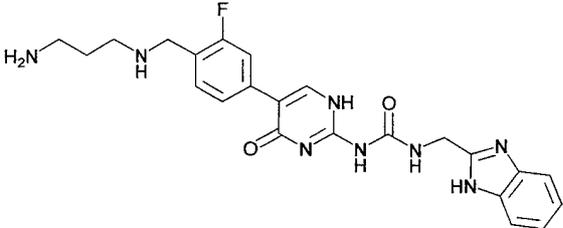
532		442,00
533		480,00
534		512,00
535		440,00

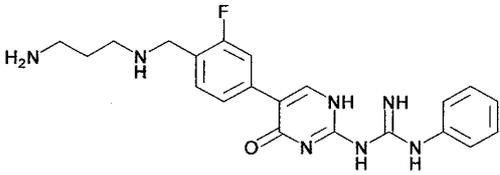
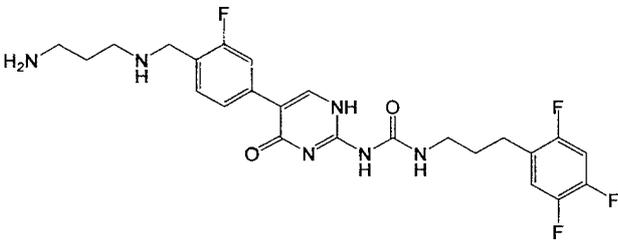
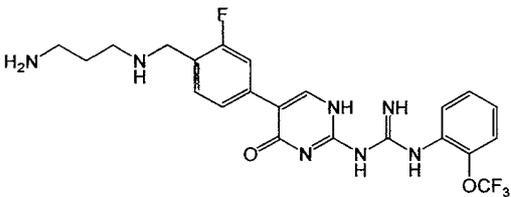
536		438,00
537		469,00
538		454,00
539		537,10

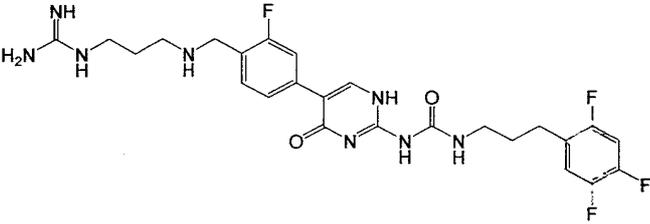
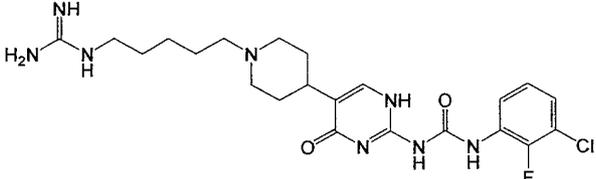
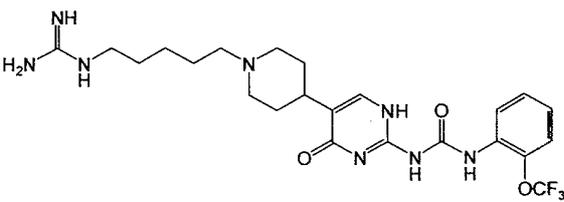
540	 <chem>NC(=O)NCCCNCc1ccc(F)cc1-c1c[nH]c(=O)n1NC(=O)NCCCc2ccc(OC(F)(F)F)cc2</chem>	579,10
541	 <chem>NCCCCCN1CCN(C1)c2c[nH]c(=O)n2Nc3c[nH]c4cc(F)cc(F)c43</chem>	433,10
545	 <chem>NC(=O)NCCCCCCN1CCN(C1)c2c[nH]c(=O)n2NC(=O)Nc3cc(F)c(F)cc3</chem>	495,00

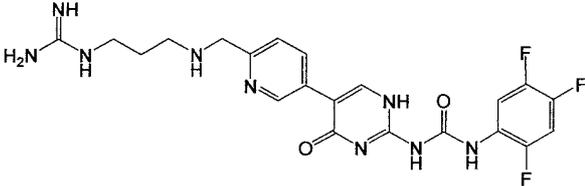
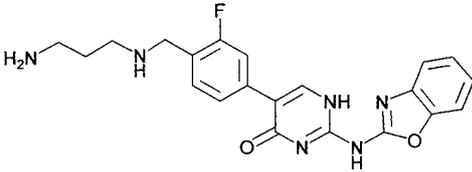
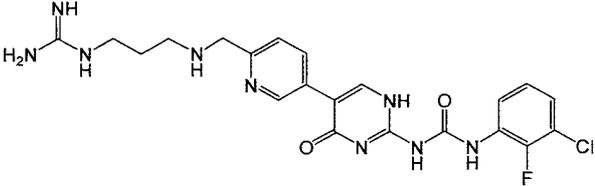
546		481,00
547		480,00
548		511,00
549		452,00

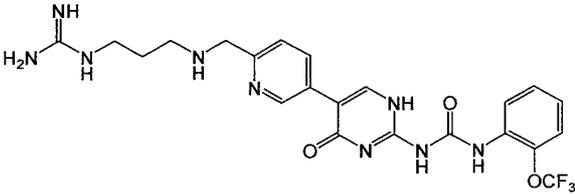
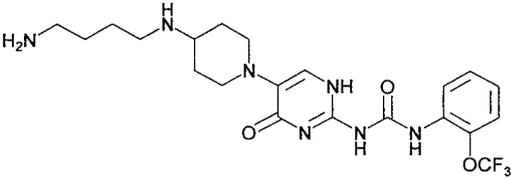
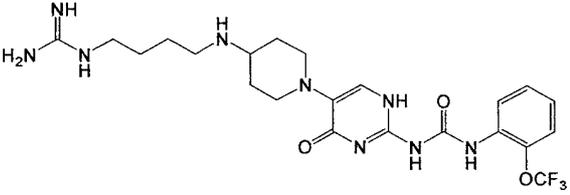
550	 <chem>NCCCCCN1CCN(C1)c2c[nH]c(=O)n2NC(=O)Nc3cccc(OC(F)(F)F)c3</chem>	483,00
551	 <chem>NCCCNCC1=CC=NC=C1c2c[nH]c(=O)n2NC(=O)Nc3c(F)c(F)c(F)c3</chem>	449,00
552	 <chem>NCCCNCC1=CC=NC=C1c2c[nH]c(=O)n2NC(=O)Nc3cc(F)c(Cl)cc3</chem>	447,00
553	 <chem>NCCCNCC1=CC=NC=C1c2c[nH]c(=O)n2NC(=O)Nc3cccc(OC(F)(F)F)c3</chem>	478,00

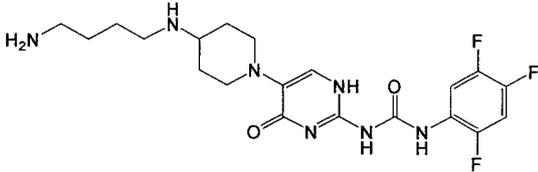
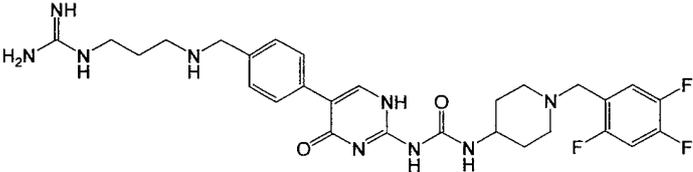
554	 <p>Chemical structure of compound 554: A central pyrimidin-2(1H)-one ring is substituted at the 4-position with a 4-fluorophenyl group and at the 6-position with a 2-((3-aminopropyl)amino)ethylamino group. The 2-position of the pyrimidinone ring is linked via an amide bond to the 2-position of an indazole ring, which is further substituted at the 5-position with a 2,6-difluorophenyl group.</p>	515,10
555	 <p>Chemical structure of compound 555: A central pyrimidin-2(1H)-one ring is substituted at the 4-position with a 4-fluorophenyl group and at the 6-position with a 2-((3-aminopropyl)amino)ethylamino group. The 2-position of the pyrimidinone ring is linked via an amide bond to the 2-position of an indazole ring, which is further substituted at the 5-position with a phenyl group.</p>	479,00
556	 <p>Chemical structure of compound 556: A central pyrimidin-2(1H)-one ring is substituted at the 4-position with a 4-fluorophenyl group and at the 6-position with a 2-((3-aminopropyl)amino)ethylamino group. The 2-position of the pyrimidinone ring is linked via an amide bond to the 2-position of an indazole ring, which is further substituted at the 5-position with an NH group.</p>	465,00

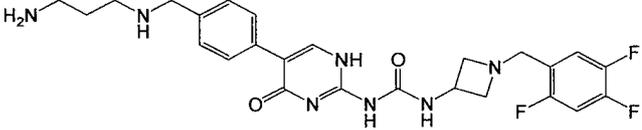
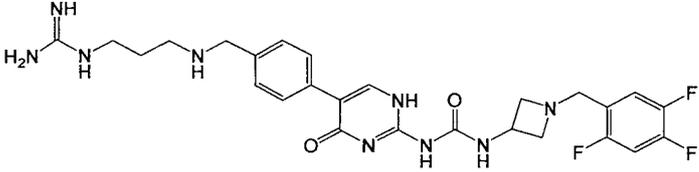
573	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)c1-c2nc(=O)[nH]c2N=C3NCC4=CC=CC=C43</chem>	410,00
574	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)c1-c2nc(=O)[nH]c2N=C3NCC(=O)N3CCc4cc(F)c(F)c(F)c4</chem>	507,10
577	 <chem>NCCCNCCc1ccc(F)c1-c2nc(=O)[nH]c2N=C3NCC4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F</chem>	494,10

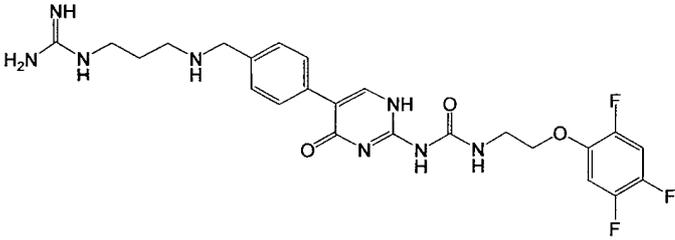
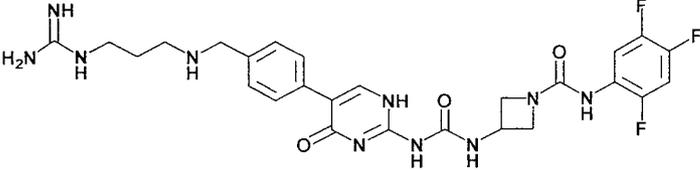
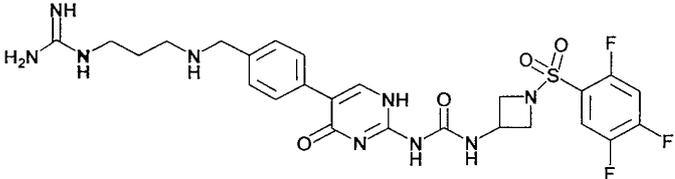
582		549,10
583		494,00
584		525,00

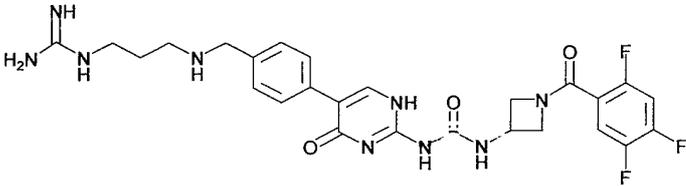
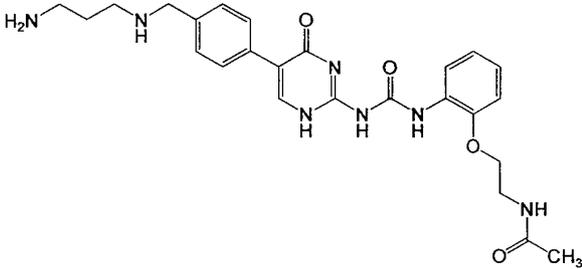
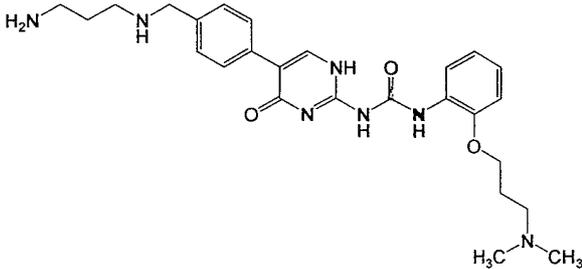
585		489,00
588		409,10
589		423,00
593		489,10

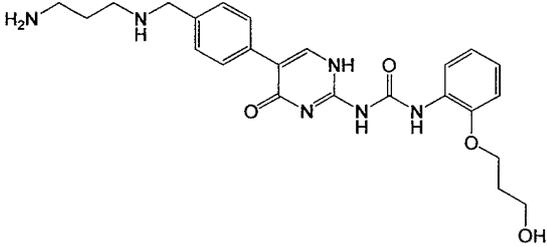
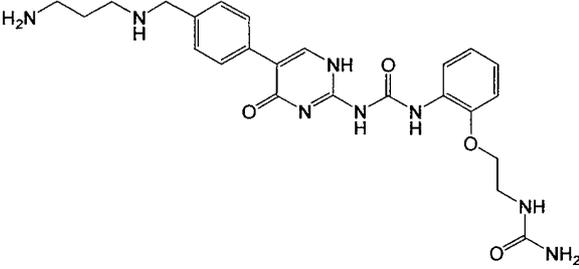
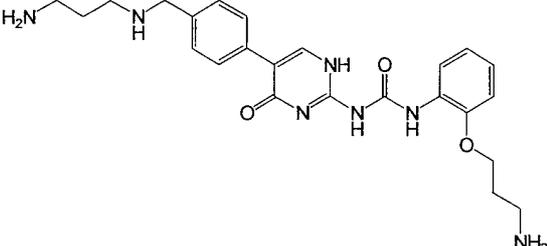
594	 <chem>N=C(N)NCCNCCNc1ccc(NC2=NC(=O)N(C2)NC(=O)Nc3ccc(OC(F)(F)F)cc3)cc1</chem>	520,10
599	 <chem>NCCCCNc1ccncc1NC2=NC(=O)N(C2)NC(=O)Nc3ccc(OC(F)(F)F)cc3</chem>	484,10
605	 <chem>N=C(N)NCCNCCNc1ccncc1NC2=NC(=O)N(C2)NC(=O)Nc3ccc(OC(F)(F)F)cc3</chem>	526,10

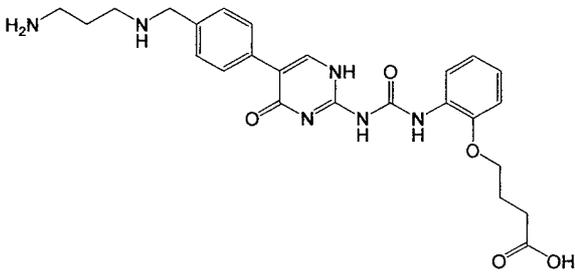
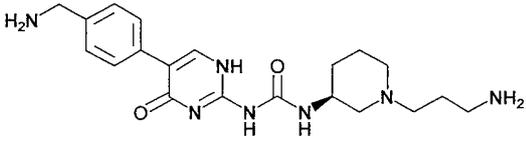
607	 <chem>NCCCNCCNCc1ccc(F)cc1C2=CN(C(=O)N2)NC3CCNC4=CC(F)=CC(F)=4</chem>	472,20
608	 <chem>NCCCNCCNCc1ccc(F)cc1C2=CN(C(=O)N2)NC3CCOC4=CC(F)=CC(F)=4</chem>	473,00
619	 <chem>NCCCCNc1ccn(C2CCNCC2)c3c(=O)[nH]c3NC4CCNC5=CC(F)=CC(F)=5</chem>	454,10
652	 <chem>NCCCNCCNCc1ccc(cc1C2=CN(C(=O)N2)NC3CCNC4=CC(F)=CC(F)=4)C5=CC=C(C=C5)NC6CCNC7=CC(F)=CC(F)=7</chem>	586,10

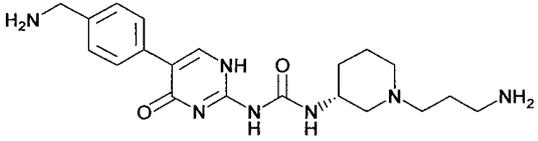
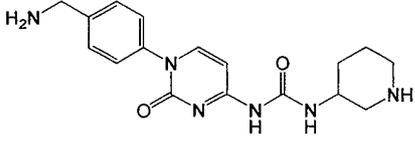
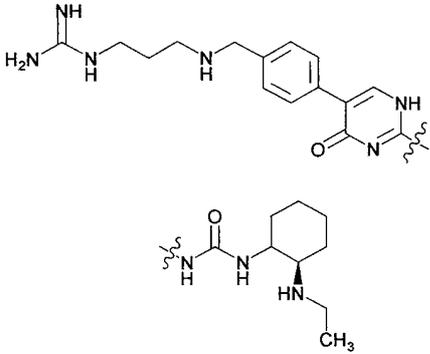
680		557,10
710		516,10
712		558,20
735		572,30

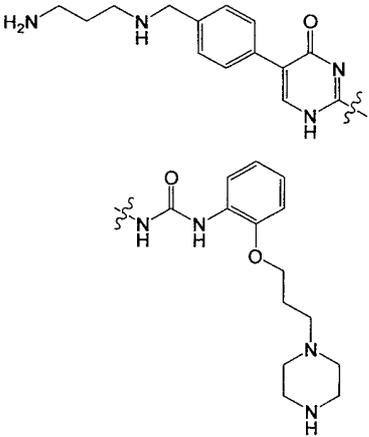
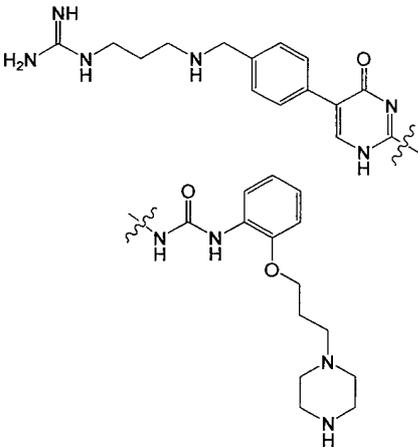
739		533,20
747		587,10
779		608,10

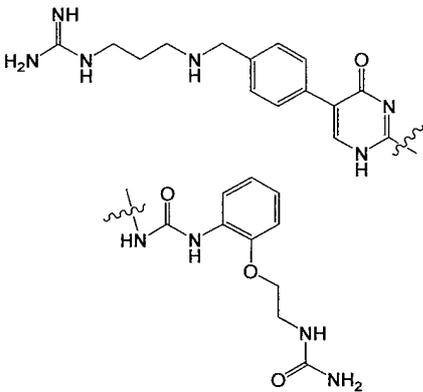
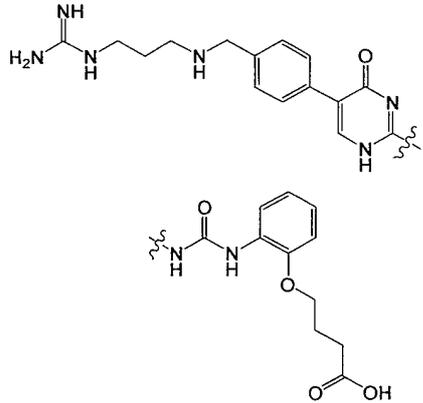
780	 <p>Chemical structure of compound 780: A pyrimidin-2(1H)-one ring substituted at the 4-position with a 3-(aminopropyl)benzyl group and at the 6-position with a carbonyl group linked to a 4,6-difluorophenyl ring. The pyrimidinone ring is also substituted at the 2-position with a carbonyl group linked to a 4-aminobutyl group.</p>	572,20
1283	 <p>Chemical structure of compound 1283: A pyrimidin-2(1H)-one ring substituted at the 4-position with a 3-(aminopropyl)benzyl group and at the 6-position with a carbonyl group linked to a 2-(acetamidoethoxy)phenyl group.</p>	494,00
1291	 <p>Chemical structure of compound 1291: A pyrimidin-2(1H)-one ring substituted at the 4-position with a 3-(aminopropyl)benzyl group and at the 6-position with a carbonyl group linked to a 2-(dimethylaminoethoxy)phenyl group.</p>	494,00

