

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2006.06.26	(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA NV
(30) Prioridade(s): 2005.06.28 EP 05105762	TURNHOUTSEBAAN 30 B-2340 BEERSE BE
(43) Data de publicação do pedido: 2008.03.19	(72) Inventor(es):
(45) Data e BPI da concessão: 2012.08.15 223/2012	LIEVEN MEERPOEL BE ANIL KOUL BE ISMET DORANGE SE KOENRAAD J.L.M. ANDRIES BE JÉRÔME E.G. GUILLEMONT FR
	(74) Mandatário: MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE QUINOLINA COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS**

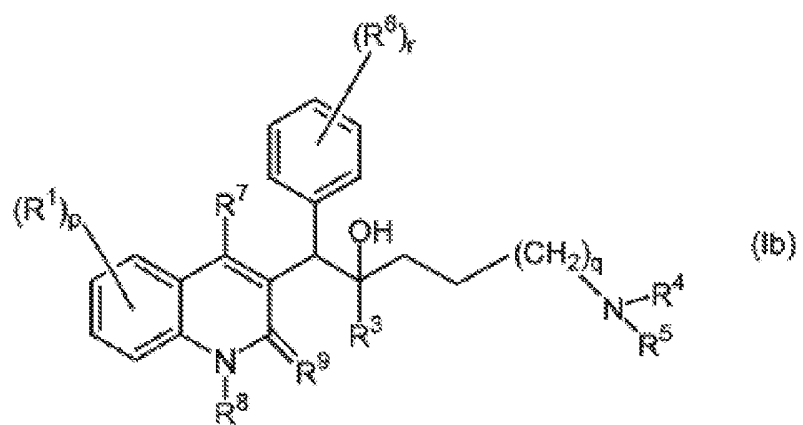
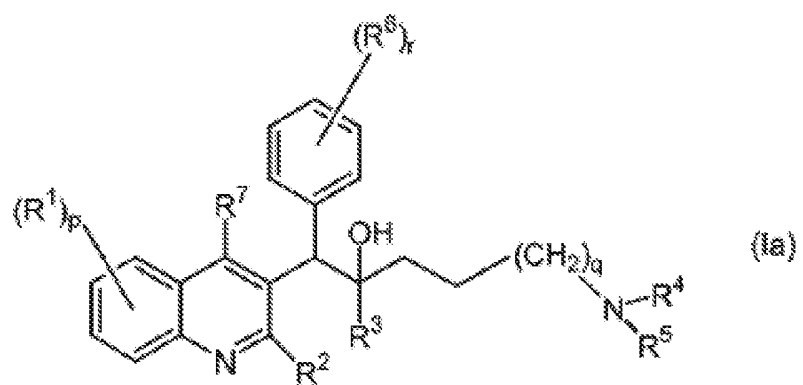
(57) Resumo:

UTILIZAÇÃO DE UM COMPOSTO PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DE UMA INFEÇÃO BACTERIANA, DESDE QUE A INFEÇÃO BACTERIANA NÃO SEJA UMA INFEÇÃO MICOBACTERIANA, O REFERIDO COMPOSTO SENDO UM COMPOSTO DE FÓRMULA (IA) OU (IB) UM SAL DE ADIÇÃO DE ÁCIDO OU DE BASE FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, UMA FORMA ESTEREOQUIMICAMENTE ISOMÉRICA DO MESMO, UMA FORMA TAUTOMÉRICA DO MESMO OU UMA FORMA DE N-ÓXIDO DO MESMO, EM QUE R1 É HIDROGÉNIO, HALO, HALOALQUILO, CIANO, HIDROXI, AR, HET, ALQUILO, ALQUILOXI, ALQUILTIO, ALQUILOXIALQUILO, ALQUILTIOALQUILO, AR-ALQUILO OU DI(AR)ALQUILO; P É 1, 2, 3 OU 4; R2 É HIDROGÉNIO, HIDROXI, MERCAPTO, ALQUILOXI, ALQUILOXIALQUILOXI, ALQUILTIO, MONO OU DI(ALQUIL)AMINO OU UM RADICAL DE FÓRMULA; R3 É ALQUILO, AR, AR-ALQUILO, HET OU HET-ALQUILO; Q É 1, 2 OU 3; R4 E R5 SÃO HIDROGÉNIO, ALQUILO OU BENZILO; OU R4 E R5 JUNTOS E INCLUINDO O N AO QUAL ESTÃO LIGADOS PODEM FORMAR UM ANEL; R6 É HIDROGÉNIO, HALO, HALOALQUILO, HIDROXI, AR, ALQUILO, ALQUILOXI, ALQUILTIO, ALQUILOXIALQUILO, ALQUILTIOALQUILO, AR-ALQUILO OU DI(AR)ALQUILO; OU DOIS RADICAIS R6 VICINAIS PODEM SER TOMADOS EM CONJUNTO PARA FORMAR UM RADICAL BIVALENTE DE FÓRMULA -CH=CH-CH=CH-; R É 1, 2, 3, 4 OU 5; R7 É HIDROGÉNIO, ALQUILO, AR OU HET; R8 É HIDROGÉNIO OU ALQUILO; R9 É OXO; OU R8 E R9 JUNTOS FORMAM O RADICAL -CH=CH-N=.

RESUMO

"DERIVADOS DE QUINOLINA COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS"

Utilização de um composto para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana, desde que a infecção bacteriana não seja uma infecção micobacteriana, o referido composto sendo um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) um sal de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitável do mesmo, uma forma estereoisomérica do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma de *N*-óxido do mesmo, em que R¹ é hidrogénio, halo, haloalquilo, ciano, hidroxilo, Ar, Het, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo ou di(Ar)alquilo; p é 1, 2, 3 ou 4; R² é hidrogénio, hidroxilo, mercapto, alquiloxi, alquiloalquilo, alquiltio, mono ou di(alquil)amino ou um radical de fórmula; R³ é alquilo, Ar, Ar-alquilo, Het ou Het-alquilo; q é 1, 2 ou 3; R⁴ e R⁵ são hidrogénio, alquilo ou benzilo; ou R⁴ e R⁵ juntos e incluindo o N ao qual estão ligados podem formar um anel; R⁶ é hidrogénio, halo, haloalquilo, hidroxilo, Ar, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo ou di(Ar)alquilo; ou dois radicais R⁶ vicinais podem ser tomados em conjunto para formar um radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-; r é 1, 2, 3, 4 ou 5; R⁷ é hidrogénio, alquilo, Ar ou Het; R⁸ é hidrogénio ou alquilo; R⁹ é oxo; ou R⁸ e R⁹ juntos formam o radical -CH=CH-N=.



DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE QUINOLINA COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS"

A presente invenção refere-se à utilização de derivados de quinolona para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana.

A resistência a agentes antibióticos de primeira linha é um problema emergente. Alguns exemplos importantes incluem *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, enterococos resistente à vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, *salmonellae* multirresistentes.

As consequências da resistência a agentes antibióticos são graves. As infecções causadas por micróbios resistentes não respondem a tratamento, o que resulta em doença prolongada e maior risco de morte. Deficiências no tratamento também levam a períodos de infectividade mais longos, que aumentam o número de pessoas infectadas em movimento na comunidade e, assim, expõem a população em geral ao risco de contrair uma infecção por estirpe resistente. Os hospitais são um componente crítico do problema da resistência antimicrobiana em todo o mundo. A combinação de pacientes altamente susceptíveis, a utilização intensa e prolongada de antimicrobianos, e infecção cruzada tem resultado em infecções com patógenos bacterianos altamente resistentes.

A automedicação com antimicrobianos é outro fator importante que contribui para a resistência. Antimicrobianos automedicados podem ser desnecessários,

são, muitas vezes, inadequadamente doseados, ou podem não conter quantidades adequadas do fármaco ativo.

A colaboração do paciente com o tratamento recomendado é um outro grande problema. Os pacientes esquecem-se de tomar o medicamento, interrompem o tratamento quando começam a se sentir melhor, ou não podem custear um ciclo completo, criando assim um ambiente ideal para que os micróbios se adaptem em vez de serem eliminados.

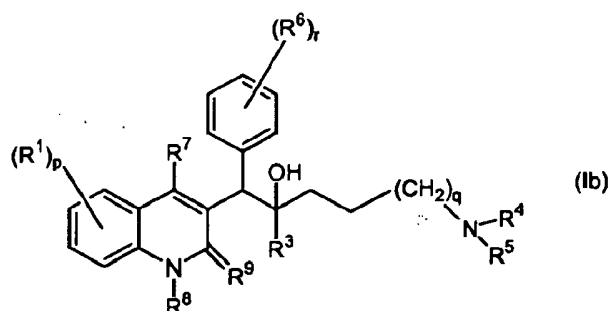
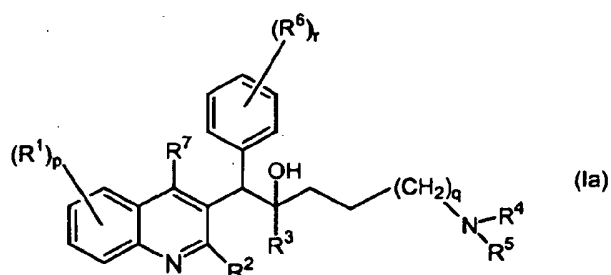
Devido à resistência emergente a múltiplos antibióticos, os médicos são confrontados com infecções para as quais não existe uma terapia eficaz. A morbidade, mortalidade e custos financeiros de tais infecções impõem um ônus crescente para os sistemas de saúde em todo o mundo.

Desse modo, há uma grande necessidade de novos compostos para o tratamento de infecções bacterianas, especialmente para o tratamento de infecções causadas por estirpes resistentes.

O documento WO 2004/011436 divulga derivados de quinolina substituída que têm atividade contra micobactérias, em particular contra *Mycobacterium tuberculosis*. Um composto particular destes derivados de quinolina substituída está descrito em *Science* (2005), 307, 223-227.

Foi agora constatado que os derivados de quinolina descritos no documento WO 2004/011436 também apresentam atividade contra outras bactérias para além das micobactérias.

Por conseguinte, a presente invenção refere-se à utilização de um composto para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma infeção bacteriana, o referido composto sendo um composto de fórmula (Ia) ou (Ib)

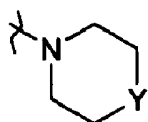


um sal de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitável do mesmo, uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma de *N*-óxido do mesmo, em que

R^1 é hidrogénio, halo, haloalquilo, ciano, hidroxilo, Ar, Het, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo ou di(Ar)alquilo;

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

R^2 é hidrogénio, hidroxilo, mercapto, alquiloxi, alquiloalquilo, alquiltio, mono ou di(alquilo)amino ou um radical de fórmula



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

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

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

R⁴ e R⁵ cada um independentemente é hidrogénio, alquilo ou benzilo; ou

R⁴ e R⁵ juntos e incluindo o N ao qual estão ligados podem formar um radical selecionado do grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo e tiomorfolinilo, opcionalmente substituído com alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, amina, mono ou dialquilamino, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo ou pirimidinilo;

R⁶ é hidrogénio, halo, haloalquilo, hidroxilo, Ar, alquilo, alquilo, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo ou di(Ar)alquilo; ou dois radicais R⁶ vicinais podem ser tomados em conjunto para formar um radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;

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

R⁷ é hidrogénio, alquilo, Ar ou Het;

R⁸ é hidrogénio ou alquilo;

R⁹ é oxo; ou

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

alquilo é um radical hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada que tem de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado que tem 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico que tem de 3 a 6 átomos de carbono ligados a um radical hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada que tem 1 a 6 átomos de carbono; em

que cada átomo de carbono pode estar opcionalmente substituído com hidroxí, alquiloxi ou oxo;

Ar é um homociclo selecionado do grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetra-hidronaftilo, cada homociclo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo de hidroxí, halo, ciano, nitro, amino, mono ou dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, haloalquiloxi, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfonililo e mono ou dialquilaminocarbonilo;

Het é um heterociclo monocíclico selecionado do grupo de N-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo e piridazinilo; ou um heterociclo bicíclico selecionado do grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxinilo e benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode estar opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo de halo, hidroxí, alquilo, alquiloxi, e Ar-carbonilo;

halo é um substituinte selecionado do grupo de flúor, cloro, bromo e iodo; e

haloalquilo é um radical hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada que tem de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado que tem de 3 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado que tem de 3 a 6 átomos de carbono ligados a um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada

saturada radical que tem de 1 a 6 átomos de carbono; em que um ou mais átomos de carbono estão substituídos com um ou mais átomos de halo;

desde que a infecção bacteriana não seja uma infecção micobacteriana.

A presente invenção também se relaciona com um método de tratamento de uma infecção bacteriana num mamífero, em particular um mamífero de sangue quente, mais particularmente um ser humano, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ao mamífero.

Os compostos de acordo com a Fórmula (Ia) e (Ib) estão interrelacionados, no sentido de que, por exemplo, um composto de acordo com a Fórmula (Ib), com R^9 igual a oxo é o equivalente tautomérico de um composto de acordo com a Fórmula (Ia) com R_2 igual a hidroxil (tautomerismo ceto-enol).

No contexto deste pedido, alquilo é um radical hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada que tem de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico que tem de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico que tem de 3 a 6 átomos de carbono ligado a um radical hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada que tem de 1 a 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode estar opcionalmente substituído com hidroxil, alquilo ou oxo. De preferência, alquilo é metilo, etilo ou ciclo-hexilmetilo, mais preferencialmente metilo ou etilo. Uma forma de realização interessante de alquilo em

todas as definições utilizadas anteriormente ou a seguir é C₁₋₆ alquilo, que representa um radical hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada que tem de 1 a 6 átomos de carbono tais como, por exemplo, metilo, etilo, propilo, 2-metil-etilo, pentilo, hexilo e outros. Um subgrupo preferido de C₁₋₆ alquilo, é um grupo C₁₋₄ alquilo que representa um radical hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada que tem de 1 a 4 átomos de carbono tais como, por exemplo, metilo, etilo, propilo, 2-metil-etilo e outros. No contexto deste pedido, Ar é um homociclo selecionado do grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetra-hidronaftilo, cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo de hidroxil, halo, ciano, nitro, mono ou dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, haloalquiloxi, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolino e mono ou dialquilaminocarbonilo. De preferência, Ar é naftilo ou fenilo, cada um opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo ou alquiloxi.

No contexto deste pedido, Het é um heterociclo monocíclico selecionado do grupo de N-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo e piridazinilo; ou um heterociclo bicíclico selecionado do grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxinilo e benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico e

bicíclico pode estar opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo de halo, hidroxí, alquilo, alquiloxi e Ar-carbonilo. De preferência, Het é furanilo, piperidinilo, piridinilo ou benzo[1,3]dioxolilo.

No contexto deste pedido, halo é um substituinte selecionado do grupo de flúor, cloro, bromo e iodo e haloalquilo é um radical hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada que tem de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto saturado cíclico que tem de 3 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado que tem de 3 a 6 átomos de carbono ligados a um radical hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada que tem de 1 a 6 átomos de carbono; em que um ou mais átomos de carbono estão substituídos com um ou mais átomos de halo. De preferência, halo é bromo, flúor ou cloro e, de preferência, haloalquilo é poli-haloC₁₋₆alquilo, que é definido como C₁₋₆alquilo mono ou poli-halosubstituído, por exemplo, metilo com um ou mais átomos de flúor, por exemplo, difluorometilo ou trifluorometilo, 1,1-difluoro-etilo e outros. No caso em que mais de um átomo de halo esteja ligado a um grupo alquilo dentro da definição de haloalquilo ou poli-haloC₁₋₆alquilo, podem ser o mesmo ou diferentes.

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

O Ar ou Het listados nas definições dos substituintes dos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) (ver por exemplo R³) tal como mencionado anteriormente, ou a seguir, podem ser

ligados ao restante da molécula de fórmula (Ia) ou (Ib) por qualquer carbono ou heteroátomo do anel, conforme apropriado, se não for especificado em contrário. Assim, por exemplo, quando Het é imidazolilo, pode ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo e outros.

As linhas desenhadas a partir dos substituintes até os sistemas de anel indicam que a ligação pode ser ligada a qualquer um dos átomos adequados do anel.

Quando dois radicais R^6 vicinais são tomados em conjunto para formar um radical bivalente de fórmula $-CH=CH-CH=CH-$, isso significa que os dois radicais R^6 vicinais formam um naftilo em conjunto com o anel fenilo ao qual eles estão ligados.

Para uso terapêutico, os sais dos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) são aqueles em que o contraíção é farmacologicamente aceitável. No entanto, sais de ácidos e bases que são não farmacologicamente aceitáveis podem também ser úteis, por exemplo, na preparação ou purificação de um composto farmacologicamente aceitável. Todos os sais, quer farmacologicamente aceitáveis ou não, estão incluídos no âmbito da presente invenção.

