



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

(11) PI 0720220-2 B1



(22) Data do Depósito: 04/12/2007

(45) Data de Concessão: 09/06/2020

(54) Título: DERIVADO DE QUINOLINA, SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, SEU USO, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, COMBINAÇÃO E PRODUTO COMPREENDENDO O MESMO

(51) Int.Cl.: C07D 215/14; C07D 401/04; C07D 413/04; C07D 417/04; A61K 31/496; (...).

(30) Prioridade Unionista: 06/12/2006 EP 06 125499.1.

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

(72) Inventor(es): JÉRÔME EMILE GEORGES GUILLEMONT; DAVID FRANCIS ALAIN LANÇOIS; ISMET DORANGE; KOENRAAD JOZEF LODEWIJK MARCEL ANDRIES; ANIL KOUL.

(86) Pedido PCT: PCT EP2007063313 de 04/12/2007

(87) Publicação PCT: WO 2008/068267 de 12/06/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 08/06/2009

(57) Resumo: DERIVADO DE QUINOLINA, SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, SEU USO, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, COMBINAÇÃO E PRODUTO COMPREENDENDO O MESMO A presente invenção refere-se a derivados de quinolinas substituídos, de acordo com a Fórmula geral (Ia) ou Fórmula geral (Ib): incluindo qualquer sua forma estereoquimicamente isomérica dos mesmos, um N-óxido dos mesmos, um farmacêuticamente aceitável dos mesmos ou um solvato dos mesmos. Os compostos reivindicados são úteis para o tratamento de uma infecção bacteriana. É também reivindicada uma composição que compreende um veículo farmacêuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos reivindicados, o uso dos compostos ou composições reivindicadas para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana e um processo para preparar os compostos reivindicados.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"DERIVADO DE QUINOLINA, SUA COMPOSIÇÃO
FARMACÊUTICA, SEU USO, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO,
COMBINAÇÃO E PRODUTO COMPREENDENDO O MESMO".**

[0001] A presente invenção refere-se a derivados de quinolinas substituídos inusitados úteis para o tratamento de doenças bacterianas, incluindo, porém sem limitações, doenças causadas por micobactérias patogênicas, tais como *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* e *M. marinum*, ou estafilococos ou estreptococos patogênicos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] *Mycobacterium tuberculosis* é o agente causador de tuberculose (TB), uma infecção séria e potencialmente fatal com uma distribuição no mundo inteiro. As estimativas da Organização Mundial de Saúde indicam que mais do que 8 milhões de pessoas contraem TB a cada ano, e 2 milhões de pessoas morrem de tuberculose anualmente. Na última década, os casos de TB cresceram 20% no mundo inteiro com a carga mais alto na maioria das comunidades empobrecidas. Caso estas tendências continuem, a incidência de TB aumentará em 41% nos próximos vinte anos. Cinco anos desde a introdução de uma de uma quimioterapia eficaz, a TB permanece depois da AIDS, sendo a principal causa infecciosa da mortalidade de adultos no mundo. Complice a TB epidêmica está a onda crescente de cepas resistentes a múltiplos fármacos, e a simbiose mortal com HIV. As pessoas que são HIV-positivas e infectadas com TB têm uma possibilidade 30 vezes maior de desenvolver TB ativa do que as pessoas que são HIV-negativas, e a TB é responsável pela morte de uma em três pessoas com HIV/AIDS no mundo inteiro.

[0003] As abordagens existentes para o tratamento de tuberculose envolvem, todas elas, a combinação de múltiplos agentes. Por

exemplo, o esquema recomendado pelo U.S. Public Health Service é uma combinação de isoniazida, rifampicina e pirazinamida por dois meses, e em seguida isoniazida e rifampicina isoladamente por mais quatro meses. Estes fármacos são continuados por mais set meses em pacientes infectados com HIV. Para pacientes infectados com cepas resistentes a múltiplos fármacos de *M. tuberculosis*, agentes tais como etambutol, estreptomicina, canamicina, amicacina, capreomicina, etionamida, ciclosserina, ciprofoxacina e ofloxacina são adicionados às terapias combinadas. Não existe um único agente que é eficaz no tratamento clínico de tuberculose, nem qualquer combinação de agentes que oferece a possibilidade de terapia de duração menor do que seis meses.

[0004] Existe uma alta necessidade de se obter novos fármacos que melhoram o tratamento atual permitindo esquemas que facilitam a adesão de pacientes e provedores. Esquemas mais curtos e aqueles que requerem menos supervisão são a melhor maneira de conseguir isto. A maior parte do benefício do tratamento advém nos 2 primeiros meses, durante a fase intensiva, ou bactericida, quando quatro fármacos são dados ao mesmo tempo; a carga bacteriana é greemente reduzido, e os pacientes se tornam não-infecciosos. A continuação de 4 a 6 meses, ou fase de esterilização é necessária para eliminar bacilos persistentes e para minimizar o risco de recidiva. Um fármaco esterilizador potente que encurta o tratamento para 2 meses ou menos seria extremamente benéfico. Os fármacos que facilitam a adesão por requerer menos supervisão intensiva também são necessários. Obviamente, um composto que reduz a extensão total do tratamento e a frequência de administração de fármacos proporcionariam o maior benefício.

[0005] O complicador da TB epidêmica é a incidência crescente de cepas resistentes a múltiplos fármacos ou MDR-TB. Até quatro por

cento de todos casos no mundo inteiro são considerados MDR-TB – aqueles resistentes à maioria dos fármacos eficazes de padrão de quatro fármacos, isoniazida e rifampina. A MDR-TB é letal quando não tratada e não pode ser tratada adequadamente através de terapia-padrão, e assim sendo, o tratamento requer até 2 anos de fármacos de "segunda linha". Estes fármacos são frequentemente tóxicos, onerosos e marginalmente eficazes. Na ausência de uma terapia eficaz, os pacientes com MDR-TB infecciosa continuam a disseminar a doença, produzindo novas infecções com cepas de MDR-TB. Há uma alta necessidade de se obter um novo fármaco com um novo mecanismo de ação, que possivelmente demonstra atividade contra resistência a fármacos, particularmente cepas de MDR.

[0006] O termo "resistente a fármacos", como aqui utilizado anteriormente e posteriormente, é um termo bem entendido pelos versados em microbiologia. Uma microbactéria resistente a fármacos é uma micobactéria que não é mais suscetível a pelo menos um fármaco anteriormente eficaz; que desenvolveu a capacidade de suportar ataque de antibióticos por pelo um fármaco anteriormente eficaz. Uma cepa resistente a fármacos pode repassar essa capacidade para suportar para sua progênie. A dita resistência pode se dever a mutações genéticas aleatórias na célula bacteriana que altera sua sensibilidade para um único fármaco ou diferentes fármacos.

[0007] A tuberculose MDR é uma forma específica de tuberculose resistente a bactérias a pelo menos isoniazida e rifampicina (com ou sem resistência a outros fármacos), que são atualmente os dois fármacos anti-TB mais potentes. Assim sendo, simper que aqui utilizado anteriormente ou posteriormente, o termo "resistente a fármacos" inclui resistnte a múltiplos fármacos.

[0008] Outro fator no controle de TB epidêmica é o problema de TB latente. Apesar de décadas de programas de controle da

tuberculose (TB), cerca de 2 bilhões de pessoas são infectadas por *M. tuberculosis*, embora assintomaticamente. Cerca de 10% destes indivíduos estão em risco de desenvolver TB ativa durante sua vida. A epidemia mundial de TB é alimentada por infecção de pacientes com HIV e TB e gera cepas de TB resistentes a múltiplos fármacos (MDR-TB). A reativação de TB latente é um fator de risco alto para o desenvolvimento da doença representa 32% das mortes em indivíduos infectados com HIV. Para controlar TB epidêmica, a necessidade é descobrir novos fármacos que conseguem exterminar bacilos dormentes ou latentes. A TB dormente pode ficar reativada para causar doença por vários fatores tais como supressão de imunidade do hospedeiro pelo uso de agentes imunossupressores tais como anticorpos contra de necrose tumoral α ou interferon- γ . No caso de pacientes HIV positivos, o único tratamento profilático disponível para TB latente é esquemas de dois a três meses de rifampicina, pirazinamida. A eficácia do esquema de tratamento ainda não está claro e, além disso, a extensão dos tratamentos é uma detenção importante em ambientes de recursos limitados. Assim sendo, há uma necessidade drástica para identificar novos fármacos que podem atuar como agentes quimioprofiláticos para indivíduos portadores de bacilos latentes da TB.

[0009] Os bacilos da tuberculose entram em indivíduos sadios por inalação; eles são fagocitados pelos macrófagos alveolares dos pulmões. Isto leva a uma resposta immune potente e formação de granulomas, que consistem em macrófagos infectados com *M. tuberculosis* circundados por células T. Depois de um período de 6 a 8 semanas, as respostas imunes do hospedeiro causam a morte de células infectadas por necrose e acumulação de material caseoso com certos bacilos extracelulares, circundado por macrófagos, células epitelióides de tecido linfóide na periferia. No caso de indivíduos

sadios, a maioria das micobactérias é exterminada nesses ambientes, mas uma pequena proporção de bacilos ainda sobrevive e acredita-se que exista em um estado não-replicante hipometabólico e é tolerante à exterminação por fármacos anti-TB tais como isoniazida. Estes bacilos podem permanecer nos ambientes fisiológicos alterados, mesmo durante a vida inteira dos indivíduos sem apresentar quaisquer sintomas clínicos de doença. Entretanto, em 10% dos casos, estes bacilos latentes podem reativar para causar doença. Uma das hipóteses sobre o desenvolvimento destas bactérias persistentes é o ambiente patofisiológico em lesões humanas, a saber, tensão reduzida de oxigênio, limitação de nutrientes, e pH ácidos. Estes fatores foram postulados como tornando estas bactérias fenotipicamente tolerantes aos principais fármacos antimicobacterianos.

[0010] Além do controle da TB epidêmica, há o problema emergente de resistência a agentes antibióticos de primeira linha. Alguns exemplos importantes incluem *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, enterococos resistentes à vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, salmonelas multirresistentes.

[0011] As consequências da resistência a agentes antibióticos são graves. As infecções causadas por micróbios resistentes deixam de responder ao tratamento, resultando em enfermidade prolongada e maior risco de morte. As falhas de tratamento levam também a períodos mais longos de infecciosidade, o que aumenta o número de pessoas infectadas que se movimentam na comunidade, e assim sendo, expõem a população geral ao risco de contrair uma infecção por cepa resistente.

[0012] Os hospitais são um componente crítico do problema da resistência antimicrobiana no mundo inteiro. A combinação de pacientes altamente suscetíveis, uso antimicrobiano intensivo e

prolongado, e infecção cruzada resultou em infecções com patógenos bacterianos altamente resistentes.

[0013] A automedicação com antimicrobianos e outro fator importante contribuidor para resistência. Os antimicrobianos automedicados podem ser desnecessários, são frequentemente dosados inadequadamente, ou podem não conter quantidades adequadas de fármaco ativo.

[0014] A adesão dos pacientes ao tratamento recomendado é outro problema importante. Os pacientes esquecem de tomar a medicação, interrompem seu tratamento quando se sentem melhor, ou podem ser incapazes de suportar um curso completo, criando desta forma um ambiente ideal para os micróbios se adaptarem ao invés de serem exterminados.

[0015] Por causa da resistência emergente a múltiplos antibióticos, os médicos são confrontados com infecções para as quais não há terapia eficaz. A morbidade, mortalidade, e custos financeiros dessas infecções impõem uma carga crescente os sistemas de tratamento da saúde no mundo inteiro.

[0016] Portanto, há uma alta necessidade para obter novos para tratar infecções bacterianas, especialmente infecções microbacterianas, incluindo infecções microbacterianas resistentes e latentes, e também outras infecções bacterianas, especialmente aquelas causadas por cepas bacterianas resistentes.

[0017] Os documentos nºs WO2004/011436, WO2005/070924, WO2005/070430 e WO2005/075428 descrevem certos derivados de quinolinas substituídos que têm atividade contra *Mycobacteria*, particularmente contra *Mycobacterium tuberculosis*. O documento nº WO2005/117875 descreve derivados de quinolinas substituídos que têm atividade contra cepas microbacterianas resistentes. O documento nº WO2006/067048 descreve derivados de quinolinas substituídos que

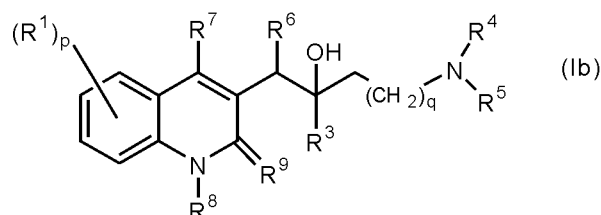
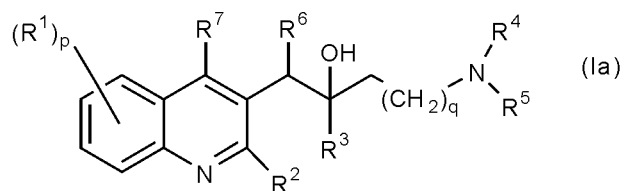
têm atividade contra tuberculose latente. Um composto específico destes derivados de quinolinas substituídos está descrito em *Science* 307:223-227 (2005) e seu modo de ação está descrito no documento nº WO2006/035051.

[0018] Outras quinolinas substituídas estão descritas na patente nº US 5.965.572 (Estados Unidos da América) para tratar infecções resistentes a antibióticos, e no documento nº WO00/34265, para inibir o crescimento de micro-organismos bacterianos.

[0019] O propósito da presente invenção é fornecer compostos inusitados, particularmente derivados de quinolinas substituídos, que têm a propriedade de inibir o crescimento bacteriano, especialmente de micobactérias, mas também de outras bactérias tais como estreptococos e estafilococos, e os compostos são, portanto, úteis para o tratamento de doenças bacterianas, particularmente aquelas doenças causadas por bactérias patogênicas, tais como *Streptococcus pneumonia*, *Staphylococcus aureus* ou *Mycobacterium tuberculosis* (incluindo a doença latente e incluindo cepas de *M. tuberculosis* resistentes a fármacos), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* e *M. marinum*.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0020] A presente invenção refere-se a derivados de quinolinas substituídos inusitados, de acordo com a fórmula (Ia) ou (Ib):



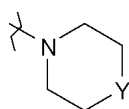
incluindo suas formas estereoquimicamente isoméricas, onde

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

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

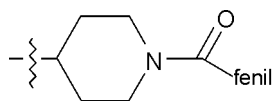
R¹ é alquenila, alquinila, -C=N-OR¹¹, amino, mono ou di(alquil)-amino, amino-alquila, mono ou di(alquil)-amino-alquila, alquil-carbonil-amino-alquila, amino-carbonila, mono ou di(alquil)-amino-carbonila, aril-carbonila, R^{5a}R^{4a}-N-alquila, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-;

R² é hidrogênio, alquilóxi, arila, arilóxi, hidróxi, mercapto, alquilóxi-alquilóxi, alquiltio, mono ou di(alquil)-amino, pirrolidino ou um radical da fórmula



onde Y é CH₂, O, S, NH ou N-alquila;

R³ é alquila, aril-alquila, aril-O-alquila, aril-alquiy-O-alquila, arila, Het, Het-alquila, Het-O-alquila, Het-alquil-O-alquila ou



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

R⁴ e R⁵ em conjunto e incluindo o N ao qual eles estão anexados podem formar um radical selecionado no grupo de pirrolidinila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piridinila, piperazinila, imidazolidinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, morfolinila e tiomorfolinila, sendo cada radical opcionalmente substituído com alquila, halogênio, halo-alquila, hidroxila, alquilóxi, amino, mono- ou di(alquil)-amino, alquiltio, alquilóxi-alquila, alquiltioalquila e pirimidinila;

R^{4a} e R^{5a}, em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão anexados, formam um radical selecionado no grupo que consiste em pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-di-hidroeindol-1-ila, tiazolidin-3-ila, 1,2,3,6-tetra-hidropiridila, hexa-hidro-

1*H*-azepinila, hexa-hidro-1*H*-1,4-diazepinila, hexa-hidro-1,4-oxazepinila, 1,2,3,4-tetra-hidroeoquinolin-2-ila, pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila e triazinila, sendo cada radical opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, sendo cada substituinte selecionado entre alquila, halo-alquila, halogênio, arilalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono- ou di(alquil)-amino, alquiltio, alquiltioalquila, arila, piridil ou pirimidinila;

R⁶ é arila¹ ou Het;

R⁷ é hidrogênio, halogênio, alquila, arila ou Het;

R⁸ é hidrogênio ou alquila;

R⁹ é oxo; ou

R⁸ e R⁹ juntos formam o radical –CH=CH–N=;

R¹¹ é hidrogênio ou alquila;

arila é um homociclo selecionado entre fenila, naftila, acenaftila ou tetra-hidronaftila, sendo cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, sendo cada substituinte selecionado independentemente entre hidroxila, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou di(alquil)-amino, alquila, halo-alquila, alquilóxi, halo-alquilóxi, carboxila, alquilóxi-carbonila, amino-carbonila, morfolinila, Het ou mono- ou di(alquil)-amino-carbonila;

arila¹ é um homociclo selecionado entre fenila, naftila, acenaftila ou tetra-hidronaftila, sendo cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, sendo cada substituinte selecionado independentemente entre hidroxila, halogênio, ciano, nitro, amino, mono- ou di(alquil)-amino, alquila, halo-alquila, alquilóxi, halo-alquilóxi, carboxila, alquilóxi-carbonila, amino-carbonila, morfolinila, Het ou mono- ou di(alquil)-amino-carbonila;

Het é um heterociclo monocíclico selecionado entre *N*-fenóxi-piperidinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila,

oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila ou piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado entre quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; sendo cada heterociclo monocíclico e bicíclico opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, sendo cada substituinte selecionado independentemente entre halogênio, hidroxila, alquila ou alquilóxi;

os seus *N*-óxidos dos mesmos, os seus sais farmaceuticamente aceitável ou os seus solvatos.

[0021] Sempre que aqui utilizado, o termo "compostos da fórmula (Ia) ou (Ib)" ou "compostos de acordo com a invenção" significa também suas formas de sais farmaceuticamente aceitável ou seus *N*-óxidos ou seus solvatos.

[0022] Os compostos da fórmula (Ia) e (Ib) estão interrelacionados devido ao fato de que, por exemplo, um composto de acordo com a fórmula (Ib), com R^9 igual a oxo é o equivalente tautomérico de um composto de acordo com a fórmula (Ia) com R^2 igual a hidróxi (tautomeremo ceto-enólico).

[0023] Na definição de Het, pretende-se incluir todas formas isoméricas possíveis dos heterociclos, por exemplo, pirrolila compreende 1*H*-pirrolila e 2*H*-pirrolila.

[0024] A arila, arila¹ ou Het listados nas definições dos substituintes dos compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) (vide, por exemplo, R^3), como aqui mencionado anteriormente ou posteriormente, pode ser anexado ao restante da molécula da fórmula (Ia) ou (Ib) através de qualquer carbono ou heteroátomo do anel, conforme apropriado, caso não especificado diferentemente. Assim sendo, por exemplo, quando Het é imidazolila, ele pode ser 1-imidazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila

e similares.

[0025] As linhas desenhadas a partir dos substituintes para dentro de sistemas anelares indicam que a ligação pode ser anexada a qualquer um dos átomos de anel apropriados.

[0026] Os sais farmaceuticamente aceitável, como aqui mencionado anteriormente ou posteriormente, pretendem compreender as formas de sais de adição de ácidos ativos não-tóxicos, os quais os compostos de acordo com a fórmula (Ia) ou fórmula (Ib) são capazes de formar. Os ditos sais de adição de ácidos podem ser obtidos tratando a forma de base dos compostos de acordo com a fórmula (Ia) ou fórmula (Ib) com ácidos apropriados, como por exemplo, ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido halogênídrico, particularmente ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, e ácido fosfórico; ácidos orgânicos, por exemplo, ácido acético, ácido hidróxi-acético, ácido propanóico, ácido lático, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maleico, e ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-tolenossulfônico, ácido ciclâmico, ácido salicílico, ácido p-amino-salicílico, e ácido pamóico.

[0027] Os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) que contêm prótons ácidos podem ser convertidos em suas formas de sais de adição de metais ou aminas ou, não-tóxicos terapeuticamente ativos, pelo tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. Os sais farmaceuticamente aceitável, como aqui mencionado anteriormente ou posteriormente pretendem compreender também as formas de sais de adição de metais ou aminas ou, não-tóxicos terapeuticamente ativos, (formas de sais de adição de bases), os quais os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) são capazes de formar. As formas de sais de adição de bases, apropriados, compreendem, por exemplo, os sais de

amônio, os sais de metais alcalinos e alcalino-terrosos, por exemplo, os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio, e similares, com bases orgânicas, por exemplo, aminas alifáticas e aromáticas primárias, secundárias e terciárias, tais como metil-amina, etil-amina, propil-amina, isopropil-amina, os quatro isômeros de butil-amina, dimetil-amina, dietil-amina, dietanol-amina, dipropil-amina, diisopropil-amina, di-*n*-butil-amina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetil-amina, trietil-amina, tripropil-amina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, os sais de benzatina, *N*-metil-D-glicamina, 2-amino-2-(hidróxi-metil)-1,3-propanodiol, hidrabamina, e sais com aminoácidos tais como, por exemplo, arginina, lisina e similares.

[0028] Inversamente, as ditas formas de sais de adição de ácidos ou bases podem ser convertidos nas formas livres pelo tratamento com uma base ou ácido apropriado.

[0029] O termo "sal farmaceuticamente aceitável" compreende também os sais de amônio quaternário (aminas quaternárias), os quais os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) são capazes de formar pela reação entre um nitrogênio básico de composto da fórmula (Ia) ou (Ib) e um agente para quaternizar, tal como, por exemplo, um halogeneto de alquila (C_{1-6}), halogeneto de aril-alquila (C_{1-6}), halogeneto de alquil(C_{1-6})-carbonila, halogeneto de aril-carbonila, halogeneto de Het-alquila C_{1-6} ou halogeneto de Het-carbonila, opcionalmente substituído, como por exemplo, iodeto de metila ou iodeto de benzila. De preferência, Het representa um heterociclo monocíclico selecionado entre furanila ou tienila; ou um heterociclo bicíclico selecionado entre benzofuranila ou benzotienila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode ser opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, sendo cada substituinte selecionado independentemente no grupo de halogênio, alquila e arila. De preferência, o agente para quaternização é halogeneto de alquila C_{1-6} . Outros reagentes com bons grupos de

saída também podem ser usados, tais como triflúor-metanossulfonatos de alquilas de C₁₋₆, metanossulfonatos de alquilas de C₁₋₆, e p-toluenossulfonatos de alquilas de C₁₋₆. Uma amina quaternária tem um nitrogênio positivamente carregado. Os contraíons farmacologicamente aceitáveis incluem cloro, bromo, iodo, triflúor-acetato, acetato, triflato, sulfato, sulfonato. De preferência, o contra-íon é iodo. O contra-íon de escolha pode ser introduzido usando resinas de troca iônica.

[0030] O termo solvato compreende os hidratos e formas de adição de solventes as quais os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) são capazes de formar, bem como os seus sais. Os exemplos de tais formas são, por exemplo, hidratos, alcoolatos e similares.

[0031] Na estrutura deste pedido de patente, um composto de acordo com a invenção é inerentemente intencionado para compreender todas suas formas estereoquimicamente isoméricas. O termo "formas estereoquimicamente isoméricas", aqui utilizado anteriormente e posteriormente define todas as formas estereoisoméricas possíveis as quais os compostos da fórmula (Ia) e (Ib), e seus *N*-óxidos, sais farmacologicamente aceitáveis ou derivados fisiologicamente funcionais podem possuir. A menos que diferentemente mencionado ou indicado, a designação química de compostos denota a mistura de todas as formas estereoquimicamente isoméricas possíveis.

[0032] Particularmente, os centros estereogênicos podem ter a configuração R ou S; os substituintes em radicais cíclicos bivalentes (parcialmente) saturados podem ter a configuração *cis* ou *trans*. Os compostos que englobam ligações duplas podem ter estereoquímica E (*entgegen*) ou Z (*zusammen*) na dita ligação dupla. Os termos *cis*, *trans*, R, S, E e Z são bem conhecidos pelos versados nessas técnicas.

[0033] As formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos

da fórmula (Ia) e (Ib) são obviamente intencionadas para estarem englobadas dentro do âmbito desta invenção.

[0034] São de especial interesse aqueles compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) que são estereoquimicamente puros.

[0035] Seguindo as convenções de nomenclatura CAS, quando os centros estereogênicos de configuração absoluta conhecida estão presentes em uma molécula, um descritor *R* ou *S* é designado (baseado na regra de sequências Cahn-Ingold-Prelog para o centro quiral com numeração inferior, o centro de referência. A configuração do segundo centro estereogênico é indicada usando descritores relativos [*R**,*R**] ou [*R**,*S**], onde *R** é sempre especificado como o centro de referência e [*R**,*R**] indica os centros com a mesma quiralidade, e [*R**,*S**] indica centros de quiralidade dissimilar. Por exemplo, caso o centro quiral com numeração mais baixa na molécula tem uma configuração *S* o segundo centro é *R*, estereodescritor seria especificado como *S*-[*R**,*S**]. Caso " α " e " β " sejam utilizados: a posição do substituinte de prioridade mais alta no átomo de carbono assimétrico no sistema anelar que tem o número mais baixo do anel, está arbitrariamente sempre na posição " α " do plano médio determinado pelo sistema anelar. A posição do substituinte de prioridade mais alta no outro carbono assimétrico no sistema anelar em relação à posição do substituinte de prioridade mais alta no átomo de referência é denominada " α ", caso ele esteja no mesmo lado do plano médio determinado pelo sistema anelar, ou " β ", caso ele esteja no outro lado do plano médio determinado pelo sistema anelar.

[0036] Quando uma forma estereoisomérica específica está indicada, isto significa que a dita forma é substancialmente isenta, isto é, associada com menos do que 50%, de preferência menos do que 20%, mais preferivelmente menos do que 10%, ainda mais preferivelmente menos do que 5%, mais preferivelmente ainda menos

do que 2% e com a maior preferência, menos do que 1% do(s) outro(s) isômero(s). Assim sendo, quando um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) é, por exemplo, especificado como (R,S), isto significa que o composto é substancialmente isento do isômero (S,R).

[0037] Os compostos de qualquer uma das duas fórmulas (Ia) e (Ib) e alguns dos compostos intermediários têm invariavelmente pelo menos dois centros estereogênicos em sua estrutura, que podem levar a pelo menos 4 estruturas estereoquimicamente diferentes.

[0038] Os compostos de qualquer uma das duas fórmulas (Ia) e (Ib) podem ser sintetizados na forma de misturas, particularmente misturas racêmicas, de enantiômeros que podem ser separados uns dos outros seguindo procedimentos de resolução conhecidos. Os compostos racêmicos de qualquer uma das duas fórmulas (Ia) e (Ib) podem ser convertidos em formas de sais diastoméricos correspondentes pela reação com um ácido quiral apropriado. As ditas formas de sais diastoméricos são subsequentemente separadas, por exemplo, por cristalização seletiva ou fracionada e os enantiômeros são liberados delas por um álcali. Uma maneira alternativa para separar as formas enantioméricas dos compostos de qualquer uma das duas fórmulas (Ia) e (Ib) envolve cromatografia líquida usando uma fase estacionária quiral. As ditas formas estereoquimicamente isoméricas podem ser também derivadas a partir das formas estereoquimicamente isoméricas puras dos materiais de partida apropriados, desde que a reação ocorra de forma estereo específica. De preferência, caso um estereoisômero específico seja desejado, o dito composto deve ser sintetizado por métodos de preparação estereoespecíficos. Estes métodos devem empregar vantajosamente materiais de partida enantiomericamente puros.