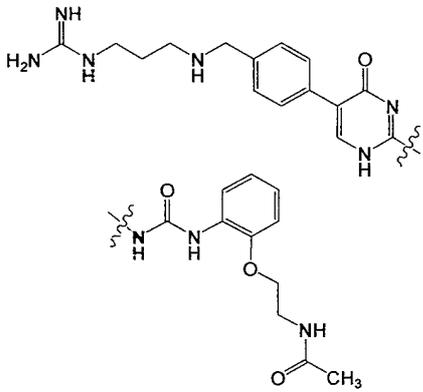
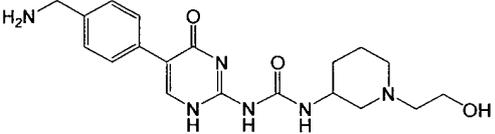
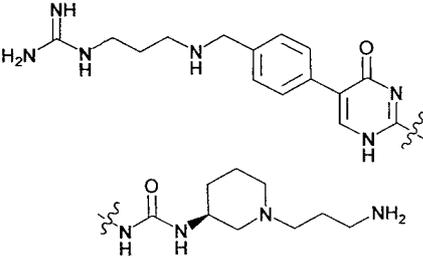
1294	 <chem>NCCCNCCc1ccc(cc1)c2nc(=O)[nH]c2NC(=O)Nc3cc(OCCO)ccc3</chem>	467,00
1295	 <chem>NCCCNCCc1ccc(cc1)c2nc(=O)[nH]c2NC(=O)Nc3cc(NCCN)ccc3</chem>	495,00
1296	 <chem>NCCCNCCc1ccc(cc1)c2nc(=O)[nH]c2NC(=O)Nc3cc(NCC)ccc3</chem>	466,00

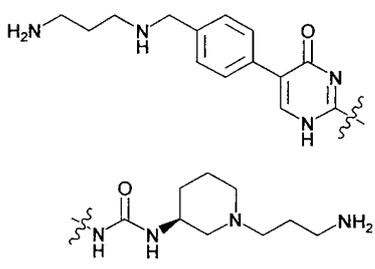
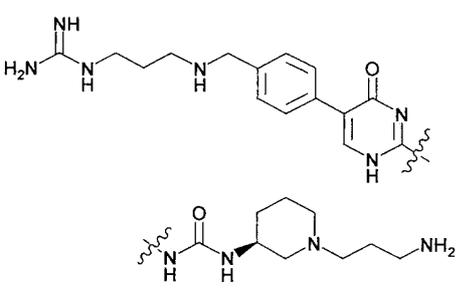
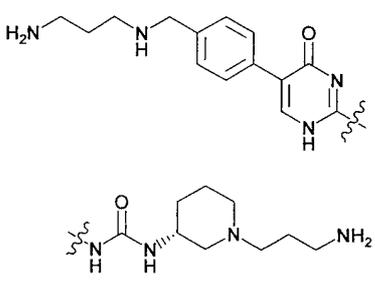
1297	 <p>Chemical structure of compound 1297: A pyrimidin-2(1H)-one core substituted at the 4-position with a 3-(3-aminopropylamino)phenyl group and at the 6-position with a 2-((3-oxo-3-phenylpropoxy)methyl)acetamide group.</p>	495,00
1302	 <p>Chemical structure of compound 1302: A pyrimidin-2(1H)-one core substituted at the 4-position with a 4-aminophenyl group and at the 6-position with a 2-((1-(2-methylamino)cyclohexyl)ethyl)acetamide group.</p>	385,10
1303	 <p>Chemical structure of compound 1303: A pyrimidin-2(1H)-one core substituted at the 4-position with a 4-aminophenyl group and at the 6-position with a 2-((1-(3-aminopropyl)piperidin-4-yl)ethyl)acetamide group.</p>	400,10

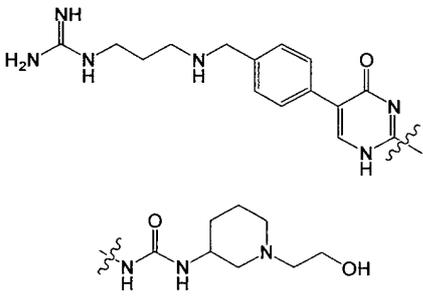
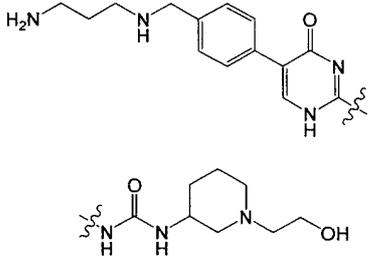
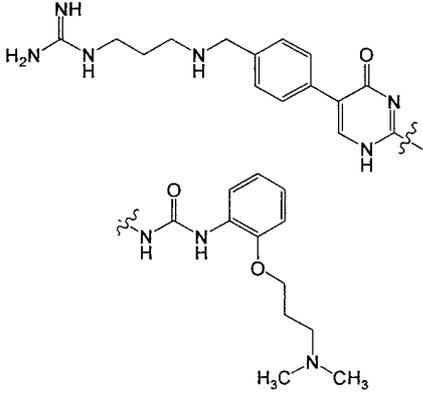
1304	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)C2=NC(=O)N=C(NC(=O)N[C@@H]3CCN(CC3)CCN)C2</chem>	400,10
1305	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)N=C(NC(=O)N[C@@H]3CCNCC3)N2</chem>	342,90
1308	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)C2=NC(=O)N=C(NC(=O)N[C@@H]3CCN(CC3)CCN)C2</chem> <chem>NCC1=CC=C(C=C1)C2=NC(=O)N=C(NC(=O)N[C@@H]3CCN(CC3)CCN)C2</chem>	484,80

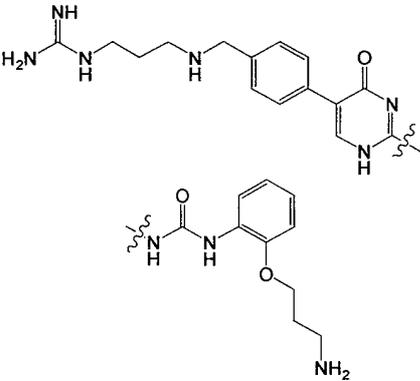
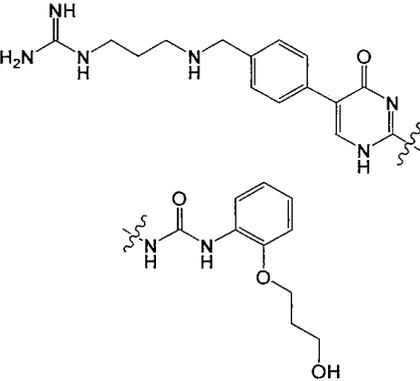
1311	 <p>Chemical structure 1311: A molecule consisting of a piperazine ring connected via a propyl chain to a benzamide group, which is further connected to a benzimidazole ring system. The benzimidazole has a wavy line at the 2-position and a wavy line at the 4-position. The benzamide group is attached to the benzimidazole at the 5-position.</p>	533,0 [M-H] ⁻
1312	 <p>Chemical structure 1312: A molecule consisting of a piperazine ring connected via a propyl chain to a benzamide group, which is further connected to a benzimidazole ring system. The benzimidazole has a wavy line at the 2-position and a wavy line at the 4-position. The benzamide group is attached to the benzimidazole at the 5-position. Additionally, there is a guanidino group attached to the propyl chain.</p>	577

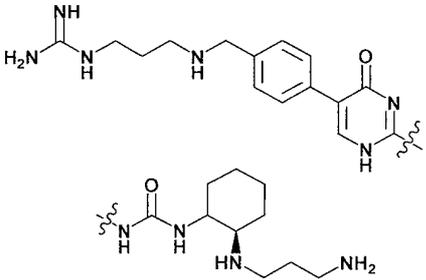
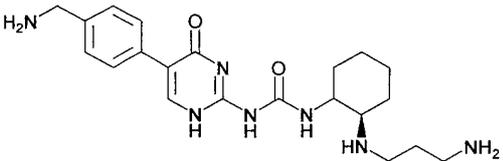
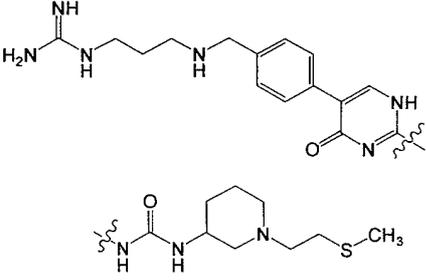
1313		537
1314		537

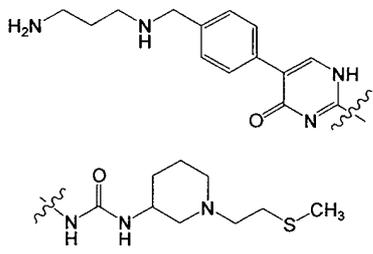
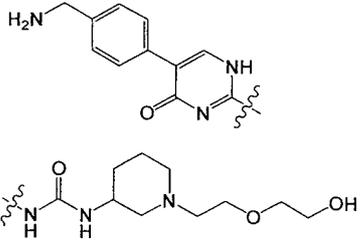
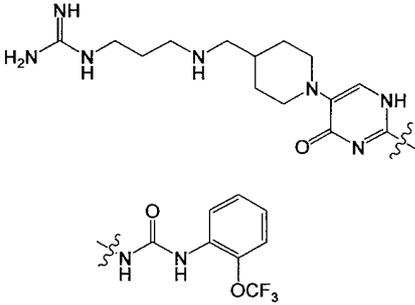
1315	 <p>Chemical structure 1315: A molecule consisting of two fragments. The upper fragment is a 4-((3-aminoguanidinopropyl)amino)benzimidazole derivative with a wavy line at the 2-position. The lower fragment is a benzimidazole derivative with a wavy line at the 2-position, a carbonyl group at the 4-position, and a 2-(acetamidoethoxy)phenyl group at the 5-position.</p>	536
1317	 <p>Chemical structure 1317: A benzimidazole derivative with a wavy line at the 2-position, a 4-aminophenyl group at the 4-position, and a 1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-ylamino group at the 5-position.</p>	386,9
1318	 <p>Chemical structure 1318: A molecule consisting of two fragments. The upper fragment is a 4-((3-aminoguanidinopropyl)amino)benzimidazole derivative with a wavy line at the 2-position. The lower fragment is a benzimidazole derivative with a wavy line at the 2-position, a carbonyl group at the 4-position, and a 1-(3-aminopropyl)piperidin-4-ylamino group at the 5-position.</p>	500,6

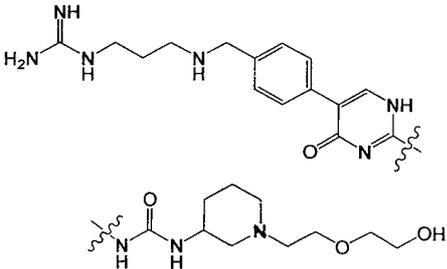
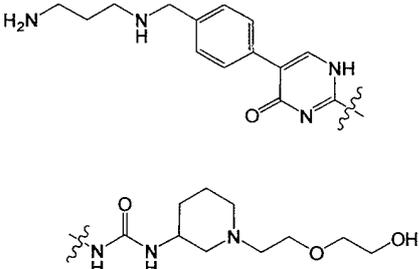
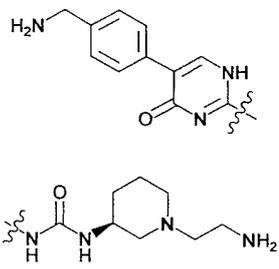
1319	 <p>Chemical structures for entry 1319. The top structure is a pyrimidin-2(1H)-one derivative with a 3-aminopropylamino group at the 4-position and a wavy line at the 5-position. The bottom structure is a piperidine ring with a 3-aminopropyl group on the nitrogen and a wavy line on the carbon at the 2-position.</p>	457,1
1320	 <p>Chemical structures for entry 1320. The top structure is a pyrimidin-2(1H)-one derivative with a 3-aminopropylideneamino group at the 4-position and a wavy line at the 5-position. The bottom structure is a piperidine ring with a 3-aminopropyl group on the nitrogen and a wavy line on the carbon at the 2-position.</p>	499,4
1321	 <p>Chemical structures for entry 1321. The top structure is a pyrimidin-2(1H)-one derivative with a 3-aminopropylamino group at the 4-position and a wavy line at the 5-position. The bottom structure is a piperidine ring with a 3-aminopropyl group on the nitrogen and a wavy line on the carbon at the 2-position.</p>	457,1

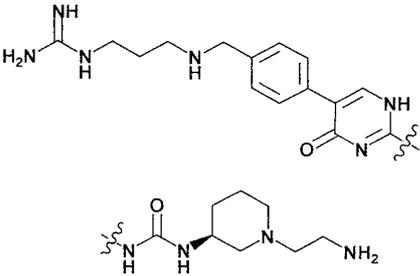
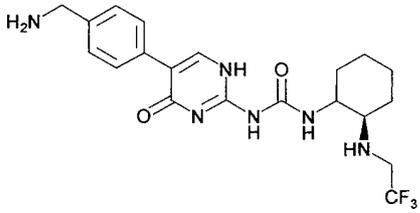
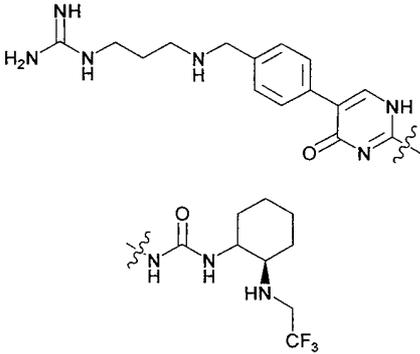
1322	 <p>Chemical structures for entry 1322. The top structure is a complex molecule featuring a guanidine group (H₂N-C(=NH)-NH-) connected via a propyl chain to a secondary amine, which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted at the para position with a pyrimidin-2(1H)-one ring system. The bottom structure shows a piperidine ring with a hydroxyethyl group on the nitrogen and a carbonyl group at the 2-position, which is linked to a secondary amine.</p>	486,8
1323	 <p>Chemical structures for entry 1323. The top structure is similar to the one in 1322, but the propyl chain is replaced by a butyl chain ending in a primary amine group (H₂N-). The bottom structure is identical to the one in 1322.</p>	444,5
1331	 <p>Chemical structures for entry 1331. The top structure is identical to the one in 1322. The bottom structure shows a piperidine ring with a hydroxyethyl group on the nitrogen and a carbonyl group at the 2-position, which is linked to a secondary amine. This secondary amine is further linked to a benzene ring, which is substituted at the para position with a propyl chain ending in a dimethylamino group (H₃C-N(CH₃)-).</p>	536

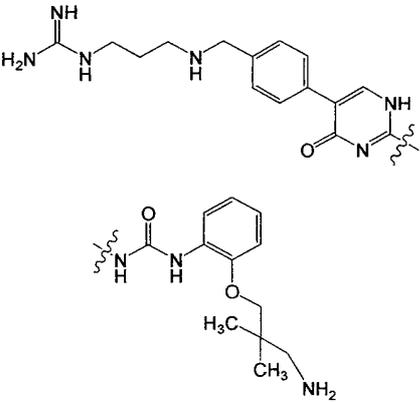
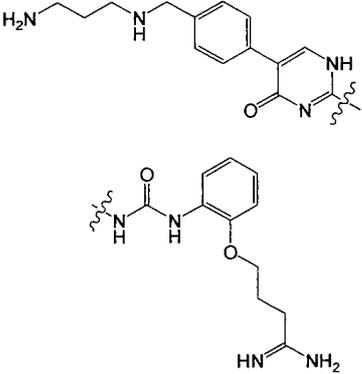
1332	 <p>Chemical structure 1332 consists of two fragments. The upper fragment is a 4-((3-aminocarbonylamino)propyl)benzimidazole-2(1H)-one derivative, where the benzimidazole ring is substituted at the 4-position with a propyl chain ending in a primary amide group (NH-C(=O)-NH₂). The lower fragment is a 2-((3-aminopropoxy)phenyl)acetamide derivative, where a benzene ring is substituted at the 2-position with a propyl chain ending in a primary amine group (NH₂), and at the 1-position with an acetamide group (NH-C(=O)-NH₂).</p>	508
1333	 <p>Chemical structure 1333 is identical to structure 1332, but the primary amine group (NH₂) at the end of the propyl chain in the lower fragment is replaced by a primary alcohol group (OH).</p>	509

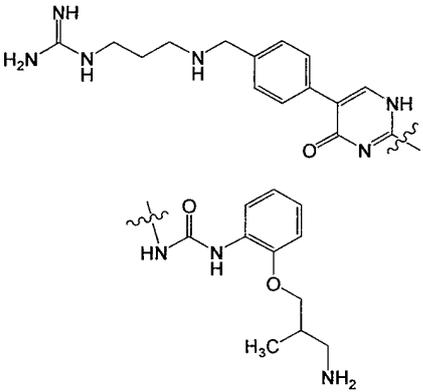
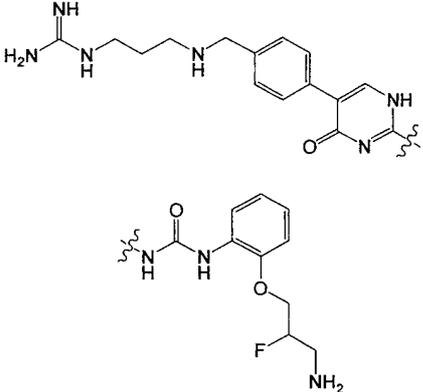
1337		512,8
1338		413,8
1339		516,3

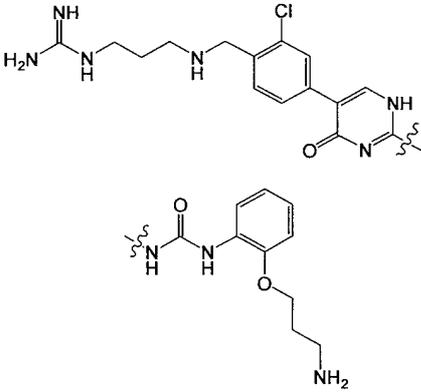
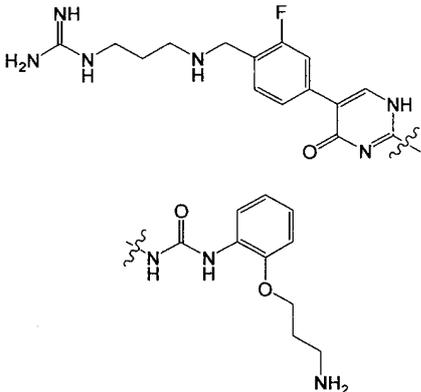
1340	 <p>Chemical structures for entry 1340. The top structure is a benzimidazole derivative with a 3-aminopropyl group attached to the 2-position and a wavy line at the 4-position. The bottom structure is a piperazine derivative with a wavy line at the 2-position and a 2-(methylsulfanyl)ethyl group at the 4-position.</p>	473,8
1341	 <p>Chemical structures for entry 1341. The top structure is a benzimidazole derivative with a 4-aminomethyl group attached to the 2-position and a wavy line at the 4-position. The bottom structure is a piperazine derivative with a wavy line at the 2-position and a 2-(2-hydroxyethyl)ethyl group at the 4-position.</p>	431,9
1345	 <p>Chemical structures for entry 1345. The top structure is a benzimidazole derivative with a 3-aminopropyl group attached to the 2-position and a wavy line at the 4-position. The bottom structure is a benzimidazole derivative with a 2-(trifluoromethyl)phenyl group attached to the 2-position and a wavy line at the 4-position.</p>	526,3

