

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

(21) **PI0614493-4 A2**

(22) Data de Depósito: 31/07/2006
(43) Data da Publicação: 29/03/2011
(RPI 2099)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/47
A61P 31/04
C07D 215/22
C07D 215/18

(54) Título: **USO DE UM COMPOSTO DERIVADO DE QUINOLINA, SUA COMBINAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DA REFERIDA COMBINAÇÃO, PRODUTO, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO E O REFERIDO COMPOSTO**

(30) Prioridade Unionista: 03/08/2005 EP 05 107164.5

(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.

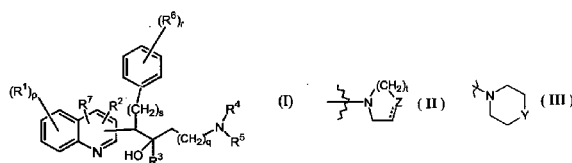
(72) Inventor(es): ANIL KOUL, DAVID FRANCIS ALAIN LANÇOIS, ELISABETH THÉRÈSE JEANNE PASQUIER, JÉRÔME EMILE GEORGES GUILLEMONT, KOENRAAD JOZEF LODEWIJK MARCEL ANDRIES, LEO JACOBUS JOZEF BACKX, LIEVEN MEERPOEL

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006064858 de 31/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/014941 de 08/02/2007

(57) Resumo: USO DE UM COMPOSTO DERIVADO DE QUINOLINA, SUA COMBINAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DA REFERIDA COMBINAÇÃO, PRODUTO, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO E O REFERIDO COMPOSTO. Uso de um composto para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana desde que a infecção bacteriana seja diferente de uma infecção micobacteriana, o referido composto sendo um composto de fórmula (1), um sal de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável, uma amina quaternária, uma forma estereoquimicamente isomérica, uma forma tautomérica ou uma forma N-óxido do mesmo, em que R¹ é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di (Ar) alquila; p é 1 a 3; s é O a 4; R² é hidrogênio; halo; alquila; hidróxi; mercapto; alquilóxi opcionalmente substituído; alquiloalquilóxi; alquiltio; mono ou di (alquil) amino em que alquila pode ser opcionalmente substituída; Ar; Het ou um radical de fórmula ; R³ é alquila, Ar, Ar-alquila, Het ou Het-alquila; q é O a 4; R⁴ e cada independentemente são hidrogênio, alquila ou benzila; ou e podem ser tomados juntos incluindo o N aos quais eles são fixados; R⁵ é hidrogênio, alquila, Ar ou Het; R⁶ é hidrogênio, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di (Ar) alquila; ou dois radicais R⁶ vicinais podem ser tomados juntos para formar junços com o anel fenila aos quais eles são fixados uma naftila; r é 1 a 5; R⁷ é hidrogênio, alquila, Ar ou Het; R⁸ é hidrogênio, alquila, hidroxila, aminocarbonila, mono-ou di (alquil) amino-carbonila, Ar, Het, alquila substituída por um ou dois Het, alquila substituída por um ou dois Ar, Het-C(=O)- ou Ar-C(=O)-; desde que quando o radical contendo R³ é colocado na posição 3 da porção quinolina; R⁷ é colocado na posição 4 e R² é colocado na posição 2 e representa hidrogênio, hidróxi, mercapto, alquilóxi, alquiloalquilóxi, alquiltio, mono ou di (alquil) amino ou um radical de fórmula (III), então s é 1 a 4.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"USO DE UM COMPOSTO DERIVADO DE QUINOLINA, SUA COMBINAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DA REFERIDA COMBINAÇÃO, PRODUTO, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO E O REFERIDO COMPOSTO"**.

A presente invenção refere-se ao uso de derivados de quinolina para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana.

A resistência aos agentes antibióticos de primeira linha é um problema emergente. Alguns exemplos importantes incluem *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, enterococos resistentes a vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina, e salmonella multi-resistente.

As conseqüências de resistência aos agentes antibióticos são severas. As infecções causadas por micróbios resistentes deixam de responder a tratamento, resultando em doença prolongada e maior risco de morte. As falhas no tratamento também levam a períodos mais longos de infectividade, o que aumenta o número de pessoas infectadas se movimentando na comunidade e assim expondo a população em geral ao risco de contrair uma infecção por cepa resistente. Os hospitais são um componente crítico do problema de resistência antimicrobiana no mundo todo. A combinação de pacientes altamente susceptíveis, uso antimicrobiano intensivo e prolongado, e infecção cruzada tem resultado em infecções com patógenos bacterianos altamente resistentes.

A auto-medicação com antimicrobianos é outro fator principal que contribui para a resistência. Os antimicrobianos auto-medicados podem ser desnecessários, são com freqüência inadequadamente dosados, ou podem não conter quantidades adequadas de fármaco ativo.

A adesão dos pacientes com o tratamento recomendado é outro problema principal. Os pacientes se esquecem de tomar a medicação, interrompem seu tratamento quando começam a se sentir melhor, ou podem ser incapazes de dar um curso completo, assim criando um ambiente ideal para micróbios se adaptarem em vez de serem mortos.

Devido à resistência emergente aos antibióticos múltiplos, os médicos estão se confrontando com infecções para os quais não se tem uma terapia efetiva. A morbidez, mortalidade e custos financeiros destas

infecções impõem uma carga crescente para os sistemas de cuidado com a saúde em todo o mundo.

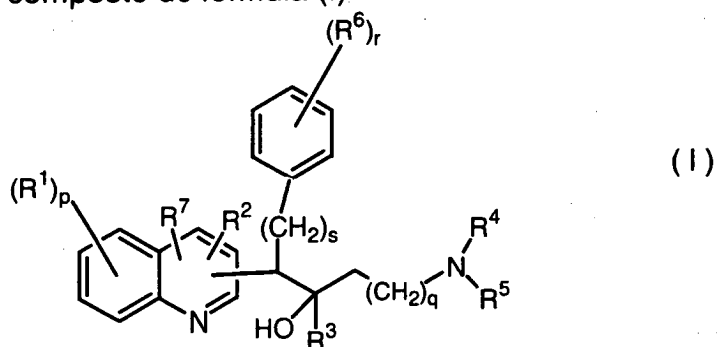
Assim, existe uma necessidade importante para novos compostos para tratar infecções bacterianas, especialmente para o tratamento de infecções causadas por cepas resistentes.

As quinolinas substituídas já foram descritas em US 5 965 572 (Estados Unidos da América) para o tratamento de infecções resistentes a antibióticos e em WO 00/34265 para inibir o crescimento de microorganismos bacterianos.

WO 2004/011436, WO2005/070924, WO2005/070430 e WO2005/075428 descrevem os derivados de quinolina substituídos tendo uma atividade contra micobactérias, em particular contra *Mycobacterium tuberculosis*. Um composto particular destes derivados de quinolina substituída é descrito em Science (2005), 307, 223-227. Nenhuma das publicações descreve o uso dos presentes derivados de quinolina substituída de acordo com esta invenção.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se ao uso de um composto para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana, o referido composto sendo um composto de fórmula (I)



um sal de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitável do mesmo, uma amina quaternária do mesmo, uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma *N*-óxido do mesmo, em que:

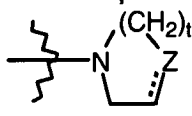
R^1 é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di (Ar) alquila;

p é um número inteiro igual a 1, 2 ou 3;

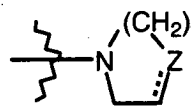
s é um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;

R² é hidrogênio; halo; alquila; hidróxi; mercapto; alquilóxi

opcionalmente substituído por amino ou mono ou di (alquil) amino ou um

5 radical de fórmula  em que Z é CH₂, CH-R⁸, O, S, N-R⁸ e t é

um número inteiro igual a 1 ou 2 e a linha pontilhada representa uma ligação
opcional; alquioxialquilóxi; alquiltio; mono ou di (alquil) amino em que a al-
quila pode ser opcionalmente substituída por um ou dois substituintes cada
independentemente ser selecionado dentre alquilóxi ou Ar ou Het ou morfoli-

10 nila ou 2-oxopirrolidinila; Ar; Het ou um radical de fórmula  em
que Z é CH₂, CH-R⁸, O, S, N-R⁸; t é um número inteiro igual a 1 ou 2; e a
linha pontilhada representa uma ligação opcional;

R³ é alquila, Ar, Ar-alquila, Het ou Het-alquila;

q é um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;

15 R⁴ e R⁵ cada independentemente são hidrogênio, alquila ou ben-
zila;

ou

R⁴ e R⁵ juntos e incluindo o N ao qual eles são fixados podem
formar um radical selecionado dentre o grupo de pirrolidinila, 2-pirrolinila, 3-
20 pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila,
imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piridinila, piperazinila, piridazinila,
pirimidinila, pirazinila, triazinila, morfolinila e tiomorfolinila, cada dos referidos
anéis opcionalmente sendo substituídos por alquila, halo, haloalquila, hidróxi,
alquilóxi, amino, mono ou dialquilamino, alquiltio, alquioxialquila, alquiltioal-
25 quila e pirimidinila;

R⁶ é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi,
alquiltio, alquioxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di (Ar) alquila; ou dois
radicais R⁶ vicinais podem ser tomados juntos para formar juntos com o anel
fenila ao qual eles são fixados uma naftila;

30 r é um número inteiro igual a 1, 2, 3, 4 ou 5; e

R⁷ é hidrogênio, alquila, Ar ou Het;

R⁸ é hidrogênio, alquila, hidroxila, aminocarbonila, mono ou di (alquil) aminocarbonila, Ar, Het, alquila substituída por um ou dois Het, alquila substituída por um ou dois Ar, Het-C(=O)- ou Ar-C(=O)-;

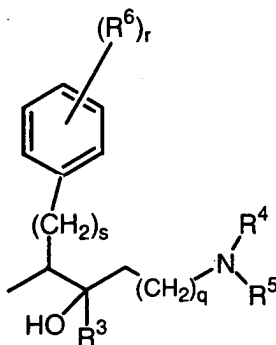
5 alquila é um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono fixado em um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono;
10 em que cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído por hidróxi, alquilóxi ou oxo;

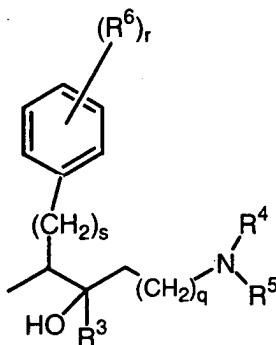
Ar é um homociclo selecionado dentre o grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetrahidronaftila, cada opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado dentre o
15 grupo de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquiloxicarbonila, alquilcarbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono ou dialquilaminocarbonila;

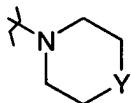
Het é um heterociclo monocíclico selecionado dentre o grupo de N-fenoxipiperidinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado dentre o grupo de quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinila, quinoxalinila, indolila, indazolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico
25 opcionalmente pode ser substituído em um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado dentre o grupo de halo, hidróxi, alquila ou alquilóxi;

halo é um substituinte selecionado dentre o grupo de flúor, cloro, bromo e iodo e haloalquila é um radical hidrocarboneto reto ou ramificado
30 saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocar-

boneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono fixado em um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que um ou mais átomos de carbono são substituídos por um ou mais átomos halo;



- 5 desde que quando o radical  é colocado na posição 3 da porção quinolina; R⁷ é colocado na posição 4 da porção quinolina e R² é colocado na posição 2 da porção quinolina e representa hidrogênio, hidróxi, mercapto, alquilóxi, alquiloalquilóxi, alquiltio, mono ou di (alquil) amino ou

um radical de fórmula  em que Y é CH₂, O, S, NH ou N-alquila;

- 10 então s é 1, 2, 3 ou 4; e desde que a infecção bacteriana seja diferente de uma infecção micobacteriana.

A presente invenção também refere-se a um método de tratar uma infecção bacteriana desde que a infecção bacteriana seja diferente de uma infecção micobacteriana, em um mamífero, em particular, um mamífero de sangue quente, mais em particular, um ser humano, compreendendo ad-
15 ministrar uma quantidade efetiva de um composto da invenção para o mamífero.

DESCRIÇÃO DETALHADA

- Dentro do âmbito deste pedido, alquila é um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono fixado em um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode ser
25 opcionalmente substituído por hidróxi, alquilóxi ou oxo. Preferivelmente, alquila é metila, etila ou ciclohexilmetila. Mais preferivelmente alquila é C₁₋₆

alquila que, como um grupo ou parte de um grupo como em haloalquila, engloba os radicais de hidrocarboneto de cadeia reta e ramificada saturados tendo de 1 a 6 átomos de carbono como, metila, etila, butila, pentila, hexila, 2-metilbutila e outros. Um subgrupo preferido de C₁₋₆alquila é C₁₋₄alquila que
5 representa um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 4 átomos de carbono como, por exemplo, metila, etila, propila, 2-metil-etila e outros.

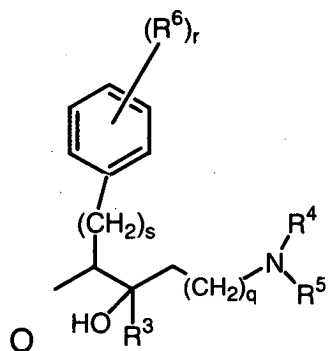
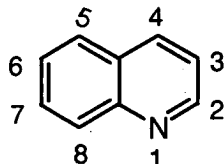
Dentro do âmbito deste pedido, Ar é um homociclo selecionado dentre o grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetrahidronaftila, cada opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado dentre o grupo de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquiloxicarbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono ou dialquilaminocarbonila. Preferivelmente, Ar é naftila ou fenila, cada opcionalmente substituído
15 por 1 ou 2 substituintes halo.

Dentro do âmbito deste pedido, Het é um heterociclo monocíclico selecionado dentre o grupo de *N*-fenoxipiperidinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado dentre o grupo de quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico opcionalmente pode ser substituído em um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado dentre o grupo de halo, hidróxi, alquila ou alquilóxi. Preferivelmente Het é tienila.
20
25

Dentro do âmbito deste pedido, halo é um substituinte selecionado dentre o grupo de flúor, cloro, bromo e iodo e haloalquila é um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono fixado em um radical hidrocarboneto reto ou ramificado sa-
30

turado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que um ou mais átomos de carbono são substituídos por um ou mais átomos halo. Preferivelmente, halo é bromo, flúor ou cloro e preferivelmente, haloalquila é polihaloC₁₋₆alquila que é definida como mono ou polihalo substituída C₁₋₆alquila, por exemplo, metila com um ou mais átomos flúor, por exemplo, difluórmethyla ou trifluórmethyla, 1,1-difluór-etila e outros. No caso em que mais de um átomo halo é fixado em um grupo alquila dentro da definição de haloalquila ou polihaloC₁₋₆alquila, eles podem ser iguais ou diferentes.

Dentro do âmbito deste pedido, a porção quinolina é numerada como a seguir:



radical, R², R⁷ e R¹ pode ser colocado em qualquer posição disponível da porção quinolina.

Na definição de Het, isto significa incluir todas as formas isoméricas possíveis dos heterociclos, por exemplo, pirrolila compreende 1H-pirrolila e 2H-pirrolila.

O Ar ou Het listado nas definições dos substituintes dos compostos de fórmula (I) (ver, por exemplo, R³) como mencionado aqui acima ou abaixo pode ser fixado ao restante da molécula de fórmula (I) através de qualquer carbono no anel ou heteroátomo como apropriado, salvo especificado em contrário. Assim, por exemplo, quando Het é imidazolila, ele pode ser 1-imidazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila e outros.

As linhas traçadas de substituintes nos sistemas de anel indicam que a ligação pode ser fixada em qualquer dos átomos de anel apropriados.

Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis são

definidos para compreender as formas de sal de adição de ácido não-tóxicos terapeuticamente ativas que os compostos de acordo com a fórmula (I) são capazes de formar. Os referidos sais de adição de ácido podem ser obtidos por tratar a forma de base dos compostos de acordo com a fórmula (I) com

5 ácidos apropriados, por exemplo, ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido hidrohálico, em particular, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico e ácido fosfórico; ácidos orgânicos, por exemplo, ácido acético, ácido hidroxiaacético, ácido propanóico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maléico, ácido fumárico, áci-

10 do málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido ciclâmico, ácido salicílico, ácido p-amino salicílico e ácido pamóico.

Os compostos de acordo com a fórmula (I) contendo prótons acídicos também podem ser convertidos em suas formas de sal de adição

15 de base não-tóxicas terapeuticamente ativas por tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. As formas de sais de base apropriadas compreendem, por exemplo, os sais de amônio, os sais de metal alcalino e alcalino terroso, em particular, sais de lítio, sódio, potássio, magnésio e cálcio, sais com bases orgânicas, por exemplo, a benzatina, *N*-metil-D-

20 glucamina, sais de hibramina, e sais com amino ácidos, por exemplo, arginina e lisina.

Inversamente, as referidas formas de sal de adição de ácido ou de base podem ser convertidas nas formas livres por tratamento com uma base ou ácido apropriado.

25 O termo sal de adição como usado dentro do âmbito deste pedido também compreende os solvatos que os compostos de acordo com a fórmula (I) assim como os sais dos mesmos, são capazes de formar. Tais solvatos são, por exemplo, hidratos e alcoolatos.