[0039] As formas tautoméricas dos compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) devem incluir os compostos da formula (Ia) ou (Ib) em que por

exemplo, um grupo enol é convertido em um grupo ceto (tautomerémo ceto-enólico). As formas tautoméricas dos compostos da fórmula (Ia) e (Ib) ou dos intermediários da presente são intencionados para estarem englobados pelo âmbito desta invenção.

[0040] As formas de *N*-óxido dos presentes compostos compreendem os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) em que um ou vários nitrogênios terciários são oxidados para o assim denominado *N*-óxido.

[0041] Os compostos da fórmula (Ia) e (Ib) podem ser convertidos nas formas de *N*-óxidos correspondentes seguindo procedimentos conhecidos para converter um nitrogênio trivalente em sua forma de *N*-óxido. A dita reação de *N*-oxidação pode ser conduzida genericamente reagindo o material de partida da fórmula (Ia) ou (Ib) com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Os peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxidos de metais alcalinos ou alcalino-terrosos, por exemplo, peróxido de sódio, peróxido de potássio; os peróxidos orgânicos apropriados podem compreender peroxiácidos, tais como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxóico ou ácido benzenocarboperoxóico substituído com halo, por exemplo, ácido 3-cloro-benzenocarboperoxóico, ácidos peroxoalcanóicos, por exemplo, ácido peroxiacético, alquil-hidroperóxidos, por exemplo, hidroperóxido de *t*-butila. Os solventes apropriados são, por exemplo, água, álcoois inferiores, como por exemplo, etanol e similares, hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno, cetonas, por exemplo, 2-butanona, hidrocarbonetos halogenadas, por exemplo, dicloro-metano, e misturas de tais solventes.

[0042] Na estrutura deste pedido de patente, um composto de acordo com a invenção é inerentemente intencionado para compreender todas combinações isotópicas de seus elementos

químicos. Na estrutura deste pedido de patente, em elemento químico, particularmente quando mencionado em relação a um composto de acordo com a fórmula (Ia) ou (Ib), compreende todos isótopos e misturas isotópicas deste elemento, seja de ocorrência natural ou produzido sinteticamente, seja com abundância natural ou em uma forma isotopicamente enriquecida. Particularmente, quando hidrogênio é mencionado, deve-se entender que se refere a ^1H , ^2H , ^3H e misturas deles; quando carbono é mencionado, deve-se entender que se refere a ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C e misturas deles; quando nitrogênio é mencionado, deve-se entender que se refere a ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N e misturas deles; quando oxigênio é mencionado, deve-se entender que se refere a ^{14}O , ^{15}O , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O e misturas deles; e quando flúor é mencionado, deve-se entender que se refere a ^{18}F , ^{19}F e misturas deles.

[0043] Um composto de acordo com a invenção, portanto, compreende inerentemente um composto com um ou mais isótopos de um ou mais elementos, e misturas deles, incluindo um composto radioativo, também denominado composto radiomarcado em que um ou mais átomos não-radioativos foram substituídos por seus isótopos radioativos. O termo "composto radiomarcado" significa qualquer composto de acordo com a fórmula (Ia) ou (Ib), uma sua forma sal farmaceuticamente aceitável ou N-óxido ou um seu solvato, que contém pelo menos um átomo radioativo. Por exemplo, um composto pode ser marcado com pósitron ou com isótopos radioativos emissores de gama. Para técnicas de ligação de radioligantes (ensaio de receptor de membrana), o átomo ^3H ou o átomo ^{125}I é o átomo de escolha a ser substituído. Para reprodução de imagens, os isótopos radioativos emissores de pósitrons mais comumente usados (PET) são ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O e ^{13}N , sendo que todos eles são produzidos por aceleradores e têm meias-vidas de 20, 100, 2 e 10 minutos, respectivamente. Como as meias-vidas destes isótopos radioativos são curtas assim, é factível

usá-los apenas em instituições que têm um acelerador próprio para sua produção, limiteo assim seu uso. Os mais amplamente utilizados deles são ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl e ^{123}I . O manuseio destes isótopos radiativos, sua produção, isolamento e incorporação em uma molécula são conhecidos pelos versados nessas técnicas.

[0044] Particularmente, o átomo radioativo é selecionado no grupo de hidrogênio, carbono, nitrogênio, enxofre, oxigênio e halogênio. De preferência, o átomo radioativo é selecionado no grupo de hidrogênio, carbono e halogênio.

[0045] Particularmente, o isótipo radioativo é selecionado no grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br e ^{82}Br . De preferência, o isótopo radioativo é selecionado do grupo de ^3H , ^{11}C e ^{18}F .

[0046] Na estrutura deste pedido de patente, alquila é um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado que tem entre 1 e 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado que tem entre 3 e 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado que tem entre 3 e 6 átomos de carbono, anexado a um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado que tem entre 1 e 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído com ciano, hidróxi, alquilóxi C_{1-6} ou oxo. De preferência, a alquila é um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado que tem entre 1 e 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado que tem entre 3 e 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído com hidroxila ou alquilóxi C_{1-6} .

[0047] De preferência, a alquila é metila, etila ou ciclo-hexil-metila, mais preferivelmente, metila ou etila.

[0048] Uma modalidade interessante de alquila em todas definições aqui utilizadas anteriormente ou posteriormente é alquila C_1 .

6 que representa um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado que tem entre 1 e 6 átomos de carbono, tal como, por exemplo, metila, etila, propila, 2-metil-etila, pentila, hexila e similares. Um subgrupo preferido de alquila C_{1-6} é alquila (C_{1-4}) que representa um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado que tem entre 1 e 4 átomos de carbono, tal como, por exemplo, metila, etila, propila, 2-metil-etila e similares.

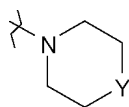
[0049] Na estrutura deste pedido de patente, alquenila C_{2-6} é um radical hidrocarboneto linear ou ramificado que tem entre 2 e 6 átomos de carbono, contendo uma ligação dupla, tal como etenila, propenila, butenila, pentenila, hexenila e similares; alquinila C_{2-6} é um radical hidrocarboneto linear ou ramificado que tem entre 2 e 6 átomos de carbono, contendo uma ligação tripla, tal como etinila, propinila, butinila, pentinila, hexinil e similares; ciclo-alquila C_{3-6} é um radical hidrocarboneto cíclico saturado que tem entre 3 e 6 átomos de carbono e é genérico para ciclo-propila, ciclo-butila, ciclo-pentila, ciclo-hexila.

[0050] Na estrutura deste pedido de patente, halo é um substituinte selecionado no grupo de flúor, cloro, bromo e iodo e halo-alquila é radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado que tem entre 1 e 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto saturado cíclico que tem entre 3 e 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto saturado cíclico que tem entre 3 e 6 átomos de carbono, anexado a um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado que tem entre 1 e 6 átomos de carbono; em que um ou mais átomos de carbono são substituídos com um ou mais átomos de halo. De preferência, halogênio é bromo, flúor ou cloro; particularmente, cloro ou bromo. De preferência, halo-alquila é poli(halo)-alquila C_{1-6} que é definido como alquila C_{1-6} mono ou poli(halo)-substituída, por exemplo, metila com um ou mais átomos de

flúor, por exemplo, difluoro-metila ou trifluoro-metila, 1,1-difluoro-etila e similares. No caso de mais do que um átomo de halogênio estar anexado a um grupo alquila ou alquila C₁₋₆ dentro da definição de halo-alquila ou poli(halo)-alquila C₁₋₆, eles podem ser iguais ou diferentes.

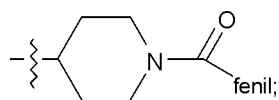
[0051] Uma primeira modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dele como aqui mencionado anteriormente como modalidade interessante, em que

R¹ é alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, -C=N-OR¹¹, amino, mono ou dialquil(C₁₋₆)-amino, amino-alquila C₁₋₆, mono ou dialquil(C₁₋₆)-amino-alquila C₁₋₆, alquil(C₁₋₆)-carbonil-amino-alquila C₁₋₆, amino-carbonila, mono ou dialquil(C₁₋₆)-amino-carbonila, aril-carbonila, R^{5a}R^{4a}-N-alquila C₁₋₆, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-; R² é hidrogênio, alquilóxi C₁₋₆, arila, arilóxi, hidróxi, mercapto, alquilóxi(C₁₋₆)-alquilóxi C₁₋₆, alquil(C₁₋₆)-tio, mono ou dialquil(C₁₋₆)-amino, pirrolidino ou um radical da fórmula



em que Y é CH₂, O, S, NH ou N-alquila C₁₋₆;

R³ é alquila C₁₋₆, aril-alquila C₁₋₆, aril-O-alquila C₁₋₆, aril-alquil(C₁₋₆)-O-alquila C₁₋₆, arila, Het, Het-alquila C₁₋₆, Het-O-alquila C₁₋₆, Het-alquil(C₁₋₆)-O-alquila C₁₋₆ ou



R⁴ e R⁵ são, cada um, independentemente, hidrogênio, alquila C₁₋₆ ou benzila; ou

R⁴ e R⁵ em conjunto e incluindo o N ao qual eles estão anexados podem formar um radical selecionado no grupo de pirrolidinila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piridinila, piperazinila, imidazolidinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, morfolinila e tiomorfolinila, sendo cada radical opcionalmente

substituído com alquila C₁₋₆, halogênio, halo-alquila C₁₋₆, hidroxila, alquilóxi C₁₋₆, amino, mono- ou dialquil(C₁₋₆)-amino, alquil(C₁₋₆)-tio, alquilóxi(C₁₋₆)-alquila C₁₋₆, alquil(C₁₋₆)-tioalquila C₁₋₆ e pirimidinila;

R^{4a} e R^{5a}, em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão anexados, formam um radical selecionado no grupo que consiste em pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-dihidroeoindol-1-ila, tiazolidin-3-ila, 1,2,3,6-tetra-hidropiridila, hexa-hidro-1*H*-azepinila, hexa-hidro-1*H*-1,4-diazepinila, hexa-hidro-1,4-oxazepinila, 1,2,3,4-tetra-hidroeoquinolin-2-ila, pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila e triazinila, sendo cada radical opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, sendo cada substituinte selecionado entre alquila C₁₋₆, poli(halo)-alquila C₁₋₆, halogênio, aril-alquila C₁₋₆, hidróxi, alquilóxi C₁₋₆, alquilóxi(C₁₋₆)-alquila C₁₋₆, amino, mono- ou dialquil(C₁₋₆)-amino, alquil(C₁₋₆)-tio, alquil(C₁₋₆)-tioalquila C₁₋₆, arila, piridila ou pirimidinila;

R⁶ é arila¹ ou Het;

R⁷ é hidrogênio, halo, alquila C₁₋₆, arila ou Het;

R⁸ é hidrogênio ou alquila C₁₋₆;

R⁹ é oxo; ou

R⁸ e R⁹ juntos formam o radical –CH=CH–N=;

R¹¹ é hidrogênio ou alquila C₁₋₆;

arila é um homociclo selecionado entre fenila, naftila, acenaftila ou tetra-hidronaftila, sendo cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, sendo cada substituinte selecionado independentemente entre hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquil(C₁₋₆)-amino, alquila C₁₋₆, halo-alquila, alquilóxi C₁₋₆, halo-alquilóxi C₁₋₆, carboxila, alquilóxi(C₁₋₆)-carbonila, amino-carbonila, morfolinila, ou mono- ou di(alquil(C₁₋₆))-amino-carbonila;

arila¹ é um homociclo selecionado entre fenila, naftila, acenaftila

ou tetra-hidronaftila, sendo cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, sendo cada substituinte selecionado independentemente entre hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou di(alquil(C₁₋₆))-amino, alquila C₁₋₆, poli(halo)-alquila C₁₋₆, alquilóxi C₁₋₆, halo-alquilóxi (C₁₋₆), carboxila, alquilóxi(C₁₋₆)-carbonila, amino-carbonila, morfolinila, Het ou mono- ou (dialquil(C₁₋₆)) -amino-carbonila; Het é um heterociclo monocíclico selecionado entre *N*-fenóxi-piperidinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila ou piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado entre quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; sendo cada heterociclo monocíclico e bicíclico opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, sendo cada substituinte selecionado independentemente entre halo, hidróxi, alquila (C₁₋₆), ou alquilóxi C₁₋₆.

[0052] Uma segunda modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dele, como aqui mencionado anteriormente como modalidade interessante, onde R¹ é alquenila C₂₋₆, alquinila (C₂₋₆, -C=N-OR¹¹, amino, mono ou di(alquil(C₁₋₆))-amino, amino-alquila (C₁₋₆), mono ou dialquil(C₁₋₆)-amino-alquila (C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)-carbonil-amino-alquila C₁₋₆, amino-carbonila, mono ou di(alquil(C₁₋₆))-amino-carbonila, R^{5a}R^{4a}N-alquila, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-; particularmente em que R¹ é alquenila C₂₋₆, alquinila (C₂₋₆, -C=N-OR¹¹, ^{5a}R^{4a}N-alquila, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-; ainda mais particularmente em que R¹ é alquenila C₂₋₆ ou -C=N-OR¹¹.

[0053] Uma terceira modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dele, como aqui mencionado anteriormente como modalidade interessante, onde p

é igual a 1.

[0054] Uma quarta modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dele, como mencionado anteriormente como modalidade interessante, em que R^2 é hidrogênio, alquilóxi ou alquiltio, particularmente hidrogênio, alquilóxi (C_{1-6}) ou alquil(C_{1-6})-tio. Mais particularmente, R^2 é alquilóxi (C_{1-6}), de preferência metilóxi.

[0055] Uma quinta modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dele, como aqui mencionado anteriormente como modalidade interessante, em que R^3 é alquila, aril-alquila, arila, ou Het; particularmente, alquila (C_{1-6}), aril-alquila (C_{1-6}), arila, ou Het; mais particularmente, alquila de fenila (C_{1-6}) opcionalmente substituída, naftila opcionalmente substituída, aril-alquila C_{1-6} , onde arila representa fenila opcionalmente substituída ou naftila opcionalmente substituída, ou Het; ainda mais particularmente, fenila opcionalmente substituída, naftila opcionalmente substituída, aril-alquila (C_{1-6}), em que arila representa fenila opcionalmente substituída ou naftila opcionalmente substituída; em que o substituinte opcional é, de preferência, halo, por exemplo, cloro. De preferência, R^3 é fenila; naftila; fenil-alquila (C_{1-6}) ou naftil-alquila (C_{1-6}).

[0056] Uma sexta modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dele, como aqui mencionado anteriormente como modalidade interessante, em que q é igual a 1, 2 ou 3. Mais preferivelmente, q é igual a 1 ou 3.

[0057] Uma sétima modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dele, como aqui mencionado anteriormente como modalidade interessante, em que R^4 e R^5 representam cada um independentemente hidrogênio ou alquila (C_{1-6}), particularmente alquila (C_{1-6}), mais particularmente,

metila ou etila. De preferência, R⁴ e R⁵ são metila.

[0058] Uma oitava modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dele, como aqui mencionado anteriormente como modalidade interessante, em que R⁴ e R⁵, em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão anexados formam um radical selecionado no grupo que consiste em piperidino, piperazino, morfolino, imidazolila, triazolila, sendo cada um dos ditos anéis opcionalmente substituído com alquila (C₁₋₆); mais particularmente, piperidino.

[0059] Uma nona modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dele, como aqui mencionado anteriormente como modalidade interessante, em que R⁶ é fenila opcionalmente substituída com halo, ciano ou alquilóxi (C₁₋₆); particularmente fenila opcionalmente substituída com halo.

Uma décima modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dele, como aqui mencionado anteriormente como modalidade interessante, em que R⁷ é hidrogênio.

[0060] Uma decimal primeira modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dele, como aqui mencionado anteriormente como modalidade interessante, em que o composto é um composto da fórmula (Ia).

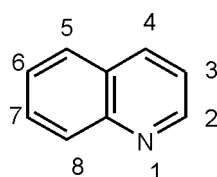
[0061] Uma décima segunda modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dele, como aqui mencionado anteriormente como modalidade interessante, em que o composto é um composto da fórmula (Ib) e em que R⁸ é hidrogênio e R⁹ é oxo.

[0062] Uma décima terceira modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dele, como aqui mencionado anteriormente como modalidade interessante, em que o composto é um composto da fórmula (Ib), particularmente em

que R^8 é alquila, mais preferivelmente alquila (C_{1-6}), por exemplo, metila.

[0063] Uma décima quarta modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dele, como aqui mencionado anteriormente como modalidade interessante, em que R^1 fica colocado na posição 6 do anel quinolina.

[0064] Na estrutura deste pedido de patente, o anel quinolina dos compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) é numerado da seguinte maneira:



[0065] Uma décima quarta modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dele, como aqui mencionado anteriormente como modalidade interessante, em que arila é naftila ou fenila, mais preferivelmente fenila, cada um opcionalmente substituído com um ou mais ou dois substituintes selecionados entre halo, por exemplo cloro; ciano; alquila, por exemplo, metila; ou alquilóxi, por exemplo, metilóxi.

[0066] Uma décima quinta modalidade interessante é o uso de um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dele, como aqui mencionado anteriormente como modalidade interessante, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana com uma bactéria gram-positiva e/ou gram-negativa, de preferência uma infecção bacteriana com uma bactéria gram-positiva.

[0067] Uma décima sexta modalidade interessante é o uso de um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dele, como aqui mencionado anteriormente como modalidade interessante, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana, em que o composto da fórmula (Ia) ou (Ib) tem uma $IC_{90} < 15 \mu L/mL$ contra pelo menos uma bactéria, particularmente uma

bactéria gram-positiva; de preferência uma $IC_{90} < 10 \mu\text{L/mL}$; mais preferivelmente uma $IC_{90} < 5 \mu\text{L/mL}$; sendo o valor de IC_{90} determinado como aqui descrito abaixo.

[0068] Uma décima sétima modalidade interessante a um composto da fórmula (Ia) ou qualquer subgrupo dele, como aqui mencionado anteriormente como modalidade interessante, em que um ou mais, de preferência todas, as seguintes definições se aplicam:

R^1 é alquenila (C_{2-6}), alquinila (C_{2-6}), $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^{11}$, amino, amino-alquila (C_{1-6}), mono ou dialquil(C_{1-6})-amino-alquila C_{1-6} , alquil(C_{1-6})-carbonil-amino-alquila (C_{1-6}), mono ou di(alquil(C_{1-6}))-amino-carbonila, aril-carbonila, $R^{5a}R^{4a}\text{N}$ -alquila, $R^{5a}R^{4a}\text{N}-$, $R^{5a}R^{4a}\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$;

R^2 é alquilóxi, particularmente alquilóxi C_{1-6} , de preferência metilóxi;

R^3 é aril-alquila ou arila; particularmente fenila, naftila ou fenil-alquila (C_{1-6}) opcionalmente substituída com halo;

R^4 e R^5 são alquila (C_{1-6}); particularmente metila; ou R^4 e R^5 , em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão anexados, formam piperidino;

R^6 é fenila opcionalmente substituída com halo;

R^7 é hidrogênio;

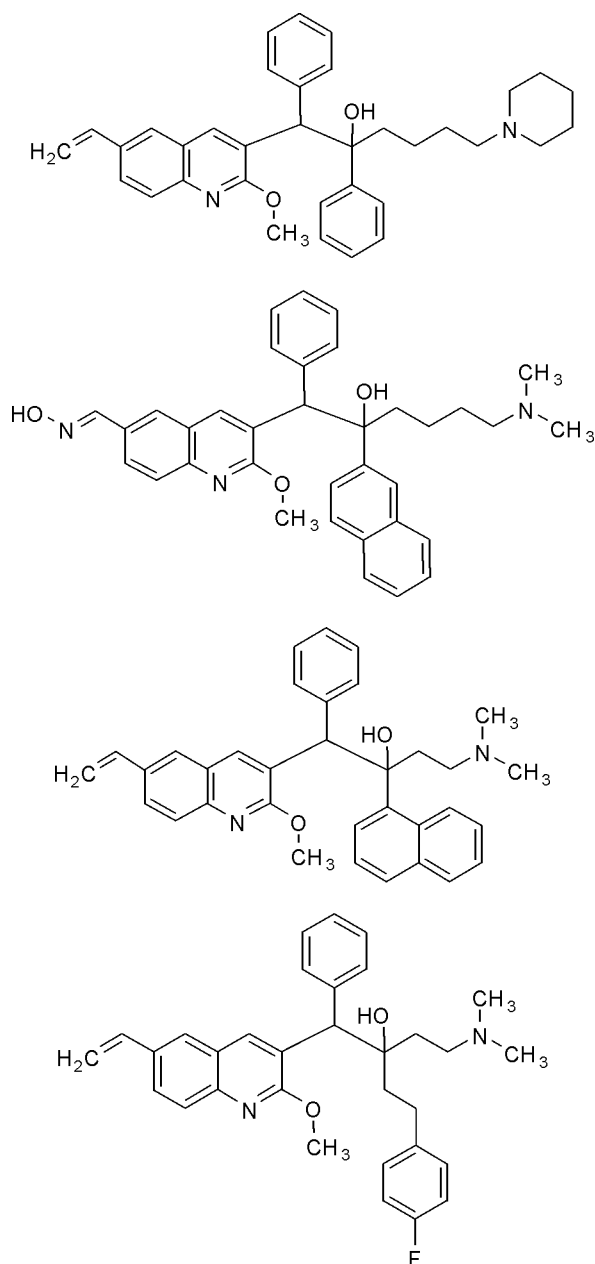
R^{11} é hidrogênio ou alquila C_{1-4} ; particularmente hidrogênio ou metila;

q é 1 ou 3;

p é 1.

[0069] De preferência, nos compostos da fórmula (Ia) e (Ib) ou qualquer subgrupo dele, como aqui mencionado anteriormente como modalidade interessante, o termo "alquila" representa alquila (C_{1-6}), mais preferivelmente alquila (C_{1-4}), e o termo halo-alquila representa poli(halo)-alquila (C_{1-6}).

[0070] Os compostos mais preferidos da fórmula (Ia) são compostos selecionados entre



incluindo qualquer sua forma estereoquimicamente isomérica, um seu sal farmaceuticamente aceitável, uma sua forma de N-óxido ou um seu solvato.

[0071] Particularmente, os compostos preferidos da fórmula (Ia) são os compostos 7, 33, 9 ou 34 (vide tabelas abaixo); um seu sal farmaceuticamente aceitável, uma sua forma de N-óxido ou um seu solvato.

[0072] De preferência, o composto da fórmula (Ia) ou (Ib) é uma mistura específica de enantiômeros (aqui doravante indicados como

um distereoisômero A ou B específico), e assim sendo, é substancialmente isento de outro(s) diastereoisômero(s)). Caso o composto da fórmula (Ia) ou (Ib) tenha dois centros quirais, isto significa que o composto é uma mistura, particularmente uma mistura racêmica dos enantiômeros (R,S) e (S,R) ou uma mistura, particularmente uma mistura racêmica, dos enantiômeros (R,R) e (S,S). Aqui doravante, as misturas, particularmente as misturas racêmicas, de 2 enantiômeros são indicadas como distereoisômero A ou B. Se a mistura racêmica é indicada como A ou B depende de se ela é primeiramente isolada no protocolo de síntese (isto é, A) ou segunda (isto é, B). Mais preferivelmente, o composto da fórmula (Ia) ou (Ib) é um enantiômero específico (substancialmente isento dos outros enantiômeros). Caso o composto da fórmula (Ia) ou (Ib) tenha dois centros quirais, isto significa que o composto é o enantiômero (R,S), (S,R), (R,R) ou (S,S). Aqui doravante, os ditos enantiômeros específicos são indicados como A1, A2, B1 ou B2. Se o enantiômero é indicado como A1, A2, B1 ou B2 depende se ele é isolado em primeiro lugar ou segundo lugar (1 ou 2) no protocolo de síntese e se ele é separado do diastereoisômero A (A1, A2) ou B (B1, B2).

FARMACOLOGIA

[0073] Os compostos de acordo com a invenção demonstraram ser surpreendentemente apropriados para o tratamento de uma infecção bacteriana, incluindo uma infecção microbacteriana, particularmente aquelas doenças causadas por micobactérias patogênicas tais como *Mycobacterium tuberculosis* (incluindo sua forma latente e resistente a fármacos), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium*, *M. leprae* e *M. marinum*. A presente invenção, assim, refere-se também a compostos da fórmula (Ia) ou (Ib), como aqui definidos acima, os seus sais farmaceuticamente aceitável ou suas formas de N-óxidos ou seus solvatos, para uso como um medicamento,

particularmente para uso como um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana, incluindo uma infecção microbacteriana.

[0074] Além disso, a presente invenção refere-se também ao uso de um composto da fórmula (Ia) ou (Ib), os seus sais farmaceuticamente aceitável ou suas formas de N-óxidos ou seus solvatos, bem como qualquer uma das suas composições farmacêuticas, como aqui descrito abaixo, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana, incluindo uma infecção microbacteriana.

[0075] Consequentemente, em outro aspecto, a invenção fornece um método para tratar um paciente que sofre de, ou está em risco de, uma infecção bacteriana, incluindo uma infecção microbacteriana, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto ou composição farmacêutica de acordo com a invenção.

[0076] Além da sua atividade contra micobactérias, os compostos de acordo com a invenção são ativos também contra outras bactérias. Em geral, os patógenos bacterianos podem ser classificados como patógenos gram-positivos ou gram-negativos. Os compostos antibióticos com atividade contra alguns patógenos gram-positivos e também gram-negativos são tidos genericamente como tendo amplo espectro de atividade. Os compostos da presente invenção são tidos como ativos contra patógenos bacterianos gram-positivos e/ou gram-negativos, particularmente contra patógenos bacterianos gram-positivos. Particularmente, os presentes compostos são ativos contra pelo menos uma bateria gram-positiva, de preferência várias bactérias gram-positivas, mais preferivelmente contra uma ou mais bactérias gram-positivas e/ou uma ou mais bactérias gram-negativas.

[0077] Os presentes compostos têm atividade bactericida ou bacteriostática.

[0078] Os exemplos de bactérias gram-positivas e gram-negativa aeróbicas e anaeróbicas incluem estafilococos, por exemplo, *S. aureus*; enterococos, por exemplo, *E. faecalis*; estreptococos, por exemplo *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; bacilos, por exemplo, *Bacillus subtilis*; listerias, por exemplo, *Listeria monocytogenes*; hemófilos, por exemplo, *H. influenza*; moraxela, por exemplo *M. catarrhalis*; pseudomonas, por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa*; e escheriquia, por exemplo, *E. coli*.

[0079] Os patógenos gram-positivos, por exemplo, estafilococos, enterococos, e estreptococos são particularmente importantes por causa do desenvolvimento de cepas resistentes que são difíceis de tratar e difíceis de erradicar de, por exemplo, um ambiente hospitalar uma vez estabelecidos. Os exemplos de tais cepas são *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), estafilococos coagulase negativos resistentes à meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina e *Enterococcus faecium* multirresistente.

[0080] Os compostos da presente invenção apresentam também atividade contra cepas bacterianas resistentes.

[0081] Os compostos da presente invenção são especialmente ativos contra *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, incluindo *Staphylococcus aureus* resistente, tal como, por exemplo, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). Os compostos da presente invenção são particularmente ativos contra *Streptococcus pneumoniae*.

[0082] Portanto, a presente invenção refere-se também ao uso de um composto da fórmula (Ia) ou (Ib), os seus sais farmacologicamente aceitáveis ou as suas formas de N-óxidos, bem como qualquer uma das suas composições farmacêuticas, como aqui descrito posteriormente, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma

infecção bacteriana, incluindo uma infecção causada por estafilococos e/ou estreptococos.