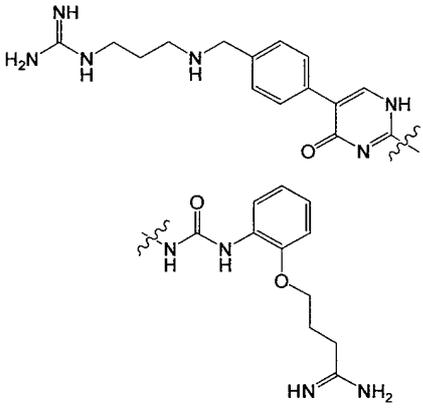
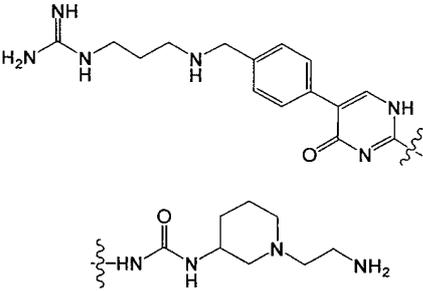
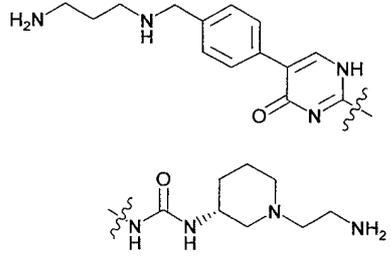
1353		529,7
1354		489,4
1355		386,1

1356		485,5
1357		439,0
1358		538,1

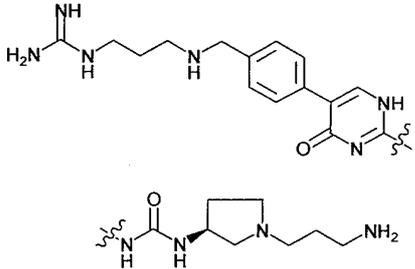
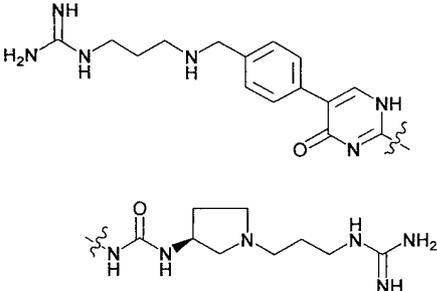
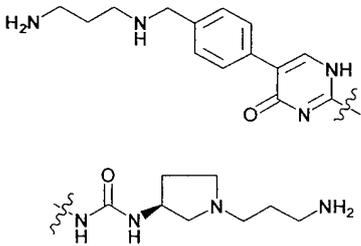
1362	 <p>Chemical structures for entry 1362:</p> <ul style="list-style-type: none">Top structure: A guanidine group ($\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{NH})=\text{NH}$) is connected via a propyl chain to a secondary amine, which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted at the para position with a pyrimidin-2(1H)-one ring system. A wavy line indicates a connection point on the pyrimidine ring.Bottom structure: A benzamide group ($\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$) is attached to a benzene ring. The benzene ring is substituted at the ortho position with a propyl chain that ends in a primary amine group (NH_2). A methyl group (H_3C) is attached to the propyl chain.	536
1363	 <p>Chemical structures for entry 1363:</p> <ul style="list-style-type: none">Top structure: A primary amine (H_2N) is connected via a propyl chain to a secondary amine, which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted at the para position with a pyrimidin-2(1H)-one ring system. A wavy line indicates a connection point on the pyrimidine ring.Bottom structure: A benzamide group ($\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$) is attached to a benzene ring. The benzene ring is substituted at the ortho position with a propyl chain that ends in a guanidine group ($\text{HN}=\text{C}(\text{NH})=\text{NH}_2$).	493

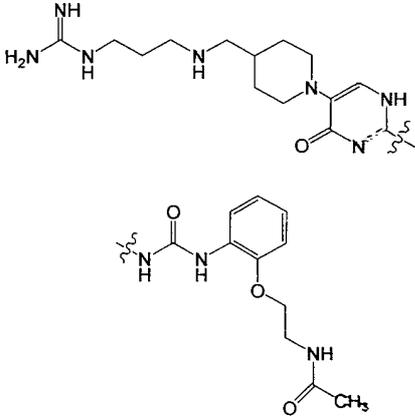
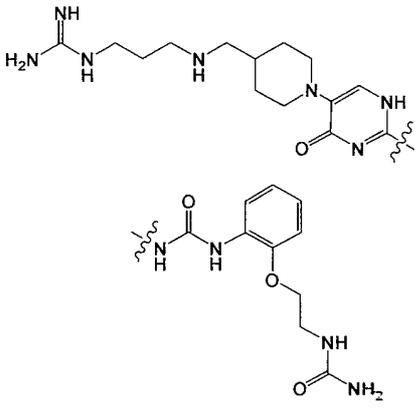
1364	 <p>The chemical structure for entry 1364 consists of two fragments. The upper fragment is a 4-((3-aminoguanidinopropyl)amino)benzimidazole derivative, where the benzimidazole ring is substituted at the 2-position with a wavy line and at the 4-position with a propylamine chain. The lower fragment is a benzamide derivative, where the benzamide ring is substituted at the 2-position with a wavy line and at the 3-position with a 2-amino-1-methylpropyl ether chain.</p>	520 [M-H] ⁻
1375	 <p>The chemical structure for entry 1375 consists of two fragments. The upper fragment is identical to the one in entry 1364. The lower fragment is a benzamide derivative, where the benzamide ring is substituted at the 2-position with a wavy line and at the 3-position with a 2-amino-1-fluoropropyl ether chain.</p>	526

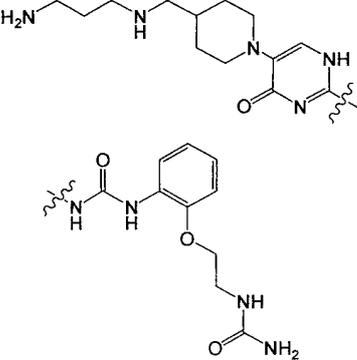
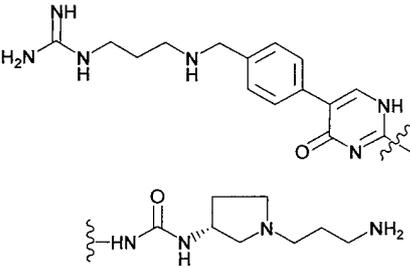
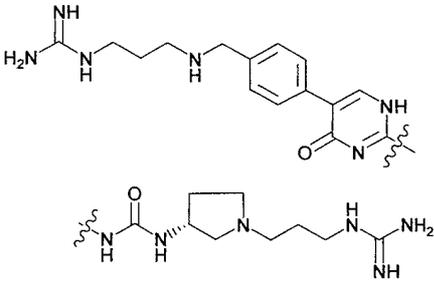
1376	 <p>Chemical structure 1376: A molecule consisting of two parts. The upper part is a 4-chlorophenyl ring substituted with a guanidino group (-NH-C(=NH)-NH₂) at the para position and a 1,2,4-triazole ring at the other para position. The lower part is a benzamide derivative where the benzamide nitrogen is substituted with a 3-aminopropyl group (-O-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂).</p>	542
1377	 <p>Chemical structure 1377: A molecule consisting of two parts. The upper part is a 4-fluorophenyl ring substituted with a guanidino group (-NH-C(=NH)-NH₂) at the para position and a 1,2,4-triazole ring at the other para position. The lower part is a benzamide derivative where the benzamide nitrogen is substituted with a 3-aminopropyl group (-O-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂).</p>	526

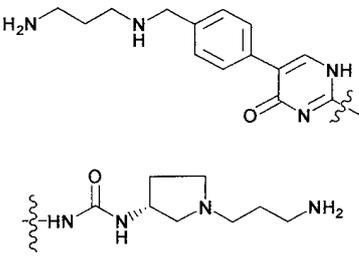
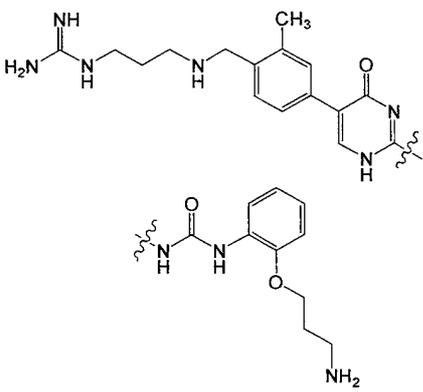
1378	 <p>Chemical structures for entry 1378. The top structure is a molecule with a guanidine group (H₂N-C(=NH)-NH-) connected via a propyl chain to a secondary amine (-NH-), which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted at the para position with a pyrimidin-2(1H)-one ring. The bottom structure is a molecule with a benzamide group (-NH-C(=O)-NH-) connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted at the ortho position with a propyl chain ending in a guanidine group (-CH₂-CH₂-CH₂-NH-C(=NH)-NH₂).</p>	535
1382	 <p>Chemical structures for entry 1382. The top structure is a molecule with a guanidine group (H₂N-C(=NH)-NH-) connected via a propyl chain to a secondary amine (-NH-), which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted at the para position with a pyrimidin-2(1H)-one ring. The bottom structure is a molecule with a benzamide group (-NH-C(=O)-NH-) connected to a piperidine ring. The piperidine ring is substituted at the 2-position with a propyl chain ending in a primary amine group (-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂).</p>	485,0
1383	 <p>Chemical structures for entry 1383. The top structure is a molecule with a primary amine group (-NH₂) connected via a propyl chain to a secondary amine (-NH-), which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted at the para position with a pyrimidin-2(1H)-one ring. The bottom structure is a molecule with a benzamide group (-NH-C(=O)-NH-) connected to a piperidine ring. The piperidine ring is substituted at the 2-position with a propyl chain ending in a primary amine group (-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂).</p>	442,8

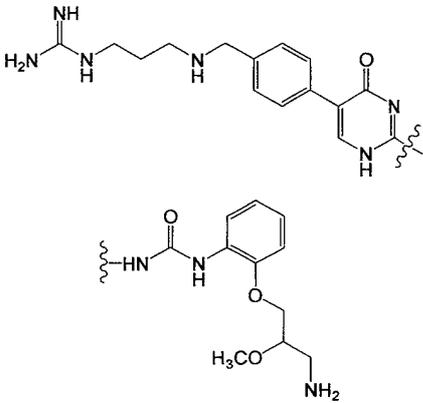
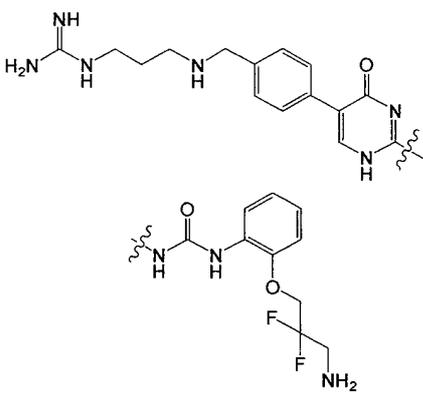
227/266

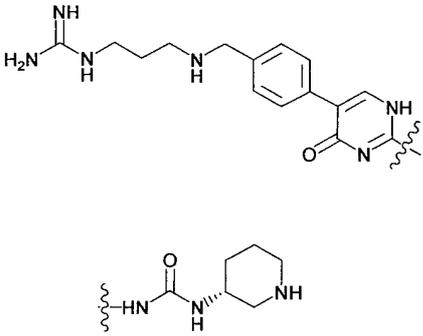
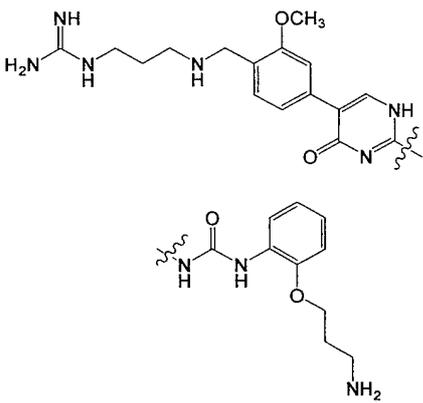
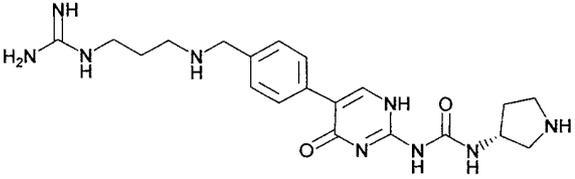
1384	 <p>Chemical structures for entry 1384. The top structure is a molecule with a guanidino group (H₂N-C(=NH)-NH-) connected via a propyl chain to a secondary amine (-NH-), which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is para-substituted with a pyrimidin-2(1H)-one ring. The pyrimidine ring has a wavy line at the 5-position. The bottom structure is a pyrrolidine ring with a wavy line at the 2-position, a carbonyl group (=O) at the 3-position, and a propyl chain (-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂) attached to the nitrogen atom.</p>	484,8
1385	 <p>Chemical structures for entry 1385. The top structure is a molecule with a guanidino group (H₂N-C(=NH)-NH-) connected via a propyl chain to a secondary amine (-NH-), which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is para-substituted with a pyrimidin-2(1H)-one ring. The pyrimidine ring has a wavy line at the 5-position. The bottom structure is a pyrrolidine ring with a wavy line at the 2-position, a carbonyl group (=O) at the 3-position, and a propyl chain (-CH₂-CH₂-CH₂-NH-C(=NH)-NH₂) attached to the nitrogen atom.</p>	526,8
1386	 <p>Chemical structures for entry 1386. The top structure is a molecule with a primary amine (H₂N-) connected via a propyl chain to a secondary amine (-NH-), which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is para-substituted with a pyrimidin-2(1H)-one ring. The pyrimidine ring has a wavy line at the 5-position. The bottom structure is a pyrrolidine ring with a wavy line at the 2-position, a carbonyl group (=O) at the 3-position, and a propyl chain (-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂) attached to the nitrogen atom.</p>	443,0

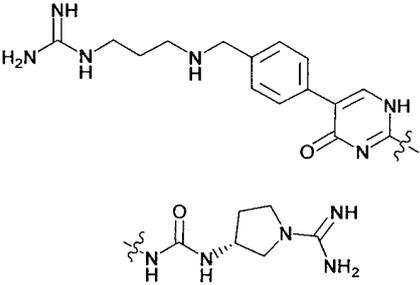
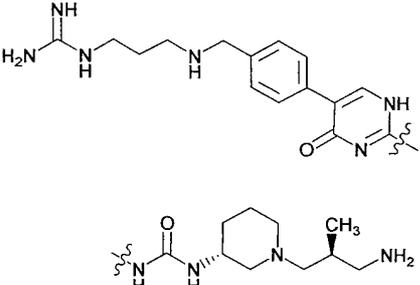
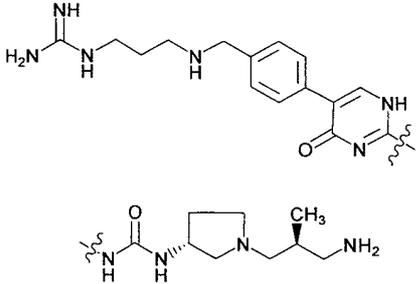
1387	 <p>Chemical structure 1387 consists of two fragments. The upper fragment is a 1,2,4-triazole ring with a carbonyl group at position 4 and a wavy line at position 5. It is connected via its nitrogen at position 1 to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected to a propyl chain, which is terminated by a guanidino group (-NH-C(=NH)-NH₂). The lower fragment is a benzamide derivative with a wavy line at the nitrogen. It is connected via its para position to an ethyl chain, which is terminated by a primary amide group (-NH-C(=O)-CH₃).</p>	543,3
1388	 <p>Chemical structure 1388 is identical to structure 1387, but the lower fragment is a benzamide derivative with a wavy line at the nitrogen and a primary amide group (-NH-C(=O)-NH₂) instead of a methyl group.</p>	544,3

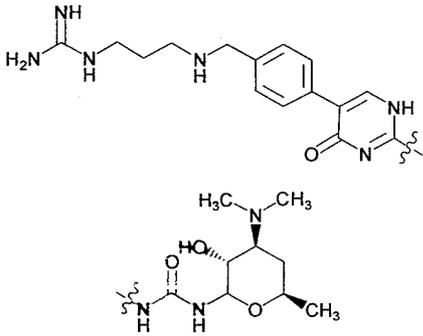
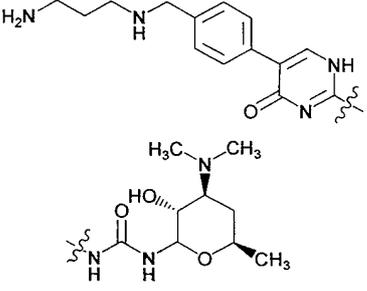
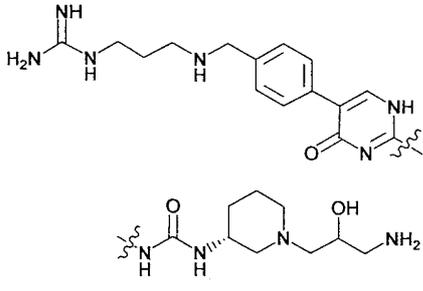
1389	 <p>Chemical structures for entry 1389. The top structure is a piperazine ring with a propylamine chain attached to one nitrogen and a 2-aminopyrimidin-4(1H)-one ring attached to the other. The bottom structure is a benzamide derivative with a 2-aminoethyl chain attached to the nitrogen, which is further linked to a benzene ring.</p>	502,4
1394	 <p>Chemical structures for entry 1394. The top structure is a 2-aminoethylamine chain connected to a 4-aminopyrimidin-2(1H)-one ring via a methylene group. The bottom structure is a pyrrolidine ring with a propylamine chain attached to the nitrogen and a carbonyl group attached to the ring.</p>	485,6
1395	 <p>Chemical structures for entry 1395. The top structure is a 2-aminoethylamine chain connected to a 4-aminopyrimidin-2(1H)-one ring via a methylene group. The bottom structure is a pyrrolidine ring with a propylamine chain attached to the nitrogen and a carbonyl group attached to the ring.</p>	527,8

