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

(11) BR 112012010752-6 B1

(22) Data do Depósito: 05/11/2010

(45) Data de Concessão: 20/07/2021

(54) Título: COMPOSTOS IMIDAZO[1,2-A]PIRIDINA

(51) Int.Cl.: C07D 471/04; C07D 487/04; A61K 31/437; A61K 31/519; A61P 31/10.

(30) Prioridade Unionista: 05/11/2009 US 61/258,549.

(73) Titular(es): UNIVERSITY OF NOTRE DAME DU LAC; DOW AGROSCIENCES LLC.

(72) Inventor(es): GARRET C.MORASKI; LOWELL D. MARKLEY; GEORGE E. DAVIS; MARVIN J. MILLER.

(86) Pedido PCT: PCT US2010055728 de 05/11/2010

(87) Publicação PCT: WO 2011/057145 de 12/05/2011

(85) Data do Início da Fase Nacional: 07/05/2012

(57) Resumo: COMPOSTO DE IMIDAZO[1,2-A] PIRIDINA, SÍNTESE E MÉTODOS DE USO DOS MESMOS. Concretizações relacionadas ao campo da química e bioquímica, e, mais especificamente a compostos de imidazopiridina, a síntese dos mesmos e métodos de uso dos mesmos. São descritos aqui vários compostos imidazo [1,2-a]piridina e métodos de uso dos novos compostos para tratar ou prevenir a tuberculose em um sujeito ou para inibir o crescimento de fungos em espécies de plantas. Outras concretizações incluem métodos de síntese de compostos imizado [1,2-a] piridina, tal como os compostos imidazol [1,2-a] piridina descritos.

“COMPOSTOS IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINA”

Interesses do Governo

[001]Essa invenção foi feita com patrocínio do governo sob concessão R01 AI 054193 concedido pelos Institutos Nacionais de Saúde. O Governo tem certos direitos nesta invenção.

Referência Cruzada Com Aplicativos Relacionados

[002]O aplicativo presente reivindica prioridade para U. S. Provisional Patent Application número 61/258.549, depositado em 5 de Novembro de 2009, intitulado Compostos de Imidazo[1,2-a]Piridina, Síntese do mesmo, e Métodos de Uso do Mesmo, a descoberta é aqui incorporada por referência na sua totalidade.

Campo Técnico

[003]As personificações aqui relacionadas aos campos de química e bioquímica, e, mais especificamente, a compostos de imidazo[1,2-a]piridina, sínteses dos mesmos, e métodos de uso dos mesmos.

Antecedentes

[004]Mundialmente, mais de dois bilhões de pessoas são infectadas pela tuberculose (TB), e uma estimativa de 14.400.000 de pessoas possui casos ativos de TB. Desses casos ativos, 83% são localizados na África, Sudeste Asiático e na região do Pacífico Ocidental. O impacto global da TB é enorme: a cada ano, a TB mata 1,5 milhões de pessoas com HIV negativo e 0,2 milhões de pessoas com HIV positivo. Cepas resistentes às novas drogas surgem a cada ano.

[005]O tratamento atual para ativa, drogas suscetíveis a TB inclui um regime cuidadosamente monitorado de um coquetel de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol por dois meses, seguidos por um adicional de quatro meses de rifampicina e isoniazida. Infecções de TB resistentes a múltiplas drogas requerem um longo curso de terapia durando dois anos ou mais com drogas que são caras e mal toleradas. Por causa de sua duração, complexidade, e custo, esses regimes representam

terapias inadequadas para a maioria dos casos de TB. Novas terapias são urgentemente necessárias para combater infecções de TB, ainda nenhuma nova droga foi aprovada para tratar a TB em mais de 40 anos.

[006]Além disso, em uma diferente área técnica, um grande número de fungos é conhecido por crescerem à custa de plantas comercialmente importantes que são essenciais para a sobrevivência humana. Um número de fungicidas foi desenvolvido para uso na proteção de ambos, plantas ornamentais e culturas alimentares, de fungos patogênicos. Enquanto muitos fungicidas seguros e efetivos são atualmente utilizados, a evolução de fungos patogênicos e a sempre crescente pressão para o uso de níveis menores de fungicidas criaram a necessidade de novos fungicidas. Tratamentos antifúngicos efetivos são urgentemente necessários para tratar infecções fúngicas prejudiciais em espécies de plantas.

Breve Descrição dos Desenhos

[007]As personificações serão rapidamente entendidas pelas seguintes descrições detalhadas em conjunto com os desenhos anexos. As personificações são ilustradas por meio de exemplos e não por meio de delimitações nas figuras dos desenhos anexos.

[008]Figura 1 ilustra o baixo custo de tratamento de uma terapia para TB com uma alta e baixa dose de imidazo[1,2-a]piridina.

[009]Figura 2 mostra a SAR de agentes particulares de imidazo[1,2-a]piridina e algumas tendências observadas a partir de triagem dos compostos em um ensaio antiTB.

[0010]Figura 3 mostra a SAR de agentes particulares de imidazo[1,2-a]piridina e algumas tendências observadas a partir de triagem dos compostos em um ensaio antifúngico.

[0011]Figura 4 mostra as estruturas de agentes particulares de imidazo[1,2-a]piridina triados nas figuras 2 e 3.

Descrição Detalhada das Personificações da Descoberta

[0012]Na seguinte descrição detalhada, a referência é feita aos desenhos anexos os quais formam uma parte dos mesmos, em que são mostradas por meio de ilustrações, personificações que podem ser praticadas. É para ser entendido que outras personificações podem ser utilizadas e mudanças lógicas ou estruturais podem ser feitas sem se afastar do âmbito. Por esse motivo, a seguinte descrição detalhada não é para ser tomada em um sentido limitativo, e o âmbito das personificações é definido pelas reivindicações anexas e seus equivalentes.

[0013]Várias operações podem ser descritas como múltiplas operações discretas, por sua vez, em uma maneira que pode ser útil no entendimento de personificações; contudo, a ordem de descrição pode não ser interpretada de forma a implicar que essas operações são dependentes de ordem.

[0014]Para os fins de descrição, uma frase sob a forma “A/B” ou sob a forma “A e/ou B” significa (A), (B), ou (A e B). Para os fins de descrição, uma frase sob a forma “ao menos um de A, B, ou C” significa (A), (B), (C), (A e B), (A e C), (B e C), ou (A, B e C). Para os fins de descrição, uma frase sob a forma de “(A)B” significa (B) ou (AB) que é, A é um elemento opcional.

[0015]A descrição pode usar os termos “personificação” ou “personificações”, nos quais cada um pode referir a uma ou mais das mesmas ou diferentes personificações. Além disso, os termos “compreendendo”, “incluindo”, “tendo”, e semelhantes, tal como utilizado em relação às personificações, são sinônimos.

[0016]Conforme aqui utilizado, o termo “halogênio” refere-se a substituintes de flúor, bromo, cloro e iodo.

[0017]Conforme aqui utilizado, o termo ”alquila” refere-se a uma corrente cíclica, ramificada ou em linha reta de um grupo alquila contendo somente carbono e hidrogênio, e ao menos que de outra forma mencionado contenha de um a doze átomos de carbono. Esse termo pode ser mais adiante exemplificado pelos grupos

tais como metil, etil, n-propil, isopropil, isobutil, t-butil, pentil, pivalilo, heptilo, adamantil, e ciclopentil. Grupos alquil podem ser tanto não substituídos ou substituídos com um ou mais substituintes, por exemplo, halogênio, alquil, alcóxi, alquiltio, trifluormetila, aciloxi, hidróxi, mercapto, carbóxi, ariloxi, ariloxi, aril, aril alquila, heteroaril, amino, alquilamino, dialquilamino, morfolino, piperidino, pirrolidina-1-il, piperazina-1-il, ou outra funcionalidade para formar uma “alquila funcionalizada”.

[0018]Conforme aqui utilizado, o termo “alquila substituída” refere-se a uma porção alquil incluindo 1-4 substituintes selecionados entre halogênio, het, ciclo alquilo, cicloalquenila, aril, amino, ciano, nitro, $-OQ_{10}$, $-SQ_{10}$, $-S(O)_2Q_{10}$, -S(O)Q10, $-OS(O)_2Q_{10}$, $-C(=NQ_{10})Q_{10}$, $-C(=NOQ_{10})Q_{10}$, $-S(O)_2-N=S(O)(Q_{10})_2$, $-S(O)_2-N=S(Q_{10})_2$, $-NQ_{10}Q_{10}$, $-C(O)Q_{10}$, $-C(S)Q_{10}$, $-C(O)OQ_{10}$, $-OC(O)Q_{10}$, $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$, $-C(S)NQ_{10}Q_{10}$, $-N(Q_{10})C(S)NQ_{10}Q_{10}$, $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$, $-C(S)NQ_{10}Q_{10}$, $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$, -CN, =S, $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$, $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$, $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$, $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}SQ_{10}$, e $-SNQ_{10}Q_{10}$. Cada um dos het, ciclo alquilo, cicloalquenila, e aril sendo opcionalmente substituído com 1-4 substituintes independentemente selecionados de halogênio e Q_{15}.

[0019]Conforme aqui utilizado, o termo “ciclo alquilo” refere-se a uma porção cíclico alquilo. Ao menos que indicado de outra forma, porções ciclo alquilo incluem entre 3 a 8 átomos de carbono.

[0020]Conforme aqui utilizado, o termo “alceno” refere-se a uma molécula de hidrocarbono com a fórmula geral $C_nH_{2n,}$ que contem uma ou mais ligações duplas.

[0021]Conforme aqui utilizado, o termo “alcino” refere-se a uma porção tendo a fórmula geral $C_2H_{2n-2,}$ correspondendo a correntes de carbono com uma ligação carbono-carbono tripla incluída.

[0022]Conforme aqui utilizada, o termo “álcool” refere-se a qualquer composto orgânico no qual o grupo hidroxila (-OH) é ligado a um átomo de carbono de um alquil ou grupo alquila substituída. A fórmula geral para alcoóis acíclicos simples é

$C_nH_{2n+1}OH$.

[0023]Conforme aqui utilizada, o termo “epóxido” refere-se a qualquer classe de composto orgânico, éteres cíclicos, possuindo um anel de três membros.

[0024]Conforme aqui utilizado, o termo “cetona” refere-se a um composto orgânico contendo o grupo carbonila, >C=O, ao qual outros átomos de carbono estão ligados.

[0025]Conforme aqui utilizado, o termo “éster” refere-se ao produto da reação entre um ácido carboxílico e um álcool.

[0026]Conforme aqui utilizado, o termo “éter” refere-se a um composto orgânico contendo o grupo funcional RO-R’.

[0027]Conforme aqui utilizado, o termo “aldeído” refere-se a um composto orgânico contendo um grupo –CHO.

[0028]Conforme aqui utilizado, o termo “nitrila” refere-se a qualquer uma das classes de compostos orgânicos contendo o radical ciano –CN.

[0029]Conforme aqui utilizado, o termo “tiol” refere-se a um grupo molecular que inclui um átomo de hidrogênio e enxofre ligados (-SH).

[0030]Conforme aqui utilizado, o termo “tioéster” refere-se a um composto resultante de uma ligação de enxofre com um grupo acila com a fórmula geral R-S-CO-R’. Tioésteres são os produtos da esterificação entre um ácido carboxílico e um tiol (em oposição a um álcool em ésteres regulares).

[0031]Conforme aqui utilizado, o termo “sulfureto” refere-se a um composto orgânico contendo enxofre ligado a um carbono. O termo “dissulfeto” refere-se à unidade estrutural composta de um par de átomos de enxofre conectados.

[0032]Conforme aqui utilizado, o termo “sulfona” refere-se a um composto químico contendo um grupo funcional sulfonil ligado a dois átomos de carbono. O átomo de enxofre central é duas vezes duplamente ligado ao oxigênio e possui dois substituintes de hidrocarboneto adicionais. A fórmula estrutural geral é R-S(=O)(=)-R’

onde R e R’ são os grupos orgânicos.

[0033]Conforme aqui utilizado, o termo “sulfóxido” refere-se a um composto químico contendo um grupo funcional sulfinila ligado a dois átomos de carbono. Sulfóxidos podem ser considerados sulfetos oxidados.

[0034]Conforme aqui utilizado, o termo “amina” refere-se a NH_2, NHR, ou NR_2. Ao menos que indicado de outra forma R pode ser alquilo, alquenila, alquinila, ciclo alquilo, ciclo alquenila, het ou aril.

[0035]Conforme aqui utilizado, o termo “amido” refere-se a um composto orgânico contendo o grupo $–CONH_2$-.

[0036]Conforme aqui utilizado, o termo “ureia” refere-se a um composto orgânico com a fórmula química $(NH_2)_2$ CO ou RNHCONHR’.

[0037]Conforme aqui utilizado, o termo “carbamato” refere-se a qualquer um de grupo de compostos orgânicos dividindo um grupo funcional comum com a estrutura geral –NH(CO)O-. Carbamato são ésteres de ácido carbâmico, NH_2COOH. Desde que o ácido carbâmico contenha nitrogênio ligado a um grupo carboxila, ele é também um amido. Portanto, ésteres de carbamato podem ter grupos alquilo ou aril substituído no hidrogênio, ou na função de amido. Por exemplo, carbamato de etilo é não substituído, enquanto que N-metilcarbamato de etilo possui um grupo metil ligado ao nitrogênio.

[0038]Conforme aqui utilizado, o termo “nitro” refere-se a NO_2.

[0039]Conforme aqui utilizado, o termo “aril” refere-se à fenil, fenil substituído, naftil, e naftil substituído.

[0040]Conforme aqui utilizado, o termo “morfolina” refere-se a um composto químico orgânico tendo a fórmula química $O(CH_2CH_2)_2NH$. Esse heterociclo possui características de ambos os grupos funcionais, amina e éter. Devido à amina, a morfolina é uma base. Ela conjugada ácida é chamada morfolínio Por exemplo, quando a morfolina é neutralizada pelo ácido hidroclórico, obtém-se o cloreto de sal morfolí-

nio.

[0041]Conforme aqui utilizado, o termo “tiomorfolina” refere-se a C_4H_9NS, e é um composto heterociclo contendo nitrogênio e enxofre. Isso pode ser considerado um tio derivativo da morfolina.

[0042]Conforme aqui utilizado, o termo “piperazina” refere-se a um composto orgânico que consiste de um anel de seis membros contendo dois átomos de nitrogênio opostos.

[0043]Conforme aqui utilizado, o termo “piperidina” refere-se a um composto orgânico com a fórmula molecular $(CH_2)_5NH$. Essa amina heterociclo consiste em um anel de seis membros contendo cinco unidades de metileno e um átomo de nitrogênio.

[0044]Conforme aqui utilizado, o termo “acila” refere-se a qualquer de um grupo ou radical da forma RCO- onde R é um grupo orgânico.

[0045]Conforme aqui utilizado, o termo “furano” refere-se a qualquer de uma classe de compostos heterociclo aromáticos contendo um anel de quatro átomos de carbono e um átomo de oxigênio; por exemplo, C_4H_4O. Conforme aqui utilizado, o termo “nitrofurano” refere-se a um anel furano com um grupo nitro.

[0046]Conforme aqui utilizado, o termo “tiofeno” refere-se a um composto heterociclo com a fórmula C_4H_4S. Consistindo de um anel de cinco membros plano, ele é aromático como indicado pelas suas extensas reações de substituição. Relacionados ao tiofeno são benzotiofeno e dibenzotiofeno, contendo o anel tiofeno fundido com um e dois anéis benzenos, respectivamente. Compostos análogos ao tiofeno incluem o furano (C_4H_4O) e o pirrol (C_4H_4NH).

[0047]Conforme aqui utilizado, o termo “imidazol” refere-se a um composto orgânico com a fórmula $C_3H_4N_2$. Esse heterociclo aromático é classificado como um alcaloide. Imidazol refere-se ao composto original enquanto que imidazóis são uma classe de hetero ciclos com estrutura de anel similar mas substituintes variantes. Um

nitroimidazol é um derivado de imidazol que contém um grupo nitro.

[0048]Conforme aqui utilizado, o termo “oxazol” refere-se a um heterociclo de cinco membros possuindo três átomos de carbono, um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio e duas ligações duplas; o 1,3-isômero é aromático.

[0049]Conforme aqui utilizado, o termo “oxazolina” refere-se a um composto heterociclo não saturado contendo um anel de cinco membros, duas ligações duplas, um nitrogênio e um átomo de oxigênio; e qualquer derivado deste composto.

[0050]Conforme aqui utilizado, o termo “tiazol” refere-se a qualquer de uma classe de compostos heterociclos não saturados contendo um anel de três átomos de carbono, um enxofre e um átomo de nitrogênio; por exemplo, o mais simples, C_3H_3SN.

[0051]Conforme aqui utilizado, o termo “tiazolina” refere-se a um composto heterociclo não saturado contendo um anel de cinco membros, duas ligações duplas, um nitrogênio e um átomo de enxofre; e qualquer derivado deste composto.

[0052]Conforme aqui utilizado, o termo “triazol” refere-se a qualquer um de um par de compostos químicos isoméricos com a fórmula molecular $C_2H_3N_3$, possuindo um anel de cinco membros de dois átomos de carbono e três átomos de nitrogênio.

[0053]Conforme aqui utilizado, o termo “piridina” refere-se a qualquer um de uma classe de compostos heterociclo aromáticos contendo um anel de cinco átomos de carbono e um átomo de nitrogênio; por exemplo, o mais simples, C_5H_5N.

[0054]Conforme aqui utilizado, o termo “pirazina” refere-se a uma diazina na qual os dois átomos de nitrogênio estão na n-posição.

[0055]Conforme aqui utilizado, o termo “naftalina” refere-se a um aromático, branco, hidrocarbono sólido com a fórmula $C_{10}H_8$ e a estrutura de dois anéis benzenos fundidos.

[0056]Conforme aqui utilizado, o termo “dicetopiperazina” refere-se a uma

classe de compostos orgânicos cíclicos que resultam de ligações peptídicas entre dois ácidos aminas para formar um lactam. Eles são os menores peptídeos cíclicos possíveis.

[0057]Conforme aqui utilizado, o termo “quinolina” refere-se a qualquer de uma classe de compostos heterociclos aromáticos contendo um anel benzeno fundido com um anel de cinco átomos de carbono e um átomo de nitrogênio; por exemplo, o mais simples, C_9H_7N. Isoquinolina, também conhecida como benzo[c]piridina ou 2-benzanina, é um composto orgânico aromático heterociclo. Isso é um isômero estrutural de quinolina. Isoquinolina e quinolina são benzopiridinas, que são compostos de um anel benzeno fundido a um anel piridina. Em um sentido mais amplo, o termo isoquinolina é usado para fazer referência a isoquinolina derivados.

[0058]Conforme aqui utilizado, o termo oxazolidinona refere-se a uma classe de compostos orgânicos hetero ciclo contendo ambos nitrogênio e oxigênio em um anel de 5 membros.

[0059]Conforme aqui utilizado, o termo “heterociclo” refere-se a compostos orgânicos contendo ao menos um átomo de carbono, e ao menos um elemento diferente do carbono, tal como enxofre, oxigênio ou nitrogênio dentro de uma estrutura de anel. Essas estruturas podem compreender ambos, anéis aromáticos simples ou anéis não aromáticos. Cada anel monocíclico pode ser aromático, saturado ou parcialmente não saturado. Um sistema de anel bicíclico pode incluir um anel monocíclico contendo um ou mais heteroátomos fundidos com um grupo aril ou ciclo alquila. Um sistema de anel bicíclico pode também incluir um anel monocíclico contendo um ou mais heteroátomos fundidos com outro sistema de anel monocíclico.