Os sais de adição farmacologicamente aceitáveis, como aqui mencionado acima, ou a seguir, são destinados a incluir as formas de sais de adição de ácido atóxicas e terapêuticamente ativas que os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) são capazes de formar. Estas últimas podem ser convenientemente obtidas por tratamento da forma de base com ácidos apropriados tais como ácidos inorgânicos, por exemplo, ácidos halídricos, por exemplo, clorídrico,

bromídrico e outros; ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e outros; ou ácidos orgânicos, por exemplo, ácido acético, propanóico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidróxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, 4-metil-benzenossulfônico, ciclo-hexanossulfâmico, 2-hidroxibenzóico, 4-amino-2-hidroxibenzóico e outros ácidos. Inversamente, a forma sal pode ser convertida por tratamento com álcali na forma de base livre.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) que contêm protões ácidos podem ser convertidos nas suas formas de sais de adição de metal ou de amina atóxicas terapeuticamente ativas por tratamento com bases apropriadas, orgânicas e inorgânicas. As formas de sais de base apropriadas compreendem, por exemplo, os sais de amónio, os sais de metais alcalinos e de metais alcalino terrosos, por exemplo, os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio e outros, sais com bases orgânicas, por exemplo, aminas primárias, secundárias e terciárias alifáticas e aromáticas tais como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, os quatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, benzatina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, sais de hidrabamina, e sais com aminoácidos, tais como, por exemplo, arginina, lisina e outros. Inversamente, a forma sal pode ser

convertida por tratamento com ácido na forma de ácido livre.

O termo sal de adição compreende também os hidratos e as formas de adição de solventes que os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) são capazes de formar. Exemplos de tais formas são, por exemplo, hidratos, alcoolatos e outros.

As formas de *N*-óxido dos presentes compostos destinam-se a compreender os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que um ou vários átomos de azoto terciários são oxidados para formar o chamado *N*-óxido.

Os compostos de fórmula (Ia) e (Ib) podem ser convertidos nas formas de *N*-óxido correspondentes seguindo procedimentos conhecidos na técnica para converter um azoto trivalente na sua forma de *N*-óxido. A referida reação de *N*-oxidação pode ser geralmente realizada fazendo reagir o material de partida de fórmula (I) com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogénio, peróxidos de metais alcalinos ou de metais alcalino terrosos, por exemplo, peróxido de sódio, peróxido de potássio; peróxidos orgânicos apropriados podem compreender peroxi ácidos, tais como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxóico ou ácido benzenocarboperoxóico substituído por halo, por exemplo, ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, ácidos peroxoalcanóicos, por exemplo, ácido peroxoacético, alquil-hidroperóxidos, por exemplo, hidro-peróxido de *t*-butilo. Solventes adequados 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 desses solventes.

Será entendido que alguns dos compostos de fórmula (Ia) e (Ib) e os seus *N*-óxidos ou de sais de adição podem conter um ou mais centros de quiralidade e existem como formas estereoquimicamente isoméricas.

Os compostos de qualquer das fórmulas (Ia) e (Ib) e alguns dos compostos intermediários têm invariavelmente pelo menos dois centros estereogénicos na sua estrutura, que pode conduzir a pelo menos 4 estruturas estereoquimicamente diferentes.

O termo "formas estereoquimicamente isoméricas", como aqui mencionado acima, ou a seguir, define todas as formas estereoisoméricas possíveis que os compostos de fórmula (Ia) e (Ib), e os seus *N*-óxidos, sais de adição ou derivados fisiologicamente funcionais podem possuir. A menos que de outro modo mencionado ou indicado, a designação química dos compostos indica a mistura de todas as possíveis formas estereoquimicamente isoméricas, as referidas misturas contendo todos os diastereómeros e enantiómeros da estrutura molecular básica. Em particular, os centros estereogénicos podem ter a configuração R ou S; os substituintes em radicais bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados podem ter quer a configuração *cis* ou *trans*. Os compostos que englobam ligações duplas podem ter uma estereoquímica E (*entgegen*, oposta) ou Z (*zusammen*, junta), na referida ligação dupla. Os termos *cis*, *trans*, R, S, E e Z são bem conhecidos dos especialistas na técnica. As formas estereoquimicamente

isoméricas dos compostos de fórmula (Ia) e (Ib) estão obviamente abrangidas no âmbito da presente invenção.

Segundo as convenções da nomenclatura CAS, quando dois centros estereogénicos de configuração absoluta conhecida estão presentes numa molécula, a designação *R* ou *S* é atribuída (com base na regra de sequência de Cahn-Ingold-Prelog) ao centro quiral de número mais baixo, o centro de referência. A configuração do segundo centro estereogénico é indicada utilizando designações relativas [*R**, *R**] ou [*R**, *S**], em que *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 número mais baixo da molécula tiver uma configuração *S* e o segundo centro for *R*, a designação estereo seria especificada como *S*-[*R**, *S**]. Se forem utilizados "α" e "β": a posição do substituinte de maior prioridade no átomo de carbono assimétrico, no sistema de anel com o menor número de anéis, está arbitrariamente sempre 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 em relação à posição do substituinte de maior prioridade no átomo de referência é denominada "α", se estiver do mesmo lado do plano médio determinado pelo sistema de anel, ou "β" se estiver do outro lado do plano médio determinado pelo sistema em anel.

Quando uma forma estereoisomérica específica for indicada, isto significa que a referida forma é substancialmente livre, isto é, associada com menos de 50%, de preferência

menos de 20%, mais preferencialmente menos de 10%, ainda mais preferencialmente menos de 5%, ainda mais preferencialmente menos de 2% e ainda mais preferencialmente menos de 1% dos outros isómeros. Assim, quando um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) for, por exemplo, especificado como (α S, β R), isto significa que o composto é substancialmente livre do isómero (α R, β S).

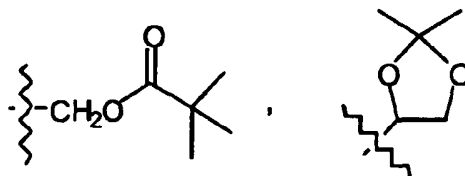
Os compostos de qualquer das fórmulas (Ia) e (Ib) podem ser sintetizados na forma de misturas racémicas de enantiómeros que podem ser separados uns dos outros segundo procedimentos de resolução conhecidos na técnica. Os compostos racémicos de fórmula (Ia) e (Ib) podem ser convertidos nas formas correspondentes de sais diastereoméricos por reação com um ácido quiral adequado. As referidas formas de sais diastereoméricos são subsequentemente separadas, por exemplo, por cristalização seletiva ou fracionada e os enantiómeros são libertados por um álcali. Uma maneira alternativa de separar as formas enantioméricas dos compostos de qualquer das fórmulas (Ia) e (Ib) envolve cromatografia líquida utilizando uma fase estacionária quiral. As referidas formas estereoquimicamente isoméricas puras também podem ser derivadas das formas estereoquimicamente isoméricas puras correspondentes dos materiais de partida apropriados, desde que a reação ocorra de forma estereoespecífica. Preferencialmente, se um estereoisómero específico for desejado, o referido composto será sintetizado por métodos de preparação estereoespecíficos. Estes métodos utilizarão, vantajosamente, materiais de partida enantiomericamente puros.

As formas tautoméricas dos compostos de qualquer das fórmulas (Ia) e (Ib) pretendem compreender aqueles compostos de qualquer das fórmulas (Ia) e (Ib) em que, por exemplo, um grupo enol é convertido num grupo ceto (tautomerismo ceto-enol).

A invenção também compreende compostos derivados (geralmente denominados "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 potência inferior no receptor alvo do que os compostos nos quais são degradados. Os pró-fármacos são particularmente úteis quando o composto desejado tem propriedades químicas ou físicas que tornam a sua administração difícil ou ineficaz. Por exemplo, o composto desejado pode ser apenas fracamente solúvel, pode ser fracamente transportado através do epitélio das mucosas ou pode ter uma semivida no plasma indesejavelmente curta. Uma discussão mais aprofundada sobre pró-fármacos pode ser encontrada em Stella, *et al.*, V. J., "Prodrugs", *Drug Delivery Systems*, 1985, pp 112-176, e *Drugs*, 1985, 29, pp 455-473.

As formas de pró-fármacos dos compostos farmacologicamente ativos de acordo com a invenção serão geralmente compostos de acordo com uma das fórmulas (Ia) e (Ib), os ou sais de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitáveis do mesmo, as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, as formas tautoméricas do mesmo e as formas de *N*-óxido do mesmo, tendo um grupo ácido que está esterificado ou amidado. Incluídos em tais grupos ácidos esterificados

estão os grupos da fórmula $-\text{COOR}^x$, onde R^x é um C_{1-6} alquilo, fenilo, benzilo ou um dos seguintes grupos:

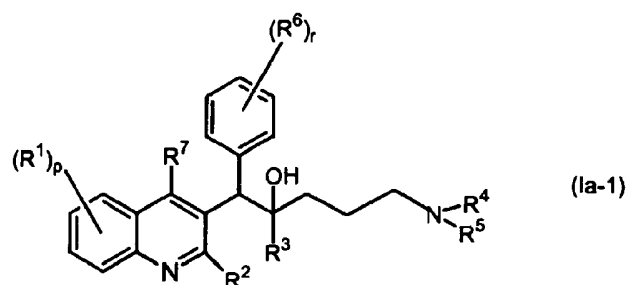


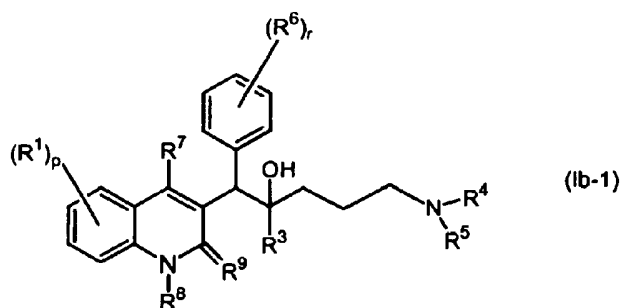
Os grupos amidados incluem grupos da fórmula $-\text{CONR}^y\text{R}^z$, em que R^y é H, C_{1-6} alquilo, fenilo ou benzilo e R^z é $-\text{OH}$, H, C_{1-6} alquilo, fenilo ou benzilo.

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

Sempre que aqui utilizado, o termo "compostos de fórmula (Ia) ou (Ib)" pretende também incluir seus sais de adição de ácido ou bases farmacologicamente aceitáveis, suas formas de *N*-óxido, suas formas tautoméricas ou suas formas estereoquimicamente isoméricas. De especial interesse são os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib), que são estereoquimicamente puros.

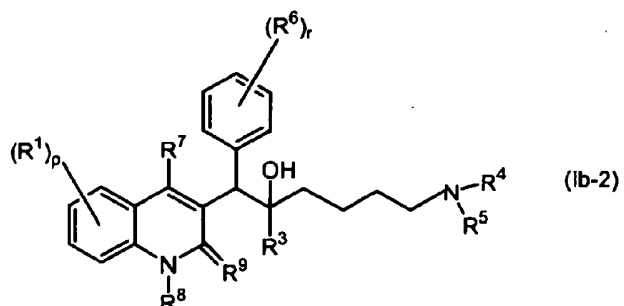
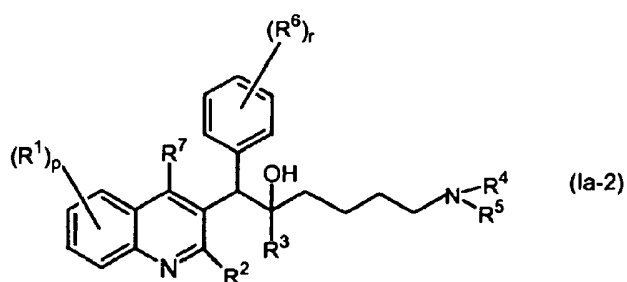
Uma primeira forma de realização interessante da presente invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia-1) ou (Ib-1)





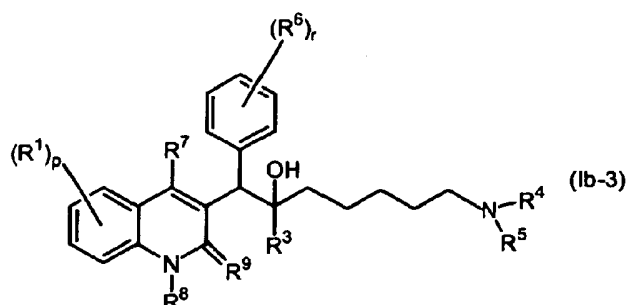
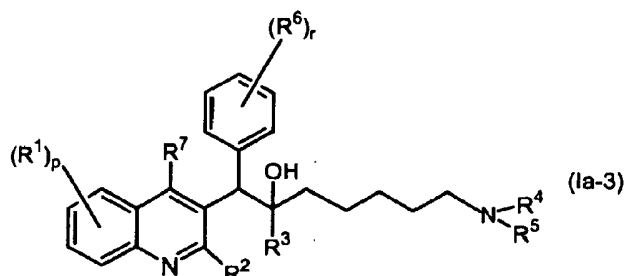
um sal de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitável do mesmo, uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma de N-óxido do mesmo.

Uma segunda forma de realização interessante da presente invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia-2) ou (Ib-2)



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

Uma terceira forma de realização interessante da presente invenção refere-se a um composto de fórmula geral (Ia-3) ou (Ib-3)



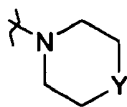
um sal de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitável do mesmo, uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma de N-óxido do mesmo.

Uma quarta forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como forma de realização interessante, em que

R^1 é hidrogénio, halo, ciano, Ar, Het, alquilo, e alquiloxi;

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

R^2 é hidrogénio, hidroxilo, alquiloxi, alquiloalquiloxi, alquiloalquilo ou um radical de fórmula



em que Y é O;

R³ é alquilo, Ar, Ar-alquilo ou Het;

q é um número inteiro igual a 1 ou 2;

R⁴ e R⁵, cada um independentemente é hidrogénio, alquilo ou benzilo, ou

R⁶ é hidrogénio, halo ou alquilo; ou dois radicais R⁶ vicinais podem ser tomados em conjunto para formar um radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;

r é um número inteiro igual a 1;

R⁷ é hidrogénio;

R⁸ é hidrogénio ou alquilo,

R⁹ é oxo; ou

R⁸ e R⁹ em conjunto, formam o radical -CH=CH-N=;

alquilo é um radical hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada que tem de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico que tem de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico que tem de 3 a 6 átomos de carbono ligados a um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificado saturada que tem de 1 a 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode estar opcionalmente substituído com halo ou hidroxilo;

Ar é um homociclo selecionado do grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetra-hidronaftilo, cada homociclo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes cada substituinte independentemente selecionado do grupo de halo, haloalquilo, ciano, alquiloxi e morfolinilo;

Het é um heterociclo monocíclico selecionado do grupo de N-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, furanilo, tienilo,

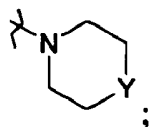
piridinilo, pirimidinilo, ou um heterociclo bicíclico selecionado do grupo de benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo ou benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode estar opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 alquilo ou Ar-carbonilo substituintes; e halo é um substituinte selecionado do grupo de flúor, cloro e bromo.

Uma quinta forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como forma de realização interessante, em que R^1 é hidrogénio, halo, Ar, Het, alquilo ou alquiloxi; de preferência, R^1 é hidrogénio, halo, Ar ou Het, em particular, R^1 é hidrogénio, furanilo halo, fenilo, ou piperidinilo; mais preferencialmente, R^1 é halo ou Het; mais preferencialmente, R^1 é halogénio, em particular bromo.

Uma sexta forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como forma de realização interessante, em que p é igual a 1; de preferência em que p é igual a 1 e R^1 é diferente de hidrogénio.

Uma sétima forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como forma de realização interessante, em que p é igual a 1 e o referido substituinte R^1 é colocado na posição 5, 6 ou 7 do anel quinolina; de preferência na posição 6.

Uma oitava forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como forma de realização interessante, em que R^2 é hidrogénio, alquiloxi ou alquiltio ou um radical de fórmula



de preferência, R^2 é hidrogénio, alquiloxi ou alquiltio; mais preferencialmente, R^2 é alquiloxi ou alquiltio; ainda mais preferencialmente é alquiloxi, em particular C_{1-4} alquiloxi; mais preferido, R^2 é metiloxi.