[0083] Consequentemente, em outro aspecto, a invenção fornece um método para tratar um paciente que sofre ou está em risco de contrair uma infecção bacteriana, incluindo uma infecção causada por estafilococos e/ou estreptococos, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto ou composição farmacêutica de acordo com a invenção.

[0084] Sem se ater a qualquer teoria, acredita-se que a atividade dos presentes compostos reside na inibição da F1F0 ATP sintase, particularmente a inibição do complexo F0 da F1F0 ATP sintase, mais particularmente a inibição da subunidade c do complexo F0 da F1F0 ATP sintase, levando à extinção das bactérias por depleção dos níveis celulares de ATP das bactérias. Portanto, particularmente, os compostos da presente invenção são ativos contra as bactérias cuja viabilidade depende do funcionamento apropriado da F1F0 ATP sintase.

[0085] As infecções bacterianas que podem ser tratadas pelos presentes compostos incluem, por exemplo, infecções do sistema nervoso central, infecções no ouvido externo, infecções do ouvido médio, tal como otite aguda, infecções dos seios cranianos, infecções oculares, infecções da cavidade oral, tais como infecções dos dentes, gengivas e mucosa, infecções do trato respiratório superior, infecções do trato respiratório inferior, infecções urogenitais, infecções gastrointestinais, infecções ginecológicas, septicemia, infecções dos ossos e articulações, infecções da pele e estrutura da pele, endocardite bacteriana, queimaduras, profilaxia antibacteriana de cirurgia, e profilaxia antibacteriana em pacientes imunossuprimidos, tais como pacientes que recebem quimioterapia de câncer, ou pacientes de transplantes de órgãos.

[0086] Sempre que aqui utilizado anteriormente ou posteriormente, que os compostos podem tratar uma infecção bacteriana, isto significa que os compostos podem tratar uma infecção com uma ou mais cepas bacterianas.

[0087] A invenção refere-se também a uma composição que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a invenção. Os compostos de acordo com a invenção podem ser formulados em várias formas farmacêuticas para propósitos de administração. Na qualidade de composições apropriadas podem ser citadas todas composições usualmente empregadas para administrar fármacos por via sistêmica. Para preparar as composições farmacêuticas, desta invenção, uma quantidade eficaz do composto específico, opcionalmente na forma de sal de adição, como o ingrediente ativo, é combinada em mistura íntima com um carrador farmaceuticamente aceitável, veículo este que pode assumir uma ampla série de formas, dependendo da forma de preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas são desejáveis na forma de dosagem unitária apropriada, particularmente para administração oral ou por injeção parenteral. Por exemplo, ao preparar as composições na forma de dosagem oral, qualquer um dos meios farmacêuticos usuais pode ser empregado, tal como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois em similares no caso de preparações líquidas orais tais como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou veículos sólidos tais como amidos, açúcares, caulim, diluentes, lubrificantes, aglutinantes, agentes disintegradores e similares no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Por causa da sua facilidade de administração, os comprimidos e cápsulas representam as formas de dosagem unitárias orais mais vantajosas, em cujo caso são empregados obviamente

veículos farmacêuticos sólidos. Para composições parenterais, o veículo deve compreender usualmente água esterilizada, pelo menos em gree parte, embora outros ingredientes, por exemplo, para auxiliar a solubilidade, possam ser icluídos. Podem ser preparadas soluções injetáveis, por exemplo, nas quais o veículo compreende solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e solução de glicose. Podem ser preparadas também suspensões injetáveis nas quais veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão, e similares podem ser empregados. Estão também incluídas preparações na forma sólida que são intencionadas para serem convertidas, momentos antes do uso, em preparações na forma líquida.

[0088] Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica deve compreender, de preferência, entre 0,05 e 99% em peso, mais preferivelmente entre 0,1 e 70% em peso, ainda mais preferivelmente entre 0,1 e 50% em peso do(s) ingrediente(s) ativo(s), e entre 1 e 99,95% em peso, mais preferivelmente entre 30 e 99,9% em peso, ainda mais preferivelmente entre 50 e 99,9% em peso de um veículo farmaceuticamente aceitável, sendo todas as porcentagens baseadas no peso total da composição.

[0089] A composição farmacêutica pode conter adicionalmente vários outros ingredientes conhecidos na técnica, por exemplo, um lubrificante, agente estabilizador, tampão, agente emulsificante, agente regulador da vécosidade, surfactante, conservante, sabor ou colorante.

[0090] É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas suramencionadas na forma de dosage unitária para facilidade de administração e iniformidade da dosagem. O termo "forma de dosagem unitária", como aqui utilizado, refere-se a unidades fisicamente distintas apropriadas como dosagens unitárias, sendo que cada unidade contém uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo, calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em

associação com o veículo farmacêutico requerido. Os exemplos de tais formas de dosagem unitárias são comprimidos (incluindo comprimidos sulcados ou comprimidos revestidos), cápsulas, pílulas, saquinhos de pó, hóstias, supositórios, soluções ou suspensões injetáveis, e similares, e múltiplos segregados delas.

[0091] A dosagem diária do composto de acordo com a invenção deve, evidentemente, variar com o composto empregado, o modo de administração, o tratamento desejado e a doença microbacteriana indicada. Entretanto, genericamente, resultados satisfatórios serão obtidos quando o composto de acordo com a invenção é administrado em uma dosagem diária que não excede 1 grama, por exemplo, na faixa entre 10 e 50 mg/kg de peso corporal.

[0092] Dado o fato de que os compostos da fórmula (Ia) ou fórmula (Ib) são ativos contra infecções bacterianas, os presentes compostos podem ser combinados com outros agentes antibacterianos para combater eficazmente as infecções bacterianas.

[0093] Portanto, a presente invenção refere-se também a uma combinação de (a) um composto de acordo com a invenção, e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos.

[0094] A presente invenção refere-se também a uma combinação de (a) um composto de acordo com a invenção, e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos, para uso como um medicamento.

[0095] A presente invenção refere-se também ao uso de uma combinação ou composição farmacêutica, como definido diretamente acima, para o tratamento de uma infecção bacteriana.

[0096] Uma composição farmacêutica que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de (a) um composto de acordo com a invenção, e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos, também estão compreendida pela presente invenção.

[0097] A razão de peso de (a) o composto de acordo com a invenção e (b) o(s) outro(s) agente(s) antibacterianos(s), quando dados como uma combinação, pode ser determinada pelos versados na técnica. A dita razão e a dosagem e frequência exatas de administração depende do composto específico de acordo com a invenção e do(s) outro(s) agente(s) antibacteriano(s) usados, da condição específica que está sendo tratada, da idade, peso, gênero, dieta, tempo de administração, e condição física geral do paciente específico, o modo de administração, bem como outra medicação que o indivíduo possa estar tomando, como é bem conhecido pelos versados na técnica. Além disso, é evidente que a quantidade diária eficaz pode ser baixada ou aumentada dependendo da resposta do indivíduo tratado e/ou dependendo da avaliação do médico que prescreve os compostos da presente invenção. Uma razão de peso específica para o presente composto da fórmula (Ia) ou (Ib) e outro agente antibacteriano pode ficar na faixa entre 1/10 e 10/1, mais particularmente entre 1/5 e 5/1, ainda mais particularmente entre 1/3 e 3/1.

[0098] Os compostos de acordo com a invenção e o um ou mais outros agentes antibacterianos podem ser combinados em uma única preparação ou eles podem ser formulados em preparações separadas, de tal modo que eles possam ser administrados simultaneamente, separadamente ou sequencialmente. Assim sendo, a presente invenção refere-se também a um produto que contém (a) um composto de acordo com a invenção, e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial no tratamento de uma infecção bacteriana.

[0099] Os outros agentes antibacterianos que podem ser combinados com os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) são, por exemplo, agentes antibacterianos conhecidos na técnica. Os outros

agentes antibacterianos compreendem antibióticos do grupo de β -lactama, tais como penicilinas naturais, penicilinas semissintéticas, cefalosporinas naturais, cefalosporinas semisintéticas, cefamicinas, 1-oxacefemas, ácidos clavulânicos, penemas, carbapenemas, nocardinas, monobactamsa; tetraciclina, anidrotetraciclina, antraciclina; aminoglicosídeos; nucleosídeos tais como *N*-nucleosídeos, *C*-nucleosídeos, nucleosídeos carbocíclicos, blasticidina S; macrolídeos tais como macrolídeos com anéis de 12 membros, macrolídeos com anéis de 14 membros, macrolídeos com anéis de 16 membros; ansamicinas; peptídeos tais como bleomicinas, gramicidinas, polimixinas, bacitracinas, antibióticos peptídicos com anéis greees, contendo ligações lactona, actinomicinas, amfomicina, capreomicina, distamicina, enduracidinas, micamicina, neocarzinostatina, estendomicina, viomicina, virginiamicina; cicloheximida; ciclosserina; variotina; sarcomicina A; novobiocina; griseofulvina; cloranfenicol; mitomicinas; fumagilina; monensinas; pirrolnitrina; fosfomicina; ácido fusídico; D-(*p*-hidróxi-fenil)-glicina; D-fenil-glicina; enediinas.

[00100] Os antibióticos específicoa que podem ser combinados com os presentes compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) são, por exemplo, benzilpenicilina (potássio, procaína, benzatina), fenóxi-metil-penicilina (potássio), feneticilina potássica, propicilina, carbenicilina (dissódica, fenil-sódica, indanil-sódica), sulbenicilina, ticarcilina dissódica, metilicina sódica, oxacilina sódica, cloxacilina sódica, dicloxacilina, flucloxacilina, ampicilina, mezlocilina, piperacilina sódica, amoxicilina, ciclacilina, hectacilina, sulbactam sódico, cloridrato de talampicilina, cloridrato de bacampicilina, pivmecilinam, cefalexina, cefaclor, cefaloglicina, cefadroxil, cefradina, cefroxadina, cefpapiirina sódica, cefalotina sódica, cefacetrila sódica, cefsulodina sódica, cefaloridina, cefatrizina, cefoperazona sódica, cefameol, cloridrato de vefotiam,

cefazolina sódica, ceftizoxima sódica, cefotaxima sódica, cloridrato de cefmenoxima, cefuroxima, ceftriaxona sódica, ceftazidima, cefoxitina, cefmetazol, cefotetan, latamoxef, ácido clavulânico, imipenem, aztreonam, tetraciclina, cloridrato de clortetraciclina, desmetilclortetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, rolitetraciclina, minociclina, cloridrato de daunorrubicina, doxorubicina, aclarubicina, sulfato de canamicina, becanamicina, tobramicina, sulfato de gentamicina, dibecacina, amicacina, micronomicina, ribostamicina, sulfato de neomicina, sulfato de paromomicina, sulfato de estreptomicina, di-hidroestreptomicina, destomicina A, higromicina B, apramicina, sisomicina, sulfato de netilmicina, cloridrato de espectinomicina, sulfato de astromicina, validamicina, casugamicina, polioxina, blasticidina S, eritromicina, estolato de eritromicina, fosfato de oleomicina, tracetioleomicina, quitasamicina, josamicina, espiamicina, tilosina, ivermectina, midecamicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, gramicidina S, polimixina B, bacitracina, sulfato de colistina, colistinmetanossulfonato de sódio, 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, ciclosserina, pecilocina, griseofulvina, cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, mitomicina C, pirrolnitrina, fosfomicina, ácido fusídico, bicozamicina, tiamulina, sicanina.

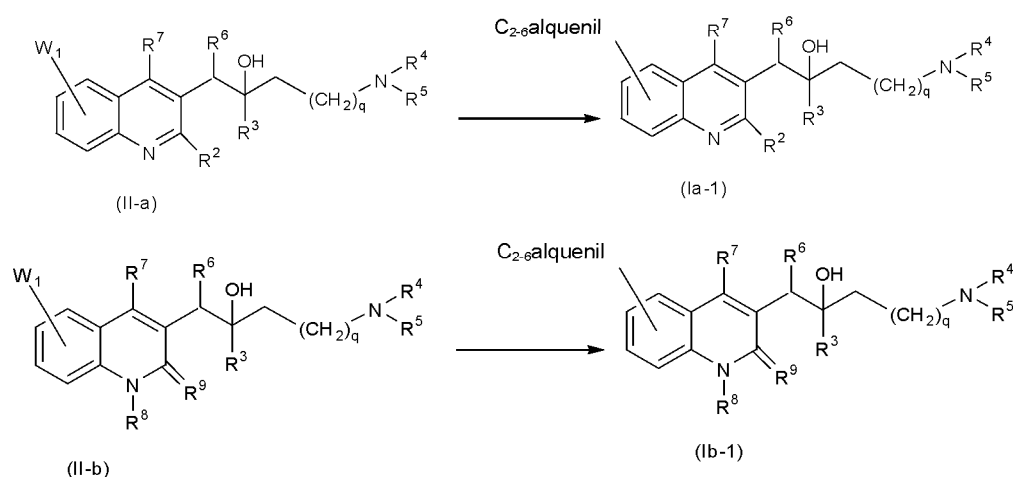
[00101] Outros agentes micobacterianos que podem ser combinados com os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) são, por exemplo, rifampicina (=rifampina); isoniazida; pirazinamida; amicacina; etionamida; etambutol; estreptomicina; ácido para-aminossalicílico; ciclosserina; capreomicina; canamicina; tioacetazona; PA-824;

quinolonas/fluoroquinolonas tais como, por exemplo, moxifloxacina, gatifloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, esparfloxacina; macrolídeos tais como, por exemplo, claritromicina, clofazimina, amoxicilina com ácido clavulânico; rifamicinas; rifabutina; rifapentina; os compostos decritos no documento nº WO 2004/011436.

PREPARAÇÃO GENÉRICA

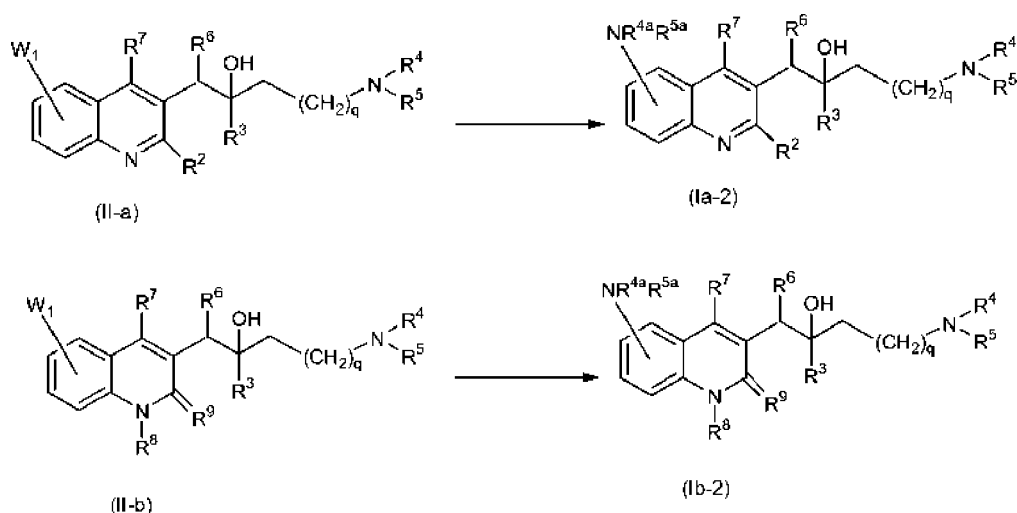
[00102] Os compostos de acordo com a invenção podem ser preparados genericamente por uma sucessão de etapas, sendo cada uma delas conhecida pelos versados nas técnicas.

[00103] Os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib), em que R¹ representa alquenila (C₂₋₆), sendo os ditos compostos representados pela fórmula (Ia-1) ou (Ib-1), podem ser preparados reagindo um intermediário da fórmula (II-a) ou (II-b), em W₁ representa um grupo de saída apropriado, tal como, por exemplo, halo, por exemplo, bromo e similares, com tributil-(alquenil(C₂₋₆))-estanho, tal como, por exemplo, tributil-(vinil)-estanho, na presença de um catalisador apropriado, tal como, por exemplo, Pd(PPh₃)₄, na presença de um solvente apropriado, tal como, por exemplo, *N,N*-dimetil-formamida. Esta reação é realizada, de preferência, em temperatura elevada.

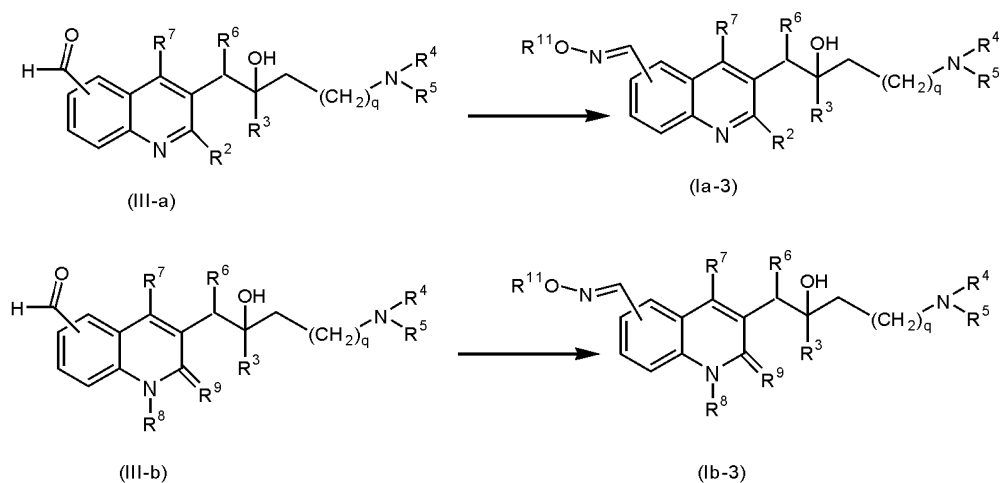


[00104] Os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib), em que R¹ representa R^{5a}R^{4a}N-, sendo os ditos compostos representados pela fórmula (Ia-2) ou (Ib-2), podem ser preparados a partir de um intermediário da

fórmula (II-a) ou (II-b) pela reação com $R^{5a}R^{4a}NH$ na presença de um catalisador apropriado, tal como, por exemplo, tris-(dibenzilidenoacetona)-paládio, um ligante apropriado, tal como, por exemplo, 2-(di-*t*-butil-fosfino)-bifenila, uma base apropriada, tal como, por exemplo, *t*-butóxido de sódio, e um solvente apropriado, tal como, por exemplo, tolueno.

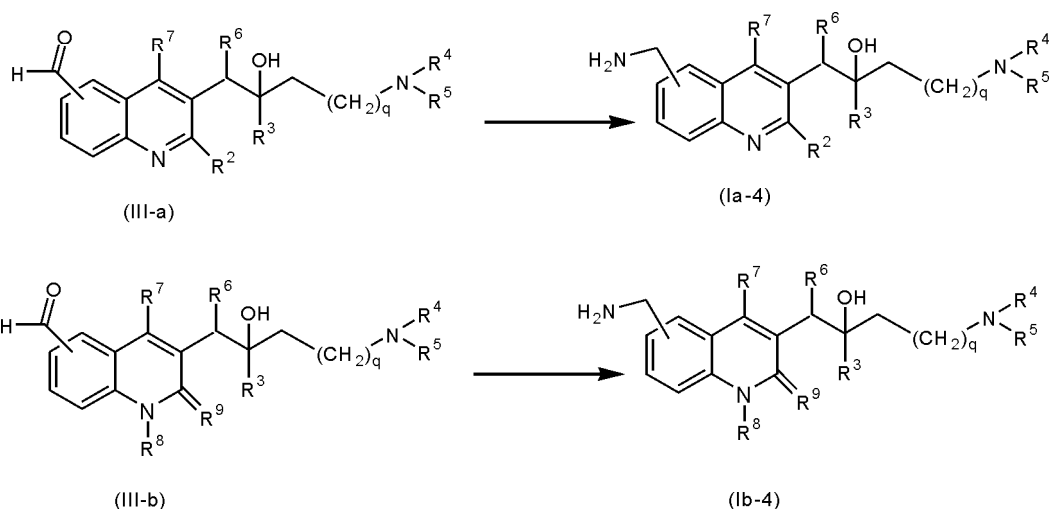


[00105] Os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib), onde R^1 representa -C=N-OR¹¹, sendo os ditos compostos representados pela fórmula (Ia-3) ou (Ib-3), podem ser preparados a partir de um intermediário da fórmula (III-a) ou (III-b) pela reação com cloridrato de hidroxilamina ou cloridrato de alcóxil(C₁₋₆)-amina, na presença de um solvente apropriado, tal como, por exemplo, piridina.

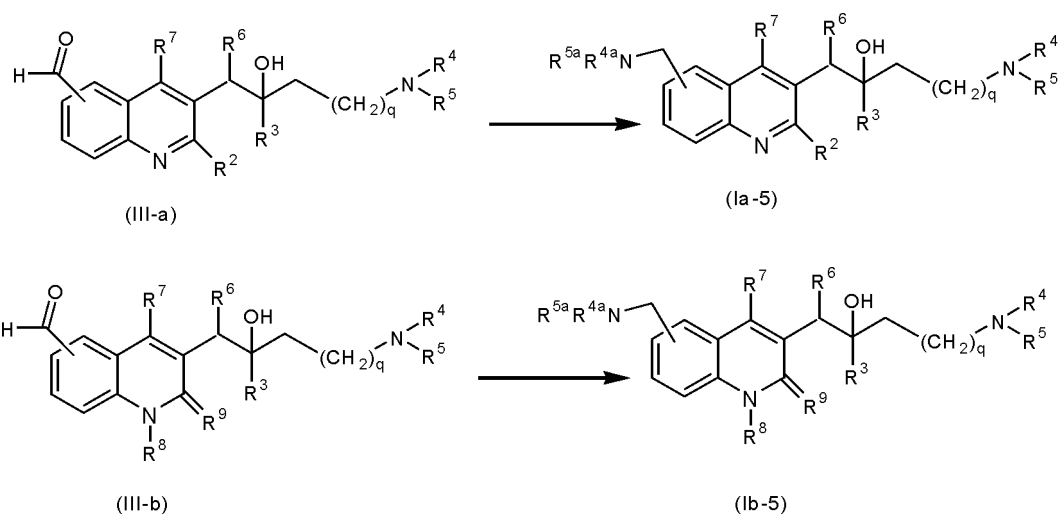


[00106] Os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib), em que R^1 representa

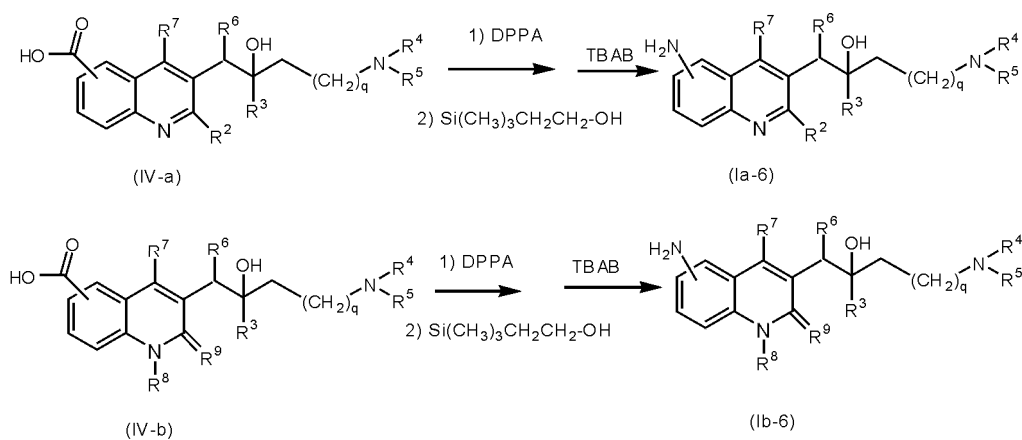
-CH₂-NH₂, sendo os ditos compostos representados pela fórmula (Ia-4) ou (Ib-4), podem ser preparados a partir de um intermediário da fórmula (III-a) ou (III-b) por redução na presença de H₂, um catalisador apropriado, tal como, exemplo paládio sobre carvão, e um solvente apropriado, tal como, por exemplo, NH₃/álcool, por exemplo, NH₃/metanol.



[00107] Os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib), em que R¹ representa R^{5a}R^{4a}N-CH₂-, sendo os ditos compostos representados pela fórmula (Ia-5) ou (Ib-5), podem ser preparados reagindo um intermediário da fórmula (III-a) ou (III-b) com um reagente apropriado da fórmula R^{5a}R^{4a}N-H na presença de um agente redutor apropriado, tal como, por exemplo, BH₃CN, um solvente apropriado, tal como, por exemplo, acetonitrila e tetra-hidrofurano, e um ácido apropriado, tal como, por exemplo, ácido acético.

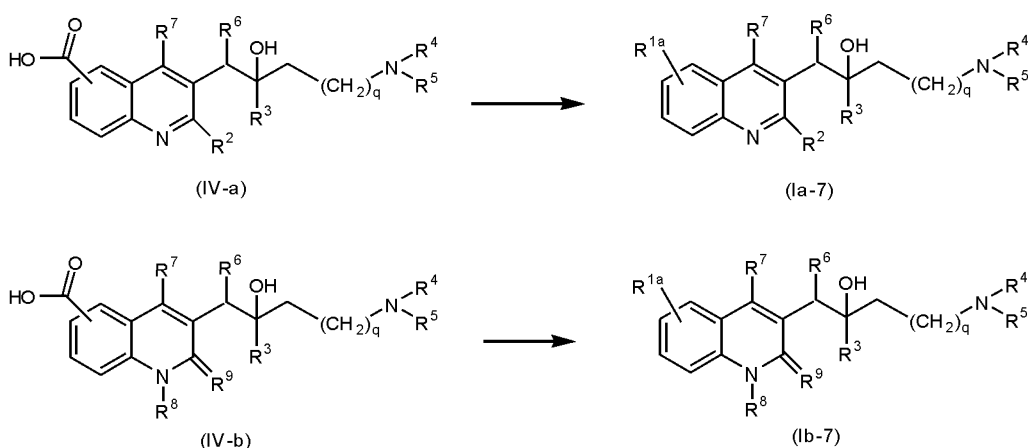


[00108] Os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib), em que R¹ representa amino, sendo os ditos compostos representados pela fórmula (Ia-6) ou (Ib-6), podem ser preparados reagindo um intermediário da fórmula (IV-a) ou (IV-b) com uma azida apropriada, tal como, por exemplo, difenilfosforilazida (DPPA), e uma base apropriada, tal como, por exemplo, trietil-amina, em um solvente apropriado, tal como, por exemplo, tolueno. O produto obtido sofre uma reação de Curtius modificada, e adicioneo trimetil-silil-etanol forma-se um intermediário carbamato. Em uma próxima etapa, este intermediário é reagido com brometo de tetrabutil-amônio (TBAB) em um solvente apropriado, tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano, para obter o derivado amino.

