

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

(21) **PI0614099-8 A2**

(22) Data de Depósito: 31/07/2006
(43) Data da Publicação: 09/03/2011
(RPI 2096)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/4709
A61P 31/04
C07D 413/06

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

(30) Prioridade Unionista: 03/08/2005 EP 05 107155.3

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

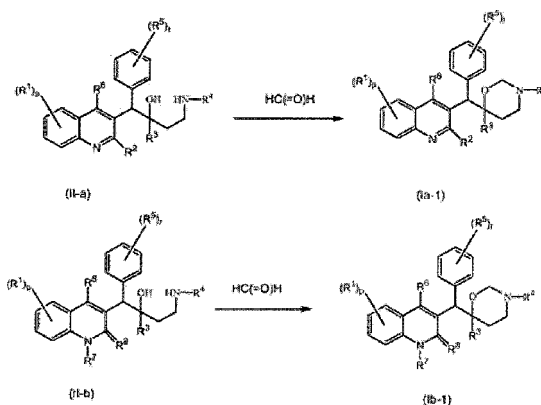
(72) Inventor(es): Anil Koul, Elisabeth Thérèse Jeanne Pasquier, Jérôme Emile Georges Guillemont, Koenraad Jozef Lodewijk Marcel Andries

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006064847 de 31/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/014934de 08/02/2007

(57) Resumo: USO DE UM COMPOSTO DERIVADO DE QUINOLINA, SUA COMBINAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DA REFERIDA COMBINAÇÃO, PRODUTO E O REFERIDO COMPOSTO. A presente invenção refere-se ao uso de um composto para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana desde que a infecção bacteriana seja diferente de uma infecção micobacteriana, o referido composto sendo um composto de fórmula (Ia). um sal de adição de ácido ou de base farmacêuticamente aceitável do mesmo, uma amina quaternária do mesmo, uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma N- óxido do mesmo, em que R¹ é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di (Ar) alquila; p é 1, 2, 3 ou 4; R² é hidrogênio, hidróxi, tio, alquilóxi, alquiloxialquilóxi, alquiltio, mono ou di (alquil) amino ou um radical de fórmula (II) R³ é alquila, Ar, Ar-alquila, Het ou Het-alquila; R⁴ é hidrogênio, alquila ou benzila; R⁵ é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di (Ar) alquila; ou dois radicais R⁵ vicinais podem ser tomados juntos para formar juntos com o anel fenila aos quais eles são fixados uma naftila; r é 1, 2, 3, 4 ou 5; R⁶ é hidrogênio, alquila, Ar ou Het; R⁷ é hidrogênio ou alquila; R⁸ é oxo; ou R⁷ e R⁸ juntos formam o radical -CH=CH-N=; Z é CH₂ ou C(=O).



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

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

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

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

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

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

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

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

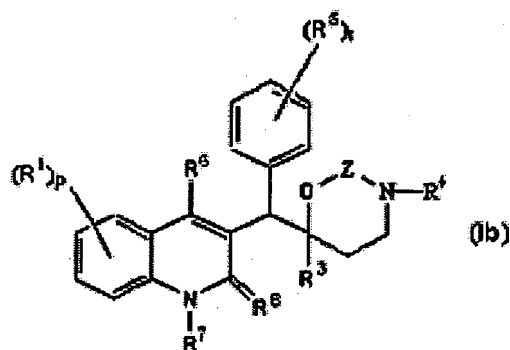
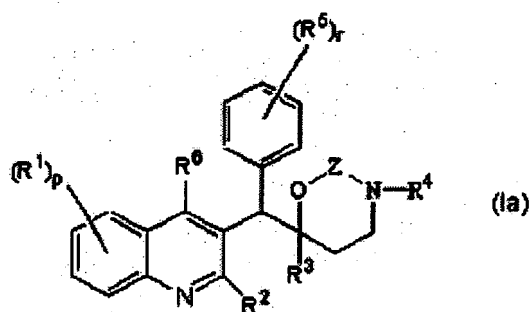
Assim, existe uma necessidade importante para novos compostos para tratar infecções bacterianas, especialmente para o tratamento de infecções causadas por cepas resistentes.

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

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

Sumário da Invenção

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

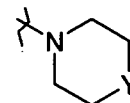


um sal de adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma amina quaternária do mesmo, uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma *N*-óxido do mesmo, em que

- 5 R^1 é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di (Ar) alquila; p é um número inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;

R^2 é hidrogênio, hidróxi, mercapto, alquilóxi, alquiloalquilóxi,

alquiltio, mono ou di (alquil) amino ou um radical de fórmula



em

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

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

R^4 é hidrogênio, alquila ou benzila;

- R^5 é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di (Ar) alquila; ou dois radicais R^5 vicinais podem ser tomados juntos para formar juntos com o anel fenila ao qual eles são fixados uma naftila;

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

R^6 é hidrogênio, alquila, Ar ou Het;

R^7 é hidrogênio ou alquila;

- 20 R^8 é oxo; ou

R^7 e R^8 juntos formam o radical $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$;

Z é CH₂ ou C(=O);

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

- 30 Ar é um homociclo selecionado dentre o grupo de fenila, naftila, ace-naftila, tetrahidronaftila, cada opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substi-

tuíntes, cada substituinte independentemente selecionado dentre o grupo de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquiloxicarbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono ou dialquilaminocarbonila;

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

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

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

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

Os compostos de acordo com as fórmulas (Ia) e (Ib) são inter-relacionados, por exemplo, um composto de acordo com a fórmula (Ib), com

R⁸ igual a oxo é o equivalente tautomérico de um composto de acordo com a fórmula (Ia) com R² igual a hidróxi (tautomerismo ceto-enol).

Descrição Detalhada

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

Preferivelmente, alquila é metila, etila ou ciclohexilmetila.

Uma modalidade interessante de alquila em todas as definições usadas aqui acima ou abaixo incluindo haloalquila, é C₁₋₆alquila que representa um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono como, por exemplo, metila, etila, propila, 2-metil-etila, pentila, hexila e outros. Um subgrupo preferido de C₁₋₆alquila é C₁₋₄alquila que representa um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 4 átomos de carbono como, por exemplo, metila, etila, propila, 2-metiletila e outros.

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

Dentro do âmbito deste pedido, Het é um heterociclo monocíclico selecionado dentre o grupo de *N*-fenoxipiperidinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado dentre o grupo de quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimida-

zolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzo-
 furanila, benzotienila, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila;
 cada heterociclo monocíclico e bicíclico opcionalmente pode ser substituído
 em um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte sele-
 5 cionado independentemente dentre o grupo de halo, hidróxi, alquila ou alqui-
 lóxi. Preferivelmente, Het é tienila ou furanila ou piridila, mais preferivelmente
 Het é furanila.

Dentro do âmbito deste pedido, halo é um substituinte selecio-
 nado dentre o grupo de flúor, cloro, bromo e iodo e haloalquila é um radical
 10 hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbo-
 no ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de
 carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 áto-
 mos de carbono fixado em um radical hidrocarboneto reto ou ramificado sa-
 turado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que um ou mais átomos de
 15 carbono são substituídos por um ou mais átomos halo. Preferivelmente, halo
 é bromo, flúor ou cloro e preferivelmente, haloalquila é polihaloC₁₋₆alquila
 que é definida como mono ou polihalo substituída C₁₋₆alquila, por exemplo,
 metila com um ou mais átomos flúor, por exemplo, difluorometila ou trifluo-
 rometila, 1,1-difluór-etila e outros. No caso em que mais de um átomo halo é
 20 fixado em um grupo alquila dentro definição de haloalquila ou polihaloC₁₋₆
 alquila, eles podem ser iguais ou diferentes.

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

25 O Ar ou Het listados nas definições dos substituintes dos com-
 postos de fórmula (Ia) ou (Ib) (ver, por exemplo, R³) como mencionados aqui
 acima ou abaixo podem ser fixados ao restante da molécula de fórmula (Ia)
 ou (Ib) através de qualquer carbono no anel ou heteroátomo como apropria-
 do, salvo especificado em contrário. Assim, por exemplo, quando Het é imi-
 30 dazolila, ele pode ser 1-imidazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila e outros.

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

Os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis são definidos para compreender como as formas de sal de adição de ácido não tóxicas terapeuticamente ativas que os compostos de acordo com uma das fórmulas (Ia) ou (Ib) são capazes de formar. Os referidos sais de adição de ácido podem ser obtidos por tratar a forma de base dos compostos de acordo com uma das fórmulas (Ia) ou (Ib) com ácidos apropriados, por exemplo, ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido halídrico, em particular, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico e ácido fosfórico; ácidos orgânicos, por exemplo, ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanóico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido ciclâmico, ácido salicílico, ácido p-aminossalicílico e ácido pamóico.

Os compostos de acordo com uma das fórmulas (Ia) ou (Ib) contendo prótons acídicos também podem ser convertidos em suas formas de sal de adição de base não tóxicas terapeuticamente ativas por tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. Como as formas de sais de base apropriadas compreendem, por exemplo, os sais de amônio, os sais de metal alcalino e alcalino terroso, em particular, sais de lítio, sódio, potássio, magnésio e cálcio, sais com bases orgânicas, por exemplo, a benzatina, *N*-metil-D-glucamina, sais de hibramina, e sais com aminoácidos, por exemplo, arginina e lisina.

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

O termo sal de adição como usado dentro do âmbito deste pedido também compreende os solvatos cujos compostos de acordo com uma das fórmulas (Ia) ou (Ib) assim como os sais dos mesmos, são capazes de formar. Tais solvatos são, por exemplo, hidratos e alcoolatos.

O termo "amina quaternária" como usada aqui acima define os sais de amônio quaternário cujos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) são ca-

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

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

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

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

Quando uma forma estereoisomérica específica é indicada, isto significa que a referida forma é substancialmente livre, isto é, associada com menos do que 50%, preferivelmente menos do que 20%, mais preferivelmente menos do que 10%, ainda mais preferivelmente menos do que 5%, ainda preferivelmente menos do que 2% e mais preferivelmente menos do que 1% do outro isômero (s). Assim, quando um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) é, por exemplo, especificado como (αS , βR), isto significa que o composto é substancialmente livre do isômero (αR , βS).

Os compostos de ou fórmulas (Ia) e (Ib) podem ser sintetizados na forma de misturas racêmicas de enantiômeros que podem ser separados uns dos outros seguindo procedimentos de resolução conhecidos na técnica. Os compostos racêmicos ou de fórmulas (Ia) e (Ib) podem ser convertidos nas formas de sal diasteroméricas correspondentes pela reação com um

ácido quiral apropriado. As referidas formas de sal diastereoméricas são subseqüentemente separadas, por exemplo, por cristalização seletiva ou fracional e os enantiômeros são liberados daí por álcali. Um modo alternativo de separar como as formas enantioméricas dos compostos ou de fórmulas (1a) e (1b) envolve cromatografia líquida usando uma fase estacionária quiral. As referidas formas estereoquimicamente isoméricas puras também podem ser derivadas das formas isoméricas estereoquimicamente puras correspondentes dos materiais de partida apropriados, desde que a reação ocorra estereoespecificamente. Preferivelmente se um estereoisômero específico é desejado, o referido composto será sintetizado por métodos estereoespecíficos de preparação. Estes métodos irão empregar vantajosamente materiais de partida enantiomericamente puros.

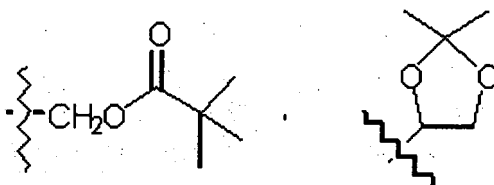
Como as formas tautoméricas dos compostos ou de fórmula (1a) ou (1b) significam compreender os compostos ou de fórmula (1a) ou (1b) em que, por exemplo, um grupo enol é convertido em um grupo ceto (tautomerismo ceto-enol).

As formas *N*-óxido dos compostos de acordo com uma das fórmulas (1a) ou (1b) significam compreender os compostos ou de fórmula (1a) ou (1b) em que um ou vários átomos de nitrogênio são oxidados para o assim chamado *N*-óxido, particularmente os *N*-óxidos em que o nitrogênio do radical amina é oxidado.

A invenção também compreende os compostos derivados (geralmente chamados "pró-fármacos") dos compostos farmacologicamente ativos de acordo com a invenção, que são degradados *in vivo* para dar os compostos de acordo com a invenção. Os pró-fármacos são geralmente (mas nem sempre) de menor potência no receptor alvo do que os compostos em que eles são degradados. Pró-fármacos são particularmente utilizáveis quando o composto desejado tem propriedades químicas ou físicas que tornam sua administração difícil ou ineficiente. Por exemplo, o composto desejado pode ser somente fracamente solúvel, ele pode ser fracamente transportado através do epitélio mucosal, ou ele pode ter uma meia-vida no plasma indesejavelmente curta. Outra discussão sobre pró-fármacos pode ser

encontrada em Stella, V. J. *et al.*, "Prodrugs", *Drug Delivery Systems*, 1985, pp. 112 - 176, and *Drugs*, 1985, **29**, pp. 455 - 473.

As formas de pró-fármacos dos compostos farmacologicamente ativos de acordo com a invenção geralmente serão os compostos de acordo com ou a fórmula (Ia) ou (Ib), os sais de adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, como as formas tautoméricas dos mesmos e as formas *N*-óxido dos mesmos, tendo um grupo de ácido que é esterificado ou amidado. Incluído em tais grupos de ácido esterificados são grupos de fórmula – COOR^x, onde R^x é uma C₁₋₆alquila, fenila, benzila ou um dos seguintes grupos:



Grupos amidados incluem grupos da fórmula – CONR^yR^z, em que R^y é H, C₁₋₆alquila, fenila ou benzila e R^z é –OH, H, C₁₋₆alquila, fenila ou benzila.

Os compostos de acordo com a invenção tendo um grupo amino podem ser derivatizados com uma cetona ou um aldeído como formaldeído para formar uma base de Mannich. Esta base irá hidrolisar com a cinética de primeira ordem em solução aquosa.

Sempre que usado abaixo, o termo "compostos de fórmula (Ia) ou (Ib)" isto significa também incluir suas formas *N*-óxido, seus sais, suas aminas quaternárias, suas formas tautoméricas ou suas formas estereoquimicamente isoméricas. De interesse especial são os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) que são estereoquimicamente puros.