Uma nona forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como forma de realização interessante, em que R^3 é Ar, Het, Ar-alquilo, Het-alquilo ou alquilo, cada um opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes, de preferência, sendo esse substituinte halo, alquilo, haloalquilo ou alquiloxi, em particular, R^3 é C_{1-4} alquilo, naftilo, fenilo opcionalmente substituído com alquilo ou alquiloxi, piridinilo, benzo[1,3]dioxolilo, $-CH_2-(CH_2)_nR^{3a}$ onde R^{3a} é ciclo-hexilo, fenilo, naftilo ou furanilo, sendo R^{3a} opcionalmente substituído com alquilo, e em que n é 0 ou 1; de preferência, R^3 é Ar, Het ou Ar-alquilo, cada um opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes, este substituinte sendo de preferência um halo, haloalquilo ou alquiloxi, mais preferencialmente sendo um halo ou alquiloxi, mais preferencialmente sendo um halo; de preferência, R^3 é Ar ou Het, cada um opcionalmente

substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados de halo ou alquiloxi; mais preferencialmente, R^3 é naftilo, fenilo ou Het; ainda mais preferencialmente, R^3 é naftilo, fenilo, piridinilo ou benzo[1,3]dioxolilo; mais preferido, R^3 é naftilo, em particular 1-naftilo ou 2-naftilo, ou fenilo. Outra forma de realização preferida é R^3 a representar Ar-alquilo opcionalmente substituído com halo, alquilo, haloalquilo ou alquiloxi.

Uma décima forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como forma de realização interessante, em que R^4 e R^5 , cada um independentemente, é hidrogénio, alquilo ou benzilo; de preferência hidrogénio ou alquilo, em particular hidrogénio ou C_{1-4} alquilo; mais preferencialmente C_{1-4} alquilo; mais preferencialmente metilo.

Uma décima primeira forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como forma de realização interessante, em que R^4 e R^5 em conjunto e incluindo o N ao qual estão ligados podem formar um radical selecionado do grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, morfolinilo triazinilo, e tiomorfolinilo, opcionalmente substituído com alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alquiloxi, amino, mono ou dialquilamino, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo ou pirimidinilo; de preferência R^4 e R^5 em conjunto e

incluindo o N ao qual estão ligados podem formar um radical selecionado do grupo de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo e tiomorfolinilo, opcionalmente substituído com alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alquiloxi, amino, mono ou di alquilamino, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo ou pirimidinilo; mais preferencialmente, R^4 e R^5 em conjunto e incluindo o N ao qual estão ligados podem formar um radical selecionado do grupo de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo e tiomorfolinilo, opcionalmente substituído com alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alquiloxi, amino, mono ou dialquilamino, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo ou pirimidinilo; ainda mais preferencialmente, R^4 e R^5 em conjunto e incluindo o N ao qual estão ligados podem formar um radical selecionado do grupo de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo ou morfolinilo, opcionalmente substituído com um grupo alquilo, amino ou mono ou di(alquil)amino.

Uma décima segunda forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo, como mencionado anteriormente como forma de realização interessante, em que R^6 é hidrogénio, alquilo, alquiloxi, halo ou Ar, em particular, R^6 é hidrogénio, halo, alquiloxi, alquilo ou fenilo opcionalmente substituído com alquiloxi; de preferência, R^6 é hidrogénio, alquilo, alquiloxi ou halo; mais preferencialmente, R^6 é hidrogénio ou halo; mais preferido R^6 é hidrogénio.

Uma décima terceira forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou

qualquer subgrupo do mesmo, como mencionado anteriormente como forma de realização interessante, em que r é 1 ou 2; de preferência r é 1.

Uma décima quarta forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como forma de realização interessante, em que R^7 é hidrogénio ou metilo; de preferência R^7 é hidrogénio.

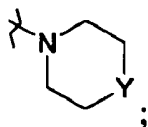
Uma décima quinta forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como forma de realização interessante, apenas para os compostos de acordo com a Fórmula (Ib), R^8 é alquilo, de preferência metilo, e R^9 é oxigénio.

Uma décima sexta forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como forma de realização interessante em que o composto é um composto de acordo com a fórmula (Ia).

Uma décima sétima forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como forma de realização interessante, em que uma ou mais, de preferência todas, as seguintes definições se aplicam:

R^1 é hidrogénio, halo, alquilo, Ar ou Het, em particular hidrogénio, halo, C_{1-4} alquilo, fenilo, furanilo ou piperidinilo; de preferência R^1 é halo ou Het, em particular, bromo ou furanilo; $p = 1$;

R^2 é alquiloxi, alquiltio ou um radical de fórmula



de preferência alquiloxi ou alquiltio, em particular C_{1-4} alquiloxi ou C_{1-4} alquiltio;

R^3 é alquilo, Ar, Het, Ar-alquilo ou Het-alquilo; em particular C_{1-4} alquilo, naftilo, fenilo opcionalmente substituído com alquilo ou alquiloxi, piridinilo, benzo[1,3]dioxolilo, $-CH_2-(CH_2)_nR^{3a}$ onde R^{3a} é ciclo-hexilo, fenilo, naftilo ou furanilo, R^{3a} , opcionalmente substituído com alquilo, e em que n é 0 ou 1;

$q = 1, 2$ ou 3 , em particular 1 ou 2 ;

R^4 e R^5 , cada um independentemente, é hidrogénio, alquilo ou benzilo, em particular hidrogénio ou C_{1-4} alquilo; ou

R^4 e R^5 em conjunto e incluindo o N ao qual estão ligados, formam um radical selecionado do grupo de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo ou morfolinilo, opcionalmente substituído com alquilo ou mono ou di(alquil)amino;

R^6 é hidrogénio, halogéneo, alquiloxi, alquilo ou fenilo opcionalmente substituído com alquiloxi; de preferência hidrogénio ou halogénio; mais preferencialmente hidrogénio;

r é igual a 1 ou 2 , em particular 1 ;

R^7 é hidrogénio.

Uma décima oitava forma de realização interessante é a utilização de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como forma de realização interessante para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma infeção com uma bactéria gram positiva e/ou uma bactéria gram negativa.

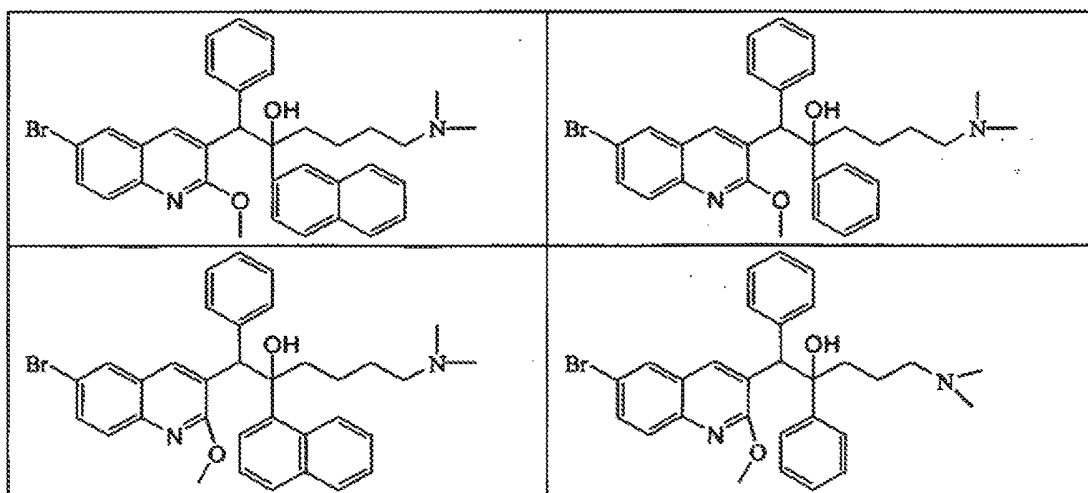
Uma décima nona forma de realização interessante é a utilização de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como forma de realização interessante para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma infecção com uma bactéria gram positiva.

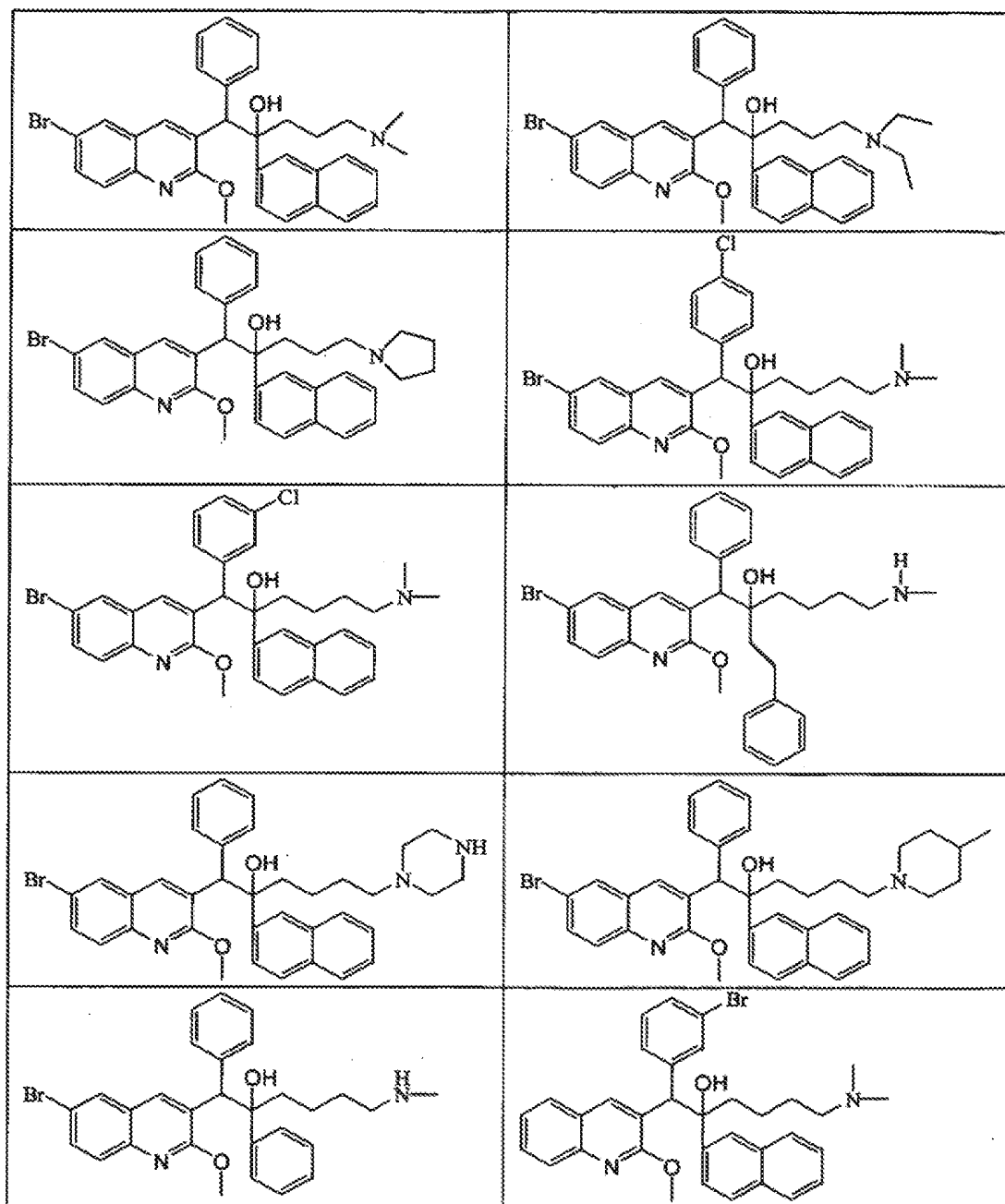
Uma vigésima forma de realização interessante é a utilização dos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como forma de realização interessante para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma infecção com uma bactéria gram negativa.

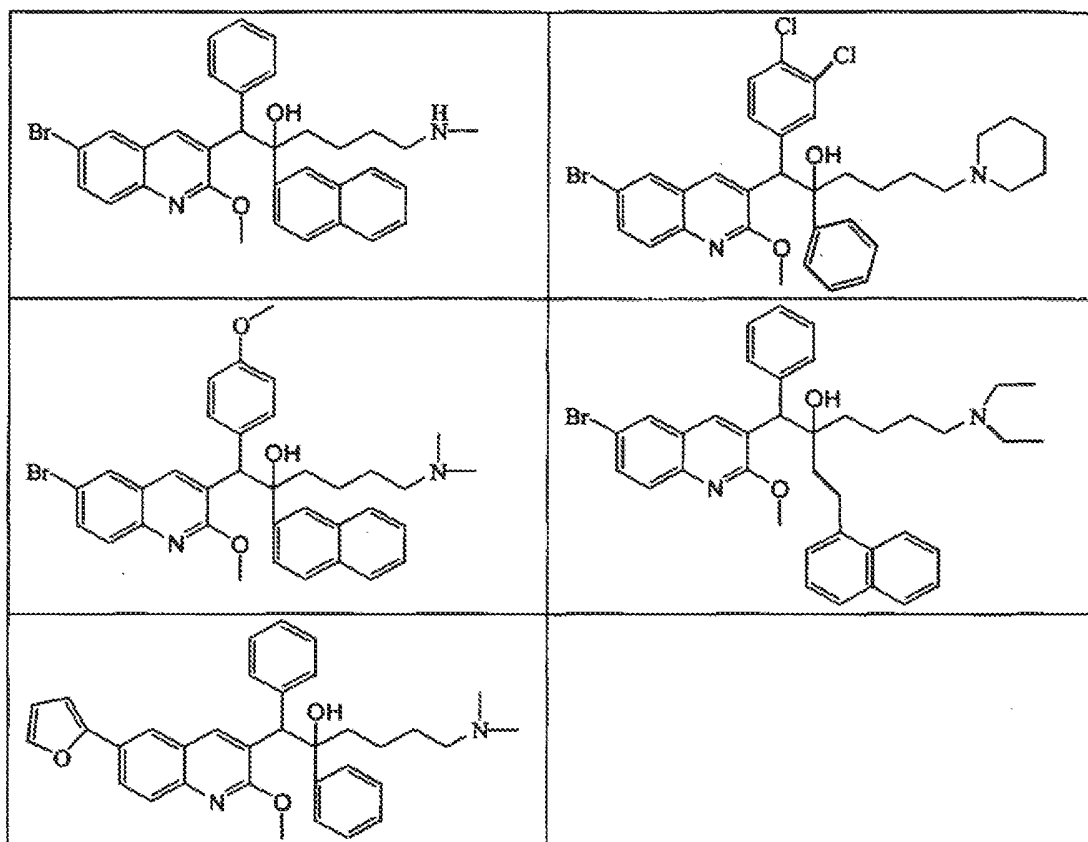
Uma vigésima primeira forma de realização interessante é a utilização de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como forma de realização interessante para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana em que o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) tem uma $IC_{90} < 15$ $\mu\text{L/mL}$ contra pelo menos uma bactéria, em particular uma bactéria gram positiva, de preferência uma $IC_{90} < 10$ $\mu\text{L/mL}$, mais preferencialmente uma $IC_{90} < 5$ $\mu\text{L/mL}$; o valor da IC_{90} é determinado tal como descrito a seguir.

De preferência, nos compostos de fórmula (Ia) e (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmos como mencionado anteriormente como forma de realização interessante, o termo "alquilo" representa C_{1-6} alquilo, mais preferencialmente C_{1-4} alquilo.

Os compostos preferidos são selecionados dos seguintes:





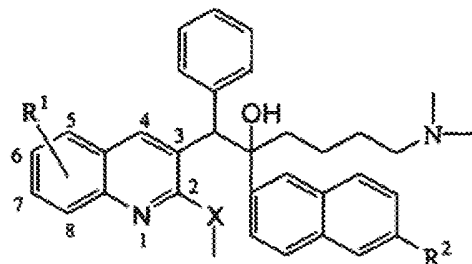


um sal de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitável dos mesmos, uma forma estereoquimicamente isomérica dos mesmos, uma forma tautomérica dos mesmos ou uma forma de *N*-óxido dos mesmos.

Os compostos especialmente preferidos são os compostos 17, 24, 25, 23, 20, 22, 18, 21, 19, 44, 50, 48, 47, 51, 163, 164, 70, 107, 103, 53, 159, 75, 74, 173, 158, 72, 82 e 83, especialmente os compostos 163, 164, 70, 107, 103, 53, 159, 75, 74, 173, 158, 72, 82 e 83, (ver as Tabelas adiante), um sal de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitável dos mesmos, uma forma estereoquimicamente isomérica dos mesmos, uma forma tautomérica dos mesmos ou uma forma de *N*-óxido dos mesmos.

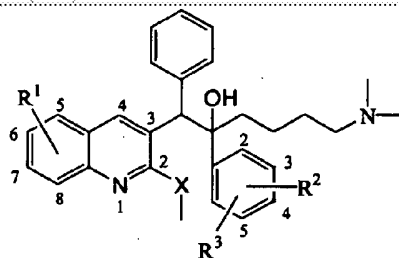
A presente invenção também se refere a qualquer um dos compostos das Tabelas 1 a 8 abaixo.