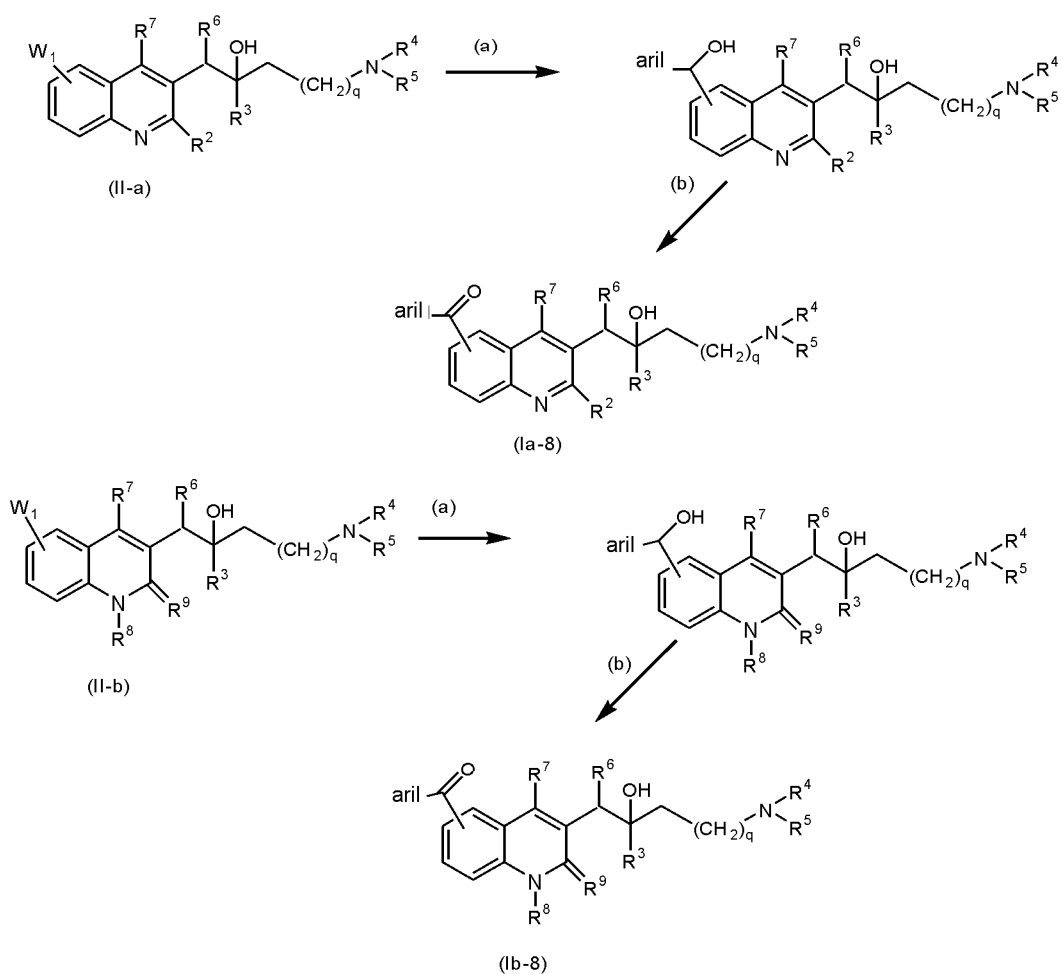


[00109] Os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib), em que R¹ representa amino-carbonila, mono ou dia(alquil)-amino-carbonila ou R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-, sendo o dito R¹ representado por R^{1a} e sendo os ditos

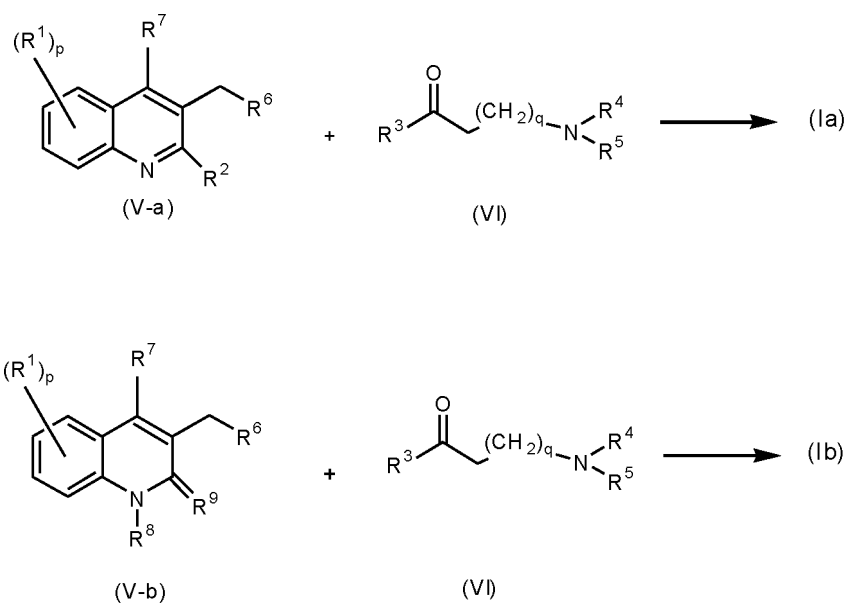
compostos representados pela fórmula (Ia-7) ou (Ib-7), podem ser preparados reagindo um intermediário da fórmula (IV-a) ou (IV-b) com uma amina apropriada, um reagente de acoplamento apropriado, tal como, por exemplo, hidróxibenzotriazol, um reagente ativador apropriado, tal como, uma carbodi-imida apropriada, tal como, por exemplo, 1,1'-carbonildi-imidazol ou *N,N'*-díciclo-hexil-carbodi-imida ou 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodi-imida, uma base apropriada, tal como, por exemplo, trietil-amina, e um solvente apropriado, tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano e cloreto de metileno.



[00110] Os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib), em que R¹ representa aril-carbonila, sendo os ditos compostos representados pela fórmula (Ia-8) ou (Ib-8), podem ser preparados reagindo em uma primeira etapa (a) um intermediário da fórmula (II-a) ou (II-b) com um aril-aldeído apropriado, na presença de *n*BuLi e um solvente apropriado, tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano. Esta reação é realizada, de preferência, em baixa temperatura, tal como, por exemplo, -70°C. Em uma próxima etapa (b), o produto obtido na etapa (a) é oxidado com um oxidante apropriado, tal como, por exemplo, óxido de manganês, na presença de um solvente apropriado, tal como, por exemplo, cloreto de metileno.

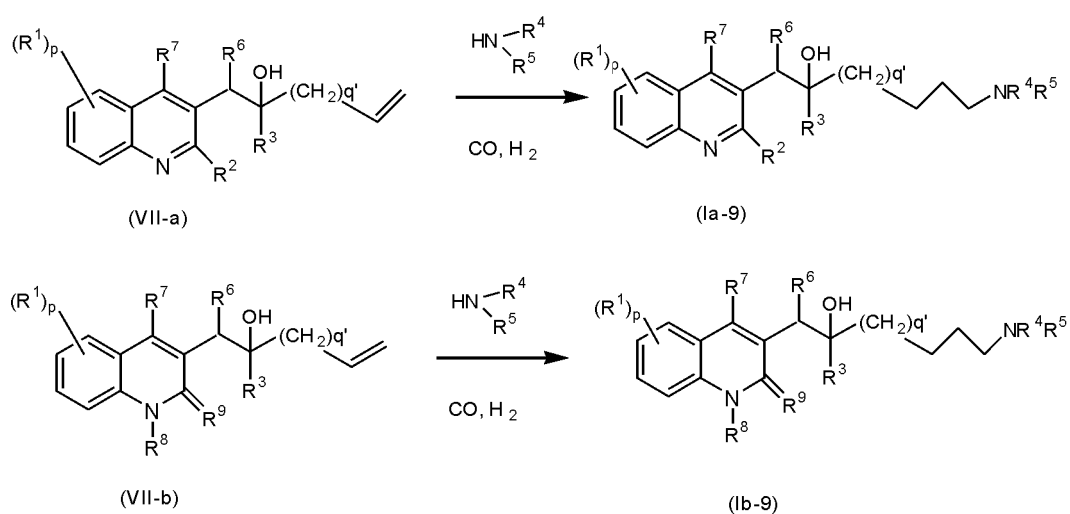


[00111] Os compostos da fórmula (I-a) ou (Ib) também podem ser preparados reagindo um intermediário da fórmula (V-a) ou (V-b) com um intermediário da fórmula (VI), de acordo com o seguinte esquema de reações:



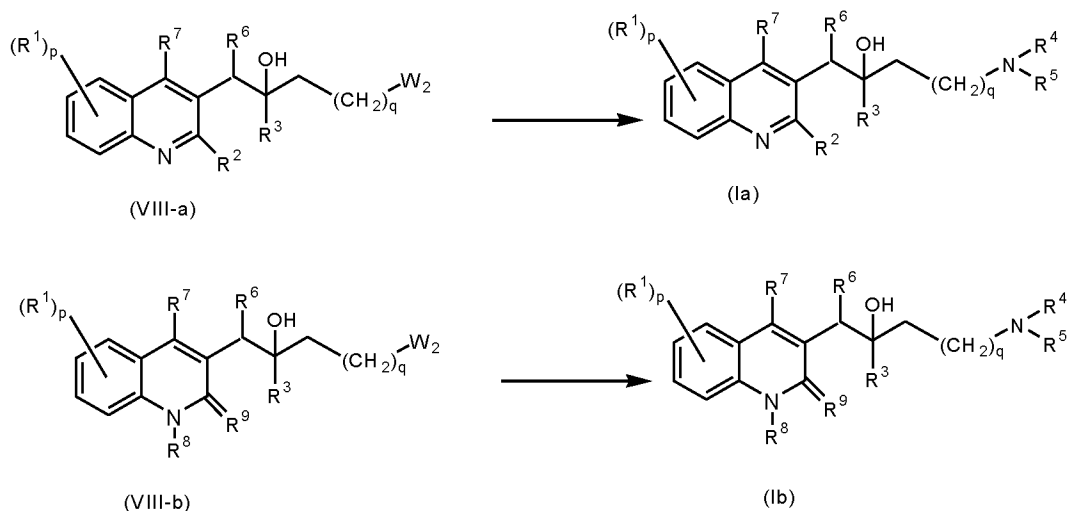
usando $n\text{BuLi}$ em uma mistura de uma base apropriada, tal como, por exemplo, di-hisopropil-amina, e um solvente apropriado, tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano, onde todas variáveis são definidas como na fórmula (Ia) ou (Ib). A agitação pode intensificar a velocidade da reação. A reação pode ser conduzida convenientemente em uma temperatura na faixa entre -20 e -70°C .

[00112] Os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib), em que q é igual a 2, 3 ou 4, sendo os ditos compostos representados pela fórmula (Ia-9) ou (Ib-9), também podem ser preparados reagindo um intermediário da fórmula (VII-a) ou (VII-b), em que q' é 0, 1 ou 2, com uma amina primária ou secundária HNR^4R^5 na presença de um catalisador apropriado, tal como, por exemplo, $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$, opcionalmente na presença de um segundo catalisador (para a redução), tal como, por exemplo, $\text{Ir}(\text{cod})_2\text{BF}_4$, na presença de um ligante apropriado, tal como, por exemplo, Xantphos, em um solvente apropriado, tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano e um álcool, por exemplo, metanol, na presença de CO e H_2 (sob pressão) em temperatura elevada. Esta reação é feita, de preferência, para intermediários da fórmula (VII) em que q' é 1.



[00113] Os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) também podem ser preparados reagindo um intermediário da fórmula (VIII-a) ou (VIII-b), em que W_2 representa um grupo de saída apropriado, tal como, por

exemplo halogênio, como por exemplo, cloro ou bromo, com uma amina primária ou secundária apropriada HNR^4R^5 opcionalmente na presença de um solvente apropriado, tal como, por exemplo, acetonitrila.



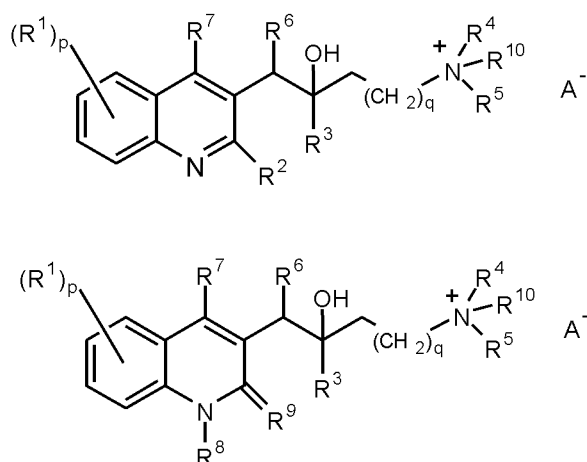
[00114] Considera-se que está dentro do conhecimento do versado na técnica explorar as temperaturas, diluições, e tempos de reação apropriados, para otimizar as reações acima, a fim de obter um composto desejado.

[00115] Os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) podem ser ainda preparados convertendo os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) uns nos outros de acordo com reações de transformação de grupos conhecidas nessa técnica.

[00116] Os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) podem ser convertidos nas formas de N-óxidos correspondentes seguindo procedimentos conhecidos nessas técnicas para converter um nitrogênio trivalente em sua forma de N-óxido. Dita reação de N-oxidação pode ser conduzida genericamente reagindo o material de partida da fórmula (Ia) ou (Ib) com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Os peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxidos de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, por exemplo, peróxido de sódio, peróxido de potássio; os peróxidos orgânicos apropriados podem compreender

peroxiácidos, tais como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxóico ou ácido benzenocarboperoxóico substituído com halogênio, por exemplo, ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, ácidos peroxoalcanóicos, por exemplo, ácido peroxiacético, alquil-hidroperóxidos, por exemplo, hidroperóxido de terc-butila. Os solventes apropriados são, por exemplo, água, álcoois inferiores, por exemplo, etanol e similares, hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno, cetonas, por exemplo, 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, dicloro-metano, e misturas de tais solventes.

[00117] Os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) podem ser também convertidos em uma amina quaternária pela reação com um agente quaternizador apropriado, tal como, por exemplo, um alquil(C₁₋₆)-aldeído, halogeneto de aril-alquila C₁₋₆, halogeneto de alquil(C₁₋₆)-carbonila, halogeneto de aril-carbonila, halogeneto de Het¹-alquila C₁₋₆ ou halogeneto de Het¹-carbonila, por exemplo, iodeto de metila ou iodeto de benzila, opcionalmente substituído, na presença de um solvente apropriado, tal como, por exemplo, acetona, em que Het¹ representa furanila ou tienila; ou um heterociclo bicíclico selecionado entre benzofuranila ou benzotienila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode ser opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, sendo cada substituinte selecionado independentemente no grupo de halo, alquila C₁₋₆ e arila. As ditas aminas quaternárias são representadas pela fórmula abaixo, em que R¹⁰ representa alquila (C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)-carbonila, aril-alquila (C₁₋₆), aril-carbonila, Het¹-alquila (C₁₋₆) ou Het¹-carbonila, e onde A⁻ representa um contra-íon farmaceuticamente aceitável, tal como, por exemplo, iodeto.



[00118] Os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib), em que R^6 representa fenila substituída com halo, podem ser convertidos em um composto da fórmula (Ia) ou (Ib), em que R^6 representa fenila substituída com Het, pela reação com $Het-B(OH)_2$ na presença de um cataléador apropriado, tal como, por exemplo, $Pd(PPh_3)_4$, na presença de uma base apropriada, tal como, por exemplo, Na_2CO_3 , e um solvente apropriado, tal como, por exemplo tolueno ou 1,2-dimetóxi-etano (DME) e um álcool, por exemplo, metanol.

[00119] Os compostos da formula (Ia-4) ou (Ib-4) podem ser convertidos em um composto da fórmula (Ia) ou (Ib), em que R^1 representa alquil-carbonil-amino- CH_2- , pela reação com um cloreto de alquil-carbonila apropriado, na presença de uma base apropriada, tal como, por exemplo, *N,N*-dietil-etanamina, e um solvente apropriado, tal como, por exemplo, cloreto de metileno.

[00120] Os compostos da fórmula (Ia-4) ou (Ib-4) podem ser convertidos em um composto da fórmula (Ia) ou (Ib), em que R^1 representa $-CH_2-N-(\text{alquila } C_{1-6})_2$, pela reação com um aldeído ou cetona apropriada, tal como por exemplo para-formaldeído ou formaldeído, na presença de cianoboro-hidreto de sódio, ácido acético e um solvente apropriado, tal como por exemplo acetonitrila.

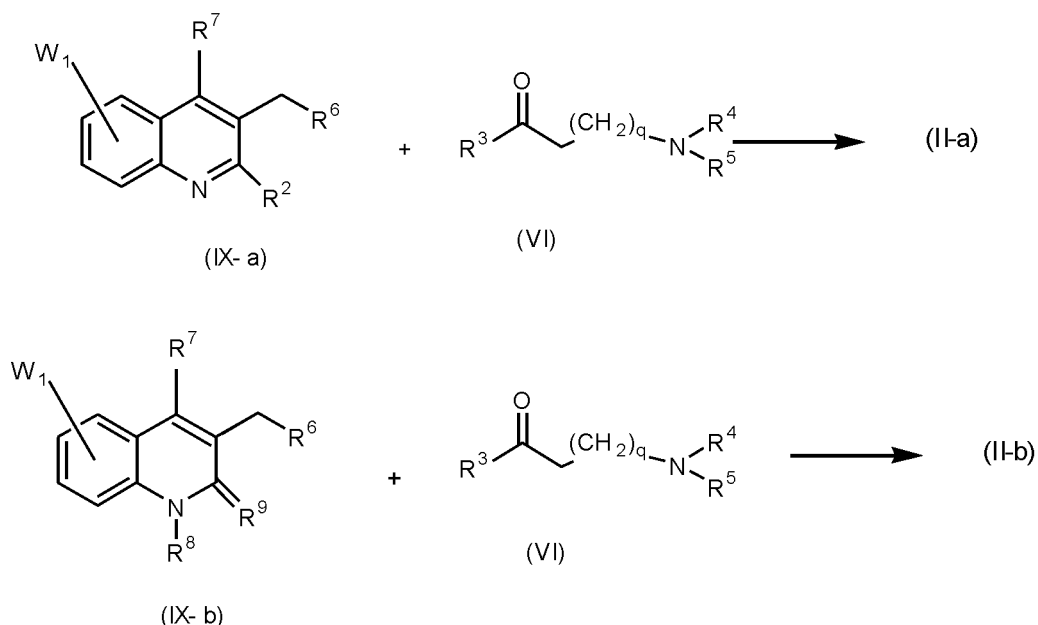
[00121] Um composto da fórmula (Ia), em que R^2 representa metóxi, pode ser convertido no composto da fórmula (Ib)

correspondente, onde R^8 é hidrogênio e R^9 é oxo, por hidrólise na presença de um ácido apropriado, tal como por exemplo ácido clorídrico, e um solvente apropriado, tal como por exemplo dioxano.

[00122] É evidente que nas reações precedentes e que se seguem, os produtos das reações podem ser isolados do meio da reação e, caso necessário, purificados ainda mais de acordo com metodologias conhecidas genericamente nessas técnicas, tais como extração, cristalização e cromatografia. É evidente ainda que os produtos das reações que em mais do que uma forma enantiomérica, podem ser isolados da sua mistura por técnicas conhecidas, particularmente cromatografia preparatória, tal como HPLC preparatória, cromatografia quiral. Os diastereoisômeros individuais ou enantiômeros individuais podem ser obtidos também por Cromatografia com Fluidos Supercríticos (SCF).

[00123] Os materiais de partida e os intermediários são compostos que estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados de acordo com procedimentos de reação convencionais conhecidos genericamente na técnica. Por exemplo, os intermediários da fórmula (IIa) a (IIc) podem ser preparados de acordo com os métodos descritos nos documentos n^{os} WO 2004/011436, WO 2005/070924, WO 2005/070430 ou WO 2005/075428, cujos teores são aqui incorporados como referência.

[00124] Particularmente, os intermediários da fórmula (II-a) ou (II-b) podem ser preparados a partir de um intermediário da fórmula (IX-a) ou (IX-b) e um intermediário da fórmula (VI) de acordo com o seguinte esquema de reações (1) :

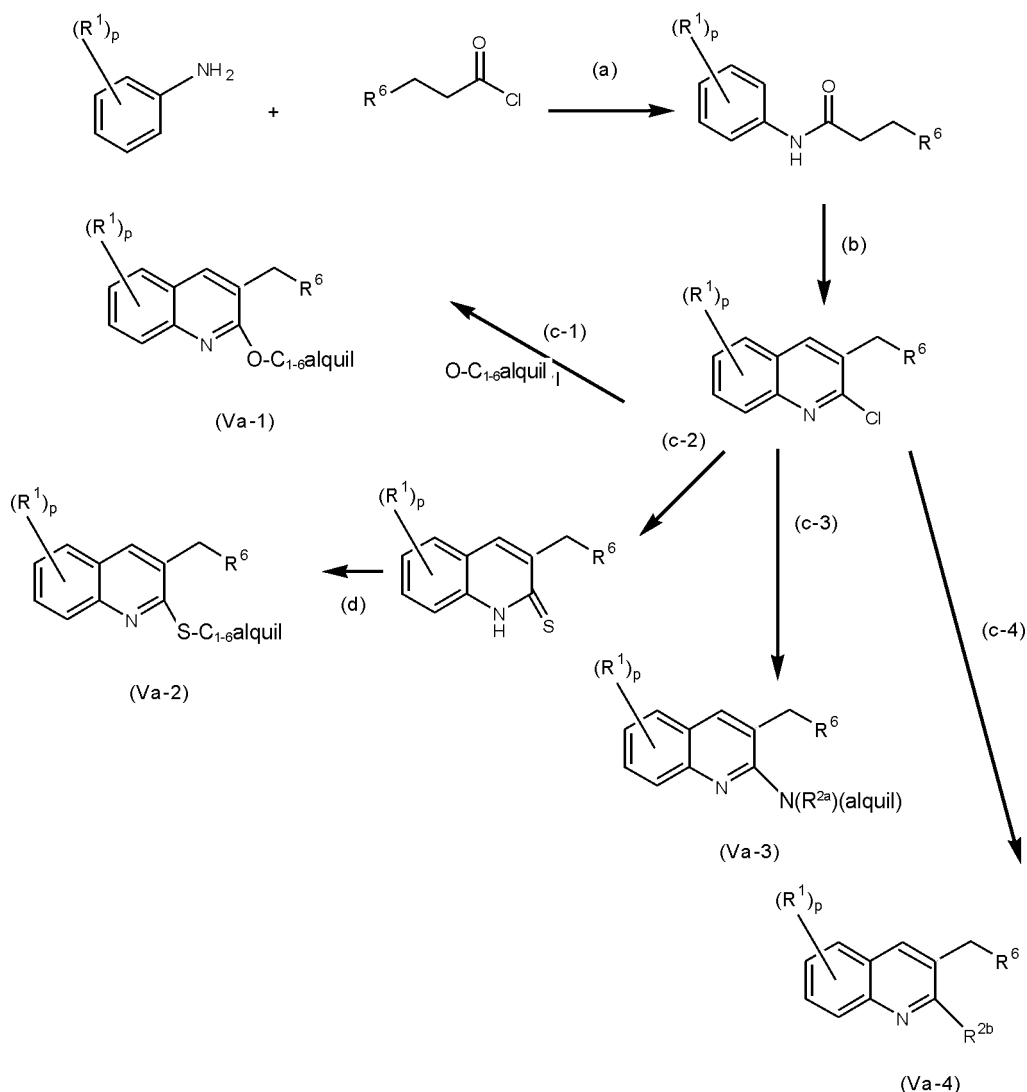
Esquema 1

usando $nBuLi$ em uma mistura de uma base apropriada, tal como por exemplo di-hisopropil-amina, e um solvente apropriado, tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano, e todas variáveis são definidas como na fórmula (Ia) ou (Ib). A agitação pode intensificar a velocidade da reação. A reação pode ser conduzida convenientemente em uma temperatura na faixa entre -20 e $-70^\circ C$.

[00125] Os intermediários da fórmula (III-a) ou (III-b) podem ser preparados a partir de um intermediário da fórmula (II-a) ou (II-b) pela reação com N,N -dimetil-formamida na presença de um solvente apropriado, tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano. A reação é conduzida de preferência em baixa temperatura, por exemplo, $-70^\circ C$.

[00126] Os intermediários da fórmula (IV-a) ou (IV-b) podem ser preparados a partir de um intermediário da fórmula (II-a) ou (II-b) pela reação com CO_2 na presença de $nBuLi$ e um solvente apropriado, tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano. A reação é realizada, de preferência, em baixa temperatura, por exemplo, $-70^\circ C$.

[00127] Os intermediários da fórmula (V-a) podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reações (2):

Esquema 2

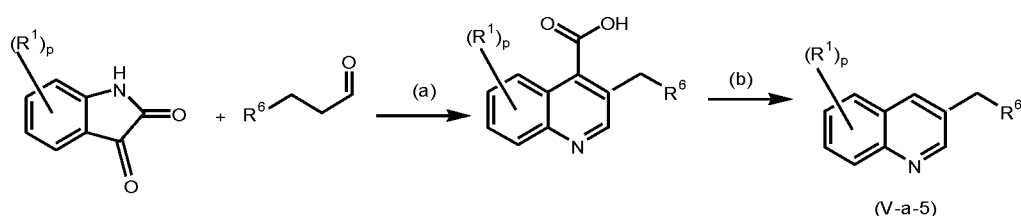
em que todas variáveis são definidas como na fórmula (Ia). O esquema de reações (2) compreende a etapa (a) na qual uma anilina adequadamente substituída é reagida com um cloreto de acila apropriado, tal como, por exemplo, cloreto de 3-fenil-propionila, cloreto de 3-flúor-benzeno-propionila ou cloreto de *p*-cloro-benzeno-propionila, na presença de uma base apropriada, tal como trietil-amina, e um solvente inerte apropriado para a reação, tal como cloreto de metileno ou dicloreto de etileno. A reação pode ser conduzida convenientemente em uma temperatura na faixa entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo. Em uma próxima etapa (b), o aduto obtido na etapa (a) é reagido com cloro de fosforila (POCl₃) na

presença de *N,N*-dimetil-formamida (formilação de Vilsmeier-Haack, e em seguida, ciclização). A reação pode ser conduzida convenientemente em uma temperatura na faixa entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo. Em uma próxima etapa (c-1), um grupo R^2 específico, em que R^2 é por exemplo um radical alquilóxi C_{1-6} é introduzido reagindo o composto intermediário obtido na etapa (b) com ^-O -alquila (C_{1-6}) na presença de um solvente apropriado, tal como, por exemplo, HO-alquila (C_{1-6}). O intermediário obtido na etapa (b) também pode ser convertido em um intermediário, em que R^2 é, por exemplo, um radical alquil(C_{1-6})-tio pela reação com $\text{S}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ na presença de um solvente apropriado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, etanol, ou uma mistura de álcool/água, opcionalmente na presença de uma base apropriada, tal como, por exemplo, KOH, (vide etapa (c-2)) e em seguida reação com I-alquila (C_{1-6}) na presença de uma base apropriada, tal como, por exemplo, K_2CO_3 e um solvente apropriado, tal como, por exemplo, 2-propanona (vide etapa (d)). O intermediário obtido na etapa (b) também pode ser convertido em um intermediário onde R^2 é $-\text{N}(\text{R}^{2a})$ (alquila) em que R^{2a} é hidrogênio ou alquila, pela reação com um sal apropriado de $\text{NH}(\text{R}^{2a})$ (alquila) na presença de uma base apropriada, tal como, por exemplo, carbonato de potássio, e um solvente apropriado, tal como, por exemplo, acetonitrila (etapa (c-3)). O intermediário obtido na etapa (b) também pode ser convertido em um intermediário onde R^2 é alquilóxi(C_{1-6})-alquilóxi C_{1-6} opcionalmente substituído com alquilóxi (C_{1-6}), sendo o dito R^2 representado por R^{2b} , pela reação com alquilóxi(C_{1-6})-alquila-OH opcionalmente substituído com alquilóxi (C_{1-6}), na presença de NaH e um solvente apropriado, tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano (etapa (c-4)).