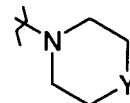
Uma modalidade interessante da presente invenção refere-se aos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib), os sais de adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, como as formas tautoméricas dos mesmos e as formas *N*-óxido dos mesmos, em que Z é CH₂;

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

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

R^2 é hidrogênio, hidróxi, mercapto, alquilóxi, alquioxialquilóxi,

- 5 alquiltio, mono ou di (alquil) amino ou um radical de fórmula que Y é CH_2 , O, S, NH ou N-alquila;



em

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

R^4 é hidrogênio, alquila ou benzila;

- R^5 é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi,
10 alquiltio, alquioxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di (Ar) alquila; ou dois radicais R^5 vicinais podem ser tomados juntos para formar juntos com o anel fenila ao qual eles são fixados uma naftila;

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

R^6 é hidrogênio, alquila, Ar ou Het;

- 15 R^7 é hidrogênio ou alquila;

R^8 é oxo; ou

R^7 e R^8 juntos formam o radical $-CH=CH-N=$;

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

- 25 Ar é um homociclo selecionado dentre o grupo de fenila, naftila, ace-naftila, tetrahidronaftila, cada opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado dentre o grupo de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquioxicarbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono ou dialquilaminocarbonila;
30

Het é um heterociclo monocíclico selecionado dentre o grupo de N-

fenoxipiperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado dentre o grupo de quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinila ou

benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico opcionalmente pode ser substituído em um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados dentre o grupo de halo, hidróxi, alquila ou alquilóxi;

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

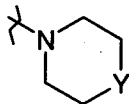
Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que R^5 é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila.

Preferivelmente, a invenção refere-se aos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que :

R^1 é hidrogênio, halo, ciano, Ar, Het, alquila, e alquilóxi;

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

R^2 é hidrogênio, hidróxi, alquilóxi, alquiloalquilóxi, alquiltio ou



um radical de fórmula em que Y é O ;

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

R^4 é hidrogênio, alquila ou benzila;

R^5 é hidrogênio, halo ou alquila; ou dois radicais R^5 vicinais podem ser tomados juntos para formar juntos com o anel fenila ao qual eles são fixados uma naftila;

r é um número inteiro igual a 1; e

R^6 é hidrogênio ;

R^7 é hidrogênio ou alquila;

R^8 é oxo; ou

R^7 e R^8 juntos formam o radical $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=-$;

- 5 alquila é um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono fixado em um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que cada á-
10 tomo de carbono pode ser opcionalmente substituído por halo ou hidróxi;

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

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

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

- Para os compostos de acordo com uma das fórmulas (Ia) ou (Ib), preferivelmente a invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib)
25 ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que R^1 é hidrogênio, halo, Ar, Het, alquila ou alquilóxi. Mais preferivelmente, R^1 é halo. Mais preferivelmente, R^1 é bromo.

- Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima
30 como uma modalidade interessante em que p é igual a 1.

Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima

como uma modalidade interessante em que R^2 é hidrogênio, alquilóxi ou alquiltio. Mais preferivelmente, R^2 é alquilóxi. Mais preferivelmente, R^2 é metilóxi.

- Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula
- 5 (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que R^3 é naftila, fenila ou Het, em particular, naftila ou fenila, cada opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes, este substituinte preferivelmente sendo um halo ou haloalquila, mais preferivelmente sendo um halo. Mais preferivelmente, R^3 é naftila ou fenila.
- 10 Mais preferivelmente, R^3 é naftila. Ou preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que R^3 é alquila, Ar ou Ar-alquila.

- Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula
- 15 (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que R^4 é hidrogênio ou alquila, mais preferivelmente alquila, como, metila ou etila. Mais preferivelmente R^4 é metila.

- Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula
- 20 (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que R^5 é hidrogênio, alquila ou halo. Mais preferivelmente, R^5 é hidrogênio ou halo, mais preferivelmente R^5 é hidrogênio.

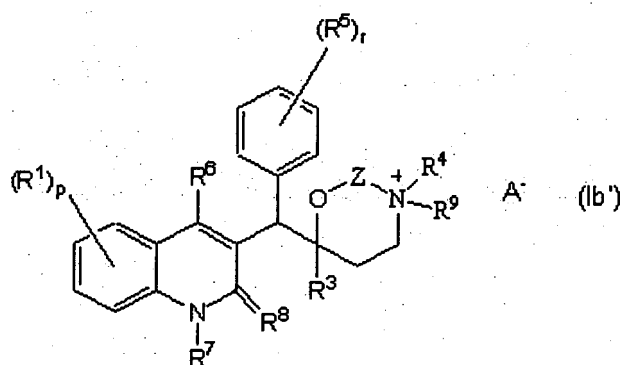
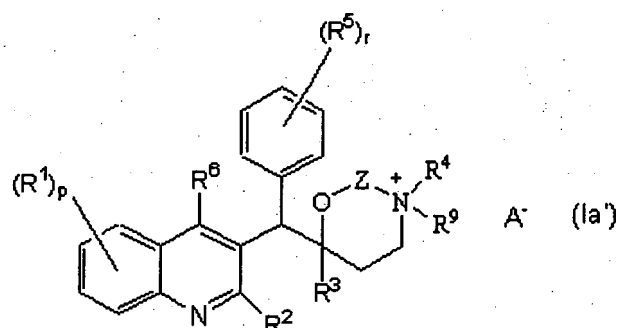
- Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula
- 25 (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que r é 1 ou 2, mais preferivelmente 1.

- Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula
- (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima
- 30 como uma modalidade interessante em que R^6 é hidrogênio ou metila. Mais preferivelmente, R^6 é hidrogênio.

Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula

(Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que Z é CH₂.

Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima
5 como uma modalidade interessante em que o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) é um composto das seguintes fórmulas



em que R⁹ representa alquila, alquilcarbonila, Ar, Ar-alquila, Ar-carbonila, Het¹-alquila ou Het¹-carbonila; em que Het¹ é um heterociclo monocíclico selecionado dentre furanila ou tienila; ou um heterociclo bicíclico selecionado dentre benzofuranila ou benzotienila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico opcionalmente pode ser substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado dentre o grupo de halo, alquila e Ar; e A⁻ é um contra-íon farmacologicamente aceitável, como, por exemplo, halo, por exemplo, cloro, bromo, iodo; trifluoroacetato; acetato; triflato; sulfato; sulfonato.
10

Preferivelmente, nos compostos de fórmulas (Ia') ou (Ib') R⁹ é alquila, em particular, metila ou etila, mais em particular, metila. Preferivelmente, nos compostos de fórmulas (Ia') ou (Ib') A⁻ é halo, em particular, iodo.
15

Para os compostos de acordo com a fórmula (Ib) somente, preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou

qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que R^7 é alquila, preferivelmente metila, e R^8 é oxigênio.

5 Um grupo interessante de compostos são os compostos de fórmula (Ia), os sais de adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, as amins quaternárias dos mesmos, as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, como as formas tautoméricas dos mesmos ou as formas *N*-óxido dos mesmos.

10 Um grupo interessante de compostos são os compostos de acordo com a fórmula (Ia), os sais de adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, as amins quaternárias dos mesmos, as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, como as formas tautoméricas dos mesmos ou as formas *N*-óxido dos mesmos, em que R^1 é hidrogênio, halo, Ar, Het, alquila ou alquilóxi; $p = 1$; R^2 é hidrogênio, alquilóxi ou alquiltio, em particular, alquilóxi; R^3 é naftila, fenila ou Het, cada opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados dentre o grupo de halo e haloalquila, em particular, halo; R^4 é hidrogênio ou alquila, em particular, alquila; R^5 é hidrogênio, alquila ou halo, em particular, hidrogênio ou halo; r é igual a 1 e R^6 é hidrogênio.

20 Um grupo interessante de compostos são os compostos de acordo com a fórmula (Ia) em que R^1 é hidrogênio; halo, por exemplo, bromo; alquila, por exemplo, metila; Ar, por exemplo, fenila, ou Het, por exemplo, furanila; R^2 é alquilóxi, por exemplo, metilóxi; R^3 é naftila, fenila ou Het, em particular, naftila ou fenila, cada opcionalmente substituído por 1 ou 2 halo, por exemplo, fenila opcionalmente substituída por 1 ou 2 halo, ou naftila; R^4 é alquila, por exemplo, metila ou etila; R^5 é hidrogênio ou halo, por exemplo, cloro; R^6 é hidrogênio; Z é CH_2 ou $C(=O)$, em particular, CH_2 .

25 Uma modalidade interessante é o uso de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui
30 acima como uma modalidade interessante para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção com uma bactéria gram-positiva e/ou uma gram-negativa.

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

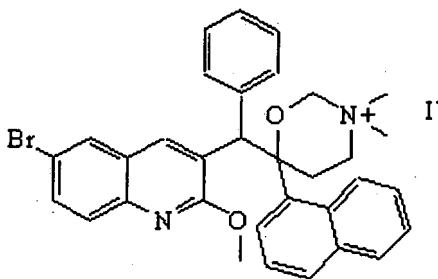
- 5 Uma modalidade interessante é o uso dos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção com uma bactéria gram-negativa.

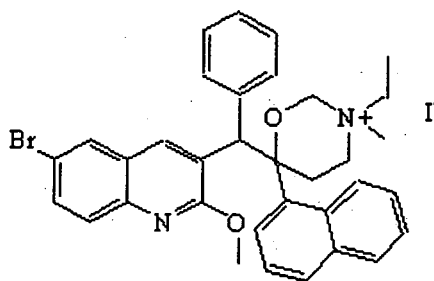
- 10 Uma modalidade interessante é o uso de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana em que o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) tem um $IC_{90}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

- 20 Preferivelmente, nos compostos de fórmulas (Ia) e (Ib) ou qualquer subgrupo dos mesmos como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante, o termo "alquila" representa C_{1-6} alquila, mais preferivelmente C_{1-4} alquila.

- 25 Os compostos preferidos são os compostos 1 a 21 como descrito abaixo, um sal de adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma amina quaternária do mesmo, uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma *N*-óxido do mesmo.

A presente invenção também refere-se aos seguintes compostos:





uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo ou uma forma *N*-óxido do mesmo.

Preferivelmente, o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) é um diastereoisômero particular (substancialmente livre do outro diastereoisômero (s)).

- 5 No caso o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) tem dois centros quirais isto significa que o composto é uma mistura racêmica dos enantiômeros (R,S) e (S,R) ou uma mistura racêmica do enantiômero (R,R) e (S,S). Abaixo, as misturas racêmicas de 2 enantiômeros são indicadas como diastereoisômero A ou B. Se a mistura racêmica é indicada como A ou B depende de se ela é
- 10 isolada em primeiro no protocolo de síntese (isto é, A) ou segundo (isto é, B). Mais preferivelmente, o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) é um enantiômero particular (substancialmente livre dos outros enantiômeros). No caso o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) tem dois centros quirais isto significa que o composto é o enantiômero (R,S), (S,R), (R,R) ou (S,S). Abaixo, os referidos
- 15 enantiômeros particulares são indicados como A1, A2, B1 ou B2. Se o enantiômero é indicado como A1, A2, B1 ou B2 depende de se ele é isolado em primeiro ou segundo lugar no protocolo de síntese.

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

Os compostos presentes têm atividade bactericida ou bacterios-tática.

Exemplos de bactérias aeróbicas e anaeróbicas gram-positiva e gram-negativa incluem Staphylococci, por exemplo, *S. aureus*; Enterococci, por exemplo, *E. faecalis*; Streptococci, por exemplo, *S. pneumoniae*, *S. mu-*
 5 *tans*, *S. pyogenes*; Bacilli, por exemplo, *Bacillus subtilis*; Listeria, por exemplo, *Listeria monocytogenes*; Haemophilus, por exemplo, *H. influenza*; Moraxella, por exemplo, *M. catarrhalis*; Pseudomonas, por exemplo, *Pseudomonas ae-*
 10 *ruginosa*; e Escherichia, por exemplo, *E. coli*. Patógenos gram-positivos, por exemplo, Staphylococci, Enterococci e Streptococci são particularmente importantes devido ao desenvolvimento de cepas resistentes que são tanto difíceis de tratar como difíceis de erradicar de, por exemplo, um ambiente hospitalar uma vez estabelecidas. Exemplos de tais cepas são *Staphylococ-*
 15 *cus aureus* resistente a meticilina (MRSA), estafilococo de coagulase negati-
 va resistente a meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina e *Enterococcus faecium* resistente múltiplo.

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

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

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

Sempre que usado aqui acima ou abaixo, compostos que podem tratar uma infecção bacteriana, significa que os compostos podem tratar uma

infecção com uma ou mais cepas bacterianas.

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

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

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

Infecções bacterianas que podem ser tratadas pelos compostos presentes incluem, por exemplo, infecções do sistema nervoso central, infecções do ouvido externo, infecções do ouvido médio, como otite aguda média, infecções dos sinos craniais, infecções dos olhos, infecções da cavidade oral, como infecções dos dentes, gengivas e mucosas, infecções do trato respiratório superior, infecções do trato respiratório inferior, infecções geniturinárias, infecções gastrointestinais, infecções ginecológicas, infecções

de septicemia, osso e juntas, infecções de pele e estrutura da pele, endocardite bacteriana, queimaduras, profilaxia antibacteriana de cirurgia, e profilaxia antibacteriana em pacientes imunossuprimidos, como pacientes recebendo quimioterapia de câncer, ou pacientes de transplante de órgão.

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

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

15 A presente invenção também refere-se a uma combinação de (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), e (b) um ou mais de outros agentes antibacterianos desde que um ou mais de outros agentes antibacterianos sejam diferentes dos agentes antimicobacterianos, a ser usado como um medicamento.

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

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

30 A composição farmacêutica presente pode ter várias formas farmacêuticas para fins de administração. Como composições apropriadas, podem-se citar todas as composições geralmente empregadas para a administração sistêmica de fármacos. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade efetiva dos compostos particulares, opcionalmente, além disso, forma de sal, como o ingrediente ativo é combi-

nado em mistura íntima com um veículo farmaceuticamente aceitável, cujo veículo pode tomar uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas são desejáveis na forma de dosagem unitária apropriada, em particular, para administração oralmente ou por injeção parenteral. Por exemplo, na preparação das composições na forma de dosagem oral, qualquer meio farmacêutico comum pode ser empregado como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e outros no caso de preparações líquidas orais como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou veículos sólidos como amidos, açúcares, caulim, diluentes, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e outros no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Devido à sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam as formas de dosagem unitárias orais mais vantajosas, em cujo caso, os veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Para as composições parenterais, o veículo irá geralmente compreender água estéril, pelo menos em parte grande, apesar de outros ingredientes, por exemplo, para auxiliar a solubilidade, poderem ser incluídos. Soluções injetáveis, por exemplo, podem ser preparadas em que o veículo compreende solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e glicose. Suspensões injetáveis também podem ser preparadas em que caso veículos líquidos apropriados, agentes de colocação em suspensão e outros podem ser empregados. Também são incluídas as preparações de forma sólida que se destinam a serem convertidas, logo antes do uso, às preparações de forma líquida.

Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica preferivelmente irá compreender de 0,05 a 99% em peso, mais preferivelmente de 0,1 a 70% em peso dos ingredientes ativos, e, de 1 a 99,95% em peso, mais preferivelmente de 30 a 99,9% em peso de um veículo farmaceuticamente aceitável, todas as percentagens sendo baseadas na composição total.

O peso para a relação em peso do composto de fórmula (Ia) ou (Ib) e (b) o outro agente (s) antibacteriano quando dado como uma combina-

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

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

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

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas anteriormente mencionadas na forma de dosagem única para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A forma de dosagem única como usada aqui refere-se a unidades fisicamente discretas apropriadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade predefinida de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico requerido. Exemplos

de tais formas de dosagem única são comprimidos (incluindo comprimidos divididos ou revestidos), cápsulas, pílulas, embalagens em pó, hóstias, supositórios, soluções injetáveis ou suspensões e outros, e múltiplos segregados dos mesmos. A dose diária do composto de acordo com a invenção irá, com evidente, variar com o composto empregado, o modo de administração, o tratamento desejado e a doença bacteriana indicada.

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

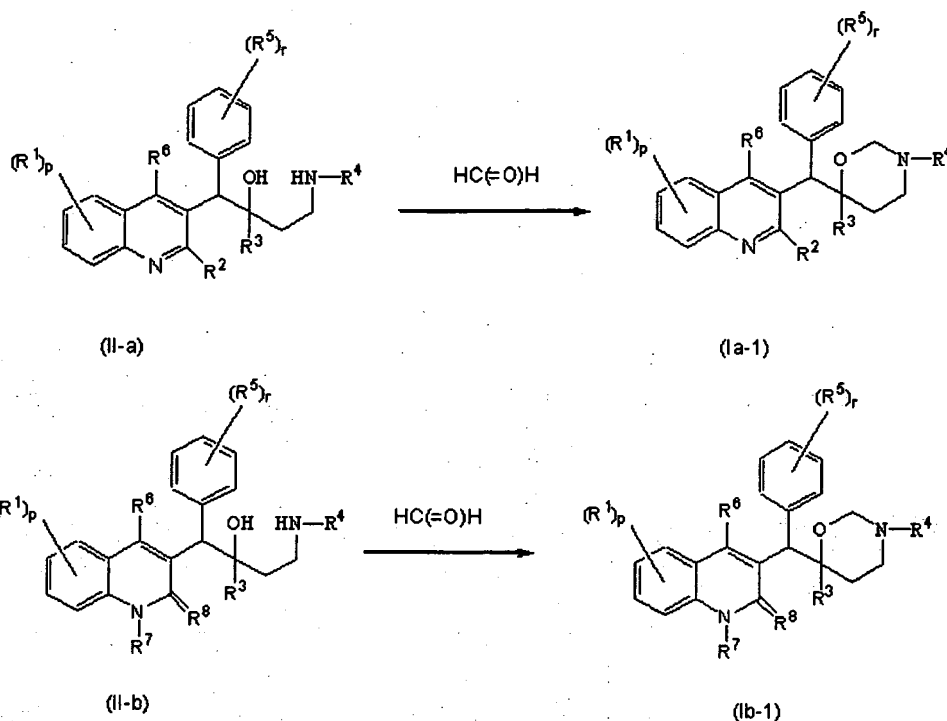
Os antibióticos específicos que podem ser combinados com os compostos presentes de fórmula (Ia) ou (Ib) são, por exemplo, benzilpenicilina (potássio, procaína, benzatina), fenoximetilpenicilina (potássio), feneticilina potássio, propicilina, carbenicilina (disódio, fenil sódico, indanil sódico), sulbenicilina, ticarcilina dissódica, metecilina sódica, oxacilina sódica, cloxacilina sódica, dicloxacilina, flucloxacilina, ampicilina, mezlocilina, piperacilina sódica, amoxicilina, ciclacilina, hectacilina, sulbactamo sódico, cloridrato de talampicilina, cloridrato de bacampicilina, pivmecilinamo, cefalexina, cefaclor, cefaloglicina, cefadroxil, cefradina, cefroxadina, cefapirin sódico, cefalotin

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

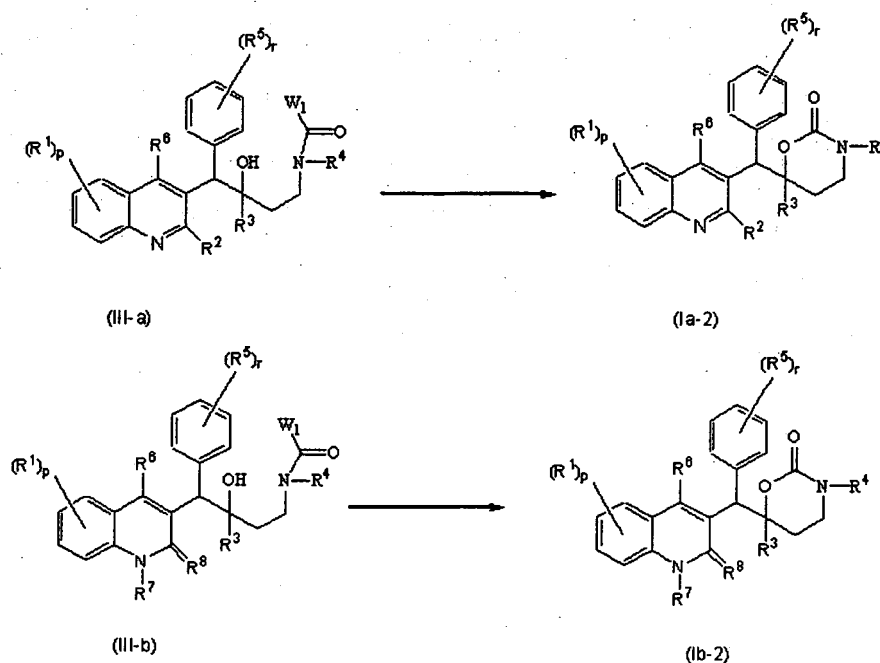
25 Preparação Geral

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

Os compostos de fórmulas (Ia) e (Ib) em que Z é CH₂, os referidos compostos sendo representados pelas fórmulas (Ia-1) e (Ib-1), podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmulas (II-a) e (II-b) com paraformaldeído em um solvente apropriado, como, por exemplo, tolueno.



Os compostos de fórmulas (Ia) e (Ib) em que Z é C(=O) , os referidos compostos sendo representados pelas fórmulas (Ia-2) e (Ib-2), podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmulas (III-a) e (III-b) em que W_1 representa um grupo de saída apropriado, como, por exemplo, imidazol, grupos alcóxi, por exemplo, metóxi, com uma base apropriada, como, por exemplo, hidreto de sódio, terciobulato de potássio, em um solvente apropriado, como, por exemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano.



Nas reações acima, o composto obtido de fórmula (Ia) ou (Ib) pode ser isolado, e, se necessário, purificado de acordo com as metodologias geralmente conhecidas na técnica como, por exemplo, extração, cristalização, destilação, trituração e cromatografia. No caso do composto de fórmula (Ia) ou (Ib) cristalizar, ele pode ser isolado por filtração. De outra forma, a cristalização pode ser causada pela adição de um solvente apropriado, como, por exemplo, água; acetonitrila; um álcool, como, por exemplo, metanol, etanol; e combinações dos referidos solventes. Alternativamente, a mistura de reação também pode ser evaporada até secura, seguido por purificação do resíduo por cromatografia (por exemplo, HPCL de fase reversa, cromatografia cintilante e outros). A mistura de reação também pode ser purificada por cromatografia sem previamente evaporar o solvente. O composto de fórmula (Ia) ou (Ib) também pode ser isolado por evaporação do solvente seguido por recristalização em um solvente apropriado, como, por exemplo, água; acetonitrila; um álcool, como, por exemplo, metanol; e combinações dos referidos solventes.

O versado na técnica irá reconhecer qual método deve ser usado, qual solvente é o mais apropriado de usar ou se ele pertence a uma experimentação de rotina para encontrar o método de isolamento mais apropriado.

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

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) podem ser convertidos para as formas *N*-óxido correspondentes seguindo os procedimentos conhecidos na técnica para converter um nitrogênio trivalente em sua forma *N*-óxido. A referida reação de *N*-oxidação pode geralmente ser realizada por reagir o material de partida de fórmula (Ia) ou (Ib) com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Os peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxidos de metal alcalino ou metal alcalino terroso, por exemplo, peróxido de sódio, peróxido de potássio; os peróxidos orgânicos apropriados podem compreender ácidos peróxi como, por exemplo,

ácido benzenocarboperoxóico ou ácido benzenocarboperoxóico halo substituído, por exemplo, ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, ácidos peroxoalcanóicos, por exemplo, ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por exemplo, hidro-peróxido de t.butila. Os solventes apropriados são, por exemplo, água, álcoois inferiores, por exemplo, etanol e outros, hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno, cetonas, por exemplo, 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano, e misturas de tais solventes.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^4 é alquila, podem ser convertidos em uma amina quaternária apropriada pela reação com um agente quaternizante apropriado, como, por exemplo, um alquilhalogeneto opcionalmente substituído, por exemplo, ICH_3 ou ICH_2CH_3 na presença de um solvente apropriado, como, por exemplo, acetona.

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

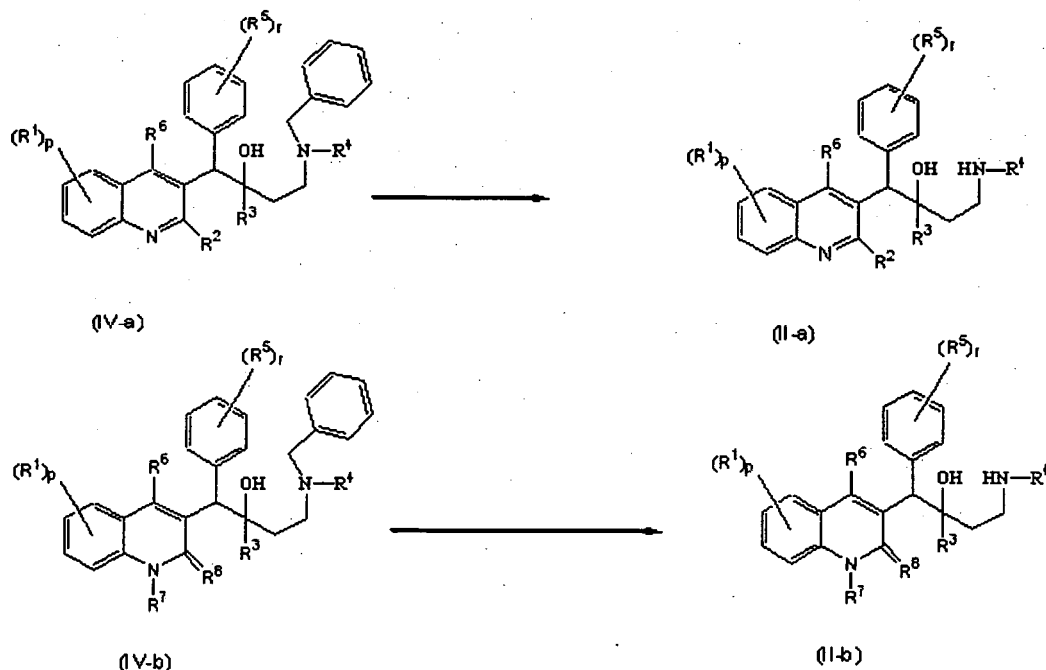
Um modo alternativo de separar como as formas enantioméricas

dos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) e intermediários envolvem cromatografia líquida, em particular, cromatografia líquida usando uma fase estacionária quiral.

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

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

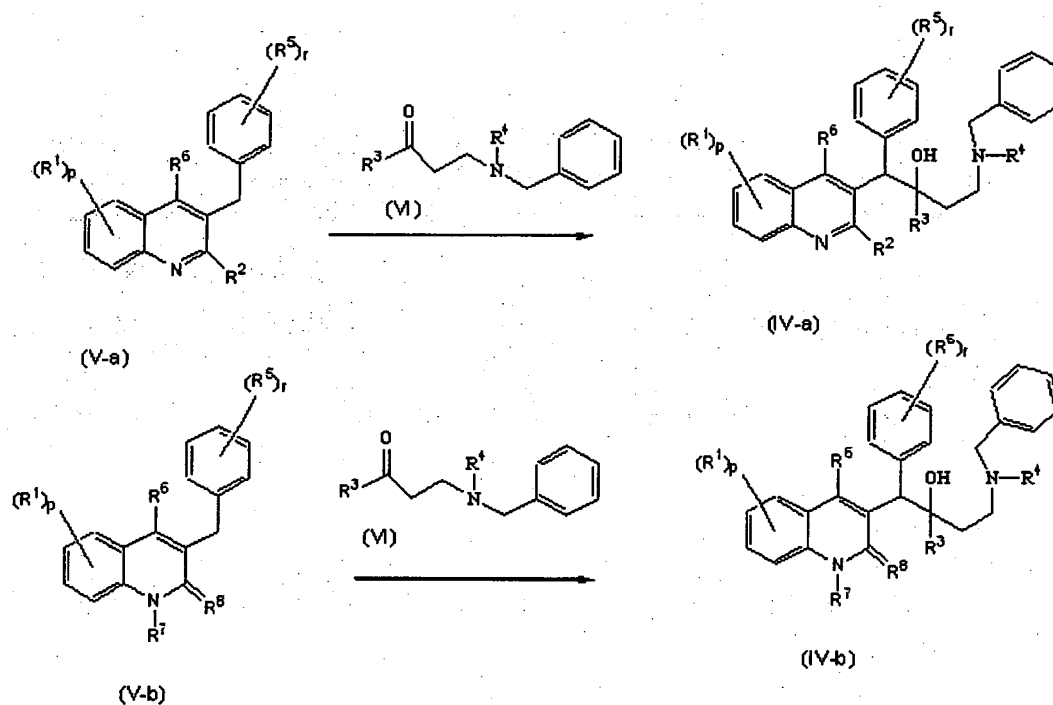
- Os intermediários de fórmulas (II-a) e (II-b) podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmulas (IV-a) e (IV-b) com um
- 15 agente de desproteção apropriado, como, por exemplo, cloroformiato de 1-cloroetila, em um solvente apropriado, como, por exemplo, 1,2-dicloroetano e um álcool apropriado, como, por exemplo, metanol e outros.