[0060]Exemplos de “heterociclos” incluem mas não estão limitados a piridina, tiofeno, furano, pirazolina, pirimidina, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 2-pirimidinil, 4-pirimidinil, 5-pirimidinil, 3-pirazinil, 3-piridazinil, 4-piridazinil, 4-oxo-2-imidazolil, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 4-piridazinil, 3-pirazinil, 4-oxo-2-imidazolil, 2-imidazolil, 4-

imidazolil, 3-isoxazolil, 4-ioxazolil, 5-isoxazolil, 3-pirazolil, 4-pirazolil, 5-pirazolil, 2-oxazolil, 4-oxazolil, 4-oxo-2-oxazolil, 5-oxazolil, 1,2,3-oxatiazol, 1,2,3-oxidiazol, 1,2,5-oxadiazol, 2-tiazolil, 5-tiazolil, 3-isotiazol, 4-isotiazol, 5-isotiazol, 2-furanil, 3-furanil, 2-tienil, 3-tienil, 2-pirrolil, 3-pirrolil, 3-isopirrolil, 4-isopirrolil, 5-isopirrolil, 1,2,3-oxatiazol-1-óxido, 1,2,4-oxadiazol-3-il, 1,2,4-oxadiazol-5-il, 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il, 1,2,4-tiadiazol-3-il, 1,2,4-tiadiazol-5-il, 3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il, 1,3,4,-tiadiazol-5-il, 2-oxo-1,3,4-tiadiazol-5-il, 1,2,4-triazol-3-il, 1,2,4-triazol-5-il, 1,2,3,4-tetrazol-5-il, 5-oxazolil, 3-isotiazolil, 4-isotiazolil, 5-isotiazolil, 1,3,4-oxadiazol, 4-oxo-2-tiazolinil, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il, tiazolediona, 1,2,3,4-tiatriazol, 1,2,4-ditiazolona, ftalimida, quinolinil, morfolinil, benzimidazolil, benzo[d]tiazolil, benzo[d]oxazolil, diazinil, triazinil, quinolinil, quinoxalinil, naftiridinil, azetidinil, pirrolidinil, hidantoinil, oxatiolanil, dioxolanil, imidazolidinil, azabiciclo [2.2.1] heptil, 2-metil-1,4dioxa-8-azaspiro[4.5]decano, 2,3-dimetil-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano, 3-metil-1,5-dioxa-9-azaspiro[5.5]undecano.

[0061]Conforme aqui utilizado, o termo “heteroaril” refere-se a um mono ou bicíclico het no qual um ou mais anéis cíclicos são aromáticos.

[0062]Conforme aqui utilizado, o termo “heteroaril substituído” refere-se a uma substituída porção heteroaril com um ou mais grupos funcionais selecionados a partir de halogênio, alquil, hidroxila, amino, alcóxi, ciano, e nitro.

[0063]Conforme aqui utilizado, o termo “aril substituído” refere-se a uma porção aril possuindo 1-3 substituintes selecionados a partir de halogênio, het, alquil, alquil substituído, alcenilo, alcinilo, alcóxi, ciclo alquilo, cicloalquenila, aril, ciano, nitro, $-OQ_{10}$, $-SQ_{10}$, $-S(O)_2Q_{10}$, $-S(O)Q_{10}$, $-OS(O)_2Q_{10}$, $-C(=NQ_{10})Q_{10}$, $-C(=NOQ_{10})Q_{10}$, $-S(O)_2-N=S(O)(Q_{10})_2$, $-S(O)_2-N=S(Q_{10})_2$, $-NQ_{10}Q_{10}$, $-C(O)Q_{10}$, $-C(S)Q_{10}$, $-C(O)OQ_{10}$, $-OC(O)Q_{10}$, $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$, $-C(S)NQ_{10}Q_{10}$, $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$, $-N(Q_{10})C(S)NQ_{10}Q_{10}$, $-N(Q_{10})C(S)Q_{10}$, $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$, $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$, $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$, $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}SQ_{10}$, e $-SNQ_{10}Q_{10}$. O het, ciclo alquilo, cicloalquenila, alcenilo, alcinilo e aril sendo opcionalmente substituídos com 1-3 substituin-

tes selecionados a partir de halogênio e Q_{15}.

[0064]Cada Q_{10} é independentemente selecionado a partir de H, alquil, ciclo alquilo, het, cicloalquenila, e aril. O het, ciclo alquilo, cicloalquenila, e aril sendo opcionalmente substituídos com 1-3 substituintes selecionados a partir de halo e Q_{13}.

[0065]Cada Q_{11} é independentemente selecionado a partir de H, halogênio, alquilo, aril, ciclo alquilo, e het. O alquilo, aril, ciclo alquilo, e het sendo opcionalmente substituídos com 1-3 substituintes independentemente selecionados a partir de halogênio, nitro, ciano, =S, =0, e Q_{14}.

[0066]Cada Q_{13} é independentemente selecionado a partir de Q_{11}, $-OQ_{11}$, $-SQ_{11}$, $-S(O)_2Q_{11}$, $-S(O)Q_{11}$, $-OS(O)_2Q_{11}$, $-C(=NQ_{11})Q_{11}$, $-S(O)_2-N=S(O)(Q_{11})_2$, $-S(O)_2-N=S(Q_{11})_2$, $-SC(O)Q_{11}$, $-NQ_{11}Q_{11}$, $-C(O)Q_{11}$, $-C(S)Q_{11}$, $-C(O)OQ_{11}$, $-OC(O)Q_{11}$, $-C(O)NQ_{11}Q_{11}$, $-(S)NQ_{11}Q_{11}$, $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$, -CN, =O, =S, $-NQ_{11}C(O)Q_{11}$, $-NQ_{11}C(S)Q_{11}$, $-NQ_{11}C(O)NQ_{11}Q_{11}$, $-NQ_{11}C(S)NQ_{11}Q_{11}$, $-S(Q)_2NQ_{11}Q_{11}$, $-NQ_{11}S(O)_2Q_{11}$, $-NQ_{11}S(O)Q_{11}$, $-NQ_{11}SQ_{11}$, $-NO_2$, e $-SNQ_{11}Q_{11}$.

[0067]Cada Q_{14} é independentemente selecionado a partir de H, alquil, ciclo alquilo, fenil, ou naftil, cada opcionalmente substituído com 1-4 substituintes independentemente selecionados a partir de F, Cl, Br, I, $-OQ_{16}$, $-SQ_{16}$, $-S(O)_2Q_{16}$, $-S(O)Q_{16}$, $-OS(O)_2Q_{16}$, $-NQ_{16}Q_{16}$, $-C(O)Q_{16}$, $-C(S)Q_{16}$, $-C(O)OQ_{16}$, $-NO_2$, $-C(O)NQ_{16}Q_{16}$, $-C(S)NQ_{16}Q_{16}$, -CN, $-NQ_{16}C(O)Q_{16}$, $-NQ_{16}C(S)Q_{16}$, $-NQ_{16}C(O)NQ_{16}Q_{16}$, $-NQ_{16}C(S)NQ_{16}Q_{16}$, $-S(O)_2NQ_{16}Q_{16}$, e $-NQ_{16}S(O)_2Q_{16}$. O alquilo, ciclo alquilo, e cicloalquenila sendo ainda opcionalmente substituído com =O ou =S.

[0068]Cada Q_{15} é independentemente selecionado a partir de H, alquilo, ciclo alquil, heteroaril, fenil, ou naftil, cada opcionalmente substituído com 1-4 substituintes independentemente selecionadas a partir de F, Cl, Br, I, $-OQ_{16}$, $-SQ_{16}$, $-S(O)_2Q_{16}$, $-S(O)Q_{16}$, $-OS(O)_2Q_{16}$, $-C(=NQ_{16})Q_{16}$, $-S(O)_2-N=S(O)(Q_{16})_2$, $-S(O)_2-N=S(Q_{16})_2$, $-SC(O)Q_{16}$, $-NQ_{16}Q_{16}$, $-C(O)Q_{16}$, $-C(S)Q_{16}$, $-C(O)OQ_{16}$, $-OC(O)Q_{16}$, $-C(S)NQ_{16}Q_{16}$, $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{16}$, -CN, $-NQ_{16}C(O)Q_{16}$, $-NQ_{16}C(S)Q_{16}$, -

$NQ_{16}C(O)NQ_{16}Q_{16}$, $-NQ_{16}C(S)NQ_{16}Q_{16}$, $-S(O)_2NQ_{16}Q_{16}$, $-NQ_{16}S(O)_2Q_{16}$, $-NQ_{16}S(O)Q_{16}$, $-NQ_{16}SQ_{16}$, $-NO_2$, e $-SNQ_{16}Q_{16}$. O alquilo, ciclo alquilo, e cicloalquenila sendo ainda substituído com =O ou =S.

[0069]Cada Q_{16} é independentemente selecionado a partir de H, alquilo, e ciclo alquilo. O alquil e o ciclo alquilo opcionalmente incluem 1-3 halogênios.

[0070]Personificações da presente descoberta fornecem novos imidazopiridinas, por exemplo, o imidazo[1,2-a]piridina. Certas personificações são dirigidas para compostos e métodos para o tratamento e prevenção da tuberculose (TB). Outras personificações são dirigidas para compostos e métodos para inibir o crescimento de fungos em espécies de plantas. Em ainda outras formas de personificação, métodos são fornecidos para a síntese da descoberta dos compostos de imidazo[1,2-a]piridina.

[0071]Em personificações, os compostos de imidazo[1,2-a]piridina desta descoberta podem ser úteis no tratamento ou na prevenção da tuberculose em um indivíduo. A atividade *in vitro* dos compostos descobertos pode ser avaliada por procedimentos de teste padrão, por exemplo, em telas H37Rv TB.

[0072]Em personificações, os compostos de imidazo[1,2-a]piridina aqui descritos podem ser úteis para tratamento (por exemplo, melhorando ou prevenindo) resistente a múltiplas drogas (MDR) e não-MDR TB em um indivíduo. Em uma personificação, o composto pode ser administrado em um indivíduo localmente ou sistematicamente. Em personificações, um composto de imidazo[1,2-a]piridina pode ser administrado parenteralmente, por exemplo subcutaneamente, intravenosamente, ou intramuscularmente, ou isso pode ser administrado oralmente ou por inalação. Um composto de imidazo[1,2-a]piridina pode ser usado sozinho ou em combinação com outros agentes antituberculose. Em uma personificação, o composto de imidazo[1,2-a]piridina pode ser administrado em concentrações variadas dependendo acerca da susceptibilidade da infecção para o composto a ser administrado, a exten-

são da doença, se a infecção é latente ou ativa, se a infecção é resistente às drogas, e a saúde geral do indivíduo.

[0073]Em uma personificação, os compostos de imidazo[1,2-a]piridina podem ser incorporados em uma composição farmacêutica. Personificações da presente descoberta englobam qualquer forma ou mistura racêmica, opticamente ativa, polimórfica, tautomérica, ou estereoisomérica, de um composto da descoberta, o qual possui as úteis propriedades aqui descritas.

[0074]Em casos onde os compostos são suficientemente bases ou ácidos para formar ácidos não tóxicos ou sais de base estáveis, o uso dos compostos como sais farmaceuticamente aceitáveis pode ser apropriado. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis dentro do âmbito das personificações aqui incluem sais de adição de ácido orgânico formado com sais que formam um aníon fisiológico aceitável e sais inorgânicos.

[0075]Composições farmacêuticas em acordo com as personificações da descoberta podem ser preparados pela combinação dos compostos descobertos com um portador farmaceuticamente aceitável sólido ou líquido e, opcionalmente, com adjuvantes e excipientes farmaceuticamente aceitáveis empregando técnicas padrões e convencionais. Composições de forma sólida incluem pós, comprimidos, grãos dispersíveis, cápsulas, pílulas e supositórios. Um portador sólido pode ser ao menos uma substância que pode também funcionar como um diluente, agente aromatizante, solubilizante, lubrificante, agente de suspensão, ligante, agente desintegrador de comprimidos, e agente de encapsulação. Insira portadores sólidos incluindo carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, fécula, gelatina, materiais celulósicos, cera de baixa fusão, manteiga de cacau, e semelhantes. Composições de forma líquida incluem soluções, suspensões e emulsões. Por exemplo, podem ser proporcionadas soluções dos compostos aqui descobertos dissolvidos em sistemas água/propileno glicol, opcionalmente contendo

agentes corantes convencionais, agentes aromatizantes, estabilizadores, e/ou agentes de espessamento.

[0076]Em uma personificação, uma composição farmacêutica pode ser fornecida empregando técnicas convencionais na forma de dosagem unitária contendo efetivas ou apropriadas quantidades de um ou mais componentes ativos. Em personificações, a quantidade de componente ativo (composto) em uma composição farmacêutica e forma de unidade de dosagem do mesmo pode ser variada ou ajustada largamente dependendo da aplicação particular, da potência do composto particular e da concentração desejada. Em uma personificação, a quantidade de componente ativo pode alcançar de 0,5% a 90% em peso da composição.

[0077]Em personificações, o uso terapêutico para o tratamento, amenização, prevenção, ou combate da TB em indivíduos, os compostos ou as suas composições farmacêuticas podem ser administradas oralmente, parenteralmente, e/ou por inalação a uma dosagem para obter ou manter uma concentração ou nível de sangue de um componente ativo no animal submetido ao tratamento que é terapeuticamente efetivo. Em uma personificação, tal como uma quantidade/dosagem terapeuticamente efetiva de um componente ativo pode estar no alcance desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg, por exemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg, do peso corporal/dia. É para ser entendido de que as dosagens podem variar dependendo dos requisitos do paciente, da severidade da infecção, das espécies particulares de micobactérias, se a infecção é latente ou ativa, a resistência à droga da cepa, a duração da infecção sendo tratada, e o composto particular sendo usado. Também, é para ser entendido de que a dosagem inicial administrada pode ser aumentada além de acima do nível superior a fim de alcançar rapidamente o desejado nível de sangue ou a dosagem inicial pode ser menor do que a ideal e a dosagem diária pode ser progressivamente aumentada durante o curso do tratamento dependendo da situação em particular. Se desejado, a dose diária

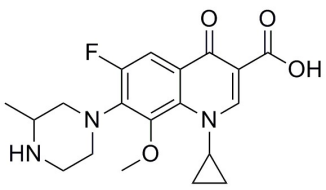
também pode ser dividida em múltiplas doses para administração, por exemplo, de duas a quatro vezes por dia.

[0078]Em uma personificação, um composto inicial de imidazo[1,2-a]piridina foi fornecido e testado como um membro exemplar da nova classe de imidazo[1,2-a]piridina de agentes antituberculose aqui descobertos. Tal composto é identificado abaixo como composto ND-8454, e a estrutura do composto é mostrada na tabela 1. Imidazo[1,2-a]piridina é um compostos bicíclico simples com um átomo de nitrogênio como cabeça de ponte. Essa classe de moléculas está sem representação na literatura da TB, e a armação é muito atrativa devido ao baixo custo dos materiais iniciais e a facilidade com que potentes (<1 μg/mL) compostos antiTB são sintetizados daí.

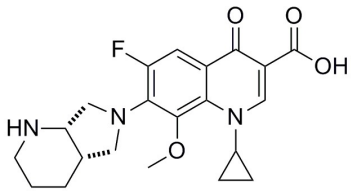
[0079]Muitos dos candidatos clínicos existentes para terapias de TB são derivativos de armações existentes (por exemplo, moxifloxacina e gatifloxacina, veja tabela 1), que resultam em drogas que são muito mais propensas a resistência emergente. Outros candidatos clínicos são compostos complexos que são difíceis e dispendiosos para manufaturar (por exemplo, candidatos antiTB TMC207, PA-824, OPC-67683, e LL-3858, veja Tabela 1).

[0080]Em contrapartida, o ND-8454, *N*-benzil-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, o ligante inicial baseado na armação do imidazo[1,2-a]piridina, possui uma atividade *in vitro* contra a TB H37Rv comparável aos candidatos clínicos atuais (MIC = 0,08 μg/mL ou 286 nM) e toxicidade não observada para células VERO ou HeLa (>128 e >50 μM, respectivamente).

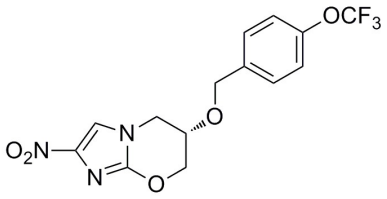
Tabela 1. Atuais candidatos clínicos para tuberculose e ND-8454
(inicial imidazo[1,2-a]piridina ligante)



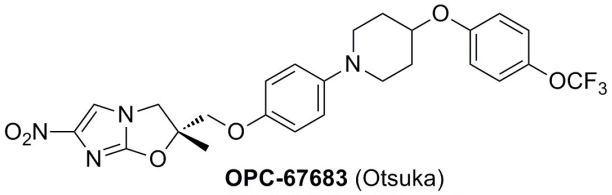
Gatifloxacina (OFLOTUB Consortium)
MIC = 0.03 - 1.56 μg/mL H37Rv TB
MIC = 3.12 μg/mL MDR-TB
LD99 = 0.5 μg/mL



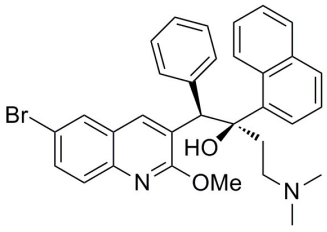
Moxifloxacina (Bayer)
MIC = 0.04 - 0.5 μg/mL H37Rv TB
MIC = 0.5 μg/mL MDR-TB
LD99 = 0.8 μg/mL



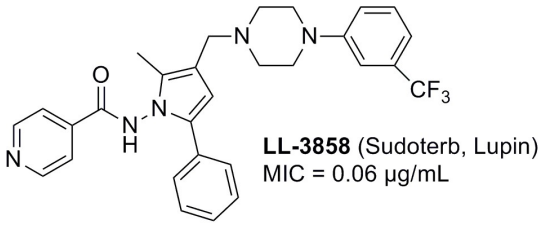
PA-824 (TB Alliance)
MIC de 0.25 - 0.03 0.03 μg/mL
contra MDR-TB e MDR-TB



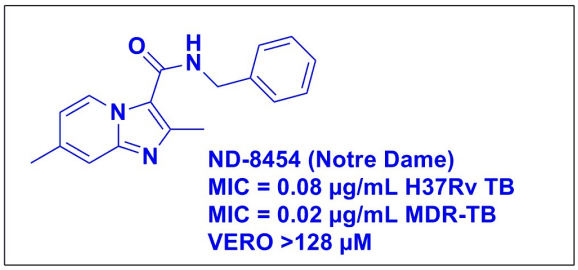
OPC-67683 (Otsuka)
MIC de 0.006 - 0.024 μg/mL
contra H37Rv e MDR-TB



TMC207 (Diarilquinolina , J&J)
0.06 μg/mL contra H37Rv e MDR-TB



LL-3858 (Sudoterb, Lupin)
MIC = 0.06 μg/mL



ND-8454 (Notre Dame)
MIC = 0.08 μg/mL H37Rv TB
MIC = 0.02 μg/mL MDR-TB
VERO >128 μM

[0081]De acordo com várias personificações, a Tabela 2 ilustra a potência de vários compostos exemplares contra várias cepas individuais de TB resistentes a única droga.

[0082]Tabela 2.Potência da TB contra cepas resistentes a única droga (MIC90 in μM)

Resistência a (μM)	rRMP	rINH	rKM	*rSM*
ND-8454	0.28	0.33	1.07	1.02
ND-9652	1.49	2.03	5.83	5.84
ND-9758	<0.002	0.003	0.01	0.01
ND-9872	0.23	0.28	0.89	0.87
ND-9902	0.74	1.10	2.96	2.95
ND-9903	0.24	0.25	0.59	0.63
ND-9965	0.54	0.57	1.98	2.31
RMP	> 1	0.01	0.02	0.02

INH	0.23	>8	0.43	0.23
MOX	0.10	0.12	0.24	0.15

RMP = Rifampicina; INH – Isoniazida; KM = Canamicina; SM = Estreptomicina

De acordo com várias personificações, a Tabela 3 ilustra a potência de vários compostos exemplares contra várias cepas de TB resistentes a múltiplas drogas (MDR).