O termo "amina quaternária" como usado aqui acima define os

30 sais de amônio quaternário que os compostos de fórmula (I) são capazes de formar por reação entre um nitrogênio básico de um composto de fórmula (I) e um agente quaternizante apropriado, como, por exemplo, um alquilhaloge-

neto opcionalmente substituído, arilalquilhalogeneto, alquilcarbonilhalogeneto, Arcarbonilhalogeneto, Hetalquilhalogeneto ou Hetcarbonilhalogeneto, por exemplo, metiliodeto ou benziliodeto. Preferivelmente, Het representa um heterociclo monocíclico selecionado dentre furanila ou tienila; ou um heterociclo bicíclico selecionado dentre benzofuranila ou benzotienila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico opcionalmente pode ser substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado dentre o grupo de halo, alquila e Ar. Preferivelmente, o agente quaternizante é alquilhalogeneto. Outros reagentes com bons grupos de saída também podem ser usados, como, trifluórmolanossulfonatos de alquila, metanossulfonatos de alquila, e p-toluenossulfonatos de alquila. Uma amina quaternária tem um nitrogênio positivamente carregado. Os contra-íons farmacologicamente aceitáveis incluem cloro, bromo, iodo, trifluoracetato, acetato, triflato, sulfato, sulfonato. Preferivelmente, o contra-íon é iodo. O contra-íon de escolha pode ser introduzido usando resinas de troca iônica.

Os compostos de fórmula (I) e alguns dos compostos intermediários invariavelmente têm pelo menos dois centros estereogênicos em sua estrutura que pode levar a pelo menos 4 estruturas estereoquimicamente diferentes.

O termo "formas estereoquimicamente isoméricas" como usado aqui define todas as formas isoméricas possíveis que os compostos de fórmula (I) podem possuir. Salvo mencionado ou indicado em contrário, a designação química de compostos denota a mistura de todas as formas estereoquimicamente isoméricas possível, as referidas misturas contendo todos diastereômeros e enantiômeros da estrutura molecular básica. Mais em particular, centros estereogênicos podem ter a configuração R ou S; substituintes em radicais bivalentes cíclicos saturados (parcialmente) podem ter ou a configuração cis ou trans. As formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos de fórmula (I) são obviamente destinadas a serem englobadas dentro do escopo desta invenção.

Seguindo as convenções da nomenclatura CAS, quando dois centros estereogênicos de configuração absoluta conhecida estão presentes

em uma molécula, um descritor R ou S é designado (com base na regra de sequência de Cahn-Ingold-Prelog) para o centro quiral de menor número, o centro de referência. A configuração do segundo centro estereogênico é indicada usando descritores relativos $[R^*,R^*]$ or $[R^*,S^*]$, onde R^* é sempre especificado como o centro de referência e $[R^*,R^*]$ indica centros com a mesma quiralidade e $[R^*,S^*]$ indica centros de quiralidade diferente. Por exemplo, se o centro quiral de menor número na molécula tem uma configuração S e o segundo centro é R , o descritor estereo deve ser especificado como $S-[R^*,S^*]$. Se " α " e " β " são usados: a posição do substituinte de maior prioridade no átomo de carbono assimétrico no sistema de anel tendo o número de anel menor, está arbitrariamente sempre na posição " α " do plano médio determinado pelo sistema de anel. A posição do substituinte de maior prioridade no outro átomo de carbono assimétrico no sistema de anel relativo à posição do substituinte de maior prioridade no átomo de referência é denominada " α ", se estiver do mesmo lado do plano médio determinado pelo sistema de anel, ou " β ", se estiver do outro lado do plano médio determinado pelo sistema de anel.

Quando uma forma estereoisomérica específica é indicada, isto significa que a referida forma é substancialmente livre, isto é, associada com menos do que 50%, preferivelmente menos do que 20%, mais preferivelmente menos do que 10%, ainda mais preferivelmente menos do que 5%, ainda preferivelmente menos do que 2% e mais preferivelmente menos do que 1% do outro isômero (s). Assim, quando um composto de fórmula (I) é, por exemplo, especificado como ($\alpha S, \beta R$), isto significa que o composto é substancialmente livre do isômero ($\alpha R, \beta S$).

Os compostos de fórmula (I) podem ser sintetizados na forma de misturas racêmicas de enantiômeros que podem ser separados de um outro seguindo procedimentos de resolução conhecidos na técnica. Os compostos racêmicos de fórmula (I) podem ser convertidos nas formas de sal diastereoméricas correspondentes pela reação com um ácido quiral apropriado. As referidas formas de sal diastereoméricas são subsequente separadas, por exemplo, por cristalização seletiva ou fracional e os enantiômeros são

liberados daí por álcali. Um modo alternativo de separar as formas enantioméricas dos compostos de fórmula (I) envolve cromatografia líquida usando uma fase estacionária quiral. As referidas formas estereoquimicamente isoméricas puras também podem ser derivadas das formas estereoquimicamente isoméricas puras correspondentes dos materiais de partida apropriados, desde que a reação ocorra estereoespecificamente. Preferivelmente se um estereoisômero específico é desejado, o referido composto será sintetizado por métodos estereoespecíficos de preparação. Estes métodos irão empregar vantajosamente materiais de partida enantiomericamente puros.

10 Como as formas tautoméricas dos compostos de fórmula (I) significam compreender os compostos de fórmula (I) em que, por exemplo, um grupo enol é convertido em um grupo ceto (tautomerismo ceto-enol).

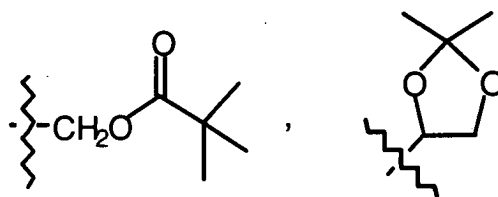
15 As formas *N*-óxido dos compostos de acordo com a fórmula (I) significam compreender os compostos de fórmula (I) em que um ou vários átomos de nitrogênio são oxidados para o assim chamado *N*-óxido, particularmente os *N*-óxidos em que o nitrogênio do radical amina é oxidado.

20 A invenção também compreende os compostos derivados (geralmente chamado "pró-farmacos") dos compostos farmacologicamente ativos de acordo com a invenção, que são degradados *in vivo* para dar os compostos de acordo com a invenção. Os pró-farmacos são geralmente (mas nem sempre) de menor potência no receptor alvo do que os compostos em que eles são degradados. Pró-farmacos são particularmente utilizáveis quando o composto desejado tem propriedades químicas ou físicas que tornam sua administração difícil ou ineficiente. Por exemplo, o composto desejado pode ser somente fracamente solúvel, ele pode ser fracamente transportado através do epitélio mucosal, ou ele pode ter uma meia-vida no plasma indesejavelmente curta. Outra discussão sobre pró-farmacos pode ser encontrada em Stella, V. J. *et al.*, "Prodrugs", *Drug Delivery Systems*, 1985, pp. 112 - 176, e *Drugs*, 1985, 29, pp. 455 - 473.

30 As formas pró-farmacos dos compostos farmacologicamente ativos de acordo com a invenção serão geralmente os compostos de acordo com a fórmula (I), os sais de adição de ácido ou de base farmacologicamente

aceitáveis dos mesmos, as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, as formas tautoméricas dos mesmos e as formas *N*-óxido dos mesmos, tendo um grupo de ácido que é esterificado ou amidado. Incluído em tais grupos de ácido esterificados são grupos de fórmula $-\text{COOR}^x$, onde

5 R^x é uma C_{1-6} alquila, fenila, benzila ou um dos seguintes grupos:



Grupos amidados incluem grupos da fórmula $-\text{CONR}^y\text{R}^z$, em que R^y é H, C_{1-6} alquila, fenila ou benzila e R^z é $-\text{OH}$, H, C_{1-6} alquila, fenila ou benzila.

Os compostos de acordo com a invenção tendo um grupo amino

10 pode ser derivatizado com uma cetona ou um aldeído como formaldeído para formar uma base de Mannich. Esta base irá hidrolisar com a cinética de primeira ordem em solução aquosa.

Sempre que usado abaixo, o termo "compostos de fórmula (I)" significa também incluir suas formas *N*-óxido, seus sais, suas aminas quaternárias, suas formas tautoméricas ou suas formas estereoquimicamente

15 isoméricas. De especial interesse são os compostos de fórmula (I) que são estereoquimicamente puros.

Uma modalidade interessante da presente invenção refere-se aos compostos de fórmula (I), os sais de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, as formas estereoquimicamente iso-

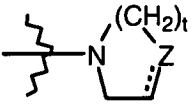
20 méricas dos mesmos, as formas tautoméricas dos mesmos ou as formas *N*-óxido dos mesmos, em que

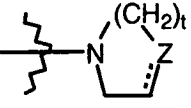
R^1 é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquioxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di (Ar) alquila;

25 p é um número inteiro igual a 1, 2 ou 3;

s é um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;

R^2 é hidrogênio; halo; alquila; hidróxi; mercapto; alquilóxi opcionalmente substituído por amino ou mono ou di (alquil) amino ou um radical

de fórmula  em que Z é CH₂, CH-R⁸, O, S, N-R⁸ e t é um número inteiro igual a 1 ou 2 e a linha pontilhada representa uma ligação opcional; alquiloalquilóxi; alquiltio; mono ou di (alquil) amino em que a alquila pode ser opcionalmente substituída por um ou dois substituintes cada independentemente ser selecionado dentre alquilóxi ou Ar ou Het ou morfolinila ou 2-

oxopirrolidinila; Het ou um radical de fórmula  em que Z é CH₂, CH-R⁸, O, S, N-R⁸; t é um número inteiro igual a 1 ou 2; e a linha pontilhada representa uma ligação opcional;

R³ é alquila, Ar, Ar-alquila, Het ou Het-alquila;
 q é um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;
 R⁴ e R⁵ cada independentemente são hidrogênio, alquila ou benzila; ou

R⁴ e R⁵ juntos e incluindo o N ao qual eles são fixados podem formar um radical selecionado dentre o grupo de pirrolidinila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piridinila, piperazinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, morfolinila e tiomorfolinila, opcionalmente substituída por alquila, halo, haloalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono ou dialquilamino, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila e pirimidinila;

R⁶ é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di (Ar) alquila; ou dois radicais R⁶ vicinais podem ser tomados juntos para formar juntos com o anel fenila ao qual eles são fixados uma naftila;

r é um número inteiro igual a 1, 2, 3, 4 ou 5; e

R⁷ é hidrogênio, alquila, Ar ou Het;

R⁸ é hidrogênio, alquila, aminocarbonila, mono ou di (alquil) aminocarbonila, Ar, Het, alquila substituída por um ou dois Het, alquila substituída por um ou dois Ar, Het-C(=O)- alquila é um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um

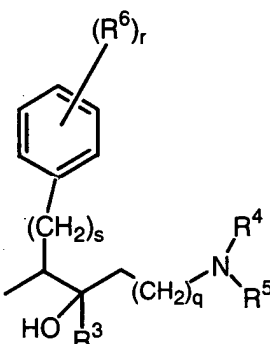
radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono fixado em um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído por hidróxi, alquilóxi ou oxo;

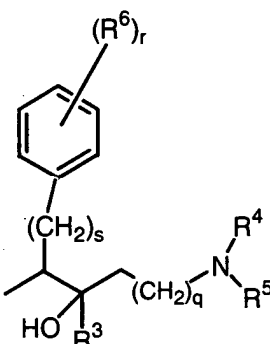
5 Ar é um homociclo selecionado dentre o grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetrahidronaftila, cada opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado dentre o grupo de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquiloxicarbonila, alquilcarbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono ou dialquilaminocarbonila;

10 Het é um heterociclo monocíclico selecionado dentre o grupo de *N*-fenoxipiperidinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado dentre o grupo de quinolinila, quinoxalinila, indolila, indazolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico opcionalmente pode ser substituído em um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente
15 selecionado dentre o grupo de halo, hidróxi, alquila ou alquilóxi;

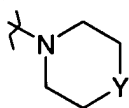
20 halo é um substituinte selecionado dentre o grupo de flúor, cloro, bromo e iodo e haloalquila é um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono fixado em um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que um ou mais átomos de carbono são substituídos por um ou mais átomos halo;

25



desde que quando o radical  é colocado na posição 3 da porção quinolina; R^7 é colocado na posição 4 da porção quinolina e R^2 é colocado na posição 2 da porção quinolina e representa hidrogênio, hidróxi, mercapto, alquilóxi, alquiloalquilóxi, alquiltio, mono ou di (alquil) amino ou

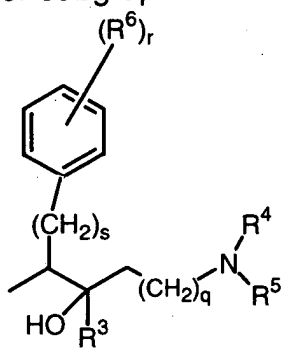
5 um radical de fórmula

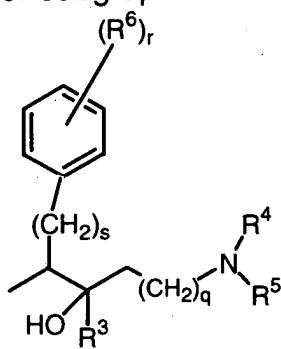


em que Y é CH_2 , O, S, NH ou N-alquila;

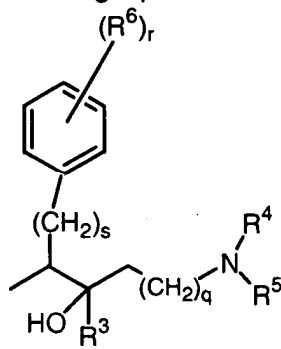
então s é 1, 2, 3 ou 4.

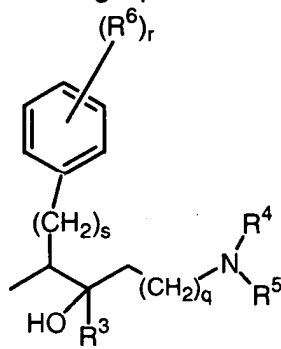
Preferivelmente, a invenção refere-se aos compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo, como descrito acima, desde que quan-



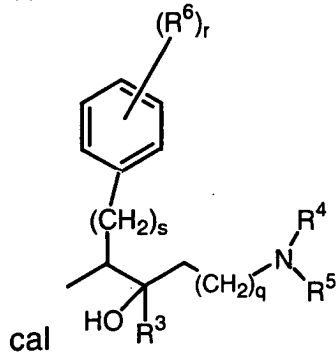
10 do o radical  é colocado na posição 3 da porção quinolina; R^7 é colocado na posição 4 da porção quinolina e R^2 é colocado na posição 2 da porção quinolina, então s é 1, 2, 3 ou 4.

Preferivelmente, a invenção refere-se aos compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo, como descrito acima, desde que quan-



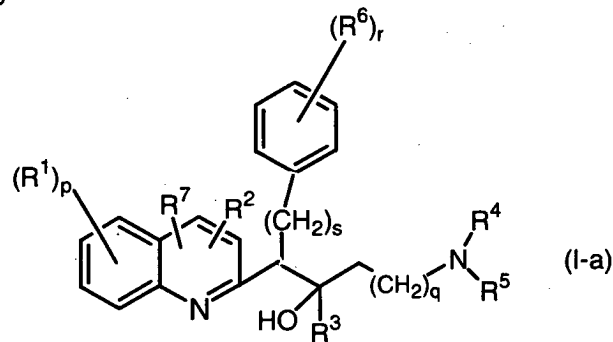
15 do o radical  é colocado na posição 3 da porção quinolina; então s é 1, 2, 3 ou 4.

Preferivelmente, a invenção refere-se aos compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo, como descrito acima, desde que o radi-

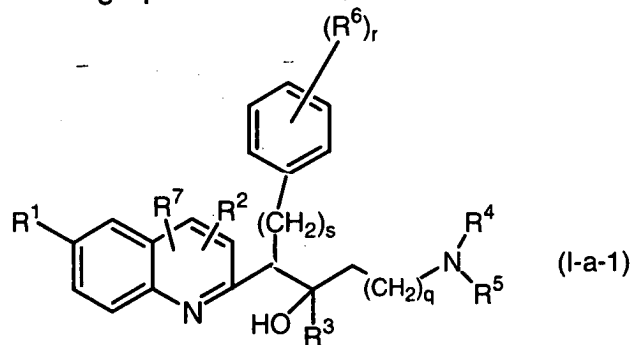


não é colocado na posição 3 da porção quinolina.