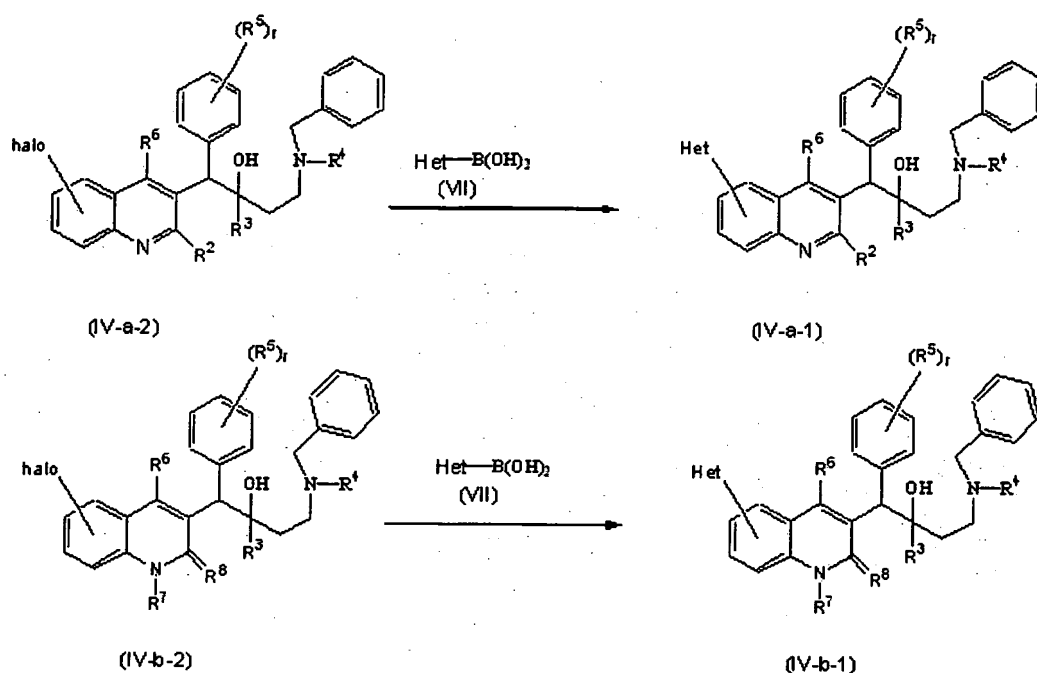
- Os intermediários de fórmulas (II-a) ou (II-b) também podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (IV-a) ou (IV-b) com
- 20 formiato de amônio na presença de paládio em carvão e na presença de um

solvente apropriado, como, por exemplo, um álcool, por exemplo, metanol. Os intermediários de fórmula (IV-a) ou (IV-b) em que R^1 é halo, podem perder o referido substituinte halo durante sua transformação para os intermediários de fórmulas (II-a) ou (II-b).

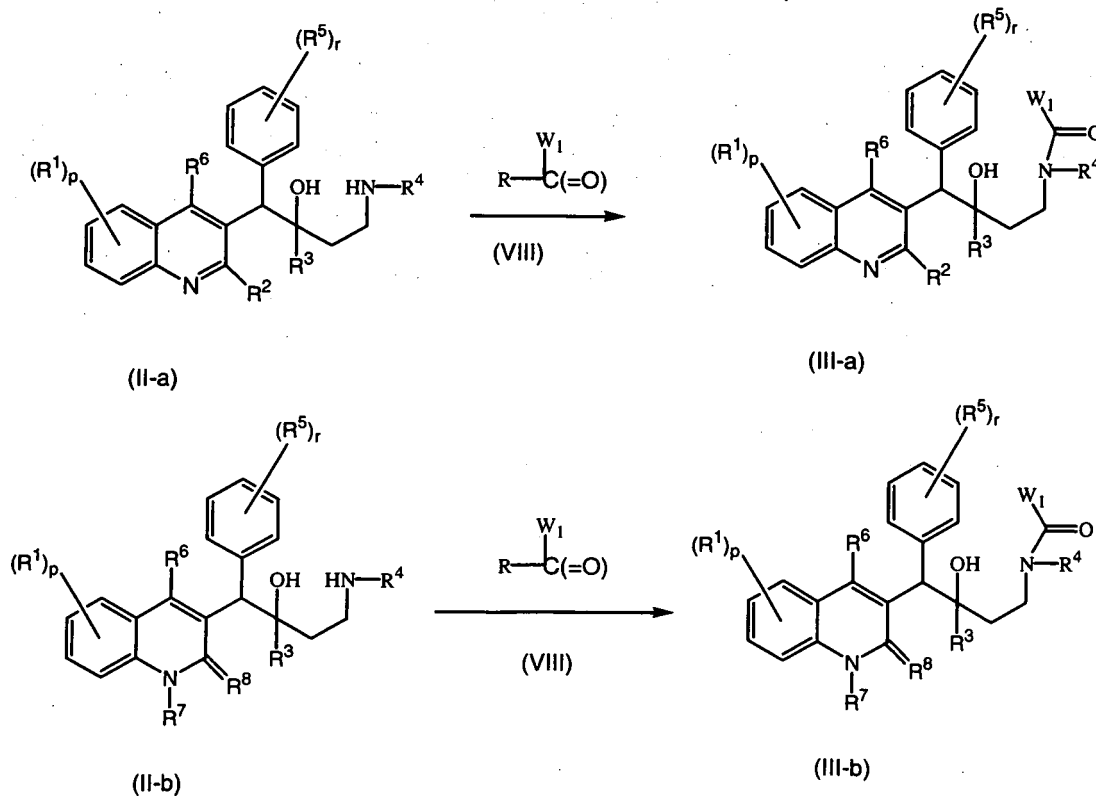
- 5 Os intermediários de fórmulas (IV-a) e (IV-b) podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmulas (V-a) e (V-b) com um intermediário de fórmula (VI) na presença de um agente redutor apropriado, como, por exemplo, *n*-BuLi, na presença de uma base apropriada, como, por exemplo, *N,N*-diisopropilamina, e na presença de um solvente apropriado, como, por exemplo, tetrahidrofurano.
- 10



- Os intermediários de fórmula (IV-a) ou (IV-b) em que R^1 representa Het e p é 1, os referidos intermediários sendo representados pelas fórmulas (IV-a-1) ou (IV-b-1), podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (IV-a) ou (IV-b) em que R^1 representa halo, os referidos intermediários sendo representados pelas fórmulas (IV-a-2) ou (IV-b-2), com um intermediário de fórmula (VII) na presença de um catalisador apropriado, como, por exemplo, $Pd(PPh_3)_4$, uma base apropriada, como, por exemplo, K_2CO_3 , e um solvente apropriado, como, por exemplo, éter dimetílico e um álcool apropriado, como, por exemplo, metanol e outros.
- 15

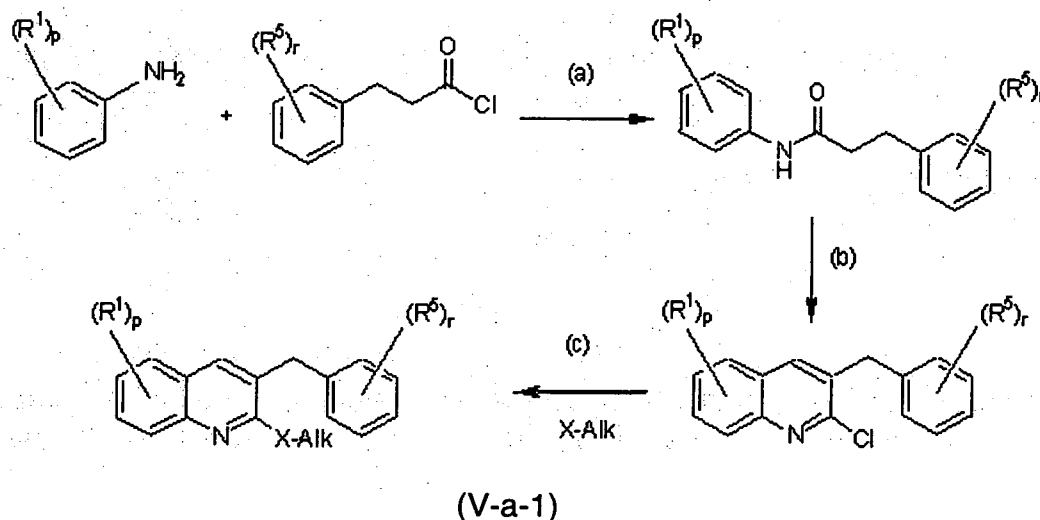


Os intermediários de fórmulas (III-a) ou (III-b) podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmulas (II-a) ou (II-b) com um intermediário de fórmula (VIII) em que W₁-(C=O) representa o grupo que precisou ser introduzido e R representa o restante do intermediário, como, por exemplo, 1,1'-carbonilbis-1*H*-imidazol, metilcloroformiato ou etilcloroformiato, na presença de um solvente apropriado, como, por exemplo, tetrahydrofurano.



Os compostos intermediários de fórmulas (V-a) ou (V-b) são os compostos que são ou comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os procedimentos de reação convencionais geralmente conhecidos na técnica. Por exemplo, os intermediários de fórmula (V-a-1) podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reação (1):

Esquema 1

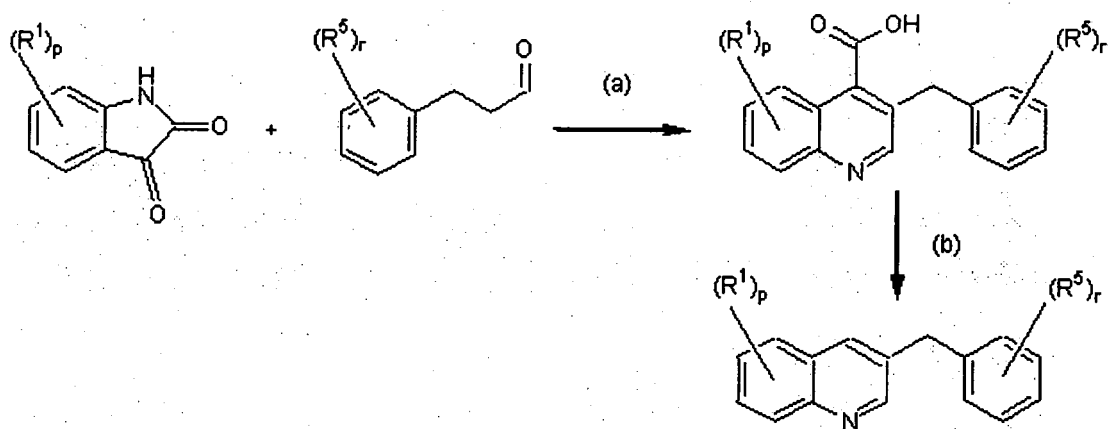


em que todas variáveis são definidas como nas fórmulas (Ia) e (Ib). O esquema de reação (1) compreende a etapa (a) em que uma anilina apropriadamente substituída é reagida com um cloreto de acila apropriado como, cloreto de 3-fenilpropionila, cloreto de 3-fluorobenzenopropionila ou cloreto de p-clorobenzenopropionila, na presença de uma base apropriada, como trietilamina e um solvente de reação inerte apropriado, como, cloreto de metileno ou dicloreto de etileno. A reação pode convenientemente ser realizada em uma temperatura na faixa entre temperatura ambiente e temperatura de refluxo. Em uma próxima etapa (b) o aduto obtido na etapa (a) é reagido com cloreto de fosforila (POCl_3) na presença de um solvente apropriado, como, por exemplo, *N,N*-dimetilformamida (formilação Vilsmeier-Haack seguido por ciclização). A reação pode convenientemente ser realizada em uma temperatura na faixa entre temperatura ambiente e temperatura de refluxo. Em uma próxima etapa (c) um grupo R^2 específico, em que R^2 é um radical alquilóxi ou alquiltio é introduzido por reagir o composto intermediário obtido na etapa (b) com um composto $-\text{X-Alk}$, em que $\text{X}=\text{S}$ ou O e Alk é um grupo alquila como definido nas fórmulas (Ia) e (Ib), como, por exemplo, me-

tanolato de sódio, na presença de um solvente apropriado, como, por exemplo, um álcool, por exemplo, metanol.

Os intermediários de acordo com a fórmula (V-a-2) podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reação (2), em que em uma primeira etapa (a) um indol-2,3-diona substituído é reagido com um 3-fenilpropionaldeído substituído na presença de uma base apropriada como, hidróxido de sódio (Reação pfitzinger), depois que o composto de ácido carboxílico em uma próxima etapa (b) é descarboxilado em temperatura elevada na presença de um solvente de reação inerte apropriado como, éter difenílico.

Esquema 2



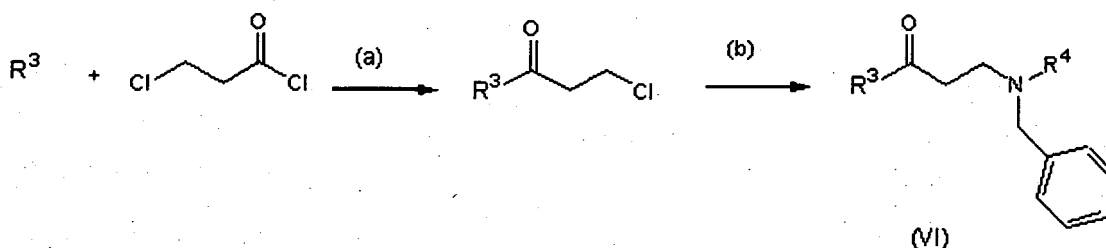
(V-a-2)

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

Os intermediários de fórmula (VI) são os compostos que são ou comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os procedimentos de reação convencionais geralmente conhecidos na técnica.

Por exemplo, os compostos intermediários de fórmula (VI) podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reação (3):

Esquema 3



- O esquema de reação (3) compreende a etapa (a) em que R^3 , por exemplo, uma fenila apropriadamente substituída, naftila, ou Het, é reagido por reação de Friedel-Craft com um cloreto de acila apropriado como, cloreto de 3-cloropropionila ou cloreto de 4-clorobutirila, na presença de um ácido de Lewis apropriado, como, AlCl_3 , FeCl_3 , SnCl_4 , TiCl_4 ou ZnCl_2 e opcionalmente um solvente de reação inerte apropriado, como, cloreto de metileno ou dicloreto de etileno. A reação pode convenientemente ser realizada em uma temperatura na faixa entre temperatura ambiente e temperatura de refluxo. Em uma próxima etapa (b) um grupo amino ($-\text{NR}^4(\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5)$) é introduzido por reagir o composto intermediário obtido na etapa (a) com uma amina primária ou secundária, na presença de um solvente apropriado, como, por exemplo, acetonitrila, e opcionalmente na presença de uma base apropriada, como, por exemplo, K_2CO_3 .

Os seguintes exemplos ilustram a presente invenção sem ser limitada aos mesmos.