A presente invenção também se refere a um composto selecionado de:

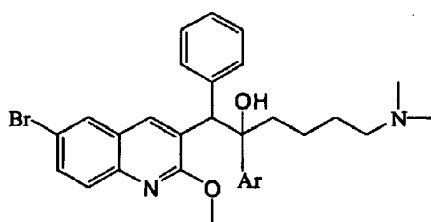


R ¹	R ²	X	Dados físicos e estereoquímica
H	OCH ₃	O	(B)
6-Br	H	O	(A1)
6-Br	H	O	(A2)
6-Br	H	O	(B2)
6-Br	H	S	(B)
6-Br	OCH ₃	O	(A)
6-Br	OCH ₃	O	(B)
5-Br	OCH ₃	O	(B)
7-Br	OCH ₃	O	(B)
6-Br	Br	O	(A)
H	OCH ₃	O	(A)
6-[2-furanil]	H	O	(A)
6-[2-furanil]	H	O	(B)
6-Br	Br	O	(B)
6-Br	H	O	(B1)
6-fenilo	H	O	(A)
6-fenilo	H	O	(B)
5-Br	OCH ₃	O	(A)
6-Br	H	S	(A)
7-Br	OCH ₃	O	(A)
H	H	O	(A)
H	H	O	(B)

R ¹	R ²	X	Dados físicos e estereoquímica
7-Br	H	O	(B)
7-Br	H	O	(A)
5-Br	H	O	(A)
5-Br	H	O	(B)



R ¹	R ²	R ³	X	Dados físicos sal/pontos de fusão e estereoquímica
6-Br	H	H	S	(B)
6-Br	H	H	S	(A)
6-[3-piridinil]	H	H	O	(A)
5-[3-piridinil]	H	H	O	(B)
6-Br	3-F	5-F	O	(A)
6-Br	3-F	5-F	O	(B)
6-Br	2-F	5-F	O	(B)
6-Br	2-F	5-F	O	(A)

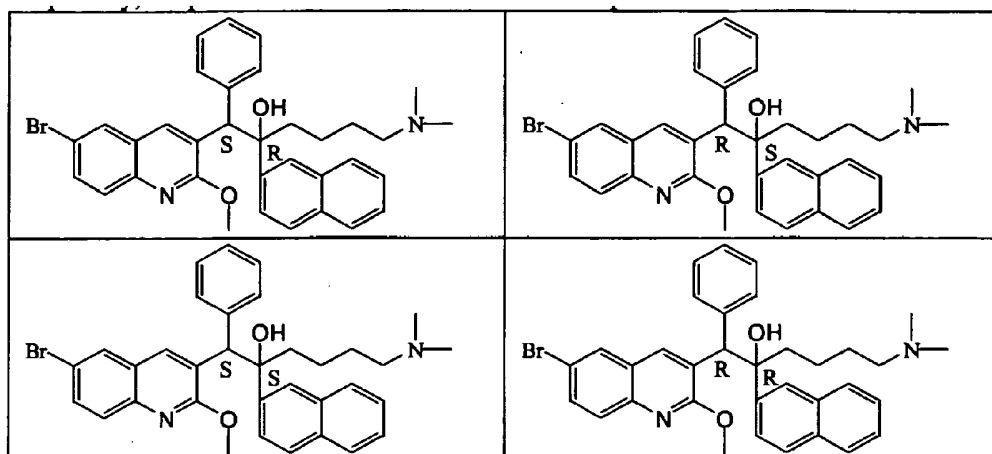


Ar	Dados físicos sal/pontos de fusão e estereoquímica
	(A)
	(B)
3-piridinilo	(A)

Ar	os físicos sal/pontos de fusão e estereoquímica
3-piridinilo	(B)

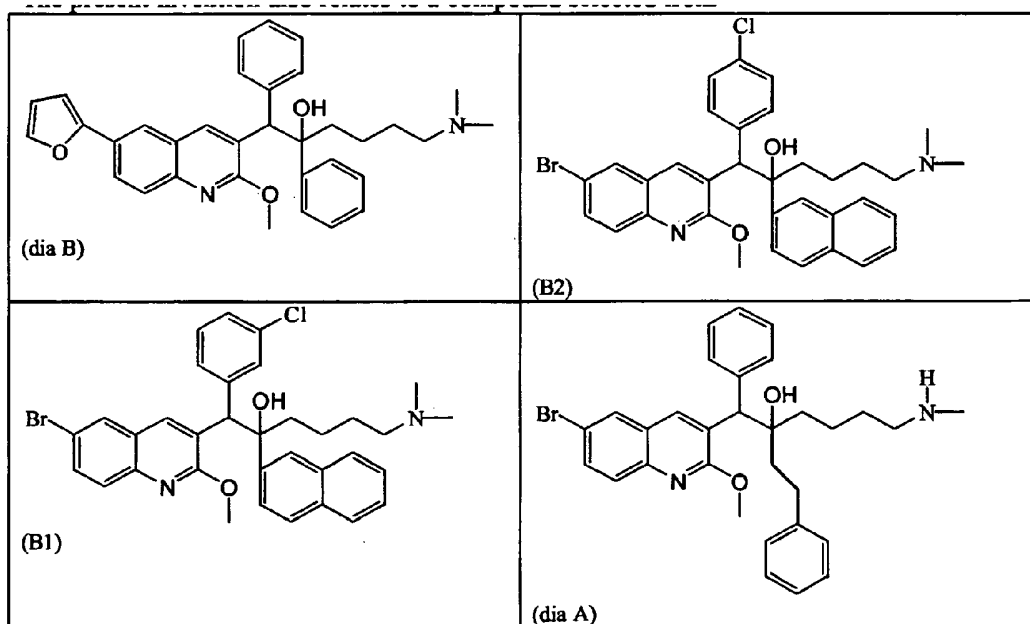
um sal de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitável do mesmo, uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma de *N*-óxido do mesmo.

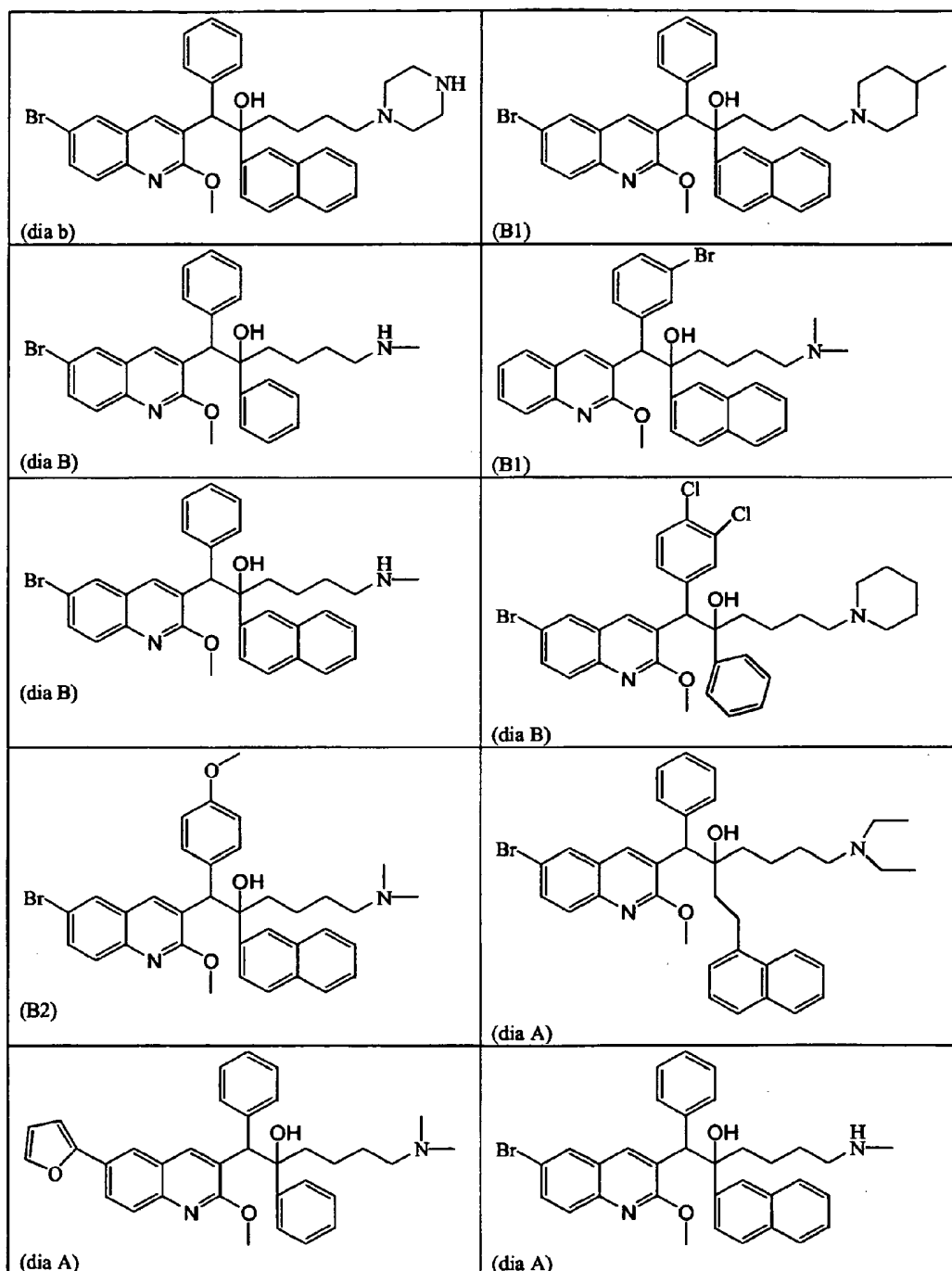
Especialmente, a presente invenção também se refere a um composto selecionado de



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

A presente invenção também se refere a um composto selecionado de





um ácido farmacêuticamente aceitável ou um seu sal de adição de base do mesmo, de uma sua forma

estereoquimicamente isomérica, uma sua forma tautomérica ou um formulário *N*-óxido.

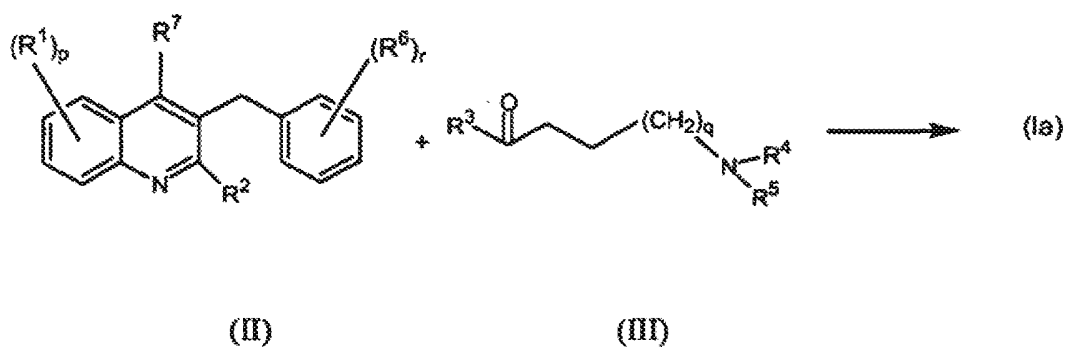
De preferência, o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) é um diastereoisómero particular (substancialmente livre dos outros diastereoisómeros). No caso do composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ter dois centros quirais, isto significa que o composto é uma mistura racémica dos enantiómeros (R,S) e (S,R) ou uma mistura racémica dos enantiómeros (R,R) e (S,S). Daqui por diante, as misturas racémicas de dois enantiómeros são indicadas como diastereómero A ou B. Se a mistura racémica é indicada como A ou B depende do facto de ser isolada primeiro (isto é, A) ou segundo (isto é, B) no protocolo de síntese. Mais preferencialmente, o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) é um enantiómero particular (substancialmente livre dos outros enantiómeros). No caso do composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ter dois centros quirais, isto significa que o composto é o enantiómero (R,S), (S,R), (R,R) ou (S,S). Daqui por diante, os referidos enantiómeros particulares são indicados como A1, A2, B1 ou B2. Se o enantiómero é indicado como A1, A2, B1 ou B2 depende se é isolado primeiro ou segundo no protocolo de síntese.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) podem ser preparados de acordo com os métodos descritos no documento WO 2004/011436. Em geral, os compostos de acordo com a invenção podem ser preparados por uma sucessão de etapas, cada uma das quais é conhecida dos especialistas na técnica.

Em particular, os compostos de acordo com a fórmula (Ia) podem ser preparados por reação de um composto

intermediário de fórmula (II) com um composto intermediário de fórmula (III) de acordo com o seguinte esquema de reação (Ia):

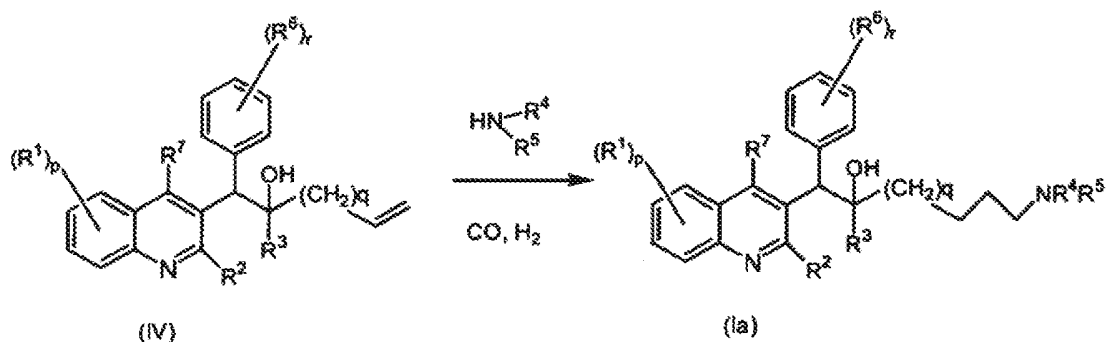
Esquema 1a



utilizando *n*-BuLi, na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo tetra-hidrofurano, e uma base adequada, tal como por exemplo diisopropil amina, em que todas as variáveis são definidas como na fórmula (Ia). Agitação pode aumentar a velocidade da reação. A reação pode ser convenientemente realizada a uma temperatura que varia entre -20 e -70 °C.

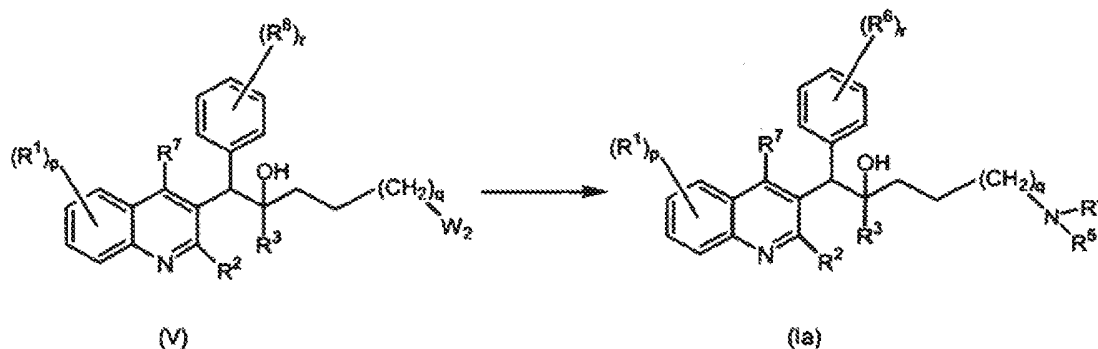
O mesmo procedimento reacional pode ser utilizado para sintetizar compostos intermediários de fórmula (Ib).

Os compostos de fórmula (Ia) também podem ser preparados de acordo com o esquema de reação Ib a seguir:

Esquema 1b

em que todas as variáveis são como definidas acima. No esquema 1b, um intermediário de fórmula (IV) em que q é 0, 1 ou 2, é feito reagir com uma amina primária ou secundária HNR^4R^5 na presença de um catalisador adequado, tal como, por exemplo, $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$, opcionalmente na presença de um segundo catalisador (para a redução), tal como, por exemplo, $\text{Ir}(\text{cod})_2\text{BF}_4$, na presença de um ligando adequado, tal como, por exemplo, Xantphos, num solvente adequado, tal como, por exemplo tetra-hidrofurano e um álcool, por exemplo metanol, na presença de CO e H_2 (sob pressão) a uma temperatura elevada. Esta reação é preferencialmente feita para os intermediários de fórmula (IV) em que q é 1.