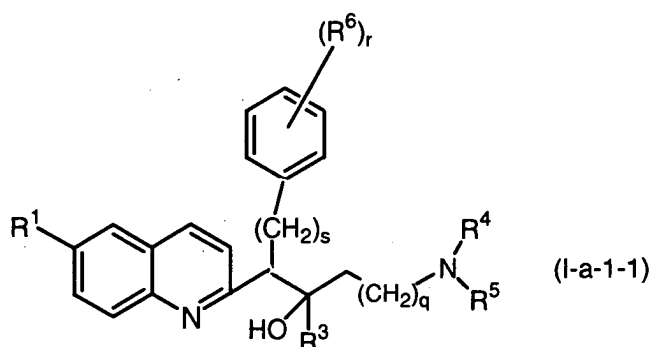
- 5 Preferivelmente, a invenção refere-se aos compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo, como descrito acima, em que os compostos têm a seguinte fórmula



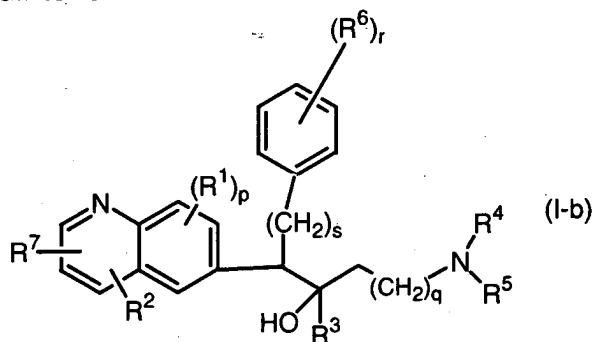
Preferivelmente, a invenção refere-se aos compostos de fórmula (I-a-1) ou qualquer subgrupo do mesmo, como descrito acima



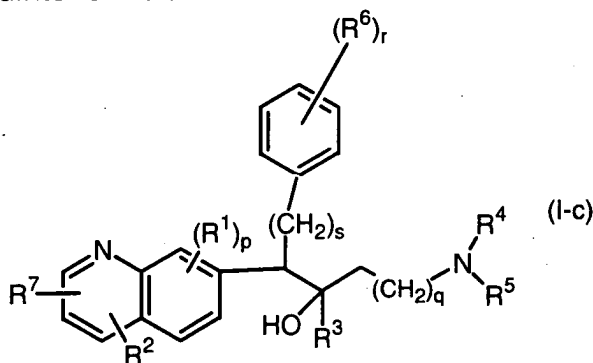
- 10 Preferivelmente, a invenção refere-se aos compostos de fórmula (I-a-1-1) ou qualquer subgrupo do mesmo, como descrito acima



Preferivelmente, a invenção refere-se aos compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo, como descrito acima, em que os compostos têm a seguinte fórmula



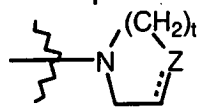
5 Preferivelmente, a invenção refere-se aos compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo, como descrito acima, em que os compostos têm a seguinte fórmula



Preferivelmente, a invenção refere-se aos compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo, como descrito acima, em que:

- 10 R^1 é hidrogênio, halo, ciano, Ar, Het, alquila, ou alquilóxi;
 p é um número inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4; em particular, 1 ou 2;
 mais em particular, 1;
 s é um número inteiro de 0 ou 1;
 R^2 é hidrogênio; alquila; hidróxi; alquilóxi opcionalmente substi-

tuído por amino ou mono ou di (alquil) amino ou um radical de fórmula



em que Z é CH₂, CH-R¹⁰, O, S, N-R¹⁰ e t é um número inteiro igual a 1 ou 2 e a linha pontilhada representa uma ligação opcional; alquilo-

5 mula em que Z é CH₂, CH-R¹⁰, O, S, N-R¹⁰; t é um número inteiro igual a 1 ou 2; e a linha pontilhada representa uma ligação opcional; em particular, R² é hidrogênio, hidróxi, alquilóxi, alquilo-

um radical de fórmula em que Y é O; mais em particular, R² é hidrogênio, halo ou alquila, ainda mais em particular, R² é hidrogênio ou alqui-

10 la;

R³ é alquila, Ar, Ar-alquila ou Het; em particular, Ar;

q é um número inteiro igual a zero, 1, 2, ou 3; em particular, 1;

R⁴ e R⁵ cada independentemente são hidrogênio, alquila ou ben-

15 zila; ou R⁴ e R⁵ juntos e incluindo o N ao qual eles são fixados podem formar um radical selecionado dentre o grupo de pirrolidinila, imidazolila, triazolila, piperidinila, piperazinila, pirazinila, morfolinila e tiomorfolinila, opcionalmente substituída por alquila e pirimidinila; em particular, R⁴ e R⁵ são al-

20 R⁶ é hidrogênio, halo ou alquila; ou dois radicais R⁶ vicinais podem ser tomados juntos para formar juntos com o anel fenila ao qual eles são fixados uma naftila;

r é um número inteiro igual a 1; e

R⁷ é hidrogênio ou Ar; em particular, hidrogênio ou fenila;

25 alquila é um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono fixado em um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono;

em que cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído por hidróxi;

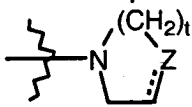
Ar é um homociclo selecionado dentre o grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetrahidronaftila, cada opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado dentre o grupo de halo, haloalquila, ciano, alquilóxi e morfolinila;

Het é um heterociclo monocíclico selecionado dentre o grupo de *N*-fenoxipiperidinila, furanila, tienila, piridinila, pirimidinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado dentre o grupo de benzotienila, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico opcionalmente pode ser substituído em um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes de alquila; e halo é um substituinte selecionado dentre o grupo de flúor, cloro e bromo.

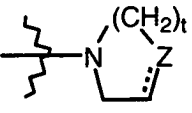
Para os compostos de acordo com a fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo, como descrito acima, preferivelmente, R^1 é hidrogênio, halo, Ar, Het, alquila ou alquilóxi. Mais preferivelmente, R^1 é hidrogênio, halo, Ar, alquila ou alquilóxi; ainda mais preferivelmente R^1 é hidrogênio ou halo, em particular, halo. Mais preferivelmente, R^1 é bromo ou cloro ou R^1 é C_{1-4} alquila.

Para os compostos de acordo com a fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo, como descrito acima, preferivelmente, p é igual a 1 ou 2. Mais preferivelmente, p é igual a 1.

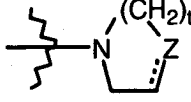
Para os compostos de acordo com a fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo, como descrito acima, preferivelmente, R^2 é hidrogênio; halo; alquila; hidróxi; mercapto; alquilóxi opcionalmente substituído por ami-

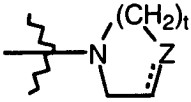
no ou mono ou di (alquil) amino ou um radical de fórmula  em

que Z é CH_2 , $CH-R^8$, O , S , $N-R^8$ e t é um número inteiro igual a 1 ou 2 e a linha pontilhada representa uma ligação opcional; alquioxialquilóxi; alquiltio; mono ou di (alquil) amino em que a alquila pode ser opcionalmente substituída por um ou dois substituintes cada independentemente ser selecionado dentre alquilóxi ou Ar ou Het ou morfolinila ou 2-oxopirrolidinila; Het ou um

radical de fórmula  em que Z é CH₂, CH-R⁸, O, S, N-R⁸; t é um número inteiro igual a 1 ou 2; e a linha pontilhada representa uma ligação opcional.

5 Também, um grupo interessante de compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo, como descrito acima, são os compostos em que R² é hidrogênio; alquila; alquilóxi opcionalmente substituído por amino

ou mono ou di (alquil) amino ou um radical de fórmula  em que Z é CH₂, CH-R¹⁰, O, S, N-R¹⁰ e t é um número inteiro igual a 1 ou 2 e a linha pontilhada representa uma ligação opcional; mono ou di (alquil) amino; Ar;

10 Het ou um radical de fórmula  em que Z é CH₂, CH-R¹⁰, O, S, N-R¹⁰; t é um número inteiro igual a 1 ou 2; e a linha pontilhada representa uma ligação opcional. Mais preferivelmente, R² é hidrogênio, halo, alquila, alquilóxi ou alquiltio. Ainda mais preferivelmente, R² é hidrogênio, halo ou C₁₋₆alquila (por exemplo, etila). Mais preferivelmente, R² é hidrogênio ou C₁₋₆alquila (por exemplo, etila) ou R² é hidrogênio ou halo ou R² é C₁₋₄alquilóxi.

15 Para os compostos de acordo com a fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo, como descrito acima, preferivelmente, R³ é naftila, fenila ou Het, cada opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes, este substituinte preferivelmente é um halo ou haloalquila, mais preferivelmente um halo.

20 Mais preferivelmente, R³ é naftila opcionalmente substituída ou fenila opcionalmente substituída. Mais preferivelmente, R³ é naftila ou fenila opcionalmente substituída (por exemplo, 3-halofenila ou 3,5-dihalofenila).

25 Para os compostos de acordo com a fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo, como descrito acima, q é igual a zero, 1 ou 2. Mais preferivelmente, q é igual a 1 ou q é igual a 3.

Para os compostos de acordo com a fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo, como descrito acima, R⁴ e R⁵ cada independentemente são hidrogênio ou alquila, mais preferivelmente hidrogênio, ou C₁₋₆alquila, por exemplo, metila ou etila, mais preferivelmente C₁₋₆alquila, por exemplo,

metila.

Para os compostos de acordo com a fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo, como descrito acima, R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles são fixados formam um radical selecionado dentre o grupo de imidazolila, triazolila, piperidinila, piperazinila e tiomorfolinila, opcionalmente substituída por alquila, halo, haloalquila, hidróxi, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila ou alquiltioalquila, preferivelmente substituída por alquila, mais preferivelmente substituído por metila ou etila.

Para os compostos de acordo com a fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo, como descrito acima, R^6 é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila. Mais preferivelmente, R^6 é hidrogênio, alquila ou halo. Mais preferivelmente, R^6 é hidrogênio. Preferivelmente r é 1 ou 2. Mais preferivelmente, r é 1.

Para os compostos de acordo com a fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo, como descrito acima, preferivelmente, R^7 é hidrogênio ou alquila, mais preferivelmente hidrogênio ou C_{1-6} alquila.

Para os compostos de acordo com a fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo, como descrito acima, preferivelmente, R^8 é hidrogênio, alquila, aminocarbonila, mono ou di (alquil) aminocarbonila, Ar, Het, alquila substituída por um ou dois Het, alquila substituída por um ou dois Ar, Het-C(=O)-.

Para os compostos de acordo com a fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo, como descrito acima, preferivelmente, s é um número inteiro igual a 0 ou 1.

Um grupo interessante de compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo, como definido acima, são os compostos em que R^1 é hidrogênio ou halo, em particular, halo, por exemplo, bromo;

p é igual a 1;

s é igual a 0 ou 1;

R^2 é hidrogênio, halo, alquila ou alquilóxi; em particular, hidrogênio, C_{1-4} alquila ou C_{1-4} alquilóxi;

R^3 é fenila opcionalmente substituída ou naftila opcionalmente substituída, em particular, 3-halofenila, 3,5-dihalofenila ou naftila;

R^4 e R^5 são C_{1-6} alquila, em particular, metila.

R^6 é hidrogênio e r é 1.

5 R^7 é hidrogênio ou alquila, em particular, hidrogênio, metila ou etila.

Uma modalidade interessante é o uso de um composto de fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo, como descrito acima, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção com uma
10 bactéria gram-positiva e/ou uma gram-negativa.

Uma modalidade interessante é o uso de um composto de fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo, como descrito acima, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção com uma bactéria gram-positiva.

15 Uma modalidade interessante é o uso dos compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo, como descrito acima, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção com uma bactéria gram-negativa.

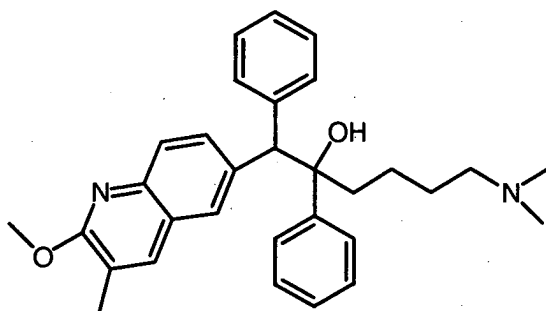
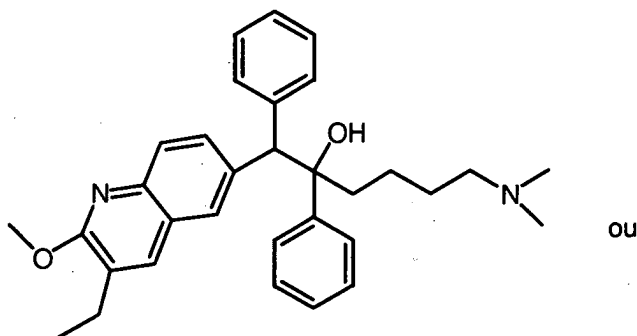
Uma modalidade interessante é o uso de um composto de fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo, como descrito acima, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana em que o composto de fórmula (I) tem um $IC_{90} < 15 \mu\text{l/ml}$ contra pelo menos uma bactéria, em particular, uma bactéria gram-positiva, preferivelmente um $IC_{90} < 10 \mu\text{l/ml}$, mais preferivelmente um $IC_{90} < 5 \mu\text{l/ml}$; o valor IC_{90} sendo
20 determinado como descrito abaixo.

Preferivelmente, nos compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante, o termo "alquila" representa C_{1-6} alquila, mais preferivelmente C_{1-4} alquila.

30 Os compostos preferidos da presente invenção são os compostos 1, 2, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12 e 13 como descrito abaixo na parte experimental, um sal de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitável do

mesmo, uma amina quaternária do mesmo, uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma *N*-óxido do mesmo.

5 A presente invenção também refere-se a um composto selecionado dentre



um sal de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitável do mesmo, uma amina quaternária do mesmo, uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma *N*-óxido do mesmo.

10 Em geral, patógenos bacterianos podem ser classificados como patógeno gram-positivo ou gram-negativo. Compostos antibióticos com atividade contra ambos os patógenos gram-positivo e gram-negativo são geralmente considerados como tendo um espectro amplo de atividade. Os compostos da presente invenção são considerados como ativos contra patógenos bacterianos gram-positivos e/ou gram-negativos. Em particular, os compostos presentes são ativos contra pelo menos uma bactéria gram-positiva, preferivelmente contra várias bactérias gram-positivas, mais preferivelmente contra uma ou mais bactérias gram-positivas e/ou uma ou mais bactérias gram-negativas.

20 Os compostos presentes têm atividade bactericida ou bacterios-

tática.

Exemplos de bactérias aeróbica e anaeróbica gram-positiva e gram-negativa incluem *Staphylococci*, por exemplo, *S. aureus*; *Enterococci*, por exemplo, *E. faecalis*; *Streptococci*, por exemplo, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; Bacilli, por exemplo, *Bacillus subtilis*; Listeria, por exemplo, *Listeria monocytogenes*; Haemophilus, por exemplo, *H. influenza*; Moraxella, por exemplo, *M. catarrhalis*; Pseudomonas, por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa*; e Escherichia, por exemplo, *E. coli*. Patógenos gram-positivos, por exemplo, *Staphylococci*, *Enterococci* e *Streptococci* são particularmente importantes devido ao desenvolvimento de cepas resistentes que são tanto difíceis de tratar como difíceis de erradicar de, por exemplo, um ambiente hospitalar uma vez estabelecidas. Exemplos de tais cepas são *Staphylococcus aureus* (MRSA) resistente a meticilina, estafilococos negativo para coagulase resistentes a meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina e *Enterococcus faecium* resistente múltiplo.

Os compostos da presente invenção também mostram atividade contra cepas bacterianas resistentes.

Os compostos da presente invenção são especialmente ativos contra *Staphylococcus aureus*, incluindo *Staphylococcus aureus* resistente como, por exemplo, *Staphylococcus aureus* (MRSA) resistente a meticilina, e *Streptococcus pneumoniae*.

Em particular, os compostos da presente invenção são ativos sobre as bactérias cuja viabilidade depende do funcionamento apropriado de F1F0 ATP sintase. Sem ser limitado por qualquer teoria, ensina-se que a atividade dos compostos presentes se baseia na inibição da F1F0 ATP sintase, em particular, a inibição do complexo de F0 da F1F0 ATP sintase, mais particularmente, a inibição de subunidade c do complexo F0 da F1F0 ATP sintase, levando à morte das bactérias por depleção dos níveis de ATP celular das bactérias.

Sempre que usado aqui acima ou abaixo, estes compostos podem tratar uma infecção bacteriana, significa que os compostos podem tratar uma infecção com uma ou mais cepas bacterianas.

Sempre que usado aqui acima ou abaixo, que a infecção bacteriana é diferente de uma infecção micobacteriana isto significa que a infecção bacteriana é diferente de uma infecção com uma ou mais cepas micobactérias.

5 A dosagem exata e freqüência de administração dos compostos presentes dependem do composto particular de fórmula (I) usado, a condição particular sendo tratada, a gravidade da condição sendo tratada, a idade, peso, sexo, dieta, tempo de administração e condição física geral do paciente em particular, o modo de administração assim como outra medicação
10 que o indivíduo possa estar tomando, como é bem-conhecido do versado na técnica. Além disso, é evidente que a quantidade diária efetiva pode ser diminuída ou aumentada dependendo da resposta do indivíduo tratado e/ou dependendo da avaliação do médico prescrevendo os compostos da presente invenção.