Parte Experimental

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

- No caso "A" e "B" são misturas estereoisoméricas, em particular, misturas de diastereoisômeros, elas podem ser ainda separadas assim as respectivas primeiras frações isoladas são designadas "A1" respectivamente "B1" e as segundas como "A2" respectivamente "B2", sem outra referência
- 5 na configuração estereoquímica real. No entanto, as referidas formas isoméricas "A1", "A2" e "B1", "B2", em particular, as referidas formas enantioméricas "A1", "A2" e "B1", "B2", podem ser caracterizadas de modo não ambíguo por um versado na técnica, usando métodos conhecidos na técnica como, por exemplo, difração de raios X.
- 10 Para a síntese dos compostos presentes, a referência é feita a WO 2005/070924, que é incorporado aqui por referência.

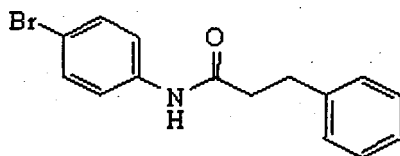
Aqui abaixo, Rt significa tempo de retenção (em minutos) como obtido na análise LCMS.

Parte Experimental

- 15 Abaixo, o termo 'P.F.' significa ponto de fusão, 'THF' significa tetrahidrofurano, 'EtOAc' significa acetato de etila, 'MeOH' significa metanol, 'DME' significa éter dimetílico, 'DIPE' significa éter diisopropílico, 'DMF' significa *N,N*-dimetilformamida, 'Et₃N' significa trietilamina, 'Pd(PPh₃)₄' significa tetraquis (trifenilfosfina) paládio, 'CDI' significa 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol.
- 20 A. Preparação dos intermediários

Exemplo A1

Preparação de intermediário 1



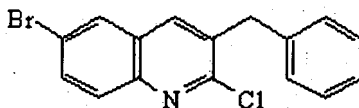
Intermediário 1

- Cloreto de benzenopropanoíla (0,488 mol) foi adicionado em gotas em temperatura ambiente em uma solução de 4-bromobenzenamina (0,407 mol) em Et₃N (70 ml) e CH₂Cl₂ (700 ml) e a mistura foi agitada em
- 25 temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi despejada em água e NH₄OH concentrado, e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a par-

tir de éter dietílico. O resíduo (119,67 g) foi tomado em CH_2Cl_2 e lavado com 1N de HCl. A camada orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. Rendimento: 107,67 g de intermediário 1.

Exemplo A2

Preparação de intermediário 2

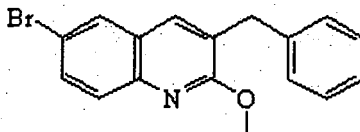


Intermediário 2

- 5 A reação foi realizada duas vezes. POCl_3 (1,225 mol) foi adicionado em gotas a 10 °C para DMF (0,525 mol). Então intermediário 1 (0,175 mol) foi adicionado em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante a noite a 80 °C, despejada em gelo e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado, dando 77,62 g
- 10 (67%) de intermediário 2. O produto foi usado sem outra purificação.

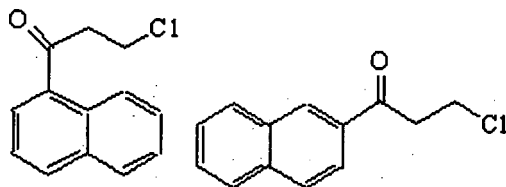
Exemplo A3

Preparação de intermediário 3



Intermediário 3

- Uma mistura de intermediário 2 (0,233 mol) em CH_3ONa (30%) em MeOH (222,32 ml) e MeOH (776 ml) foi agitada e refluxada durante a noite, então despejada em gelo e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica
- 15 foi separada, secada (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2 /ciclohexano 20/80 e então 100/0; 20-45 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 25 g (33%) de intermediário 3 (P.F.: 84 °C).

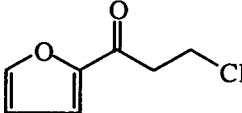
Exemplo A4**a) Preparação de intermediários 4 e 5**

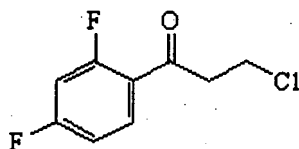
Intermediário 4

Intermediate 5

Uma mistura de cloreto de alumínio (34,3 g, 0,257 mol) e cloreto de 3-cloropropanoíla (29,7 g, 0,234 mol) em 1,2-dicloroetano (150 ml) foi agitada a 0 °C. Uma solução de naftaleno (30 g, 0,234 mol) em 1,2-dicloroetano (50 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada a 5 °C durante 2 horas e despejada em água gelada. A camada orgânica foi separada, seca-
 5 da (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (56 g) foi purifi-
 cado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/
 CH_2Cl_2 : 60/40; 20-45 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi eva-
 10 porado para dar o intermediário 4 (31 g, 61%) como um óleo. A segunda fra-
 ção (14 g) foi tomada em DIPE para dar o intermediário 5 (8,2 g, 16%; P.F.:
 68 °C) como um sólido amarelo pálido.

O seguinte intermediário foi preparado de acordo com o proce-
 dimento anterior:

Intermediário 41	O resíduo (20,0 g) foi usado na próxima etapa sem outra purificação.	 Intermediário 41
---------------------	--	---

b) Preparação de intermediário 6

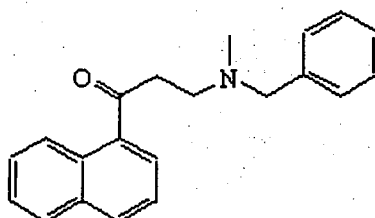
Intermediário 6

15 Cloreto de alumínio (0,3 mol) foi adicionado cuidadosamente a
 1,3-difluorobenzeno (0,26 mol) e eles foram aquecidos com agitação vigorosa
 a 50 °C. Cloreto de 3-cloropropanoíla (0,26 mol) foi adicionado em gotas

durante um período de 15 minutos a 40 °C (resfriado em gelo) e a mistura foi agitada a 50 °C. A mistura foi despejada em água (250 ml), gelada (250 g) e HCl (25 ml) e foi agitada durante 20 minutos. O precipitado formado foi filtrado e extraído com CH₂Cl₂ e água. Rendimento: 40 g de intermediário 6 (75%).

Exemplo A5

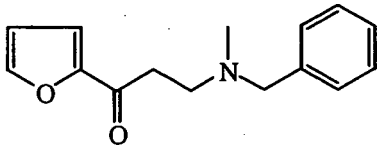
a) Preparação de intermediário 7



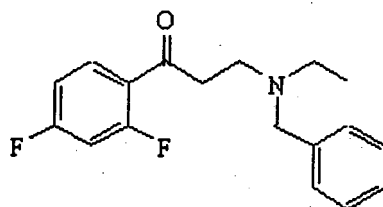
Intermediário 7

Uma mistura de intermediário 4 (3 g; 0,0137 mol), *N*-benzilmetil amina (2 ml; 0,0150 mol) em acetonitrila (100 ml) foi agitada a 80 °C durante 2 horas. Em temperatura ambiente água foi adicionada. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada e secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (6 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/MeOH: 97/3; 20-45 µm) para dar um óleo. Rendimento: 4,2 g de intermediário 7.

O seguinte intermediário foi preparado de acordo com o procedimento anterior:

Intermediário 42	O resíduo (22,5 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH ₂ Cl ₂ /MeOH: 98/2; 20-45µm) para dar um óleo. Rendimento: 5,1 g de intermediário 42 (17%).	 Intermediário 42
------------------	---	--

b) Preparação de intermediário 8

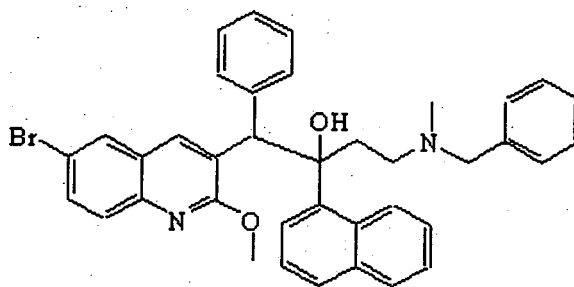


Intermediário 8

Uma mistura de intermediário 6 (0,015 mol), *N*-etilbenzenometanamina (0,016 mol) e K_2CO_3 (0,016 mol) em acetonitrila (30 ml) foi agitada a 70 °C durante 2 horas, despejada em H_2O e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, secada ($MgSO_4$), filtrada, e o sol-
 5 vente foi evaporado. Rendimento: 4 g de intermediário 8 (88 %).

Exemplo A6

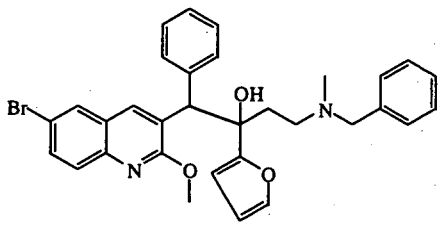
a) Preparação de intermediário 9



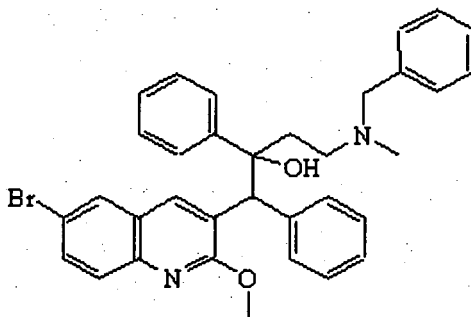
Intermediário 9

n-Butil lítio (0,0075 mol) foi adicionado a -20 °C em uma solução de diisopropilamina (0,0075 mol) em THF (50 ml). A mistura foi resfriada a -70 °C. Intermediário 3 (0,0062 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada a -70 °C durante 1 hora e 30 minutos. Intermediário 7 (0,0075 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 1 hora e 30 minutos. H_2O foi adicionado. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, secada ($MgSO_4$), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (3 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/ $EtOAc$
 10 90/10; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,5 g de uma mistura de dois diastereoisômeros (38%), isto é, o intermediário 9.

O seguinte intermediário foi preparado de acordo com o procedimento anterior:

Intermediário 43	O resíduo (7,5 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/EtOAc 92/8; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 3,25 g de intermediário 43 uma mistura de dois diastereoisômeros (55%, mistura de diastereoisômeros: 65/35).	 Intermediário 43
------------------	--	--

b) Preparação de intermediário 10

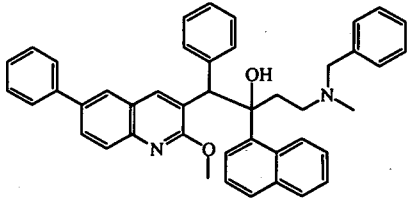
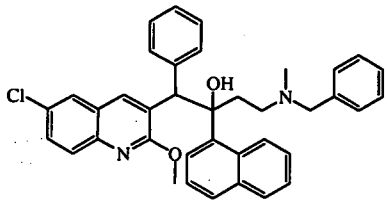


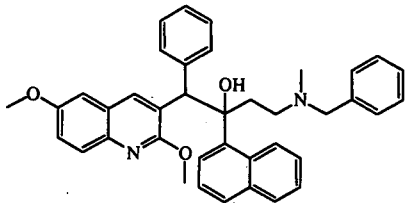
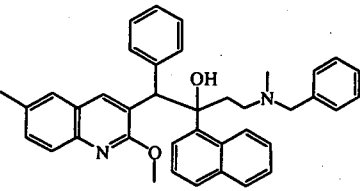
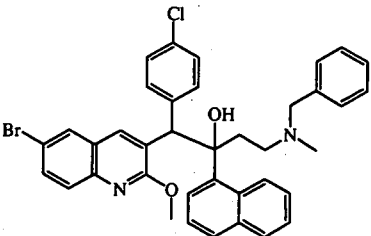
Intermediário 10

5 *n*-Butil lítio (0,0075 mol) foi adicionada a -20°C em uma solução de diisopropilamina (0,0075 mol) em THF (50 ml). A mistura foi resfriada a -70°C . Intermediário 3 (0,0061 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada a -70°C durante 1 hora e 30 minutos. 4-[metil (fenilmetil) amino]-1-fenil- 1-butanona (0,0073 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 1 hora e 30 minutos. H_2O foi adicionada. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evapora-

do. O resíduo (4,9 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: 100% CH_2Cl_2 ; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, dando 1,43 g de intermediário 10 (40%, mistura de diastereoisômeros: 60/40).

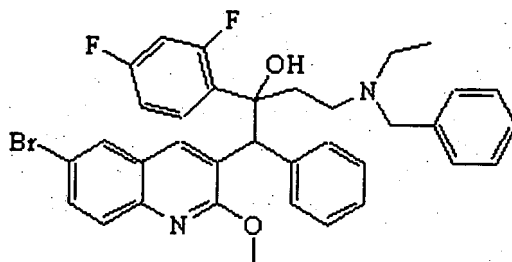
5 Os seguintes intermediários foram preparados de acordo com o procedimento anterior:

Intermediário 19	O resíduo (6,4 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2 /ciclohexano 85/15; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, dando 0,81 g do intermediário como uma mistura de diastereoisômeros (44/56) (17%).	 Intermediário 19
Intermediário 20	O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/EtOAc 95/5; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,55 g do intermediário como uma mistura de diastereoisômeros (12%).	 Intermediário 20

Intermediário 21	O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/ EtOAc 95/5; 15-40 μ m). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, para dar 0,34 g do intermediário como uma mistura de diastereoisômeros (7%).	 Intermediário 21
Intermediário 22	O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/ EtOAc 95/5; 15-40 μ m). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, dando 0,80 g do intermediário como uma mistura de diastereoisômeros (13 %).	 Intermediário 22
Intermediário 23	O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/ EtOAc 80/20; 15-40 μ m). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (1,3 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: acetonitrila/ NH_4CO_3 0,5% 95/5; kromasil). As frações	 Intermediário 23

	puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, dando 0,61 g do intermediário como uma mistura de diastereoisômeros (41/59) (18%).	
--	---	--

c) Preparação de intermediários 11 e 12

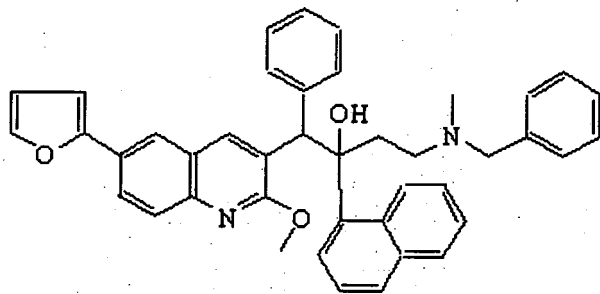


Intermediário 11 (dia A)
Intermediário 12 (dia B)

- n*-Butil lítio (0,0075 mol) foi adicionado a -20°C em uma solução de diisopilamina (0,0075 mol) em THF (50 ml). A mistura foi resfriada a -70°C . Intermediário 3 (0,00824 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada a -70°C durante 1 hora e 30 minutos. Intermediário 8 (0,0099 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 1 hora e 30 minutos. H_2O foi adicionada. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (5,4 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2 /ciclohexano 60/40; 15-40 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado.
- 5 Rendimento: 0,95 g de intermediário 11 como diastereoisômero A (15%, P.F.: 171°C , MH^+ : 631, Rt: 11,24) e 0,83 g de intermediário 12 como diastereoisômero B (13%, MH^+ : 631, Rt: 11,17).
- 10

Exemplo A7

Preparação de intermediário 17



Intermediário 17

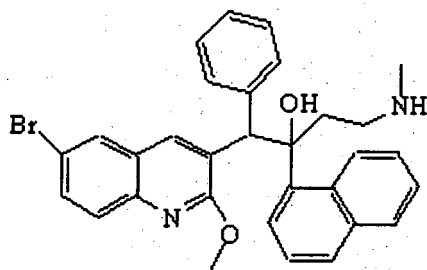
Intermediário 9 (1,58 mmol), ácido 2-furanborônico (2,69 mmols), Pd(PPh₃)₄ (0,158 mmol), DME (30 ml), MeOH (10 ml) e K₂CO₃ (1,6 ml) foram aquecidos sob microondas (300W, 68 °C) durante 10 minutos. A mistura foi resfriada, despejada em água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (1,4 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/EtOAc 90/10; 15-40 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,47 g de intermediário 17 como uma

5 mistura de diastereoisômeros (60/40) (41%).