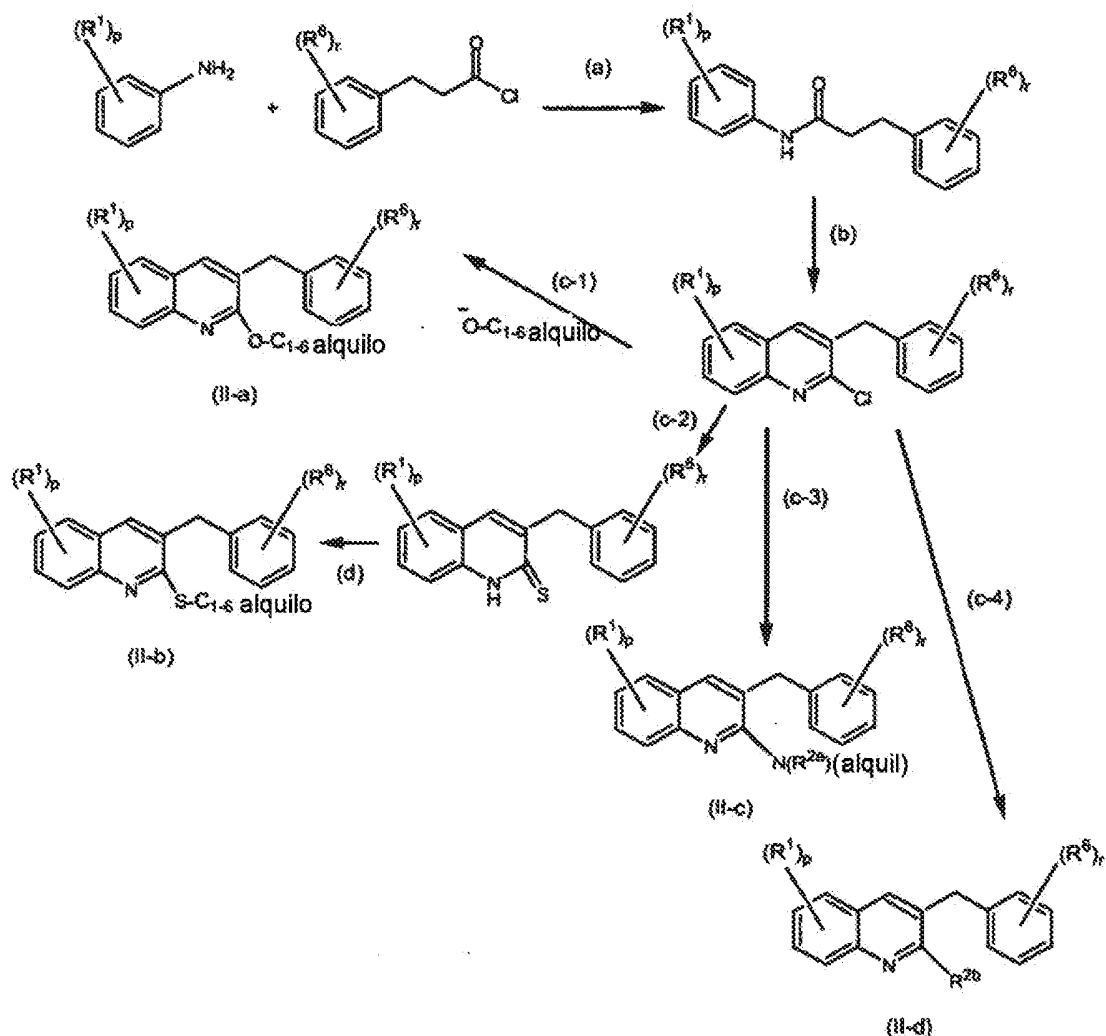
Os compostos de fórmula (Ia) podem também ser preparados de acordo com o esquema de reação 1c a seguir:

Esquema 1c

em que todas as variáveis são como definidas acima. No esquema 1c, um intermediário de fórmula (V) em que W_2 representa um grupo de saída adequado, tal como por exemplo halo, por exemplo, cloro ou bromo, é feito reagir com uma amina primária ou secundária HNR_4R_5 adequada.

O mesmo procedimento reacional pode ser utilizado para sintetizar compostos intermediários de fórmula (I-b).

Os materiais de partida e os compostos intermediários de fórmula (II) e (III) são compostos que estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com procedimentos reacionais convencionais geralmente conhecidos na técnica. Por exemplo, os compostos intermediários de fórmula (II-a) a (II-d), podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reações (2):

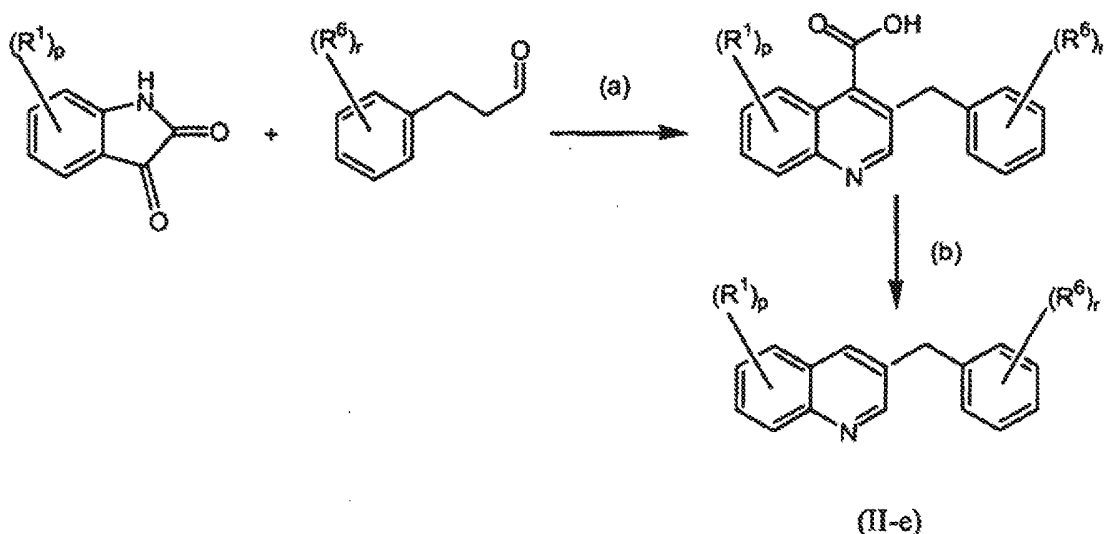
Esquema 2

em que todas as variáveis são definidas como na fórmula (Ia). O esquema reacional (2) compreende a etapa (a), na qual uma anilina apropriadamente substituída é feita reagir com um cloreto de acilo apropriado tal como cloreto de 3-fenilpropionilo, cloreto de 3-fluorobenzenopropionilo ou cloreto de *p*-clorobenzenopropionilo, na presença de uma base adequada, tal como de trietilamina e de um solvente inerte à reação adequado, tal como cloreto de metileno ou dicloreto de etileno. A reação pode ser convenientemente

realizada a uma temperatura que varia entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo. Numa etapa seguinte (b) o aducto obtido na etapa (a) é feito reagir com cloreto de fosforilo (POCl_3) na presença de *N,N*-dimetilformamida (formilação de Vilsmeier-Haack seguida por ciclização). A reação pode ser convenientemente realizada a uma temperatura que varia entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo. Numa etapa seguinte (c-1), um grupo R^2 específico, em que R^2 é por exemplo um radical C_{1-6} alquiloxi é introduzido por reação do composto intermediário obtido na etapa (b) com $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alquilo, na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo $\text{HO}-\text{C}_{1-6}$ -alquilo. O composto intermediário obtido na etapa (b) também pode ser convertido num composto intermediário em que R^2 é por exemplo um radical C_{1-6} alquiltio por reação com $\text{S}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo um álcool, por exemplo, etanol (etapa (c-2)) seguido por reação com o C_{1-6} -alquil-I na presença de uma base adequada, tal como por exemplo K_2CO_3 e um solvente adequado, tal como por exemplo 2-propanona. O composto intermediário obtido na etapa (b) também pode ser convertido num composto intermediário em que R^2 é N (R^{2a}) (alquil) em que R^{2a} é hidrogénio ou alquilo, por reação com um sal adequado de $\text{NH}(\text{R}^{2a})$ (alquil), na presença de uma base adequada, tal como por exemplo carbonato de potássio, e um solvente adequado, tal como por exemplo acetonitrilo (etapa (c-3)). O composto intermediário obtido na etapa (b) também pode ser convertido num composto intermediário em que R^2 é alquiloxi ou alquiloxi opcionalmente substituído com alquiloxi, o referido R^2 a ser representado por R^{2b} , por reação com alquiloxi ou alquiloxi opcionalmente substituído com alquiloxi na presença de NaH e um solvente adequado, tal como por exemplo tetra-hidrofurano (etapa (c-4)).

Os compostos intermediários de acordo com a fórmula (II-e), podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reações (3), em que numa primeira etapa (a) um derivado indole-2,3-diona substituída é feita reagir com um 3-fenilpropionaldeído substituído, na presença de uma base adequada, tal como hidróxido de sódio (reação de Pfitzinger), após o que o composto ácido carboxílico numa etapa seguinte (b) é descarboxilado a uma temperatura elevada na presença de um solvente inerte à reação adequado tal como éter difenílico.

Esquema 3

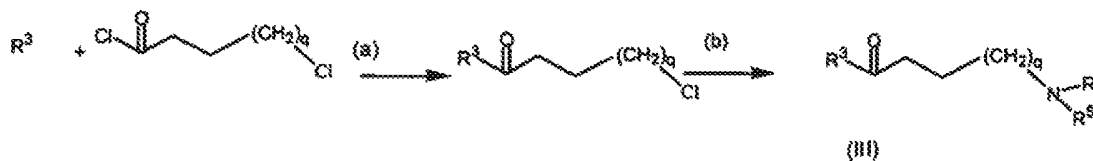


É evidente que no acima exposto e nas reações seguintes, os produtos da reação podem ser isolados do meio de reação e, se necessário, podem ainda ser purificados de acordo com metodologias geralmente conhecidas na técnica, tais como cristalização, extração e cromatografia. É ainda evidente que os produtos reacionais que existem em mais de uma forma enantiomérica, podem ser isolados da sua mistura por técnicas conhecidas, em particular cromatografia

preparativa, tal como HPLC preparativa, cromatografia quiral. Os diastereoisómeros individuais ou os enantiómeros individuais podem também ser obtidos por Cromatografia de Fluido Supercrítico (SFC).

Os compostos intermediários de fórmula (III) são compostos que estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com procedimentos reacionais convencionais geralmente conhecidos na técnica. Por exemplo, os compostos intermediários de fórmula (III) podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reações (4):

Esquema 4

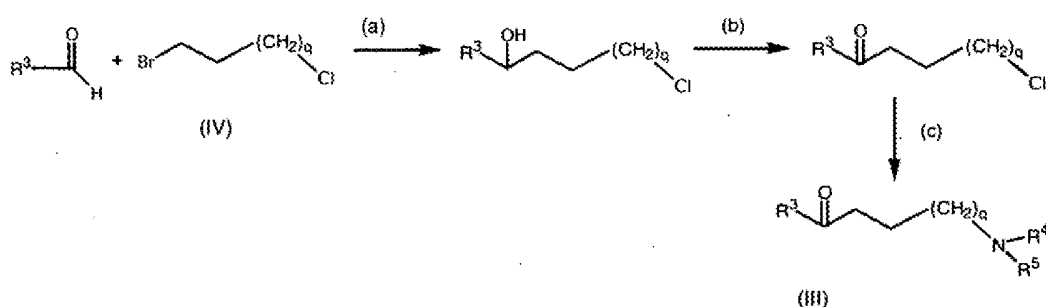


O esquema de reações (4) compreende a etapa (a) em que R^3 , por exemplo, um Ar apropriadamente substituído, em particular um fenilo adequadamente substituído ou naftilo, é feito reagir por reação de Friedel-Craft com um cloreto de acilo apropriado tal como cloreto de 5-clorovalerilo ou cloreto de 4-clorobutirilo, na presença de um ácido de Lewis adequado, tal como por exemplo $AlCl_3$, $FeCl_3$, $SnCl_4$, $TiCl_4$ ou $ZnCl_2$ e um solvente adequado inerte à reação, tal como cloreto de metileno ou dicloreto de etileno. A reação pode ser convenientemente realizada a uma temperatura que varia entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo. Numa etapa seguinte (b) um grupo amino ($-NR_4R_5$) é introduzido através da reação do composto intermediário obtido na etapa (a) com uma amina primária ou secundária HNR_4R_5 , na presença de um solvente adequado, tal como por

exemplo acetonitrilo, e uma base adequada, tal como por exemplo K_2CO_3 .

Os compostos intermediários de fórmula (III) também podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reações (5):

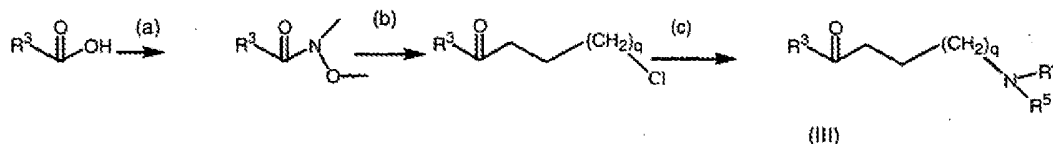
Esquema 5



O esquema de reações (5) compreende a etapa (a) na qual $R^3-C(=O)-H$, por exemplo, um Ar carboxaldeído apropriadamente substituído, mais particularmente um fenilo ou naftilcarboxaldeído apropriadamente substituído, é feito reagir com um composto intermediário apropriado de fórmula (IV), como por exemplo 1-bromo-4-clorobutano na presença de reagente de Grignard e um solvente adequado, tal como por exemplo éter dietílico, tetra-hidrofurano. A reação pode ser convenientemente realizada a uma temperatura baixa, por exemplo, $5\text{ }^\circ\text{C}$. Numa etapa seguinte (b) uma oxidação é realizada na presença de reagente de Jones num solvente adequado, tal como por exemplo acetona. Numa etapa seguinte (c), um grupo amino ($-NR_4R_5$) é introduzido por reação do composto intermediário obtido na etapa (b) com uma amina primária ou secundária HNR_4R_5 , na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo acetonitrilo, e uma base adequada, tal como por exemplo K_2CO_3 .

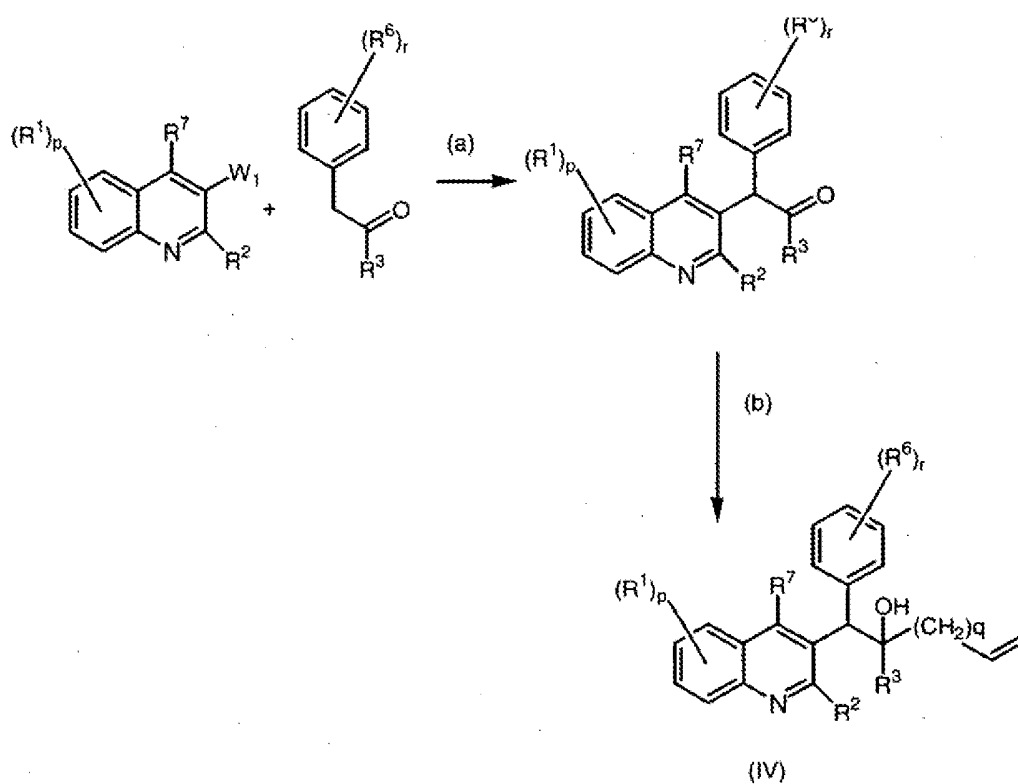
Os compostos intermediários de fórmula (III) também podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reações (6):

Esquema 6



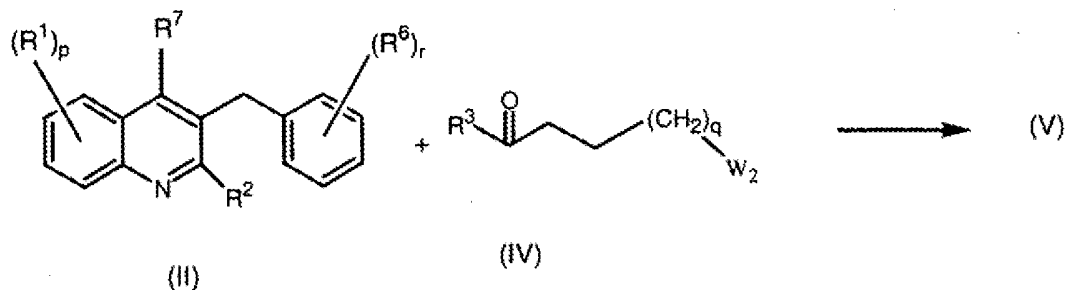
O esquema de reações (6) compreende a etapa (a) na qual por exemplo, um ácido adequado, é feito reagir com $\text{NH}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$ na presença de 1,1'-carbonildiimidazole e um solvente adequado, tal como por exemplo CH_2Cl_2 . Num etapa seguinte (b), o produto obtido na etapa (a) é feito reagir com um reagente de Grignard adequado, por exemplo brometo de 4-clorobutilo magnésio na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo tetra-hidrofurano. Numa etapa seguinte (c), um grupo amino ($-\text{NR}_4\text{R}_5$) é introduzido por reação do composto intermediário obtido na etapa (b) com uma amina primária ou secundária HNR_4R_5 , na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo acetonitrilo, e uma base adequada, tal como por exemplo K_2CO_3 .