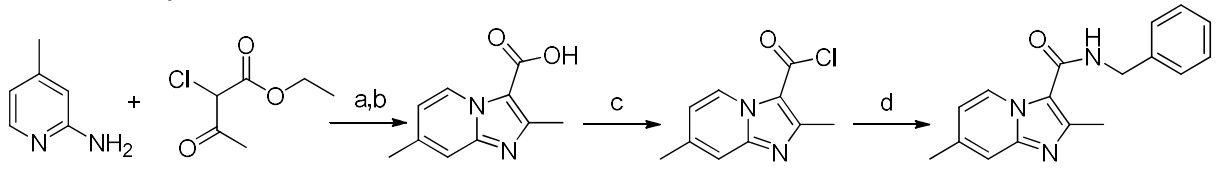
Tabela 3.Potência da TB-MDR (MIC90 in µg/mL)

Resistência a (µg/mL):	HRESP	HREZSP	HCPTh	HREKP	HRERb*	HREZSKPTh	HRERb*	HRERb*	HREZRbTh
ND-8454	0.625	0.3125	0.313	0.078	0.039	0.019	0.039	0.078	0.039
ND-8667	0.3125	0.019	0.039	0.039c	<=0.0098	<=0.0098	0.01	0.019	0.019
ND-9361	0.078	0.019	NT	0.078	0.039	0.019	0.01	0.078	0.019

[0083]Abreviações: H=Isoniazida, R=Rifampicina, E=Etambutol, Z=Pirazinamida, S=Estreptomicina, C=Cicloserina, K=Canamicina, P=Ácido para-aminossalicílico, Rb=Rifabutina, Th=Tioacetazona, *cepas diferentes geneticamente.

[0084]Em personificações, os compostos exemplares descritos acima podem ser sintetizados de acordo com os seguintes procedimentos gerais. ND-8454, por exemplo, pode ser feito em quatro etapas sintéticas prontamente disponíveis a partir de reagentes pouco dispendiosos. Para avaliar o potencial de disponibilidade e acessibilidade em fazer este composto em uma escala em kilos, o custo para ampliar o ND-8454 usando o seguinte procedimento exemplar foi avaliado (veja o esquema 1, abaixo).

Esquema 1. Síntese do ND-8454



[0085]Reagentes: (a) 1,2-dimetoxietano, refluxo, 48 horas; (b) 1 N LiOH, EtOH, refluxo, 36 horas; (c) cloreto de oxalilo, CH_2Cl_2, DMF (cat.), temperatura ambiente, 4 horas; (d) benzilamina, Et_3N, CH_2Cl_2, refluxo, 14 horas

[0086]Neste exemplo específico da síntese do ND-8454, as soluções de 2-amino-4-picolina (10.0 g, 91.5 mmol) e etil-2-cloroacetoacetato (7.93 g, 45.8 mmol) foram dissolvidas em 92 ml de 1,2-dimetoxietano (DME) e aquecidas por 36 h ao refluxo. A mistura da reação foi filtrada e sólidos (2-amino-4-picolina sal hidrocloreto) foram coletos e lavados com hexanos. A substância líquida filtrada foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 e lavado com solução de ácido acético a 5% (2x) e salmoura. A fase orgânica foi recolhida, secada sobre sulfato de sódio (Na_2SO_4), filtrada e depois concentrada *in vacuo*. O material cru obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com acetato de etilo a 20% : sistema solvente CH_2Cl_2 para dar 7.8 g (78%) de etil 2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato como um tan sólido mp 59-61°C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 9.14 □ (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.78 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.1, 7.1, 7.1 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 3H). HRMS (EI), M+1 calculado para $C_{12}H_{15}N_2O_2$, 219.1155; encontrado 219.1128. Tempo de retenção = 1.4 minutos (fase móvel: 60% água : acetonitrila). O etil 2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato (6.4 g, 29.3 mmol) foi dissolvido em 75 ml de etanol (95%), 1M LiOH (60 ml, 60 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida ao refluxo por 36 horas. A solução resultante foi concentrada até a secura e depois tornada ácida (pH~2-3) com a adição de 4 N HCl; sólidos resultantes foram coletados por filtragem e rigorosamente secados para dar 4.6 gramas (82%) de 2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-3-ácido carboxílico, um sólido esbranquiçado. mp 180- 183°C; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) □□9.52 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.73 (td, *J* = 1.8, 0.9, 0.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.63 (s, 3H). HRMS (EI), M+1 calculado para $C_{10}H_{11}N_2O_2$, 191.0815; encontrado 191.0837. Tempo de retenção = 0.6 – 0.7 minu-

tos (fase móvel: 60% água : acetonitrila).

[0087]O 2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-3-ácido carboxílico (2.8 gramas, 14mmol) foi parcialmente dissolvido em 35 ml de anidro CH_2Cl_2 e cloreto de oxalilo (3.3 ml, 39 mmol) foi adicionado seguido por catalítico (20 µL) N'N-dimetilforamida (DMF).

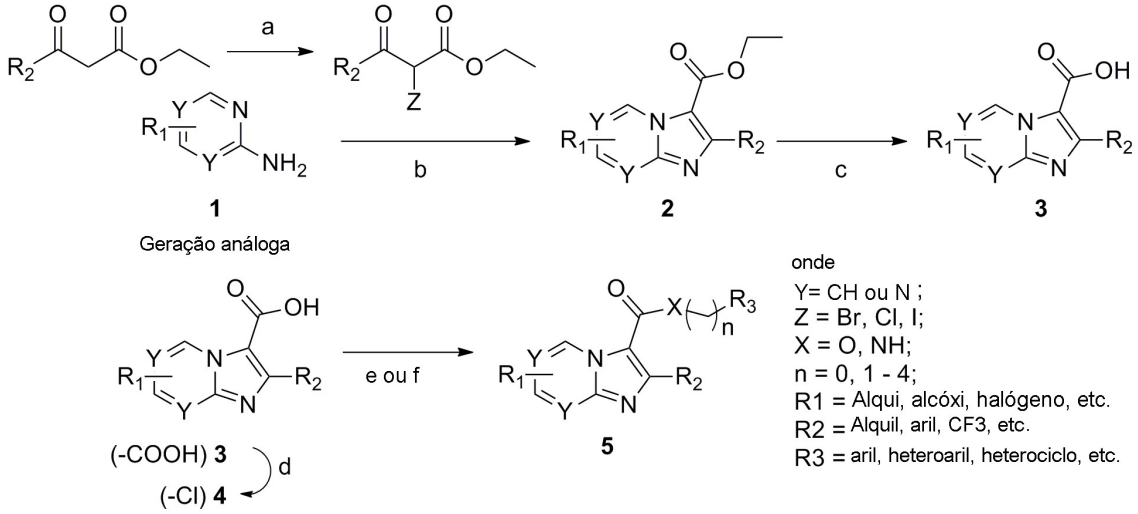
[0088]A reação foi agitada sob argônio em temperatura ambiente por 4 horas. A clara, solução laranja foi concentrada até a secura e o ácido clorídrico resultante (3.6 gramas, 14 mmol, sólido amarelo) foi dissolvido em 35 ml de anidro CH_2Cl_2. Trietilamina (5.9 ml, 41.9 mmol) e benzilamina (1.8 ml, 16.7 mmol) foram adicionadas vagarosamente. A reação foi aquecida a 50°C sob argônio por 16 horas. A reação foi depois concentrada até a secura e o sólido resultante foi dissolvido em acetato de etilo (EtOAc) e lavado com solução de bicarbonato de sódio saturado (2x) e lavado na salmoura.

[0089]Os orgânicos foram coletados e secados sobre Na_2SO_4, o agente de secagem foi separado por filtragem, e os orgânicos foram concentrados para baixo para um óleo que cristalizou após repouso. O sólido foi purificado través de uma coluna de gel de sílica eluindo com um gradiente de 1:10 (EtOAc : CH_2Cl_2) para 10:1 (EtOAc : CH_2Cl_2). 2.75 gramas de *N*-benzil-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, (ND-8454, 70%) foi obtido como um sólido esbranquiçado. mp 166 - 167°C; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) □ 9.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.39-7.28 (m, 5H), 7.25 (s, 1H), 6.75 (dd, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 6.05 (bs, 1H, NH), 4.69 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) □□161.52, 146.54, 145.36, 138.30, 128.84, 127.67, 127.61, 127.35, 127.31, 115.72, 115.05, 43.42, 21.34, 16.83. HRMS (EI), M+1 calculado para $C_{17}H_{18}N_3O$, 280.1444; encontrado 280.1480. Tempo de retenção = 0.8 – 1.1 minutos (fase móvel: 60% água : acetonitrila).

[0090]Em outra personificação, os compostos de imidazo[1,2-a]piridina po-

dem ser sintetizados de acordo com os procedimentos gerais mostrados no Esquema 2, abaixo.

Esquema 2 : Química do Imidazo[1,2-a]piridina



[0091]Reagentes: (a) N-Z-succinimida, DMSO, temperatura ambiente, 4 horas, onde Z=Bromo, Cloro, ou Iodo; (b) 1,2-dimetoxietano, refluxo, 48 horas; (c) 1 N LiOH, EtOH, refluxo, 36 horas; (d) cloreto de oxalilo, CH_2Cl_2, DMF (cat.), temperatura ambiente, 4 horas; (e) R-NH_2 ou R-OH, EDC-HCl, DMAP, CH_3CN, 16 horas; quando cloreto (f) R-NH_2 ou R-OH, Et_3N, CH_2Cl_2, 16 horas.

[0092]A figura 1 mostra que o ND-8454 pode ser feito a partir de materiais prontamente disponíveis usando o processo descrito acima. O ingrediente farmacêutico ativo pode ser obtido a uma variação de preço de $300-1000/kg em escala comercial. Isso traduz para um notável custo de apenas $0,03-$0,1/dia a uma dose diária de 100 mg. Portanto, o ND-8454 e os agentes de imidazo[1,2-a]piridina similares são muito baratos para manufatura e podem ser feitos rapidamente acessíveis para as populações necessitadas.

[0093]Personificações da presente descoberta também fornecem métodos para o tratamento ou prevenção da infecção da TB em um indivíduo usando os compostos aqui descritos. Conforme aqui utilizado, os termos “tuberculose” e “TB” referem-se a uma infecção micobacterial, uma comum e frequente doença infecciosa

mortal usualmente causada pela *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculose usualmente ataca os pulmões (como a TB pulmonar), mas pode também afetar o sistema nervoso central, o sistema linfático, o sistema circulatório, o sistema geniturinário, o sistema gastrointestinal, ossos, articulações, e até mesmo a pele. Outra micobactéria como a *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canetti*, e *Mycobacterium microti* também causam tuberculose, mas essas espécies são menos comuns em humanos.

[0094]Os sintomas clássicos da tuberculose são uma tosse crônica com escarro tingido de sangue, febre, suores noturnos, e perda de peso. Infecção de outros órgãos causam uma vasta gama de sintomas. Em algumas personificações, um diagnóstico de tuberculose pode ser feito por radiologia (comumente raios-x do tórax), um teste tuberculínico, um teste de sangue, bem como o exame microscópico e a cultura microbiológica de fluídos corporais. O tratamento da tuberculose é difícil e normalmente requer longos cursos de antibióticos múltiplos, e a resistência a antibióticos é um crescente problema.

[0095]Aproximadamente um terço da população mundial é infectada com *M. tuberculosis*. Contudo, a maioria desses casos não irá desenvolver a doença madura; assintomática, infecção latente é mais comum. Cerca de uma em dez dessas infecções latentes vai eventualmente progredir para a doença ativa, a qual, se não for tratada, mata mais da metade de suas vítimas. Em 2004, as estatísticas de mortalidade e morbidez incluíram 14,6 milhões casos ativos crônicos, 8,9 milhões de novos casos, e 1,6 milhões de mortes, a maioria em países em desenvolvimento. Além disso, um número crescente de pessoas no mundo desenvolvido estão contraindo tuberculose devido aos comprometidos sistemas imunológicos a partir de drogas imunossupressoras, abuso de substâncias, ou AIDS. A distribuição da tuberculose não é uniforme mundialmente, com cerca de 80% da população em muitos países Asiáticos e Africanos testando positivo em testes tuberculínicos, enquanto apenas 5-10%

da população dos Estados Unidos da América testa positivo. É estimado que os Estados Unidos da América tenha 25.000 novos casos de tuberculose a cada ano, 40% dos quais ocorrem em imigrantes de países onde a tuberculose é endêmica.

[0096]Uma estimativa de 75% dos casos de TB ativa envolvem TB pulmonar. Os sintomas incluem dor no peito, tosse com sangue, uma produtiva, tosse prolongada por mais de três semanas, febre, calafrios, suores noturnos, perda de apetite, perda de peso, palidez, e frequente tendência a fatigar muito facilmente. Nos outros 25% dos casos ativos, a infecção move a partir dos pulmões, causando tuberculose extrapulmonar. Isso ocorre mais comumente em pessoas imunossuprimidas e em crianças mais novas. Locais de infecção extrapulmonar incluem a pleura na tuberculose pleurisia, o sistema nervoso central na meningite, o sistema linfático na escrófula do pescoço, o sistema geniturinário na tuberculose urogenital, e ossos e articulações na doença de Pott na espinha. Uma forma especialmente séria é a TB disseminada, mais comumente conhecida como tuberculose militar. Apesar da TB extrapulmonar não ser contagiosa, ela pode coexistir com a TB pulmonar, que é contagiosa.

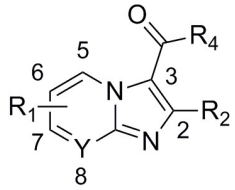
[0097]A causa primária de TB, *Mycobacterium tuberculosis,* é uma aeróbica, Gram-positiva bactéria. Além disso, o complexo *M. tuberculosis* inclui três micobactérias causadoras de TB: *M bovis, M. africanum* e *M. microti. M africanum* não é muito difundida, mas em partes da África é uma significante causa de tuberculose. *M. bovis* foi uma vez uma comum causa de tuberculose, mas a introdução do leite pasteurizado largamente eliminou isso como um problema público de saúde em países desenvolvidos. *M. microti* é mais vista em pessoas imunodeficientes, apesar de isso ser possível de que a prevalência deste patógeno tenha sido subestimada.

[0098]Outra micobactéria patogênica conhecida inclui a *Mycobacterium leprae*, a *Mycobacterium avium* e a M*. kansasii*. As últimas duas são parte do grupo das micobactérias não tuberculosas (NTM). Micobactérias não tuberculosas nem

causam TB nem lepra, mas elas causam doenças pulmonares semelhantes a TB.

[0099]Polimorfismos dos genes específicos em IL12B tem sido associados a susceptibilidade da tuberculose. Adicionalmente, pacientes com diabetes mellitus estão em risco aumentado de contrair tuberculose, e eles possuem uma resposta pior ao tratamento, possivelmente devido à pior absorção da droga. Outras condições que aumentam o risco inclui abuso de drogas IV; recente infecção a TB ou um histórico de TB inadequadamente tratada; raios-X de tórax sugestivos de TB anterior, mostrando lesões fibróticas e nódulos; silicose; terapia corticosteroide prolongada e outra terapia imunossupressiva; cânceres de cabeça e pescoço; doenças hematológicas e reticuloendotelial, como a leucemia e a doença de Hodgkin; doença renal em estágio terminal, bypass intestinal ou gastrectomia; síndromes de má absorção crônicas; deficiência de vitamina D; e baixo peso corporal. Além disso, algumas drogas, incluindo drogas para artrite reumatoide que trabalham bloqueando a necrose tumoral fator alfa, aumenta o risco de ativar uma infecção latente devido à importância desta citocina na defesa imunológica contra a TB. Em personificações, um indivíduo tendo um ou mais desses fatores de risco pode ser um candidato adequado para terapias efetivas que tratem ou previnam a TB.

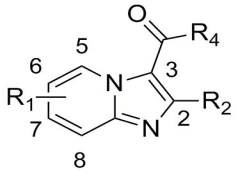
[00100]Como discutido acima, compostos em conformidade com as personificações da presente descoberta são designados para exibir atividade antiTB. Métodos são fornecidos, em algumas personificações, para tratamento ou prevenção da tuberculose em um indivíduo. Brevemente, o método inclui a seleção de um indivíduo com necessidade de tratamento e administração no indivíduo de uma quantidade terapeuticamente efetiva de ao menos um composto possuindo a fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. De acordo com a perso-

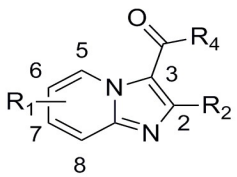
nificação, R_1 = alquil, alquila substituída, ciclo alquila, alquila funcionalizada, cicloheteroalquila, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, ou heterociclo, onde R_1 é mono ou poli substituído; R_2 = alquil, alquila substituída, ciclo alquila, alquila funcionalizada, cicloheteroalquila, aril, aril substituído, heteroaril, ou heteroaril substituído, ou heterociclo, onde R_2 é mono ou poli substituído; R_3 = H, alquil, alquila substituída, ciclo alquila, alquila funcionalizada, cicloheteroalquila, acila, acila substituída, haloacila, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, ou heterociclo, onde R_3 é mono ou poli substituído, onde R_3 não é um éster metílico, éster etílico, éster t-butil, ou tiazolina; e Y = CH ou N em qualquer lugar nas posições 5, 6, 7 ou 8.

[00101]Em uma personificação, um outro composto pode ter a fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. De acordo com a personificação, R_1 = alquil, alquila substituída, ciclo alquila, alquila funcionalizada, cicloheteroalquila, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, ou heterociclo, onde R_1 é mono ou poli substituído; R_2 = alquil, alquila substituída, ciclo alquila, alquila funcionalizada, cicloheteroalquila, alcóxi, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, onde R_2 é mono ou poli substituído; Y = CH ou N em qualquer lugar nas posições 5, 6, 7, ou 8; R_4 = OR_1, NHR_1, NR_1R_2, $NHNR_1$, ou $NHOR_1$.

[00102]Em específicos exemplos não limitativos, os compostos podem ter a fórmula:



onde:

(a)R_1 = 7-CH_3, R_2 = CH_3, R_4 = (3-cloro-5-(trifluormetil)piridina-2-

il)metanamina (ND-9902);

(b)R_1 = 7-CH_3, R_2 = CH_3, R_4 = 4-(4-(trifluormetil)fenóxi)anilina (ND-9903);

(c)R_1 = 7-CH_3, R_2 = CH_3, R_4 = 4-(4-fluorfenóxi)benzilamina (ND-9758);

(d)R_1 = 7-CH_3, R_2 = CH_3, R_4 = (3-etóxi)benzilamina (ND-9906);

(e)R_1 = 7-CH_3, R_2 = CH_3, R_4 = (3- isopropóxi)benzilamina (ND-9872); ou

(f)R_1 = 6-CH_3, R_2 = CH_3, R_4 = (4-metilsulfonil)benzilamina (ND-9965).

[00103]Em personificações, quando examinados *in vitro*, era aparente que o imidazo[1,2-a]piridina possuía vantagens sobre os outros heterociclos antiTB avaliados anteriormente. Por exemplo, enquanto os níveis de potência dos análogos de éster (notavelmente, benzil e etil) foram bons em várias séries heterociclos (oxazolinas, oxazoles, tiazolinas, tiazoles e imidazo[1,2-a]piridina, esses ésteres foram metabolicamente instáveis. Enquanto os amidos correspondestes eram antecipados para serem mais estáveis, as suas atividades antiTB foram drasticamente diminuídas, exceto para o imidazo[1,2-a]piridina amidos benzílicos ($NHCH_2Ph$), os quais foram mais potentes. Além disso, a estabilidade do imidazo[1,2-a]piridina análogos em microssomos de ratos, cachorros e humanos foram vastamente melhoradas (>80% permaneceram após uma incubação de 15 minutos). Além disso, ao contrário das outras armações heterociclos, os imidazo[1,2-a]piridinas foram notavelmente estáveis metabolicamente em um simulado teste de suco gástrico (>90% permaneceram após uma incubação de 15 minutos.