10

Exemplo A8

a-1) Preparação de intermediários 13 e 14



Intermediário 13 (diastereoisômero A)

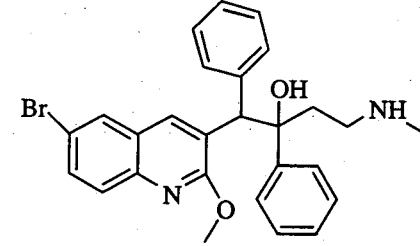
Intermediário 14 (diastereoisômero B)

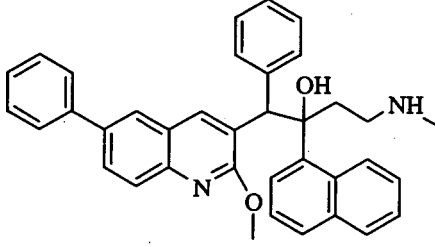
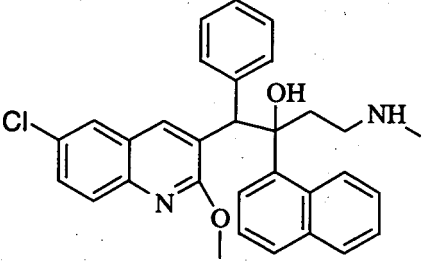
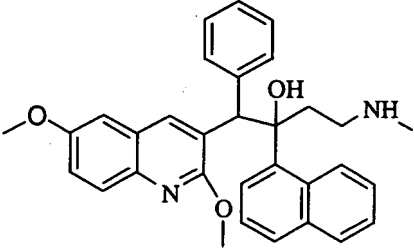
Cloroformiato de 1-cloroetila (15 ml) foi adicionado em temperatura ambiente em uma mistura de intermediário 9 (0,0023 mol) em 1,2-dicloroetano (30 ml). A mistura foi agitada a 80 °C durante 1 hora. O solvente foi evaporado. MeOH (15 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada e refluxada durante 30 minutos. O solvente foi evaporado. O resíduo (*) (1,49 g) foi

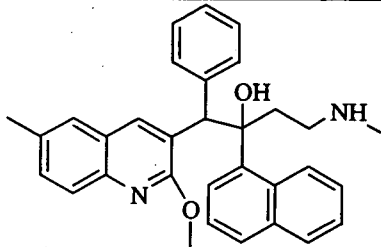
15

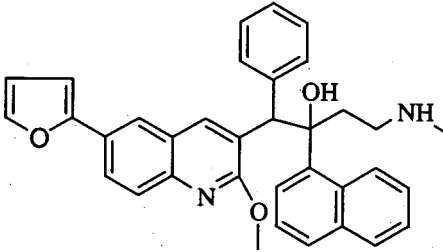
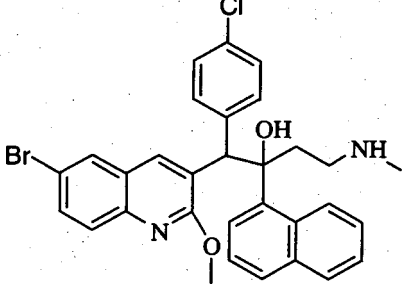
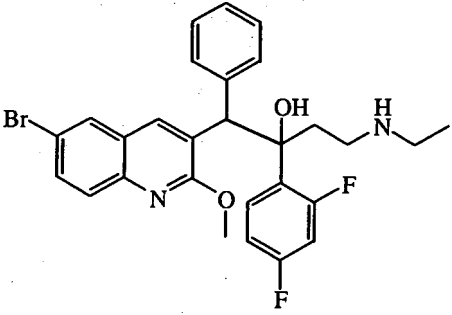
- purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 15-40 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. O primeiro resíduo (0,23 g) foi cristalizado de DIPE. O precipitado foi filtrado e secado, dando 0,168 g (13%) de intermediário 13 (diastereoisômero A) (P.F.: 204 °C). O segundo resíduo (0,32 g) foi cristalizado de DIPE. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 0,298 g (23%) de intermediário 14 (diastereoisômero B) (P.F.: 225 °C).

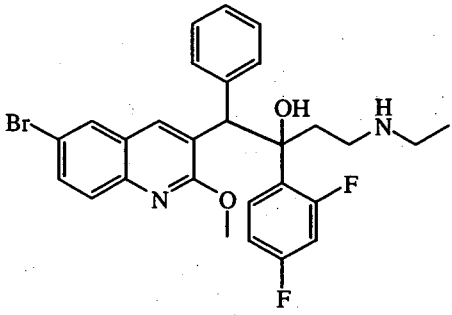
Os seguintes intermediários foram preparados de acordo com o procedimento acima. A purificação do resíduo resultante (*) é indicada para cada intermediário separadamente.

Intermediário 25 e Intermediário 26	O resíduo (1,2 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1; 15-40 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,047 g de intermediário 25 (diastereoisômero A) (6%, MH^+ : 491). O segundo resíduo (0,08 g, 10%) foi cristalizado de DIPE. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 0,031 g de intermediário 26 (diastereoisômero B) (4%, P.F.: 197 °C).	 Intermediário 25 (diastereoisômero A) Intermediário 26 (diastereoisômero B)
-------------------------------------	--	--

Intermediário 27 e Intermediário 28	O resíduo (1,0 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,1; 15-40 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,105 g de intermediário 27 (diastereoisômero A) (15%, MH^+ : 539, Rt: 2,48) e 0,11 g de intermediário 28 (diastereoisômero B) (16%, P.F.: 222 $^\circ\text{C}$).	 Intermediário 27 (diastereoisômero A) Intermediário 28 (diastereoisômero B)
Intermediário 29 e Intermediário 30	O resíduo (0,5 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 10 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,11 g de intermediário 29 (diastereoisômero A) (24%, MH^+ : 497) e 0,10 g de intermediário 30 (diastereoisômero B) (22%, MH^+ : 497).	 Intermediário 29 (diastereoisômero A) Intermediário 30 (diastereoisômero B)
Intermediário 31 e Intermediário 32	O resíduo (0,32 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 10 μm). Duas frações foram coletadas e o	 Intermediário 31 (diastereoisômero A) Intermediário 32 (diastereoisômero B)

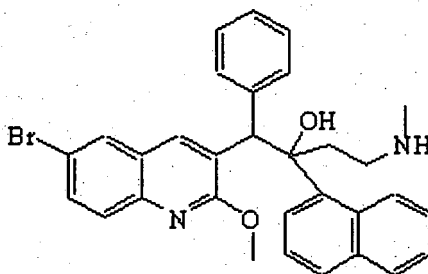
	solvente foi evaporado. Rendimento: 0,10 g de intermediário 31 (diastereoisômero A) (35%, MH^+ : 493) e 0,04 g de intermediário 32 (diastereoisômero B) (14%, MH^+ : 493).	
Intermediário 33 e Intermediário 34	O resíduo (0,9 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 98/2/0,1; 10 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,09 g de intermediário 33 (diastereoisômero A) (15%, MH^+ : 477, R_t: 5,56) e 0,08 g de intermediário 34 (diastereoisômero B) (13%, MH^+ : 477, R_t: 5,27).	 Intermediário 33 (diastereoisômero A) Intermediário 34 (diastereoisômero B)

Intermediário 35 e Intermediário 36	O resíduo (0,45 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 96/4/0,1; 10 µm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,09 g de intermediário 35 (diastereoisômero A) (22%, MH⁺ : 529) e 0,12 g de intermediário 36 (diastereoisômero B) (30%, MH⁺ : 529).	 Intermediário 35 (diastereoisômero A) Intermediário 36 (diastereoisômero B)
Intermediário 37 e Intermediário 38	O resíduo (0,63 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 98/2/0,1; 15-40 µm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,08 g de intermediário 37 (diastereoisômero A) (15%, MH⁺ : 575, Rt: 6,70) e 0,06 g de intermediário 38 (diastereoisômero B) (12%, MH⁺ : 575).	 Intermediário 37 (diastereoisômero A) Intermediário 38 (diastereoisômero B)
Intermediário 39	O resíduo (0,92 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/MeOH 95/5; 15-40 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente	 Intermediário 39 (diastereoi-

	foi evaporado. Rendimento: 0,4 g de intermediário 39 (diastereoisômero A) (56%, MH^+ : 541).	sômero A)
Intermediário 40	O resíduo (0,49 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 96/4/0,1; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,265 g de intermediário 40 (diastereoisômero B) (66%, MH^+ : 541).	 Intermediário 40 (diastereoisômero B)

Legenda - Intermediário (diastereoisômero)

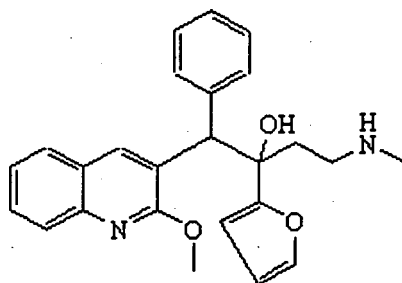
a-2) Preparação de intermediários 15 e 16



Intermediário 15 (A1)
Intermediário 16 (A2)

Intermediário 13 (diastereoisômero A) (0,9 g) foi purificado por cromatografia quiral sobre sílica-gel (eluente: 100% etanol). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,420 g de intermediário 15 (enantiômero A1) (P.F.: 161 °C, MH^+ : 541) e 0,397g de intermediário 16 (enantiômero A2) (P.F.: 158 °C, MH^+ : 541).

a-3) Preparação de intermediários 44 e 45

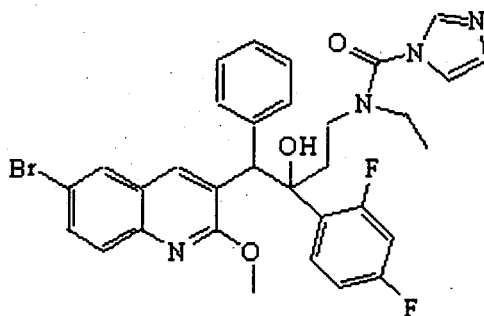


Intermediário 44 (dia A)
Intermediário 45 (dia B)

Uma mistura de intermediário 43 (preparado de acordo com A6.a) (1,5 g, 2,62 mol), formiato de amônio (0,83 g, 0,013 mol) e paládio em carvão (10%, 1,5 g) em metanol (30 ml) foi aquecida sob refluxo durante 1 hora. A mistura foi resfriada e filtrada em um chumaço de celite curto. Água
5 foi adicionada. A camada orgânica foi extraída com acetato de etila, separada, secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (1,3 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: MeOH/ AcNH_4 : 60/40, kromasil C_{18} , 5 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado dando duas frações. Rendimento: 0,14 g de intermediário 44 como diastereoisômero A (12%, MH^+ : 403) e 0,26 g de intermediário 45 como diastereoisômero B (22%, MH^+ : 403).

Exemplo A9

Preparação de intermediário 18



Intermediário 18

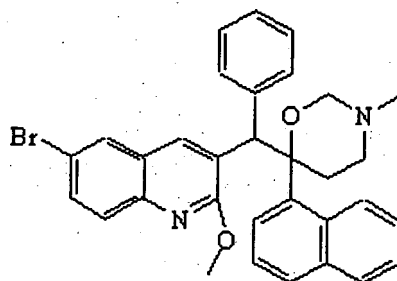
Uma mistura do intermediário 39 preparado de acordo com exemplo A8.a-1) (0,0002 mol) e CDI (0,0003 mol) em THF (7 ml) foi agitada e
15 refluxada durante 2 horas, despejada em H_2O e extraída com CH_2Cl_2 . A ca-

mada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,15 g de intermediário 18 (diastereoisômero A) (84%).