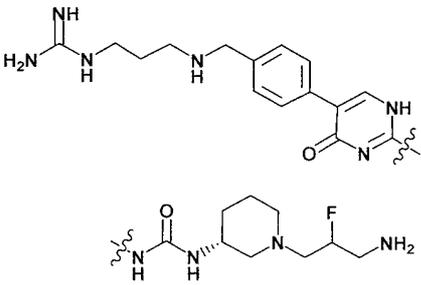
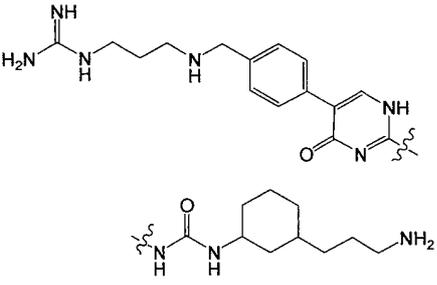
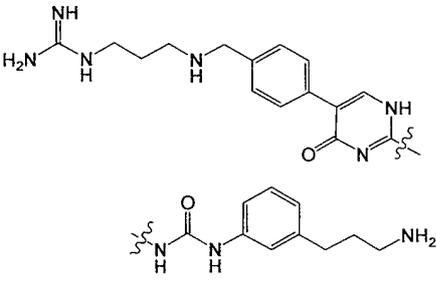
1396	 <p>Chemical structures for entry 1396. The top structure is a 4-(3-aminopropylamino)benzyl 1,2,4-thiazol-5(1H)-one derivative. The bottom structure is a 1-(3-aminopropyl)pyrrolidine-2-carboxamide derivative.</p>	443,2
1401	 <p>Chemical structures for entry 1401. The top structure is a 4-(3-((2-aminoguanidinyl)amino)propylamino)-3-methylbenzyl 1,2,4-thiazol-5(1H)-one derivative. The bottom structure is a 1-(3-aminopropoxy)benzyl 2-aminoguanidine derivative.</p>	522

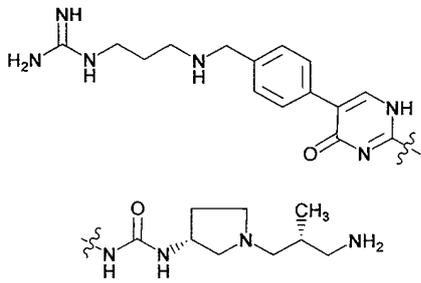
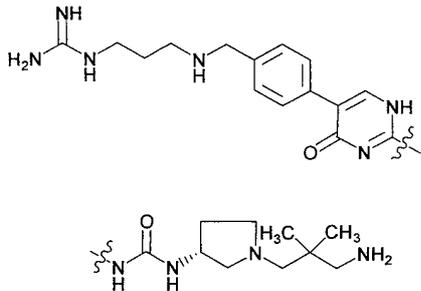
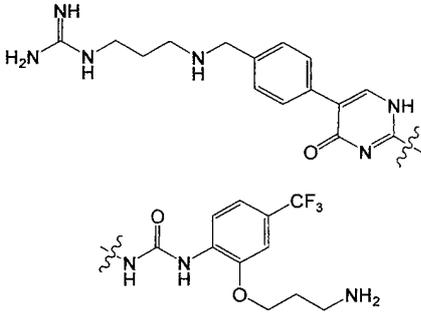
1402	 <p>Chemical structures for entry 1402:</p> <ul style="list-style-type: none">Top structure: A guanidine group (H₂N-C(=NH)-NH-) is connected via a propyl chain to a secondary amine (-NH-), which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted at the para position with a pyrimidin-2(1H)-one ring. A wavy line is attached to the 5-position of the pyrimidine ring.Bottom structure: A benzene ring is substituted at the 1-position with a secondary amide group (-NH-C(=O)-NH-), where the nitrogen of the amide is attached to a wavy line. At the 2-position of the benzene ring, there is an ether linkage (-O-) to a propyl chain. The propyl chain has a methoxy group (-OCH₃) at the 2-position and a primary amine group (-NH₂) at the 3-position.	538
1403	 <p>Chemical structures for entry 1403:</p> <ul style="list-style-type: none">Top structure: Identical to the top structure in entry 1402.Bottom structure: Identical to the bottom structure in entry 1402, but the methoxy group (-OCH₃) is replaced by a difluoroethyl group (-O-CH₂-CH₂-F₂), where the fluorine atoms are on the same carbon.	544

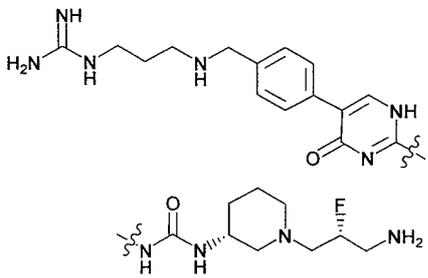
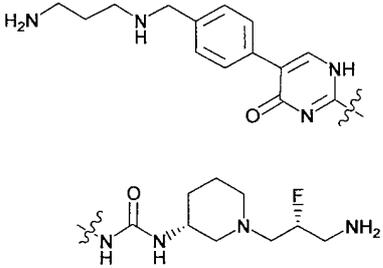
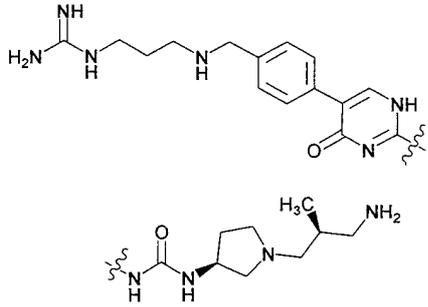
1407		442,4
1409		538
1419		428,8

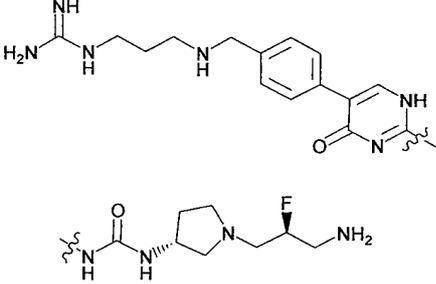
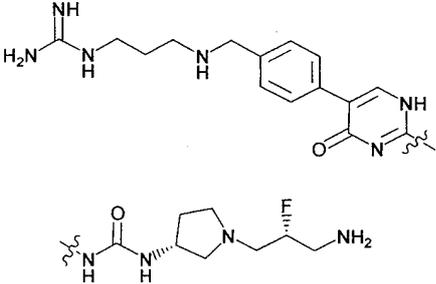
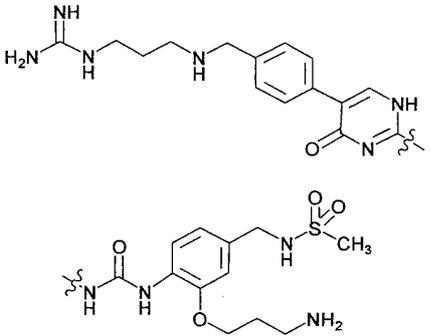
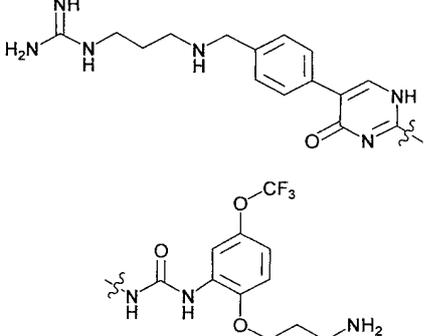
1420		470,2
1424		513,0
1425		498,8

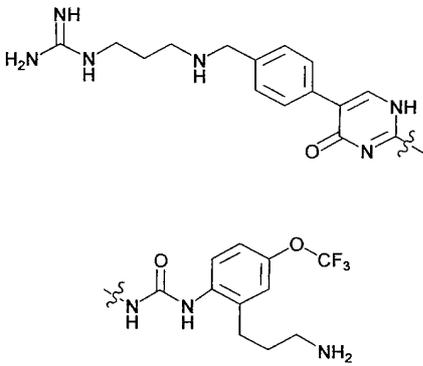
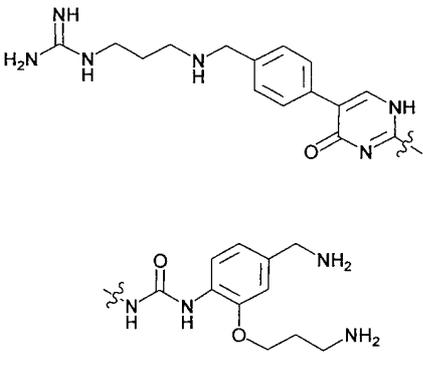
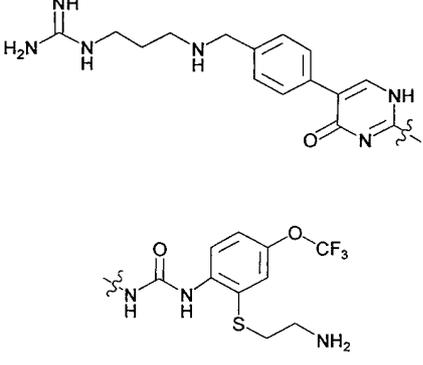
1429	 <p>Chemical structures for entry 1429. The top structure is a linear molecule consisting of a guanidino group (H₂N-C(=NH)-NH-) connected via a propyl chain to a secondary amine (-NH-), which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted at the para position with a pyrimidin-2(1H)-one ring system. The bottom structure is a pyranose ring with a methyl group at C2, a methylamino group (-N(CH₃)₂) at C3, and a hydroxyl group at C4. A carbonyl group is attached to the nitrogen at C1, which is also bonded to a wavy line representing a substituent.</p>	516,1
1430	 <p>Chemical structures for entry 1430. The top structure is a linear molecule consisting of a primary amine (H₂N-) connected via a propyl chain to a secondary amine (-NH-), which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted at the para position with a pyrimidin-2(1H)-one ring system. The bottom structure is a pyranose ring with a methyl group at C2, a methylamino group (-N(CH₃)₂) at C3, and a hydroxyl group at C4. A carbonyl group is attached to the nitrogen at C1, which is also bonded to a wavy line representing a substituent.</p>	474,6
1445	 <p>Chemical structures for entry 1445. The top structure is a linear molecule consisting of a guanidino group (H₂N-C(=NH)-NH-) connected via a propyl chain to a secondary amine (-NH-), which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted at the para position with a pyrimidin-2(1H)-one ring system. The bottom structure is a piperidine ring with a carbonyl group attached to the nitrogen, which is also bonded to a wavy line representing a substituent. A hydroxyl group (-OH) and a primary amine group (-NH₂) are attached to the piperidine ring at adjacent positions.</p>	516,0

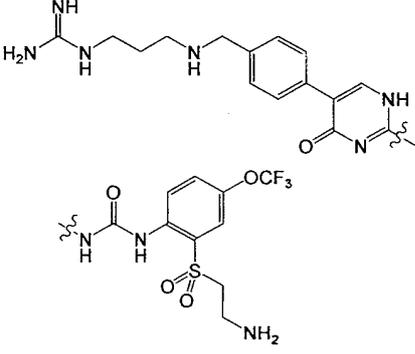
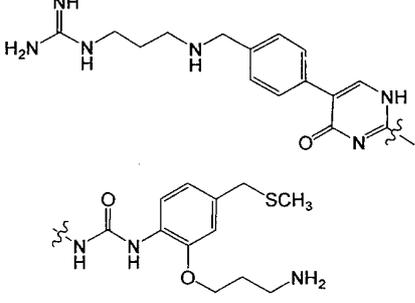
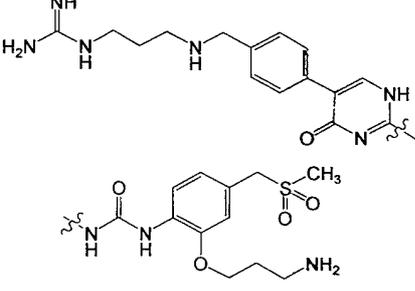
1454	 <p>Chemical structures for entry 1454. The top structure is a molecule with a guanidino group (H₂N-C(=NH)-NH-) connected via a propyl chain to a secondary amine (-NH-), which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted at the para position with a pyrimidin-2(1H)-one ring. The bottom structure is a molecule with a secondary amine (-NH-) connected to a carbonyl group (C=O), which is further connected to a piperidine ring. The piperidine ring is substituted with a propyl chain ending in a primary amine (-NH₂) and a fluorine atom (-F).</p>	517,1
3000b	 <p>Chemical structures for entry 3000b. The top structure is a molecule with a guanidino group (H₂N-C(=NH)-NH-) connected via a propyl chain to a secondary amine (-NH-), which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted at the para position with a pyrimidin-2(1H)-one ring. The bottom structure is a molecule with a secondary amine (-NH-) connected to a carbonyl group (C=O), which is further connected to a cyclohexane ring. The cyclohexane ring is substituted with a propyl chain ending in a primary amine (-NH₂).</p>	498,00
3001b	 <p>Chemical structures for entry 3001b. The top structure is a molecule with a guanidino group (H₂N-C(=NH)-NH-) connected via a propyl chain to a secondary amine (-NH-), which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted at the para position with a pyrimidin-2(1H)-one ring. The bottom structure is a molecule with a secondary amine (-NH-) connected to a carbonyl group (C=O), which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a propyl chain ending in a primary amine (-NH₂).</p>	492,30

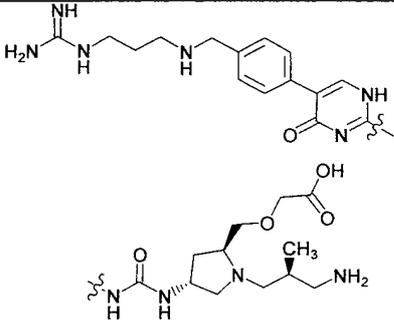
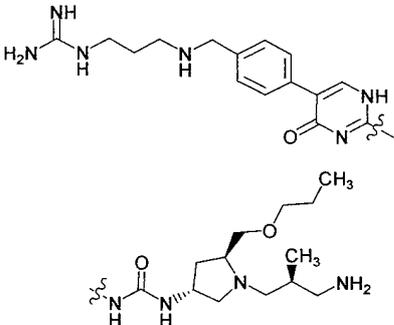
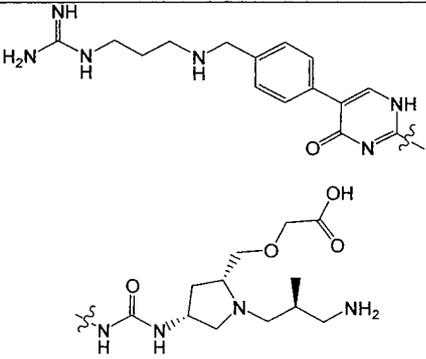
3002b		498,80
3003b		513,60
3004b		576,30

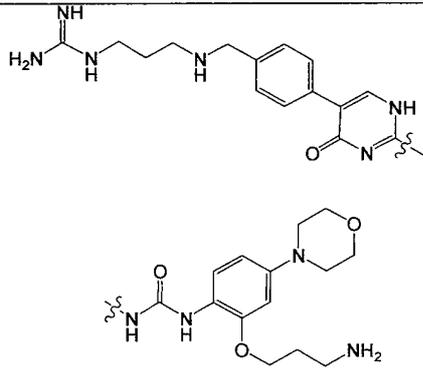
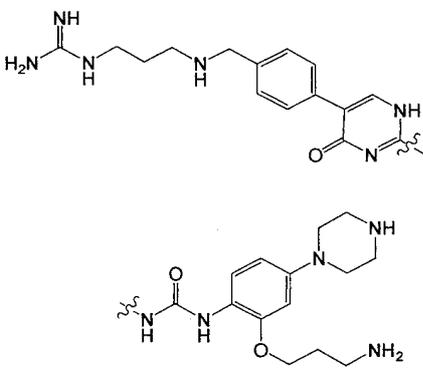
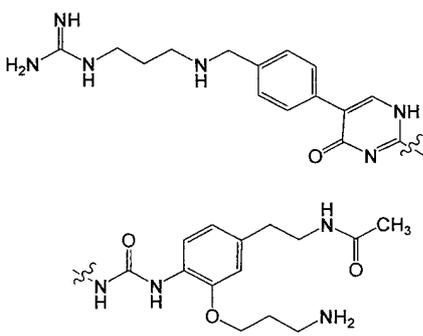
3008b	 <p>Chemical structures for entry 3008b. The top structure is a 4-((3-aminopropan-1-ylideneamino)amino)benzimidazole derivative. The bottom structure is a piperidine ring substituted with a methylamino group and a fluorinated ethylamino group, and a carbonyl group.</p>	517,80
3009b	 <p>Chemical structures for entry 3009b. The top structure is a 4-((3-aminopropan-1-ylideneamino)amino)benzimidazole derivative. The bottom structure is a piperidine ring substituted with a methylamino group and a fluorinated ethylamino group, and a carbonyl group.</p>	474,80
3010b	 <p>Chemical structures for entry 3010b. The top structure is a 4-((3-aminopropan-1-ylideneamino)amino)benzimidazole derivative. The bottom structure is a pyrrolidine ring substituted with a methylamino group and a methyl group, and a carbonyl group.</p>	
3011b		

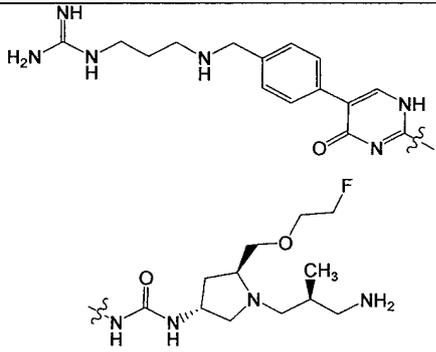
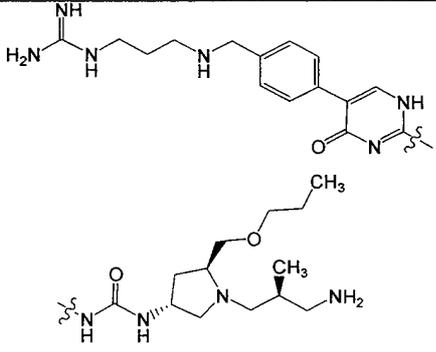
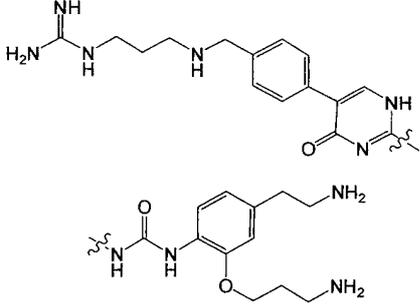
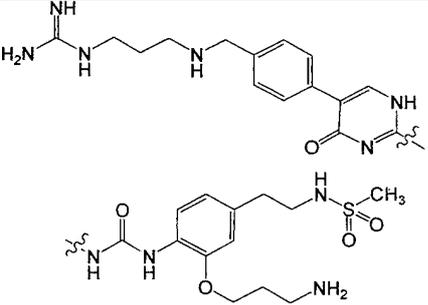
		