[00128] Os intermediários da fórmula (V-a) em que R^2 e R^7 representam hidrogênio, sendo os ditos intermediários representados

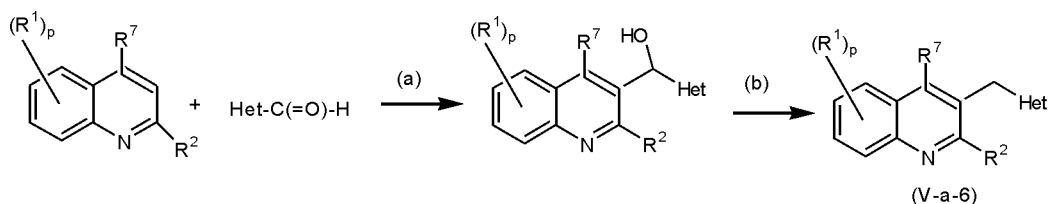
pela fórmula (V-a-5), podem ser preparados de acordo com o esquema de reações (3) que segue, em que em uma primeira etapa (a) uma indol-2,3-diona substituída é reagida com um 3-fenil-propionaldeído opcionalmente substituído na presença de uma base apropriada, tal como hidróxido de sódio (reação de Pfitzinger), após o que o composto ácido carboxílico é descarboxilado em uma próxima etapa (b) em alta temperatura na presença de um solvente inerte apropriado para a reação, tal como difenil-éter.

Esquema 3



[00129] Os intermediários da fórmula (V-a) em que R⁶ representa Het, sendo os ditos intermediários representados pela fórmula (V-a-6), podem ser preparados de acordo com o esquema de reação (3a) que se segue.

Esquema 3a

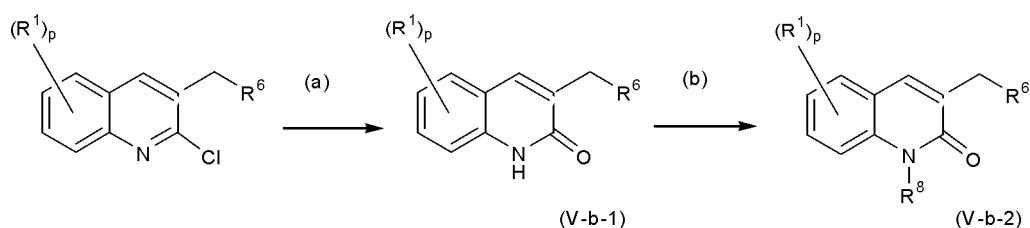


[00130] O esquema de reação (3a) compreende a etapa (a) na qual um grupamento quinolina apropriado é reagido com Het-C(=O)-H usando *n*BuLi em uma mistura de uma base apropriada, tal como, por exemplo, 2,2,6,6-tetrametil-piperidina, e um solvente apropriado, tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano. A agitação pode intensificar a velocidade da reação. A reação pode ser conduzida convenientemente em uma temperatura na faixa entre -20 e -70°C. Em uma próxima etapa (b), o produto obtido na etapa (a) é convertido em um intermediário da fórmula (V-a-6) pela reação com um ácido apropriado,

tal como, por exemplo, ácido trifluoroacético, e triisopropil-silano, na presença de um solvente apropriado, tal como, por exemplo, cloreto de metileno.

[00131] Os intermediários da fórmula (V-b), particularmente (V-b-1) ou (V-b-2), podem ser preparados de acordo com o esquema de reação (4) que se segue.

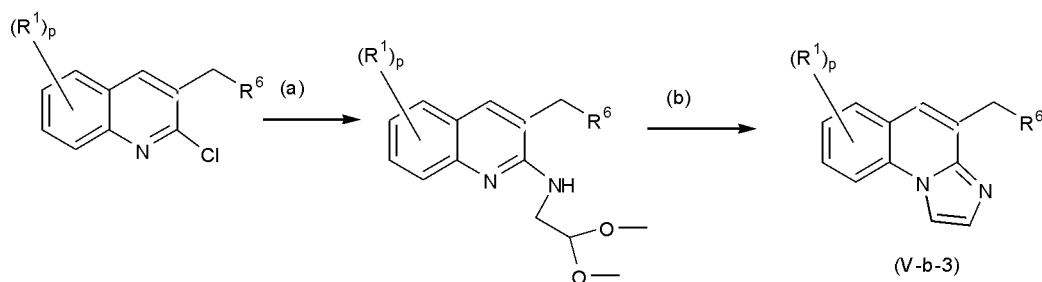
Esquema 4



[00132] O esquema de reação (4) compreende a etapa (a) na qual o grupamento quinolina é convertido no grupamento quinolinona pela reação com um ácido apropriado, tal como, por exemplo, ácido clorídrico. Em uma próxima etapa (b), um substituinte R^8 é introduzido reagindo o intermediário obtido na etapa (a) com um agente alquilante apropriado, tal como, por exemplo, iodeto de alquila, por exemplo, iodeto de metila, na presença de uma base apropriada, tal como, por exemplo, NaOH ou cloreto de benzil-trietil-amônio, um solvente apropriado, tal como, por exemplo tetra-hidrofurano.

[00133] Os intermediários da fórmula (V-b) em que R^8 e R^9 são juntados para formar o radical $-CH=CH-N=$, sendo os ditos intermediários representados pela fórmula (V-b-3), podem ser preparados de acordo com o esquema de reação (5) que se segue.

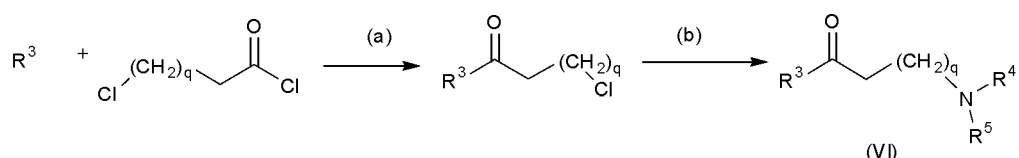
Esquema 5



[00134] O esquema de reação (5) compreende a etapa (a) na qual o intermediário é reagido com $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{OCH}_3)_2$. Em uma próxima etapa (b), o grupamento imidazolila fundido é formado pela reação com ácido acético na presença de um solvente apropriado, tal como, por exemplo, xileno.

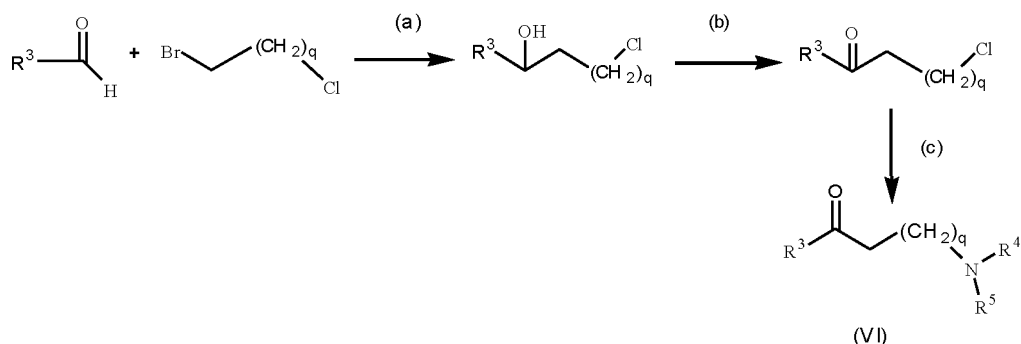
[00135] Os intermediários da fórmula (VI) são compostos que estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados de acordo com procedimentos de reação convencionais conhecidos a técnica. Por exemplo, os intermediários da fórmula (VI) podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reação (6):

Esquema 6



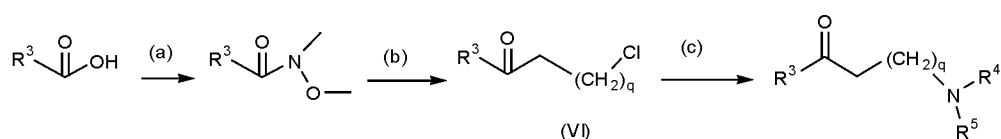
[00136] O esquema de reação (6) compreende a etapa (a) na qual R^3 , particularmente uma arila adequadamente substituída, particularmente uma fenila adequadamente substituída, é reagida por uma reação de Friedel-Craft com um cloreto de acila apropriado, tal como 3-cloro-propionila ou cloreto de 4-cloro-butirila, na presença de um ácido de Lewis apropriado, tal como, por exemplo, AlCl_3 , FeCl_3 , SnCl_4 , TiCl_4 ou ZnCl_2 e um solvente inerte apropriado para a reação, tal como cloreto de metileno ou dicloreto de etileno. A reação pode ser conduzida convenientemente em uma temperatura na faixa entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo. Em uma próxima etapa (b), um grupo amino ($-\text{NR}^4\text{R}^5$) é introduzido reagindo o intermediário obtido na etapa (a) com uma amina primária ou secundária (HNR^4R^5).

[00137] Os intermediários da fórmula (VI) também podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reação (7) :

Esquema7

[00138] O esquema de reação (7) compreende a etapa (a) na qual $\text{R}^3\text{-C(=O)-H}$, por exemplo, um aril-carboxaldeído adequadamente substituído, mais particularmente uma fenila ou naftil-carboxaldeído opcionalmente substituído, é reagido com um composto intermediário apropriado, tal como, por exemplo, 1-bromo-4-cloro-butano, na presença de reagente de Grignard e um solvente apropriado, tal como, por exemplo, etóxi-etano, tetra-hidrofurano. A reação pode ser conduzida convenientemente em uma baixa temperatura, por exemplo, 5°C . Em uma próxima etapa (b), uma oxidação é realizada na presença de reagente de Jones em um solvente apropriado, tal como, por exemplo, acetona. Em uma próxima etapa (c), um grupo amino ($-\text{NR}_4\text{R}_5$) é introduzido reagindo o composto intermediário obtido na etapa (b) com uma amina promária ou secundária HNR_4R_5 na presença de um solvente apropriado, tal como, por exemplo, acetonitrila, e uma base apropriada, tal como, por exemplo, K_2CO_3 .

[00139] Alternativamente, os intermediários da fórmula (VI) podem ser preparados de acordo o seguinte esquema de reação (8):

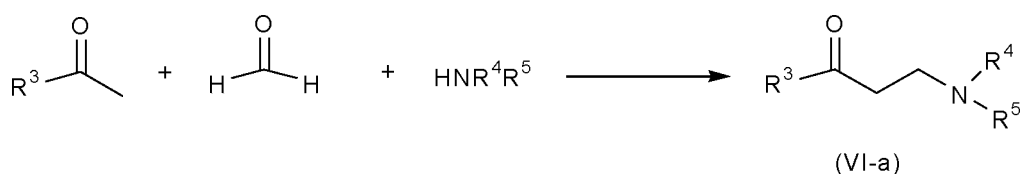
Esquema 8

[00140] O esquema de reação (8) compreende a etapa (a) na qual, por exemplo, um ácido apropriado é reagido com $\text{NH}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$ na presença de 1,1'-carbonil-di-imidazol e um solvente apropriado, tal

como por exemplo CH_2Cl_2 . Em uma próxima etapa (b), o produto obtido na etapa (a) é reagido com um reagente de Grignard apropriado, por exemplo, brometo de 4-cloro-butil-magnésio, na presença de um solvente apropriado, tal como por exemplo tetra-hidrofurano. Em uma próxima etapa (c), um grupo amino ($-\text{NR}_4\text{R}_5$) é introduzido reagindo o intermediário obtido na etapa (b) com uma amina primária ou secundária HNR_4R_5 na presença de um solvente apropriado, tal como por exemplo acetonitrila, e uma base apropriada, tal como por exemplo K_2CO_3 .

[00141] Alternativamente, os intermediários da fórmula (VI) em que q é 1, sendo os ditos intermediários representados pela fórmula (VI-a), podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reação (9):

Esquema 9

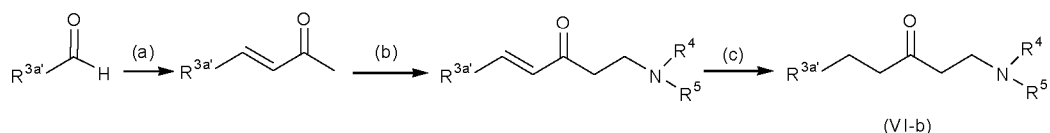


[00142] O esquema de reação (9) compreende a etapa na qual um derivado de acetila apropriado de R^3 tal como por exemplo acetil-ciclo-hexano, é reagido com para-formaldeído e uma amina primária ou secundária apropriada HNR^4R^5 , de preferência na sua forma de sal, na presença de um ácido apropriado, tal como por exemplo ácido clorídrico e similares, e um solvente apropriado, tal como por exemplo um álcool, por exemplo, etanol.

[00143] Os intermediários da fórmula (VI) em que R^3 representa $\text{R}^{3a'}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (que é possível para os intermediários da fórmula (VI) em que R^3 representa alquila, aril-alquila, aril-O-alquila, aril-alquil-O-alquila, Het-alquila, Het-O-alquila ou Het-alquil-O-alquila e $\text{R}^{3a'}$ é igual a R^3 , mas com 2 átomos de carbono menos na cadeia alquílica anexada ao restante da molécula, e onde q representa 1, sendo os

ditos intermediários intermediários representados pela fórmula (VI-b), podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reação (10):

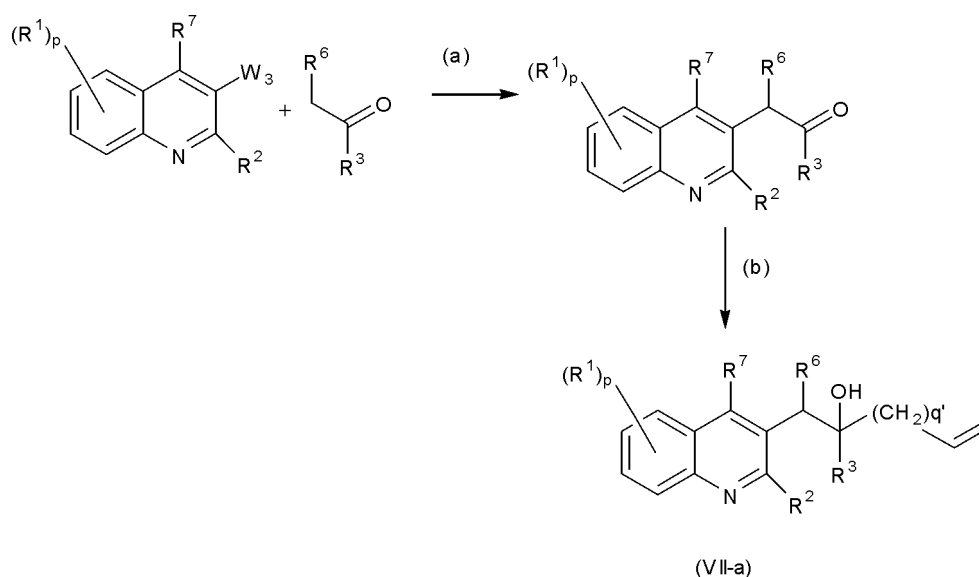
Esquema 10



[00144] O esquema de reação (10) compreende a etapa (a) em que um aldeído apropriado é reagido com acetona na presença de uma base apropriada, tal como por exemplo hidróxido de sódio. Em uma próxima etapa (b), o produto obtido na etapa (a) é reagido com uma amina primária ou secundária HNR^4R^5 na presença de $\text{CH}_2(=\text{O})$, um ácido apropriado, tal como por exemplo ácido clorídrico e similares, e um solvente apropriado, tal como por exemplo um álcool, por exemplo, etanol. Em uma próxima etapa (c), o produto obtido na etapa (b) é hydrogenado (H_2) na presença de um catalisador apropriado, tal como por exemplo paládio sobre carvão, e um solvente apropriado, tal como por exemplo, água e um álcool, por exemplo, etanol.

[00145] Os intermediários da fórmula (VII-a) podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reação (11):

Esquema 11

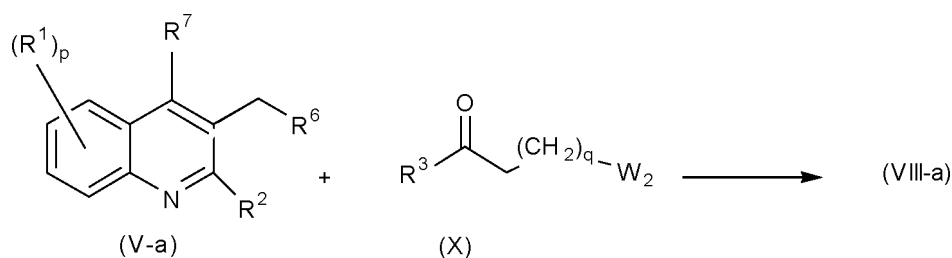


[00146] O esquema de reação (11) compreende a etapa de reagir uma quinolina adequadamente substituída, em que W_2 representa um grupo de saída apropriado, tal como por exemplo halogênio, por exemplo, bromo, com uma desoxibenzoína adequadamente substituída, na presença de um catalisador, tal como por exemplo, diacetato de paládio, um ligante apropriado, tal como por exemplo, X-PHOS, uma base apropriada, tal como por exemplo, carbonato de cério, um solvente apropriado, tal como por exemplo, xileno, sob fluxo de N_2 . Em uma próxima etapa (b), o produto obtido na etapa (a) é reagido com um reagente de Grignard apropriado (por exemplo, $CH_2=CH-(CH_2)_q-Mg-Br$, tal como por exemplo, brometo de alil-magnésio, em um solvente apropriado, tal como por exemplo tetra-hidrofurano.

[00147] Os intermediários da fórmula (VII-b) podem ser preparados de acordo.

[00148] Os intermediários da fórmula (VIII-a) podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reação (12):

Esquema 12



[00149] No esquema de reação (12), um intermediário da fórmula (V-a) é reagido com um intermediário da fórmula (X), para sua síntese faz-se referência aos esquemas 6, 7 e 8, na presença de $nBuLi$ em um solvente apropriado, tal como por exemplo, tetra-hidrofurano, e uma base apropriada, tal como por exemplo, di-isopropil-amina. A agitação pode intensificar a velocidade da reação. A reação pode ser conduzida convenientemente em uma temperatura na faixa -20 e $-70^\circ C$.

[00150] Os intermediários da fórmula (VIII-b) podem ser preparados de acordo.

[00151] Os intermediários da fórmula (IX-a) ou (IX-b) podem ser preparados de acordo com os procedimentos de reação descritos acima para os intermediários (V-a) ou (V-b).

[00152] Os exemplos que se seguem ilustram a presente invenção sem ficar limitada a eles.

PARTE EXPERIMENTAL

[00153] Em alguns compostos ou intermediaries, a configuração estereoquímica absoluta entre alguns compostos ou intermediários, a configuração absoluta do(s) átomo(s) de carbono estereogênicos neles, ou a configuração na ligação dupla não foi determinada experimentalmente. Nesses casos, a forma estereoquimicamente isomérica que foi isolada em primeiro lugar é designada como "A" e a segunda como "B", sem referência adicional à configuração estereoquímica real. Entretanto, as ditas formas isoméricas "A" e "B" podem ser inequivocamente caracterizadas pelos versados na técnica, usando métodos conhecidos na técnica, tal como, por exemplo, NMR. Considera-se estar dentro do conhecimento dos versados na técnica reconhecer o método mais apropriado para determinar a configuração estereoquímica real.

[00154] Caso "A" e "B" sejam misturas de formas estereoquimicamente isoméricas, particularmente misturas de enantiômeros, elas podem ser separadas ainda mais, com o que as respectivas primeiras frações isoladas são designadas "A1" respectivamente "B1" e a segunda como "A2" respectivamente "B2", sem referência adicional à configuração estereoquímica real. Entretanto, as ditas formas isoméricas "A1", "A2" e "B1", "B2", particularmente as ditas formas enantioméricas "A1", "A2" e "B1", "B2", podem ser inequivocamente caracterizadas pelos versados nessas

técnicas, usando métodos conhecidos na técnica, tal como, por exemplo, difração de raios X.

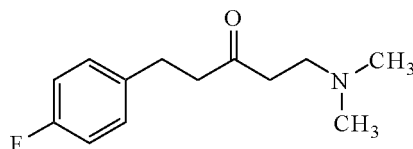
[00155] Em alguns casos, quando um composto final ou um intermediário, indicado como um diastereoisômero ou enantiômero específico, é convertido em outro composto final/intermediário, este último pode herdar a indicação para distereoisômero (A ou B) ou enantiômero (A1, A2, B1, B2) do primeiro.

[00156] Aqui doravante, o termo "DMF" significa *N,N*-dimetil-formamida, "*i*PA" significa isopropil-amina, "THF" significa tetra-hidrofurano e "DIPE" significa di-isopropil-éter.

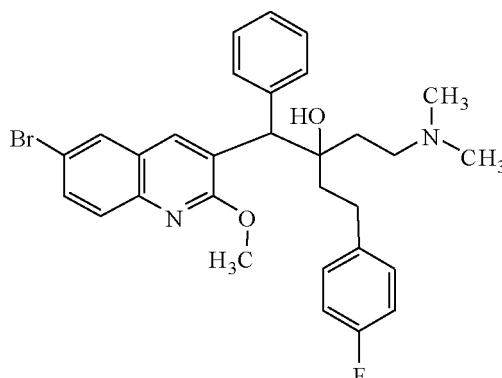
A. Preparação dos compostos intermediários

Exemplo A1

a. Preparação do Intermediário 18a



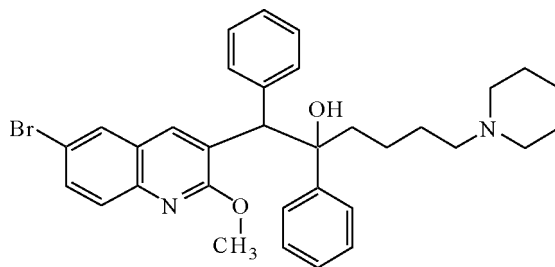
[00157] Uma mistura de 4-(4-fluorofenil)-2-butanona (0,029 mol), formaldeído (0,116 mol) e *N*-metil-metanamina (0,116 mol) em HCl concentrado (1,4 mL) e etanol (48 mL) foi agitada e refluxada por 24 horas, e depois levada até a temperatura ambiente. Adicionou-se HCl a 1 N. A mistura foi lavada com etóxi-etano, basificada com K₂CO₃ a 2 M e extraída com etóxi-etano. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), e filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,1; 15-40 µm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,6 g do intermediário 18a (49%).

b. Preparação do Intermediário 1

Intermediário 1 (dia A)

Intermediário 2 (dia B)

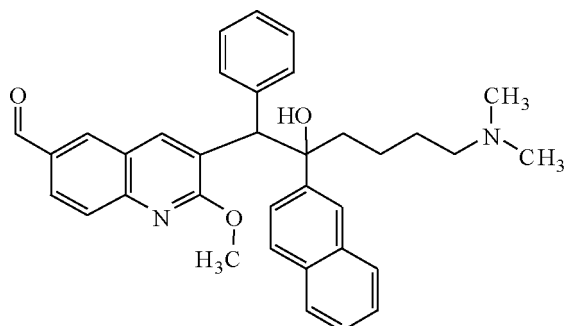
[00158] *n*BuLi a 1,6 M em hexano (0,0056 mol) foi adicionado sob a forma de gotas a -20°C a uma solução de *N*-(1-metil-etil)-2-propanamina (0,0564 mol) em THF (10 mL) sob fluxo de N_2 . A mistura foi agitada a -20°C por 20 minutos, e depois resfriada até -70°C . Uma solução de 6-bromo-2-metóxi-3-(fenil-metil)-quinolina [654655-69-3] (composto intermediário 3 do documento nº WO 2004/011436) (0,0051 mol) em THF (20 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a -70°C por 90 minutos. Uma solução do intermediário 18a (preparado de acordo com A1.a) (0,0072 mol) em THF (18 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a -70°C por 3 horas. H_2O foi adicionada a -30°C . A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), e filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98,5/1,5/0,1; 15-40 μm), e depois em Kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1; 10 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,2 g da fração 1 e 0,13 g da fração 2. Ambas frações foram cristalizadas em DIPE. O precipitado foi removido por filtração e secado. Rendimento: 0,146 g do intermediário 1 (5%) (ponto de fusão (p.f.) 148°C) e 0,076 g de intermediário 2 (3%) (p.f. 157°C).

c. Preparação dos Intermediários 14 e 15

Intermediário 14 (dia A)

Intermediário 15 (dia B)

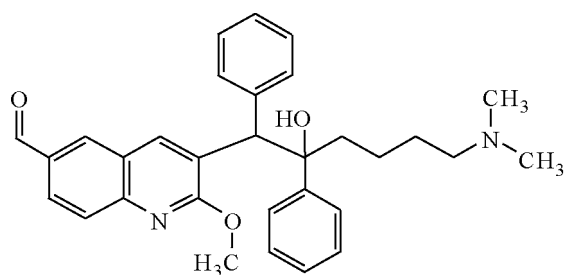
[00159] *n*BuLi 1,6 M em hexano (0,0018 mol) foi adicionado sob a forma de gotas a -20°C a uma solução de di-isopropil-amina (0,0018 mol) em THF (4 mL) sob fluxo de N_2 . A mistura foi agitada a -20°C por 20 minutos, e depois resfriada até -70°C . Uma solução de 6-bromo-2-metóxi-3-(fenil-metil)-quinolina [654655-69-3], descrita no documento nº WO 2004/011436 como intermediário 3 (cujo teor é aqui incorporado por referência) (0,0015 mol) em THF (5 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a -70°C por 90 minutos. Uma solução de 1-fenil-5-(1-piperidinil)-1-pentanona (0,0018 mol) em THF (5 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a -70°C por 90 minutos. H_2O foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl, secada (MgSO_4), e filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,9 g) foi purificado por cromatografia de coluna em Kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 10 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,085 g do intermediário 14 (10%; p.f. 129°C) e 0,133 g de uma segunda fração (15%). Esta fração foi cristalizada em DIPE. O precipitado foi removido por filtração e secado a 60°C sob vácuo. Rendimento: 0,05 g do intermediário 15 (6%; p.f. 166°C).

Exemplo A2a-1. Preparação do Intermediário 4

Intermediário 4 (dia A)
Intermediário 5 (dia B)

[00160] *n*BuLi a 1,6 M em hexano (0,0071 mol) foi adicionado sob a forma de gotas a -70°C a uma solução do composto 25903852 190 do documento nº WO 2004/011436 (0,0028 mol) em THF (17 mL) sob fluxo de N_2 . A mistura foi agitada a -70°C por 1 hora. Uma solução de *N,N*-dimetil-formamida (0,014 mol) em THF (11 mL) foi adicionada a -70°C . A mistura foi agitada a -70°C por 2 horas. H_2O foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl, secada (MgSO_4), e filtrada, e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,45 g do intermediário 4 (diast. A).

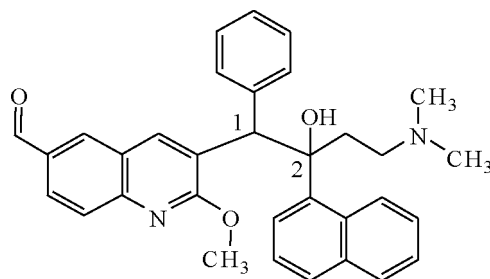
[00161] O intermediário 5 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento que o intermediário 4, mas partindo do composto 191 do documento nº WO 2004/011436. Rendimento: 0,92 g do intermediário 5 (diast. B).

a-2. Preparação do Intermediário 3

Intermediário 3 (dia B)

[00162] O intermediário 3 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento que o intermediário 4, mas partindo do composto 66 do documento nº WO 2004/011436. O resíduo foi cristalizado em DIPE. Rendimento: 0,60 g do intermediário 3 (69%; diast. B).

a-3. Preparação dos Intermediários 10, 11, 12 e 13



Intermediário 10 (dia A)
Intermediário 11 (dia B)
Intermediário 12 (A1)
Intermediário 13 (A2)

[00163] *n*BuLi (1,6 M em hexanos, 14,1 mL, 0,0225 mol) foi adicionado sob a forma de gotas a -70°C sob fluxo de nitrogênio a uma solução do composto 14 do documento nº WO 2004/011436 (5,0 g, 9,0 mmols) em THF (50 mL). A mistura foi agitada por 90 minutos a -70°C e depois adicionou-se *N,N*-dimetil-formamida (5,5 mL, 0,072 mol). A mistura resultante foi agitada por 2 horas a -70°C , e depois adicionou-se água. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água e depois com salmoura, secada com MgSO_4 , filtrada e evaporada até secar. O resíduo foi cristalizado em di-isopropil-éter e metanol. Rendimento: 1,7 g do intermediário 10 (38%).