B. Preparação dos compostos

Exemplo B1

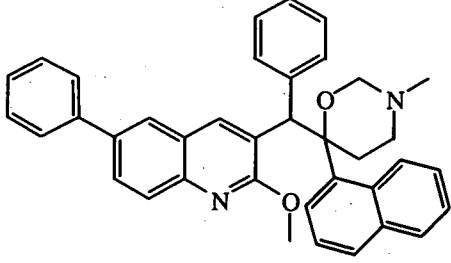
Preparação de composto 1

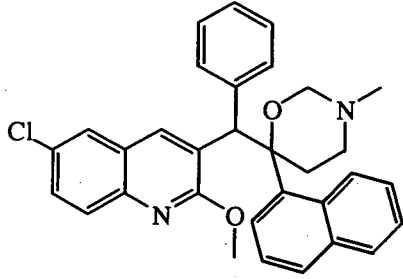
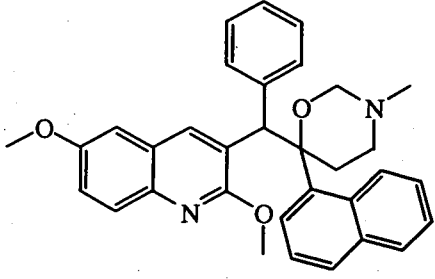
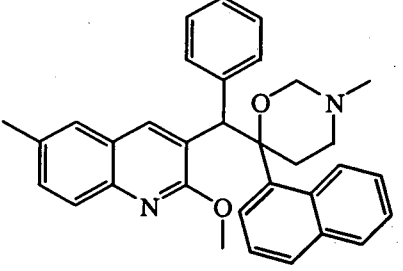
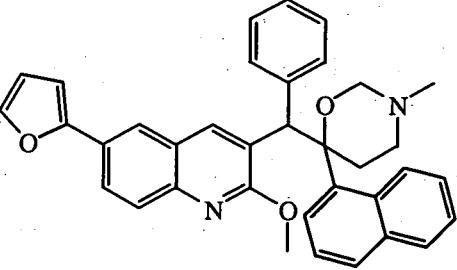


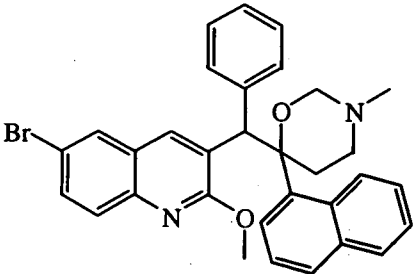
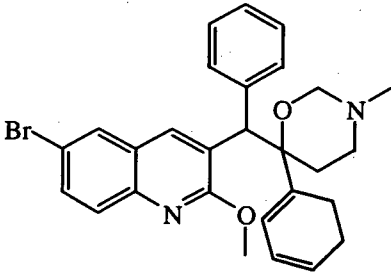
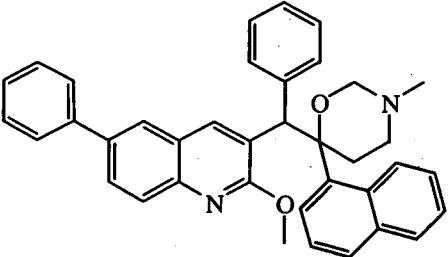
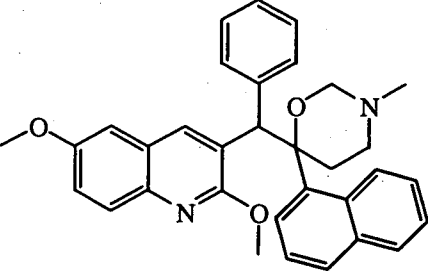
Composto 1

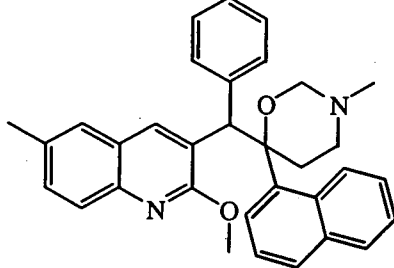
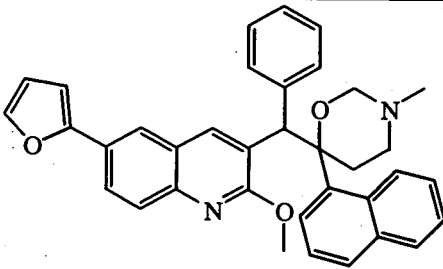
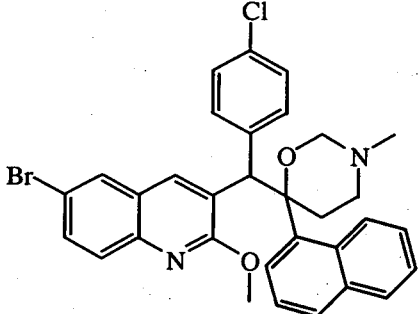
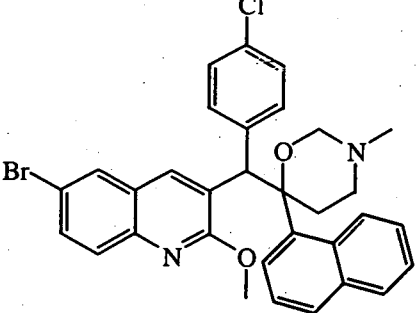
- 5 Uma mistura de intermediário 13 (preparado de acordo com exemplo A8.a-1) (0,00009 mol) e paraformaldeído (0,0001 mol) em tolueno (5 ml) foi agitada a 80 °C. A mistura foi evaporada. O resíduo (*) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado.
- 10 Rendimento: 0,025 g de composto 1 (diastereoisômero A) (49%, P.F.: 112 °C).

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

Composto 2	0,068 g de diastereoisômero A (69%, MH^+ : 551, Rt: 4,98)	 Composto 2 (diastereoisômero A)
------------	--	---

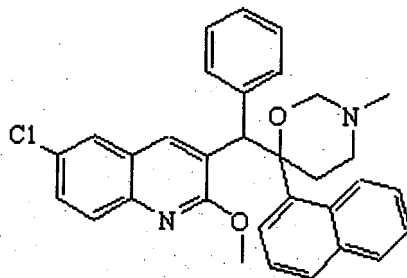
Composto 3	0,11 g de diastereoisômero A (98 %, MH+: 509, Rt: 6,48)	 Composto 3 (diastereoisômero A)
Composto 4	0,08 g de diastereoisômero A (80%, MH+: 505, Rt: 5,83)	 Composto 4 (diastereoisômero A)
Composto 5	0,082 g de diastereoisômero A (100%, MH+: 489, Rt: 3,70)	 Composto 5 (diastereoisômero A)
Composto 6	0,082 g de diastereoisômero A (89%, MH+: 541, Rt: 4,15)	 Composto 6 (diastereoisômero A)

Composto 7	O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/MeOH 99/1; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,036 g de diastereoisômero B (71%, P.F.: 108 °C).	 Composto 7 (diastereoisômero B)
Composto 8	0,045 g de diastereoisômero B (88 %, P.F.: 168 °C)	 Composto 8 (diastereoisômero B)
Composto 9	0,077 g de diastereoisômero B (61 %, MH⁺: 551, Rt: 4,65).	 Composto 9 (diastereoisômero B)
Composto 10	0,040 g de diastereoisômero B (100%, MH⁺: 505, Rt: 5,88).	 Composto 10 (diastereoisômero B)

Composto 11	0,044 g de diastereoisômero B (72 %, MH ⁺ : 489, Rt: 3,7).	 Composto 11 (diastereoisômero B)
Composto 12	0,12 g de diastereoisômero B (98 %, MH ⁺ : 541, Rt: 3,97).	 Composto 12 (diastereoisômero B)
Composto 13	0,034 g de diastereoisômero B (90%, MH ⁺ : 587, Rt: 5,93).	 Composto 13 (diastereoisômero B)
Composto 21	0,026 g de diastereoisômero A (40%, P.F. 201 °C).	 Composto 21 (diastereoisômero A)

Exemplo B2

Preparação de composto 14

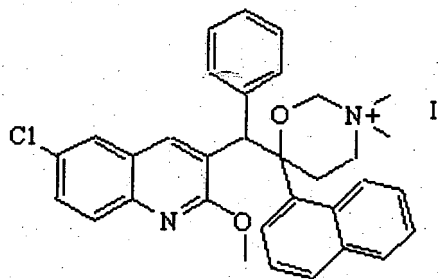


Composto 14

Uma mistura de intermediário 30 (diastereoisômero B preparado de acordo com exemplo A8.a-1) (0,00009 mol) e paraformaldeído (0,0001 mol) em tolueno (5 ml) foi agitada a 80 °C. A mistura foi evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/MeOH 99/1; 15-40 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,11 g, 100%) foi cristalizado de éter dietílico. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 0,033 g de composto 14 (diastereoisômero B) (33%, P.F.: 189 °C).

10 Exemplo B3

a) Preparação de composto 15



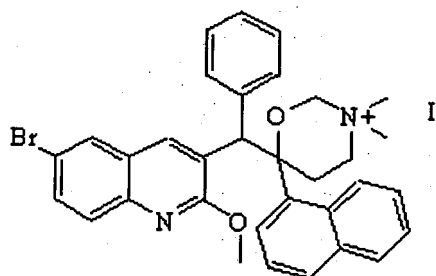
Composto 15

Uma mistura de composto 3 (diastereoisômero A preparado de acordo com exemplo B1) (0,1 mmol) e iodometano (0,1 mmol) em acetona (2 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 2,5 horas. O precipitado foi filtrado, lavado com acetona e secado. Rendimento: 0,031 g composto 15 (diastereoisômero A) (48%, P.F.: 211 °C)

O seguinte composto foi preparado de acordo com o procedimento anterior:

Composto 16	0,046 g de diastereoisômero B (71 %, P.F.: 195 °C).	Composto 16 (diastereoisômero B)
-------------	---	---

b) Preparação de composto 17



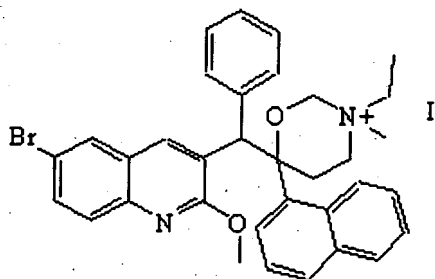
Composto 17

Uma mistura de composto 1 (0,139mmol) e iodometano (0,139mmol) em acetona (3 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. O precipitado foi filtrado, lavado com éter dietílico e acetona e seco. Rendimento: 0,060 g de composto 17 (diastereoisômero A) (76%; P.F. 245°C).

O seguinte composto foi preparado de acordo com o procedimento anterior:

Composto 18	0,076 g de diastereoisômero B (96 %, P.F.: 228 °C).	Composto 18 (diastereoisômero B)
-------------	---	---

c) Preparação de composto 19



Composto 19

Uma mistura de composto 1 (0,139mmol) e iodoetano (0,209 mmol) em acetona (3ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. O precipitado foi filtrado, lavado com éter dietílico e acetona e secado. Rendimento: 0,076 g de composto 19 (diastereoisômero A) (94%; P.F. 236°C).

5

O seguinte composto foi preparado de acordo com o procedimento anterior:

Composto 20	0,085 g de diastereoisômero B (80%, P.F.: 215 °C).	 Composto 20 (diastereoisômero B)
-------------	--	--------------------------------------

C. Métodos analíticos

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

LCMS- método 1

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

15

de 100 % A durante 1 minuto a 100% B em 4 minutos, 100% B durante 5 minutos a 100 % A em 3 minutos, e reequilibrar com 100 % A durante 2 minutos.

LCMS-método 2

- 5 A análise LCMS foi realizada (ionização de eletro-pulverização em varredura de modo tanto positivo como negativo (pulsado) de 100 a 1000 amu) em uma coluna Kromasil C18 (Interchim, Montluçon, FR; 3,5 µm, 4,6 x 100 mm) com uma taxa de fluxo de 0,8 ml/minuto. Duas fases móveis (fase móvel A: 35% 6,5mM acetato de amônio + 30% acetonitrila + 35% ácido fórmico (2ml/l); fase móvel B: 100% acetonitrila) foram empregadas para ciclar uma condição de gradiente de 100 % A durante 1 minuto a 100% B em 4 minutos, 100% B a uma taxa de fluxo de 1,2 ml/minuto durante 4 minutos a 100 % A a 0,8ml/minuto em 3 minutos, e reequilibrar com 100 % A durante 1,5 minuto.

15 LCMS-método 3

- A análise LCMS foi realizada (ionização de eletro-pulverização em varredura de modo tanto positivo como negativo (pulsado) de 100 a 1000 amu) em uma coluna Sunfire C18 (Waters, Millford USA; 3,5 µm, 4,6 x 100 mm) com uma taxa de fluxo de 0,8 ml/minuto. Duas fases móveis, (fase móvel A: 35% 6,5mM acetato de amônio + 30% acetonitrila + 35% ácido fórmico (2ml/l); fase móvel B: 100% acetonitrila) foram empregadas para ciclar uma condição de gradiente de 100 % A durante 1 minuto a 100% B em 4 minutos, 100% B a uma taxa de fluxo de 1,2 ml/minuto durante 4 minutos a 100 % A a 0,8ml/ minuto em 3 minutos, e reequilibrar com 100 % A durante 1,5 minuto.

25 Tabela 1 : Pico Parental de LCMS

Nº	LCMS-método
Intermediário 11	1
Intermediário 12	1
Intermediário 27	3
Intermediário 33	1
Intermediário 34	1
Intermediário 37	3
Composto 2	3

Composto 3	2
Composto 4	2
Composto 5	3
Composto 6	3
Composto 9	3
Composto 10	2
Composto 11	3
Composto 12	3
Composto 13	3

Exemplos farmacológicos

Preparação de suspensões bacterianas para testes de susceptibilidade

As bactérias usadas neste estudo foram cultivadas durante a noite em frascos contendo 100 ml de caldo Mueller-Hinton (Becton Dickinson - cat. no. 275730) em água deionizada estéril, com agitação a 37 °C. As cargas (0,5 ml/tubo) foram armazenadas a -70 °C até uso. As titulações das bactérias foram realizadas em placas de microtitulação e as unidades de formação de colônia (CFUs) foram determinadas. Geralmente, um nível de inóculo de aproximadamente 100 CFUs foi usado para testes de susceptibilidade.

Testes de susceptibilidade antibacterianos: determinação de IC₉₀

Ensaio de placa de microtitulação

As placas de microtitulação de plástico, com 96 cavidades, estéreis, de fundo plano, foram cheias com 180 µl de água deionizada estéril suplementados com 0,25 % BSA. Subsequentemente, as soluções de carga (7,8 x concentração de teste final) de compostos foram adicionadas em volumes de 45 µl em coluna 2. As diluições de cinco vezes em série (45 µl em 180 µl) foram feitas diretamente nas placas de microtitulação da coluna 2 para alcançar a coluna 11. As amostras de controle não-tratadas com (coluna 1) e sem (coluna 12) inóculo foram incluídas em cada placa de microtitulação. Dependendo do tipo de bactéria, aproximadamente 10 a 60 CFU por cavidade de inóculo de bactéria (100 TCID₅₀) em um volume de 100 µl em meio 2,8x Mueller Hinton, foram adicionados às fileiras A a H, exceto coluna 12. O mesmo volume de meio de caldo sem inóculo foi adicionado à coluna

12 na fileira A a H. As culturas foram incubadas a 37 °C durante 24 h sob uma atmosfera normal (incubador com válvula de ar aberta e ventilação contínua). No final da incubação, um dia após a inoculação, o crescimento bacteriano foi quantificado de modo fluorométrico. Assim, resazurin (0,6 mg/ml) foi adicionado em um volume de 20 µl para todas as cavidades 3 h após a inoculação, e as placas reincubadas durante a noite. Uma mudança em cor de azul para rosa indicou o crescimento de bactérias. A fluorescência foi lida em um fluorômetro controlado por computador (Cytofluor Biosearch) a um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm. A % de inibição de crescimento obtida pelos compostos foi calculada de acordo com os métodos padrões. O IC₉₀ expressado em µg/ml) foi definido como 90% de concentração inibitória para crescimento bacteriano. Os resultados são mostrados na tabela 2.

Método de diluição em ágar

15 Os valores MIC₉₉ (a concentração mínima para obter 99% de inibição de crescimento bacteriano) podem ser determinados por realização de método de diluição Ágar padrão de acordo com os padrões NCCLS * em que os meios usados incluem agar Mueller- Hinton.