[00104]Em outras personificações, análogos de imidazo[1,2-a]piridina foram gerados e otimizados usando estudos de SAR *in vitro* para melhorar a potência, metabolismo, seletividade do organismo e formulação. Brevemente, um conjunto de análogos de imidazo[1,2-a]piridina foram preparados e submetidos a um perfil de seletividade de organismo e metabolismo. A Figura 2 mostra a SAR de agentes particulares imidazo[1,2-a]piridina e algumas tendências observadas a partir da triagem de compostos. (Veja Figura 4 para as estruturas dos compostos referenciadas na

Figura 2). O teste VERO é um teste de toxicidade que mede a viabilidade das células epiteliais do rim de um Macaco Verde Africano quando tratados com os compostos sendo estudados. Os outros testes incluem três triagens de TB H37Rv que diferem apenas do meio utilizado: GAS para sais glicerol-alanina com citrato de amônia férrico, GAST para sais glicerol-alanina com Tween 80 ao invés de citrato de amônia férrico, e 7H12, o qual é um não glicerol contendo meio. Os microssomos eram procedentes de ratos Sprague-Dawley machos e continham drogas que metabolizam enzimas, tais como citocromo P450, flavina monooxigenase, e UDP glucoronil transferase. O simulado teste de suco gástrico continha pepsinas, e foi executado em pH~1.2.

[00105]Em personificações, os compostos ND-8448, ND-8451 e ND-8454 foram todos triados contra um painel de diversos organismos os quais incluíam quatro cepas Gram-positivas (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, MRSA *Staphylococcus aureus*, *VRE Enterococcus Faecalis*), duas cepas Gram-negativas (*E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*), uma levedura (*Sporobolomyces salmonicolor*) e fungos (*Candida albicans* e *Penicillium notatum*), bem como cinco linhas de células cancerosas (Huvec, K-562, HeLa, PC-3 e MCF-7) e a linha de célula VERO para checar a toxicidade em mamíferos. Notavelmente, esses três compostos eram inativos contra todos os organismos de controle estudados.

[00106]Em uma personificação, uma avaliação pode envolver a triagem de imidazo[1,2-a]piridinas contra TB H37Rv em ao menos dois diferentes meios de testes, por exemplo, o GAST (sais glicerol-alanina com Tween 80) e 7H12 (não glicerol contendo meio), para assegurar que a potência não é adversamente afetada ou pelo glicerol ou pelo Tween e não é dependente de uma fonte de carbono. Compostos que possuem MIC menor que 5 μM são então triados na toxicidade celular VERO e o teste de recuperação de TB LORA (um teste designado para simular o estado latente da TB). Os compostos mais impressionantes que possuem potência excepcio-

nal (MIC <1 μM) e uma grande janela terapêutica (IC50 >128 μM no teste VERO) são depois avaliados em microssomos de ratos e sucos gástricos simulados.

[00107]Em uma personificação, os compostos ND-8454, ND-8667, e ND9361 foram todos triados contra um painel de cepas de TB com extrema resistência à droga HRESPOCTh, HREPKOTh, HRESPO, e depois triados em cruz contra M. smegmatis. Conforme ilustrado abaixo na Tabela 4, todas as três drogas foram efetivas contra as cepas com extrema resistência à droga (XDR).

Tabela 4: Atividade TB-XDR de agentes imidazopiridina (MIC90 valores em μg/mL)

Resistência a (μg/mL):	HRESPOCTh	HREPKOTh	HRESPO	*M. smegmatis*
ND-8454	0.02	0.02	0.039	>=5
ND-8667	0.01	0.0049	0.0049	>=5
ND-9361	0.02	0.01	0.01	>=5

[00108]Abreviações: H=Isoniazida, R=Rifampicina, E=Etambutol, Z=Pirazinamida, S=Estreptomicina, C=Cicloserina, Th=Etionamida, K=Canamicina, P=Ácido para-aminossalicílico, Rb=Rifabutina, Th=Tioacetazona, O=Ofloxacina.

[00109]Em outra personificação, os compostos ND-8454, ND-9652, ND-9758, ND-9872, ND-9902, ND-9903, e ND-9965 foram triados contra várias micobactérias não tuberculosas (NTM). Como ilustrado abaixo na Tabela 5, todas as sete drogas foram efetivas contra *M. avium, M. bovis BCG* e *M. kansasii* e outras cepas micobacteriais não tuberculosas em menor extensão, indicando que os imidazo[1,2-a]piridinas agentes anti-micobacteriais seletivos.

[00110]Tabela 5: Atividade NTM de agentes imidazopiridina (MIC90 em μM)

	M. chelonae	*M. marinum*	*M. avium*	*M. kansasii*	*M. bovis BCG*
ND-8454	> 50	> 50	1.32	1.32	0.33
ND-9652	> 50	> 50	12.00	12.00	2.78
ND-9758	6.07	5.21	< 0.195	< 0.195	< 0.195
ND-9872	> 50	> 50	0.71	0.71	< 0.195
ND-9902	> 50	> 50	4.42	4.42	0.75
ND-9903	> 50	> 50	0.30	0.30	< 0.195
ND-9965	> 50	> 50	6.03	6.03	0.23
INH	> 500	> 500	> 500	5.82	< 1.953
EMB	> 2000	965.56	> 2000	< 7.813	< 7.813

[00111]Como discutido acima, as personificações fornecem um método para tratamento ou prevenção da TB. O método inclui a seleção de um indivíduo com necessidade de tratamento e administração no indivíduo de uma quantidade terapeuticamente efetiva de ao menos um composto aqui descoberto. Como aqui utilizado, o termo “quantidade terapeuticamente efetiva” inclui a quantidade de um composto específico (tal como um dos compostos de imidazo[1,2-a]piridina aqui descobertos, por exemplo o composto ND-8454) requerido para atingir um efeito desejado em um indivíduo sendo tratado. Por exemplo, essa pode ser a quantidade necessária para tratar a infecção micobacterial, tal como uma infecção *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis, M. africanum* ou *M. microti* em um indivíduo, ou a dose suficiente para prevenir o avanço, ou para causar a regressão da doença (como a TB), ou que seja capaz de aliviar os sintomas causados pela doença, sintomas pulmonares ou extrapulmonares. Em algumas personificações, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto imidazo[1,2-a]piridina é a dose que é suficiente para inibir a progressão da TB latente para a TB ativa, ou para prevenir a reativação de uma infecção de TB.

[00112]Várias faixas de dosagem e horários de administração podem ser

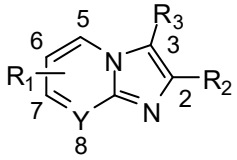
adotados para o tratamento terapêutico da TB em indivíduos animais ou humanos com os agentes antiTB aqui descobertos. Em uma personificação, uma tal quantidade terapeuticamente efetiva de componente ativo pode ser na faixa de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg/kg, ou mais preferivelmente acerca de 0.1 a aproximadamente 10 mg/kg, da massa corporal/dia. Tais dosagens podem variar dependendo dos requerimentos do paciente, da severidade da doença, da duração da doença, se a infecção é latente ou ativa, da cepa micobacterial, se a micobactéria exibe resistência à droga, ou os sintomas particulares (por exemplo, pulmonar ou extrapulmonar) da TB sendo tratada, e o composto particular sendo usado. Em algumas personificações, o agente antiTB pode ser administrado em conjunto com um ou mais outros agentes antiTB, tais como rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol, estreptomicina, etionamida, canamicina, cicloserina, tioacetazona, ácido para-aminossalicílico, ou ciprofloxacina.

[00113]Em algumas personificações, o agente antiTB (por exemplo, ND-8454) pode ser administrado sistematicamente, enquanto que em outras personificações o agente antiTB pode ser administrado localmente. Uma dose efetiva de um agente antiTB descoberto pode ser administrado sistematicamente em uma variedade de maneiras. Por exemplo, administração sistêmica pode ser pela administração oral ou por injeção, por instâncias intravenosas, intramusculares, ou injeções subcutâneas. Administração local (por exemplo pulmonar) pode incluir administração inalatória. A título de exemplo, um método de administração para os pulmões de um indivíduo pode ser por inalação através do use de um nebulizador ou inalador. Por exemplo, o agente antiTB pode ser formulado em um aerosol ou particulado e puxado para dentro dos pulmões usando um nebulizador padrão bem conhecido par aqueles peritos na técnica.

[00114]Uma quantidade efetiva de um composto antiTB pode ser administrado em uma dose única, ou em múltiplas doses, por exemplo diariamente, ou a

cada quatro, oito, ou doze horas, durante o curso do tratamento. Em uma personificação, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto antiTB pode ser administrado como uma dose de impulso único, como uma dose bolo, ou como doses de pulsação administradas em horas extras. Em específico, exemplos não limitativos, doses de impulso de um composto antiTB pode ser administrado durante o curso de um dia durante o curso de uma semana, durante o curso de um mês, ou durante um curso de anos.

[00115]Em outras personificações, os compostos de imidazo[1,2-a]piridina aqui descobertos são usados para inibir o crescimento de fungos em espécies de plantas. Em personificações, o composto de imidazo[1,2-a]piridina pode ter a fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde R_1 = alquil, alquila substituída, ciclo alquila, alquila funcionalizada, cicloheteroalquila, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, ou heterociclo, onde R_1 é mono ou poli substituído; R_2 = alquil, alquila substituída, ciclo alquila, alquila funcionalizada, cicloheteroalquila, alcóxi, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, onde R_2 é mono ou poli substituído; R_3 = H, alquil, alquila substituída, ciclo alquila, alquila funcionalizada, cicloheteroalquila, acila, acila substituída, haloacila, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, ou heterociclo, onde R_2 é mono ou poli substituído, e onde R_3 não é um éster metílico, e Y = CH ou N em qualquer lugar nas posições 5, 6, 7, ou 8. Outras personificações são composições fungicidas que compreendem ao menos um composto de imidazo[1,2-a]piridina e um portador fitologicamente aceitável. Ainda outras personificações são formulações antifúngicas que ainda incluem ao menos um composto adicional selecionado a partir do grupo consistido de inseticidas, e herbicidas.

[00116]Outras personificações são métodos para controlar uma infestação de fungos. Os métodos podem incluir, por exemplo, as etapas de fornecer ao menos um composto de imidazo[1,2-a]piridina como descrito acima e aplicando o composto a uma superfície tendo ou adjacente e uma infecção ou infestação fúngica. Em personificações, a composição pode incluir ao menos um composto adicional selecionado a partir do grupo consistido de: inseticidas, fungicidas, e herbicidas. Também descobertos são os métodos para controlar uma infestação fúngica. Em personificações, os métodos podem incluir as etapas de: fornecer ao menos um composto de imidazo[1,2-a]piridina como aqui descritos e aplicar o composto a uma superfície tendo ou adjacente a uma infecção ou infestação fúngica.

[00117]Em personificações, os compostos de imidazo[1,2-a]piridina aqui descritos podem possuir um efeito fungicida significante, particularmente em aplicações agrícolas, por exemplo, para uso em culturas agrícolas e plantas hortícolas. Em várias personificações, os compostos de imidazo[1,2-a]piridina aqui descritos podem ser usados para efetivamente controlar uma variedade de fungos indesejáveis que infectam culturas de plantas úteis. Em específico, exemplos não limitativos, atividade antifúngica tem sido demonstrada, por exemplo contra as seguintes representativas espécies de fungos: ferrugem da folha de trigo (*Puccinia recondita tritici* – PUCCRT) e mancha-salpicada do trigo (*Septoria tritici* – SEPTTR).

[00118]Referindo-se a Figura 3, os compostos exemplares de imidazo[1,2-a]piridina foram testados a fim de medir suas habilidades de prevenir infecções fúngicas. (Figura 4 ilustra as estruturas dos composto referenciados na Figura 3). Em personificações, cada propriedade preventiva dos compostos exemplares foram determinadas por tratar uma planta de teste suscetível com o composto exemplar de imidazo[1,2-a]piridina e depois expondo a planta a esporos de fungos. A atividade antifúngica dos compostos de imidazo[1,2-a]piridina foram determinadas através da determinação da extensão em que a doença fúngica foi controlada. Os compostos

foram formulados a taxas de 200 ppm em acetona a 10vol.% mais água Triton X a 90 vol.% (água desionizada 99,99 wt% 9 0,01 wt% Triton X100), dando um “composto de teste formulado”. Compostos de teste formulados foram aplicados em plantas usando um pulverizador plataforma giratório equipado com dois bocais de atomização opostos que emitiram aproximadamente 1500 L/ha de volume de pulverização.

[00119]Todas as plantas de teste foram inoculadas com esporos dos fungos (por exemplo, PUCCRT ou SEPTTR) no dia após o tratamento com o suposto fungicida. Em seguida, as plantas foram incubadas em um ambiente favorável ao desenvolvimento da doença. A severidade da doença foi avaliada de 7 a 25 dias depois, dependendo da velocidade do desenvolvimento da doença.

[00120]Em um específico, exemplo não limitativo, plantas de trigo (variedade “Yuma”) foram cultivadas a partir das sementes em uma mistura de vaso sem um solo de turfa base (Metromix) até que as mudas tiveram uma primeira folha totalmente expandida. Cada vaso continha de 3-8 mudas. Essas plantas foram pulverizadas até molharem com os compostos de teste formulados. No dia seguinte, as folhas foram inoculadas com uma suspensão aquosa de esporos de *Puccinia recondita tritici* e as plantas foram mantidas em alta umidade durante a noite para permitir os esporos a germinar e infectar a folha. As plantas foram então transferidas para uma estufa até a doença se desenvolver em plantas de controle não tratadas. Esses testes foram conduzidos a um nível de 200 ppm, veja exemplo, Figura 3.

[00121]Em outro específico, exemplo não limitativo, plantas de trigo (variedade “Yuma”) foram cultivadas a partir das sementes em um solo 50% pasteurizado e 50% mistura sem solo até as mudas terem uma primeira folha totalmente expandida. Cada vaso continha de 3-10 mudas. Essas plantas foram pulverizadas até molharem com o composto de teste formulado. No dia seguinte, as folhas foram inoculadas com uma suspensão aquosa de esporos de *Septoria tritici* e as plantas foram mantidas em alta umidade (um dia em uma câmara de condensação escura seguido

por três dias em uma câmara de condensação iluminada) para permitir os esporos a germinar e infectar a folha. As plantas foram então transferidas para uma estufa até a doença se desenvolver em plantas de controle não tratadas. Esses testes foram conduzidos a um nível de 200 ppm, veja exemplo, Figura 3.

[00122]Em personificações, o controle da doença foi determinado por estimar visualmente o percentual de severidade da doença em vasos tratados e não tratados 7 a 24 dias após a inoculação, dependendo da velocidade do desenvolvimento da doença. Avaliações foram tipicamente feitas 7 ou 8 dias após a inoculação por PUCCRT e 18 a 22 dias após a inoculação por SEPTTR. O percentual de controle da doença (%DC) foi calculado pela: %DC = (1-% da gravidade da doença tratada/% da severidade da doença não tratada)*100.

[00123]Em várias personificações, os compostos de imidazo[1,2-a]piridina aqui descritos podem ser aplicados na forma de uma composição compreendendo um ou mais compostos de imidazo[1,2-a]piridina com um portador fitologicamente aceitável. As composições podem incluir, por exemplo, formulações concentradas que são dispersas em água ou outro líquido para aplicação, ou formulações em pó ou granular que são aplicadas sem tratamento adicional. As composições podem ser preparadas de acordo com procedimentos que são convencionais na técnica da química agrícola.

[00124]As dispersões em que os compostos de imidazo[1,2-a]piridina são aplicados podem ser, em alguns exemplos, suspensões aquosas ou emulsões preparadas a partir de formulações concentradas dos compostos. Como solúvel em água, suspensável em água, ou formulações emulsionáveis sendo tanto sólidas, usualmente conhecidas como pós umectáveis, ou líquidos, usualmente conhecidas como concentrados emulsionáveis, ou suspensões aquosas. Em personificações, qualquer material no qual os compostos de imidazo[1,2-a]piridina podem ser adicionados pode ser utilizado, desde que forneça a utilidade desejada sem interferência

significante com a atividade fúngica dos compostos de imidazo[1,2-a]piridina.

[00125]Em personificações, pós umectáveis, que podem ser compactados para formar grânulos dispersíveis em água, podem incluir uma mistura íntima do ativo composto de imidazo[1,2-a]piridina, um portador inerte, e um ou mais surfactantes. A concentração do composto de imidazo[1,2-a]piridina pode ser, por exemplo, a partir de aproximadamente 10 por cento peso/peso (%w/w) a aproximadamente 90% %w/w, e pode ser a a partir de aproximadamente 25% a aproximadamente 75% w/w em exemplos particulares. Na preparação de composições de pós umectantes exemplares, os ingredientes ativos podem ser compostos com qualquer sólido finamente dividido, tais como pirofilita, talco, giz, gesso, terra de Fuller, bentonita, atapulgita, amido, caseína, glúten, argilas de montmorilonita, terra de diatomáceas, silicato purificado, e os similares. Em tais exemplos, o portador finalmente dividido pode ser fundamentado ou misturado com a substância tóxica em um solvente orgânico volátil. Específicos, exemplos não limitativos de surfactantes efetivos, por exemplo, compreendem a partir de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 10% do pó umectável, que pode ser usado em combinação com os compostos criados, incluindo ligninas sulfonadas, naftalenossulfonatos, alquilbenzenossulfonatos, sulfatos alil, e surfactantes não iônicos tal como óxido de etileno aduto de alquilfenóis.

[00126]Em várias personificações, concentrados emulsionáveis de compostos de imidazo[1,2-a]imidazo aqui descobertos podem compreender um concentração conveniente, tal como a partir de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% w/w, em um líquido adequado. Brevemente, um método exemplar para criar essas emulsões incluem a etapa de dissolver o composto em um portador inerte (por exemplo, ou um solvente miscível em água ou uma mistura de solventes ou emulsionáveis orgânicos imiscíveis em água). Em personificações específicas, os concentrados podem ser diluídos com água e óleo para formar misturas pulverizadoras na forma de emulsões óleo em água. Específicos, exemplos não limitativos de solven-

tes orgânicos que podem ser utilizados incluem aromáticos, especialmente as porções olefínicas e naftalênicas de petróleo com elevado ponto de ebulição tal como uma nafta aromática pesada e os similares. Em outras personificações, outros solventes orgânicos podem ser usados, tais como solventes terpênicos, por exemplo, derivados de resina, cetonas alifáticas, tais como ciclohexanona, e alcoóis complexos tais como 1- etoxietanol.

[00127]Em algumas personificações, emulsificantes podem ser usados, por exemplo, emulsificantes não iônicos, aniônicos, catiônicos, e anfotéricos, ou uma mistura de dois ou mais emulsificantes. Específicos, exemplos não limitativos de emulsificantes não iônicos úteis em preparar os concentrados emulsionáveis incluem os éteres de glicol polialquileno e produtos de condensação de alquilas, e aril fenóis, alcoóis alifáticos, aminas alifáticas, ou ácidos gordos com óxido de etileno, óxidos de propileno tais como os alquilfenóis etoxilados, e ésteres carboxílicos solubilizados com poliol ou polioxialquileno. Específicos, exemplos não limitativos de emulsionantes catiônicos incluem compostos de amônio quartenários e sais de amina gordos. Específicos, exemplos não limitativos de emulsionantes aniônicos incluem os sais solúveis em óleo (exemplo, cálcio) de ácidos alquil aril sulfônicos, sais solúveis em óleo de éteres sulfatados de poliglicol, e sais apropriados de éter poliglicol fosfatado.