3012b		
3013b		615,6
3014b		592,3

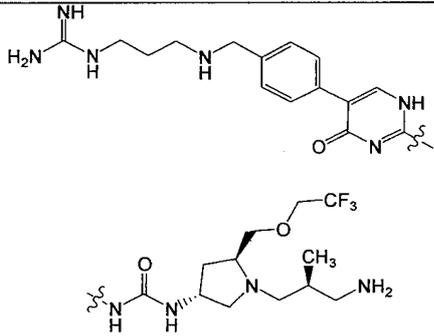
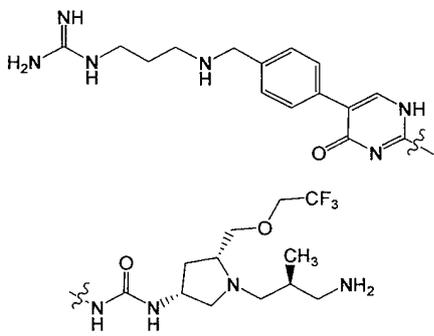
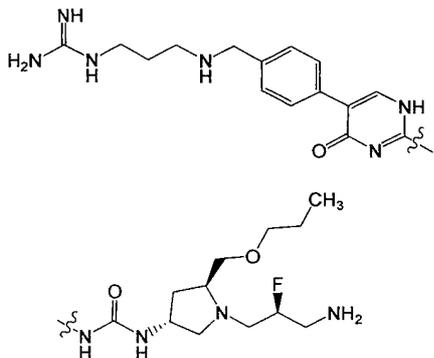
3015b	 <p>Chemical structures for entry 3015b. The top structure is a symmetrical molecule consisting of a central benzene ring. One para-substituted position is connected to a 4-aminophenyl group via a methylene bridge, which is further linked to a propyl chain ending in a guanidino group. The other para-substituted position is connected to a pyrimidin-2(1H)-one ring via a methylene bridge, which is also substituted with a methyl group. The bottom structure is a benzamide derivative where the benzamide nitrogen is substituted with a methyl group. The benzene ring has a trifluoromethoxy group (-OCF₃) at the para position and a propylamine group (-CH₂CH₂CH₂NH₂) at the meta position.</p>	576,3
3016b	 <p>Chemical structures for entry 3016b. The top structure is a symmetrical molecule consisting of a central benzene ring. One para-substituted position is connected to a 4-aminophenyl group via a methylene bridge, which is further linked to a propyl chain ending in a guanidino group. The other para-substituted position is connected to a pyrimidin-2(1H)-one ring via a methylene bridge, which is also substituted with a methyl group. The bottom structure is a benzamide derivative where the benzamide nitrogen is substituted with a methyl group. The benzene ring has a propylamine group (-CH₂CH₂CH₂NH₂) at the para position and a propylamine group (-OCH₂CH₂CH₂NH₂) at the meta position.</p>	537,1
3017b	 <p>Chemical structures for entry 3017b. The top structure is a symmetrical molecule consisting of a central benzene ring. One para-substituted position is connected to a 4-aminophenyl group via a methylene bridge, which is further linked to a propyl chain ending in a guanidino group. The other para-substituted position is connected to a pyrimidin-2(1H)-one ring via a methylene bridge, which is also substituted with a methyl group. The bottom structure is a benzamide derivative where the benzamide nitrogen is substituted with a methyl group. The benzene ring has a trifluoromethoxy group (-OCF₃) at the para position and a propylsulfanyl group (-SCH₂CH₂CH₂NH₂) at the meta position.</p>	

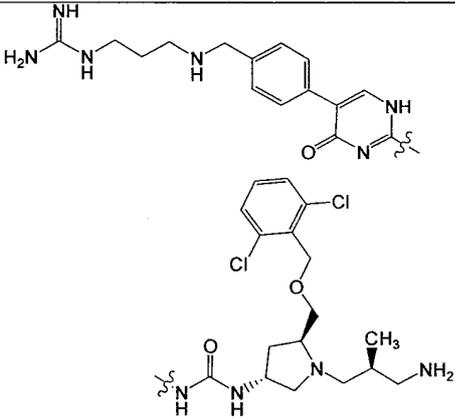
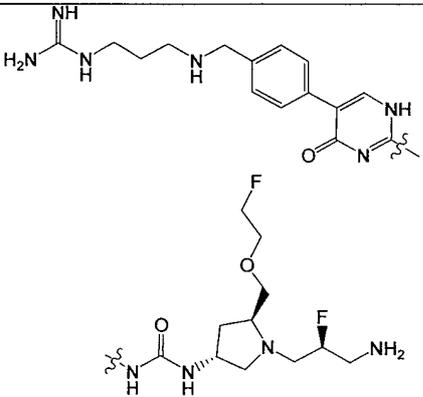
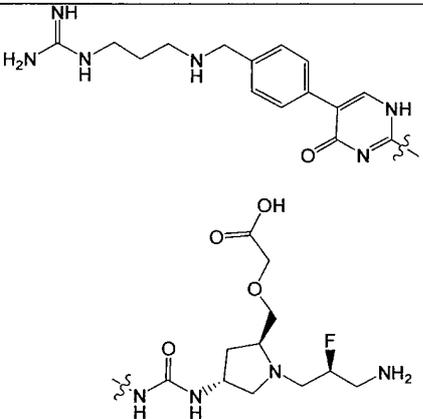
3018b		626,0
3019b		568,0
3020b		600,6

3021b	 <p>Chemical structure 3021b consists of two fragments. The upper fragment is a benzimidazole derivative with a 4-((3-aminopropyl)amino)benzyl group at the 2-position and a substituent 'S' at the 5-position. The lower fragment is a pyrrolidine ring with a methyl group at the 2-position, a propylamine chain at the 3-position, and a carbonyl group at the 4-position. The carbonyl oxygen is bonded to a nitrogen atom that is also bonded to a hydrogen atom and a substituent 'S'.</p>	
3022b	 <p>Chemical structure 3022b consists of two fragments. The upper fragment is a benzimidazole derivative with a 4-((3-aminopropyl)amino)benzyl group at the 2-position and a substituent 'S' at the 5-position. The lower fragment is a pyrrolidine ring with a methyl group at the 2-position, a propylamine chain at the 3-position, and a carbonyl group at the 4-position. The carbonyl oxygen is bonded to a nitrogen atom that is also bonded to a hydrogen atom and a substituent 'S'.</p>	
3023b	 <p>Chemical structure 3023b consists of two fragments. The upper fragment is a benzimidazole derivative with a 4-((3-aminopropyl)amino)benzyl group at the 2-position and a substituent 'S' at the 5-position. The lower fragment is a pyrrolidine ring with a methyl group at the 2-position, a propylamine chain at the 3-position, and a carbonyl group at the 4-position. The carbonyl oxygen is bonded to a nitrogen atom that is also bonded to a hydrogen atom and a substituent 'S'.</p>	

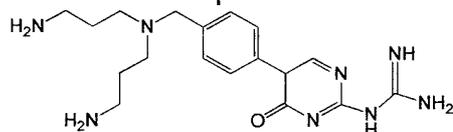
3024b	 <p>Chemical structures for 3024b. The top structure is a benzimidazole derivative with a 3-aminopropylamino group and a 4-(4-aminophenyl)methyl group. The bottom structure is a benzimidazole derivative with a 3-aminopropylamino group, a 4-(4-aminophenyl)methyl group, and a morpholine ring attached to the benzimidazole core.</p>	593,2
3025b	 <p>Chemical structures for 3025b. The top structure is a benzimidazole derivative with a 3-aminopropylamino group and a 4-(4-aminophenyl)methyl group. The bottom structure is a benzimidazole derivative with a 3-aminopropylamino group, a 4-(4-aminophenyl)methyl group, and a piperidine ring attached to the benzimidazole core.</p>	592,4
3026b	 <p>Chemical structures for 3026b. The top structure is a benzimidazole derivative with a 3-aminopropylamino group and a 4-(4-aminophenyl)methyl group. The bottom structure is a benzimidazole derivative with a 3-aminopropylamino group, a 4-(4-aminophenyl)methyl group, and a methylacetamide group attached to the benzimidazole core.</p>	593,0

3027b		
3028b		
3029b		551,2
3030b		629,3

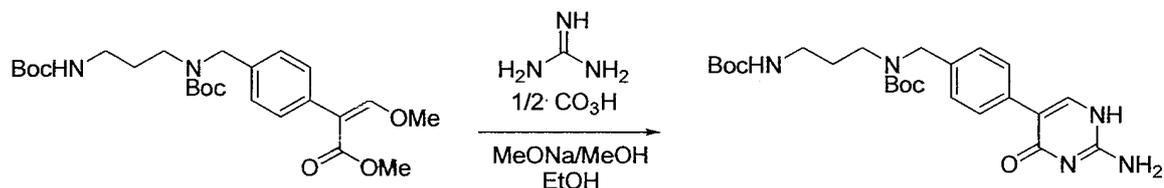
3031b	 <p>Chemical structures for 3031b. The top structure is a 4-((4-((4-aminobenzoyl)amino)butyl)phenyl)pyrimidin-2(1H)-one derivative. The bottom structure is a pyrrolidine derivative with a methyl group and a primary amine group, and a trifluoromethyl ether group attached to the ring.</p>	
3032b	 <p>Chemical structures for 3032b. The top structure is a 4-((4-((4-aminobenzoyl)amino)butyl)phenyl)pyrimidin-2(1H)-one derivative. The bottom structure is a pyrrolidine derivative with a methyl group and a primary amine group, and a trifluoromethyl ether group attached to the ring.</p>	
3033b	 <p>Chemical structures for 3033b. The top structure is a 4-((4-((4-aminobenzoyl)amino)butyl)phenyl)pyrimidin-2(1H)-one derivative. The bottom structure is a pyrrolidine derivative with a methyl group and a primary amine group, and a propyl ether group attached to the ring.</p>	

3034b		
3035b		
3036b		

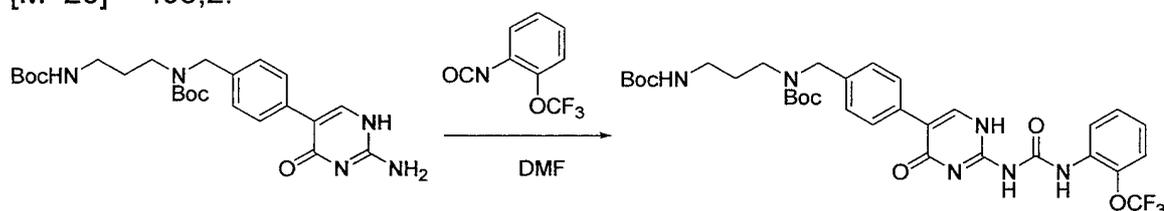
Em modalidades adicionais, os compostos da presente invenção não compreendem um composto tendo a estrutura



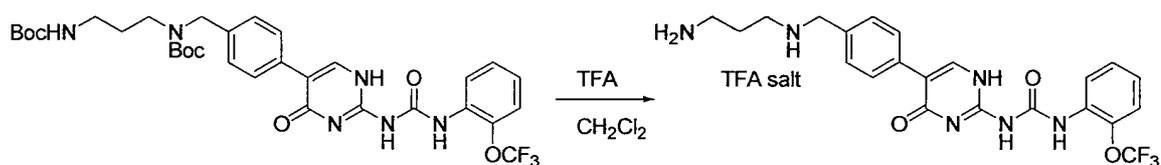
Os compostos da presente invenção podem ser feitos usando técnicas químicas sintéticas bem conhecidas daqueles versados no campo.

Exemplo 1 – Síntese de Isocitocinas

- 5 **terc-Butil éster do ácido [4-(2-amino-4-oxo-1,4-diidro-pirimidin-5-il)-benzil]-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-carbâmico:** A uma solução do acrilato (1,43 g, 3,00 mmoles) em EtOH (12 mL), carbonato de guanidina (278 mg, 3,30 mmoles) e métoxido e sódio em metanol (0,5 M, 6,6 mL, 3,3
- 10 90° C e deixada agitar da noite para o dia. A mistura de reação foi esfriada para temperatura ambiente, onde o sólido formado foi filtrado e o filtrado foi concentrado. O produto bruto purificado através de cromatografia *flash* usando um sistema solvente gradiente 0-20% de NH₃ 2N em MeOH:CH₂Cl₂, para dar o produto desejado como um sólido branco (1,95 mmol, 65%).
- 15 [M+23] = 496,2.

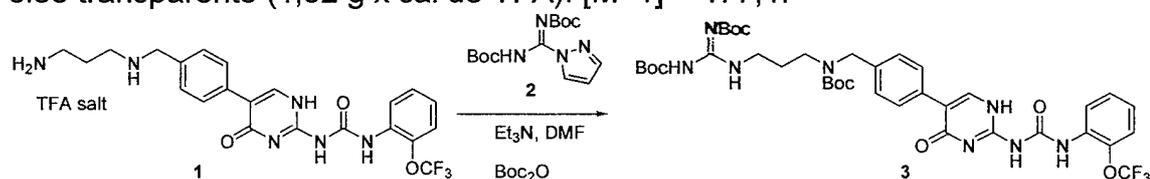


- terc-Butil éster do ácido {3-[terc-butoxicarbonil-4-{4-oxo-2-[3-(2-trifluormetoxi-fenil)-ureido]-1,4-diidro-pirimidin-5-il}-benzil)-amino]-propil}-carbâmico:**
- 20 A uma solução do derivado de isocitosina (0,913 g, 1,93 mmol) em dimetilformamida (10 mL) foi adicionado isocianato de 2-(trifluormetoxi)fenila (0,30 mL, 2,2 mmoles) e a reação foi deixada agitando em temperatura ambiente por duas horas. A mistura de reação foi concentrada. O produto bruto foi purificado usando cromatografia *flash* com um sistema de
- 25 solvente de gradiente 0-20% NH₃ 2N em MeOH:CH₂Cl₂, para isolar o produto desejado como um sólido branco (1,60 mmol, 83%). [M+1]=577,1.



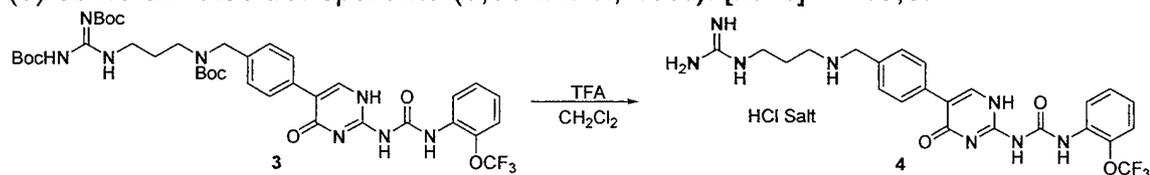
1-(5-{4-[(3-Amino-propilamino)-metil]-fenil}-4-oxo-1,4-diidro-pirimi-
din-2-il)-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-ureia:

O derivado ureia (1,07 g, 1,58 mmol) foi suspenso em diclorometano (50 mL) e a isto adicionado ácido trifluoracético (20 mL). A reação foi deixada agitar em temperatura ambiente por uma hora. Os voláteis foram evaporados e o produto isolado como um óleo transparente (1,32 g x sal de TFA). $[M+1] = 477,1$.



Derivado de Guanidina:

A uma solução da amina livre (1) (0,661 g, 0,811 mmol) em dimetilformamida (10 mL) foram adicionadas trietilamina (0,901 mL, 6,45 mmoles) e *N,N'*-Bis(benziloxicarbonil)-1H-pirazol-1-carboxamidina (2) respectivamente e a reação foi deixada agitar em temperatura ambiente da noite para o dia. À mistura, di-terc-butil dicarbonato (0,201 g, 0,921 mmol), água (5 mL) e tetraidrofurano (5 mL) foram adicionados e deixados agitar em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 mL), lavada com solução salina saturada (2 x 50 mL) e a camada orgânica foi seca (Mg_2SO_4), filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado usando cromatografia *flash* com um sistema de solvente gradiente de 0-7% de NH_3 2N em MeOH: CH_2Cl_2 para isolar o produto desejado (3) como um óleo transparente (0,35 mmol, 43%). $[M+1] = 719,3$.



Análogo Final:

O análogo de guanidina (3) (0,291 g, 0,351 mmol) foi diluído em CH_2Cl_2 (10 mL), a isto foi adicionado ácido trifluoracético (3 mL) e a reação foi deixada agitar em temperatura ambiente por uma hora. Os voláteis foram

evaporados, o produto bruto foi dissolvido em água (10 mL) e HCl 1,0N (5 mL) então concentrado. O resíduo foi redissolvido em água (10 mL), filtrado, então congelado e liofilizado, para isolar o produto desejado como um sal de HCl (**4**) (0,184 g). [M+1]=519,1; ¹H NMR (D₂O): δ 7,80–7,77 (m, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,40–7,13 (m, 4 H), 7,09 (m, 2H), 6,94 (s, 1 H), 4,08 (s, 2 H), 3,18–3,14 (m, 2 H), 3,03–3,01 (m, 2 H), 1,92–1,82 (m, 2 H).

Exemplo 2 – Atividade antimicrobiana

Os compostos da presente invenção foram testados quanto à atividade microbiana. Esses dados são apresentados na Tabela 2. Os compostos foram ativados contra linhagem de *Escherichia coli* ATCC25922 usando um ensaio de microdiluição padrão para determinar as concentrações inibidoras mínimas (MICs). Os dados são apresentados onde “+” indica que o composto tem um valor MIC de 16 microgramas/ml ou menos e um “-” indica que o composto tem um valor de MIC maior do que 16 microgramas/ml. Um “N/A” significa que os dados não estão disponíveis. Será reconhecido por um versado na técnica que os compostos podem ser avaliados contra outros organismos bacterianos e que a apresentação de dados quanto à atividade contra *Escherichia coli* é ilustrativa e de maneira alguma pretende limitar o escopo da presente invenção. Os compostos da presente invenção podem ser ensaiados contra uma faixa de outros micro-organismos dependendo da atividade de desempenho que se deseja entender. Ainda, as representações “+”, “-” e “N/A” e a seleção de um valor de corte de 16 microgramas/ml também são ilustrativos e não pretendem de modo algum limitar o escopo da presente invenção. Por exemplo, um “-” não pretende indicar que o composto não tem necessariamente atividade ou utilidade, mas ao contrário que seu valor MIC contra o micro-organismo indicado é maior do que 16 microgramas/ml.