15 O composto da presente invenção pode ser administrado em uma forma farmacologicamente aceitável opcionalmente em um veículo farmacologicamente aceitável. Os compostos e composições compreendendo os compostos podem ser administrados por vias como topicamente, localmente ou sistemicamente. A aplicação sistêmica inclui qualquer método de
20 introduzir o composto nos tecidos do corpo, por exemplo, administração intratecal, epidural, intramuscular, transdérmica, intravenosa, intraperitoneal, subcutânea, sublingual, retal, e oral. A dosagem específica de antibacteriano a ser administrado, assim como a duração do tratamento, pode ser ajustada como necessário.

25 Infecções bacterianas que podem ser tratadas pelos compostos presentes incluem, por exemplo, infecções do sistema nervoso central, infecções do ouvido externo, infecções do ouvido médio, como otite média aguda, infecções dos sinos cranianos, infecções da vista, infecções da cavidade oral, como infecções dos dentes, gengiva e mucosa, infecções do trato
30 respiratório superior, infecções do trato respiratório inferior, infecções genitourinárias, infecções gastrointestinais, infecções ginecológicas, septicemia, infecções do osso e junta, infecções da pele e estrutura da pele, endocardite

bacteriana, queimaduras, profilaxia antibacteriana de cirurgia, e profilaxia antibacteriana em pacientes imunossuprimidos como pacientes recebendo quimioterapia de câncer, ou pacientes de transplante de órgão.

5 Dado o fato de que os compostos de fórmula (I) são ativos contra infecções bacterianas, os compostos presentes podem ser combinados com outros agentes antibacterianos a fim de efetivamente combater infecções bacterianas.

10 Assim, a presente invenção também refere-se a uma combinação de (a) um composto de fórmula (I), e (b) um ou mais de outros agentes antibacterianos desde que um ou mais de outros agentes antibacterianos sejam diferentes dos agentes antimicobacterianos.

15 A presente invenção também refere-se a uma combinação de (a) um composto de fórmula (I), e (b) um ou mais de outros agentes antibacterianos desde que um ou mais de outros agentes antibacterianos sejam diferentes dos agentes antimicobacterianos, para uso como remédio.

20 Composição farmacêutica compreendendo um veículo farmacologicamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapêuticamente efetiva de (a) um composto de fórmula (I), e (b) um ou mais de outros agentes antibacterianos desde que um ou mais de outros agentes antibacterianos sejam diferentes dos agentes antimicobacterianos, é também compreendida pela presente invenção.

A presente invenção também refere-se ao uso de uma combinação ou composição farmacêutica como definido acima para o tratamento de uma infecção bacteriana.

25 A composição farmacêutica presente pode ter várias formas farmacêuticas para fins de administração. Como as composições apropriadas, podem-se citar todas as composições geralmente empregadas para a administração sistêmica de fármacos. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade efetiva dos compostos particulares, opcionalmente, além disso, forma de sal, como o ingrediente ativo é
30 combinado na mistura de modo íntimo com um veículo farmacologicamente aceitável, cujo veículo pode adquirir uma ampla variedade de formas depen-

dendo da forma de preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas são desejáveis na forma de dosagem unitária apropriada, em particular, para administração oralmente ou por injeção parenteral. Por exemplo, em preparar as composições na forma de dosagem oral, qual-

5 qualquer meio farmacêutico comum pode ser empregado como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e outros no caso de preparações líquidas oral como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou veículos sólidos como amidos, açúcares, caulim, diluentes, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e outros no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimi-

10 midos. Devido à sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam as formas de dosagem oral única mais vantajosas no caso em que os veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Para as composições parenterais, o veículo irá geralmente compreender água estéril, pelo menos em grande parte, apesar de outros ingredientes, por exemplo,

15 para auxiliar a solubilidade, poderem ser incluídos. As soluções injetáveis, por exemplo, podem ser preparadas onde o veículo compreende solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e glicose. As suspensões injetáveis também podem ser preparadas no caso em que os veículos líquidos apropriados, agentes de colocação em suspensão e outros

20 podem ser empregados. Também estão incluídas preparações de forma sólida que são destinadas a serem convertidas, logo antes do uso, em preparações de forma líquida.

Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica irá preferivelmente compreender de 0,05 a 99% em peso, mais preferivelmente de 0,1 a 70% em peso dos ingredientes ativos, e, de 1 a

25 99,95% em peso, mais preferivelmente de 30 a 99,9% em peso de um veículo farmacêuticamente aceitável, todas as percentagens com base na composição total.

O peso para relação do peso do composto de fórmula (I) e (b) o

30 outro agente (s) antibacteriano quando dado como uma combinação pode ser determinado pelo versado na técnica. A referida relação e a dosagem exata e freqüência de administração dependem do composto particular de

fórmula (I) e o outro agente (s) antibacteriano usado, a condição particular sendo tratada, a severidade da condição sendo tratada, a idade, peso, sexo, dieta, tempo de administração e condição física geral do paciente em particular, o modo de administração assim como outra medicação que o indivíduo possa estar tomando, como é bem-conhecido do versado na técnica. Além disso, é evidente que a quantidade diária efetiva pode ser diminuída ou aumentada dependendo da resposta do indivíduo tratado e/ou dependendo da avaliação do médico prescrevendo os compostos da presente invenção.

Os compostos de fórmula (I) e um ou mais de outros agentes antibacterianos podem ser combinados em uma preparação única ou eles podem ser formulados em preparações separadas de modo que eles podem ser administrados simultaneamente, separadamente ou seqüencialmente. Assim, a presente invenção também refere-se a um produto contendo (a) um composto de fórmula (I), e (b) um ou mais de outros agentes antibacterianos desde que um ou mais de outros agentes antibacterianos sejam diferentes dos agentes antimicobacterianos, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou seqüencial no tratamento de uma infecção bacteriana.

A composição farmacêutica adicionalmente pode conter vários outros ingredientes conhecidos na técnica, por exemplo, um lubrificante, agente estabilizante, agente tampão, agente emulsificante, agente regulador de viscosidade, tensoativo, conservante, aromatizante ou colorante.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas anteriormente mencionadas na forma de dosagem única para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A forma de dosagem única como usada aqui refere-se a unidades fisicamente discretas apropriadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade predefinida de ingrediente ativo calculado para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêuticamente requerido. Exemplos de tais formas de dosagem única são comprimidos (incluindo comprimidos dividido ou revestido), cápsulas, pílulas, embalagens em pó, hóstias, supositórios, soluções injetáveis ou suspensões e outros, e múltiplos

segregados dos mesmos. A dose diária do composto de acordo com a invenção irá, com evidente, variar com o composto empregado, o modo de administração, o tratamento desejado e a doença bacteriana indicada.

Os outros agentes antibacterianos que podem ser combinados com os compostos de fórmula (I) são agentes antibacterianos conhecidos na técnica. Os outros agentes antibacterianos compreendem antibióticos do grupo β -lactama como penicilinas naturais, penicilinas semi-sintéticas, cefalosporinas naturais, cefalosporinas semi-sintéticas, cefamicinas, 1-oxacefemos, ácidos clavulânicos, penemos, carbapenemos, nocardicinas, monobactamas; tetraciclinas, anhidrotetraciclinas, antraciclinas; aminoglicosídeos; nucleosídeos como *N*-nucleosídeos, *C*-nucleosídeos, nucleosídeos carbocíclicos, blasticidina S; macrolídeos como macrolídeos de anel de 12 membros, macrolídeos de anel de 14 membros, macrolídeos de anel de 16 membros; ansamicinas; peptídeos como bleomicinas, gramicidinas, polimixinas, bacitracinas, antibióticos de peptídeo de anel grande contendo ligações de lactona, actinomicinas, anfomicina, capreomicina, distamicina, enduracidinas, micamicina, neocarzinostatina, estendomicina, viomicina, virginiamicina; cicloheximida; cicloserina; variotina; sarcomicina A; novobiocina; griseofulvina; cloranfenicol; mitomicinas; fumagilina; monensinas; pirrolnitrina; fosfomicina; ácido fusídico; D-(*p*-hidroxifenil) glicina; D-fenilglicina; enediinas.

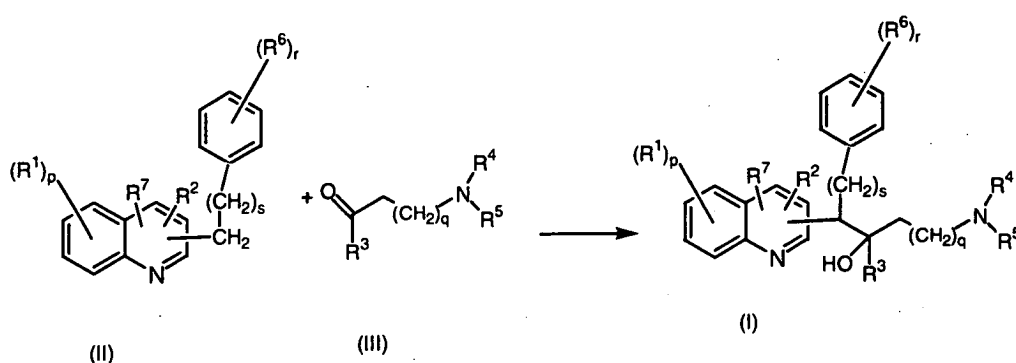
Os antibióticos específicos que podem ser combinados com os compostos presentes de fórmula (I) são, por exemplo, benzilpenicilina (potássio, procaína, benzatina), fenoximetilpenicilina (potássio), feneticilina potássio, propicilina, carbenicilina (dissódio, fenil sódico, indanil sódico), sulbenicilina, ticarcilina dissódico, meticilina sódica, oxacilina sódica, cloxacilina sódica, dicloxacilina, flucloxacilina, ampicilina, mezlocilina, piperacilina sódica, amoxicilina, ciclacilina, hectacilina, sulbactamo sódico, cloridrato de talampicilina, cloridrato de bacampicilina, pivmecilinamo, cefalexina, cefaclor, cefaloglicina, cefadroxila, cefradina, cefroxadina, cefapirin sódico, cefalotin sódico, cefacetila sódica, cefsulodin sódico, cefaloridina, cefatrizina, cefoperazona sódica, cefamandol, cloridrato de vefotiam, cefazolin sódico, ceftizoxima sódica, cefotaxima sódica, cloridrato de cefmenoxima, cefuroxima, cef-

triaxona sódica, ceftazidima, cefoxitina, cefmetazol, cefotetan, latamoxef, ácido clavulânico, imipenem, aztreonam, tetraciclina, cloridrato de clortetraciclina, demetilclortetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, rolitetraciclina, minociclina, cloridrato de daunorrubicina, doxorubicina, aclarrubicina, sulfato de canamicina, becanamicina, tobramicina, sulfato de gentamicina, dibecacina, amicacina, micronomicina, ribostamicina, sulfato de neomicina, sulfato de paromomicina, sulfato de estreptomicina, dihidroestreptomicina, destomicina A, higromicina B, apramicina, sisomicina, sulfato de netilmicina, cloridrato de espectinomicina, sulfato de astromicina, validamicina, casugamicina, polioxina, blastidina S, eritromicina, estolato de eritromicina, fosfato de oleandomicina, tracetiloleandomicina, quitasamicina, josamicina, espiramicina, tilosina, ivermectina, midecamicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, gramicidina S, polimixina B, bacitracina, sulfato de colistina, colistinmetanossulfonato sódico, enramicina, micamicina, virginiamicina, sulfato de capreomicina, viomicina, enviomicina, vancomicina, actinomicina D, neocarzinostatina, bestatina, pepstatina, monensina, lasalocid, salinomicina, anfotericina B, nistatina, natamicina, tricomicina, mitramicina, lincomicina, clindamicina, cloridrato de palmitato de clindamicina, flavofosfolipol, cicloserina, pecilocina, griseofulvina, cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, mitomicina C, pirrolnitrina, fosfomicina, ácido fusídico, bicozamicina, tiamulina, sicanina.

PREPARAÇÃO GERAL

Os compostos de acordo com a invenção geralmente podem ser preparados por uma sucessão de etapas, cada de que é conhecido do versado na técnica.

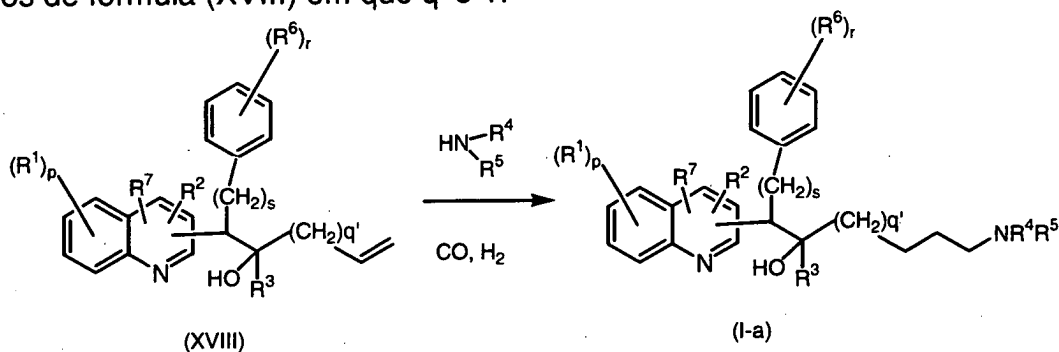
Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (II) com um intermediário de fórmula (III) na presença de um agente de copulação apropriado, como, por exemplo, *n*-butil lítio, secBuLi, e na presença de um solvente apropriado, como, por exemplo, tetrahydrofurano, e opcionalmente na presença de uma base apropriada, como, por exemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, *N,N*-diisopropilamina ou trimetiletilenodiamina.



Na reação acima, o composto obtido de fórmula (I) pode ser isolado, e, se necessário, purificado de acordo com as metodologias geralmente conhecidas na técnica como, por exemplo, extração, cristalização, destilação, trituração e cromatografia. No caso em que o composto de fórmula (I) cristaliza, ele pode ser isolado por filtração. De outra forma, a cristalização pode ser causada pela adição de um solvente apropriado, como, por exemplo, água; acetonitrila; um álcool, como, por exemplo, metanol, etanol; e combinações dos referidos solventes. Alternativamente, a mistura de reação também pode ser evaporada até *secura*, seguido por purificação do resíduo por cromatografia (por exemplo, HPCL de fase reversa, cromatografia cintilante e outros). A mistura de reação também pode ser purificada por cromatografia sem previamente evaporar o solvente. O composto de fórmula (I) também pode ser isolado por evaporação do solvente seguido por recristalização em um solvente apropriado, como, por exemplo, água; acetonitrila; um álcool, como, por exemplo, metanol; e combinações dos referidos solventes. O versado na técnica irá reconhecer qual método deve ser usado, qual solvente é o mais apropriado de usar ou se ele pertence a uma experimentação de rotina para encontrar o método de isolamento mais apropriado.

Os compostos de fórmula (I) em que q é igual a 2, 3 ou 4, os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-a), também podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (XVIII) em que q' é 0, 1 ou 2, com uma amina primária ou secundária HNR^4R^5 na presença de um catalisador apropriado, como, por exemplo, $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$, opcionalmente na presença de um segundo catalisador (para a redução), como, por exemplo, $\text{Ir}(\text{cod})_2\text{BF}_4$, na presença de um ligando apropriado, como, por exemplo, xantfos, em um solvente apropriado, como, por exemplo, tetrahydrofurano e

um álcool, por exemplo, metanol, na presença de CO e H₂ (sob pressão) em temperatura elevada. Esta reação é preferivelmente feita para os intermediários de fórmula (XVIII) em que q' é 1.



Os compostos de fórmula (I) podem ainda ser preparados por converter os compostos de fórmula (I) em cada outro de acordo com as o grupo conhecido na técnica de reações de transformação.

Os compostos de fórmula (I) podem ser convertidos nas formas *N*-óxido correspondentes seguindo os procedimentos conhecidos na técnica para converter um nitrogênio trivalente em sua forma *N*-óxido. A referida reação de *N*-oxidação pode geralmente ser realizada por reagir o material de partida de fórmula (I) com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Os peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxidos de metal alcalino ou metal alcalino terroso, por exemplo, peróxido de sódio, peróxido de potássio; os peróxidos orgânicos apropriados podem compreender ácidos peróxi como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxóico ou ácido benzenocarboperoxóico halo substituído, por exemplo, ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, ácidos peroxoalcanóicos, por exemplo, ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por exemplo, hidroperóxido de t.butila. Os solventes apropriados são, por exemplo, água, álcoois inferiores, por exemplo, etanol e outros, hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno, cetonas, por exemplo, 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano, e misturas de tais solventes.

Os compostos de fórmula (I) em que R¹ representa halo, pode ser convertido em um composto de fórmula (I) em que R¹ representa Het,

por exemplo, piridila, pela reação com , na presença de um ca-

talisador apropriado, como, por exemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, um solvente apropriado, como, por exemplo, éter dimetílico ou um álcool, por exemplo, metanol e outros, e uma base apropriada, como, por exemplo, carbonato de dissódio ou carbonato de dipotássio.