[00164] O intermediário 11 (diast. B) foi preparado de acordo com o intermediário 10, mas partindo do composto 15 (B) do documento nº WO 2004/011436). Rendimento: 1,0 g do intermediário 11 (22%).

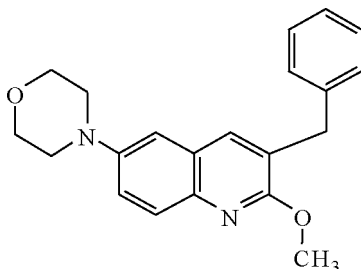
[00165] Intermediário 12 (A1; 1R,2S) foi preparado de acordo com o intermediário 10, mas partindo do composto 12 (A1; 1R,2S) do documento nº WO 2004/011436). Rendimento: 3,8 g do intermediário 12.

[00166] O intermediário 13 (A2; 1S,2R) foi preparado de acordo

com o intermediário 10, mas partindo do composto 13 (A2; 1S,2R) do documento nº WO 2004/011436). Rendimento: 2 g do intermediário 13.

Exemplo A3

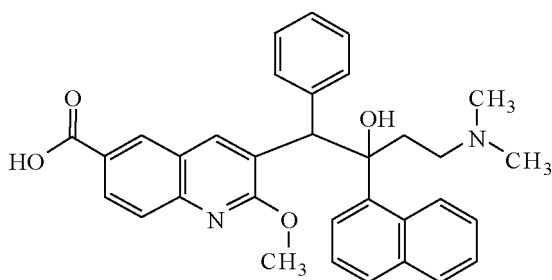
Preparação do Intermediário 6



[00167] Uma solução de 6-bromo-2-metóxi-3-(fenil-metil)-quinolína [654655-69-3], descrita como composto intermediário 3 no documento nº WO 2004/011436 (2,0 g, 6,1 mmols), morfolina (0,644 ml, 7,3 mmols), tris-(dibenzilidenoacetona)-paládio (0,28 g, 0,31 mmol), 2-(di-*t*-butil-fosfina)-bifenila (0,18 g, 0,61 mmol) e *t*-butóxido de sódio (0,82 g, 8,54 mmols) em tolueno (20 mL) foi agitada a 80°C por 24 horas, e depois resfriada até a temperatura ambiente, e vertida sobre água. A camada orgânica foi extraída com EtOAc, lavada com água e salmoura, secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (15-40 µm, 200 g, ciclo-hexano/EtOAc 80:20). As frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 2,4 g do intermediário 6 (rendimento: 78%).

Exemplo A4

a. Preparação do Intermediário 7



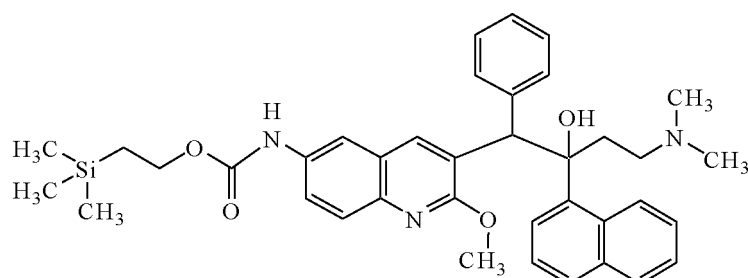
Intermediário 7 (dia A)

[00168] *n*BuLi (1,6 M em hexanos, 14,1 mL, 0,0225 mol) foi

adicionado sob a forma de gotas a -70°C sob fluxo de nitrogênio a uma solução do composto 14 do documento nº WO 2004/011436 (5,0 g, 9,0 mmols) em THF (50 mL). A mistura foi agitada por 2 horas a -70°C , e depois adicionou-se gelo seco. A mistura resultante foi agitada por 1 hora a -70°C , e depois adicionou-se água. O precipitado foi removido por filtração, lavado com água, CH_3OH e depois $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, e secado sob vácuo. Rendimento: 0,8 g do intermediário 7 (17%).

[00169] Uma segunda feação foi obtida a partir do filtrado. Rendimento: 1,3 g do intermediário 7 (28%).

b. Preparação dos Intermediários 8 e 9



Intermediário 8 (dia A)

Intermediário 9 (dia B)

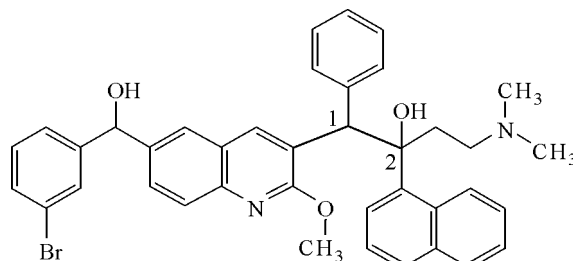
[00170] Difenil-fosforilazida (DPPA, 0,454 mL, 2,11 mmols) foi adicionada a uma solução do intermediário 7 (preparado de acordo com A4.a) (1,1 g, 2,11 mmols) e trietil-amina (0,297 mL, 2,11 mmols) em tolueno (20 mL) sob fluxo de nitrogênio. A mistura foi agitada a 80°C por 2 horas e depois adicionou-se 2-(trimetil-silil)-etanol (0,61 mL, 4,2 mmols). A solução foi agitada por 5 horas a 80°C e depois à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi vertida sobre água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água e depois salmoura, secada com MgSO_4 , filtrada e evaporada até secar. O resíduo (1,3 g) foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (SiO_2 15-40 μm , eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 98/2/0,1). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,46 g do intermediário 8 (34%).

[00171] Intermediário 9 (diast. B) foi preparado de acordo com o

mesmo procedimento que o intermediário 8 (diast. A), mas partindo do composto 15 do documento nº WO 2004/011436. Rendimento: 0,70 g do intermediário 9 (52%).

Exemplo A5

a. Preparação dos intermediários 16 e 17

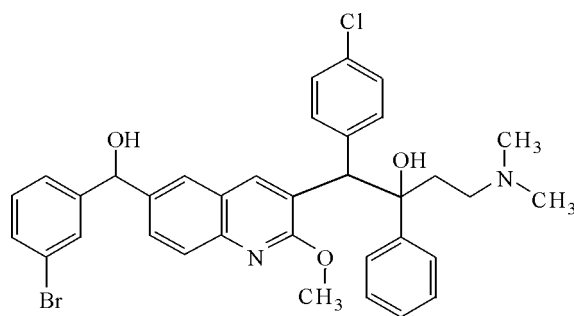


Intermediário 16 (A1)
Intermediário 17 (dia A)

[00172] *n*BuLi a 1,6 M em hexano (0,563 mL, 0,90 mmol) foi adicionado sob a forma de gotas a uma solução do composto 12 do documento nº WO 2004/011436 (0,25 g, 0,45 mmol) em THF (3 mL) e resfriada até -70°C sob uma atmosfera de N_2 . A mistura foi agitada por 1 hora a -70°C e depois uma solução de 3-bromo-benzaldeído (0,105 ml, 0,90 mmol) em THF (0,5 ml) foi adicionada lentamente. A mistura reativa foi agitada por 1 hora a -70°C , e depois diluída com água a -40°C . A camada orgânica foi extraída com acetato de etila, e lavada com salmoura. A seguir, a camada orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada e concentrada. O produto bruto (0,34 g) foi purificado por cromatografia em sílica-gel (15-40 μm , 30 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97:3:0,1). Rendimento: 0,11 g do intermediário 16 (37%; 1R,2S).

[00173] O intermediário 17 (diast. A) foi preparado de acordo com o mesmo procedimento que o intermediário 16, mas partindo do composto 14 do documento nº WO 2004/011436) Rendimento: 0,11 g do intermediário 17 (34%).

b. Preparação do Intermediário 18



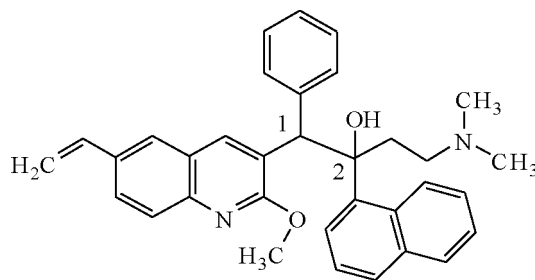
Intermediário 18 (dia B)

[00174] Consequentemente, o intermediário 18 (diast. B) foi preparado de acordo com o mesmo procedimento que o intermediário 16, mas partindo do composto 36 do documento nº WO 2004/011436. Rendimento: 0,13 g do intermediário 18 (36%).

B. Preparação dos Compostos Finais

Exemplo B1

a. Preparação dos Compostos 8, 9 e 10



Composto 8 (dia A)
Composto 9 (A1)
Composto 10 (dia B)

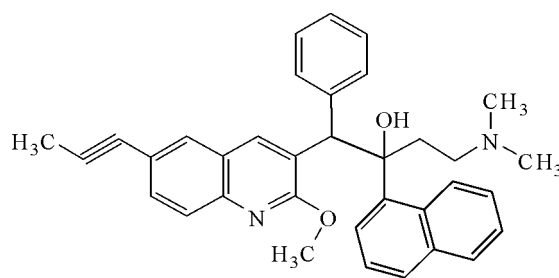
[00175] Uma mistura do composto 14 do documento nº WO 2004/011436 (diast. A, mistura de RS e SR;) (0,1 g, 0,18 mmol), tributil-vinil-estanho (0,114 g, 0,36 mmol) e $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,013 g, 0,018 mmol) em *N,N*-dimetil-formamida (3 mL) foi aquecida no micro-ondas (80°C, 10 minutos, 100 W). A mistura foi resfriada, vertida sobre uma solução aquosa de KF (10% em p/p), extraída com EtOAc e filtrada durante sobre uma almofada estreita de Celite. A camada orgânica foi lavada com água e depois com salmoura, e secada com MgSO_4 , filtrada e evaporada até secar. O resíduo (0,26 g) foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2 : 100 até

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$; 98/2/0,2). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,018 g do composto 8 (diast. A; rendimento: 45%, p.f.: 164°C).

[00176] O composto 9 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento, mas partindo do composto 12 do documento nº WO 2004/011436 ($\alpha\text{S},\beta\text{R}$; [843663-66-1]). Rendimento: 0,060 g do composto 9 (A1; 1R,2S; rendimento: 45%).

[00177] O composto 10 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento, mas partindo do composto 15 do documento nº WO 2004/011436 (diast. B, mistura de RR e SS). Rendimento: 0,055 g do composto 10 (diast. B; rendimento: 31%, p.f.: 185°C).

b. Preparação dos Compostos 13 e 14



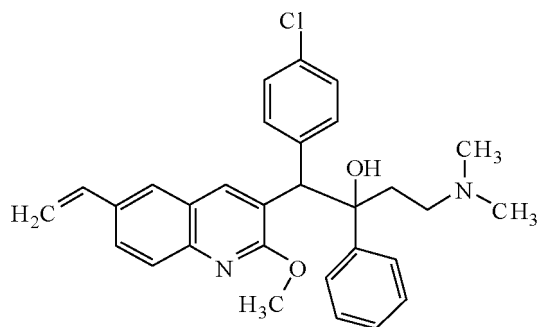
Composto 13 (dia A)

Composto 14 (dia B)

[00178] O composto 13 foi preparado de acordo com o procedimento para o composto 8, mas usando o reagente alquino apropriado. Rendimento: 45% (diast. A; p.f.: 100°C)

[00179] O composto 14 foi preparado de acordo com o procedimento para o composto 10, mas usando o reagente alquino apropriado. Rendimento: 51% (diast. B; p.f.: 202°C).

c. Preparação dos Compostos 1 e 2



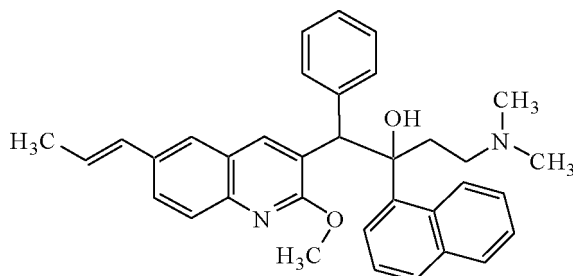
Composto 1 (dia A)

Composto 2 (dia B)

[00180] O composto 1 foi preparado de acordo com o procedimento para o composto 8, mas partindo do composto 37 do documento nº WO 2004/011436 (diast. A). Rendimento: 25% (diast. A; p.f.: 184°C).

[00181] O composto 2 foi preparado de acordo com o procedimento para o composto 10, mas partindo do composto 36 do documento nº WO 2004/011436 (diast. B). Rendimento: 23% (diast. B; p.f.: 187°C).

d. Preparação dos Compostos 11 e 12

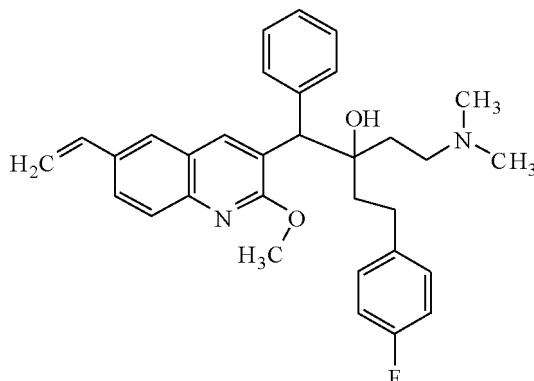


Composto 11 (dia A)

Composto 12 (dia B)

[00182] O composto 11 foi preparado de acordo com o procedimento para o composto 8. Rendimento: 65% (diast. A, (E); p.f.: 190°C;)

[00183] O composto 12 foi preparado de acordo com o procedimento para o composto 10. Rendimento: 47% (diast. B, (E); p.f.: 189°C).

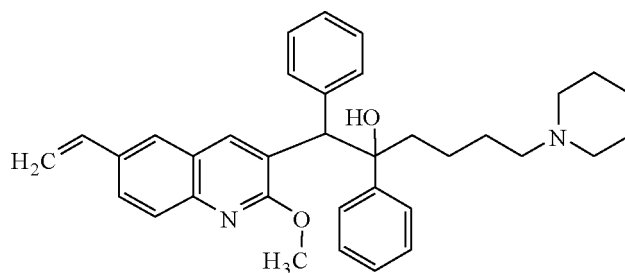
e. Preparação dos Compostos 6 e 7

Composto 6 (dia A)

Composto 7 (dia B)

[00184] Uma solução do intermediário 1 (0,2 g, 0,00036 mol), tributil(vinil)-estanho (0,21 mL, 0,000725 mol) e dicloro-bis-(trifenil-fosfina)-paládio (0,025 g, 0,000036 mol) em DMF (4 mL) foi agitada por 10 minutos a 80°C em um micro-ondas (100 W). Depois, mais uma porção de tributil-(vinili)-estanho (1 equivalente) e dicloro-bis-(trifenil-fosfina)-paládio (0,05 equivalente) foram adicionados e a mistura foi agitada novamente por 10 minutos a 80°C no micro-ondas (100 W). Depois, a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, vertida sobre uma solução de KF a 10%, e diluída com EtOAc. A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, filtrada sobre Celite e lavada com água. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada com MgSO₄, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; entre 100/0/0 e 97/3/0,3; Sunfire 5 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Depois, o produto foi cristalizado em DIPE. Rendimento: 0,067 g do composto 6 (37%; p.f.: 135°C).

[00185] Consequentemente, o composto 7 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento, mas partindo do intermediário 2 (preparado de acordo com A1.b). Rendimento: Composto 7 (20%; p.f.: 156°C).

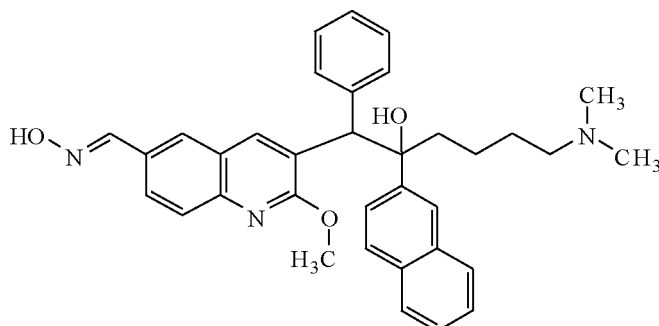
f. Preparação dos Compostos 34 e 35

Composto 34 (dia A)

Composto 35 (dia B)

[00186] A mistura do intermediário 14 (preparada de acordo com A1.c) (0,35 mmol), tributil-(vinil)-estanho (0,7 mmol) e $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,035 mmol) em *N,N*-dimetil-formamida (4 mL) foi aquecida em um micro-ondas (80°C, 30', 100 W). A mistura foi resfriada e vertida sobre uma solução aquosa de KF (10% em p/p). EtOAc foi adicionado e a mistura foi filtrada sobre uma almofada estreita de Celite. O filtrado foi decantado e a camada orgânica foi lavada com água e depois com salmoura, secada com MgSO_4 , filtrada e evaporada até secar. O resíduo foi purificado por SFC (coluna de piridina, eluente: $\text{CO}_2/\text{MeOH}/\text{isopropil-amina}$: 80/20/0,5). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,02 g do composto 34 (diast. A; 11%).

[00187] O composto 35 foi preparado de acordo com o procedimento para o composto 34, mas partindo do intermediário 15 (preparado de acordo com A1.c). Rendimento: 0,045 g do composto 35 (diast. B) (25%).

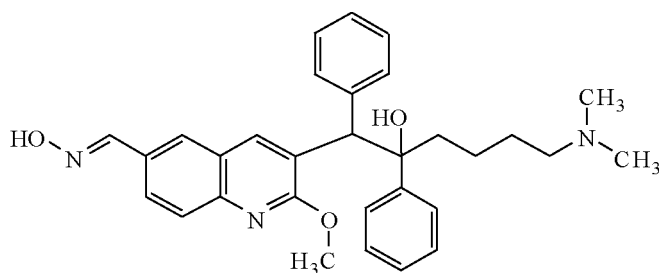
Exemplo B2a. Preparação dos Compostos 32 e 33

Composto 33 (dia A)

Composto 32 (dia B)

[00188] Uma solução do intermediário 4 (preparada de acordo com A2.a-1) (0,38 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (0,57 mmol) em piridina (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. A mistura foi vertida sobre água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada com MgSO_4 , filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,4 g) foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,4 até 88/12/1,2; Kromasil Si 5 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,044 g do composto 33 (21%, p.f. 180°C).

[00189] O composto 32 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento, mas partindo do intermediário 5 (preparado de acordo com A2.a-1). Rendimento: 0,1 g do composto 32 (diast. B) 33%.

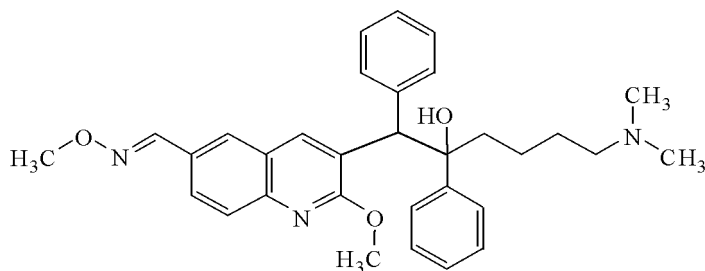
b. Preparação do Composto 3

Composto 3 (dia B)

[00190] O composto 3 foi preparado de acordo com o procedimento

para o composto 33, mas partindo do intermediário 3 (preparado de acordo com A2.a-2). Rendimento: 0,072 g do composto 3 (diast. B) 43%.

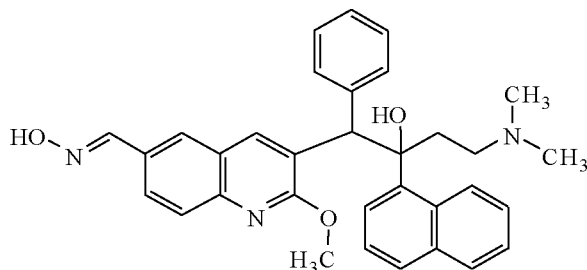
c. Preparação do Composto 4



Composto 4 (dia B)

[00191] O composto 4 foi preparado de acordo com o procedimento para o composto 33, mas partindo do intermediário 3 (preparado de acordo com A2.a-1) e cloridrato de metoxilamina. Rendimento: 0,082 g do composto 4 (diast. B) 48%.

d. Preparação dos Compostos 23 e 24



Composto 23 (dia A)

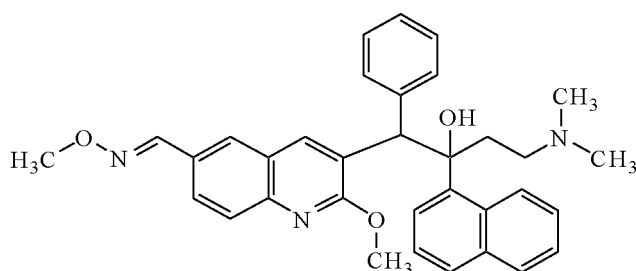
Composto 24 (dia B)

[00192] A mistura do intermediário 10 (diast. A) (preparada de acordo com A2.a-3) (0,15 g, 0,297 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (0,031 g, 0,446 mmol) em piridina (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite inteira, vertida sobre água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água e depois com salmoura, secada com MgSO₄, filtrada e evaporada até secar. O resíduo (0,17 g) foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (Sunfire 5 µm, eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 99/1/0,1 até CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 94/6/0,5). As frações puras foram coletadas e

o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,07 g do composto 23 (46%, p.f.= 187°C).

[00193] O composto 24 (diast. B) foi preparado de acordo com o mesmo procedimento que o composto 23, mas partindo do intermediário 11 (diast. B) (preparado de acordo com A2.a-3). Rendimento: 0,064 g do composto 24 (41%, p.f. 167°C).

e. Preparação dos Compostos 25 e 26



Composto 26 (dia A)

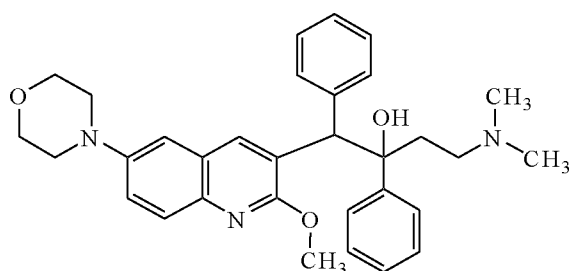
Composto 25 (dia B)

[00194] O composto 26 foi preparado de acordo com o procedimento para o composto 23, mas partindo do intermediário 10 (preparado de acordo com A2.a-3) e cloridrato de metoxilamina. Rendimento: 0,083 g do composto 26 (diast. A) (39%; p.f. = 170°C).

[00195] O composto 25 foi preparado de acordo com o procedimento para o composto 23, mas partindo do intermediário 11 (preparado de acordo com A2.a-3) e cloridrato de metoxilamina. Rendimento: 0,115 g do composto 25 (diast. B) (54%; p.f. = 228°C).

Exemplo B3

a. Preparação dos Compostos 5 e 36



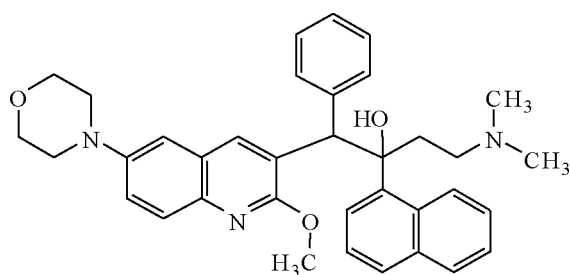
Composto 36 (dia A)

Composto 5 (dia B)

[00196] *n*BuLi a 1,6 M em hexano (2,24 mL, 3,60 mmols) foi

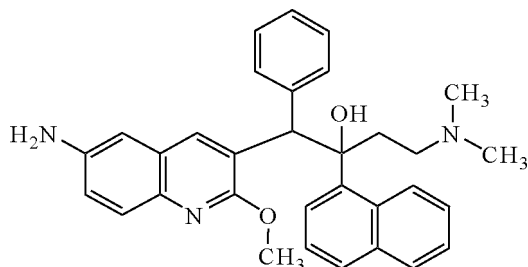
adicionado lentamente a -20°C sob fluxo de N_2 a uma solução de diisopropil-amina (0,503 mL, 3,60 mmols) em THF (8 mL). A mistura foi agitada a -20°C por 20 minutos, e depois resfriada até -70°C . Uma solução do intermediário 6 (preparada de acordo com A3) (1,0 g, 3,0 mmols) em THF (10 mL) foi adicionada lentamente. A mistura foi agitada a -70°C por 1h30min. Uma solução de 3-(dimetil-amino)-1-fenil-1-propanona (0,64 g, 3,6 mmols) em THF (7 mL) foi adicionada lentamente. A mistura foi agitada a -70°C por 3 horas, hidrolisada a -30°C com gelo/água, e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada com MgSO_4 , filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (1,5 g) foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (SiO_2 15-40 μm , eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 99/1/0,1). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Os produtos foram cristalizados em metanol para produzir 0,087 g do composto 36 (6%, p.f. = 190°C) (diast. A) e 0,088 g do composto 5 (6%, p.f. = 140°C) (diast. B).

b. Preparação do composto 30



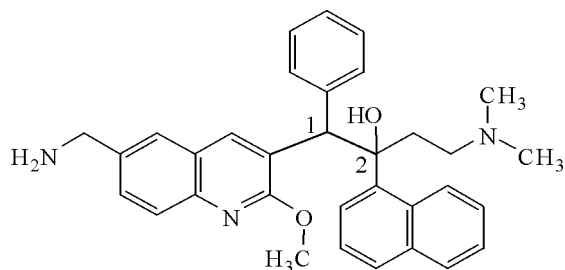
Composto 30 (dia B)

[00197] O composto 30 foi preparado de acordo com o procedimento para o composto 5, mas partindo do intermediário 6 (preparado de acordo com A3) e 3-(dimetil-amino)-1-(1-naftalenil)-1-propanona como no procedimento do composto 5. Rendimento: 0,087 g do composto 30 (diast. B) (5%; p.f. = 210°C).

Exemplo B4Preparação dos Compostos 15 e 16Composto₁₅ (dia A)Composto₁₆ (dia B)

[00198] Brometo de tetrabutil-amônio (TBAB a 1 M em THF, 1,45 mL, 1,45 mmol) foi adicionado sob a forma de gotas a 0°C a uma solução do intermediário 8 (preparada de acordo com A4.b) (0,46 g, 0,72 mmol) em THF (5 mL). A mistura foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente, e depois vertida sobre solução aquosa a 10% de NaHCO₃ e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água e depois com salmoura, secada com MgSO₄, filtrada e evaporada até secar. O resíduo (0,45 g) foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (Sunfire 5 µm, eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 98/2/0,2). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,014 g do composto 15 (4%, p.f. = 205°C).

[00199] O composto 16 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento que o composto 15, mas partindo do intermediário 9 (preparado de acordo com A4.b). Rendimento: 0,037 g do composto 16 (7%).