Tabela 2

Número do Composto	E. coli ATCC25922 MIC
100	–
101	–

Número do Composto	E. coli ATCC25922 MIC
102	-
103	-
104	-
105	-
106	+
107	-
108	-
109	+
110	+
111	-
112	-
113	-
114	-
115	-
116	-
117	-
118	-
119	-
120	-
121	-
122	-
123	-
124	-
125	-
126	-
127	-
128	-
129	-
130	-
131	-

Número do Composto	E. coli ATCC25922 MIC
132	-
133	-
134	-
135	-
136	-
137	-
138	-
139	-
140	-
141	-
143	-
144	-
145	-
146	-
147	-
148	-
149	-
150	-
151	-
152	-
153	-
155	-
156	-
157	-
158	-
159	-
160	-
161	-
162	-
163	+

Número do Composto	E. coli ATCC25922 MIC
164	-
165	-
166	-
167	-
168	+
170	-
171	-
172	+
173	-
174	-
175	-
176	+
177	-
178	-
185	+
186	-
187	-
188	-
189	-
190	+
191	+
199	+
202	+
205	-
207	-
208	+
209	+
210	+
211	-
212	+

Número do Composto	E. coli ATCC25922 MIC
213	-
214	-
215	+
222	+
223	-
238	-
239	-
242	+
243	+
244	-
246	+
247	-
248	-
249	+
251	+
252	+
255	-
256	+
257	-
259	+
260	-
265	-
266	+
267	-
268	-
269	+
270	-
271	-
273	-
274	-

Número do Composto	E. coli ATCC25922 MIC
275	-
276	-
277	-
278	+
281	-
282	-
283	-
284	-
285	-
286	-
287	-
290	-
291	-
294	+
295	-
297	+
299	-
300	-
301	-
302	-
303	+
304	+
305	-
307	+
308	+
311	-
312	+
313	-
314	-
315	-

Número do Composto	E. coli ATCC25922 MIC
316	-
317	--
319	-
320	-
321	-
322	--
323	-
324	+
325	-
326	-
327	-
328	--
329	-
330	--
331	-
332	+
334	+
336	-
337	+
338	+
339	--
340	-
341	-
342	-
343	+
344	+
345	--
346	+
347	-
348	--

Número do Composto	E. coli ATCC25922 MIC
349	+
350	+
351	+
352	+
353	-
354	-
355	+
356	+
357	-
358	-
359	-
361	+
363	-
364	-
365	+
366	-
368	-
369	-
370	-
372	-
373	-
374	-
376	-
381	-
382	+
383	-
384	-
385	-
386	-
387	-

Número do Composto	E. coli ATCC25922 MIC
388	-
389	--
394	+
395	-
397	-
398	-
399	--
401	+
403	-
404	-
405	-
406	-
407	--
408	-
409	-
410	-
412	+
413	-
414	-
415	--
416	-
417	-
418	-
419	+
420	+
421	-
422	-
423	-
424	--
425	-

Número do Composto	E. coli ATCC25922 MIC
427	-
428	-
429	-
431	-
432	+
433	+
434	-
435	-
436	+
437	-
438	+
439	+
441	-
443	-
444	-
445	-
446	-
448	-
449	-
450	+
451	+
452	+
453	+
454	+
455	-
456	-
457	-
458	+
459	-
461	-

Número do Composto	E. coli ATCC25922 MIC
462	-
463	+
464	-
465	-
466	-
467	+
468	+
469	-
470	+
471	+
472	-
473	-
474	+
475	-
476	-
477	-
478	-
479	-
480	+
481	-
482	-
483	-
484	-
485	-
486	-
487	-
488	-
489	-
490	-
491	-

Número do Composto	E. coli ATCC25922 MIC
492	-
493	+
494	-
495	-
496	+
497	+
499	-
500	+
501	-
502	-
503	-
504	-
505	-
509	-
510	-
512	-
513	-
514	-
515	-
516	-
517	-
518	-
519	-
520	-
521	-
522	-
523	-
524	-
525	-
526	-

Número do Composto	E. coli ATCC25922 MIC
527	-
530	-
531	-
532	-
533	-
534	-
535	-
536	-
537	-
538	-
539	+
540	-
541	-
545	-
546	-
547	-
548	-
549	-
550	-
551	-
552	-
553	-
554	-
555	-
556	-
573	-
574	-
577	-
582	-
583	-

Número do Composto	E. coli ATCC25922 MIC
584	-
585	-
588	+
589	-
593	+
594	+
599	-
605	-
607	-
608	--
619	-
652	-
680	-
710	-
712	-
735	-
739	-
747	+
779	-
780	-
1283	-
1291	-
1294	-
1295	-
1296	-
1297	-
1302	-
1303	-
1304	-
1305	-

Número do Composto	E. coli ATCC25922 MIC
1308	-
1311	-
1312	-
1313	-
1314	-
1315	-
1317	-
1318	+
1319	-
1320	+
1321	+
1322	-
1323	-
1331	-
1332	+
1333	-
1337	+
1338	-
1339	-
1340	-
1341	-
1345	-
1346	-
1347	-
1348	-
1353	-
1354	-
1355	-
1356	+
1357	-

Número do Composto	E. coli ATCC25922 MIC
1358	-
1362	-
1363	-
1364	-
1375	+
1376	+
1377	+
1378	+
1382	+
1383	-
1384	+
1385	+
1386	+
1387	-
1388	-
1389	-
1394	+
1395	+
1396	+
1401	+
1402	+
1403	-
1407	+
1409	+
1419	+
1420	+
1424	+
1425	+
1429	-
1430	-

Número do Composto	E. coli ATCC25922 MIC
1445	+
1454	+
3000b	+
3001b	+
3002b	+
3003b	+
3004b	+
3005b	+
3006b	+
3007b	+
3008b	+
3009b	-
3010b	+
3011b	+
3012b	+
3013b	+
3014b	+
3015b	-
3016b	+
3017b	-
3018b	-
3019b	+
3020b	+
3021b	-
3022b	-
3023b	-
3024b	-
3025b	+
3026b	-
3027b	+

Número do Composto	E. coli ATCC25922 MIC
3028b	+
3029b	+
3030b	+
3031b	-
3032b	-
3033b	-

INCORPORAÇÃO A TÍTULO DE REFERÊNCIA

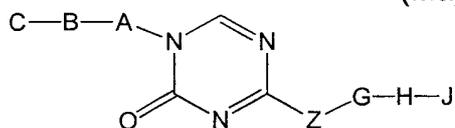
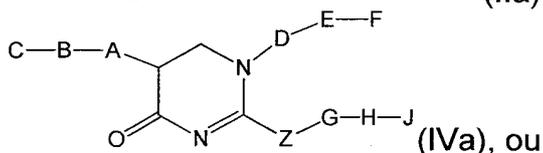
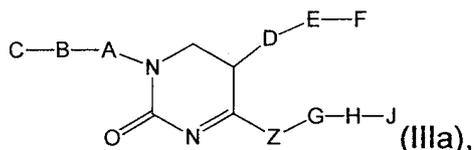
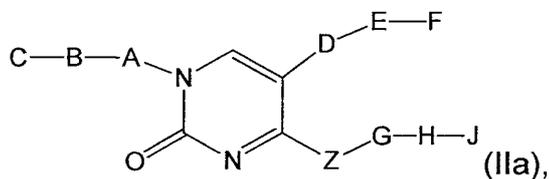
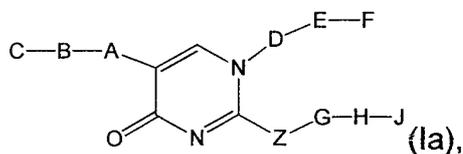
O relatório em sua totalidade de cada um dos documentos de patente e artigos científicos referidos aqui é aqui incorporado a título de referência para todos os propósitos.

5 EQUIVALENTES

A invenção pode ser concretizada em outras formas específicas sem se afastar do seu espírito ou característica essencial. As modalidades acima devem então ser consideradas em todos os aspectos ilustrativas ao invés de limitantes da invenção descrita aqui. O escopo da invenção é então
10 indicado pelas reivindicações apenas ao invés do relatório acima, e todas as mudanças que estiverem dentro do significado e faixa de equivalência das reivindicações pretendem ser compreendidas aqui.

REIVINDICAÇÕES

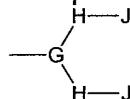
1. Composto tendo a fórmula:



em que Z é selecionado do grupo consistindo em O, NR^4 , $\text{S}(\text{O})_n$,

5 NR^4CO , CONR^4 ou NR^4CONR^4 ,

em que $-\text{G}-\text{H}-\text{J}$, alternativamente, é selecionado de



em que cada H e J é independentemente selecionado,

$\text{C}-\text{B}-\text{A}$ -, $-\text{D}-\text{E}-\text{F}$ e $-\text{G}-\text{H}-\text{J}$ são porções químicas, em que

10 A, D e G são independentemente selecionados do grupo consistindo em:

uma ligação simples, (b)- $(\text{C}_{1-8}$ alquila)-, (c)- $(\text{C}_{2-8}$ alquenila)-, (d)- $(\text{C}_{2-8}$ alquinila)-, em que

15 i) 0-4 átomos de carbono em qualquer um de (b)-(d) imediatamente acima são opcionalmente substituídos por uma porção selecionada do grupo consistindo em $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_p-$, $-\text{NR}^6-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^6-$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_p-$ e $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^6-$,

ii) qualquer um de (b)-(d) imediatamente acima é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^5 , e

20 iii) qualquer um de (b)-(d) imediatamente acima é opcionalmente substituído com grupos $-(\text{C}_{1-8}$ alquila)- R^5 ;

(e)- $\text{O}-$, (f)- NR^6- , (g)- $\text{S}(\text{O})_p-$, (h)- $\text{C}(\text{O})-$, (i)- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, (j)- $\text{OC}(\text{O})-$, (k)- $\text{OC}(\text{O})\text{O}-$, (l)- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6-$, (m)- $\text{NR}^6\text{CO}-$, (n)- $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6-$, (o)-

C(=NR⁶)-, (p)-C(=NR⁶)O-, (q)-OC(=NR⁶)-, (r)-C(=NR⁶)NR⁶-, (s)-NR⁶C(=NR⁶)-, (t)-C(=S)-, (u)-C(=S)NR⁶-, (v)-NR⁶C(=S)-, (w)-C(O)S-, (x)-SC(O)-, (y)-OC(=S)-, (z)-C(=S)O-, (aa)-NR⁶(CNR⁶)NR⁶-, (bb)-CR⁶R⁶C(O)-, (cc)-C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_t-, (dd) um heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre,

(ee) um carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático e

(ff)-(CR⁶R⁶)_t-,

10 em que (dd) ou (ee) é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R⁵;

B, E e H são independentemente selecionados do grupo consistindo em:

(a) uma ligação simples,

15 (b) um heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre,

(c) um carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático, onde (b) ou (c) é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R⁵;

20 (d) -(C₁₋₈ alquila)-, (e)-(C₂₋₈ alquenila)-, (f)-(C₂₋₈ alquini-la)-, onde

i) 0-4 átomos de carbono em qualquer um de (d)-(f) imediatamente acima são opcionalmente substituídos por uma porção selecionada do grupo consistindo em -O-, -S(O)_p-, -NR⁶-, -(C=O)-, -C(=NR⁶)-, -S(O)_pNR⁶-, -NR⁶S(O)_p- e -NR⁶S(O)_pNR⁶-,

ii) qualquer um de (d)-(f) imediatamente acima é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R⁵, e

30 iii) qualquer um de (d)-(f) imediatamente acima é opcionalmente substituído com grupos -(C₁₋₈ alquila)-R⁵;

e (g)-(CR⁶R⁶)_t-,

C, F e J são independentemente selecionados do grupo

consistindo em:

- (a) hidrogênio, (c) F, (d) Cl, (e) Br, (f) I, (g)–CF₃, (h)–CN, (i)–N₃ (j)–NO₂, (k)–NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸, (l)–OR⁸, (m)–S(O)_p(CR⁶R⁶)_tR⁸, (n)–C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁸, (o)–OC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁸, (p)–SC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁸, (q)–C(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁸, (r)–NR⁶C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁸, (s)–C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸, (t)–C(=NR⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁸, (u)–C(=NNR⁶R⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁸, (v)–C(=NNR⁶C(O)R⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁸, (w)–C(=NOR⁸)(CR⁶R⁶)_tR⁸, (x)–NR⁶C(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁸, (y)–OC(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸, (z)–NR⁶C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸, (aa)–NR⁶S(O)_p(CR⁶R⁶)_tR⁸, (bb)–S(O)_pNR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸, (cc)–NR⁶S(O)_pNR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸, (dd)–NR⁶R⁸, (ee)–NR⁶(CR⁶R⁶)R⁸, (ff)–OH, (gg)–NR⁸R⁸, (hh)–OCH₃, (ii)–S(O)_pR⁸, (jj)–NC(O)R⁸, (kk)–NR⁶C(NR⁶)NR⁶R⁸, (ll) um grupo C₁₋₈ alquila, (mm) um grupo C₂₋₈ alquenila, (nn) um grupo C₂₋₈ alquinila, (oo) um heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, (pp) um carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático, (qq) –(CR⁶R⁶)_tNR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸, (rr)–N[(CR⁶R⁶)_tR⁸][C=O(CR⁶R⁶)_tR⁸], (ss)–(CR⁶R⁶)_tN[(CR⁶R⁶)_tR⁸][(CR⁶R⁶)_tR⁸], (tt)–(CR⁶R⁶)_tNR⁶(C=O)(CR⁶R⁶)_tR⁸, (uu)–haloalquila, (vv)–C(O)(CR⁶)[(CR⁶R⁶)_tR⁸]R⁸, (ww)–(CR⁶R⁶)_tC(O)NR⁸R⁸, (xx)–(CR⁶R⁶)_tC(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁸, (yy)–NR⁶C(O)CR⁸R⁸R⁸, (zz)–N[(CR⁶R⁶)_tR⁸]C(O)R⁸ e (aaa)–S(O)_pNR⁸R⁸;

em que (ll) a (pp) são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos R⁷;

- R⁵ é selecionado de (a) hidrogênio, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f)–CF₃, (g)–CN, (h)–N₃ (i)–NO₂, (j)–NR⁶R⁶, (k)–OR⁸, (l)–NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶, (m)–C₁₋₈ alquila, (n)–C₁₋₈ alquenila, (o)–C₁₋₈ alquinila, (p)–(C₁₋₈ alquila)–(heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, (q)–(C₁₋₈ alquila)–(um carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático), (r)–haloalquila, (s)–SR⁶, (t) heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados do

grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre e (u) carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático; alternativamente, dois grupo R^5 são unidos para formar um carbociclo,

em que (m) a (r) e (t) a (u) são opcionalmente substituídos com um ou mais R^8 ;

R^6 é selecionado de (a) hidrogênio, (b)- C_{1-8} alquila ou alternativamente dois grupos R^6 são unidos para formar um carbociclo, (c)-haloalquila, (d) heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre; e (e) carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático;

em que (b) a (e) são opcionalmente substituídos com um ou mais R^8 ;

R^7 é selecionado de (a) hidrogênio, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f)- CF_3 , (g)-CN, (h)- N_3 (i)- NO_2 , (j)- NR^6R^6 , (k)- OR^6 , (l)- $NR^6(CNR^6)NR^6R^6$, (m)- C_{1-8} alquila, (n)- C_{1-8} alquenila, (o)- C_{1-8} alquinila, (p)-(C₁₋₈ alquila)-(heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre), (q)-(C₁₋₈ alquila)-(carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático), (r)-haloalquila, (s)- NR^6R^8 , (t)- OR^8 , (u)- $(CR^6R^6)_tNR^6R^8$, (v)- $CR^6R^8R^8$, (w)- SR^6 , (x)-heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, (y)-carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático, (z)- $(CR^6R^6)_tC(O)NR^8R^8$, (aa)- $S(O)_pR^8$, (bb)- $NR^6C(O)NR^6R^6$, (cc)- $NR^6C(O)R^6$ e (dd)- $C(=NR^6)NR^6R^6$;

em que (m) a (q) e (x) a (y) são opcionalmente substituídos com um ou mais R^9 ;

R^8 é selecionado de (a) hidrogênio, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f)- CF_3 , (g)-CN, (h)- N_3 (i)- NO_2 , (j)- NR^6R^9 , (k)- OR^9 , (l)- $NR^6(CNR^6)NR^6R^6$, (m)- C_{1-8} alquila, (n)- C_{1-8} alquenila, (o)- C_{1-8} alquinila, (p)-(C₁₋₈ alquila)-(heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo

um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre), (q)–(C₁₋₈ alquila)–(carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático), (r)–heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, (s)–carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático, (t)–haloalquila, (u)–C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹, (v)–SR⁶, (w)–OC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹, (x)–NR⁶C(O)NR⁶R⁹, (y)–NR⁶C(O)R⁹, (z)–NR⁶(CNR⁹)(NR⁶R⁶), (aa)–ONR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶, (bb)–C(=NR⁹)NR⁶R⁶, (cc)–S(O)_pR⁹, (dd)–(CR⁶R⁶)_tC(O)NR⁶R⁹, (ee)–(CR⁶R⁶)_tOR⁹ e (ff)–(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁹;

em que (m) a (s) são opcionalmente substituídos com um ou mais R⁹;

R⁹ é selecionado de (a) hidrogênio, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f)–CF₃, (g)–CN, (h)–N₃ (i)–NO₂, (j)–NR⁶R¹⁰, (k)–OR⁶, (l)–NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶, (m)–C(O)(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁶, (n)–C₁₋₈ alquila, (o)–C₁₋₈ alquenila, (p)–C₁₋₈ alquini-
 15 nila, (q)–heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, (r)–carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático, (s)–haloalquila, (t)–(CR⁶R⁶)_tOR⁶, (u)–O(CR⁶R⁶)_tNR⁶R¹⁰,
 20 (v)–C(O)R⁶, (w)–SR⁶, (x)–C(O)OR¹⁰, (y)–S(O)_pR⁶, (z)–(C₁₋₈alquila)–(heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre), (aa)–(C₁₋₈ alquila)–(carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático), (bb)–O(CR⁶R⁶)_tOR⁶, (cc)–C(=NR⁶)NR⁶R⁶, (dd)–
 25 ONR⁶R⁶, (ee)–NR⁶C(O)NR⁶R⁶, (ff)–O(CR⁶R⁶)_tOR⁶, (gg)–NR⁶C(O)R⁶, e (hh)–(CR⁶R⁶)_tNR⁶R¹⁰;

em que (n) a (r) e (z) a (aa) são opcionalmente substituídos com um ou mais R¹⁰;

R¹⁰ é selecionado de (a) hidrogênio, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f)–CF₃, (g)–CN, (h)–N₃ (i)–NO₂, (j)–NR⁶R⁶, (k)–OR⁶, (l)–NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶, (m)–
 30 C(O)(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁶, (n)–C₁₋₈ alquila, (o)–C₁₋₈ alquenila, (p)–C₁₋₈ alquini-
 (q)–heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático con-

- tendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, (r)-carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático, (s)-haloalquila, (t)-(CR⁶R⁶)_tOR⁶, (u)-O(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁶, (v)-C(O)R⁶, (w)-SR⁶, (x)-C(O)OR⁶, (y)-S(O)_pR⁶, (z)-(C₁₋₈ alquila)-(heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre), (aa)-(C₁₋₈ alquila)-(carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático), (bb)-O(CR⁶R⁶)_tOR⁶, (cc)-C(=NR⁶)NR⁶R⁶, (dd)-ONR⁶R⁶, (ee)-NR⁶C(O)NR⁶R⁶, (ff)-O(CR⁶R⁶)_tOR⁶, (gg)-NR⁶C(O)R⁶ e (hh)-(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁶;

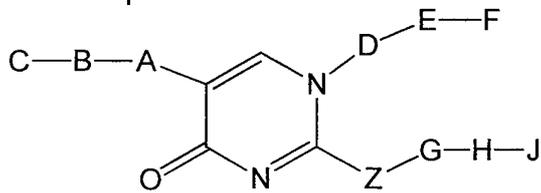
opcionalmente onde ou -D-E-F ou -G-H-J é hidrogênio;

p é 0, 1 ou 2, e

t é 0, 1, 2 ou 3,

- ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

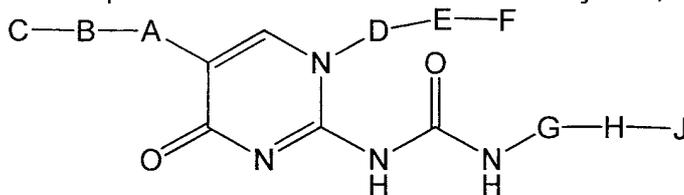
2. Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a fórmula:



em que Z é selecionado do grupo -NR⁴, -NR⁴CO-, -CONR⁴- e -NR⁴CONR⁴-; ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que Z é -NR⁴CONR⁴-; ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, tendo a fórmula:



- em que Z é -NHCONH-; ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, em que:

A é selecionado de

(a) um heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre,

(b) um carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático, e

(c) uma ligação simples,

em que (a) ou (b) é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^5 ;

B é selecionado de (a) $-(C_{1-8} \text{ alquila})-$, (b) $-(C_{2-8} \text{ alquenila})-$, (c) $-(C_{2-8} \text{ alquinila})-$, (d) uma ligação simples, em que

(i) 0-4 átomos de carbono em qualquer um de (a)-(c) imediatamente acima são opcionalmente substituídos por uma porção selecionada do grupo consistindo em $-O-$, $-S(O)_p-$, $-NR^6-$, $-(C=O)-$, $-C(=NR^6)-$, $-S(O)_pNR^6-$ e $-NR^6S(O)_pNR^6-$,