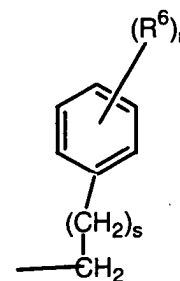
5 Os compostos de fórmula (I) em que R^1 representa halo, também podem ser convertidos em um composto de fórmula (I) em que R^1 representa metila, pela reação com $\text{Sn}(\text{CH}_3)_4$ na presença de um catalisador apropriado, como, por exemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, um solvente apropriado, como, por exemplo, tolueno.

10 Alguns dos compostos de fórmula (I) e alguns dos intermediários na presente invenção podem consistir em uma mistura de formas estereoquimicamente isoméricas. As formas estereoquimicamente isoméricas puras dos referidos compostos e os referidos intermediários podem ser obtidas pela aplicação de procedimentos conhecidos na técnica. Por exemplo, os
15 diastereoisômeros podem ser separados por métodos físicos como cristalização seletiva ou técnicas cromatográficas, por exemplo, distribuição em contra-corrente, cromatografia líquida e outros métodos. Os enantiômeros podem ser obtidos das misturas racêmicas por primeiro converter as referidas misturas racêmicas com agentes de resolução apropriados como, por
20 exemplo, ácidos quirais, para misturas de sais diastereoméricos ou compostos; então fisicamente separando as referidas misturas de sais diastereoméricos ou compostos por, por exemplo, cristalização seletiva ou técnicas cromatográficas, por exemplo, cromatografia líquida e outros métodos; e finalmente converter os referidos sais diastereoméricos separados ou compostos
25 nos enantiômeros correspondentes. As formas estereoquimicamente isoméricas puras também podem ser obtidas das formas estereoquimicamente isoméricas pura dos intermediários e materiais de partida apropriados, desde que as reações intervenientes ocorram estereoespecificamente.

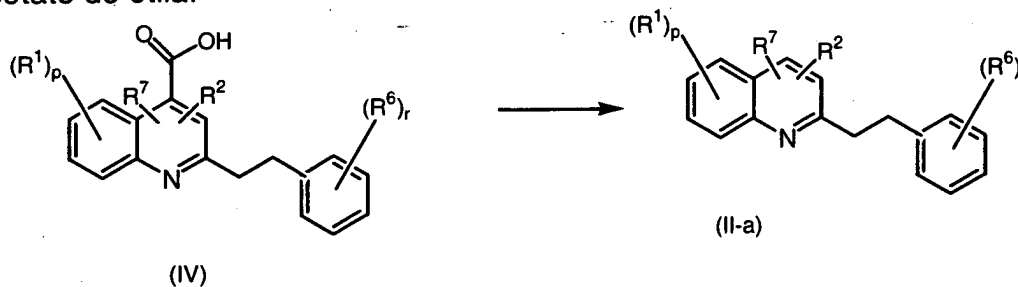
Um modo alternativo de separar as formas enantioméricas dos
30 compostos de fórmula (I) e intermediários envolve cromatografia líquida, em particular, cromatografia líquida usando uma fase estacionária quiral ou cromatografia de fluido supercrítico.

Deve-se entender que nas preparações acima ou nas seguintes, os produtos de reação podem ser isolados de um meio de reação e, se necessário, ainda purificado de acordo com as metodologias geralmente conhecidas na técnica como, por exemplo, extração, cristalização, destilação, trituração e cromatografia.

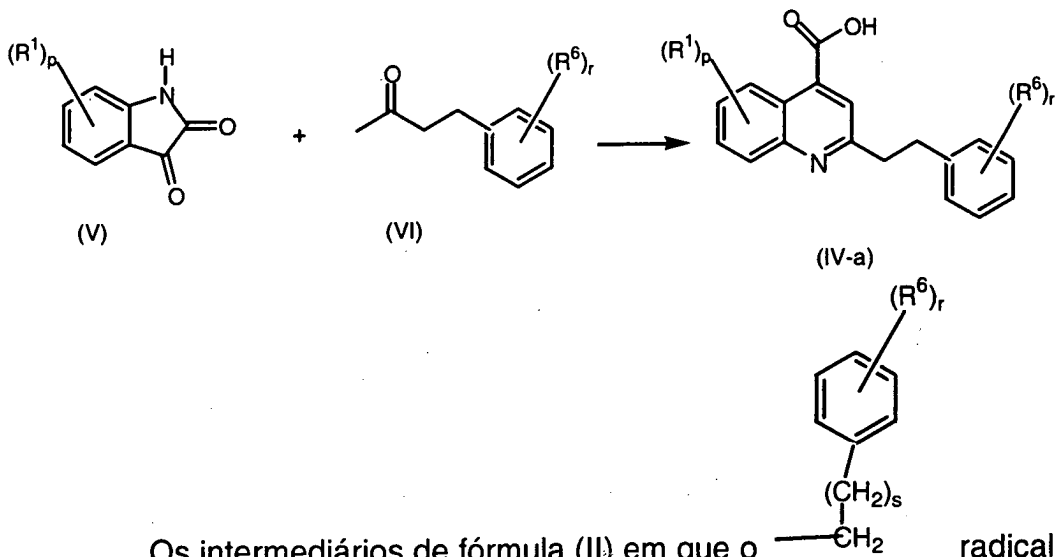
Alguns dos intermediários e os materiais de partida são compostos conhecidos e podem ser comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os procedimentos conhecidos na técnica ou procedimentos descritos em WO 2004/011436, que é incorporado aqui por referência.



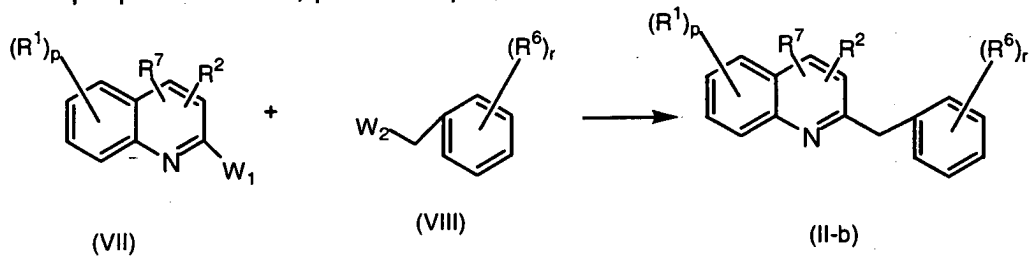
Os intermediários de fórmula (II) em que o radical é colocado na posição 2 do anel quinolina, s é um número inteiro igual a 1 e posição 4 do anel quinolina é não-substituído, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (II-a), podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (IV) com feniloxibenzeno na presença de acetato de etila.



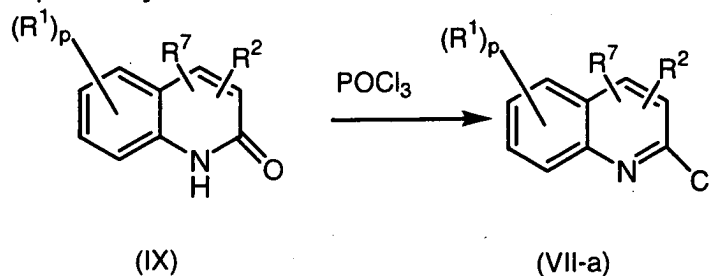
Os intermediários de fórmula (IV) em que R^2 e R^7 representam hidrogênio, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (IV-a), podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (V) com um intermediário de fórmula (VI) na presença de uma base apropriada, como, por exemplo, hidróxido de sódio.



Os intermediários de fórmula (II) em que o —CH_2 radical é colocado na posição 2 do anel quinolina e s é 0, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (II-b), podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (VII) em que W_1 representa um grupo de saída apropriado, como, por exemplo, halo, por exemplo, cloro e outros, com um intermediário de fórmula (VIII) em que W_2 representa um grupo de saída apropriado, como, por exemplo, halo, por exemplo, cloro, bromo e outros, na presença de Zn, clorotrimetilsilano, 1,2-dibromoetano e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e um solvente apropriado como, por exemplo, tetrahydrofurano.

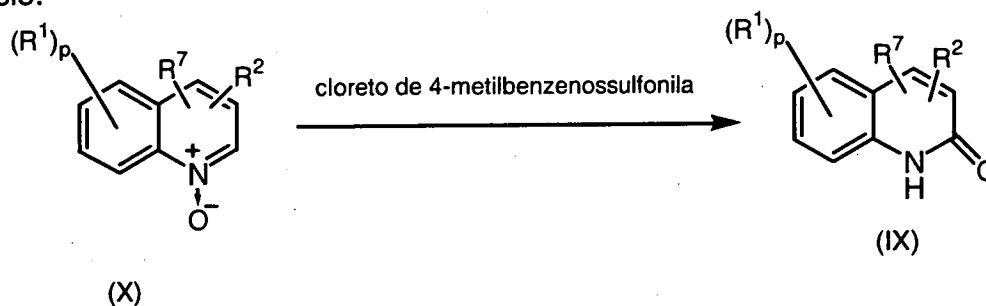


Os intermediários de fórmula (VII) em que W_1 representa cloro, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (VII-a), podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (IX) com POCl_3 .

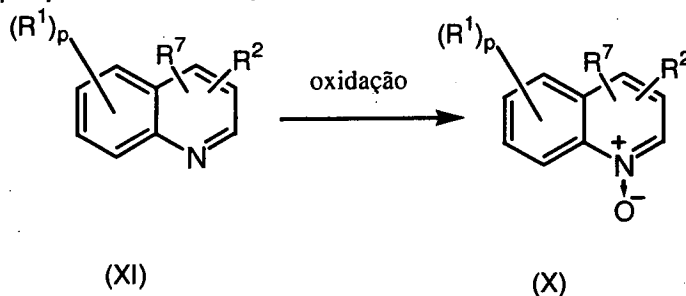


Os intermediários de fórmula (IX) podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (X) com cloreto de 4-metilbenzenos-

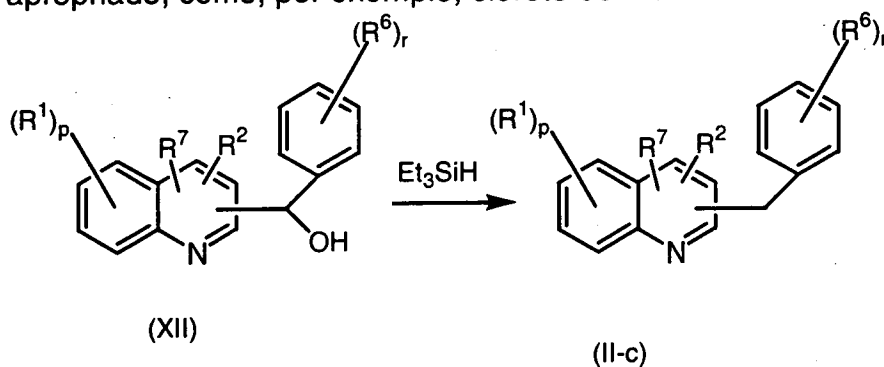
sulfonila na presença de um solvente apropriado, como, por exemplo, cloreto de metileno, e uma base apropriada, como, por exemplo, carbonato de dipotássio.



- 5 os intermediários de fórmula (X) podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (XI) com um agente oxidante apropriado, como, por exemplo, ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, na presença de um solvente apropriado, como, por exemplo, cloreto de metileno.

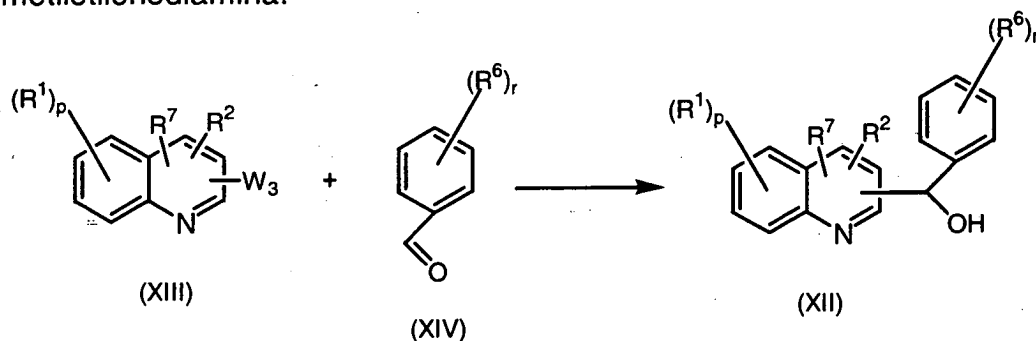


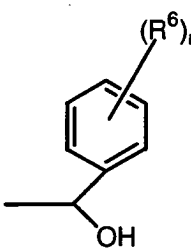
- 10 Os intermediários de fórmula (II) em que $s = 0$, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (II-c), podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (XII) com Et_3SiH na presença de um ácido apropriado, como, por exemplo, ácido trifluoracético, e um solvente apropriado, como, por exemplo, cloreto de metileno.

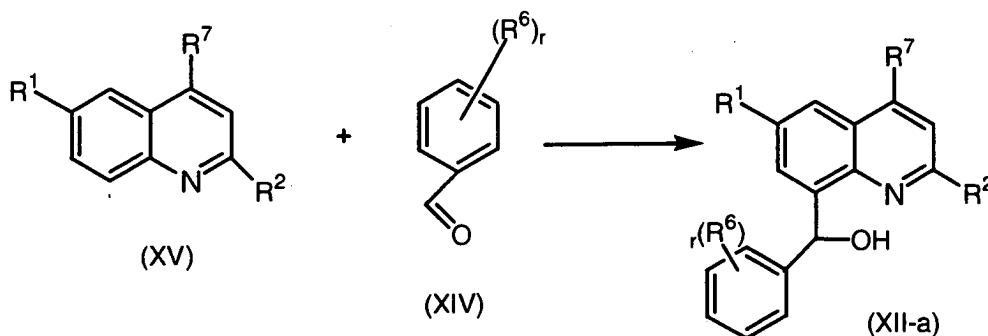


- 15 Os intermediários de fórmula (XII) podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (XIII) em que W_3 representa um grupo de saída apropriado, como, por exemplo, halo, por exemplo, cloro ou

bromo e outros, com um intermediário de fórmula (XIV) na presença de um agente de copulação apropriado, como, por exemplo, *n*-butil lítio, *sec*BuLi, e na presença de um solvente apropriado, como, por exemplo, tetrahydrofurano, e opcionalmente na presença de uma base apropriada, como, por exemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, *N,N*-diisopropilamina ou trimetiletilenodiamina.

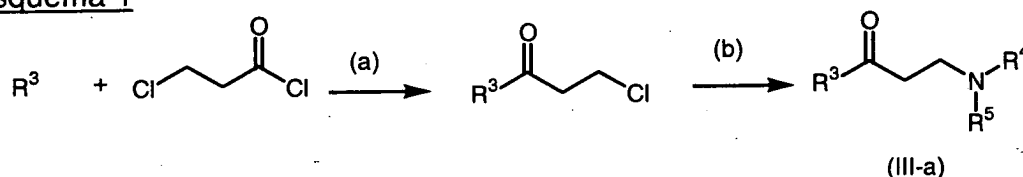


Os intermediários de fórmula (XII) em que o  radical é colocado na posição 8 do anel quinolina, R^2 é colocado na posição 2, R^7 é colocado na posição 4 e R^1 é colocado na posição 6 do anel quinolina, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (XII-a), podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (XV) com um intermediário de fórmula (XIV) na presença de um agente de copulação apropriado, como, por exemplo, *n*-butil lítio, *sec*BuLi, e na presença de um solvente apropriado, como, por exemplo, tetrahydrofurano, e opcionalmente na presença de uma base apropriada, como, por exemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, *N,N*-diisopropilamina ou trimetiletilenodiamina.



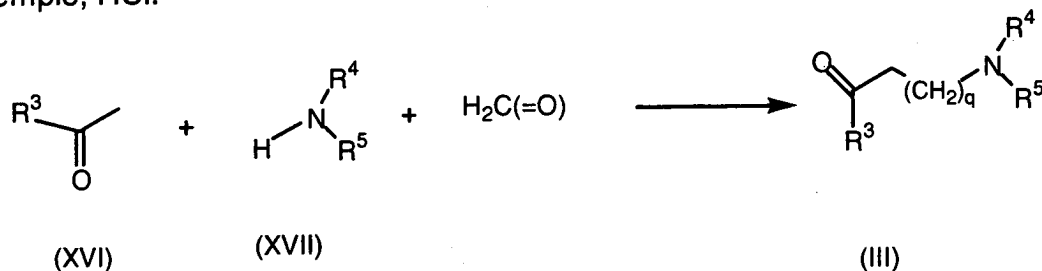
Os intermediários de fórmula (III) são os compostos que são ou comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os procedimentos de reação convencionais geralmente conhecidos na técnica. Por exemplo, os compostos intermediários de fórmula (III) em que q é igual a 5 1, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (III-a), podem ser preparados de acordo com o seguinte o esquema de reação (1):

Esquema 1



O esquema de reação (1) compreende a etapa (a) em que um R^3 apropriado é reagido por reação de Friedel-Craft com um cloreto de acila apropriado como cloreto de 3-cloropropionila ou cloreto de 4-clorobutirila, na 10 presença de um ácido de Lewis apropriado, como, AlCl_3 , FeCl_3 , SnCl_4 , TiCl_4 ou ZnCl_2 e um solvente inerte de reação apropriado, como cloreto de metileno ou dicloreto de etileno. A reação pode convenientemente ser realizada em uma temperatura na faixa entre temperatura ambiente e temperatura de 15 refluxo. Em uma próxima etapa (b) um grupo amino (por exemplo, $-\text{NR}^4\text{R}^5$) é introduzido por reagir o composto intermediário obtido na etapa (a) com uma amina HNR^4R^5 apropriada.