Exemplo B5Preparação dos Compostos 17, 18, 19 e 20

Composto 17 (diá A)

Composto 20 (diá B)

Composto 18 (enantiomer A1)

Composto 19 (enantiomer A2)

[00200] Uma solução do intermediário 13 (preparada de acordo com A2.a-3) (enantiômero A2, 2,0 g, 3,96 mmols) em NH_3/MeOH (7 N, 40 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas e depois adicionou-se Pd/C (10% seco, 2,0 g). A suspensão resultante foi colocada sob 0,4 MPa (4 bars) de H_2 e agitada por 24 horas. A mistura foi filtrada sobre uma almofada estreita de Celite e os solventes foram evaporados até secar. O resíduo (2,0 g) foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (SiO_2 15-40 μm , eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 93/7/0,5). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,40 g do composto 19 (A2; 1S,2R; 20%).

[00201] O composto 17 (diast. A) foi preparado de acordo com o mesmo procedimento que o composto 19, mas partindo do intermediário 10 (preparado de acordo com A2.a-3). Rendimento: 0,083 g do composto 17 (8%, p.f. = 180°C).

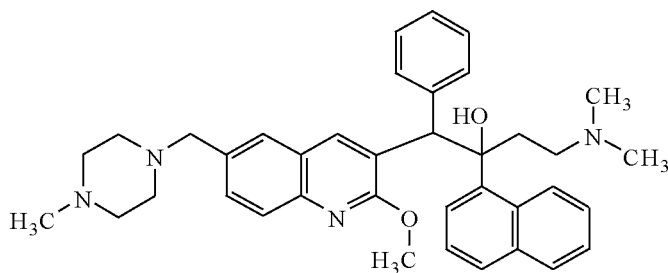
[00202] O composto 20 (diast. B) foi preparado de acordo com o mesmo procedimento que o composto 19, mas partindo do intermediário 11 (preparado de acordo com A2.a-3). Rendimento: 0,06 g do composto 20 (20%, p.f. = 184°C).

[00203] Composto 18 (A1. 1R,2S) foi preparado de acordo com o mesmo procedimento que o composto 19, mas partindo do

intermediário 12 (preparado de acordo com A2.a-3). Rendimento: 0,73 g do composto 18 (19%).

Exemplo B6

Preparação do Composto 29

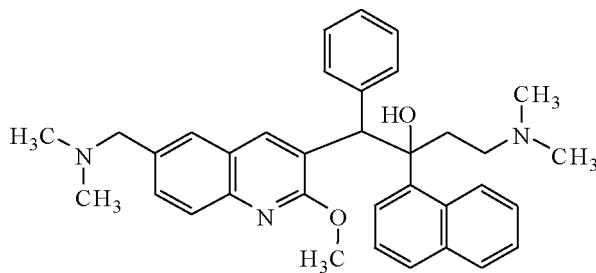


Composto 29 (dia A)

[00204] A mistura de intermediário 10 (preparada de acordo com A3.a-3) (diast. A) (0,0002 mol) e metal-piperazina (0,0007 mol) em CH₃CN (3 mL), THF (3 mL) e AcOH (0,15 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. Adicionou-se BH₃CN (suporte do polímero) (0,0003 mol), e depois CH₃CN (0,0003 mol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 48 horas, vertida sobre H₂O e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl, secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0,2 até 92/8/0,8; 5 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,021 g do composto 29 (12%).

Exemplo B7

Preparação dos Compostos 21 e 22



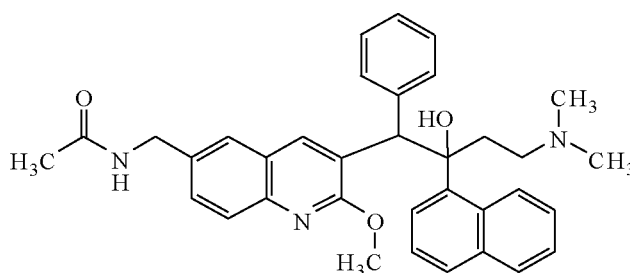
Composto 21 (dia A)
Composto 22 (dia B)

[00205] Cianoboro-hidreto de sódio (0,056 g, 8,9 mmols) foi adicionado a uma solução do composto 17 (preparado de acordo com B5) (0,15 g, 0,30 mmol), formaldeído a 30% em água (0,24 mL, 3,0 mmols) e ácido acético (0,15 mL) em acetonitrila (3 mL). A mistura reativa foi agitada à temperatura ambiente por 48 horas, e vertida sobre água. A camada orgânica foi extraída com AcOEt e lavada com salmoura, secada com MgSO_4 , filtrada e evaporada até secar. O resíduo (0,18 g) foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (Sunfire 5 μm , eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 98/2/0,2 até $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 94/6/0,6). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,07 g do composto 21 (44%).

[00206] O composto 22 (diast. B) foi preparado de acordo com o mesmo procedimento para o composto 21, mas partindo do composto 20 (diast. B) (preparado de acordo com B5) . Rendimento: 0,063 g do composto 22 (40%).

Exemplo B8

Preparação do Composto 27



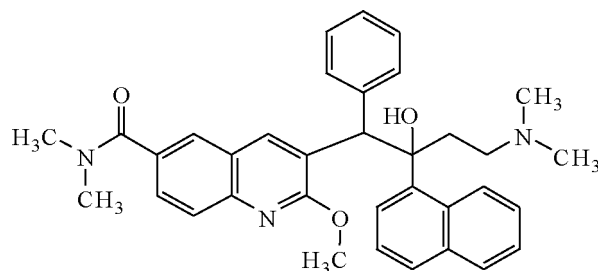
Composto 27 (dia B)

[00207] Uma solução do composto 20 (preparada de acordo com B5) (80 mg, 0,158 mmol), cloreto de acetila (0,011 mL, 0,158 mmol) e trietil-amina (0,024 mL, 0,174 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas. A mistura foi vertida sobre água e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi lavada com água, secada com MgSO_4 , filtrada e evaporada até secar. O resíduo (0,14 g) foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (Sunfire 5 μm , eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 98/2/0,2 até $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$:

94/6/0,6). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,084 g do composto 27 (97%, p.f. = 203°C).

Exemplo B9

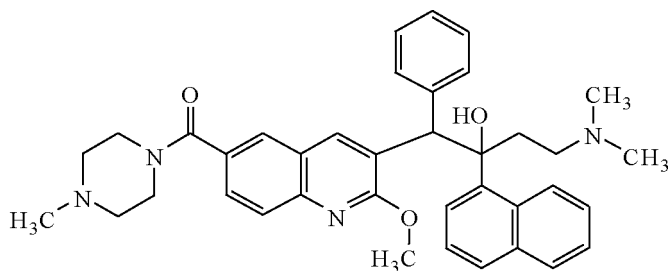
a. Preparação do Composto 28



Composto 28 (dia A)

[00208] Uma solução do intermediário 7 (preparada de acordo com A4.a) (0,15 g, 0,288 mol), cloridrato de dimetil-amina (0,047 g, 0,576 mol), hidróxi-benzotriazol (0,047 g, 0,346 mol), cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodi-imida (0,066 g, 0,346 mol), trietil-amina (0,081 mL, 0,576 mol) em THF (2 mL) e CH₂Cl₂ (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas, e depois vertida sobre água. A camada orgânica foi extraída com CH₂Cl₂ e lavada com água, secada com MgSO₄, filtrada e evaporada até secar. O resíduo (0,15 g) foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (Kromasil 5 µm, eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 99/1/0,1). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,010 g do composto 28 (64%).

b. Preparação do Composto 31



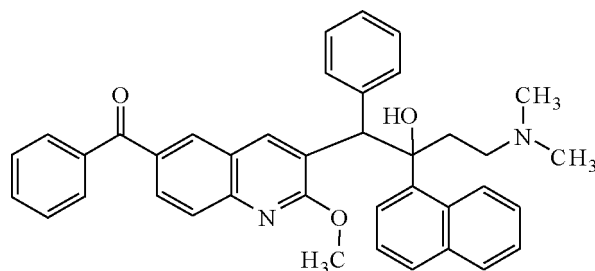
Composto 31 (dia A)

[00209] O composto 31 foi preparado de acordo com o procedimento para o composto 28, mas partindo do intermediário 7

(preparado de acordo com A4.a) e 1-metil-piperazina. Rendimento: 0,039 g do composto 31 (diast. A) (39%; p.f. = 195°C).

Exemplo B10

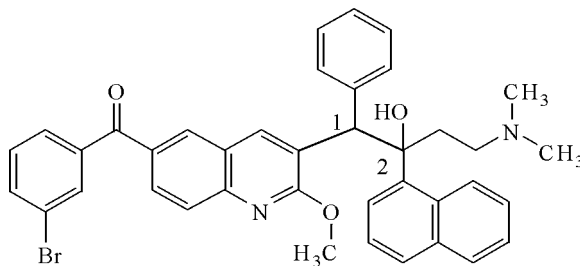
a. Preparação do Composto 37



Composto 37 (dia A)

[00210] *n*BuLi a 1,6 M em hexano (1,4 mL, 0,018 mol) foi adicionado a uma solução de 6-bromo- α -[2-(dimetil-amino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol (diast. A, mistura de RS e SR; composto 14 do documento nº WO 2004/011436) (0,5 g, 0,009 mol) em THF (10 mols), resfriado até -70°C sob uma atmosfera de N₂. A mistura foi agitada por 2 horas a -70°C, e depois uma solução de *N*-metil-*N*-metóxi-benzamida (0,3 g, 0,0018 mol) em THF (2,5 mL) foi adicionada sob a forma de gotas. A mistura reativa foi agitada a -70°C por 3 horas, e depois diluída com água. A camada orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia quiral SFC (ChiralPakADH 5 μ m, eluente: CO₂/MeOH 10//PA: 92/8/0,5). Rendimento: 63 mg do composto 37 (13%).

b. Preparação dos Compostos 38 e 39



Composto 38 (A1)

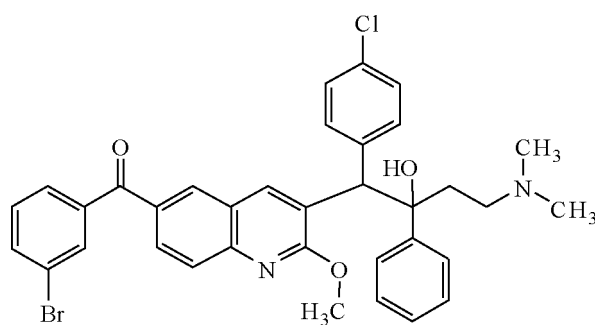
Composto 39 (dia A)

[00211] Óxido de manganês (0,11 g) foi adicionado em parcelas a

uma solução do intermediário 16 (preparada de acordo com A5.a) (0,11 g, 0,166 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL), e a mistura reativa foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas. A solução resultante foi filtrada sobre Celite, e lavada com CH_2Cl_2 . O filtrado foi concentrado até secar. O produto foi cristalizado em 2-propanol. Rendimento: 82 mg do composto 38 (A1; 1R,2S) (75%, p.f. = 118°C).

[00212] O composto 39 foi preparado de acordo com o procedimento para o composto 38, mas partindo do intermediário 17 (preparado de acordo com A5.a). Rendimento: 0,030 g of composto 39 (diast. A) (34%).

c. Preparação do Composto 40

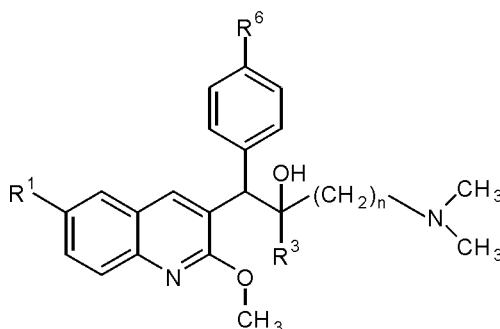


Composto 40 (dia B)

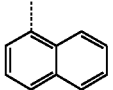
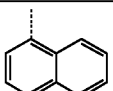
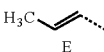
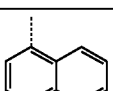
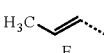
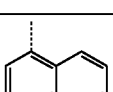
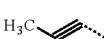
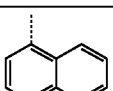
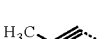
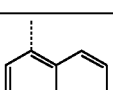
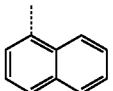
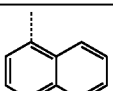
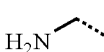
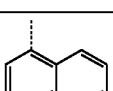
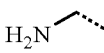
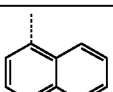
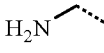
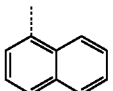
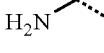
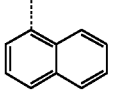
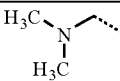
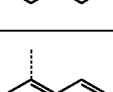
[00213] O composto 40 foi preparado de acordo com o procedimento para o composto 38, mas partindo do intermediário 18 (preparado de acordo com A5.b). Rendimento: 0,13 g do composto 40 (diast. B) (36%; p.f. = 185°C).

[00214] As Tabelas 1 a 3 listam compostos da fórmula (Ia) que foram preparadas de acordo com um dos procedimentos acima (Ex. No.).

[00215] Para inúmeros compostos, os pontos de fusão foram obtidos com bancada quente Kofler, que consiste em uma placa aquecida com gradiente linear de temperatura, um ponteiro correção e uma escala de temperatura em graus Celsius.

Tabela 1:

Comp. Nº	Ex. Nº	R¹	R³	R⁶	n	Estereoquímica e pontos de fusão
1	B1.c			--Cl	2	Distereoisômero A; 184°C
2	B1.c			--Cl	2	Distereoisômero B; 187°C
3	B2.b			--H	4	Distereoisômero B
4	B2.c			--H	4	Distereoisômero B
36	B3.a			--H	2	Distereoisômero A; 190°C
5	B3.a			--H	2	Distereoisômero B; 140°C
6	B1.e			--H	2	Distereoisômero A; 135°C
7	B1.e			--H	2	Distereoisômero B; 156°C
8	B1.a			--H	2	Distereoisômero A; 164°C

Comp. N ^o	Ex. N ^o	R ¹	R ³	R ⁶	n	Estereoquímica e pontos de fusão
9	B1.a			--H	2	A1; 1R,2S; 152°C
10	B1.a			--H	2	Distereoisômero B; 185°C
11	B1.d			--H	2	Distereoisômero A; 190°C
12	B1.d			--H	2	Distereoisômero B; 189°C
13	B1.b			--H	2	Distereoisômero A; 100°C
14	B1.b			--H	2	Distereoisômero B; 202°C
15	B4			--H	2	Distereoisômero A; 205°C
16	B4			--H	2	Distereoisômero B
17	B5			--H	2	Distereoisômero A; 180°C
18	B5			--H	2	A1; 1R,2S
19	B5			--H	2	A2; 1S,2R
20	B5			--H	2	Distereoisômero B; 184°C
21	B7			--H	2	Distereoisômero A

Comp. N ^o	Ex. N ^o	R ¹	R ³	R ⁶	n	Estereoquímica e pontos de fusão
22	B7			--H	2	Distereoisômero B
23	B2.d			--H	2	Distereoisômero A; 187°C
24	B2.d			--H	2	Distereoisômero B; 167°C
25	B2.e			--H	2	Distereoisômero B; 228°C
26	B2.e			--H	2	Distereoisômero A; 170°C
27	B8			--H	2	Distereoisômero B; 203°C
28	B9.a			--H	2	Distereoisômero A
29	B6			--H	2	Distereoisômero A
30	B3.b			--H	2	Distereoisômero B; 210°C
31	B9.b			--H	2	Distereoisômero A; 195°C
32	B2.a			--H	4	Distereoisômero B; 218°C
33	B2.a			--H	4	Distereoisômero A; 180°C

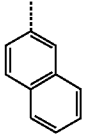
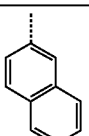
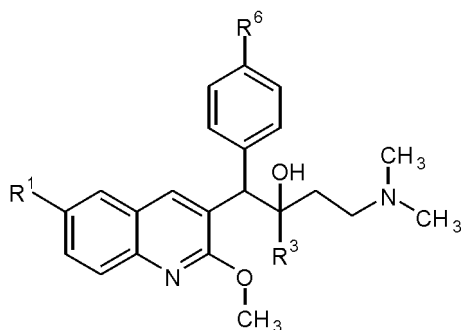
Comp. N ^o	Ex. N ^o	R ¹	R ³	R ⁶	n	Estereoquímica e pontos de fusão
41	B1.a			--H	4	Distereoisômero B
42	B1.a			--H	4	Distereoisômero A

Tabela 2:



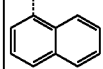
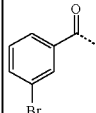
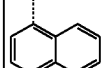
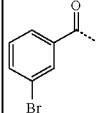
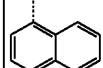
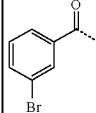
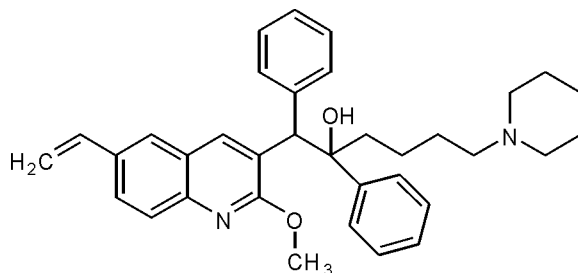
Comp. N ^o	Ex. N ^o	R ¹	R ³	R ⁶	Estereoquímica e pontos de fusão
37	B10.a			--H	Distereoisômero A; 202°C
38	B10.b			--H	A1; 1R,2S; 118°C
39	B10.b			--H	Distereoisômero A; 170°C
40	B10.c			--Cl	Distereoisômero B; 185°C

Tabela 3:

Comp. Nº	Ex. Nº	Estereoquímica e pontos de fusão
34	B1.f	Distereoisômero A
35	B1.f	Distereoisômero B

C. Métodos AnalíticosA. LCMS

[00216] A massa de alguns compostos foi registrada com LCMS (espectrometria de massas por cromatografia líquida). Os métodos usados estão descritos abaixo.

Procedimento Genérico A

[00217] A medição por HPLC foi realizada usando um sistema Alliance HT 2795 (Waters) que compreende uma bomba quaternária com desgaseificador, um amostrador automático, um detector de feixe de diodos (DAD) e uma coluna como especificada nos métodos respectivos abaixo, a coluna é mantida em uma temperatura de 30°C. O fluxo da coluna foi dividido para um espectrômetro MS. O detector MS foi configurado com uma fonte de ionização por eletrospray. A voltagem da agulha capilar foi de 3 kV e temperatura da fonte foi mantida em 100°C no LCT (Espectrômetro de massas Time of Flight Zspray® da Waters – para os métodos 1, 2, 3 e 4), e 3,15 kV a 110°C no ZQ® (espectrômetro de massas simples quadripolar Zspray® da Waters – para os métodos 5, 6 e 7). Nitrogênio foi usado como gás nebulizador. A obtenção de dados foi realizada com um sistema de dados Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimento Genérico B

[00218] A medição por LC foi realizada usando um sistema de UPLC (Cromatografia Líquida de Ultrade sempenho) Acquity (Waters) que compreende uma bomba binária com desgaseificador, um amostrador automática, um detector de feixes de diodos (DAD) e uma coluna como especificada nos respectivos métodos abaixo, a coluna é mantida em uma temperatura de 40°C. O fluxo da coluna foi levado para um detector de MS. O detector de MS foi configurado com uma fonte de ionização por eletrospray. A voltagem da agulha capilar foi de 3 kV e a temperatura da fonte foi mantida em 130°C no Quattro (espectrômetro de massa quadripolar triplo da Waters). Nitrogênio foi usado como gás nebulizador. A obtenção de dados foi realizada com um sistema de dados Waters-Micromass MassLynx-Openlynx data system.

Método 1:

[00219] Além do procedimento genérico A: A HPLC em fase reversa HPLC foi conduzida em uma coluna Kromasil C18 (5 µm, 4,6 x 150 mm) com uma vazão de 1,0 mL/min. Três fases móveis (fase móvel A: 100% de acetato de amônio a 7 mM; fase móvel B: 100% de acetonitrila; fase móvel C: 0,2% de ácido fórmico + 99,8% de água ultrapura) foram empregadas para operar uma condição de gradiente entre 30% de A , 40% de B e 30% de C (manutenção por 1 minuto) e 100% de B em 4 minutos, 100% de B por 5 minutos e re-equilibrada com as condições iniciais por 3 minutos. Um volume de injeção de 5 µL foi usado. A voltagem do cone foi de 20 V para modo de ionização positivo. Os espectros de massa foram obtidos escaneando entre 100 e 900 em 0,8 segundo usando um retardamento entre escaneamentos de 0,08 segundo.

Método 2:

[00220] Além do procedimento genérico A: A HPLC em fase reversa

foi conduzida em uma coluna Xterra-MS C18 (5 μ m, 4,6 x 150 mm) com uma vazão de 1,0 mL/min. Duas fases móveis (fase móvel A: 100% de acetato de amônio a 7 mM; fase móvel B: 100% de acetonitrila) foram empregadas para operar uma condição de gradiente entre 85% de A, 15% de B (manutenção por 3 minutos) e 20% de A, 80% de B por 5 minutos, manutenção a 20% de A e 80% de B por 6 minutos e re-equilibrada com as condições iniciais por 3 minutos. Um volume de injeção de 20 μ L foi usado. A voltagem do cone foi de 20 V para modo de ionização positivo. Os espectros de massas foram obtidos escaneando entre 100 e 900 em 0,8 segundo usando um retardamento entre escaneamentos de 0,08 segundo.

Método 3:

[00221] Além do procedimento genérico A: A HPLC em fase reversa foi conduzida em uma coluna Xterra-MS C18 (5 μ m, 4,6 x 150 mm) com uma vazão de 1,0 mL/min. Duas fases móveis (fase móvel A: 100% de acetato de amônio a 7 mM; fase móvel B: 100% de acetonitrila) foram empregadas para operar uma condição de gradiente entre 85% de A, 15% de B (manutenção por 3 minutos) e 20% de A, 80% de B em 5 minutos, manutenção a 20% de A e 80% de B por 6 minutos e re-equilibrada com as condições iniciais por 3 minutos. Um volume de injeção de 20 μ L foi usado. A voltagem do cone foi de 20 V para modo de ionização positivo e 20 V para modo de ionização negativo. Os espectros de massa foram obtidos escaneando entre 100 e 900 em 0,8 segundo usando um retardamento entre escaneamentos de 0,08 segundo.

Método 4:

[00222] Além do procedimento genérico A: HPLC em fase reversa HPLC foi conduzida em uma coluna Kromasil C18 (5 μ m, 4,6 x 150 mm) com uma vazão de 1,0 mL/min. Três fases móveis (fase móvel A: 100% de acetato de amônio a 7 mM; fase móvel B: 100% de

acetonitrila; fase móvel C: 0,2% de ácido fórmico + 99,8% de água ultrapura) foram empregadas para operar uma condição de gradiente entre 30% de A , 40% de B e 30% de C (manutenção por 1 minuto) e 100% de B por 4 minutos, 100% de B por 5 minutos e re-equilibrada com as condições iniciais por 3 minutos. Um volume de injeção de 5 µL foi usado. A voltagem do cone foi de 20 V para modo de ionização positivo e negativo. Os espectros de massa foram obtidos escaneando entre 100 e 900 em 0,8 segundo usando um retardamento entre escaneamentos de 0,08 segundo.

Método 5:

[00223] Além do procedimento genérico A: A HPLC em fase reversa foi conduzida em uma coluna Sunfire C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) com uma vazão inicial de 0,8 mL/min. Duas fases móveis (fase móvel A: 35% de acetato de amônio a 6,5 mM + 30% de acetonitrila + 35% de ácido fórmico (2 mL/l; fase móvel B: 100% de acetonitrila) foram empregadas para operar uma condição de gradiente entre 100% de A (manutenção por 1 min) e 100% de B em 4 min, manutenção em 100% de B em uma vazão de 1,2 mL/min por 4 minutos e re-equilibrada com as condições iniciais por 3 minutos. Um volume de injeção de 10 µL foi usado. A voltagem do cone foi de 20 V para modo de ionização positivo e negativo. Os espectros de massa foram obtidos escaneando entre 100 e 1.000 em 0,4 segundo usando um retardamento entre escaneamentos de 0,3 segundo.

Método 6:

[00224] Além do procedimento genérico A: A HPLC em fase reversa foi conduzida em uma coluna Sunfire C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) com uma vazão inicial de 0,8 mL/min. Duas fases móveis (fase móvel A: 35% de acetato de amônio a 6,5 mM + 30% de acetonitrila + 35% de ácido fórmico (2 mL/l; fase móvel B: 100% de acetonitrila) foram empregadas para operar uma condição de gradiente entre 100% de A

(manutenção por 1 min) e 100% de B em 4 min, manutenção em 100% de B em uma vazão de 1,2 mL/min por 4 minutos e re-equilibrada com as condições iniciais por 3 minutos. Um volume de injeção de 10 µL foi usado. O modo de ionização positivo foi usado com quatro voltagens diferentes do cone (20, 40, 50, 55 V). Os espectros de massa foram obtidos escaneando entre 100 e 1.000 em 0,4 segundo usando um retardamento entre escaneamentos de 0,1 segundo.

Método 7:

[00225] Além do procedimento genérico A: A HPLC em fase reversa foi conduzida em uma coluna Sunfire C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) com uma vazão inicial de 0,8 mL/min. Duas fases móveis (fase móvel A: 25% de acetato de amônio a 7 mM + 50% de acetonitrila + 25% de ácido fórmico (2 mL/min); fase móvel B: 100% de acetonitrila) foram empregadas para operar uma condição de gradiente entre 100% de A (manutenção por 1 min) e 100% de B em 4 min, manutenção em 100% de B em uma vazão de 1,2 mL/min por 4 minutos e re-equilibrada com as condições iniciais por 3 minutos). Um volume de injeção de 10 µL foi usado. A voltagem do cone foi de 20 V para modo de ionização positivo e negativo. Os espectros de massa foram obtidos escaneando entre 100 e 1.000 em 0,4 segundo usando um retardamento entre escaneamentos de 0,3 segundo.

Método 8:

[00226] Além do procedimento genérico B: A UPLC em fase reversa foi conduzida em uma coluna C18 Waters Acquity híbrida com ponte de etil-siloxano/sílica (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 100 mm) com uma vazão de 0,4 mL/min. Duas fases móveis (fase móvel A: 100% de acetato de amônio a 7 mM; fase móvel B: 100% de acetonitrila) foram empregadas para operar uma condição de gradiente entre 80% de A e 20% de B (manutenção por 0,5 minuto) e 10% de A e 90% de B em 3,5 minutos, manutenção por 2 minutos e re-equilibrada com as

condições iniciais por 2 minutos. Um volume de injeção de μL foi usado. As voltagens do cone foram 20, 30, 45, e 60 V para modo de ionização positivo. Os espectros de massas foram obtidos escaneando entre 100 e 1.000 em 0,2 segundo, usando um retardamento entre escaneamentos de 0,1 segundo.

[00227] Quando um composto é uma mistura de isômeros que dão picos diferentes no método de LCMS, apenas o tempo de retenção do componente principal é dado na tabela de LCMS.

Tabela 4: LCMS: (MH^+), íon molecular protonado (da base livre), e tempo de retenção (R_t , em minutos)

Comp. Nº	Método LCMS	(MH^+)	T_r (min)
1	6	487	4,98
2	6	487	4,87
3	5	498	4,21
4	5	512	4,83
5	6	512	4,25
6	6	499	4,93
7	6	499	4,92
8	1	503	6,90
9	5	503	4,98
10	5	503	4,82
11	6	517	5,23
12	6	517	5,05
13	6	515	5,10
14	6	515	4,95
15	1	492	4,50
16	4	492	3,65
17	2	506	9,34
18	3	506	8,64
19	2	506	8,40

Comp. N ^o	Método LCMS	(MH ⁺)	T _r (min)
20	2	506	8,14
21	2	534	9,53
22	2	534	9,36
23	1	520	5,00
24	1	520	4,28
25	1	534	5,51
26	1	534	6,23
27	2	548	9,27
28	1	548	4,70
29	2	589	8,97
30	5	562	4,53
31	3	603	9,18
32	3	548	8,94
33	3	548	9,20
34	5	521	5,00
35	5	521	4,92
36	6	512	4,02
37	7	581	3,47
38	5	659	5,20
39	7	659	4,35
40	5	643	5,27
41	8	531	4,20
42	8	531	4,29

B. Rotação Óptica

[00228] A rotação óptica foi medida usando um polarímetro. $[\alpha]_D^{20}$ indica a rotação óptica medida com luz no comprimento de onda da linha D de sódio (589 nm) em uma temperatura de 20°C. O comprimento do trajeto da célula é de 1 dm. Após do valor real, são mencionados o valor real da contração e o solvente da solução usado

para medir a rotação óptica.