(ii) qualquer um de (a)-(c) imediatamente acima é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^5 , e

(iii) qualquer um de (a)-(c) imediatamente acima é opcionalmente substituído com grupos $-(C_1-C_8 \text{ alquila})-R^5$, e

C é selecionado de (a) NH_2 , (b) $-NHC(=NH)NH_2$ e (c) hidrogênio; ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, em que:

A é selecionado de azepanila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloheptila, fenila, piridinila, cicloexenila, cicloexadienila, di-hidropiridila, furanila, tetrahydrofuranila, tetrahidropiridila, azetidina, pirrolidina, piperidina e piperidina;

em que qualquer um de A imediatamente acima é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^5 ;

alternativamente, A é uma ligação simples;

B é selecionado de (a) $-(C_{1-8} \text{ alquila})-$, em que

i) 0-4 átomos de carbono em (a) imediatamente acima são opcionalmente substituídos por uma porção selecionada do grupo consistindo em $-O-$, $-S(O)_p-$, $-NR^6-$, $-(C=O)-$, $-S(O)_pNR^6-$ e $-NR^6S(O)_pNR^6-$,

5 ii) (a) imediatamente acima é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^5 , e

iii) (a) imediatamente acima é opcionalmente substituído com grupos $-(C_{1-8} \text{ alquila})-R^5$; e

alternativamente, B é uma ligação simples;

C é selecionado de (a) NH_2 , (b) $-NHC(=NH)NH_2$ e (c) hidrogênio;

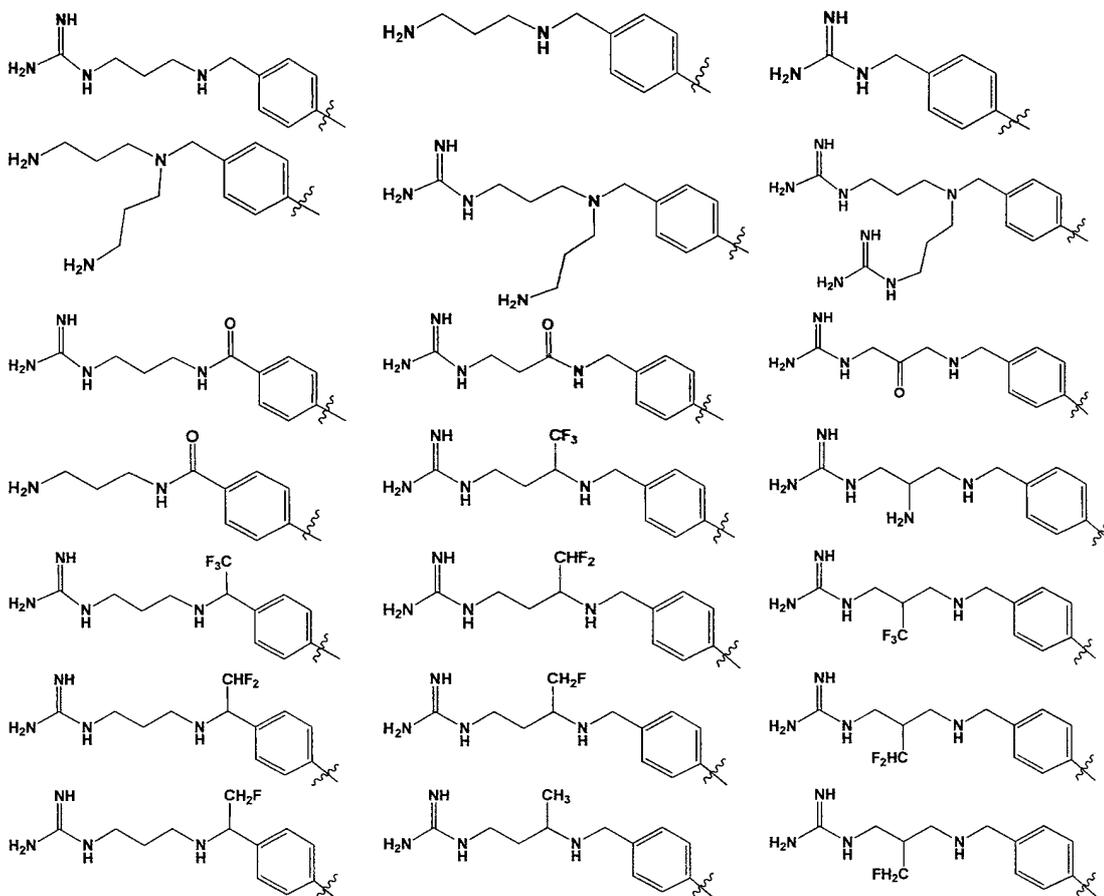
10 ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

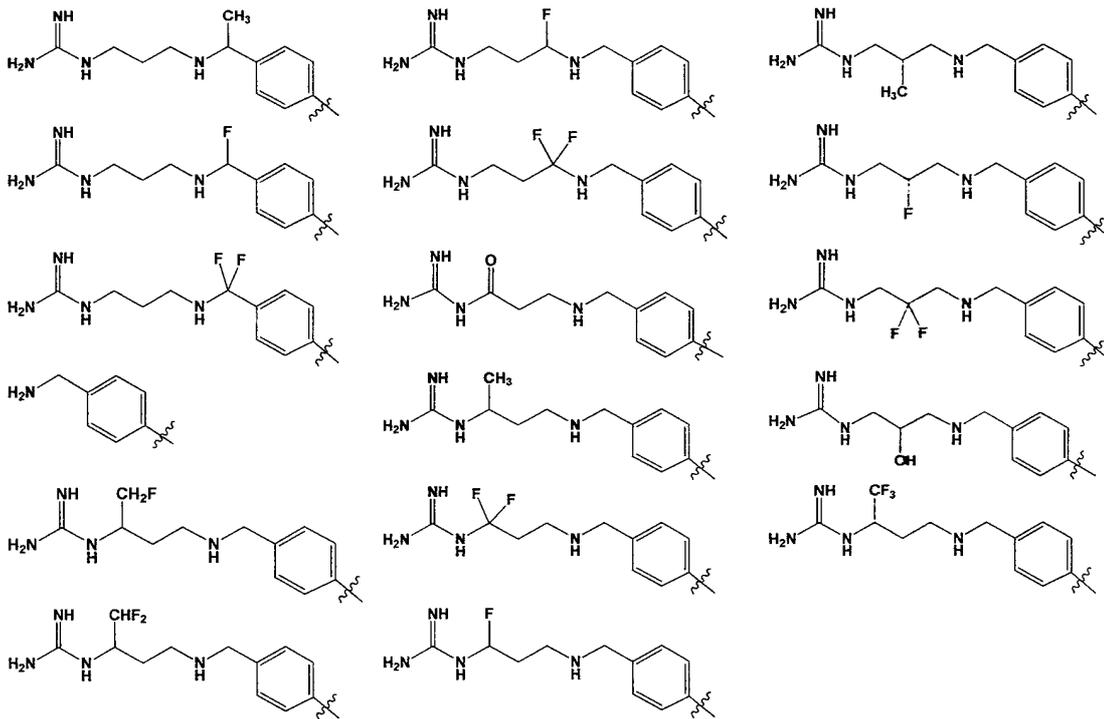
7. Composto de acordo com a reivindicação 6, em que

C-B-A- é selecionado do grupo consistindo em:

hidrogênio,

15





ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

8. Composto de acordo com a reivindicação 4, em que G é selecionado de:

5 (a) um heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

(b) um carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático, e

10 (c) uma ligação simples;

em que (a) ou (b) é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^5 ,

ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

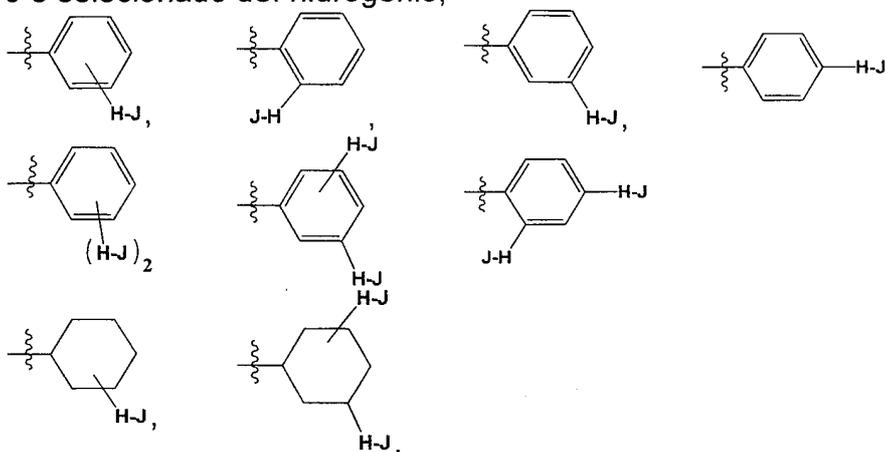
15 9. Composto de acordo com a reivindicação 5, em que R^5 é selecionado de (a) hidrogênio, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f) $-CF_3$, (g) $-CN$, (h) $-N_3$ (i) $-NO_2$, (j) $-NH_2$, (k) $-OR^6$, (l) $-NHC(=NH)NH_2$, (m) $-C_{1-8}$ alquila, (n) $-C_{1-8}$ alquenila, (o) $-C_{1-8}$ alquinila, (p) $-(C_{1-8} \text{ alquila})-(\text{heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos sele-$

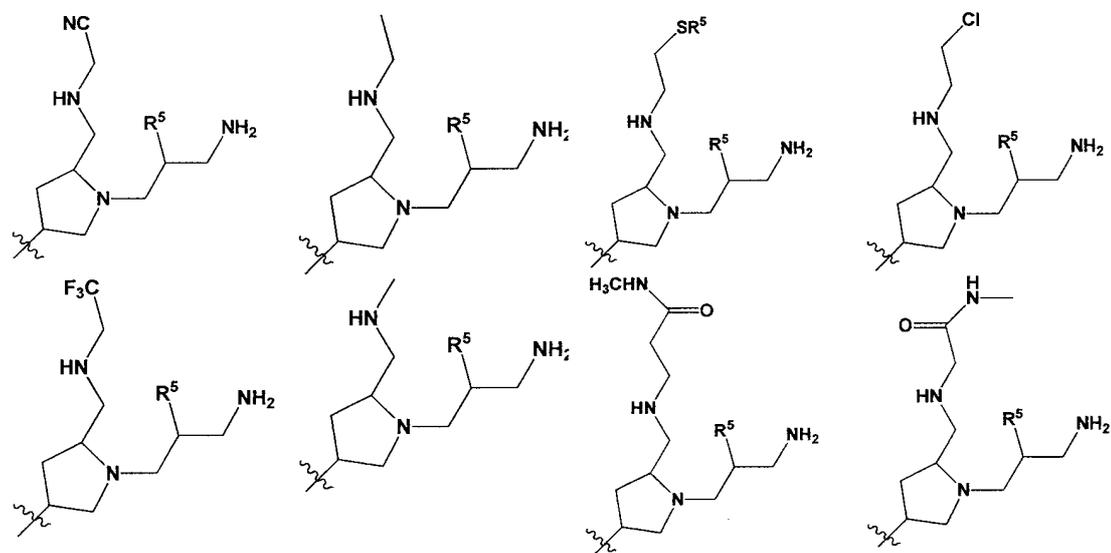
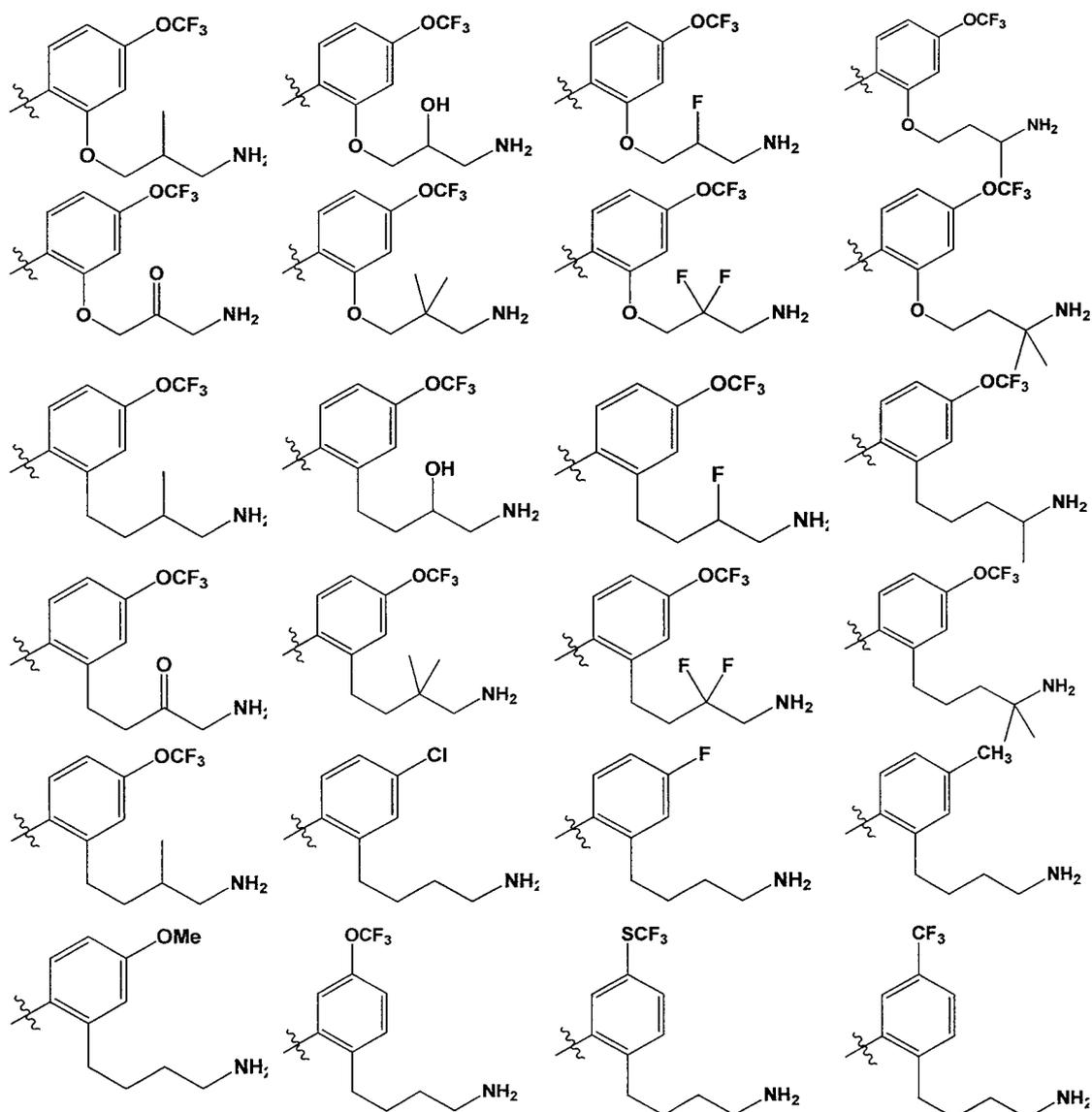
cionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre), (q)–(C₁₋₈ alquila)–(carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático), (r)–haloalquila, (s)–SR⁶, (t)–heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre e (u)–carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático; alternativamente, dois grupos R⁵ são unidos para formar um carbociclo ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

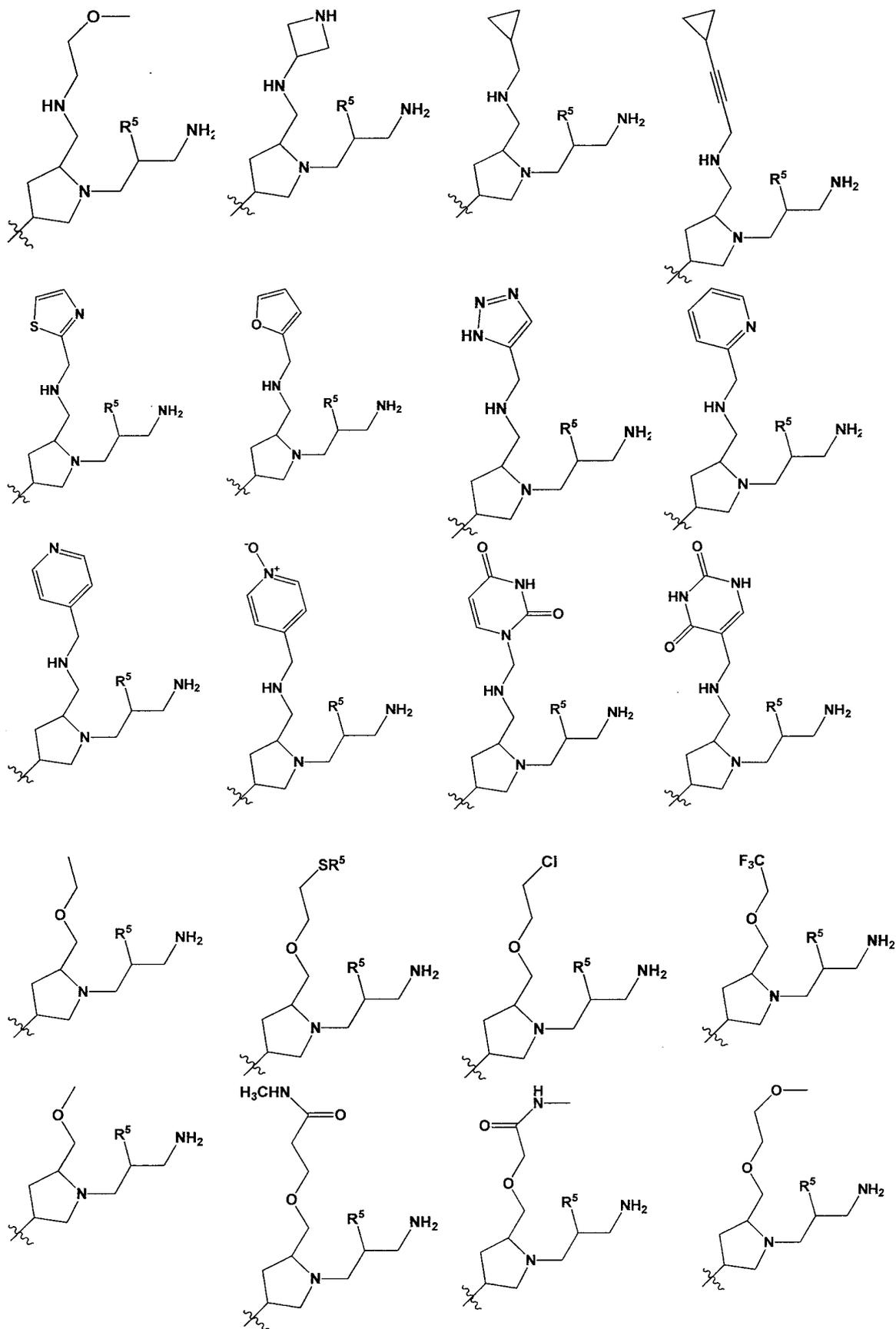
10. Composto de acordo com a reivindicação 5, em que R⁶ é selecionado de (a) hidrogênio, (b) C₁₋₈ alquila ou alternativamente dois grupos R⁶ são unidos para formar um carbociclo, (c)–haloalquila, (d)–heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre e (e)–carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