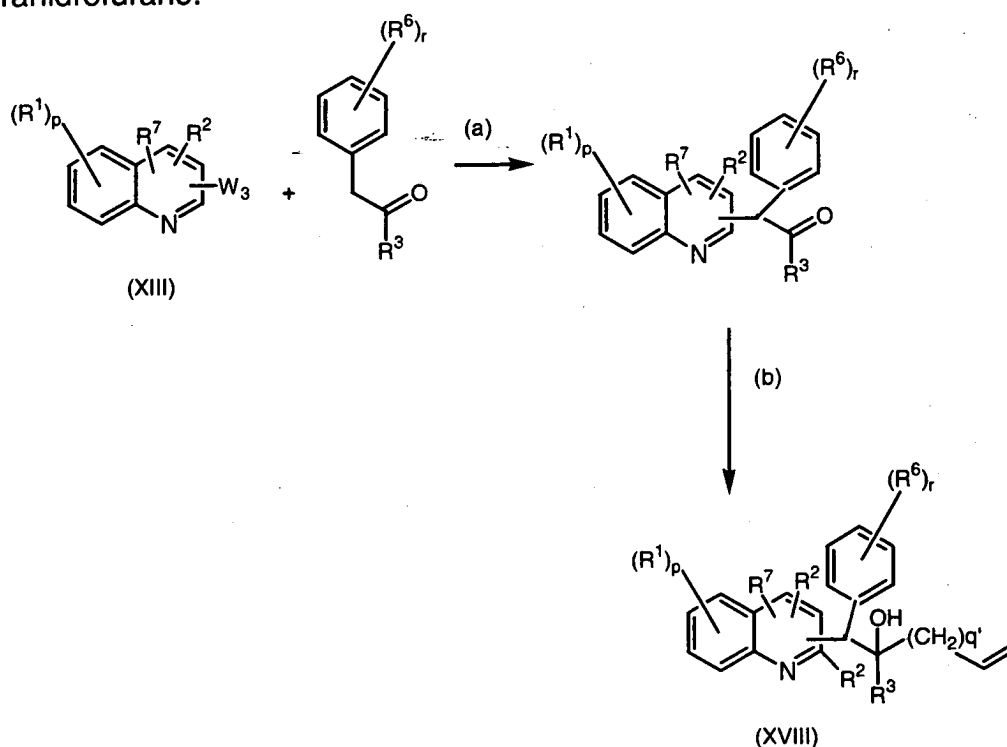
Os intermediários de fórmula (III) também podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (XVI) e um intermediário de fórmula (XVII) com formaldeído na presença de um solvente apropriado, como, 20 por exemplo, um álcool, por exemplo, etanol, e um ácido apropriado, por exemplo, HCl .



É evidente que nas reações acima e nas seguintes, os produtos de reação podem ser isolados de um meio de reação e, se necessário, ainda

purificado de acordo com as metodologias geralmente conhecidas na técnica, como extração, cristalização e cromatografia. É ainda evidente que os produtos de reação que existem em mais de uma forma enantiomérica, podem ser isolados da sua mistura por técnicas conhecidas, em particular, cromatografia preparativa, como HPLC preparativo, cromatografia quiral. Os diastereoisômeros individuais ou os enantiômeros individuais também podem ser obtidos por cromatografia de fluido supercrítico (SCF).

Os intermediários de fórmula (XVIII) podem ser preparados por reagir primeiro uma quinolina apropriadamente substituída de fórmula (XIII) com um deoxibenzoin apropriadamente substituído na presença de um catalisador apropriado, como, por exemplo, diacetato de paládio, um ligando apropriado, como, por exemplo, X-PHOS, uma base apropriada, como, por exemplo, carbonato de céσιο, um solvente apropriado, como, por exemplo, xileno, sob fluxo de N_2 (ver etapa (a) no esquema abaixo). Em uma próxima etapa (b), o produto obtido na etapa (a) é reagido com um reagente de Grignard apropriado (por exemplo, $CH_2=CH-(CH_2)_{q'}-Mg-Br$, como, por exemplo, brometo de alilmagnésio, em um solvente apropriado, como, por exemplo, tetrahidrofurano.



Os seguintes exemplos ilustram a presente invenção sem ser

limitada aos mesmos.

PARTE EXPERIMENTAL

Em alguns dos compostos, a configuração estereoquímica absoluta do átomo de carbono (s) estereogênico não foi experimentalmente determinada. Nestes casos, a forma estereoquimicamente isomérica que foi primeiro isolada é designada como "A" e a segunda com "B", sem outra referência à configuração estereoquímica real. No entanto, as referidas formas isoméricas "A" e "B" podem ser caracterizadas de modo não ambíguo por um versado na técnica, usando métodos conhecidos na técnica como, por exemplo, difração de raios-X.

No caso "A" e "B" são misturas estereoisoméricas, em particular, misturas de diastereoisômeros, elas podem ser ainda separadas assim as respectivas primeiras frações isoladas são designadas "A1" respectivamente "B1" e as segundas como "A2" respectivamente "B2", sem outra referência na configuração estereoquímica real. No entanto, as referidas formas isoméricas "A1", "A2" e "B1", "B2", em particular, as referidas formas enantioméricas "A1", "A2" e "B1", "B2", podem ser caracterizadas de modo não-ambíguo por um versado na técnica, usando métodos conhecidos na técnica como, por exemplo, difração de raios-X.

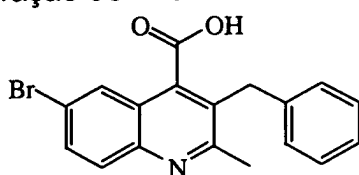
Para a síntese dos compostos presentes, a referência é feita a WO 2005/075428, que é incorporado aqui por referência.

Abaixo, "DIPE" é definido como éter diisopropílico, "THF" é definido como tetrahydrofurano, "HOAc" é definido como ácido acético, "EtOAc" é definido como acetato de etila, Rt significa tempo de retenção obtido no método LCMS e é expressado em minutos.

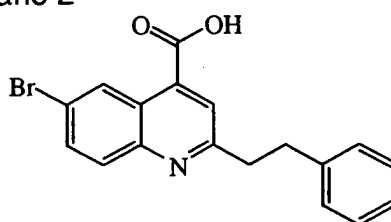
A. Preparação dos compostos intermediários

Exemplo A1

Preparação de intermediário 1 e intermediário 2



Intermediário 1

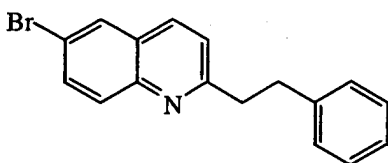


Intermediário 2

Uma mistura de 5-bromo-1*H*-indol-2,3-diona (0,221 mol) em NaOH 3N (500 ml) foi agitada a 80°C durante 30 minutos e então resfriada em temperatura ambiente. 4-Fenil-2-butanona (0,221 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada e refluxada durante 90 minutos, resfriada em temperatura ambiente acidificada com HOAc até pH = 5. O precipitado foi filtrado, lavado com H₂O e secado. Rendimento: 75 g (95%) de uma mistura de intermediário 1 e intermediário 2.

Exemplo A2

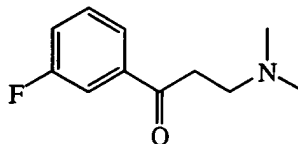
Preparação de intermediário 3



Uma mistura de intermediário 1 e intermediário 2 (0,21 mol) em 1,1'-oxibis[benzeno] (600 ml) foi agitada a 300°C durante 12 horas. EtOAc foi adicionado. A mistura foi extraída três vezes com 6N de HCl, basificada com K₂CO₃ sólido e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (36 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 11 g (16%) de intermediário 3.

Exemplo A3

Preparação de intermediário 4

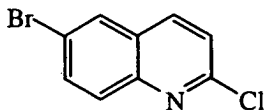


Uma mistura de 1-(3-flúorfenil) etanona (0,195 mol), formaldeído (0,235 mol) e NH(CH₃)₂.HCl (0,235 mol) em etanol (300 ml) e HCl conc. (1 ml) foi agitada e refluxada durante a noite, então levada a temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado, lavado com etanol e secado. A camada mãe foi evaporada. O resíduo foi tomado em éter dietílico. O precipitado foi filtrado, lavado com éter dietílico e secado. Esta fração foi tomada em 10% de K₂CO₃. O precipitado foi lavado com CH₂Cl₂ e secado. Rendimento:

18,84 g (49%) de intermediário 4.

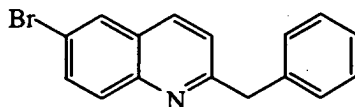
Exemplo A4

a. Preparação de intermediário 5



Uma mistura de 6-bromo-2(1*H*)-quinolinona (0,089 mol) em PO-
 5 Cl₃ (55 ml) foi agitada a 60 °C durante a noite, então a 100 °C durante 3 ho-
 ras e o solvente foi evaporado. O resíduo foi tomado em CH₂Cl₂, despejado
 em água gelada, basificado com NH₄OH concentrado, filtrado sobre celite e
 extraído com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄),
 filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 14,5 g de intermediário 5
 10 (67%).

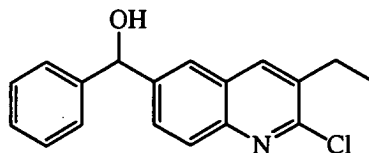
b. Preparação de intermediário 6



Uma mistura de Zn (0,029 mol) e 1,2-dibromoetano (0,001 mol)
 em THF (6 ml) foi agitada e refluxada durante 10 minutos, então resfriada
 em temperatura ambiente. Clorotrimetilsilano (0,001 mol) foi adicionado. A
 15 mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Uma solu-
 ção de bromometilbenzeno (0,025 mol) em THF (25 ml) foi adicionada em
 gotas a 5°C durante 90 minutos. A mistura foi agitada a 0°C durante 2 horas.
 Uma solução de intermediário 5 (preparada de acordo com A4.a) (0,021 mol)
 em THF (75 mL) foi adicionado. Pd(PPh₃)₄ (0,0008 mol) foi adicionado. A
 20 mistura foi agitada e refluxada durante 2 horas, então resfriada em tempera-
 tura ambiente, despejada em 10% de NH₄Cl e extraída com EtOAc. A cama-
 da orgânica foi lavada com H₂O, então com NaCl saturado, secada (MgSO₄),
 filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (12 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/CH₂Cl₂ 50/50; 20-45
 25 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento
 da segunda fração: 2,5 g de intermediário 6.

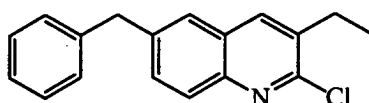
Exemplo A5

a. Preparação de intermediário 7



- n*-BuLi (1,6 M) (0,066 mol) foi adicionado em gotas a -50°C em uma mistura de 6-bromo-2-cloro-3-etilquinolina (0,055 mol) em THF (150 ml).
 5 A mistura foi agitada a -50°C durante 1 hora. Uma solução de benzaldeído (0,066 mol) em THF (70 ml) foi adicionada a -70°C. A mistura foi agitada a -70°C durante 1 hora, despejada em H₂O a 0°C e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (15 g) foi cristalizado de DIPE/*i*PrOH. O precipitado foi
 10 filtrado e secado. Rendimento: 7,6 g de intermediário 7 (46%).

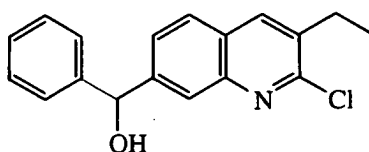
b. Preparação de intermediário 8



- Uma mistura de intermediário 7 (preparada de acordo com A5.a) (0,021 mol), Et₃SiH (0,21 mol) e CF₃COOH (0,21 mol) em CH₂Cl₂ (100 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 dias. H₂O foi adicionado. A
 15 mistura foi extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, lavada com 10% de K₂CO₃, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (8 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/AcOEt 95/5; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 3,8 g de intermediário
 20 8 (64%, p.f.: 66 °C).

Exemplo A6

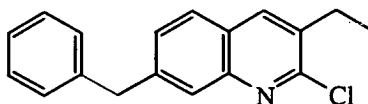
a. Preparação de intermediário 9



- n*-Butil lítio (0,055 mol) foi adicionado lentamente a -70°C em uma mistura de 7-bromo-2-cloro-3-etilquinolina (0,037 mol) em THF (100 ml)

sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada durante 2 horas, então uma solução de benzaldeído (0,055 mol) em THF (55 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada durante 3 horas, água foi adicionada a -20°C e uma mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (12,2 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/AcOEt 80/20; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 6,1 g de intermediário 9 (56%).

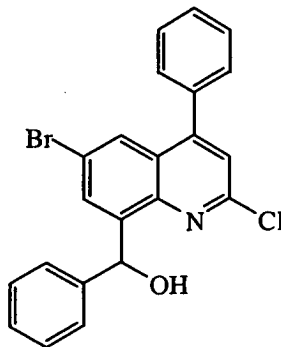
b. Preparação de intermediário 10



Uma mistura de intermediário 9 (preparado de acordo com A6.a) (0,0205 mol), Et₃SiH (0,205 mol) e CF₃COOH (0,205 mol) em CH₂Cl₂ (300 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 7 dias. H₂O foi adicionado. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, lavada com 10% de K₂CO₃, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (7,1 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/AcOEt 95/5; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 4,8 g de intermediário 10 (83%).

Exemplo A7

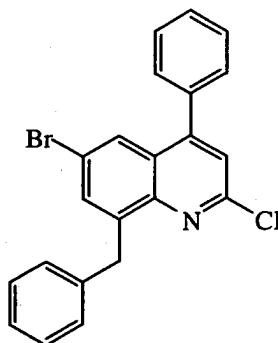
a. Preparação de intermediário 11



n-Butil lítio (0,0090 mol) foi adicionado lentamente a -20°C em uma mistura de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,0090 mol) em THF (15 ml) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada durante 20 minutos, então resfriada a -70°C. Uma solução de 6-bromo-2-cloro-4-fenilquinolina (0,0060 mol) em

THF (40 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 1 hora. Uma solução de benzaldeído (0,0090 mol) em THF (15 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada durante 1 hora a -70°C então 3 horas em temperatura ambiente. H_2O foi adicionado. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (3,0 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/AcOEt: 95/5; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,8 g de intermediário 11 (71%).

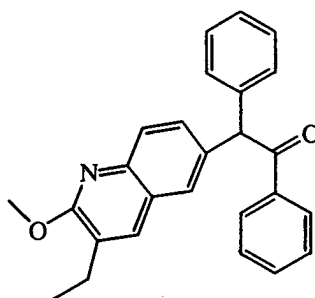
10 b. Preparação de intermediário 12



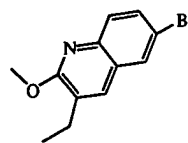
Uma mistura de intermediário 11 (preparada de acordo com A7.a) (0,0042 mol), Et_3SiH (0,0424 mol) e CF_3COOH (0,0424 mol) em CH_2Cl_2 (100 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. H_2O foi adicionado. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, lavada com 10% de K_2CO_3 , secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (1,3 g) foi cristalizado de DIPE. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 0,66 g de intermediário 12 (38%, p.f.: 121°C)

Exemplo A8

20 a) Preparação de intermediário 13

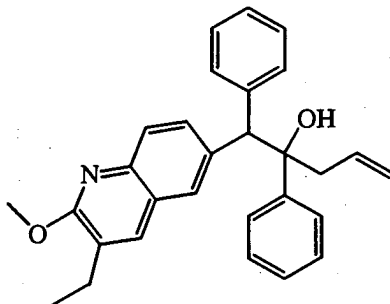


Intermediário 13



Uma mistura de deoxibenzoin (1 mmol), (1 mmol), XPHOS (0,08 mmol), diacetato de paládio (0,04 mmol), carbonato de céσιο (2 mmols) em xileno (4 ml) foi varrida com N_2 e aquecida a $145^\circ C$ durante 20 horas. A reação foi resfriada em temperatura ambiente e 2 ml de H_2O e 10 ml de CH_2Cl_2 foram adicionados. As camadas foram separadas (Extralute) e a camada orgânica separada foi concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC em RP com tampão NH_4HCO_3 . As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: intermediário 13.

b) Preparação de intermediário 14



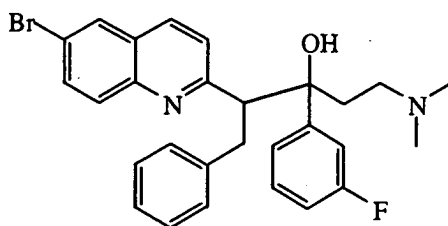
Intermediário 14

10 Intermediário 13 (0,000466 mol) foi dissolvido em THF (3 ml) e uma solução de brometo de alílmagnésio (1M em Et_2O , 1 mmol) foi adicionado. Após agitação durante 2 horas em temperatura ambiente, 2 ml de uma solução de NH_4Cl saturado foi adicionado e a agitação foi continuada durante 1 hora. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 , as camadas foram separadas em extralute e a camada orgânica foi concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC em RP com tampão NH_4HCO_3 . Rendimento: 0,053 g (17 %) de intermediário 14.