Os intermediários de fórmula (IV) podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reações 7:

Esquema 7

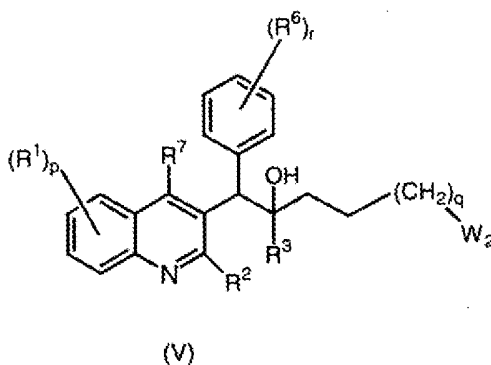
O esquema de reações (IV) 7 compreende a etapa de fazer reagir uma quinolina apropriadamente substituída, em que W_1 representa um grupo de saída adequado, tal como por exemplo halo, por exemplo bromo, com uma desoxibenzoína apropriadamente substituída, na presença de um catalisador adequado, tal como por exemplo diacetato de paládio, um ligando adequado, tal como, por exemplo, X-PHOS, uma base adequada, tal como por exemplo carbonato de cézio, um solvente adequado, tal como por exemplo xileno, sob fluxo de N_2 . Numa etapa seguinte (b), o produto obtido na etapa (a) é feito reagir com um reagente de Grignard adequado (por exemplo, $CH_2=CH-(CH_2)_q-Mg-Br$, tal como, por exemplo, brometo de alilmagnésio, num solvente adequado, tal como, por exemplo tetra-hidrofurano.

Os intermediários de fórmula (V) podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reações 8:



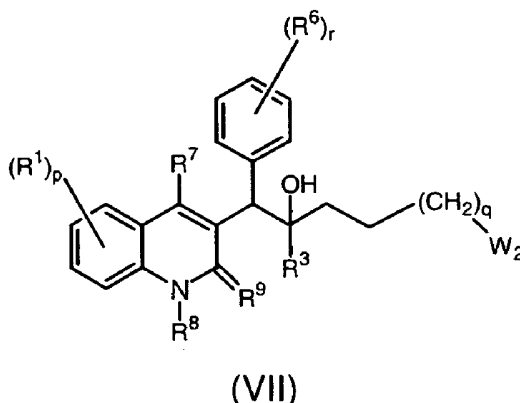
No esquema de reações 8, um intermediário de fórmula (II) é feito reagir com um intermediário de fórmula (VI), para sua síntese, referência é feita aos esquemas 4, 5 e 6, na presença de *n*-BuLi num solvente adequado, tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano, e uma base adequada, tal como por exemplo diisopropil amina. A agitação pode aumentar a velocidade da reação. A reação pode ser convenientemente realizada a uma temperatura que varia entre -20 e -70 °C.

A presente invenção também se refere a um composto de fórmula (V)



em que W_2 representa um grupo de saída adequado, tal como por exemplo halo, por exemplo bromo ou cloro, e R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , q , p e r são como definidos para os compostos de fórmula (Ia).

Alternativamente a presente invenção também se refere a um composto de fórmula (VII)



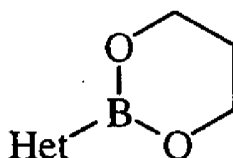
em que W_2 representa um grupo de saída adequado, tal como por exemplo halo, por exemplo bromo ou cloro, e R^1 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , q , p e r são como definidos para os compostos de fórmula (Ib).

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) também podem ser convertidos uns nos outros seguindo reações de transformação de grupos funcionais conhecidas na técnica, que compreendem as descritas daqui em diante. Por exemplo, os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 é halogéneo, em especial bromo, podem ser convertidos num composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 é hidrogénio, por reação com HCOONH_4 na presença de um catalisador adequado, tal como por exemplo paládio sobre carvão, e na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo um álcool, por exemplo metanol.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 ou R^6 representa halo, em particular bromo, podem ser convertidos num composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 ou R^6 representa Ar ou Het, por reação com Ar-B(OH)_2 ,

respectivamente, Het-B(OH)_2 na presença de $\text{Pd(PPh}_3)_4$ ou $\text{Pd(PPh}_3)_4\text{Cl}_2$, uma base adequada, tal como por exemplo K_2CO_3 ou Na_2CO_3 , e um solvente adequado, tal como, por exemplo, 1,2-dimetoxietano ou um álcool, por exemplo metanol.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 representa halo, em especial bromo, também podem ser convertidos num composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 representa Het, por reação com



na presença de $\text{Pd(PPh}_3)_4$, uma base adequada, tal como por exemplo K_2CO_3 , e um solvente adequado, tal como por exemplo 1,2-dimetoxietano ou um álcool, por exemplo metanol.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 é halo, em especial bromo, também podem ser convertidos num intermediário, em que R^1 é formilo por reação com *N,N*-dimetilformamida, na presença de *n*-BuLi e um solvente adequado, tal como, por exemplo tetra-hidrofurano. Estes intermediários podem então ser convertidos num composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 é $-\text{CH}_2\text{-OH}$, por reação com um agente de redução adequado, tal como por exemplo NaBH_4 e na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo um álcool, por exemplo metanol, e tetra-hidrofurano.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^4 é benzilo podem ser convertidos num composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^4 é hidrogénio, por reação com cloroformato de 1-

cloroetilo num solvente adequado, tal como por exemplo 1,2-dicloroetano.

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

Os presentes compostos têm atividade bactericida ou bacteriostática.

Exemplos de bactérias gram positivas e bactérias gram negativas aeróbias e anaeróbias, incluem Estafilococos, por exemplo *S. aureus*; Enterococos, por exemplo *E. faecalis*; Estreptococos, por exemplo *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; Bacilos, por exemplo *Bacillus subtilis*; Listeria, por exemplo *Listeria monocytogenes*; Haemófilos, por exemplo *H. influenza*; Moraxela, por exemplo *M. catarrhalis*; Pseudomonas, por exemplo *Pseudomonas aeruginosa*, e Escherichia, por exemplo *E. coli*. Agentes patogénicos gram positivos, por exemplo estafilococos, enterococos e estreptococos, são particularmente importantes devido ao desenvolvimento de estirpes resistentes que são ao mesmo tempo difíceis de

tratar e difíceis de erradicar, por exemplo, de um ambiente hospitalar, uma vez estabelecidos. Exemplos de tais estirpes são *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), estafilococos coagulase negativa resistentes à meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina e *Enterococcus faecium* resistente a múltiplos antibióticos.

Os compostos da presente invenção também apresentam atividade contra estirpes bacterianas resistentes.

Os compostos da presente invenção são especialmente ativos contra *Streptococcus pneumoniae* e/ou *Staphylococcus aureus*, incluindo *Staphylococcus aureus* resistente, como por exemplo *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), especialmente contra *Staphylococcus aureus*, incluindo *Staphylococcus aureus* resistente. Os presentes compostos possuem especialmente uma boa atividade contra SPN 6305 (*Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305)) e/ou STA 29213 (*Staphylococcus aureus* (ATCC29213)).

Em particular, os compostos da presente invenção são ativos sobre as bactérias das quais a viabilidade depende do funcionamento adequado da F1F0 ATP sintase. Sem estar ligado a qualquer teoria, é ensinado que a atividade dos compostos da presente invenção reside na inibição da ATP F1F0 ATP sintase, em particular a inibição do complexo F0 da ATP sintase, mais particularmente na inibição da subunidade do complexo F0 da F1F0 ATP sintase, levando à eliminação das bactérias por depleção dos níveis de ATP celular das bactérias.

Sempre que aqui utilizado anteriormente ou a seguir, que os compostos podem tratar uma infecção bacteriana, entende-se que os compostos podem tratar uma infecção com uma ou mais estirpes bacterianas. Sempre que aqui utilizado anteriormente ou a seguir, que a infecção bacteriana é outra que não uma infecção micobacteriana, entende-se que a infecção bacteriana é outra que não uma infecção com uma ou mais estirpes micobacterianas.

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

O composto da presente invenção pode ser administrado numa forma farmacêuticamente aceitável, opcionalmente num veículo farmacêuticamente aceitável. Os compostos e composições que compreendem os compostos podem ser administrados por vias tais como por via tópica, local ou sistémica. A aplicação sistémica inclui qualquer método de introdução do 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, bem como a duração do tratamento, podem ser ajustadas conforme necessário.

As infecções bacterianas que podem ser tratadas pelos compostos da presente invenção incluem, por exemplo, infecções do sistema nervoso central, infecções do ouvido externo, infecções do ouvido médio, tal como otite média aguda, infecções dos seios cranianos, infecções dos olhos, infecções da cavidade oral, tais como infecções dos dentes, gengivas e mucosas, infecções do trato respiratório superior, infecções do trato respiratório inferior, infecções do aparelho geniturinário, infecções gastrointestinais, infecções ginecológicas, septicemia, infecções dos ossos e articulações, infecções da pele e da estrutura da pele, endocardite bacteriana, queimaduras, profilaxia antibacteriana de cirurgia, e profilaxia antibacteriana em pacientes imunossuprimidos, tais como pacientes que recebem quimioterapia contra o cancro, ou pacientes com transplante de órgão.

Tendo em conta o facto de que os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) são ativos contra as infecções bacterianas, os presentes compostos podem ser combinados com outros agentes antibacterianos de modo a combater eficazmente as infecções bacterianas.

Por conseguinte, a presente invenção também se refere a uma combinação de (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos, desde que o um ou mais outros agentes antibacterianos não sejam agentes antimicobacterianos.

A presente invenção também se refere a uma combinação de (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos, desde que o um ou mais outros agentes antibacterianos que não sejam agentes antimicobacterianos, para utilização como medicamento.

Uma composição farmacêutica que compreende um veículo farmacêuticamente aceitável e, como ingrediente ativo uma quantidade terapêuticamente eficaz de (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos, desde que o um ou mais outros agentes antibacterianos não sejam agentes antimicobacterianos, também está compreendida pela presente invenção.

A presente invenção também se relaciona com a utilização de uma combinação ou composição farmacêutica tal como definida anteriormente para o tratamento de uma infecção bacteriana.

A presente composição farmacêutica pode ter várias formas farmacêuticas para fins de administração. Como composições apropriadas podem ser citadas todas as composições usualmente utilizadas para a administração sistêmica de fármacos. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz dos compostos particulares, opcionalmente em forma de sal de adição, como ingrediente ativo, é combinada em mistura íntima com um veículo farmacêuticamente aceitável, veículo esse que pode ter uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas são desejáveis em forma de dosagem unitária apropriada, em particular, para administração por via oral ou por injeção parentérica. Por

exemplo, ao preparar as composições em forma de dosagem oral, qualquer um dos meios farmacêuticos usuais pode ser utilizado, tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e outros no caso de preparações líquidas orais tais como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou veículos sólidos tais como amidos, açúcares, caulim, diluentes, lubrificantes, ligantes, agentes de desintegração e outros no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Devido à sua facilidade de administração, os comprimidos e cápsulas representam as formas unitárias de dosagem oral mais vantajosas, em cujo caso são obviamente utilizados veículos farmacêuticos sólidos. Para composições parentéricas, o veículo geralmente compreenderá água esterilizada, pelo menos em grande parte, embora outros ingredientes possam ser incluídos, por exemplo para auxiliar a solubilidade. Podem ser preparadas soluções injetáveis, por exemplo, nas quais o veículo compreende solução salina, solução de glucose ou uma mistura de solução salina e de glucose. Podem também ser preparadas suspensões injetáveis em cujo caso podem ser utilizados veículos apropriados líquidos, agentes de suspensão e outros. Estão também incluídas preparações na forma sólida que se destinam a ser convertidas, pouco antes da utilização, em preparações na forma líquida.

Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica irá, de preferência, compreender entre 0,05 a 99% em peso, mais preferencialmente de 0,1 a 70% em peso dos ingredientes ativos, e, de 1 a 99,95% em peso, mais preferencialmente 30-99,9% em peso de um veículo farmacêuticamente aceitável, sendo todas as percentagens com base na composição total.

A proporção peso para peso do composto de fórmula (Ia) ou (Ib) e (b) dos outros agentes antibacterianos, quando administrados como uma combinação pode ser determinada pelo especialista na técnica. A referida proporção e a dosagem exata e a frequência de administração dependem do composto particular de fórmula (Ia) ou (Ib) e outros agentes antibacterianos utilizados, da condição particular a ser tratada, da gravidade da condição a ser tratada, da idade, sexo, peso, dieta, tempo de administração e condição física geral do paciente particular, do modo de administração, bem como de outra medicação que o indivíduo possa estar a tomar, como é bem conhecido dos especialistas na técnica. Além disso, é evidente que a quantidade diária eficaz pode ser diminuída ou aumentada dependendo da resposta do indivíduo tratado e/ou dependendo da avaliação do médico que prescreve os compostos da presente invenção.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) e um ou mais outros agentes antibacterianos podem ser combinados numa única preparação ou podem ser formulados em preparações separadas, de modo que possam ser administrados de forma simultânea, separada ou sequencial. Assim sendo, a presente invenção também se refere a um produto que contém (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos, desde que o um ou mais outros agentes antibacterianos não sejam agentes antimicobacterianos, como uma preparação combinada para utilização simultânea, separada ou sequencial no tratamento de uma infecção bacteriana.

A composição farmacêutica pode conter adicionalmente vários outros ingredientes conhecidos na técnica, por

exemplo, um lubrificante, agente estabilizador, agente de tamponamento, agente emulsionante, agente regulador da viscosidade, tensioativo, conservante, aromatizante ou corante.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas acima mencionadas em forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Forma de unidade de dosagem, tal como aqui utilizado refere-se a unidades fisicamente distintas adequadas como dosagens unitárias, contendo cada unidade uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico requerido. Exemplos de tais formas de dosagem unitária são comprimidos (incluindo comprimidos marcados ou revestidos), cápsulas, pílulas, saquetas de pó, hóstias, supositórios, soluções ou suspensões injetáveis e outros, e múltiplos segregados dos mesmos. A dosagem diária do composto de acordo com a invenção irá, naturalmente, variar com o composto utilizado, com o modo de administração, o tratamento desejado e a doença bacteriana indicada.

Os outros agentes antibacterianos que podem ser combinados com os compostos de fórmula (I) são agentes antibacterianos conhecidos na técnica. Os outros agentes antibacterianos incluem antibióticos do grupo β -lactama, tais como penicilinas naturais, penicilinas semissintéticas, cefalosporinas naturais, cefalosporinas semissintéticas, cefamicinas, 1-oxacefemas, ácidos clavulânico, penemas, carbapenemas, nocardicinas, monobactamas; tetraciclinas, tetraciclinas anidras, antraciclinas; aminoglicósidos; nucleósidos tais como *N*-

nucleósidos, C-nucleósidos, nucleósidos carbocíclicos, blasticidina S; macrólidos, tais como macrólidos de anel de 12 membros, macrólidos de anel de 14 membros, macrólidos de anel de 16 membros; ansamicinas; péptidos tais como bleomicinas, gramicidins, polimixinas, bacitracinas, antibióticos peptídicos de anel grande contendo ligações lactona, actinomicinas, anfomicina, capreomicina, distamicina, enduracidinas, micamicina, neocarzinostatina, estendomicina, viomicina, virginiamicina; ciclo-heximida; cicloserina; variotina; sarkomicina A; novobiocina; griseofulvina; cloranfenicol; mitomicinas; fumagilina; monensinas; pirrolnitrina; fosfomicina; ácido fusídico; D-(*p*-hidroxifenil)glicina; D-fenilglicina; enediinas.