Tabela 5: Dados da Rotação Óptica

Comp. Nº	$[\alpha]_D^{20}$	concentração	Solvente
9	-221,34°	C = 0,328 p/v em %	DMF
38	-206,95°	C = 0,518 p/v em %	DMF

D. Exemplos Farmacológicos

D.1. Método *in vitro* para testar compostos contra *M. tuberculosis*.

[00229] Placas de microtitulação estéreis de plástico com fundo achatado e 96 poços foram enchidas com 100 µL meio de caldo Middlebrook (1x). Subsequentemente, as soluções-estoque (10 x concentração final do teste) dos compostos foram adicionadas em volumes de 25 µL a uma série de poços em duplicata na coluna 2 de modo a permitir a avaliação dos seus efeitos sobre o crescimento bacteriano. Diluições seriais de cinco vezes foram feitas diretamente nas placas de microtitulação da coluna 2 até 11 usando um sistema robotizado individualizado (Zymark Corp., Hopkinton, MA). As pontas das pipetas foram trocadas depois de cada 3 diluições para minimizar erros de pipetagem com compostos altamente hidrofóbicos. As amostras de controle não-tratadas com (coluna 1) e sem (coluna 12) inóculo foram incluídas em cada placa de microtitulação. Aproximadamente 5.000 CFU por poço de *Mycobacterium tuberculosis* (cepa H37RV), em um volume de 100 µL de meio de caldo Middlebrook (1x), foram adicionadas às fileiras A a H, exceto na coluna 12. O mesmo volume de meio de caldo sem-inóculo foi adicionado à coluna 12 na fileira A até H. As culturas foram incubadas a 37°C por 7 dias em uma atmosfera umidificada (incubadora com válvula de ar aberto e ventilação contínua). Um dia antes do final da incubação, 6 dias depois da inoculação, Resazurin (1:5) foi adicionado a todos poços em um volume de 20 µL e as placas foram incubadas por mais 24 horas a 37°C. No sétimo dia, o crescimento bacteriano foi quantificado por

fluorometria.

[00230] A fluorescência foi lida em um fluorímetro controlado por computador (Spectramax Gemini EM, Molecular Devices) em um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm. A porcentagem de inibição do crescimento atingida pelos compostos foi calculada de acordo com métodos-padrões e expressa como IC₉₀ (µg/mL) que define a concentração inibitória de 90% para o crescimento bacteriano. Vide Tabela 6.

D.2. Método *in vitro* para Testar Compostos Quanto à Atividade Antibacteriana contra a Cepa *M. Smegmatis* ATCC607.

[00231] As placas de microtitulação estéreis de plástico com 96 poços e fundo redondo foram enchidas com 180 µL de água esterilizada, suplementada com 0,25% de BSA. Subsequentemente, as soluções-estoque (7,8 x contração final do teste) de compostos foram adicionadas em volumes de 45 µL a uma série de poços em duplicata na coluna 2 de modo a permitir a avaliação de seus efeitos sobre o crescimento bacteriano. Diluições seriadas de cinco vezes (45 µL em 180 µl) foram feitas diretamente nas placas de microtitulação entre as colunas 2 e 11 usando um sistema robotizado individualizado (Zymark Corp., Hopkinton, MA). As pontas das pipetas foram trocadas a cada 3 diluições para minimizar erros de pipetagem com compostos altamente hidrofóbicos. As amostras de controle não-tratadas com (coluna 1) e sem (coluna 12) inóculo foram incluídas em cada placa de microtitulação. Aproximadamente 250 CFU por poço de inóculo de bactéria, em um volume de 100 µL em meio de caldo 2,8x Mueller-Hinton, foram adicionadas às fileiras A até H, exceto na coluna 12. O mesmo volume de meio de caldo sem-inóculo foi adicionado à coluna 12 na fileira A até H. As culturas foram incubadas a 37°C por 48 horas em uma atmosfera umidificada com 5% de CO₂ (incubadora com

válvula de ar aberta e ventilação contínua). No final de incubação, dois dias depois da inoculação, o crescimento bacteriano foi quantificado por fluorometria. Portanto, Alamar Blue (10x) foi adicionado aos poços em um volume de 20 µL e as placas foram incubadas por mais 2 horas a 50°C.

[00232] A fluorescência foi lida em um fluorímetro controlado por computador (Cytofluor, Biosearch) em um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm (ganho 30). A inibição percentual do crescimento atingida pelos compostos foi calculada de acordo com métodos-padrões e expressa como IC₉₀ (µg/mL) que define a concentração inibitória de 90% do crescimento bacteriano. Vide Tabela 6.

D.3. Método in vitro para Testar Compostos Quanto à Atividade Antibacteriana contra Várias Cepas não-microbacterianas

Preparação de suspensões bacterianas para o teste de suscetibilidade:

[00233] As bactérias usadas neste estudo foram desenvolvidas de um dia para o outro em frascos que contêm 100 mL de Caldo Mueller-Hinton (Becton Dickinson – número do catálogo 275730) em água estéril desmineralizada, sob agitação, a 37°C. Os insumos (0,5 mL/tubo) foram estocados a -70°C até o uso. As titulações de bactérias foram realizadas em placas de microtitulação para detectar a TCID₅₀, onde TCID₅₀ representa a diluição que gera crescimento bacteriano em 50% das culturas inoculadas.

[00234] Em geral, um nível de inóculo de aproximadamente 100 TCID₅₀ foi usado para testar a suscetibilidade.

Teste de suscetibilidade antibacteriana: Determinação de IC₉₀

Ensaio de Placa de Microtitulação

[00235] Placas de microtitulação de plástico estéreis com fundo achatado e 96 poços foram enchidas com 180 µL de água esterilizada

desmineralizada, suplementada com 0,25% de BSA. Subsequentemente, soluções-estoque (7,8 x concentração final do teste) de compostos foram adicionadas em volumes de 45 µL na coluna 2. Diluições seriais de cinco vezes (45 µL em 180 µL) foram feitas diretamente nas placas de microtitulação entre a 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 poço de inóculo bacteriano (100 TCID₅₀), em um volume de 100 µL em meio de caldo 2,8x Mueller-Hinton, foram adicionadas às fileiras A até H, exceto na coluna 12. O mesmo volume de meio de caldo sem-inóculo foi adicionado à coluna 12 na fileira A até H. As culturas foram incubadas a 37°C por 24 horas sob uma atmosfera normal (incubadora com válvula de ar aberta e ventilação contínua). No final da incubação, um dia depois da inoculação, o crescimento bacteriano foi quantificado por fluorometria. Portanto, resazurina (0,6 mg/ml) foi adicionada em um volume de 20 µL a todos poços 3 horas depois da inoculação, e as placas foram incubadas novamente de um dia para o outro. Uma mudança na cor de azul para rosa indicava o crescimento de bactérias. A fluorescência foi lida em um fluorímetro controlado por computador (Cytofluor Biosearch) em um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm. A inibição percentual do crescimento atingida pelos compostos foi calculada de acordo com métodos-padrões. A IC₉₀ (expressa em µg/mL) foi definida como concentração inibitória de 90% do crescimento bacteriano. Os resultados estão indicados na Tabela 6.

Método de Diluição em Ágar

[00236] Os valores da CIM₉₉ (a concentração mínima para obter 99% de inibição do crescimento bacteriano) podem ser determinados realizando o método-padrão de diluição em ágar de acordo com as

normas NCCLS* onde o meio usado inclui ágar Mueller-Hinton.

[00237] * Instituto de normas de laboratório clínico. 2005. Métodos para testes de suscetibilidade antimicrobiana em diluição para bactérias que crescem de forma aeróbica: aprovado na sexta edição das normas

Ensaio de Exterminação com o Tempo

[00238] A atividade bactericida ou bacteriostática dos compostos pode ser determinada em um ensaio de extinção com o tempo usando o método de microdiluição em caldo*. Em um ensaio de extinção com o tempo sobre *Staphylococcus aureus* e *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), o inóculo de partida de *S. aureus* e MRSA é de 10^6 CFU/mL em caldo Muller Hinton. Os compostos antibacterianos são usados na concentração de 0,1 a 10 vezes a MIC (isto é, IC_{90} , como determinada no ensaio de placas de microtitulação). Os poços que não receberam qualquer agente antibacteriano constituem o controle do crescimento da cultura. As placas que contêm o micro-organismo e os compostos de teste são incubadas a 37°C. Depois de 0, 4, 24, e 48 h de incubação, as amostras são removidas para determinação de contagens viáveis por diluição serial (10^{-1} a 10^{-6}) em PBS estéril e plaqueando (200 μ L) sobre ágar Mueller Hinton. As placas são incubadas a 37°C por 24 h e o número de colônias é determinado. As curvas de extinção podem ser construídas plotando o $\log_{10}$ UFC por mililitro versus tempo. Um efeito bactericida é definido comumente como um decréscimo de $3\text{-}\log_{10}$ no número de CFU por mililitro em comparação com inóculo não-tratado. O efeito propagador potencial dos fármacos é removido por diluições seriais e contagem das colônias na diluição mais alta usada para plaquear.

[00239] *Zurenko, G.E. *et al.* "In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents oxazolidinona",

Antimicrob. Agents Chemother. 40:839-845 (1995).

Determinação de Níveis Celulares de ATP

[00240] Para analisar a mudança na concentração celular total de ATP (usando o Kit de bioluminescência de ATP, Roche), foram conduzidos ensaios desenvolvendo uma cultura de estoque de *S. aureus* (ATCC29213) em frascos Mueller Hinton de 100 mL e incubado em uma incubadora com agitação por 24 h a 37°C (300 rpm). Mede-se a OD₄₀₅ nm e calcula-se a CFU/mL. Dilui-se as culturas até 1 x 10⁶ CFU/mL (concentração final para medição de ATP: 1 x 10⁵ CFU/100 µL por poço) e adiciona-se o composto em teste 0,1 a 10 vezes a MIC (isto é, a IC₉₀ determinada no ensaio de placas de microtitulação. Estes tubos são incubados por 0, 30 e 60 minutos a 300 rpm e 37°C. Usa-se 0,6 mL de suspensão bacteriana dos tubos de encaixe e adiciona-se a novos tubos Eppendorf de 2 mL. Adiciona-se 0,6 mL de reagente de lise celular (kit da Roche), turbilhona-se na velocidade máxima e faz-se a incubação por 5 minutos à temperatura ambiente. Resfria-se sobre gelo. Deixa-se o luminômetro aquecer até 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems com injetor). Enche-se uma coluna (= 6 poços) com 100 µL da mesma amostra. Adiciona-se 100 µL do reagente Luciferase a cada poço usando o sistema injetor. Mede-se a luminescência por 1 segundo.

Tabela 6: Valores de IC₉₀ (µg/mL).

Comp. N°	STA 1	SPN 1	MTB 1	MSM 1	EFA	SPY	PAE	ECO
	B29213	6305	H37RV	ATCC607	29212	8668	27853	35218
29	9,3	10,5		2,6				
25	8,5	2,1	1,7	0,3	8,46	8,46	8,46	53,37
26	53,4	18,9	8,5	0,3	53,37	53,37	53,37	53,37
2	48,7	1,7		1,4	38,69	1,22		
1	48,7	1,7		0,0				
24	8,2	1,6		2,3				

Comp. Nº	STA 1	SPN 1	MTB 1	MSM 1	EFA	SPY	PAE	ECO
	B29213	6305	H37RV	ATCC607	29212	8668	27853	35218
23	6,5	0,3	7,3	0,3	18,44	8,24	8,24	51,97
21	10,7	13,4		0,7				
22	9,5	21,3		18,9				
13	51,5	0,3		0,003	51,47	51,47		
14	45,9	1,5		0,3	51,47	40,88		
12	51,7	0,7		0,3	51,67	51,67		
10	50,3	20,0		8,0				
8	50,3	2,0	3,6	0,0	50,27	50,27	44,8	50,27
9	50,3	0,3	0,2	0,003	50,27	50,27	50,27	50,27
30	44,6	14,1	8,9	0,1	44,62	44,62	22,36	56,17
11	51,7	1,8		0,01	51,67	51,67	51,67	
5	40,6	9,1		0,04	40,64	40,64		51,17
20	35,8	8,0		40,2				
17	8,0	8,0	3,6	0,4				
31	38,0	10,7	4,8	0,4				
19	8,0	1,8	8,0	1,6	40,17	8,01	8,01	40,17
18	8,0	3,6	1,6	0,4	17,94	6,37	8,01	8,01
27	34,6	8,7	21,8	4,4				
16	43,8	24,6	31,0	7,8				
15	7,8	7,8	1,6	0,3				
28	43,5	10,9	3,5	0,1				
6	1,6	1,3		0,1				
7	1,6	1,3		1,3				
3	7,9	49,8		7,9				
32	1,7	10,9		7,7				
33	1,7	1,9		1,7				
34	1,7	2,1		1,7				

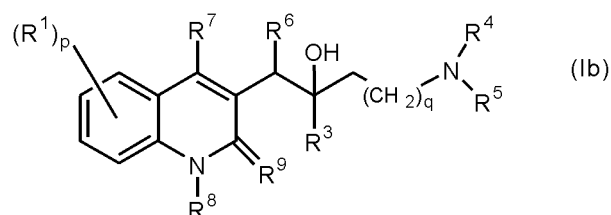
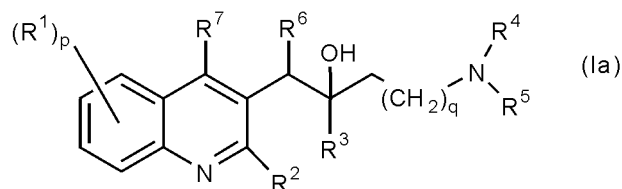
Comp. Nº	STA 1	SPN 1	MTB 1	MSM 1	EFA	SPY	PAE	ECO
	B29213	6305	H37RV	ATCC607	29212	8668	27853	35218
35	1,7	10,4		1,7				
4	8,1	10,2		1,6				
41	1,7	1,7		1,3				
42	1,7	1,7		1,5				
36	51,2	51,2		8,1	51,2	40,6		51,2

[00241] ECO 35218 significa *Escherichia coli* (ATCC35218); EFA 29212 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); PAE 27853 significa *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); SPN 6305 significa *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); SPY 8668 significa *Streptococcus pyogenes* (ATCC8668); STA 29213 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); MSM 607 significa *M. Smegmatis* (ATCC607); MTB H37RV significa *Mycobacterium tuberculosis* (cepa H37RV);

[00242] ATCC significa cultura de tecido tipo American.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (Ia) ou (Ib)



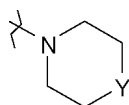
incluindo qualquer forma estereoquimicamente isomérica, em que

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

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

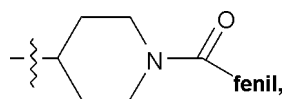
R¹ é alquenila, alquinila, -C=N-OR¹¹, amino, mono ou di(alquil)-amino, amino-alquila, mono ou di(alquil)-amino-alquila, alquil-carbonil-amino-alquila, amino-carbonila, mono ou di(alquil)-amino-carbonila, aril-carbonila, R⁵ᵃR⁴ᵃ-N-alquila, R⁵ᵃR⁴ᵃN-, R⁵ᵃR⁴ᵃN-C(=O)-;

R² é hidrogênio, alquilóxi, arila, arilóxi, hidróxi, mercapto, alquilóxi-alquilóxi, alquiltio, mono ou di(alquil)-amino, pirrolidino ou um radical da fórmula



em que Y é CH₂, O, S, NH ou N-alquila;

R³ é alquila, aril-alquila, aril-O-alquila, aril-alquil-O-alquila, arila, Het, Het-alquila, Het-O-alquila, Het-alquil-O-alquila ou



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

R⁴ e R⁵ em conjunto e incluindo o N ao qual eles estão anexados podem formar um radical selecionado no grupo pirrolidinila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piridinila, piperazinila, imidazolidinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, morfolinila e tiomorfolinila, sendo cada radical opcionalmente substituído com alquila, halo, halo-alquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono- ou di(alquil)-amino, alquiltio, alquilóxi-alquila, alquiltioalquila e pirimidinila;

R^{4a} e R^{5a}, em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão anexados, formam um radical selecionado do grupo que consiste em pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-dihidroeindol-1-ila, tiazolidin-3-ila, 1,2,3,6-tetra-hidropiridila, hexa-hidro-1*H*-azepinila, hexa-hidro-1*H*-1,4-diazepinila, hexa-hidro-1,4-oxazepinila, 1,2,3,4-tetra-hidroequinolin-2-ila, pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila e triazinila, sendo cada radical opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, sendo cada substituinte selecionado entre alquila, halo-alquila, halogênio, arilalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono- ou di(alquil)-amino, alquiltio, alquiltioalquila, arila, piridil ou pirimidinila;

R⁶ é arila¹ ou Het;

R⁷ é hidrogênio, halogênio, alquila, arila ou Het;

R⁸ é hidrogênio ou alquila;

R⁹ é oxo; ou

R⁸ e R⁹ juntos formam o radical –CH=CH–N=;

R¹¹ é hidrogênio ou alquila;

arila é um homociclo selecionado entre fenila, naftila, acenaftila ou tetra-hidronaftila, sendo cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, sendo cada substituinte

selecionado independentemente entre hidroxila, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou di(alquil)-amino, alquila, halo-alquila, alquilóxi, halo-alquilóxi, carboxila, alquilóxi-carbonila, amino-carbonila, morfolinila, Het ou mono- ou di(alquil)-amino-carbonila;

arila¹ é um homociclo selecionado entre fenila, naftila, acenaftila ou tetra-hidronaftila, sendo cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, sendo cada substituinte selecionado independentemente entre hidróxi, halogênio, ciano, nitro, amino, mono- ou di(alquil)-amino, alquila, halo-alquila, alquilóxi, halo-alquilóxi, carboxila, alquilóxi-carbonila, amino-carbonila, morfolinila, Het ou mono- ou di(alquil)-amino-carbonila;

Het é um heterociclo monocíclico selecionado entre *N*-fenóxi-piperidinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila ou piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado entre quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; sendo cada heterociclo monocíclico e bicíclico opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, sendo cada substituinte selecionado independentemente entre halogênio, hidróxi, alquila ou alquilóxi;

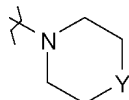
N-óxidos dos mesmos, os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos ou solvatos dos mesmos.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R¹ é alquenila (C₂₋₆), alquinila (C₂₋₆), -C=N-OR¹¹, amino, mono ou di(alquil(C₁₋₆))-amino, amino-alquila (C₁₋₆), mono ou di(alquil(C₁₋₆))-amino-alquila (C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)-carbonil-amino-alquila (C₁₋₆), amino-carbonila, mono ou di(alquil(C₁₋₆))-amino-carbonila, aril-carbonila,

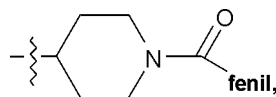
$R^{5a}R^{4a}$ -N-alquila (C_{1-6}), $R^{5a}R^{4a}N$ -, $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)$ -;

R^2 é hidrogênio, alquilóxi (C_{1-6}), arila, arilóxi, hidróxi, mercapto, alquilóxi(C_{1-6})-alquilóxi (C_{1-6}), alquil(C_{1-6})-tio, mono ou di(alquil(C_{1-6}))-amino, pirrolidino ou um radical da fórmula



em que Y é CH_2 , O, S, NH ou N-alquila (C_{1-6});

R^3 é alquila (C_{1-6}), cicloalquila (C_{3-6}), aril-alquila (C_{1-6}), aril-O-alquila (C_{1-6}), aril-alquil(C_{1-6})-O-alquila (C_{1-6}), arila, Het, Het-alquila (C_{1-6}), Het-O-alquila (C_{1-6}), Het-alquil(C_{1-6})-O-alquila (C_{1-6}) ou



R^4 e R^5 são, cada um, independentemente, hidrogênio, alquila C_{1-6} ou benzila; ou

R^4 e R^5 em conjunto e incluindo o N ao qual eles estão anexados podem formar um radical selecionado no grupo pirrolidinila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piridinila, piperazinila, imidazolidinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, morfolinila e tiomorfolinila, sendo cada radical opcionalmente substituído com alquila (C_{1-6}), halo, halo-alquila (C_{1-6}), hidróxi, alquilóxi (C_{1-6}), amino, mono- ou dialquil(C_{1-6})-amino, alquil(C_{1-6})-tio, alquilóxi(C_{1-6})-alquila (C_{1-6}), alquil(C_{1-6})-tioalquila (C_{1-6}) e pirimidinila;

R^{4a} e R^{5a} , em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão anexados, formam um radical selecionado no grupo que consiste em pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-dihidroeoindol-1-ila, tiazolidin-3-ila, 1,2,3,6-tetra-hidropiridila, hexa-hidro-1H-azepinila, hexa-hidro-1H-1,4-diazepinila, hexa-hidro-1,4-oxazepinila, 1,2,3,4-tetra-hidroeoquinolin-2-ila, pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila,

pirazolila, triazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila e triazinila, sendo cada radical opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, sendo cada substituinte selecionado entre alquila (C_{1-6}), poli(halo)-alquila (C_{1-6}), halogênio, aril-alquila (C_{1-6}), hidróxi, alquilóxi (C_{1-6}), alquilóxi(C_{1-6})-alquila (C_{1-6}), amino, mono- ou dialquil(C_{1-6})-amino, alquil(C_{1-6})-alquiltio, alquilóxi(C_{1-6})-tioalquila (C_{1-6}), alquiltio(C_{1-6})-alquila (C_{1-6}), arila, piridila ou pirimidinila;

R^6 é arila¹ ou Het;

R^7 é hidrogênio, halogênio, alquila (C_{1-6}), arila ou Het;

R^8 é hidrogênio ou alquila (C_{1-6});

R^9 é oxo; ou

R^8 e R^9 juntos formam o radical $-CH=CH-N=$;

R^{11} é hidrogênio ou alquila (C_{1-6});

arila é um homociclo selecionado entre fenila, naftila, acenaftila ou tetra-hidronaftila, sendo cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, sendo cada substituinte selecionado independentemente entre hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou di(alquil(C_{1-6}))-amino, alquila (C_{1-6}), poli-halo-alquila, alquilóxi (C_{1-6}), halo-alquilóxi (C_{1-6}), carboxila, alquilóxi(C_{1-6})-carbonila, amino-carbonila, morfolinila, ou mono- ou dialquil(C_{1-6})-amino-carbonila;

arila¹ é um homociclo selecionado entre fenila, naftila, acenaftila ou tetra-hidronaftila, sendo cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, sendo cada substituinte selecionado independentemente entre hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquil(C_{1-6})-amino, alquila (C_{1-6}), poli(halo)-alquila (C_{1-6}), alquilóxi (C_{1-6}), alquiltio (C_{1-6}), halo-alquilóxi (C_{1-6}), carboxila, alquilóxi(C_{1-6})-carbonila, amino-carbonila, morfolinila, Het ou mono- ou di(alquil(C_{1-6}))-amino-carbonila;

Het é um heterociclo monocíclico selecionado entre *N*-fenóxi-piperidinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila,

oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila ou piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado entre quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; sendo cada heterociclo monocíclico e bicíclico opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, sendo cada substituinte selecionado independentemente entre halo, hidróxi, alquila (C_{1-6}), ou alquilóxi (C_{1-6}).

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R^1 é alquenila (C_{2-6}), alquinila (C_{2-6}), - $C=N-OR^{11}$, amino, mono ou dialquil(C_{1-6})-amino, amino-alquila (C_{1-6}), mono ou dialquil(C_{1-6})-amino-alquila (C_{1-6}), alquil(C_{1-6})-carbonil-amino-alquila (C_{1-6}), amino-carbonila, mono ou dialquil(C_{1-6})-amino-carbonila, $R^{5a}R^{4a}N$ -alquila, $R^{5a}R^{4a}N$ -, $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)$ -.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que R^1 é alquenila (C_{2-6}), alquinila (C_{2-6}), - $C=N-OR^{11}$, $R^{5a}R^{4a}N$ -alquila, $R^{5a}R^{4a}N$ - ou $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)$ -.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R^1 é alquenila (C_{2-6}) ou - $C=N-OR^{11}$.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que p é igual a 1.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R^2 é alquilóxi (C_{1-6}).

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R^2 é metilóxi.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R^3 é aril-alquila (C_{1-6}) ou arila.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que q é igual a 1 ou 3.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que R⁴ e R⁵ representam alquila (C₁₋₆) ou em que R⁴ e R⁵ tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão anexados formam piperidino.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que R⁶ é fenila opcionalmente substituída com halogênio.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que R⁷ é hidrogênio.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que o composto é um composto da fórmula (Ia).

15. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é um composto da fórmula (Ia), e em que R¹ é alquenila (C₂₋₆), alquinila (C₂₋₆), -C=N-OR¹¹, amino, amino-alquila (C₁₋₆), mono ou dialquil(C₁₋₆)-amino-alquila (C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)-carbonil-amino-alquila (C₁₋₆), mono ou dialquil(C₁₋₆)-amino-carbonila, aril-carbonila, R^{5a}R^{4a}N-alquila, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-; R² é alquilóxi; R³ é aril-alquila ou arila; R⁴ e R⁵ são alquila (C₁₋₆); ou R⁴ e R⁵ em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão anexados formam piperidino; R⁶ é fenila opcionalmente substituída com halogênio; R⁷ é hidrogênio; R¹¹ é hidrogênio ou alquila (C₁₋₄); q é 1 ou 3; p é 1.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que é para uso como um medicamento.

17. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de

que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 15.

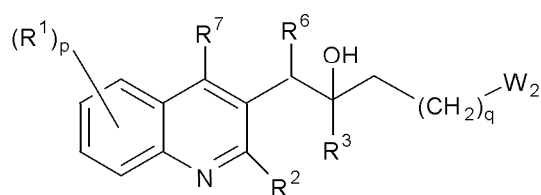
18. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana, incluindo uma infecção microbacteriana.

19. Uso, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção com uma bactéria gram-positiva.

20. Uso, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que a bactéria gram-positiva é *Streptococcus pneumoniae* ou *Staphylococcus aureus*.

21. Uso, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que *Staphylococcus aureus* é *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.

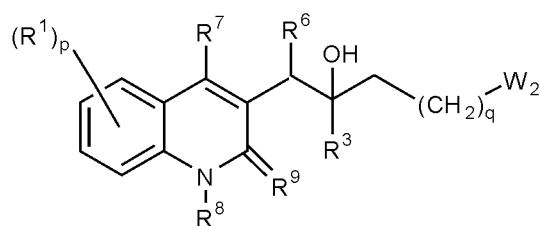
22. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula



(VIII-a)

em que W_2 representa um grupo de saída apropriado e em que as variáveis são como definidas na reivindicação 1.

23. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula



(VIII-b)

em que W_2 representa um grupo de saída apropriado e em que as variáveis são como definidas na reivindicação 1.

24. Combinação, caracterizada pelo fato de que compreende (a) um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos.

25. Produto, caracterizado pelo fato de que compreende (a) um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial no tratamento de uma infecção bacteriana.