B. Preparação dos compostos finais

Exemplo B1

20 Preparação de composto 1 e composto 4

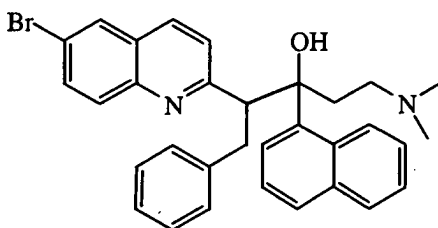


Composto 1 (dia A)
Composto 4 (dia B)

n-BuLi 1,6 M (0,0072 mol) foi adicionado a -20°C em uma mistura de cloridrato de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (1:1) (0,0071 mol) em THF (25 ml) sob corrente de nitrogênio. A mistura foi agitada durante 20 minutos então resfriada a -70°C. Uma solução de intermediário 3 (0,0061 mol) em THF (5 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 2 horas. Uma solução de intermediário 4 (0,0061 mol) em THF (5 ml) foi adicionada a -70°C. A mistura foi agitada a -70°C durante 3 horas. 10% de NH₄Cl foi adicionado. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (3,4 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1; 15-40 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. O primeiro resíduo (0,9 g) foi cristalizado de éter diisopropílico. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 0,49 g de composto 1 (diastereoisômero A) (p.f.: 136°C). O segundo resíduo (0,79 g) foi cristalizada de éter diisopropílico. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 0,105 g de composto 4 (diastereoisômero B) (p.f.: 179°C).

Exemplo B2

Preparação de composto 2 e composto 3



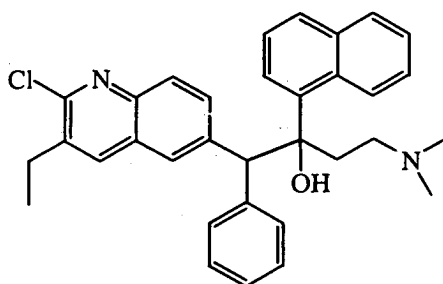
Composto 2 (dia A)
Composto 3 (dia B)

1,6 M de *n*-BuLi (0,0072 mol) foi adicionado em gotas a -20°C em uma solução de cloridrato de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (1:1) (0,0071

mol) em THF (25 ml) sob corrente de nitrogênio. A mistura foi agitada durante 20 minutos. Então resfriada a -70°C . Uma solução de intermediário 3 (0,0061 mol) em THF (5 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada durante 2 horas. Uma solução de 3-(dimetilamino)-1-(1-naftalenil)-1-propanona (0,0062 mol) em THF (5 ml) foi adicionada a -70°C . A mistura foi agitada a -70°C durante 3 horas. 10% de NH_4Cl foi adicionado. A mistura foi extraída com EtO-Ac. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (4 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 15-40 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. O primeiro resíduo (0,61 g) foi cristalizado de DIPE. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 0,303 g de composto 2 (diastereoisômero A) (p.f. 143°C). O segundo resíduo (0,56 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,104 g de composto 3 (diastereoisômero B) (p.f.: 69°C).

Exemplo B3

Preparação de composto 5 e composto 6



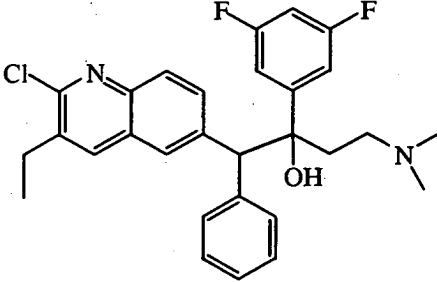
Composto 5 (dia A)
Composto 6 (dia B)

n-Butil lítio (0,013 mol) foi adicionado lentamente a -20°C em uma mistura de diisopropil amina (0,013 mol) em THF (50 ml) sob fluxo de N_2 . A mistura foi agitada durante 20 minutos, então resfriada a -70°C . Uma solução de intermediário 8 (0,0106 mol) em THF (20 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada durante 1 hora. Uma solução de 3-(dimetilamino)-1-(1-naftalenil)-1-propanona (0,013 mol) em THF (10 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 2 horas. H_2O foi adicionada. A mistura foi extraída com

EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (5,5 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1; 15-40 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,33 g de composto 5 (diastereoisômero A) (3%, $\text{MH}^+ = 509$, Ta: 5,46) e 0,11 g de composto 6 (diastereoisômero B) (1%, $\text{MH}^+ = 509$, Ta: 5,58).

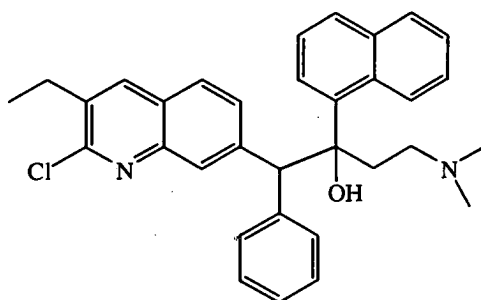
O seguinte composto foi preparado de acordo com o procedimento acima. A purificação do resíduo (*) é indicada porque é diferente da purificação descrita acima.

10

<p>Composto 11</p>	<p>O resíduo (5,4 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,17 g de composto 13 (mistura de diastereoisômero A e diastereoisômero B: 45/55) (3%, $\text{MH}^+ = 495$, Ta: 5,23).</p>	 <p>Composto 11 (A/B 45/55)</p>
--------------------	---	--

Exemplo B4

Preparação de composto 7 e 8

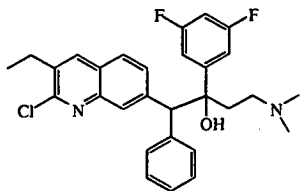


Composto 7 (diastereoisômero A)
Composto 8 (diastereoisômero B)

n-Butil lítio (0,0043 mol) foi adicionado lentamente a -20°C em uma mistura de diisopropil amina (0,0043 mol) em THF (10 ml) sob fluxo de N_2 . A mistura foi agitada durante 20 minutos, então resfriada a -70°C . Uma solução de intermediário 10 (preparada de acordo com A6.b) (0,0036 mol)

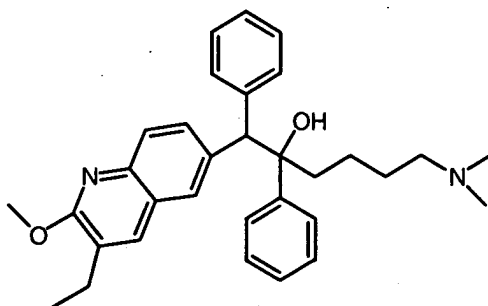
em THF (10 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 2 horas. Uma solução de 3-(dimetilamino)-1-(1-naftalenil)-1-propanona (0,0043 mol) em THF (10 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada durante 2 horas. H₂O foi adicionado. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (*) (1,8 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 98/2/0,2 ; 15-40 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,17 g de fração 1 e 0,15 g de fração 2. A fração 1 foi cristalizada de MeOH. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 0,082 g de composto 7 (5%, diastereoisômero A). A fração 2 foi purificada por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/MeOH: 98/2; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,13 g de composto 8 (7%, diastereoisômero B, MH⁺ = 509, Ta: 5,58).

Os seguintes compostos foram preparados de acordo com o procedimento acima. A purificação do resíduo (*) é indicada porque é diferente da purificação descrita acima.

composto 9 e composto 10	O resíduo (1,9 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH ₂ Cl ₂ /MeOH: 99/1; 15-40 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: Fração 1: 0,42 g de diastereoisômero A e fração 2: 0,31 g (18%) de composto 9 (diastereoisômero B, MH ⁺ = 495, Rt: 5,8). A fração 1 foi cristalizada de CH ₃ OH. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 0,22 g de composto 10 (diastereoisômero A) (13%; p.f.: 185°C).	 <p>Composto 10 (diastereoisômero A) Composto 9 (diastereoisômero B)</p>
--------------------------------	---	---

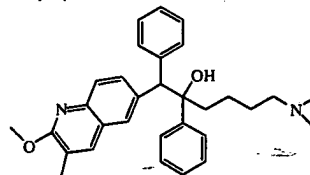
Exemplo B5

Preparação de composto 12



Composto 12

Uma mistura de intermediário 14 (0,000125 mol), dimetilamina (0,000125 mol), $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$ (0,000005 mol), $\text{Ir}(\text{cod})_2\text{BF}_4$ (0,01 mmol), xantfos (0,02 mmol) em THF (15 ml) e MeOH (15 ml) sob CO (7 atm) e H_2 (33 atm) foram aquecidas em um autoclave a 100°C durante 48 horas. Após resfriamento, a mistura de reação foi concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 e a solução foi filtrada através de uma coluna de sílica SCX (IST 530-0100-C) para dar o composto. A coluna foi lavada com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 90/10 e o produto foi liberado com $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}/\text{NH}_3$ 70/30. A solução foi concentrada e o resíduo foi purificado por HPLC em RP com tampão NH_4HCO_3 . As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: composto 12 (dia A/dia B 19/81) ($\text{MH}^+ = 483$, Rt: 6,42).



Composto 13 (dia A/dia B 35/65)

 $(\text{MH}^+ =$

469, Ta: 6,17) foi preparado de acordo com o protocolo descrito acima para o composto 12.

15

C. Métodos analíticos

A massa dos compostos foi registrada com LCMS (espectrometria de massa de cromatografia de líquido). Três métodos foram usados que são descritos abaixo. Os dados são reunidos na tabela 1 abaixo.

Procedimento geral A

20

O gradiente HPL foi suprido pelo sistema Alliance HT 2795 (Waters) consistindo em uma bomba quaternária com desgaseificador, um amostrador e detector de DAD. O fluxo da coluna foi dividido para o detector de MS. Os detectores de MS foram configurados com uma fonte de ioniza-

ção de eletro-pulverização. A voltagem da agulha capilar foi 3 kV e a temperatura da fonte foi mantida a 100°C no LCT (espectrômetro de massa Time of Flight -Z spray da Waters) e 3.15 kV e 110°C no espectrômetro ZQ (simple quadripole- Z-spray da Waters). Nitrogênio foi usado como o gás do nebulizador. A aquisição de dados foi realizada com um sistema de dados Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimento geral B

O gradiente HPL foi suprido pelo sistema Alliance HT 2790 (Waters) consistindo em uma bomba quaternária com desgaseificador, um auto-amostrador, um forno de coluna (fixado a 40°C) e detector de DAD. O fluxo da coluna foi dividido para o detector de MS. Os detectores de MS foram configurados com uma fonte de ionização de eletro-pulverização. Os espectros de massa foram adquiridos por varredura de 100 a 1000 em 1 segundo usando um tempo de residência de 0,1 segundo. A voltagem da agulha capilar foi 3 kV e a temperatura da fonte foi mantida a 140°C. Nitrogênio foi usado como o gás do nebulizador. A aquisição de dados foi realizada com um sistema de dados Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

LCMS- método 1]

Além do procedimento geral A: análise LCMS foi realizada (ionização de eletro-pulverização em modo positivo, modo de varredura de 100 a 900 amu) em uma coluna Kromasil C18 (Interchim, Montluçon, FR; 5 µm, 4,6 x 150 mm) com uma taxa de fluxo de 1 ml/minuto. Duas fases móveis (fase móvel A: 30% 6,5mM acetato de amônio + 40% acetonitrila + 30% ácido fórmico (2ml/l); fase móvel B: 100% acetonitrila) foram empregadas para ciclar uma condição de gradiente de 100% A durante 1 minuto a 100% B em 4 minutos, 100% B durante 5 minutos a 100% A em 3 minutos, e reequilibrar com 100 % A durante 2 minutos.

LCMS-método 2

Além do procedimento geral A: análise LCMS foi realizada (ionização de eletro-pulverização em varredura de modo tanto positivo como negativo (pulsado) de 100 a 1000 amu) em uma coluna Kromasil C18 (Interchim, Montluçon, FR; 3,5 µm, 4,6 x 100 mm) com uma taxa de fluxo de 0,8

ml/minuto. Duas fases móveis (fase móvel A: 35% 6,5mM acetato de amônio + 30% acetonitrila + 35% ácido fórmico (2ml/l); fase móvel B: 100% acetonitrila) foram empregadas para ciclar uma condição de gradiente de 100% A durante 1 minuto a 100% B em 4 minutos, 100% B a uma taxa de fluxo de 1,2 ml/minuto durante 4 minutos a 100% A a 0,8ml/minuto em 3 minutos, e reequilibrar com 100% A durante 1,5 minuto.

LCMS-método 3

Além do procedimento geral B: HPLC em fase reversa foi realizado em uma coluna Xterra MS C18 (3,5 mm, 4,6 x 100 mm) com uma taxa de fluxo de 1,6 ml/min. Três fases móveis (fase móvel A: 95% 25 mM acetato de amônio + 5 % acetonitrila; fase móvel B: acetonitrila; fase móvel C: metanol) foram empregadas para ciclar uma condição de gradiente de 100 % A a 1% A, 49% B e 50% C em 6,5 minutos, a 1% A e 99% B em 1 minuto e mantendo estas condições durante 1 minuto e reequilibrar com 100% A durante 1,5 minutos. Um volume de injeção de 10 µl foi usado. A voltagem do cone foi de 10 V para modo de ionização positivo e 20 V para modo de ionização negativo.

Tabela 1: Pico parental de LCMS (MH+) e método LCMS usado

No.	MH+	LCMS-método
Composto 7	509	1
Composto 8	509	1
Composto 9	495	2
Composto 11	495	1
Composto 5	509	1
Composto 6	509	1
Composto 12	483	3
Composto 13	469	3

Exemplos farmacológicos

20 ***.Preparação de suspensões bacterianas para ensaios de susceptibilidade***

As bactérias usadas neste estudo foram cultivadas durante a noite em frascos contendo 100 ml de caldo Mueller-Hinton (Becton Dickinson - cat. no. 275730) em água deionizada estéril, com agitação a 37°C, As cargas (0,5 ml/tubo) foram armazenadas a -70°C até uso. As titulações das bac-

térias foram realizadas em placas de microtitulação e as unidades de formação de colônia (CFUs) foram determinadas. Geralmente, um nível de inóculo de aproximadamente 100 CFUs foi usado para ensaios de susceptibilidade.

Ensaio de susceptibilidade antibacterianos: determinação de IC₉₀

5 ***Ensaio de placa de microtitulação***

As placas de microtitulação de plástico, com 96 cavidades, estéreis, de fundo plano, foram cheias com 180 µl de água deionizada estéril suplementados com 0,25% BSA. Subsequentemente, as soluções de carga (7,8 x concentração de ensaio final) de compostos foram adicionadas em

10 volumes de 45 µl em coluna 2. As diluições de cinco vezes em série (45 µl em 180 µl) foram feitas diretamente nas placas de microtitulação da coluna 2 para alcançar a coluna 11. As amostras de controle não tratadas com (coluna 1) e sem (coluna 12) inóculo foram incluídas em cada placa de microtitulação. Dependendo do tipo de bactéria, aproximadamente 10 a 60 CFU por

15 cavidade de inóculo de bactéria (100 TCID₅₀) em um volume de 100 µl em meio 2,8x Mueller Hinton, foram adicionados às fileiras A a H, exceto coluna 12. O mesmo volume de meio de caldo sem inóculo foi adicionado à coluna 12 na fileira A a H. As culturas foram incubadas a 37°C durante 24 h sob uma atmosfera normal (incubador com válvula de ar aberta e ventilação con-

20 tínua). No final da incubação, um dia após a inoculação, o crescimento bacteriano foi quantificado de modo fluormétrico. Assim, resazurin (0,6 mg/ml) foi adicionado em um volume de 20 µl para todas as cavidades 3 h após a inoculação, e as placas reincubadas durante a noite. Uma mudança em cor de azul para rosa indicou o crescimento de bactérias. A fluorescência foi lida

25 em um fluorômetro controlado por computador (Cytofluor Biosearch) a um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm. A % de inibição de crescimento obtida pelos compostos foi calculada de acordo com os métodos padrões. O IC₉₀ expressado em µg/ml) foi definido como 90% de concentração inibitória para crescimento

30 bacteriano. Os resultados são mostrados na tabela 2.

Método de diluição em agar

Os valores MIC₉₉ (a concentração mínima para obter 99% de

inibição de crescimento bacteriano) podem ser determinados por realização de método de diluição Ágar padrão de acordo com os padrões NCCLS * em que os meios usados incluem agar Mueller- Hinton.

* Clinical laboratory standard institute. 2005. Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically: padrão aprovado - 5 6a. ed.