[00128]Específicos, exemplos não limitativos de líquidos orgânicos que podem ser empregados na preparação de concentrados emulsionáveis incluem líquidos aromáticos tais como xileno, frações de propilbenzeno, ou frações de naftalina mistas, óleos minerais, líquidos orgânicos aromáticos substituídos, tais como ftalato de dioctilo, querosene, amidas de dialquil de vários ácidos gordos; particularmente as amidas dimetilo de glicóis gordos e derivados do glicol tais como éter n-butil, éter etílico, ou éter metílico de trietilenoglicol. Em algumas personificações, misturas de dois ou mais líquidos orgânicos podem ser empregados na preparação de um concentrado emulsionável. Específicos, exemplos não limitativos de líquidos orgânicos

que podem ser usados incluem frações de propilbenzeno e xileno. Em específicos, exemplos não limitativos, agentes dispersivos ativos de superfície podem ser usados em composições líquidas na quantidade a partir de aproximadamente 0,1 da porcentagem do corpo (wt. %) a aproximadamente 20 (wt. %) do peso combinado do agente dispersivo e composto ativo. Em personificações, as composições do imidazo[1,2-a]piridina podem também conter aditivos compatíveis, por exemplo, reguladores de crescimento de plantas e outros compostos biologicamente ativos usados na agricultura.

[00129]De acordo com várias personificações, suspensões aquosas podem incluir suspensões de compostos de imidazo[1,2-a]piridina insolúveis em água, dispersos num veículo aquoso a uma concentração na faixa a partir de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% w/w. Em um específico, exemplo não limitativo, a suspensão pode ser preparada por moer finamente o composto e misturá-la vigorosamente em um veículo incluindo água e surfactantes como acima discutidos. Em personificações, ingredientes inertes, tais como sais orgânicos e resinas sintéticas ou naturais, podem também ser adicionadas, por exemplo, para aumentar a densidade e a viscosidade do veículo aquoso. Em personificações particulares, é eficaz moer e misturar o composto ao mesmo tempo ao preparar a mistura aquosa e homogeneizando-a em um implemento tal como um moinho de areia, bola de moinho, ou homogenizador tipo pistão.

[00130]Em outras personificações, os compostos de imidazo[1,2-a]piridina podem ser aplicados como composições granulares, que são particularmente úteis quando aplicar a composição para o solo. Específicos, exemplos não limitativos, de composições granulares podem incluir a partir de aproximadamente 0,5% w/w de até cerca de aproximadamente 10% w/w do composto disperso em um portador inerte que inclui inteiramente ou em uma grande parte grosseiramente dividida de uma atapulgita, bentonita, diatomita, argila, ou suma similar substância inexpressiva. Tais

composições podem ser preparadas, por exemplo, ao dissolver o composto em um solvente adequado e aplicando-o a um portador granular que tenha sido pré-formado para o apropriado tamanho da partícula, por exemplo, na faixa de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 mm. Em várias personificações, tais composições podem também ser formuladas fazendo uma massa ou pasta do portador e do compostos, e esmagando, e secando para obter a desejada partícula granular.

[00131]Em outras personificações, pós que incluem os compostos de imidazo[1,2-a]piridina podem ser preparados por misturar intimamente o composto na forma de pó com um portador agrícola em pó adequado tais como, por exemplo, argila de caulim, solo de rocha vulcânica, e os similares. Em específicos, exemplos não limitativos, tais pós podem incluir a partir de aproximadamente 1% w/w a aproximadamente 10% w/w do composto.

[00132]De acordo com várias personificações, as composições de imidazo[1,2-a]piridina podem conter surfactantes adjuvantes para melhorar as propriedades tais como deposição, umectação, e penetração das composições nas culturas e organismos alvos. Em personificações, esses surfactantes adjuvantes podem ser empregados como um componente da formulação ou como parte de uma mistura de tanque. A quantidade de surfactante adjuvante pode cariar, em específicos, exemplos não limitativos, a partir de aproximadamente 0,01 por cento a aproximadamente 1,0% volume/volume baseado em um volume de pulverização de água. Em personificações particulares, a quantidade de surfactantes adjuvantes pode ser, por exemplo, a partir de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,5% volume/volume. Específicos, exemplos não limitativos de surfactantes adjuvantes incluem nonil fenóis etoxilados, etoxilado sintético ou alcoóis naturais, sais dos ésteres de ácidos sulfosuccínico, organosilicones etoxilados, aminas gordas etoxiladas, e misturas de surfactantes com óleos minerais ou vegetais.

[00133]Em personificações, as composições de imidazo[1,2-a]piridina po-

dem incluir combinações que incluem, por exemplo, ao menos 1% de um ou mais compostos de imidazo[1,2-a]piridina com outro ingrediente agricolamente ativo (AI). Tal AI adicional pode incluir, por exemplo, fungicidas, inseticidas, nematicidas, acaricidas, artropodicidas, bactericidas, herbicidas, ou as suas combinações que são compatíveis com os compostos de imidazo[1,2-a]piridina nas médias selecionadas para aplicação. Adequadamente, em tais personificações, o outro AI é empregado como um AI suplementar para o mesmo ou para um uso diferente com plantas do que os compostos criados. Em específicos, exemplos não limitativos, os compostos em combinação podem geralmente estar presentes em uma proporção a partir de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 100:1.

[00134]Outras personificações são métodos para o controle ou prevenção de uma infecção fúngica. Esses métodos podem incluir a aplicação de compostos ativos de imidazo[1,2-a]piridina para o lugar dos fungos, ou para um lugar no qual a infestação é para ser prevenida (por exemplo, aplicando-os em um cereal ou planta de uva). Em personificações, os compostos de imidazo[1,2-a]piridina podem ser usados para tratamento de várias plantas em níveis fungicidas enquanto apresentam baixa fitotoxicidade. Além disso, em personificações, os compostos podem ser usados como um protetor ou erradicante. Em personificações, tais compostos podem ser aplicados por qualquer uma de uma variedade de técnicas conhecidas, seja como compostos ou como composições incluindo os compostos. Por exemplo, os compostos podem ser aplicados às raízes, sementes, ou folhagem de plantas para o controle de vários fungos sem danificar o valor comercial das plantas. Em personificações, os materiais são aplicados na forma de qualquer um dos tipos de formulação geralmente usados, por exemplo, como soluções, pós, pós umectáveis, fluídos concentrados, ou concentrados emulsionáveis.

[00135]Como acima descrito, em personificações, os compostos de imidazo[1,2-a]piridina tem significantes efeitos fungicidas, particularmente para uso

agrícola. Em personificações particulares, os compostos de imidazo[1,2-a]piridina são efetivos para uso com culturas agrícolas e plantas hortícolas, ou para a prevenção ou tratamento do crescimento de fungos em outros materiais, tais como madeira, tinta, couro, ou revestimento protetor de tapete.

[00136]Em personificações particulares, os compostos de imidazo[1,2-a]piridina podem efetivamente controlar uma variedade de fungos indesejáveis que infectam culturas de plantas úteis. Em personificações específicas, os compostos de imidazo[1,2-a]piridina podem ter atividade contra uma variedade de fungos, incluindo, por exemplo, as seguintes espécies representativas de fungos: míldio da uva (*Plasmopara viticola* – PLASVI), requeima do tomateiro (*Phytophthora infestants* – PHYTIN), sarna da macieira (*Venturia inaequalis* – VENTIN), ferrugem da folha de trigo (*Puccinia recondita tritici* – PUCCRT), ferrugem-linear do trigo (*Puccinia striiformis* – PUCCST), brusone do arroz (*Pyricularia oryzae* – PYRIOR), cercosporiose da beterraba (*Cercospora beticola* – CERCBE), oídio do trigo (*Erysiphe graminis* – ERYSGT), mancha-salpicada do trigo (*Septoria tritici* – SEPTTR),

podridão aquosa do arroz (*Rhizoctonia solani* – RHIZSO), mancha das folhas do trigo (*Pseudocercosporella herpotrichoides* – PSDCHE), podridão parda do pêssego (*Monilinia fructicola* – MONIFC), e mancha gluma de trigo (*Leptosphaeria nodorum* – LEPTNO).

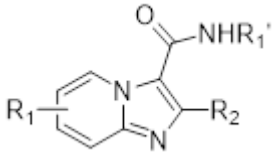
[00137]Em personificações, a quantidade de composto de imidazo[1,2-a]piridina aplicada para o uso particular pode depender ou não apenas no material ativo específico sendo aplicado, mas também na particular ação desejada, das espécies de fungos a serem controladas, e da fase de seu crescimento, bem como a parte da planta ou outro produto para ser contatado com o ingrediente ativo.

[00138]Apesar de certas personificações terem sido ilustradas e descritas aqui, será apreciado por aqueles com comum habilidade na técnica que uma ampla variedade de personificações alternadas e/ou equivalentes ou implementações cal-

culadas para atingir os mesmos fins podem ser substituídas pelas personificações mostradas e descritas sem se afastar do âmbito. Aqueles com habilidade na técnica vão facilmente apreciar que as personificações podem ser implementadas em uma variedade muito ampla de maneiras. Essa aplicação é destinada a cobrir eventuais adaptações ou variações das personificações aqui discutidas. Portanto, é manifestamente destinado que as personificações são limitadas apenas pelas reivindicações e os seus equivalentes.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a seguinte fórmula ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que R_1' é alquila substituída C_1-C_{12} com 1 a 4 substituintes opcionalmente substituídos selecionados do grupo que consiste em heteroarila, cicloalquila, cicloalquenila, e arila;

em que R_1 é alquila, alquila substituída, cicloalquila, cicloheteroalquila, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, ou heterociclo, ou halogênio; e

em que R_2 é alquila, alquila substituída, cicloalquila, cicloheteroalquila, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, ou heterociclo.

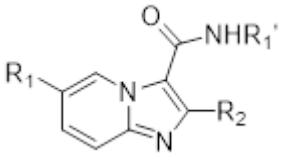
2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_1 é halogênio ou metila, e R_2 é metila ou etila.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_1 é cloro, e R_2 é etila.

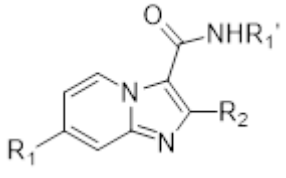
4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_1 é metila, e R_2 é metila.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_1' é metila substituída com 1 a 4 substituintes opcionalmente substituídos selecionados do gripo que consiste em heteroarila, cicloalquila, cicloalquenila, e arila.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem as seguintes fórmulas:



ou



.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_1' é metila substituída com opcionalmente arila substituída.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a arila é substituída com 1 a 3 substituintes selecionados de halogênio, heterociclo, alquila, alquila substituída, alquenila, alquinila, alcóxi, cicloalquila, cicloalquenila, arila, ciano, e nitro, em que o heterociclo, cicloalquila, cicloalquenila, alquenila, alquinila, e arila são substituídos opcionalmente com 1 a 3 substituintes selecionados de halogênio e Q_{15};

em que cada Q_{15} é independentemente selecionado a partir de H, alquila, cicloalquila, heteroarila, fenila, ou naftila, cada opcionalmente substituído com 1-4 substituintes independentemente selecionados a partir de F, Cl, Br, I, $-OQ_{16}$, $-SQ_{16}$, $-S(O)_2Q_{16}$, $-S(O)Q_{16}$, $-OS(O)_2Q_{16}$, $-C(=NQ_{16})Q_{16}$, $-S(O)_2-N=S(O)(Q_{16})_2$, $-S(O)_2-N=S(Q_{16})_2$, $-SC(O)Q_{16}$, $-NQ_{16}Q_{16}$, $-C(O)Q_{16}$, $-C(S)Q_{16}$, $-C(O)OQ_{16}$, $-OC(O)Q_{16}$, $-C(S)NQ_{16}Q_{16}$, $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{16}$, $-CN$, $-NQ_{16}(O)Q_{16}$, $-NQ_{16}C(S)Q_{16}$, $-NQ_{16}C(O)NQ_{16}Q_{16}$, $-NQ_{16}C(S)NQ_{16}Q_{16}$, $-S(O)_2NQ_{16}Q_{16}$, $-NQ_{16}S(O)_2Q_{16}$, $-NQ_{16}S(O)Q_{16}$, $-NQ_{16}SQ_{16}$, $-NO_2$, e $-SNQ_{16}Q_{16}$, em que a alquila, cicloalquila, e cicloalquenila sendo ainda substituída com =O ou =S; e

em que cada Q_{16} é independentemente selecionado de H, alquila, e cicloalquila; em que a alquila e cicloalquila são opcionalmente substituídas com 1 a 3 halogênios.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a arila é fenila substituída com dois substituintes.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a fenila é substituda com flúor e um heterociclo opcionalmente substituído.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o heterociclo contém dois nitrogênios.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo

fato de que o heterociclo é substituído com um substituinte.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o heterociclo é substituído com Q_{15}.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Q_{15} é fenila opcionalmente substituída.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a fenila é substituída com trifluorometil.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o arila é fenila substituída com um substituinte.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a fenila é substituída com um heterociclo opcionalmente substituído.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o heterociclo é piperidina opcionalmente substituída.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a piperidina é substituída com um substituinte.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a piperidina é substituída com Q_{15}.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Q_{15} é fenila opcionalmente substituída.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 21, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a fenila é substituída com um substituinte.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a fenila é substituída com $-OQ_{16}$.

24. Composto, de acordo com a reivindicação 23, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Q_{16} é alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 halogênios.

25. Composto, de acordo com a reivindicação 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Q_{16} é metila opcionalmente substituída com 1 a 3 halogênios.

26. Composto, de acordo com a reivindicação 25, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Q_{16} é metila substituída com 1 a 3 halogênios.

27. Composto, de acordo com a reivindicação 26, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Q_{16} é metila substituída com 3 halogênios.

28. Composto, de acordo com a reivindicação 27, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Q_{16} é metila substituída com 3 flúor.

CUSTO API	$300/kg	$1000/kg
Dose (mg)	Custo/dia Baixo $US	Custo/dia Alto $US
1	0.0003	0.001
10	0.003	0.01
100	0.03	0.1
200	0.06	0.2
1000	0.3	1

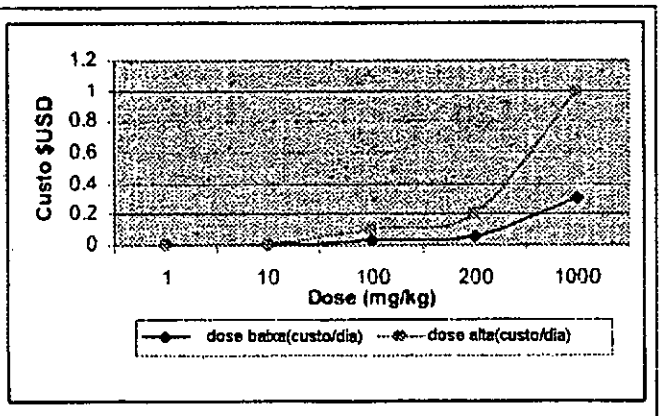


Fig.1

Fig.2

Classificação de atividade:

A = ≤ 2μM B = < 2μM – 10μM C = < 10 μM – 20μM D = < 20 μM – 32μM E = ≤ 32 μM

compostos ID	Mol P	GAS: H37Rv TB: MIC 90	GAST: H37Rv TB: MIC 90	7H12: H37Rv TB: MIC 90	células vero: IC50
ND-8462	299.75		A	A	E
ND-9584	322.4		A	A	E
ND-9557	280.32		A	A	E
ND-9560	293.36		A	A	E
ND-9653	439.43		A	A	B
ND-9561	309.36		A	A	E
ND-9585	324.33		A	A	E
ND-9621	333.31		A	A	E
ND-9500	299.75		A	A	E
ND-9628	307.35		A	A	E
ND-9617	283.3		A	A	E
ND-9758	389.42		A	A	E
ND-9873	363.33		A	A	E
ND-9525	309.36		A	A	E
ND-9769	311.35		A	A	E
ND-9761	329.78		A	B	E
ND-9872	337.42		A	A	E
ND-9760	317.75		A	A	E
ND-9903	425.4		A	A	E
ND-9527	313.78		B	A	E
ND-9729	363.33		A	A	E
ND-9759	405.88		A	A	B
ND-9770	323.39		A	A	E
ND-9731	348.23		A	A	E
ND-9727	310.35		A	A	E
ND-9739	309.36		A	A	E
ND-9726	298.31		A	A	E
ND-9734	315.32		A	A	E
ND-9965	357.43		A	B	E
ND-9728	347.33		A	A	E
ND-9620	337.27		A	B	D
ND-9611	420.28		A	A	E

compostos ID	Mol Wt	GAS: H37Rv TB: MIC 90	GAST: H37Rv TB: MIC 90	7H12: H37Rv TB: MIC 90	células vero: IC50
ND-9740	315.32		A	A	E
ND-9906	323.39		A	A	E
ND-9361	297.33	A	A	B	E
ND-9902	382.77		A	B	E
ND-9378	279.34	A	A	B	E
ND-9543	294.35	A	A		E
ND-9542	314.77	B	A		E
ND-8668	309.36	A	A	B	E
ND-8650	313.78	A	A	B	E
ND-9768	293.36		A	A	E
ND-9905	337.37		A	B	E
ND-9654	453.46		A	A	B
ND-9738	297.33		A	A	E
ND-9655	425.4		A	B	E
ND-9635	452.51		A	B	B
ND-9766	313.33		A	B	E
ND-9900	337.42		A	C	C
ND-8654	293.36		A	A	E
ND-9767	325.36		B	C	E
ND-8667	309.36		A	A	E
ND-9904	425.4		A	B	E
ND-9558	313.78		A	A	E
ND-9362	297.33	A	B	B	E
ND-8655	313.78	A	A		E
ND-8656	293.36	B	A		E
ND-8675	297.33	B	B		E
ND-8649	313.78	B	B		E
ND-9440	309.36	B	B		E
ND-8666	309.36	B	B		E
ND-9551	314.77	B	B		E
ND-9550	335.18	B	B		E
ND-8454	279.34	A	B	B	E
ND-9530	310.35	B	B		E
ND-9623	363.26	C	B		
ND-9529	330.77	B	B		E
ND-8110	280.32	A	B		E
ND-9427	280.32	D	B		

compostos ID	Mol Wt	GAS: H37Rv TB: MIC 90	GAST: H37Rv TB: MIC 90	7H12: H37Rv TB: MIC 90	células vero: IC50
ND-8652	293.36	B	B		E
ND-9586	358.41		B	E	
ND-9615	331.77		B	C	
ND-9534	296.32	B	B		E
ND-9546	300.74	B	B		E
ND-9562	308.37	B	B		E
ND-8451	348.32	B	C	B	D
ND-9548	349.21	A	B		E
ND-9528	329.78	B	A	A	E
ND-9538	368.64	C	B		
ND-9771	375.4		B	C	E
ND-9901	286.35		B	E	E
ND-9535	329.78	B	B	B	E
ND-8109	300.74	B	C	C	B
ND-9659	265.35	C	B		E
ND-9536	334.2	B	B	A	E
ND-9733	463.57		B	E	E
ND-8450	294.35	C	B	B	
ND9610	435.75		B	E	
ND-9428	313.78	B	B		
ND-9616	259.28		B	E	
ND-9612	403.18		B	E	
ND-9662	299.67		B	B	
ND-8103	281.31	B	B		E
ND-9544	310.35	B	B		
ND-8669	347.33	B	B		E
ND-8445	308.37	B	C	B	C
ND-9426	279.34	C	B		
ND-8448	308.37	B	B	B	E
ND-9431	294.35	B	B		
ND-9559	348.23	B	B		E
ND-9665	279.25		B	B	
ND-8102	300.74	B	B		
ND-9434	293.36	B	B		E
ND-9606	381.78		C	E	
ND-9526	325.36	C	B	B	E
ND-9952	331.39		C	E	C