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

Ensaio de morte com tempo

A atividade bactericida ou bacteriostática dos compostos pode ser determinada em um ensaio de morte com tempo usando o método de microdiluição de caldo *. Em um teste de morte com tempo em *Staphylococcus aureus* e *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), o inóculo de partida de *S. aureus* e MRSA é 10⁶ CFU / ml em caldo Muller Hinton. Os compostos antibacterianos são usados na concentração de 0,1 a 10 vezes o MIC (isto é, o IC₉₀ como determinado em ensaio de placa de microtitulação). As cavidades não recebendo agente antibacteriano constituem o controle de crescimento de cultura. As placas contendo os microorganismos e os compostos de teste são incubadas a 37 °C. Após 0, 4, 24 e 48 h de incubação, as a-

mostras são removidas para determinação de contagens viáveis por diluição em série (10^{-1} a 10^{-6}) em PBS estéril e colocação em placa (200 μ l) em ágar de Muller Hinton. As placas são incubadas a 37 °C durante 24 h e o número de colônias determinado. As curvas de mortes podem ser construídas por gráfico do $\log_{10}$ CFU por ml versus tempo. Um efeito bactericida é comumente definido como 3- $\log_{10}$ diminuição em número de CFU por ml como comparado com o inóculo não tratado. O efeito de transporte potencial dos fármacos é removido pelas diluições em série e contagem das colônias em uma maior diluição usada para colocação em placas. Não foi observado efeito de transporte na diluição de 10^{-2} usada para a colocação em placa. Isto resulta em limite de detecção 5×10^2 CFU / ml ou $<2,7 \log$ CFU/ml.

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

15 Determinação de níveis de ATP celulares

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

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

IC90 (µg/ml)														
Comp	STA	SPN	SPY	SMU	EFA	LMO	BSU	ECO	PAE	STA	STA	STA	EFA	ECO
No.	29213	6305	8668	33402	29212	49594	43639	35218	27853	RMETHIC	25923	43300	14506	1403
8	12,7	12,7	12,7		12,7	12,7	12,7		10,0	12,7	12,7		40,0	
10	12,7	1,1	10,1	12,7	12,7	10,1	2,5		12,7	50,5	12,7			
3	12,8	12,8	12,8		12,8	12,8	12,8		12,8	12,8	12,8			
14	12,8	12,8	12,8		12,8	12,8	12,8		12,8	12,8	12,8			
6	13,6	2,7	13,6		13,6		13,6		13,6	54,1	13,6			
12	13,6	12,1	10,8	10,8	13,6	13,6			13,6	13,6	13,6			
7	13,9	13,9	13,9		13,9				13,9					
13	14,8	13,2	14,8		14,8				14,8					
5	48,9	10,9	8,7	24,5	48,9	48,9	48,9		48,9	48,9	48,9			
11	48,9	4,9	19,5	48,9	48,9	48,9	48,9		48,9	48,9	48,9			
4	50,5	1,0	20,1	20,1	50,5	25,3	50,5		50,5	50,5	50,5			
9	55,1	4,9	55,1		55,1	55,1	55,1		55,1	55,1	55,1			
2	55,1	5,5	55,1		55,1	55,1	55,1		55,1	55,1	55,1			
1	55,4	5,5	44,0	44,0	55,4	44,0	44,0		44,0	55,4	55,4			
18	2,3	1,8	1,8		1,8				2,0	2,3				
17	1,8	1,8	1,8		1,8				2,0	2,3				

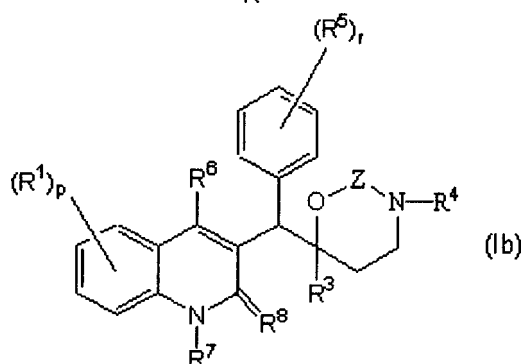
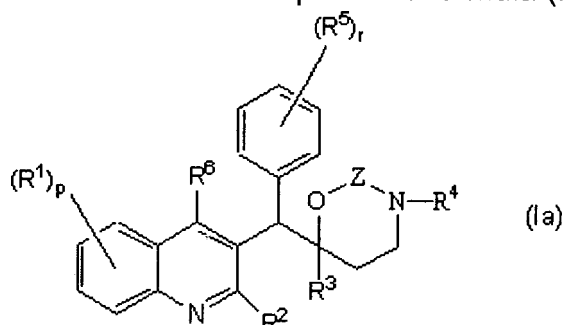
IC90 (µg/ml)													
Comp	STA	SPN	SPY	SMU	EFA	LMO	BSU	ECO	PAE	STA	STA	EFA	ECO
No.	29213	6305	8668	33402	29212	49594	43639	35218	27853	RMETHIC	25923	43300	14506
19	0,4	0,5	1,8		1,8				3,7	2,3			1403
20	0,5	1,8	2,1		1,8				4,6	2,3			
16	1,9	5,2	1,9	2,1	2,6	1,7	10,5	41,6	10,5	2,1	1,9	41,6	2,1
15	1,86	2,3	1,9	1,9	2,1	2,1	2,1	41,6	9,3	1,9	2,1	9,3	2,1
21	14,8	14,8	14,8		14,8				14,8				10,5

BSU 43639 significa *Bacillus subtilis* (ATCC43639); ECO 25922 significa *Escherichia coli* (ATCC25922); ECO 35218 significa *Escherichia coli* (ATCC35218); ECO 1403 significa *Escherichia coli* (ATCC1403); EFA 14506 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC14506); EFA 29212 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); LMO 49594 significa *Listeria monocytogenes* (ATCC49594); PAE 27853 significa *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); SMU 33402 significa *Streptococcus mutans* (ATCC33402); SPN 6305 significa *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); SPY 8668 significa *Streptococcus pyogenes* (ATCC8668); STA 43300 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC43300); STA 25923 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC25923); STA 29213 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); STA RMETH significa *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) (um isolado clínico da University of Antwerp).

ATCC significa American type tissue culture.

REIVINDICAÇÕES

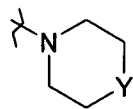
1. Uso de um composto, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana, o referido composto sendo um composto de fórmula (Ia) e (Ib)



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

10 R^1 é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquioxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di (Ar) alquila; p é um número inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;

R^2 é hidrogênio, hidróxi, mercapto, alquilóxi, alquioxialquilóxi,

alquiltio, mono ou di (alquil) amino ou um radical de fórmula  em que Y é CH₂, O, S, NH ou *N*-alquila;

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

R^4 é hidrogênio, alquila ou benzila;

R^5 é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquioxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di (Ar) alquila; ou dois

radicais R^5 vicinais podem ser tomados juntos para formar juntos com o anel fenila aos quais eles são fixados uma naftila;

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

R^6 é hidrogênio, alquila, Ar ou Het;

5 R^7 é hidrogênio ou alquila;

R^8 é oxo; ou

R^7 e R^8 juntos formam o radical $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$;

Z é CH_2 ou $\text{C}(=\text{O})$;

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

15 oxo;

Ar é um homociclo selecionado dentre o grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetrahidronaftila, cada opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado dentre o grupo de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquila,

20 haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquiloxicarbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono- ou dialquilaminocarbonila;

Het é um heterociclo monocíclico selecionado dentre o grupo de *N*-fenoxipiperidinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila

25 e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado dentre o grupo de quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico opcionalmente pode ser substituído em um átomo de carbono com

30 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado dentre o grupo de halo, hidróxi, alquila ou alquilóxi;

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

bromo e iodo e

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

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

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 é hidrogênio, halo, Ar, Het, alquila ou alquilóxi.

3. Uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^1 é halo.

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

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

6. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^3 é naftila ou fenila, cada opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes.

7. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R^4 é alquila.

8. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que R^5 é hidrogênio ou halo.

9. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que r é 1.

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

11. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que Z é CH_2 .

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

caracterizado pelo fato de que o composto é um composto de fórmula (Ia).

13. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R¹ é hidrogênio; halo; alquila; Ar ou Het; R² é alquilóxi; R³ é naftila ou fenila, cada opcionalmente substituída por 1 ou 2 halo; R⁴ é alquila; R⁵ é hidrogênio ou halo; R⁶ é hidrogênio; Z é CH₂.

14. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que alquila é um radical hidrocarboneto saturado lenear ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono.

15. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção com uma bactéria gram-positiva.

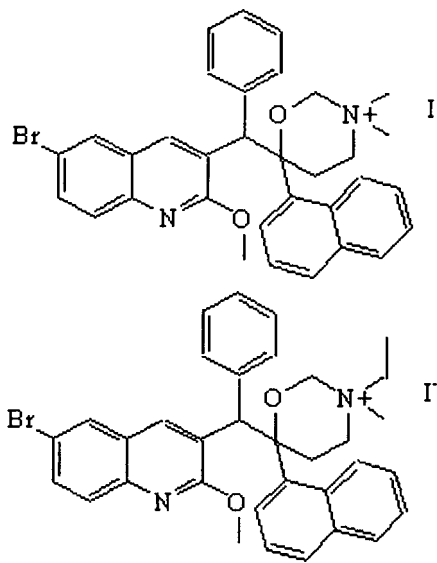
16. Combinação, caracterizada pelo fato de que é de (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, e (b) um ou mais de outros agentes antibacterianos desde que um ou mais de outros agentes antibacterianos sejam diferentes dos agentes antimicobacterianos.

17. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente efetiva de (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, e (b) um ou mais de outros agentes antibacterianos desde que um ou mais de outros agentes antibacterianos sejam diferentes dos agentes antimicobacterianos.

18. Uso de uma combinação como definida na reivindicação 16 ou uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que é para o tratamento de uma infecção bacteriana.

19. Produto, caracterizado pelo fato de que contém (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, e (b) um ou mais de outros agentes antibacterianos desde que um ou mais de outros agentes antibacterianos sejam diferentes dos agentes antimicobacterianos, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial no tratamento de uma infecção bacteriana.

20. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado dentre



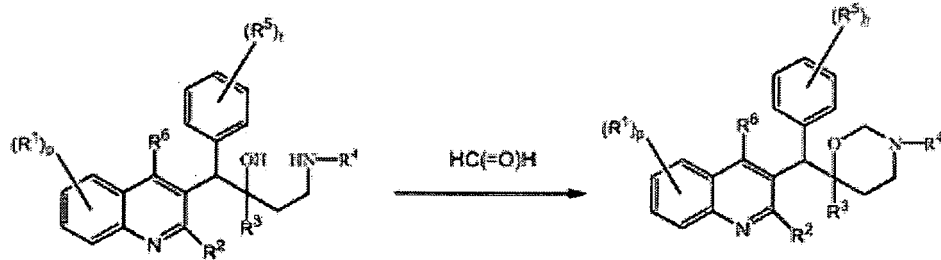
uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo ou uma forma *N*-óxido do mesmo.

5 21. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15 e 18, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção com *Staphylococci*, *Enterococci* ou *Streptococci*.

22. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15 e 18, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção
10 com *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA), estafilococos negativos de coagulase resistentes a metilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina ou *Enterococcus faecium* múltiplo resistente.

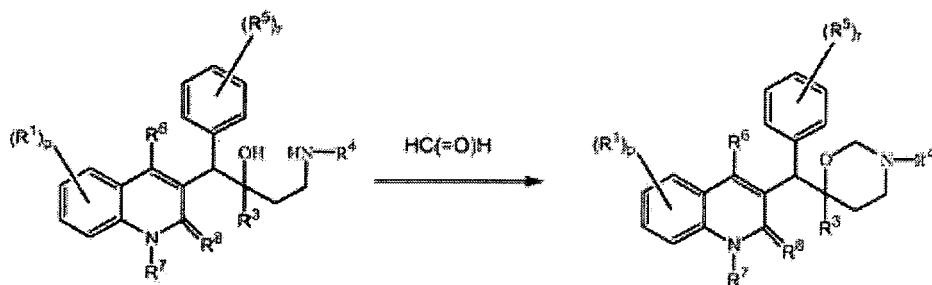
23. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15
15 e 18, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção com *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pneumoniae*.

24. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15 e 18, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção com *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA).



(II-a)

(Ia-1)



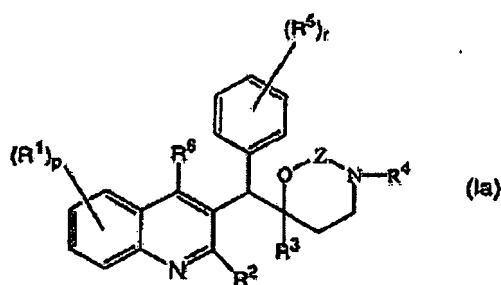
(II-b)

(Ib-1)

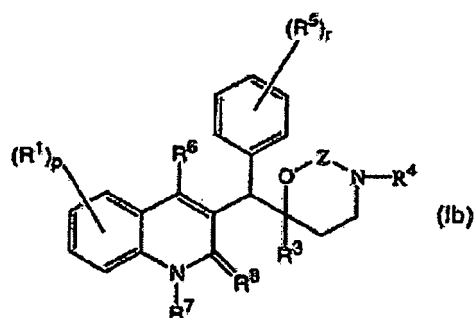
RESUMO

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

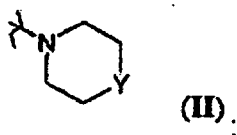
- 5 A presente invenção refere-se ao uso de um composto para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana desde que a infecção bacteriana seja diferente de uma infecção micobacteriana, o referido composto sendo um composto de fórmula (Ia)



ou (Ib),



- 10 um sal de adição de ácido ou de base farmacêuticamente aceitável do mesmo, uma amina quaternária do mesmo, uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma N-óxido do mesmo, em que R¹ é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquioxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila
- 15 ou di (Ar) alquila; p é 1, 2, 3 ou 4; R² é hidrogênio, hidróxi, tio, alquilóxi, alquioxialquilóxi, alquiltio, mono ou di (alquil) amino ou um radical de fórmula (II)



R³ é alquila, Ar, Ar-alquila, Het ou Het-alquila; R⁴ é hidrogênio, alquila ou

benzila; R^5 é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di (Ar) alquila; ou dois radicais R^5 vicinais podem ser tomados juntos para formar juntos com o anel fenila aos quais eles são fixados uma naftila; r é 1, 2, 3, 4 ou 5 ; R^6 é hidrogênio, alquila, Ar ou Het; R^7 é hidrogênio ou alquila; R^8 é oxo; ou R^7 e R^8 juntos formam o radical $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$; Z é CH_2 ou $\text{C}(=\text{O})$.