Os antibióticos específicos que podem ser combinados com os presentes compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) são, por exemplo benzilpenicilina (potássica, procaína, benzatina), fenoximetilpenicilina (potássica), feneticilina potássica, propicilina, carbenicilina (dissódica, fenil sódica, indanil sódica), sulbenicilina, ticarcilina dissódica, meticilina sódica, oxacilina, cloxacilina de sódio, dicloxacilina, flucloxacilina, ampicilina, mezlocilina, piperacilina sódica, amoxicilina, ciclacilina, hectacilina, sulbactam sódico, cloridrato de talampicilina, cloridrato de bacampicilina, pivmecilinam, cefalexina, cefaclor, cefaloglicina, cefadroxil, cefradina, cefroxadina, cefapirina sódica, cefalotina sódica, cefacetila sódica, cefsulodina sódica, cefaloridina, cefatrizina, cefoperazona sódica, cefamandol, cloridrato de vefotiam, cefazolina sódica, ceftizoxima sódica, cefotaxima sódica, cloridrato de cefmenoxima, cefuroxima, ceftriaxona sódica, ceftazidima,

cefexitina, cefmetazole, cefotetano, latamoxef, ácido clavulânico, imipenem, aztreonam, tetraciclina, cloridrato de clortetraciclina, demetilclortetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, rolitetraciclina, minociclina, cloridrato de daunorubicina, doxorubicina, aclarubicina, 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 netilmicia, cloridrato de espectinomicina, sulfato de astromicia, 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, lasalocida, salinomicina, anfotericina B, nistatina, natamicina, tricomicina, mitramicina, lincomicina, clindamicina, cloridrato de palmitato de clindamicina, flavofosfolipol, cicloserina, pecilocina, griseofulvina, cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, mitomicina C, pirrolnitrina, fosfomicina, ácido fusídico, bicozamicina, tiamulina, sicanina.

Parte Experimental

A configuração estereoquímica absoluta dos átomos de carbono estereogénicos de alguns compostos não foi experimentalmente determinada. Nestes casos, a forma estereoquimicamente isomérica que foi primeiro isolada é designada como "A" e a segunda como "B", sem referência adicional à configuração estereoquímica real. No entanto, as referidas formas isoméricas "A" e "B" podem ser inequivocamente caracterizadas por um especialista na técnica, utilizando métodos conhecidos na técnica, tais como, por exemplo, difração de raios X.

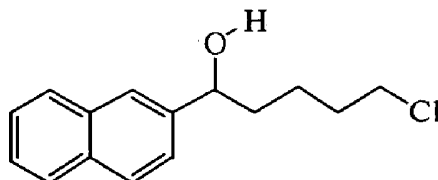
No caso de "A" e "B" serem misturas estereoisoméricas, as mesmas podem ser ainda separadas de modo que as respectivas primeiras frações isoladas são designadas por "A1", respectivamente "B1" e as segundas por "A2" respectivamente "B2", sem referência adicional à configuração estereoquímica real. No entanto, as referidas formas isoméricas "A1", "A2" e "B1", "B2" podem ser inequivocamente caracterizadas por um especialista na técnica, utilizando métodos conhecidos na técnica, tais como, por exemplo, difração de raios-X.

Daqui por diante, "THF" é definido como tetra-hidrofurano, "DIPE" é definido como éter diisopropílico, "DME" é definido como 1,2-dimetoxietano, "DMF" é definido como N,N-dimetilformamida, "CDI" é definido como 1,1'-carbonilbis-1H-imidazole.

A. Preparação dos compostos intermediários

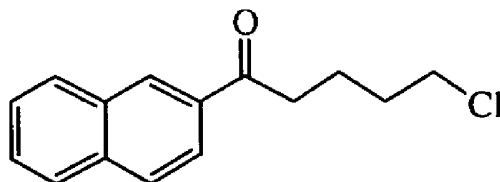
Exemplo A1A

a) Preparação do intermediário 1



A uma solução em agitação do reagente de Grignard, a 5 °C, preparada a partir de aparas de Mg (0,14 mol) e 1-bromo-4-clorobutano (0,14 mol) em éter dietílico (150 mL), foi adicionada, gota a gota, uma solução de 2-naftilcarboxaldeído (0,0935 mol) em THF (150 mL). Em seguida a mistura foi agitada durante 4 horas a 5 °C e uma solução de cloreto de amônio (aquosa a 10%) foi adicionada lentamente. A camada orgânica foi separada, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: ciclo-hexano/AcOEt: 90/10; 15-40 µm). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 8,2 g do intermediário 1 (35%).

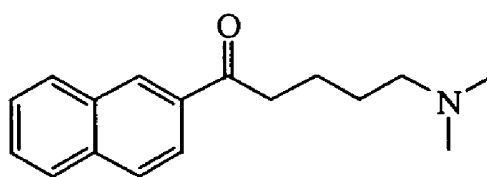
b) Preparação do intermediário 2



Reagente de Jones (0,024 mol), preparado por dissolução de 40 g de CrO₃ em 80 mL de água e 20 mL de ácido sulfúrico concentrado, foi adicionado, gota a gota, a uma solução arrefecida do intermediário 1 (0,061 mol) em acetona (120 mL). Após a adição, a mistura de reação foi agitada

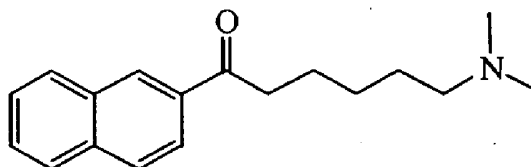
durante 1 hora a 0 °C. Adicionou-se água e a mistura foi extraída com éter dietílico. A camada orgânica foi separada, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada, e o solvente foi evaporado. Rendimento: 3,8 g do intermediário 2 (96%).

c) Preparação do intermediário 3a



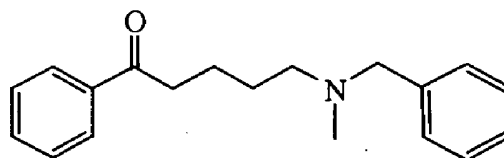
Uma mistura do intermediário 2 (0,0308 mol), cloridrato de dimetilamina (0,123 mol) e carbonato de potássio (0,154 mol) em acetonitrilo (150 mL) foi agitada sob refluxo durante a noite, em seguida arrefecida até à temperatura ambiente, vertida em água e extraída com éter dietílico. A camada orgânica foi extraída com HCl 1 N, alcalinizada com NaOH 3 N e extraída com éter dietílico, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada, e o solvente foi evaporado. Rendimento: 4,2 g do intermediário 3a (53%).

d) Preparação do intermediário 3b



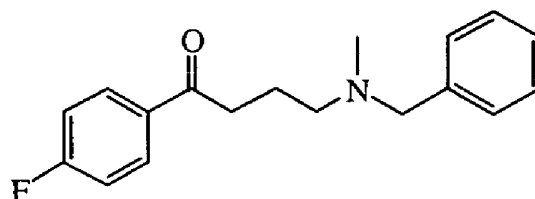
O intermediário 3b foi preparado em 3 etapas de acordo com o mesmo protocolo que o intermediário 3a, mas a partir de 1-bromo-5-cloropentano e 2 naftilcarboxaldeído.

e) Preparação do intermediário 3c



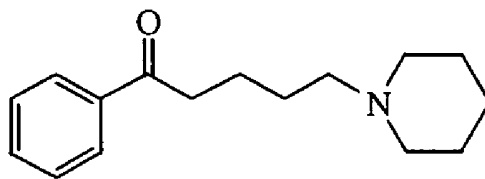
Uma mistura do intermediário 2b (0,0153 mol) (ver Exemplo A1B), *N*-metil-benzilamina (0,0168 mol) e carbonato de potássio (0,0229 mol) em acetonitrilo (30 mL) foi agitada sob refluxo durante 72 horas e depois arrefecida até à temperatura ambiente, foi vertida em água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi extraída com HCl 1 N. A camada aquosa resultante foi basificada com NaOH 3 N e extraída com éter dietílico. A camada orgânica foi separada, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 2,9 g de intermediário 3c (68%).

f) Preparação do composto intermediário 3d



O intermediário 3d foi preparado de acordo com o mesmo protocolo que o intermediário 3c. Rendimento: 4,73 g (55%).

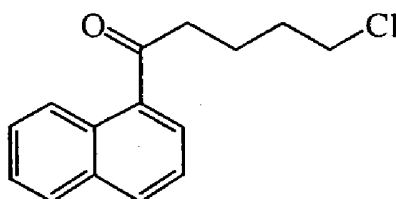
g) Preparação do intermediário 3e



O intermediário 3e foi preparado de acordo com o mesmo protocolo que o intermediário 3c. Rendimento: 1,2 g de intermediário 3e (96%).

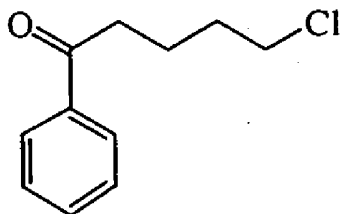
Exemplo A1B

Preparação do intermediário 2a



Uma solução de naftaleno (0,156 mol) em CH_2Cl_2 (100 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma mistura de cloreto de 5-clorovalerilo (0,156 mol) e cloreto de alumínio (0,172 mol) em CH_2Cl_2 (100 mL) a 0 °C. A mistura foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente, em seguida vertida em gelo/água e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, lavada com K_2CO_3 a 10%, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH_2Cl_2 /Ciclo-hexano: 40/60; 20-45 μm). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 20 g do intermediário 2a (52%).

Intermediário 2b

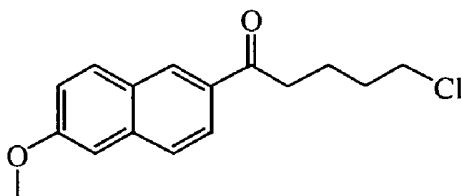


foi preparado de acordo com o mesmo protocolo, mas a partir de benzeno.

Os intermediários 2a e 2b podem ser convertidos num derivado de amino ($N(CH_3)_2$) de acordo com o protocolo descrito em Alc.

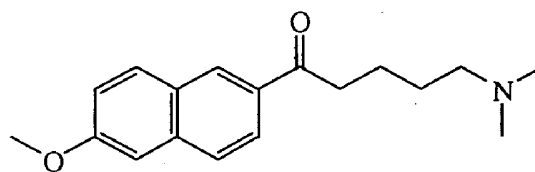
Exemplo A2

a) Preparação do intermediário 4



Uma solução de 2-metoxinaftaleno (0,19 mol) em CH_2Cl_2 (100 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma mistura de cloreto de 5-clorovalerilo (0,19 mol) e cloreto de alumínio (0,208 mol) em CH_2Cl_2 (200 mL) a 0 °C. A mistura foi agitada durante 2 horas a 0 °C, em seguida, vertida em gelo/água e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, lavada com K_2CO_3 a 10%, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi retomado em éter diisopropílico, filtrado e seco sob vácuo. Rendimento: 27,9 g do intermediário 4 (59%).

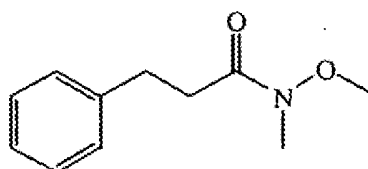
b) Preparação do intermediário 5



O intermediário 5 foi preparado de acordo com o mesmo protocolo que o intermediário 3a, mas a partir do intermediário 4.

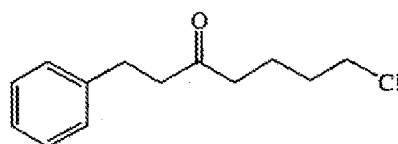
Exemplo A3

a) Preparação do intermediário 6



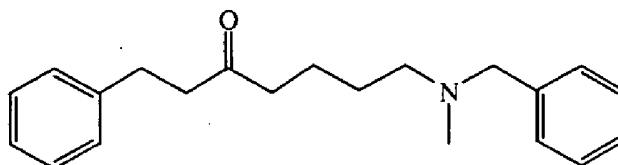
A uma solução de ácido benzeno propanóico (20 g, 0,13 mol) em CH_2Cl_2 (200 mL), CDI (32,4 g, 0,26 mol, 2 equiv.) foi adicionado a 5 °C. A mistura foi agitada a 5 °C durante 1 hora. *N,O*-dimetil-hidroxilamina (cloridrato) (19,6 g, 0,26 mol, 2 equiv.) foi adicionada e a mistura foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura de reação foi neutralizada com uma solução aquosa de HCl (1 N). A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica separada foi seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH_2Cl_2 ; SiO_2 15-40 μm). Rendimento: 26 g do intermediário 6.

b) Preparação do intermediário 7



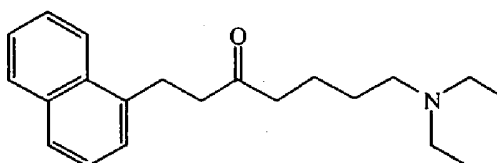
O intermediário 6 foi adicionado a 0 °C a uma mistura de brometo de 4-clorobutil magnésio (1,5 equiv.) em THF (35 mL). A mistura foi então aquecida a refluxo durante 5 horas, e neutralizada com NH_4Cl . A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica separada foi seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 20,5 g do intermediário 7 (rendimento quantitativo).

c) Preparação do intermediário 8



Uma mistura de intermediário 7 (20,5 g, 0,09 mol), *N*-metilbenzil amina (11,7 mL, 0,09 mol, 1 equiv.), K_2CO_3 (13,8 g, 0,1 mol, 1,1 equiv.) em acetonitrilo (200 mL) foi aquecida a refluxo de um dia para o outro. A mistura foi em seguida arrefecida até à temperatura ambiente e água e Et_2O foram adicionados. A mistura foi extraída com Et_2O . A camada orgânica separada foi lavada com uma solução aquosa de HCl (1 N) e depois com uma solução aquosa de NaOH (3 N). A camada orgânica foi seca e o solvente foi evaporado. Rendimento: 7,86 g de intermediário 8 (29%).

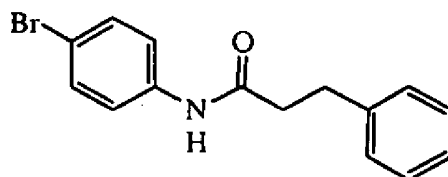
d) Preparação do intermediário 9



O intermediário 9 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento que o intermediário 8. Rendimento 10%.

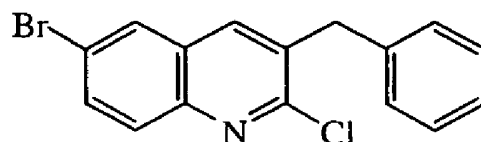
Exemplo A4

a) Preparação do intermediário 10



Cloreto de benzenopropanoílo (0,488 mol) foi adicionado, gota a gota, à temperatura ambiente, a uma solução de 4-bromobenzenamina (0,407 mol) em Et_3N (70 mL) e CH_2Cl_2 (700 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi vertida em água e NH_4OH concentrado, e foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi seca (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de éter dietílico. O resíduo (119,67 g) foi tomado em CH_2Cl_2 e lavado com HCl 1 N. A camada orgânica foi seca (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. Rendimento: 107,67 g do intermediário 10.

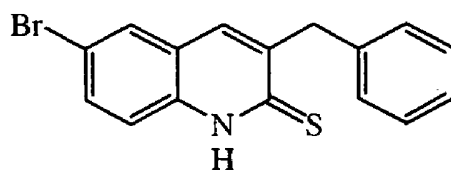
b) Preparação do intermediário 11



A reação foi realizada duas vezes. POCl_3 (1,225 mol) foi adicionado, gota a gota, a 10°C a DMF (0,525 mol). Em seguida, o intermediário 10 (0,175 mol) foi adicionado à temperatura ambiente. A mistura foi agitada de um dia para

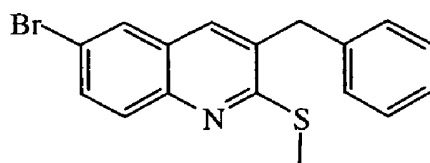
o outro a 80 °C, foi vertida em gelo e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. Rendimento: 77,62 g do intermediário 11 (67%).

c) Preparação do intermediário 12



Uma mistura do intermediário 11 (0,045 mol) e tiourea (0,05 mol) em etanol (150 mL) foi agitada e levada a refluxo durante 8 horas e depois levada até à temperatura ambiente. Uma solução de KOH (0,068 mol) em água (15 mL) foi adicionada. A mistura foi vertida em gelo. O precipitado foi removido por filtração, lavado com H₂O e seco. Rendimento: 11 g de intermediário 12 (74%).

d) Preparação do intermediário 13

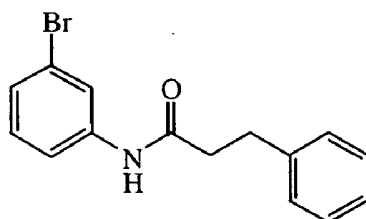


CH₃I (0,037 mol) foi adicionado lentamente à temperatura ambiente a uma mistura do intermediário 12 (0,033 mol) e K₂CO₃ (0,037 mol) em 2-propanona (150 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 8 horas, foi vertida em H₂O e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 11,2 g. Parte desta fração (2 g) foi cristalizada a partir de éter dietílico. O precipitado

foi removido por filtração e seco. Rendimento: 1,45 g do intermediário 13 (70%).