compostos ID	Mol Wt	GAS: H37Rv TB: MIC 90	GAST: H37Rv TB: MIC 90	7H12: H37Rv TB: MIC 90	células vero: IC50
ND-8446	322.4	C	B	B	E
ND-9755	363.46		C	E	E
ND-9531	326.35	C	C		
ND-8457	342.39	C	C		
ND-9439	348.23	C	B		
ND-9533	365.21	C	C		
ND-9663	279.25		C	C	
ND-9732	293.32		C	E	E
ND-9624	275.73		C	E	
ND-9499	295.34	E	C	C	E
ND-8515	328.36	D	E		
ND-9608	436.74	C		C	
ND-9547	330.77	C		C	
ND-9609	470.29		C	C	
ND-9433	308.37	E	D		
ND-8458	342.39	E	D		
ND-9532	324.37	D	D		
ND-9622	363.26		D	E	
ND-9537	364.23	D	D		
ND-9432	310.35	E	D		
ND-8455	410.39	E	D		
ND-9541	300.74	E	D		
ND-8449	348.32	E	D		
ND-8672	296.39	D	D		
ND-8660	293.36	E	D	B	
ND-8017	265.31	D	D		
ND-9730	255.31		E	E	E
ND-8106	280.32	D	E		
ND-9430	314.77	B	E		
ND-8560	294.35	D	E		
ND-8670	293.36	D	E		
ND-9619	313.25		E	E	
ND-8013	280.32	E	E		
ND-9564	227.26	E	E		
ND-9625	275.73	E		E	
ND-9958	438.48		E	E	B
ND-9626	329.7		E	E	

compostos ID	Mol Wt	GAS: H37Rv TB: MIC 90	GAST: H37Rv TB: MIC 90	7H12: H37Rv TB: MIC 90	células vero: IC50
ND-9627	329.7		E	E	
ND-9618	385.74		E	E	
ND-9553	280.32	E	E		
ND-9667	309.29		E	E	
ND-9742	328.43		E	E	E
ND-9953	357.41		E	E	E
ND-9954	361.82		E	E	E
ND-9959	466.53		E	E	E
ND-9539	367.4	E	E		
ND-9549	307.39	E	E		
ND-9540	266.29	E	E		
ND-8444	294.35	E	E		
ND-8659	369.46	E	E		
ND-9441	279.34	E	E		
ND-8107	319.4	E	E		
ND-8108	328.37	E	E		
ND-9436	349.21	D	E		
ND-8463	341.41	E	E		
ND-9630	436.74	E	E		
ND-9563	327.81	E	E		
ND-9656	350.76	E	E		
ND-9575	403.18	E	E		
ND-9658	299.67		E	E	
ND-9607	436.74		E	B	
ND-9657	336.73		E	E	
ND-8443	295.34	E		E	
ND-9438	295.34	E	E		
ND-8653	229.28	E	E		
ND-8644	189.21	E	E		
ND-9442	308.37	E	E		
ND-8517	204.23	E	E		
ND-8657	257.33	E	E		
ND-8663	295.34	E	E		
ND-8664	295.34	E	E		
ND-9424	295.34	E	E		
ND-8658	355.43	E	E		
ND-8661	293.36	E	E		

compostos ID	Mol Wt	GAS: H37Rv TB: MIC 90	GAST: H37Rv TB: MIC 90	7H12: H37Rv TB: MIC 90	células vero: IC50
ND-8665	294.35	E	E		
ND-8651	265.31	E	E		
ND-8105	295.34	E	E		
ND-8020	343.38	E	E		
ND-8474	343.38	E	E		
ND-8015	300.74	E	E		
ND-8447	274.32	E	E		
ND-8460	357.41	E	E		
ND-8461	315.75	E	E		
ND-8662	279.34	E	E		
ND-8453	259.3	E	E		
ND-8456	410.39	E	E		
ND-8464	341.41	E	E		
ND-9569	435.75	E	E		
ND-9567	348.23	E	E		
ND-8459	357.41	E	E		
ND-9566	331.77	E	E		
ND-9570	385.74	E	E		
ND-9574	470.29	E	E		
ND-9576	436.74	E	E		
ND-8104	271.36	E	E		
ND-9571	402.2	E	E		
ND-9572	402.2	E	E		
ND-9578	248.13	E	E		
ND-9568	348.23	E	E		
ND-9425	283.3	E	E		
ND-9423	265.31	E	E		
ND-9565	381.78	E	E		
ND-9422	299.75	E	E		
ND-9429	309.36	E	E		
ND-9552	369.63	C	E		
ND-9554	296.32	E	E		
ND-9573	386.73	E	E		
ND-9435	348.23	E	E		
ND-9437	334.2	E	E		
ND-9555	335.18	E	E		
ND-10059	314.77			B	

compostos ID	Mol Wt	GAS: H37Rv TB: MIC 90	GAST: H37Rv TB: MIC 90	7H12: H37Rv TB: MIC 90	células vero : IC50
ND-10058	371.45			B	
ND-10060	283.33			A	
ND-10053	403.45			A	
ND-10056	323.39			B	
ND-10047	310.35			B	
ND-10024	479.37			C	
ND-10028	307.31			C	
ND-10027	385.44			C	
ND-10021	351.3			A	
ND-10020	363.33			A	
ND-10023	364.32			C	
ND-10022	443.39			A	
ND-10035	489.47			C	
ND-10034	411.4			C	
ND-10046	324.37			A	
ND-10038	327.46			C	
ND-10030	411.4			B	
ND-10029	384.47			C	
ND-10033	351.3			B	
ND-10032	363.33			B	
ND-9650	298.31		A	A	E
ND-9651	280.32		A	A	E
ND-9652	310.35		A	A	E
ND-10054	338.4			C	
ND-10057	358.41			B	

Fig.3

classificações de atividade:

200 ppm, 1DP classificação de controle de doença

A: %DC > 50

B: %DC > 25, ≤ 50

C: %DC ≤ 25

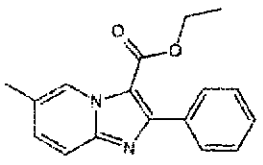
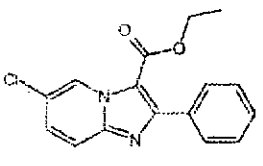
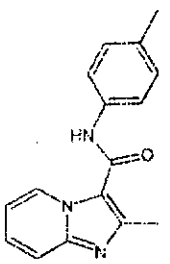
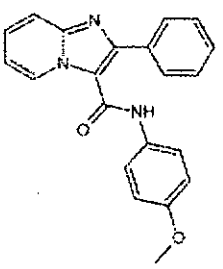
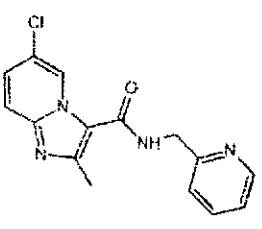
composto ID	Mol P	PUCCRT	SEPTTR
ND-7620	299.75	C	C
ND-8013	322.4	B	B
ND-8015	280.32	A	A
ND-8016	293.36	A	C
ND-8017	439.43	C	C
ND-8020	309.36	A	B
ND-8445	324.33	A	A
ND-8447	333.31	C	C
ND-8448	299.75	C	C
ND-8449	307.35	C	B
ND-8450	283.3	A	B
ND-8451	389.42	C	A
ND-8453	363.33	C	C
ND-8454	309.36	C	C
ND-8456	311.35	C	C
ND-8457	329.78	C	C
ND-8458	337.42	C	C
ND-8459	317.75	C	C
ND-8461	425.4	B	C
ND-8462	313.78	C	C
ND-8464	363.33	C	C
ND-8670	323.39	C	C
ND-8656	348.23	B	C
ND-8664	310.35	A	C
ND-8667	309.36	C	C
ND-8662	298.31	A	C
ND-8661	315.32	B	C
ND-8657	347.33	A	C
ND-8652	337.27	B	C
ND-8654	420.28	A	C
ND-8655	315.32	B	C
ND-8660	323.39	A	C
ND-8649	297.33	A	C
ND-8659	382.77	A	C
ND-8663	279.34	A	C
ND-8669	294.35	C	C
ND-8672	314.77	B	C
ND-8651	309.36	A	C

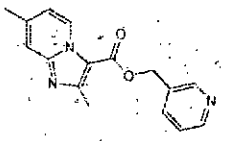
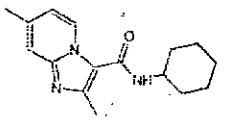
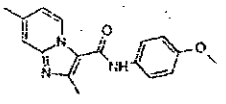
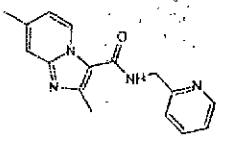
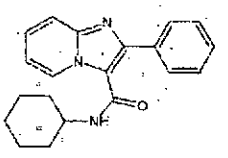
ND-8658	313.78	B	C
ND-8650	293.36	C	C
ND-8653	453.46	C	C
ND-8665	297.33	C	C
ND-8668	425.4	C	B
ND-8644	313.33	C	C
ND-9378	337.42	C	C
ND-9422	293.36	C	B
ND-9423	325.36	C	B
ND-9424	309.36	C	C
ND-9425	425.4	C	C
ND-9426	313.78	C	C
ND-9427	313.78	C	A
ND-9428	293.36	C	B
ND-9429	313.78	C	C
ND-9430	309.36	C	B
ND-9431	314.77	C	B
ND-9432	335.18	A	A
ND-9433	279.34	A	A
ND-9434	310.35	C	B
ND-9436	331.39	C	C
ND-9437	363.26	C	B
ND-9438	330.77	C	C
ND-9439	280.32	C	C
ND-9440	280.32	C	C
ND-9442	293.36	C	B
ND-9499	358.41	C	C
ND-9500	331.77	C	A
ND-9565	296.32	C	C
ND-9566	300.74	A	C
ND-9567	308.37	C	C
ND-9568	348.32	C	C
ND-9574	349.21	C	C
ND-9569	329.78	C	C
ND-9573	368.64	C	C
ND-9570	286.35	C	C
ND-9571	329.78	C	C
ND-9575	300.74	C	C
ND-9576	334.2	C	C
ND-9572	294.35	C	C
ND-9577	435.75	C	C
ND-9578	313.78	C	C
ND-9525	259.28	C	B
ND-9526	403.18	C	C
ND-9527	281.31	C	C
ND-9528	310.35	C	A

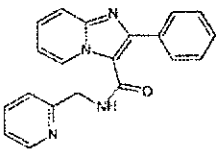
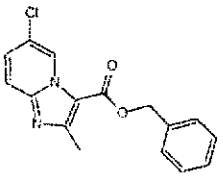
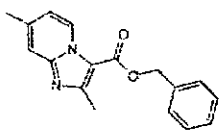
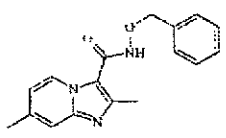
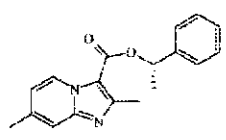
ND-9530	347.33	C	A
ND-9531	308.37	C	A
ND-9533	279.34	C	A
ND-9534	308.37	C	A
ND-9535	294.35	C	A
ND-9536	348.23	C	B
ND-9537	293.36	C	A
ND-9538	381.78	C	B
ND-9540	325.36	C	C
ND-9541	363.46	C	C
ND-9542	326.35	C	A
ND-9543	342.39	C	A
ND-9544	348.23	C	B
ND-9546	365.21	C	B
ND-9547	275.73	C	A
ND-9548	295.34	C	A
ND-9550	328.36	C	C
ND-9551	436.74	C	A
ND-9552	330.77	C	B
ND-9553	470.29	C	B
ND-9554	308.37	C	C
ND-9555	342.39	C	C
ND-9557	324.37	B	A
ND-9558	363.26	C	A
ND-9559	364.23	C	B
ND-9560	310.35	C	C
ND-9561	300.74	C	A
ND-9562	348.32	A	A
ND-9563	293.36	C	C
ND-9564	265.31	C	C
ND-9606	280.32	C	C
ND-9607	314.77	C	C
ND-9608	294.35	C	C
ND-9609	293.36	C	C
ND-9610	313.25	C	C
ND-9611	280.32	C	C
ND-9612	227.26	C	C
ND-9965	357.43	C	C
ND-10020	363.33	C	C
ND-10021	351.3	C	C
ND-10022	443.39	C	C
ND-10023	364.32	C	C
ND-10027	385.44	C	C
ND-10028	307.31	C	C
ND-10029	384.47	C	C
ND-10030	411.4	C	C

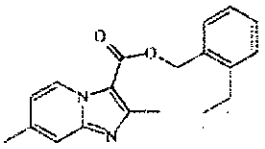
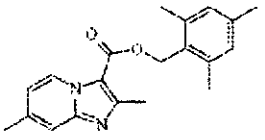
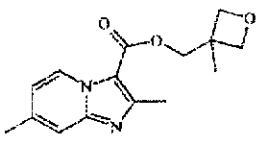
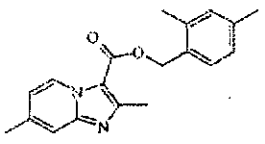
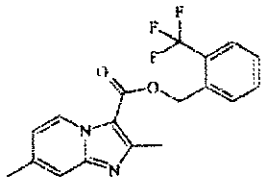
ND-10031	232.28	C	C
ND-10032	363.33	C	C
ND-10033	351.3	C	C
ND-10034	411.4	C	C
ND-10035	489.47	C	C
ND-10036	364.32	C	C
ND-10037	352.29	C	C
ND-10038	327.46	C	C
ND-10047	310.35	C	A
ND-10056	323.39	C	C
ND-10057	358.41	C	C
ND-10058	371.45	C	C
ND-10059	314.77	C	C
ND-10060	283.33	C	C

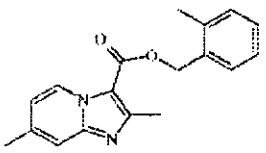
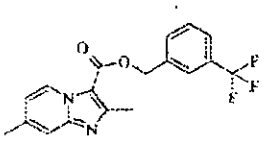
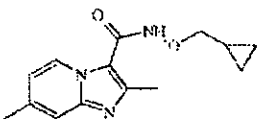
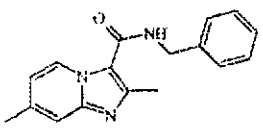
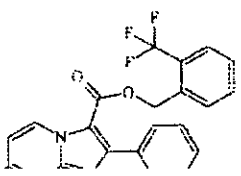
Fig.4

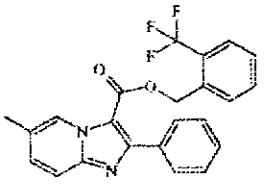
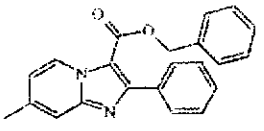
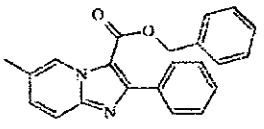
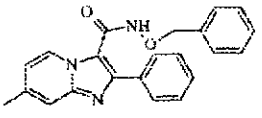
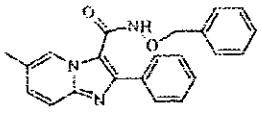
composto ID	estrutura	Mol P	Fórmula
ND-8013		280.32	$C_{17}H_{16}N_2O_2$
ND-8015		300.74	$C_{16}H_{13}ClN_2O_2$
ND-8017		265.31	$C_{16}H_{15}N_3O$
ND-8020		343.38	$C_{21}H_{17}N_3O_2$
ND-8102		300.74	$C_{15}H_{13}ClN_4O$

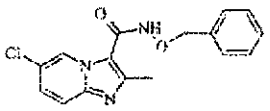
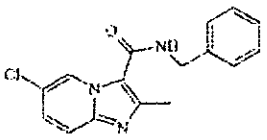
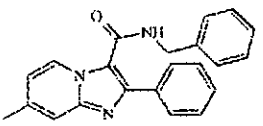
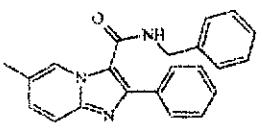
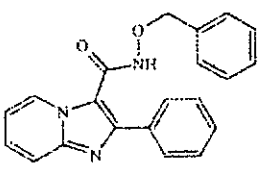
composto ID	estrutura	Mol P	Fórmula
ND-8103		281.31	$C_{16}H_{15}N_3O_2$
ND-8104		271.36	$C_{16}H_{21}N_3O$
ND-8105		295.34	$C_{17}H_{17}N_3O_2$
ND-8106		280.32	$C_{16}H_{16}N_4O$
ND-8107		319.4	$C_{20}H_{21}N_3O$

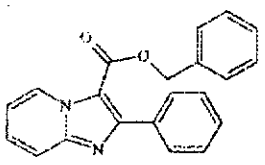
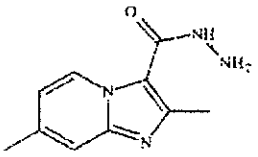
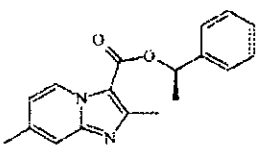
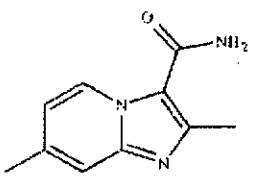
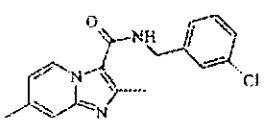
composto ID	estrutura	Mol.P	Fórmula
ND-8108		328.37	$C_{20}H_{16}N_4O$
ND-8109		300.74	$C_{15}H_{13}ClN_2O_2$
ND-8110		280.32	$C_{17}H_{16}N_2O_2$
ND-8443		295.34	$C_{17}H_{17}N_3O_2$
ND-8444		294.35	$C_{10}H_{18}N_2O_2$

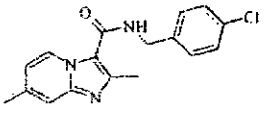
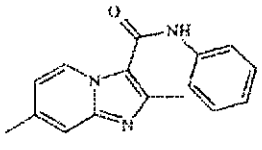
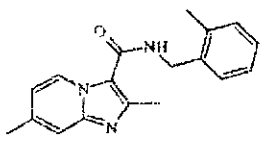
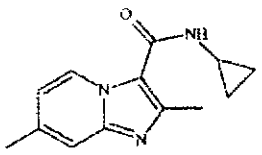
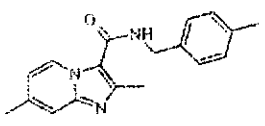
composto ID	estrutura	Mol P	Fórmula
ND-8445		308.37	$C_{19}H_{20}N_2O_2$
ND-8446		322.4	$C_{20}H_{22}N_2O_2$
ND-8447		274.32	$C_{15}H_{18}N_2O_3$
ND-8448		308.37	$C_{19}H_{20}N_2O_2$
ND-8449		348.32	$C_{18}H_{15}F_3N_2O_2$

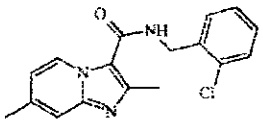
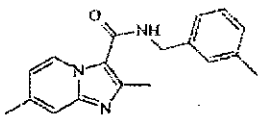
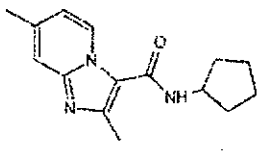
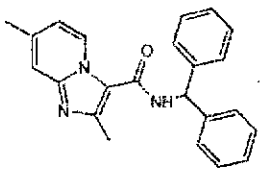
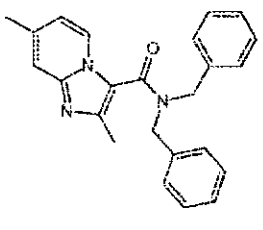
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-8450		294.35	$C_{18}H_{18}N_2O_2$
ND-8451		348.32	$C_{18}H_{15}F_3N_2O_2$
ND-8453		259.3	$C_{14}H_{17}N_3O_2$
ND-8454		279.34	$C_{17}H_{17}N_3O$
ND-8455		410.39	$C_{23}H_{17}F_3N_2O_2$