Ensaio de morte com tempo

A atividade bactericida ou bacteriostática dos compostos pode ser determinada em um ensaio de morte com tempo usando o método de 10 microdiluição de caldo *. Em um ensaio de morte com tempo em *Staphylococcus aureus* e *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), o inóculo de partida de *S. aureus* e MRSA é 10^6 CFU / ml em caldo Muller Hinton. Os compostos antibacterianos são usados na concentração de 0,1 a 10 vezes o MIC (isto é, o IC_{90} como determinado em ensaio de placa de microtitulação). As 15 cavidades não recebendo agente antibacteriano constituem o controle de crescimento de cultura. As placas contendo os microorganismos e os compostos de ensaio são incubadas a 37 °C. Após 0, 4, 24 e 48 h de incubação, as amostras são removidas para determinação de contagens viáveis por diluição em série (10^{-1} a 10^{-6}) em PBS estéril e colocação em placa (200 μ l) 20 em agar de Muller Hinton. As placas são incubadas a 37 °C durante 24 h e o número de colônias determinado. As curvas de mortes podem ser construídas por gráfico do \log_{10} CFU por ml versus tempo. Um efeito bactericida é comumente definido como 3- \log_{10} diminuição em número de CFU por ml como comparado com o inóculo não tratado. O efeito de transporte potencial dos fármacos é removido pelas diluições em série e contagem das colônias 25 em uma maior diluição usada para colocação em placas. Não foi observado efeito de transporte na diluição de 10^{-2} usada para a colocação em placa. Isto resulta em limite de detecção 5×10^2 CFU / ml ou $<2,7 \log$ CFU/ml.

* Zurenko, G.E. *et al.* In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* **40**, 839-845 30 (1996).

Determinação de níveis de ATP celulares

A fim de analisar a mudança em concentração de APT celular total (usando kit ATP bioluminescence, Roche), ensaios foram realizados por cultivo de uma cultura de *S. aureus* (ATCC29213) em frascos Mueller Hinton de 100 ml e incubar em um agitador-incubador durante 24 horas a 37°C (300 rpm). Medir o OD₄₀₅ nm e calcular o CFU/ml. Diluir as culturas a 1×10^6 CFU/ml (concentração final para medida de ATP: 1×10^5 CFU/100 µl por cavidade) e adicionar o composto de ensaio a 0,1 a 10 vezes o MIC (isto é, IC₉₀ como determinada em um ensaio de placa de microtitulação). Incubar estes tubos durante 0, 30 e 60 minutos a 300 rpm e 37°C. Usar 0,6 ml de suspensão bacteriana de tubos de tampa de encaixe e adicionar tubos eppendorf novos de 2 ml. Adicionar 0,6 ml de reagente de lise de células (kit Roche), submeter a vórtice em velocidade máxima e incubar 5 minutos a temperatura ambiente. Resfriar em gelo. Deixar o luminômetro aquecer até 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems com injetor). Encher uma coluna (= 6 cavidades) com 100 µl da mesma amostra. Adicionar 100 µl reagente Luciferase a cada cavidade usando o sistema injetor. Medir a luminescência durante 1 segundo.

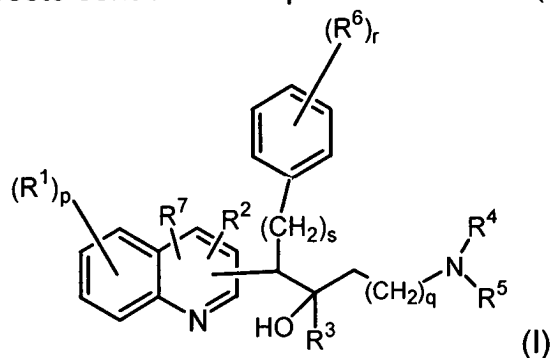
Tabela 2: Valores IC₉₀ (µg/ml) determinados de acordo com o ensaio de placa de microtitulação

IC ₉₀ (µg/ml)		STA	SPN	SPY	SMU	EFA	LMO	BSU	PAE	STA	STA	EFA
Comp	No.	29213	6305	8668	33402	29212	49594	43639	27853	RMETHIC	25923	14506
	5	12,8	12,8	12,8		12,8	12,8	12,8	12,8	12,8	5,1	11,4
	9	11,1	12,4	9,9	9,9	12,4	12,4	12,4	9,9	12,4	12,4	11,1
	11	12,4	12,4	12,4		12,4	7,9	39,3	12,4	49,5	49,5	
	2	12,1	13,6	10,8	10,8	10,8	10,8	13,6	10,8	13,6	13,6	12,1
	10	12,4	12,4	12,4		12,4	12,4	12,4	9,9	12,4	12,4	
	1	12,8	12,8	10,1	10,1	12,8	10,1		12,8	12,8	12,8	
	6	12,8	12,8	12,8		12,8	12,8	12,8	12,8	50,9	12,8	11,4
	8	12,8	12,8	12,8		12,8	12,8	12,8	12,8	12,8	12,8	
	13	7,43	7,43									
	12	1,53	1,53									

BSU 43639 significa *Bacillus subtilis* (ATCC43639); EFA 14506 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC14506); EFA 29212 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); LMO 49594 significa *Listeria monocytogenes* (ATCC49594); PAE 27853 significa *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); SMU 33402 significa *Streptococcus mutans* (ATCC33402); SPN 6305 significa *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); SPY 8668 significa *Streptococcus pyogenes* (ATCC8668); STA 25923 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC25923); STA 29213 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); STA RMETH significa *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) (um isolado clínico da University of Antwerp). ATCC significa American type tissue culture.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana, o referido composto sendo um composto de fórmula (I)



5 um sal de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitável do mesmo, uma amina quaternária do mesmo, uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma N-óxido do mesmo, em que:

10 R^1 é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquioxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di (Ar) alquila; p é um número inteiro igual a 1, 2 ou 3;

s é um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;

R^2 é hidrogênio; halo; alquila; hidróxi; mercapto; alquilóxi opcionalmente substituído por amino ou mono ou di (alquil) amino ou um radical

15 de fórmula em que Z é CH_2 , $CH-R^8$, O, S, $N-R^8$ e t é um número inteiro igual a 1 ou 2 e a linha pontilhada representa uma ligação opcional; alquioxialquilóxi; alquiltio; mono ou di (alquil) amino em que a alquila pode ser opcionalmente substituída por um ou dois substituintes cada independentemente ser selecionado dentre alquilóxi ou Ar ou Het ou morfolinila ou 2-

20 oxopirrolidinila; Ar; Het ou um radical de fórmula em que Z é CH_2 , $CH-R^8$, O, S, $N-R^8$; t é um número inteiro igual a 1 ou 2; e a linha pontilhada representa uma ligação opcional;

R^3 é alquila, Ar, Ar-alquila, Het ou Het-alquila;

q é um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;

R⁴ e R⁵ cada independentemente são hidrogênio, alquila ou benzila; ou

R⁴ e R⁵ juntos e incluindo o N ao qual eles são fixados podem formar um radical selecionado dentre o grupo de pirrolidinila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piridinila, piperazinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, morfolinila e tiomorfolinila, cada dos referidos anéis opcionalmente sendo substituídos por alquila, halo, haloalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono- ou dialquilamino, alquiltio, alquioxialquila, alquiltioalquila e pirimidinila;

R⁶ é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquioxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di (Ar) alquila; ou

dois radicais R⁶ vicinais podem ser tomados juntos para formar juntos com o anel fenila ao qual eles são fixados uma naftila;

r é um número inteiro igual a 1, 2, 3, 4 ou 5; e

R⁷ é hidrogênio, alquila, Ar ou Het;

R⁸ é hidrogênio, alquila, hidroxila, aminocarbonila, mono- ou di (alquil) aminocarbonila, Ar, Het, alquila substituída por um ou dois Het, alquila substituída por um ou dois Ar, Het-C(=O)- ou Ar-C(=O)-;

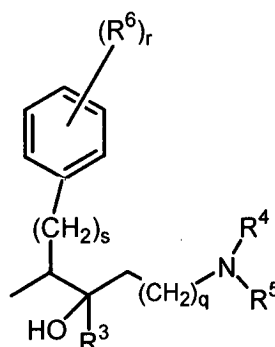
alquila é um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono fixado em um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído por hidróxi, alquilóxi ou oxo;

Ar é um homociclo selecionado dentre o grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetrahidronaftila, cada opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado dentre o grupo de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquioxicarbonila, alquilcarbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono- ou dialquilaminocarbonila;

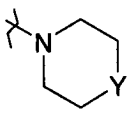
Het é um heterociclo monocíclico selecionado dentre o grupo de *N*-fenoxipiperidinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado dentre o grupo de quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinila, quinoxalinila, indolila, indazolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico opcionalmente pode ser substituído em um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado dentre o grupo de halo, hidróxi, alquila ou alquilóxi;

halo é um substituinte selecionado dentre o grupo de flúor, cloro, bromo e iodo e

haloalquila é um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono fixado em um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que um ou mais átomos de carbono são substituídos por um ou mais átomos halo;



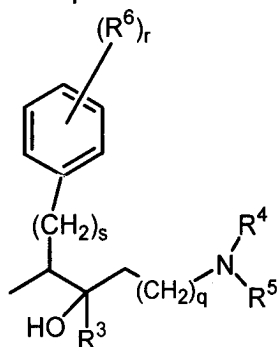
desde que quando o radical é colocado na posição 3 da porção quinolina; R^7 é colocado na posição 4 da porção quinolina e R^2 é colocado na posição 2 da porção quinolina e representa hidrogênio, hidróxi, mercapto, alquilóxi, alquiloalquilóxi, alquiltio, mono ou di (alquil)

amino ou um radical de fórmula  em que Y é CH₂, O, S, NH ou *N*-alquila;

então s é 1, 2, 3 ou 4;

e desde que a infecção bacteriana seja diferente de uma infecção micobacteriana.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresente a condição de que o radical



no composto de fórmula (I) não seja colocado na posição 3 da porção quinolina.

3. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo fato de que R^1 é hidrogênio ou halo.

4. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que p é igual a 1.

5. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^2 é hidrogênio ou halo.

6. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^3 é naftila opcionalmente substituída ou fenila opcionalmente substituída.

7. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que q é igual a 1 ou 3.

8. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que R^4 e R^5 cada independentemente são C_{1-6} alquila.

9. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R^6 é hidrogênio.

10. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que R^7 é hidrogênio ou alquila.

11. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10,

caracterizado pelo fato de que s é um número inteiro igual a 0 ou 1.

12. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que a alquila é um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono.

5 13. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção com uma bactéria gram-positiva.

14. Combinação, caracterizada pelo fato de que de (a) um composto de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a
10 12, e (b) um ou mais de outros agentes antibacterianos desde que um ou mais de outros agentes antibacterianos sejam diferentes dos agentes antimicrobacterianos.

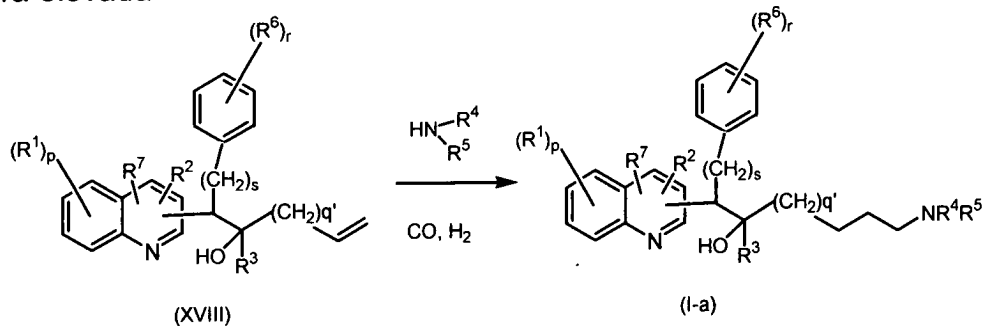
15. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um veículo farmacêuticamente aceitável e, como ingrediente
15 ativo, uma quantidade terapeuticamente efetiva de (a) um composto de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, e (b) um ou mais de outros agentes antibacterianos desde que um ou mais de outros agentes antibacterianos sejam diferentes dos agentes antimicrobacterianos.

16. Uso de uma combinação de acordo com a reivindicação 14,
20 ou uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que é para o tratamento de uma infecção bacteriana.

17. Produto, caracterizado pelo fato de que contém (a) um composto de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a
25 12, e (b) um ou mais de outros agentes antibacterianos desde que um ou mais de outros agentes antibacterianos sejam diferentes dos agentes antimicrobacterianos, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou seqüencial no tratamento de uma infecção bacteriana.

18. Processo para a preparação de um composto de fórmula (I-
30 a), caracterizado pelo fato de que é por reação de um intermediário de fórmula (XVIII), em que q' é 0, 1 ou 2, com uma amina primária ou secundária HNR^4R^5 na presença de um catalisador apropriado, opcionalmente na presença de um segundo catalisador, na presença de um ligante apropriado,

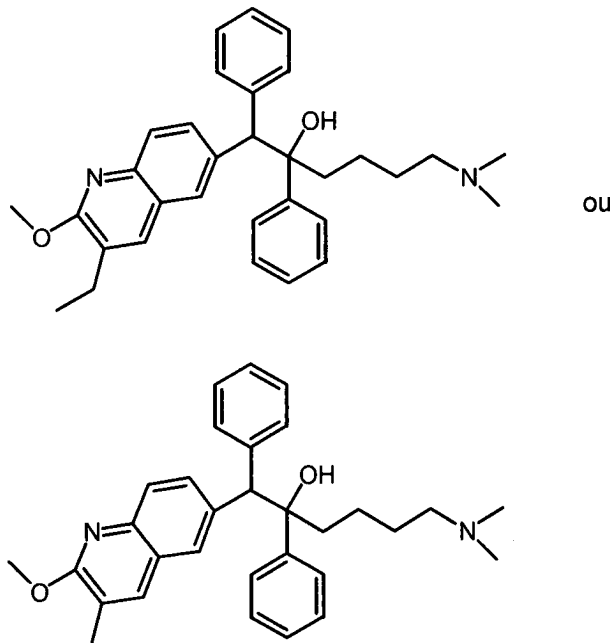
um solvente apropriado, e na presença de CO e H₂ (sob pressão) em temperatura elevada



com R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, p, s e r como definidos na reivindicação 1.

19. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado

5 dentre



um sal de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitável do mesmo, uma amina quaternária do mesmo, uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, ou uma forma N-óxido do mesmo.

20. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13
10 e 16, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção com *Staphylococci*, *Enterococci* ou *Streptococci*.

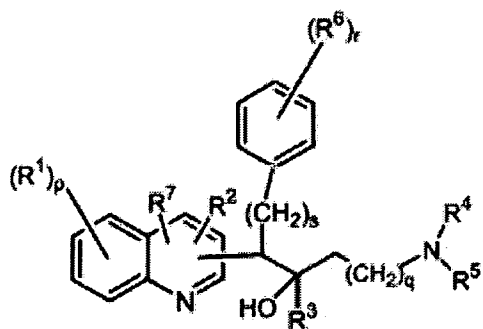
21. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13
15 e 16, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção com *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA), estafilococos negativos de coagulase resistentes a metilina (MRCNS), *Streptococcus*

pneumoniae resistente à penicilina ou *Enterococcus faecium* múltiplo resistente.

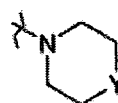
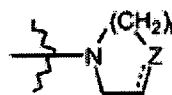
22. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13 e 16, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção com *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pneumoniae*.

23. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13 e 16, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção com *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA).

P10614493-4



(I)



RESUMO

Patente de Invenção: "USO DE UM COMPOSTO DERIVADO DE QUINOLINA, SUA COMBINAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DA REFERIDA COMBINAÇÃO, PRODUTO, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO E O REFERIDO COMPOSTO".

Uso de um composto para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana desde que a infecção bacteriana seja diferente de uma infecção micobacteriana, o referido composto sendo um composto de fórmula (I), um sal de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável, uma amina quaternária, uma forma estereoquimicamente isomérica, uma forma tautomérica ou uma forma *N*-óxido do mesmo, em que R^1 é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di (Ar) alquila; p é 1 a 3; s é 0 a 4; R^2 é hidrogênio; halo; alquila; hidróxi; mercapto; alquilóxi opcionalmente substituído; alquiloalquilóxi; alquiltio; mono ou di (alquil) amino em que alquila pode ser opcionalmente substituída; Ar; Het ou um radical de fórmula ; R^3 é alquila, Ar, Ar-alquila, Het ou Het-alquila; q é 0 a 4; R^4 e R^5 cada independentemente são hidrogênio, alquila ou benzila; ou R^4 e R^5 podem ser tomados juntos incluindo o N aos quais eles são fixados; R^6 é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di (Ar) alquila; ou dois radicais R^6 vicinais podem ser tomados juntos para formar juntos com o anel fenila aos quais eles são fixados uma naftila; r é 1 a 5 ; R^7 é hidrogênio, alquila, Ar ou Het; R^8 é hidrogênio, alquila, hidroxila, aminocarbonila, mono- ou di (alquil) aminocarbonila, Ar, Het, alquila substituída por um ou dois Het, alquila substituída por um ou dois Ar, Het-C(=O)- ou Ar-C(=O)-; desde que quando o radical contendo R^3 é colocado na posição 3 da porção quinolina; R^7 é colocado na posição 4 e R^2 é colocado na posição 2 e representa hidrogênio, hidróxi, mercapto, alquilóxi, alquiloalquilóxi, alquiltio, mono ou di (alquil) amino ou um radical de fórmula (III), então s é 1 a 4.