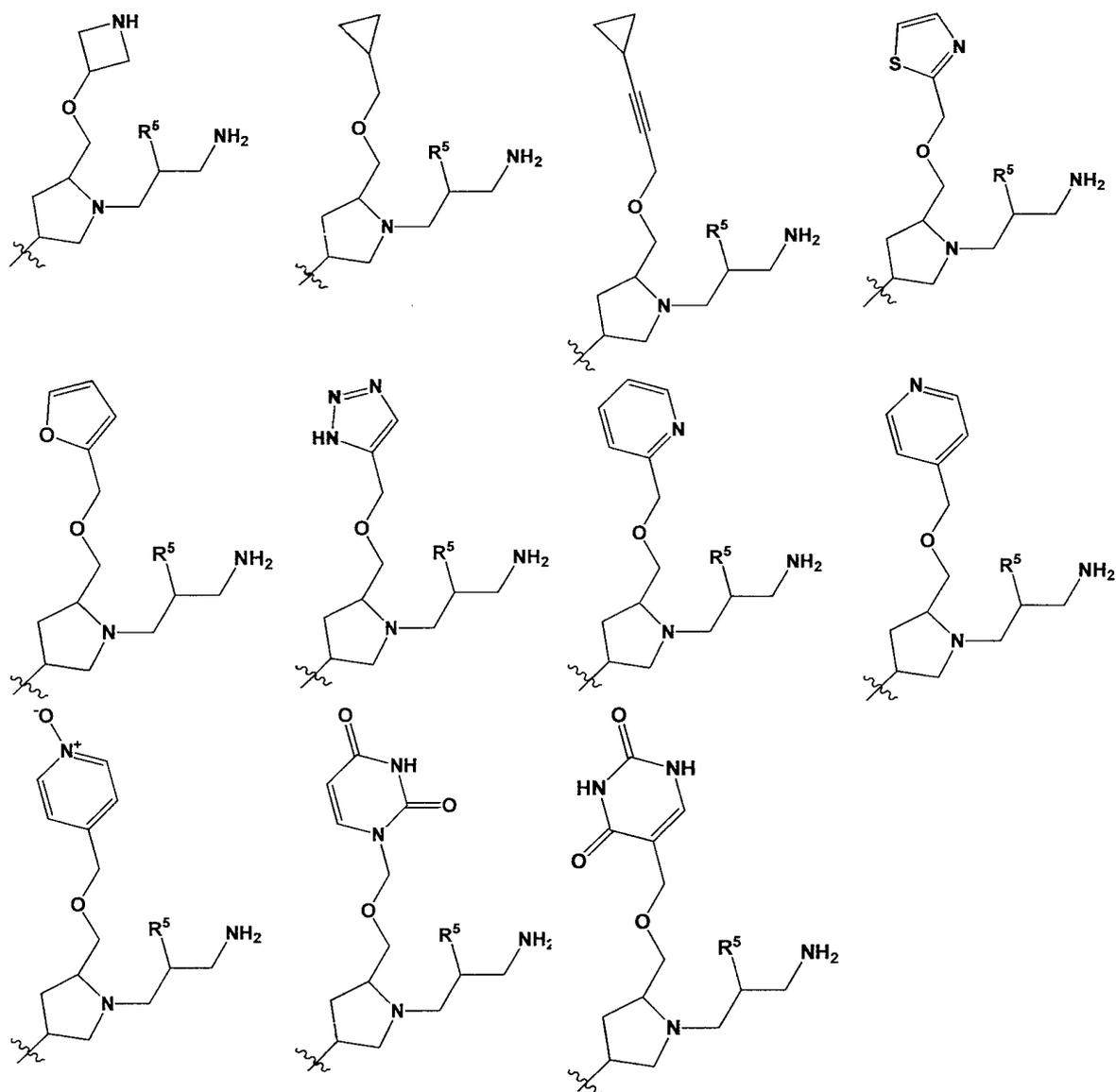
11. Composto de acordo com a reivindicação 8, em que G é selecionado de azepanila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, fenila, piridinila, cicloexenila, cicloexadienila, di-hidropiridila, furanila, tetrahydrofuranila, tetrahidropiridila, azetidínila, pirrolidinila, piperidinila, piperidenila e uma ligação simples; ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, em que –G–H–J é selecionado de: hidrogênio,









em que R^5 é conforme definido na reivindicação 10,
ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente
aceitável do mesmo.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1
5 a 13, que se liga a um ribossomo.

15. Composto de acordo com a reivindicação 14, em que o
ribossomo é um ribossomo bacteriano.

16. Composto de acordo com qualquer um dos compostos na
Tabela 1 ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente
10 aceitável do mesmo.

17. Composição farmacêutica compreendendo um composto

como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo e um carreador farmacologicamente aceitável.

5 18. Método para tratamento, prevenção ou redução do risco de um estado de doença em um ser humano ou animal compreendendo administrar a um ser humano ou animal com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

10 19. Método de tratamento de uma infecção microbiana em um ser humano ou animal compreendendo administrar ao ser humano ou animal uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

15 20. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para tratamento de uma infecção microbiana em um ser humano ou animal.

20 21. Método de tratamento ou redução do risco de uma infecção microbiana em um ser humano ou animal compreendendo administrar ao ser humano ou animal uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, em que a infecção microbiana é selecionada do grupo consistindo em: uma infecção de pele, 25 uma infecção Gram positiva, uma infecção Gram negativa, uma infecção de pele nosocomial, uma infecção Gram positiva, uma infecção Gram negativa, pneumonia nosocomial, pneumonia adquirida na comunidade, pneumonia pós-viral, pneumonia adquirida em hospital/pneumonia associada a ventilador, uma infecção do trato respiratório tal como infecção do trato respiratório crônico (CRTI), infecção pélvica aguda, uma infecção de pele e estrutura de pele complicada, uma infecção de pele e tecido mole (SSTI) incluindo 30 infecções de pele e tecido mole descomplicadas (uSSTI)s e infecções de

pele e tecido mole complicadas, e infecção abdominal, uma infecção intra-abdominal complicada, uma infecção do trato urinário, bacteremia, septicemia, endocardite, uma infecção de desvio átrio-ventricular, uma infecção de acesso vascular, meningite, profilaxia cirúrgica, uma infecção peritoneal, uma infecção óssea, uma infecção da junta, uma infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina, uma infecção de *Enterococci* resistente à vancomicina, uma infecção de organismo resistente à linezolida, uma infecção por *Bacillus anthracis*, uma infecção por *Francisella tularensis*, uma infecção por *Yersinia pestis* e tuberculose.

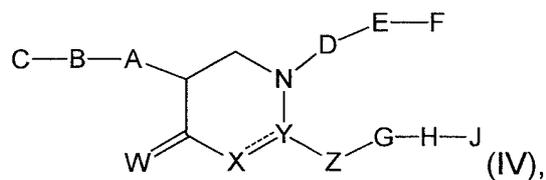
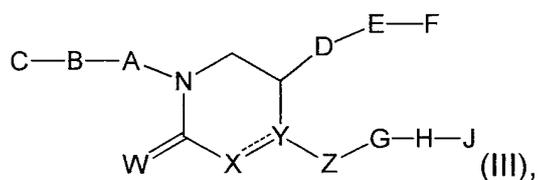
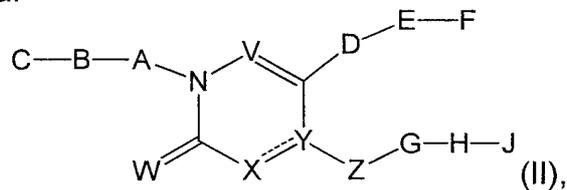
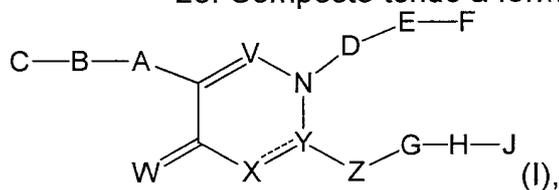
10 22. Método ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 21, em que o composto, ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado opticamente, oftalmicamente, nasalmente, oralmente, parenteralmente, topicamente ou intravenosamente.

15 23. Método de sintetização de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

20 24. Dispositivo médico contendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

25. Dispositivo médico de acordo com a reivindicação 24, em que o dispositivo é um *stent*.

26. Composto tendo a fórmula:



ou

do grupo consistindo em $-O-$, $-S(O)_p-$, $-NR^6-$, $-(C=O)-$, $-S(O)_pNR^6-$, $-NR^6S(O)_p-$ e $-NR^6S(O)_pNR^6-$,

ii) qualquer um de (b)-(d) imediatamente acima é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^5 , e

5 iii) qualquer um de (b)-(d) imediatamente acima é opcionalmente substituído com grupos $-(C_{1-8} \text{ alquila})-R^5$;

(e)-O-, (f)-NR⁶-, (g)-S(O)_p-, (h)-C(O)-, (i)-C(O)O-, (j)-OC(O)-, (k)-OC(O)O-, (l)-C(O)NR⁶-, (m)-NR⁶CO-, (n)-NR⁶C(O)NR⁶-, (o)-C(=NR⁶)-, (p)-C(=NR⁶)O-, (q)-OC(=NR⁶)-, (r)-C(=NR⁶)NR⁶-, (s)-NR⁶C(=NR⁶)-, (t)-C(=S)-, (u)-C(=S)NR⁶-, (v)-NR⁶C(=S)-, (w)-C(O)S-, (x)-SC(O)-, (y)-OC(=S)-, (z)-C(=S)O-, (aa)-NR⁶(CNR⁶)NR⁶-, (bb)-CR⁶R⁶C(O)-, (cc)-C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_t-, (dd) um heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre,

15 (ee) um carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático, e

(ff)-(CR⁶R⁶)_t-,

em que (dd) ou (ee) é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^5 ;

20 B, E, e H são independentemente selecionados do grupo consistindo em:

(a) uma ligação simples,

(b) um heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre,

25 (c) um carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático,

em que (b) ou (c) é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^5 ;

30 (d)-(C₁₋₈ alquila)-, (e)-(C₂₋₈ alquenila)-, (f)-(C₂₋₈ alquinila)-, onde

i) 0-4 átomos de carbono em qualquer um de (d)-(f) imedia-

tamente acima são opcionalmente substituídos por uma porção selecionada do grupo consistindo em $-O-$, $-S(O)_p-$, $-NR^6-$, $-(C=O)-$, $-C(=NR^6)-$, $-S(O)_pNR^6-$, $-NR^6S(O)_p-$, e $-NR^6S(O)_pNR^6-$,

ii) qualquer um de (d)-(f) imediatamente acima é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^5 , e

iii) qualquer um de (d)-(f) imediatamente acima é opcionalmente substituído com grupos $-(C_{1-8} \text{ alquila})-R^5$;

e (g)- $(CR^6R^6)_t-$,

C, F e J são independentemente selecionados do grupo consistindo em:

(a) hidrogênio, (c) F, (d) Cl, (e) Br, (f) I, (g)- CF_3 , (h)-CN, (i)- N_3 (j)- NO_2 , (k)- $NR^6(CR^6R^6)_tR^8$, (l)- OR^8 , (m)- $S(O)_p(CR^6R^6)_tR^8$, (n)- $C(O)(CR^6R^6)_tR^8$, (o)- $OC(O)(CR^6R^6)_tR^8$, (p)- $SC(O)(CR^6R^6)_tR^8$, (q)- $C(O)O(CR^6R^6)_tR^8$, (r)- $NR^6C(O)(CR^6R^6)_tR^8$, (s)- $C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$, (t)- $C(=NR^6)(CR^6R^6)_tR^8$, (u)- $C(=NNR^6R^6)(CR^6R^6)_tR^8$, (v)- $C(=NNR^6C(O)R^6)(CR^6R^6)_tR^8$, (w)- $C(=NOR^8)(CR^6R^6)_tR^8$, (x)- $NR^6C(O)O(CR^6R^6)_tR^8$, (y)- $OC(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$, (z)- $NR^6C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$, (aa)- $NR^6S(O)_p(CR^6R^6)_tR^8$, (bb)- $S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_tR^8$, (cc)- $NR^6S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_tR^8$, (dd)- NR^6R^8 , (ee)- $NR^6(CR^6R^6)R^8$, (ff)-OH, (gg)- NR^8R^8 , (hh)- OCH_3 , (ii)- $S(O)_pR^8$, (jj)- $NC(O)R^8$, (kk)- $NR^6C(NR^6)NR^6R^8$, (ll) um grupo C_{1-8} alquila, (mm) um grupo C_{2-8} alquênica, (nn) um grupo C_{2-8} alquínica, (oo) um heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, (pp) um carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático, (qq)- $(CR^6R^6)_tNR^6(CR^6R^6)_tR^8$, (rr)- $N[(CR^6R^6)_tR^8][C=O(CR^6R^6)_tR^8]$, (ss)- $(CR^6R^6)_tN[(CR^6R^6)_tR^8][(CR^6R^6)_tR^8]$, (tt)- $(CR^6R^6)_tNR^6(C=O)(CR^6R^6)_tR^8$, (uu)-haloalquila, (vv)- $C(O)(CR^6)[(CR^6R^6)_tR^8]R^8$, (ww)- $(CR^6R^6)_tC(O)NR^8R^8$, (xx)- $(CR^6R^6)_tC(O)O(CR^6R^6)_tR^8$, (yy)- $NR^6C(O)CR^8R^8R^8$, (zz)- $N[(CR^6R^6)_tR^8]C(O)R^8$ e (aaa)- $S(O)_pNR^8R^8$;

em que (ll) a (pp) são opcionalmente substituídos por grupos R^7 ;
 R^5 é selecionado de (a) hidrogênio, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f)-

CF₃, (g)–CN, (h)–N₃ (i)–NO₂, (j)–NR⁶R⁶, (k)–OR⁸, (l)–NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶, (m)–C_{1–8} alquila, (n)–C_{1–8} alquenila, (o)–C_{1–8} alquinila, (p)–(C_{1–8} alquila)–(heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre), (q)–(C_{1–8} alquila)–(carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático), (r)–haloalquila, (s)–SR⁶, (t)–heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre e (u)–carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático; alternativa-

5

10

tivamente, dois grupos R⁵ são unidos para formar um carbociclo, em que (m) a (r) e (t) a (u) são opcionalmente substituídos com um ou mais R⁸;

R⁶ é selecionado de (a) hidrogênio, (b)–C_{1–8} alquila ou alternativamente dois grupos R⁶ são unidos para formar um carbociclo, (c)–haloalquila, (d) heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre e (e) carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático;

15

em que (b) a (e) são opcionalmente substituídos com um ou mais R⁸;

20

R⁷ é selecionado de (a) hidrogênio, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f)–CF₃, (g)–CN, (h)–N₃ (i)–NO₂, (j)–NR⁶R⁶, (k)–OR⁶, (l)–NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶, (m)–C_{1–8} alquila, (n)–C_{1–8} alquenila, (o)–C_{1–8}alquinila, (p)–(C_{1–8}alquila)–(heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre), (q)–(C_{1–8} alquila)–(carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático), (r)–haloalquila, (s)–NR⁶R⁸, (t)–OR⁸, (u)–(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁸, (v)–CR⁶R⁸R⁸, (w)–SR⁶, (x)–heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, (y)–carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático, (z)–(CR⁶R⁶)_tC(O)NR⁸R⁸, (aa)–S(O)_pR⁸, (bb)–NR⁶C(O)NR⁶R⁶, (cc)–NR⁶C(O)R⁶ e

25

30

(dd)-C(=NR⁶)NR⁶R⁶;

em que (m) a (q) e (x) a (y) são opcionalmente substituídos com um ou mais R⁹;

R⁸ é selecionado de (a) hidrogênio, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f)-CF₃, (g)-CN, (h)-N₃ (i)-NO₂, (j)-NR⁶R⁹, (k)-OR⁹, (l)-NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶, (m)-C₁₋₈ alquila, (n)-C₁₋₈ alquenila, (o)-C₁₋₈ alquinila, (p)-(C₁₋₈ alquila)-(heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre), (q)-(C₁₋₈ alquila)-(carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático), (r)-heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, (s)-carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático, (t)-haloalquila, (u)-C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹, (v)-SR⁶, (w)-OC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹, (x)-NR⁶C(O)NR⁶R⁹, (y)-NR⁶C(O)R⁹, (z)-NR⁶(CNR⁹)(NR⁶R⁶), (aa)-ONR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶, (bb)-C(=NR⁹)NR⁶R⁶, (cc)-S(O)_pR⁹, (dd)-(CR⁶R⁶)_tC(O)NR⁶R⁹, (ee)-(CR⁶R⁶)_tOR⁹ e (ff)-(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁹;

em que (m) a (s) é opcionalmente substituído com um ou mais R⁹;

R⁹ é selecionado de (a) hidrogênio, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f)-CF₃, (g)-CN, (h)-N₃ (i)-NO₂, (j)-NR⁶R¹⁰, (k)-OR⁶, (l)-NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶, (m)-C(O)(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁶, (n)-C₁₋₈ alquila, (o)-C₁₋₈ alquenila, (p)-C₁₋₈ alquinila, (q)-heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, (r)-carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático, (s)-haloalquila, (t)-(CR⁶R⁶)_tOR⁶, (u)-O(CR⁶R⁶)_tNR⁶R¹⁰, (v)-C(O)R⁶, (w)-SR⁶, (x)-C(O)OR¹⁰, (y)-S(O)_pR⁶, (z)-(C₁₋₈ alquila)-(heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre), (aa)-(C₁₋₈ alquila)-(carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático), (bb)-O(CR⁶R⁶)_tOR⁶, (cc)-C(=NR⁶)NR⁶R⁶, (dd)-ONR⁶R⁶, (ee)-NR⁶C(O)NR⁶R⁶, (ff)-O(CR⁶R⁶)_tOR⁶,

(gg)–NR⁶C(O)R⁶ e (hh)–(CR⁶R⁶)_tNR⁶R¹⁰;

em que (n) a (r) e (z) a (aa) é opcionalmente substituído com um ou mais R¹⁰;

R¹⁰ é selecionado de (a) hidrogênio, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f)–CF₃, (g)–CN, (h)–N₃, (i)–NO₂, (j)–NR⁶R⁶, (k)–OR⁶, (l)–NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶, (m)–C(O)(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁶, (n)–C_{1–8} alquila, (o)–C_{1–8} alquenila, (p)–C_{1–8} alquinila, (q)–heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, (r)–carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático, (s)–haloalquila, (t)–(CR⁶R⁶)_tOR⁶, (u)–O(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁶, (v)–C(O)R⁶, (w)–SR⁶, (x)–C(O)OR⁶, (y)–S(O)_pR⁶, (z)–(C_{1–8} alquila)–(heterociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre), (aa)–(C_{1–8} alquila)–(carbociclo de 3-14 membros saturado, insaturado ou aromático), (bb)–O(CR⁶R⁶)_tOR⁶, (cc)–C(=NR⁶)NR⁶R⁶, (dd)–ONR⁶R⁶, (ee)–NR⁶C(O)NR⁶R⁶, (ff)–O(CR⁶R⁶)_tOR⁶, (gg)–NR⁶C(O)R⁶ e (hh)–(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁶;

opcionalmente, em que ou o grupo –D–E–F ou o grupo –G–H–J está ausente, mas ambos –D–E–F e –G–H–J não estão simultaneamente ausentes;

p é 0, 1 ou 2, e

t é 0, 1, 2 ou 3,

ou um sal, éster, tautômero ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS ANTIMICROBIANOS E MÉTODOS DE FABRICAÇÃO E USO DOS MESMOS"**.

5 A presente invenção refere-se em geral ao campo de compostos antimicrobianos e a métodos de fabricação e uso dos mesmos. Esses compostos são úteis para tratamento, prevenção e redução do risco de infecções microbianas em seres humanos e animais.