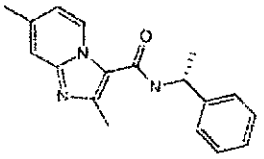
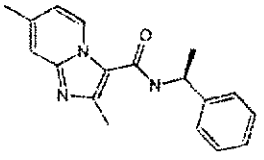
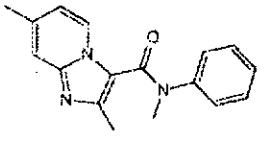
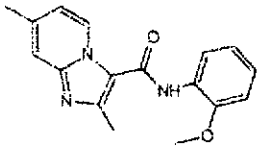
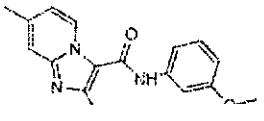
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-8456		410.39	$C_{23}H_{17}F_3N_2O_2$
ND-8457		342.39	$C_{22}H_{18}N_2O_2$
ND-8458		342.39	$C_{22}H_{18}N_2O_2$
ND-8459		357.41	$C_{22}H_{19}N_3O_2$
ND-8460		357.41	$C_{22}H_{19}N_3O_2$

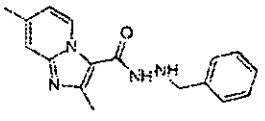
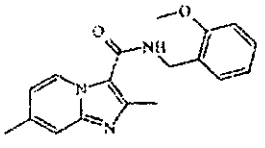
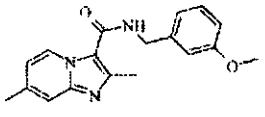
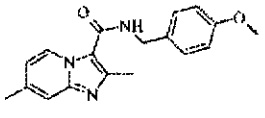
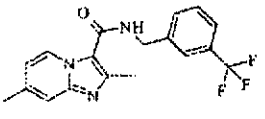
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-8461		315.75	$C_{16}H_{14}ClN_3O_2$
ND-8462		299.75	$C_{16}H_{14}ClN_3O$
ND-8463		341.41	$C_{22}H_{19}N_3O$
ND-8464		341.41	$C_{22}H_{19}N_3O$
ND-8474		343.38	$C_{21}H_{17}N_3O_2$

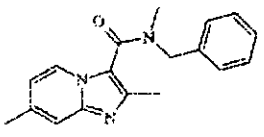
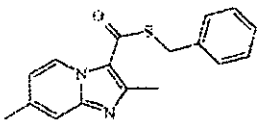
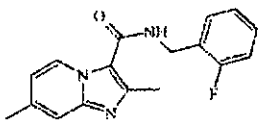
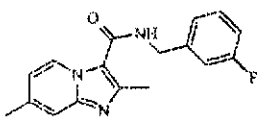
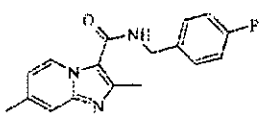
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-8515		328.36	$C_{21}H_{16}N_2O_2$
ND-8517		204.23	$C_{10}H_{12}N_4O$
ND-8560		294.35	$C_{18}H_{18}N_2O_2$
ND-8644		189.21	$C_{10}H_{11}N_3O$
ND-8649		313.78	$C_{17}H_{15}ClN_3O$

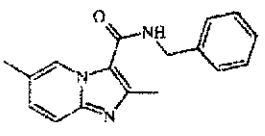
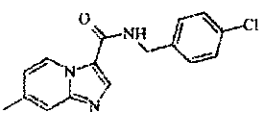
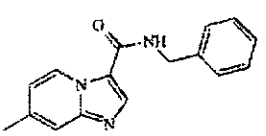
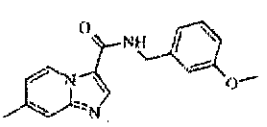
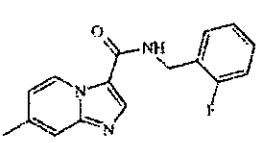
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-8650		313.78	$C_{17}H_{15}ClN_3O$
ND-8651		265.31	$C_{16}H_{15}N_3O$
ND-8652		293.36	$C_{18}H_{19}N_3O$
ND-8653		229.28	$C_{13}H_{15}N_3O$
ND-8654		293.36	$C_{18}H_{19}N_3O$

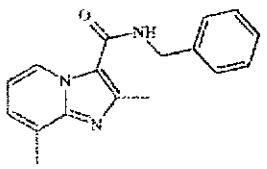
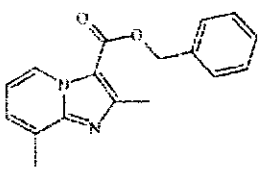
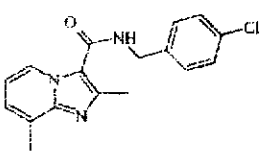
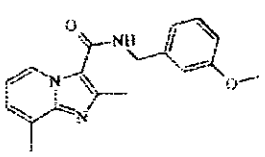
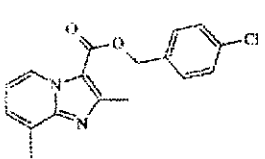
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-8655		313.78	$C_{17}H_{16}ClN_3O$
ND-8656		293.36	$C_{18}H_{19}N_3O$
ND-8657		257.33	$C_{15}H_{19}N_3O$
ND-8658		355.43	$C_{23}H_{21}N_3O$
ND-8659		369.46	$C_{24}H_{23}N_3O$

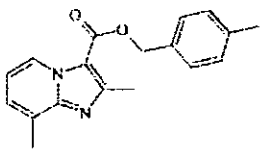
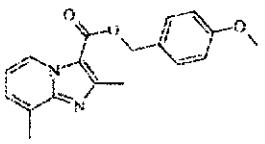
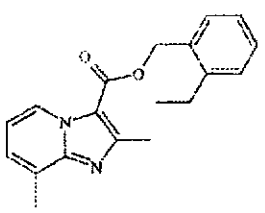
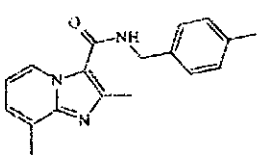
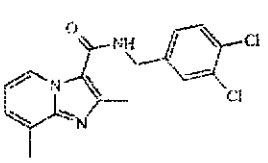
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-8660		293.36	$C_{18}H_{19}N_3O$
ND-8661		293.36	$C_{18}H_{19}N_3O$
ND-8662		279.34	$C_{17}H_{17}N_3O$
ND-8663		295.34	$C_{17}H_{17}N_3O_2$
ND-8664		295.34	$C_{17}H_{17}N_3O_2$

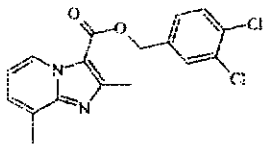
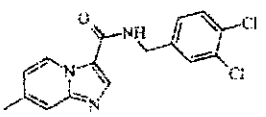
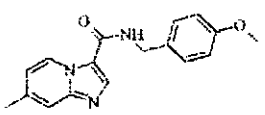
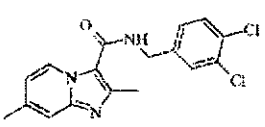
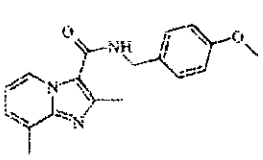
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-8665		294.35	$C_{17}H_{18}N_4O$
ND-8666		309.36	$C_{18}H_{19}N_3O_2$
ND-8667		309.36	$C_{18}H_{19}N_3O_2$
ND-8668		309.36	$C_{18}H_{19}N_3O_2$
ND-8669		347.33	$C_{18}H_{16}F_3N_3O$

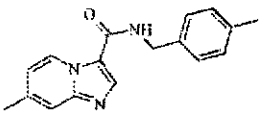
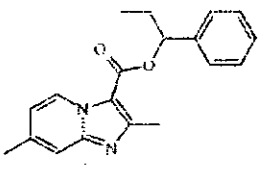
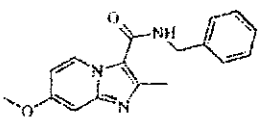
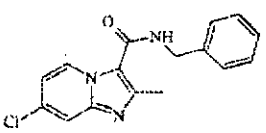
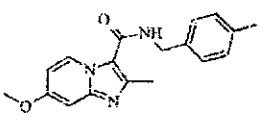
composto ID	estrutura	Mol.P.	fórmula
ND-8670		293.36	$C_{18}H_{19}N_3O$
ND-8672		296.39	$C_{17}H_{16}N_2OS$
ND-8675		297.33	$C_{17}H_{16}FN_3O$
ND-9361		297.33	$C_{17}H_{16}FN_3O$
ND-9362		297.33	$C_{17}H_{16}FN_3O$

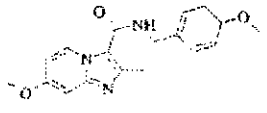
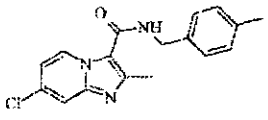
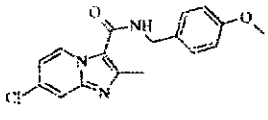
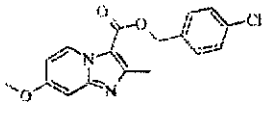
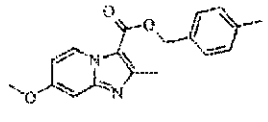
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-9378		279.34	$C_{17}H_{17}N_3O$
ND-9422		299.75	$C_{16}H_{14}ClN_3O$
ND-9423		265.31	$C_{16}H_{15}N_3O$
ND-9424		295.34	$C_{17}H_{17}N_3O_2$
ND-9425		283.3	$C_{16}H_{14}FN_3O$

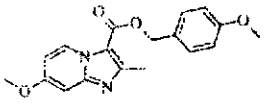
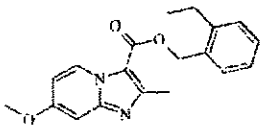
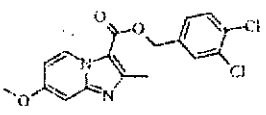
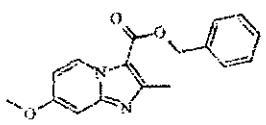
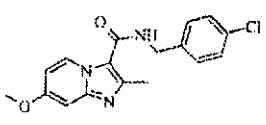
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-9426		279.34	$C_{17}H_{17}N_3O$
ND-9427		280.32	$C_{17}H_{16}N_2O_2$
ND-9428		313.78	$C_{17}H_{16}ClN_3O$
ND-9429		309.36	$C_{18}H_{19}N_3O_2$
ND-9430		314.77	$C_{17}H_{15}ClN_2O_2$

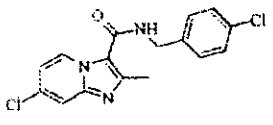
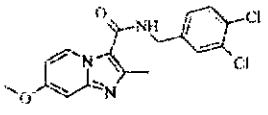
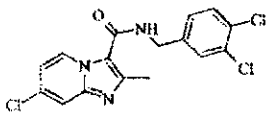
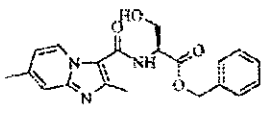
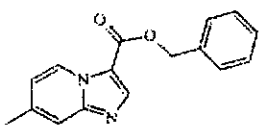
composto ID	estrutura	Mol P	Fórmula
ND-9431		294.35	$C_{18}H_{18}N_2O_2$
ND-9432		310.35	$C_{18}H_{18}N_2O_3$
ND-9433		308.37	$C_{19}H_{20}N_2O_2$
ND-9434		293.36	$C_{18}H_{19}N_3O$
ND-9435		348.23	$C_{17}H_{15}Cl_2N_3O$

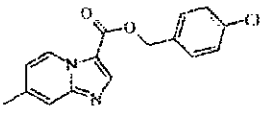
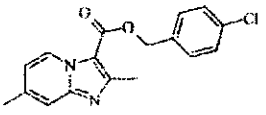
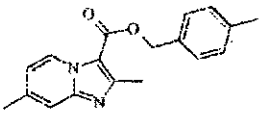
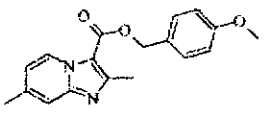
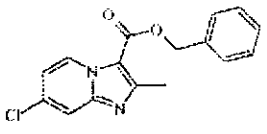
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-9436		349.21	$C_{17}H_{14}Cl_2N_2O_2$
ND-9437		334.2	$C_{16}H_{13}Cl_2N_3O$
ND-9438		295.34	$C_{17}H_{17}N_3O_2$
ND-9439		348.23	$C_{17}H_{15}Cl_2N_3O$
ND-9440		309.36	$C_{18}H_{19}N_3O_2$

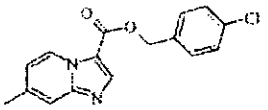
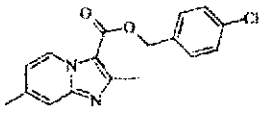
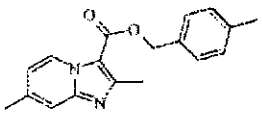
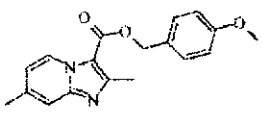
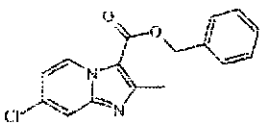
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-9441		279.34	$C_{17}H_{17}N_3O$
ND-9442		308.37	$C_{19}H_{20}N_2O_2$
ND-9499		295.34	$C_{17}H_{17}N_3O_2$
ND-9500		299.75	$C_{15}H_{14}ClN_3O$
ND-9525		309.36	$C_{18}H_{19}N_3O_2$

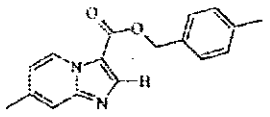
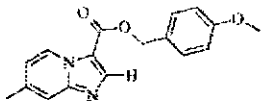
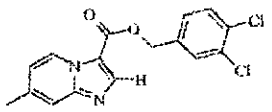
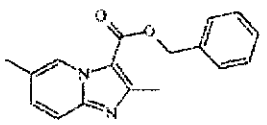
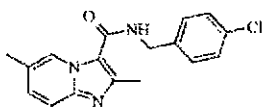
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-9526		325.36	$C_{18}H_{19}N_3O_3$
ND-9527		313.78	$C_{17}H_{16}ClN_3O$
ND-9528		329.78	$C_{17}H_{15}ClN_3O_2$
ND-9529		330.77	$C_{17}H_{15}ClN_2O_3$
ND-9530		310.35	$C_{18}H_{18}N_2O_3$

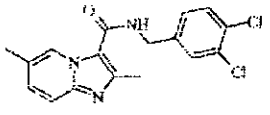
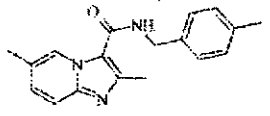
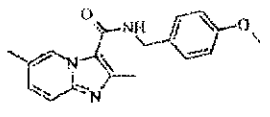
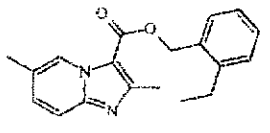
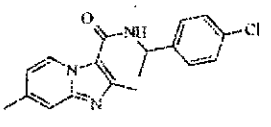
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-9531		326.35	$C_{18}H_{18}N_2O_4$
ND-9532		324.37	$C_{19}H_{20}N_2O_3$
ND-9533		365.21	$C_{17}H_{14}Cl_2N_2O_3$
ND-9534		296.32	$C_{17}H_{16}N_2O_3$
ND-9535		329.78	$C_{17}H_{16}ClN_3O_2$

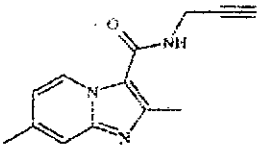
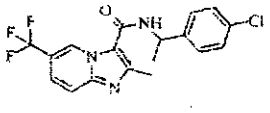
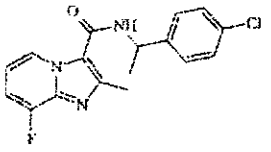
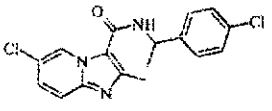
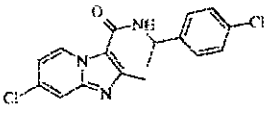
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-9536		334.2	$C_{16}H_{13}Cl_2N_3O$
ND-9537		364.23	$C_{17}H_{15}Cl_2N_3O_2$
ND-9538		368.64	$C_{16}H_{12}Cl_3N_3O$
ND-9539		367.4	$C_{20}H_{21}N_3O_4$
ND-9540		266.29	$C_{16}H_{14}N_2O_2$

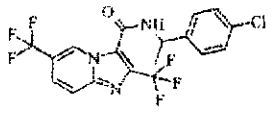
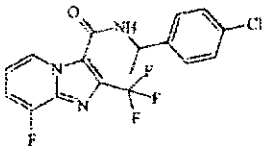
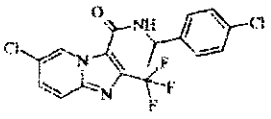
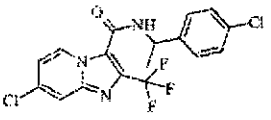
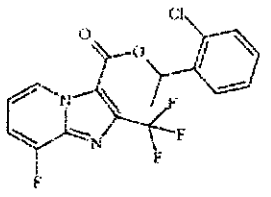
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-9541		300.74	$C_{16}H_{13}ClN_2O_2$
ND-9542		314.77	$C_{17}H_{15}ClN_2O_2$
ND-9543		294.35	$C_{18}H_{18}N_2O_2$
ND-9544		310.35	$C_{18}H_{18}N_2O_3$
ND-9546		300.74	$C_{16}H_{13}ClN_2O_2$

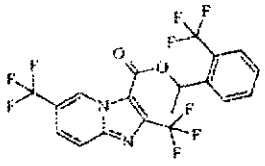
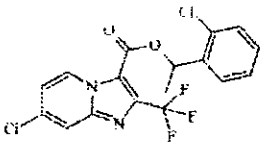
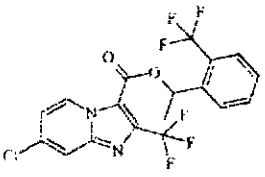
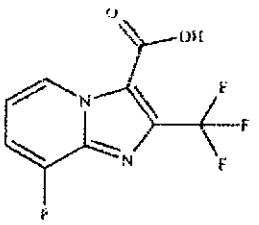
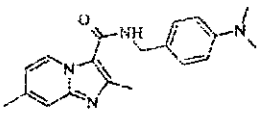
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-9541		300.74	$C_{16}H_{13}ClN_2O_2$
ND-9542		314.77	$C_{17}H_{15}ClN_2O_2$
ND-9543		294.35	$C_{18}H_{18}N_2O_2$
ND-9544		310.35	$C_{18}H_{18}N_2O_3$
ND-9546		300.74	$C_{16}H_{13}ClN_2O_2$

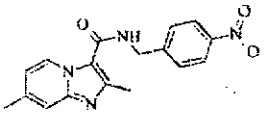
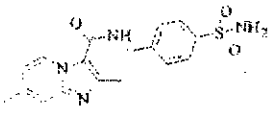
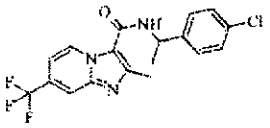
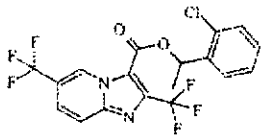
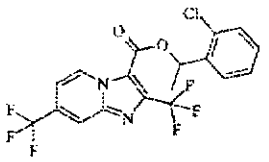
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-9553		280.32	$C_{17}H_{16}N_2O_2$
ND-9554		296.32	$C_{17}H_{16}N_2O_3$
ND-9555		335.18	$C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_2$
ND-9557		280.32	$C_{17}H_{16}N_2O_2$
ND-9558		313.78	$C_{17}H_{16}ClN_3O$

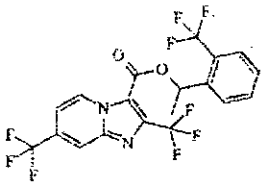
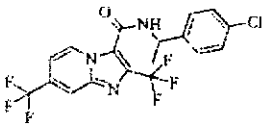
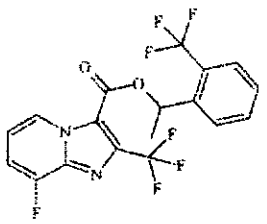
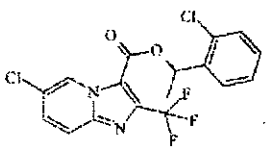
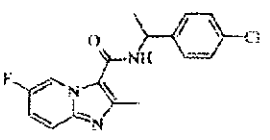
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-9559		348.23	$C_{17}H_{15}Cl_2N_3O$
ND-9560		293.36	$C_{18}H_{19}N_3O$
ND-9561		309.36	$C_{18}H_{19}N_3O_2$
ND-9562		308.37	$C_{19}H_{20}N_2O_2$
ND-9563		327.81	$C_{18}H_{18}ClN_3O$

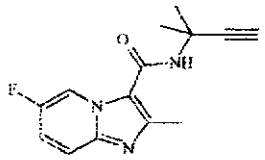
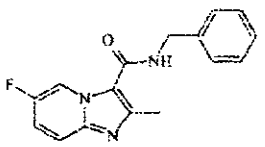
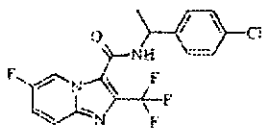
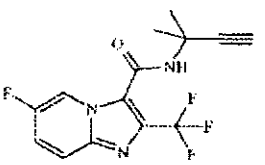
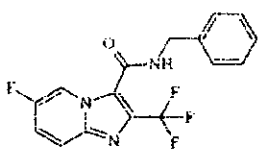
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-9564		227.26	$C_{13}H_{13}N_3O$
ND-9565		381.78	$C_{18}H_{15}ClF_3N_3O$
ND-9566		331.77	$C_{17}H_{15}ClFN_3O$
ND-9567		348.23	$C_{17}H_{15}Cl_2N_3O$
ND-9568		348.23	$C_{17}H_{15}Cl_2N_3O$

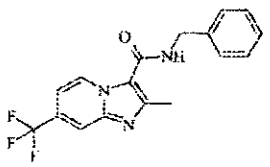
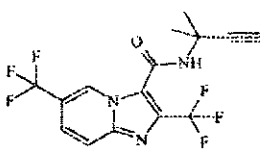
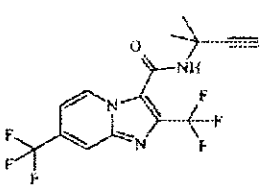
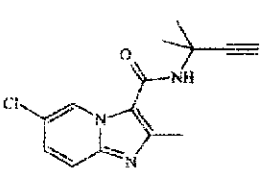
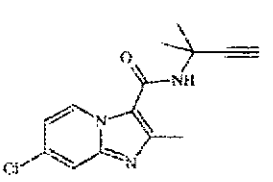
composto ID	estrutura	Mol P.	fórmula
ND-9569		435.75	$C_{18}H_{12}ClF_6N_3O$
ND-9570		385.74	$C_{17}H_{12}ClF_4N_3O$
ND-9571		402.2	$C_{17}H_{12}Cl_2F_3N_3O$
ND-9572		402.2	$C_{17}H_{12}Cl_2F_3N_3O$
ND-9573		386.73	$C_{17}H_{11}ClF_4N_2O_2$

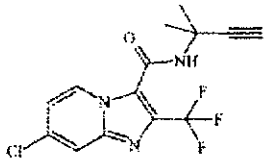
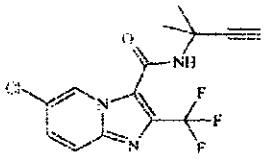
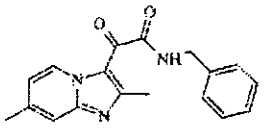
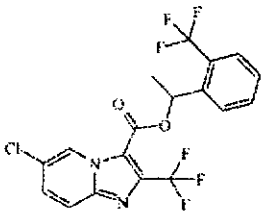
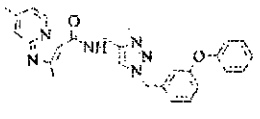
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-9574		470.29	$C_{19}H_{11}F_9N_2O_2$
ND-9575		403.18	$C_{17}H_{11}Cl_2F_3N_2O_2$
ND-9576		436.74	$C_{18}H_{11}ClF_6N_2O_2$
ND-9578		248.13	$C_9H_4F_4N_2O_2$
ND-9584		322.4	$C_{19}H_{22}N_4O$

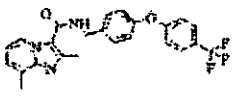
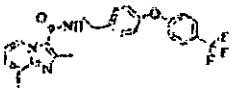
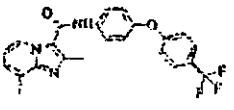
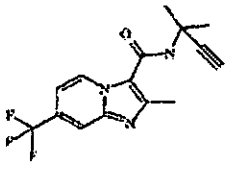
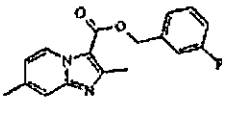
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-9585		324.33	$C_{17}H_{16}N_4O_3$
ND-9586		358.41	$C_{17}H_{18}N_4O_3S$
ND-9606		381.78	$C_{16}H_{15}ClF_3N_3O$
ND-9607		436.74	$C_{18}H_{11}ClF_6N_2O_2$
ND-9608		436.74	$C_{18}H_{11}ClF_6N_2O_2$

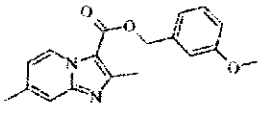
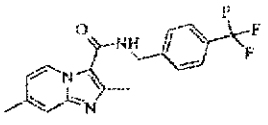
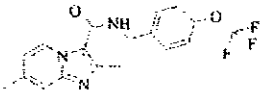
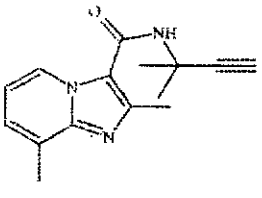
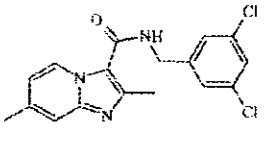
composto ID	estrutura	Mol P.	Fórmula
ND-9609		470.29	$C_{19}H_{11}F_9N_2O_2$
ND-9610		435.75	$C_{18}H_{12}ClF_6N_3O$
ND-9611		420.28	$C_{18}H_{11}F_7N_2O_2$
ND-9612		403.18	$C_{17}H_{11}Cl_2F_3N_2O_2$
ND-9615		331.77	$C_{17}H_{15}ClFN_3O$

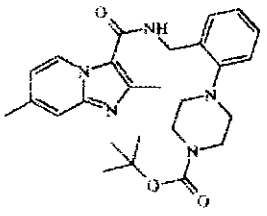
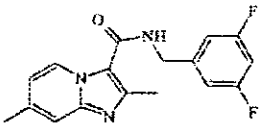
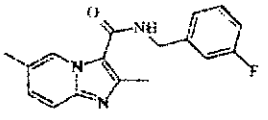
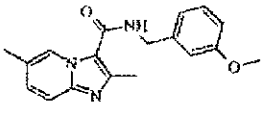
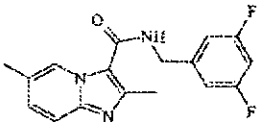
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-9616		259.28	$C_{14}H_{14}FN_3O$
ND-9617		283.3	$C_{16}H_{14}FN_3O$
ND-9618		385.74	$C_{17}H_{12}ClF_4N_3O$
ND-9619		313.25	$C_{14}H_{11}F_4N_3O$
ND-9620		337.27	$C_{16}H_{11}F_4N_3O$

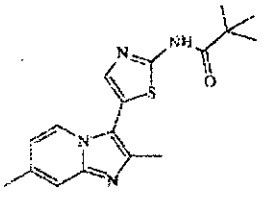
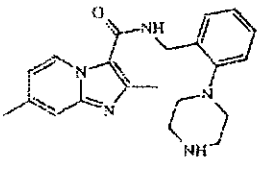
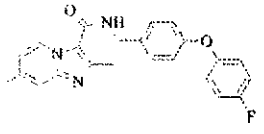
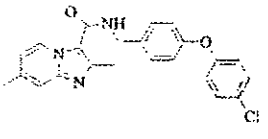
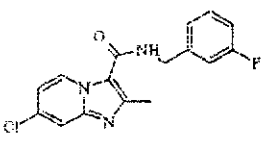
compostoID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-9621		333.31	$C_{17}H_{14}F_3N_3O$
ND-9622		363.26	$C_{15}H_{11}F_6N_3O$
ND-9623		363.26	$C_{15}H_{11}F_6N_3O$
ND-9624		275.73	$C_{14}H_{14}ClN_3O$
ND-9625		275.73	$C_{14}H_{14}ClN_3O$

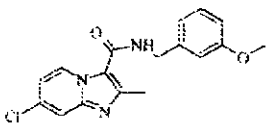
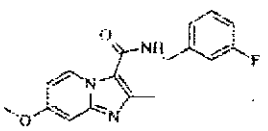
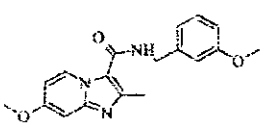
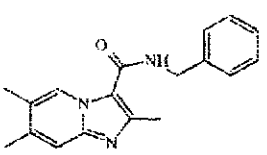
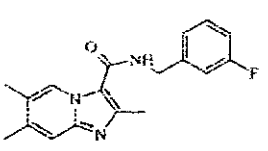
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-9626		329.7	$C_{14}H_{11}ClF_3N_3O$
ND-9627		329.7	$C_{14}H_{11}ClF_3N_3O$
ND-9628		307.35	$C_{16}H_{17}N_3O_2$
ND-9630		436.74	$C_{18}H_{11}ClF_6N_2O_2$
ND-9635		452.51	$C_{26}H_{24}N_6O_2$

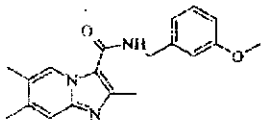
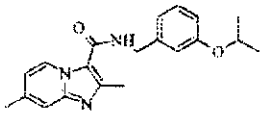
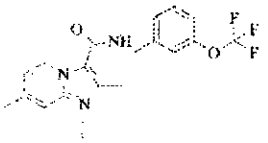
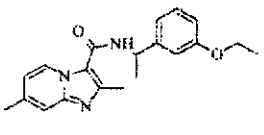
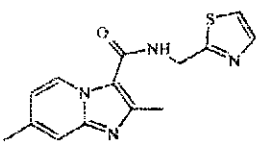
composto ID	estrutura	Mol P	formula
ND-9653		439.43	$C_{24}H_{20}F_3N_3O_2$
ND-9654		453.46	$C_{25}H_{22}F_3N_3O_2$
ND-9655		425.4	$C_{23}H_{18}F_3N_3O_2$
ND-9667		309.29	$C_{15}H_{14}F_3N_3O$
ND-9726		298.31	$C_{17}H_{15}FN_2O_2$

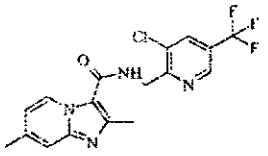
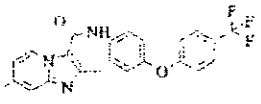
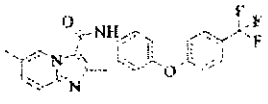
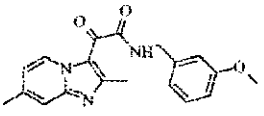
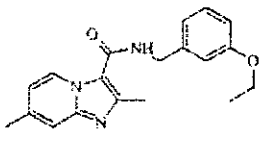
composto/p	estrutura	Mol P	fórmula
ND-9727		310.35	$C_{18}H_{18}N_2O_3$
ND-9728		347.33	$C_{18}H_{16}F_3N_3O$
ND-9729		363.33	$C_{18}H_{16}F_3N_3O_2$
ND-9730		255.31	$C_{15}H_{17}N_3O$
ND-9731		348.23	$C_{17}H_{15}Cl_2N_3O$

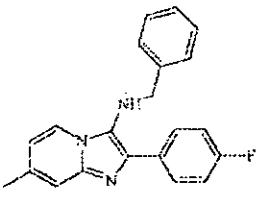
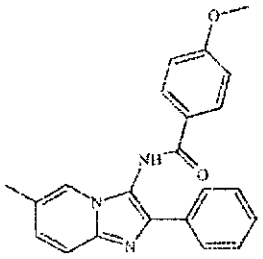
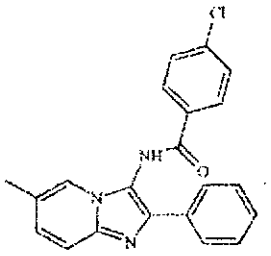
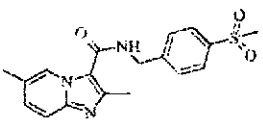
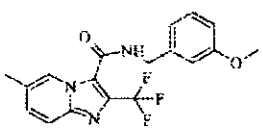
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-9733		463.57	$C_{26}H_{33}N_5O_3$
ND-9734		315.32	$C_{17}H_{15}F_2N_3O$
ND-9738		297.33	$C_{17}H_{16}FN_3O$
ND-9739		309.36	$C_{18}H_{19}N_3O_2$
ND-9740		315.32	$C_{17}H_{15}F_2N_3O$

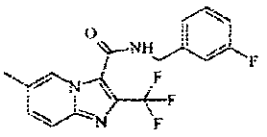
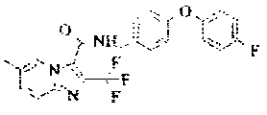
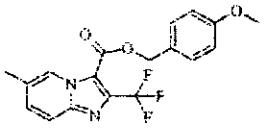
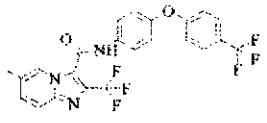
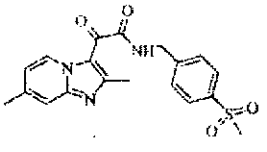
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-9742		328.43	$C_{17}H_{20}N_4OS$
ND-9755		363.46	$C_{21}H_{25}N_5O$
ND-9758		389.42	$C_{23}H_{20}FN_3O_2$
ND-9759		405.88	$C_{23}H_{20}ClN_3O_2$
ND-9760		317.75	$C_{16}H_{13}ClFN_3O$

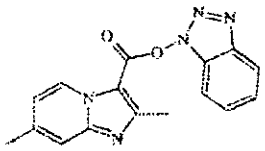
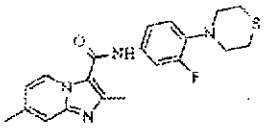
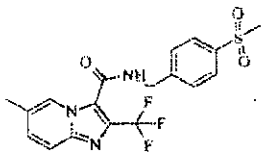
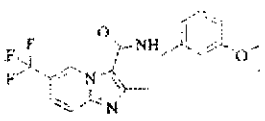
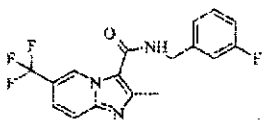
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-9761		329.78	$C_{17}H_{15}ClN_3O_2$
ND-9766		313.33	$C_{17}H_{16}FN_3O_2$
ND-9767		325.36	$C_{18}H_{19}N_3O_3$
ND-9768		293.36	$C_{18}H_{19}N_3O$
ND-9769		311.35	$C_{18}H_{18}FN_3O$

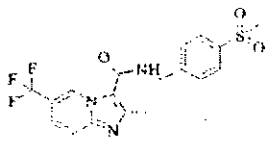
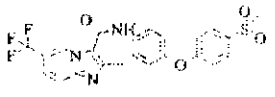
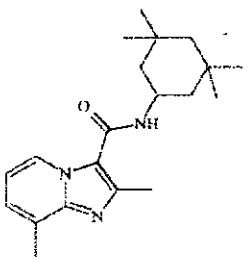
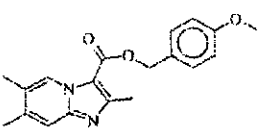
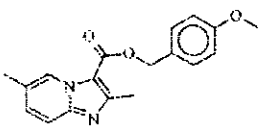
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-9770		323.39	$C_{19}H_{21}N_3O_2$
ND-9872		337.42	$C_{20}H_{23}N_3O_2$
ND-9873		363.33	$C_{18}H_{16}F_3N_3O_2$
ND-9900		337.42	$C_{20}H_{23}N_3O_2$
ND-9901		286.35	$C_{14}H_{14}N_4OS$

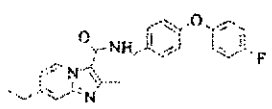
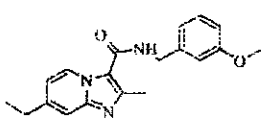
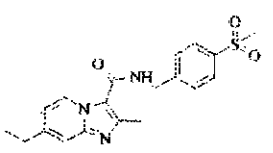
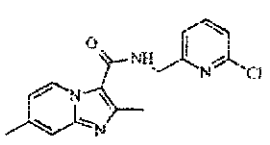
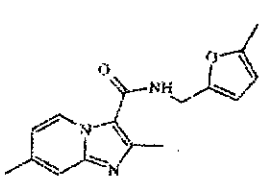
composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-9902		382.77	$C_{17}H_{14}ClF_3N_4O$
ND-9903		425.4	$C_{23}H_{18}F_3N_3O_2$
ND-9904		425.4	$C_{23}H_{18}F_3N_3O_2$
ND-9905		337.37	$C_{19}H_{19}N_3O_3$
ND-9906		323.39	$C_{19}H_{21}N_3O_2$

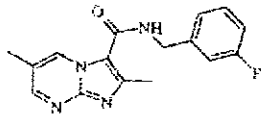
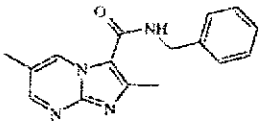
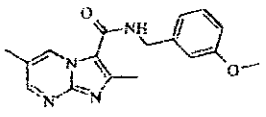
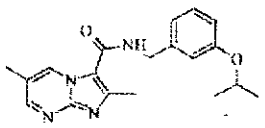
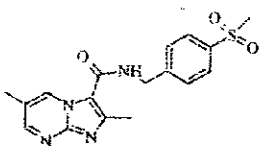
composto ID	estrutura	Mol.P	fórmula
ND-9952		331.39	$C_{21}H_{18}FN_3$
ND-9953		357.41	$C_{22}H_{19}N_3O_2$
ND-9954		361.82	$C_{21}H_{16}ClN_3O$
ND-9965		357.43	$C_{18}H_{19}N_3O_3S$
ND-10020		363.33	$C_{18}H_{16}F_3N_3O_2$

composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-10021		351.3	$C_{17}H_{13}F_4N_3O$
ND-10022		443.39	$C_{23}H_{17}F_3N_3O_2$
ND-10023		364.32	$C_{18}H_{15}F_3N_2O_3$
ND-10024		479.37	$C_{23}H_{15}F_6N_3O_2$
ND-10027		385.44	$C_{19}H_{19}N_3O_4S$

compostoID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-10028		307.31	$C_{15}H_{13}N_5O_2$
ND-10029		384.47	$C_{20}H_{21}FN_4OS$
ND-10030		411.4	$C_{18}H_{16}F_3N_3O_3S$
ND-10032		363.33	$C_{18}H_{16}F_3N_3O_2$
ND-10033		351.3	$C_{17}H_{13}F_4N_3O$

compostoID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-10034		411.4	$C_{18}H_{16}F_3N_3O_3S$
ND-10035		489.47	$C_{23}H_{18}F_3N_3O_4S$
ND-10038		327.46	$C_{20}H_{29}N_3O$
ND-10046		324.37	$C_{19}H_{20}N_2O_3$
ND-10047		310.35	$C_{18}H_{18}N_2O_3$

composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-10053		403.45	$C_{24}H_{22}FN_3O_2$
ND-10056		323.39	$C_{19}H_{21}N_3O_2$
ND-10058		371.45	$C_{19}H_{21}N_3O_3S$
ND-10059		314.77	$C_{16}H_{15}ClN_4O$
ND-10060		283.33	$C_{16}H_{17}N_3O_2$

composto ID	estrutura	Mol P	fórmula
ND-09650		298.31	$C_{16}H_{15}FN_4O$
ND-09651		280.32	$C_{16}H_{16}N_4O$
ND-9652		310.35	$C_{17}H_{18}N_4O_2$
ND-10054		338.4	$C_{19}H_{22}N_4O_2$
ND-10057		358.41	$C_{17}H_{18}N_4O_3S$