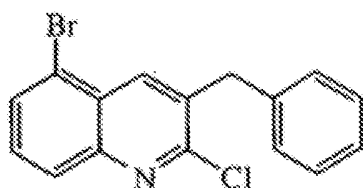
Exemplo A5

a) Preparação do intermediário 14

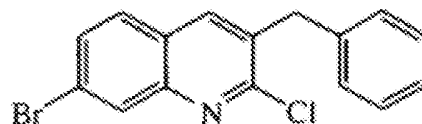


Cloreto de benzenopropanoílo (0,67 mol) foi adicionado, gota a gota, a 5 °C, a uma mistura de 3-bromobenzenamina (0,58 mol) e Et₃N (0,72 mol) em CH₂Cl₂ (1000 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas, foi vertida em água gelada e NH₄OH. A camada orgânica foi lavada com HCl 1 N, em seguida com K₂CO₃ a 10%, seca (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado até à secura. Rendimento: 190 g do intermediário 14.

b) Preparação dos intermediários 15 e 16



Intermediário 15

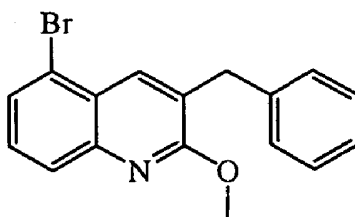


Intermediário 16

POCl₃ (2,3 mol) foi adicionado, gota a gota, a 5 °C, a DMF (0,98 mol). A mistura foi levada à temperatura ambiente. O intermediário 14 (0,33 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 85 °C durante 6 horas, depois arrefecida até à

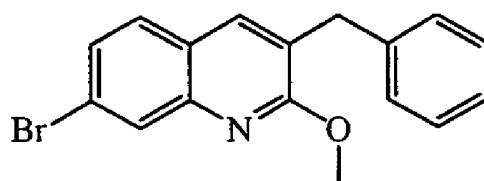
temperatura ambiente, vertida em água gelada. CH_2Cl_2 foi adicionado. Ambas as camadas foram agitadas durante 2 horas. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi lavada com K_2CO_3 a 10%, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (84 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH_2Cl_2 /ciclo-hexano 30/70; 20-45 μm). As frações desejadas foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 34,1 g do intermediário 15 (31%) e 9 g do intermediário 16 (8%).

c-1) Preparação do intermediário 17



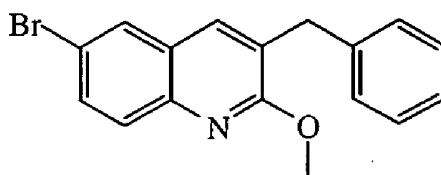
Uma mistura do intermediário 15 (0,1 mol) e NaOCH_3 (0,53 mol) em metanol (340 mL) foi agitada e aquecida sob refluxo durante 20 horas, depois arrefecida até à temperatura ambiente, foi vertida em água gelada e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. Rendimento: 79% do intermediário 17. (Pf. 100 °C)

c-2) Preparação do intermediário 18



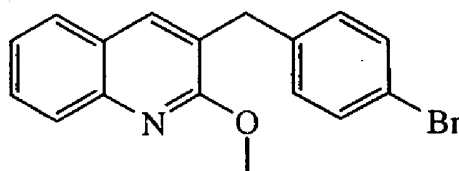
O intermediário 18 foi preparado de acordo com o mesmo protocolo que o intermediário 17, mas a partir do intermediário 16. Rendimento: 96% do composto intermédio 18. (Pf. 96 °C)

c-3) Preparação do intermediário 19



Uma mistura do intermediário 11 (0,233 mol) em CH_3ONa (30%) em metanol (222,32 mL) e metanol (776 mL) foi agitada e levada a refluxo de um dia para o outro, depois foi vertida em gelo e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH_2Cl_2 /ciclo-hexano 20/80 e, em seguida, 100/0; 20-45 μm). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 25 g de intermediário 19 (33%) (ponto de fusão: 84 °C).

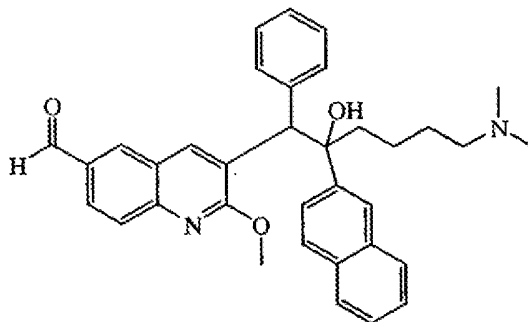
c-4) Preparação do intermediário 20



O intermediário 20 foi preparado de acordo com o mesmo protocolo que o intermediário 19. Rendimento: 90%.

Exemplo A6

Preparação do intermediário 21

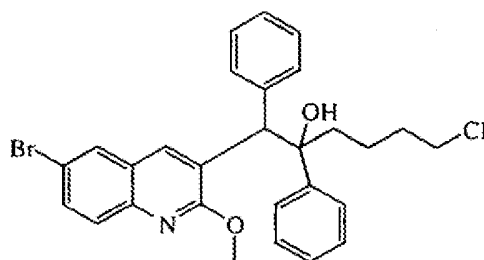


Intermediário 21 (dia B)

n-BuLi (1,6 M em hexano, 4,4 mL, 0,00283 mol) foi adicionado, gota a gota, a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, sob fluxo de azoto a uma solução do composto final 18 (0,00283 mol) em THF (17 mL). A mistura foi agitada durante 1 hora e 30 minutos a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ e, em seguida, *N,N*-dimetilformamida (0,014 mol) foi adicionada. A mistura resultante foi agitada durante 2 horas à temperatura de $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ e em seguida Adicionou-se água. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água e depois com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e foi seca sobre MgSO_4 , filtrada e evaporada até à secura. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE. Rendimento: 0,82 g do intermediário 21 (54%).

Exemplo A7

a) Preparação do intermediário 22

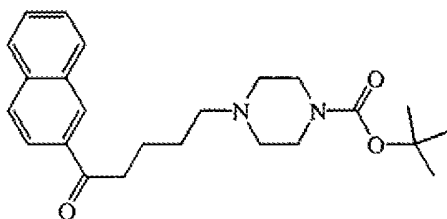


Intermediário 22 (mistura dia A e dia B)

n-BuLi (38 mL, 0,03 mol, 2 equiv.) foi adicionado, gota a gota, a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, a uma solução de diisopropilamina (8,6 mL, 0,03 mol, 2 equiv.) em THF (30 mL) sob fluxo de N_2 . A mistura foi agitada a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos, e depois arrefecida até $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Uma solução do intermediário 19 (10 g, 0,015 mol) em THF (30 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h, e, em seguida, uma solução do intermediário 2b (7,8 g, 0,019 mol, 1,3 equiv.) em THF (30 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. Adicionou-se água e a mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente:ciclo-hexano/AcOEt: 95/5; 20-45 μm) para dar o intermediário 22 (15,2 g, 95%) (mistura de dia A e dia B).

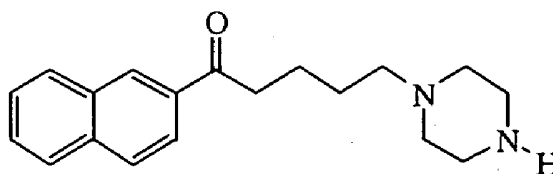
Exemplo A8

a) Preparação do intermediário 23



Uma mistura do intermediário 2 (0,00405 mol), *N*-(terc-butoxicarbonil)piperazina (0,0081 mol) e carbonato de potássio (0,012 mol) em acetonitrilo (12 mL) foi agitada sob refluxo durante 2 dias e foi depois arrefecida à temperatura ambiente, filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: hexano/EtOAc, 05:01 - 01:01; 15-40 μ m). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,76 g do intermediário 23 (47%).

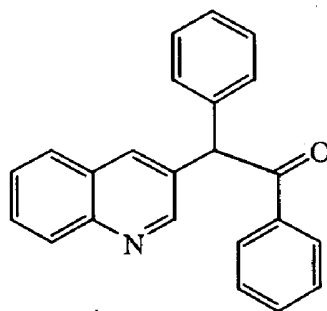
b) Preparação do intermediário 24



Uma solução do intermediário 23 (0,00191 mol) e ácido trifluoroacético (0,019 mol) em CH_2Cl_2 (6 mL) foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, em seguida, foi vertida em água. Hidróxido de sódio (grânulos) foi adicionado até o pH tornar-se básico, e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, lavada com água, seca sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,50 g do intermediário 24 (88%).

Exemplo A9

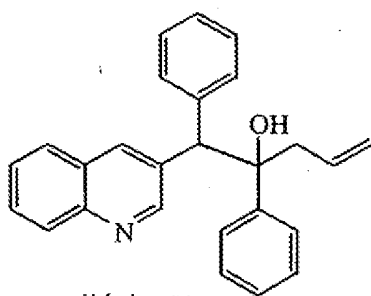
a) Preparação do intermediário 25



Intermediário 25

Uma mistura de desoxibenzoína (1 mmol), 3-bromoquinolína (1 mmol), XPHOS (0,08 mmol), diacetato de paládio (0,04 mmol), carbonato de césio (2 mmol) em xileno (4 mL) foi purgada com N_2 e aquecida a 145 °C durante 20 horas. A reação foi arrefecida até à temperatura ambiente e 2 mL de H_2O e 10 mL de CH_2Cl_2 foram adicionados. A camada orgânica foi separada, seca sobre $MgSO_4$, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por HPLC sobre RP com tampão NH_4HCO_3 . Rendimento: 87 mg (27%) do intermediário 25.

b) Preparação do intermediário 26



Intermediário 26

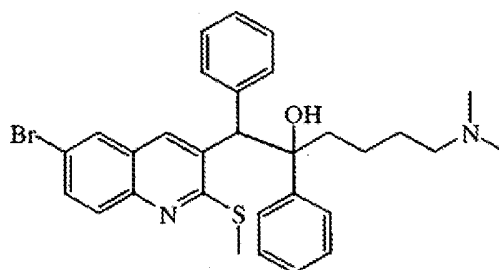
O intermediário 25 (0,269 mmol) foi dissolvido em THF (3 mL) e uma solução de brometo de alilmagnésio (em Et_2O 1 M, 1 mmol) foi adicionado à temperatura ambiente. Depois de se agitar durante 2 horas à temperatura ambiente, 3 mL de solução saturada de NH_4Cl foram adicionados e a agitação foi continuada durante 1 hora. A mistura foi extraída com

CH₂Cl₂, as fases foram separadas em "extrelute" e a camada orgânica foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC sobre RP com tampão NH₄HCO₃. Rendimento: 25 mg (25%) do intermediário 26.

B. Preparação dos compostos finais

Exemplo B1

Preparação dos compostos 1 e 2

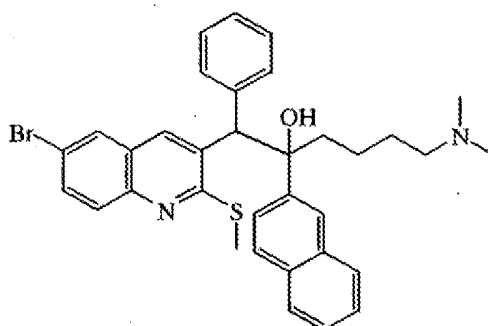


Composto 1 (dia A)
Composto 2 (dia B)

n-BuLi 1,6 M em hexano (0,0035 mol) foi adicionado, gota a gota, a -20 °C, a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0035 mol) em THF (7 mL) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada a -20 °C durante 20 minutos, depois arrefecida até -70 °C. Uma solução do intermediário 13 (0,003 mol) em THF (10 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a -70 °C durante 1 hora. Uma solução de 5-(dimetilamino)-1-fenil-1-pentanona (preparada de acordo com o exemplo A1Ac), (0,0035 mol) em THF (10 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a -70 °C durante 3 horas. H₂O foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaCl saturado, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (2 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 94/6/0,3; 15-40 μm). Duas

frações foram recolhidas e o solvente foi evaporado. O resíduo 1 foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 2% de composto 1 (diastereoisómero A). O resíduo 2 foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,174 g de composto 2 (11%) (diastereoisómero B).

Preparação dos compostos 3 e 4

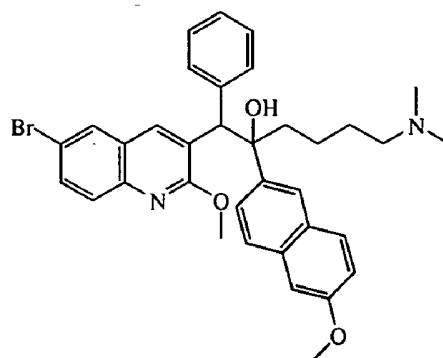


Composto 3 (dia A)
Composto 4 (dia B)

Estes compostos (composto 3, diastereómero A e composto 4, diastereómero B) foram preparadas de acordo com o exemplo B1, a partir do intermediário 3a e intermediário 13.

Exemplo B2a

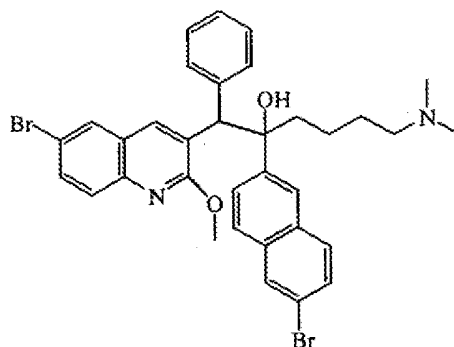
Preparação dos compostos 5 e 6



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

n-BuLi 1,6 M em hexano (0,0073 mol) foi adicionado, gota a gota, a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0073 mol) em THF (15 mL). A mistura foi agitada a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos, depois arrefecida até $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Uma solução do intermediário 19 (0,0061 mol) em THF (20 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. Uma solução do intermediário 5 (0,0073 mol) em THF (20 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas, depois foi vertida em gelo a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaCl saturado, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (4,6 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,3; 15-40 μm). Duas frações foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento do resíduo 1: 0,95 g de composto 5 (25%) (diastereoisómero A), (Pf. $96\text{ }^{\circ}\text{C}$). O resíduo 2 foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,44 g de composto 6 (12%). (Diastereoisómero B; Pf. $164\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Preparação dos compostos 7 e 8

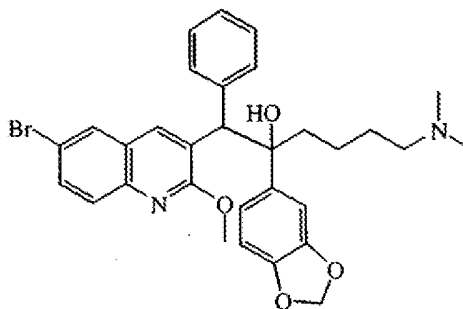


Composto 7 (dia A)
Composto 8 (dia B)

Estes compostos (composto 7, diastereómero A e composto 8, diastereómero B) foram preparados de acordo com o mesmo protocolo, mas a partir de 6-bromo-2-metoxi-3-(fenilmetil)-quinolína e 1-(6-bromo-hidro-naftalen-2-il)-5-dimetilamino-pentan-1-ona (preparada de acordo com o exemplo A1Ac).

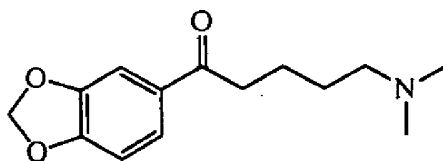
Exemplo B2b

Preparação dos compostos 9 e 10



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

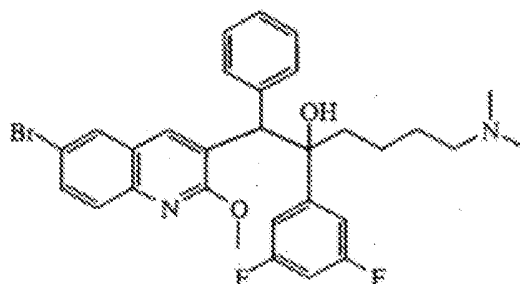
Uma solução do intermediário 19 (0,0031 mol) em THF (10 mL) foi adicionada, gota a gota, a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina, lítio (0,0035 mol) em THF a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora e 30 minutos. Uma solução de



0,0041 mol), (preparada de acordo com o exemplo A1Ac) em THF (12 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas, foi vertida em $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (5 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 93/7/0,5; 15-40 μm). Duas frações foram recolhidas e o solvente foi evaporado. O resíduo 1 foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,084 g de composto 9 (9%); (diastereómero A, Pf. $98\text{ }^{\circ}\text{C}$). O resíduo 2 foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,126 g de composto 10 (14%). (Diastereoisómero B, Pf. $110\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Exemplo B2c

Preparação dos compostos 11 e 12



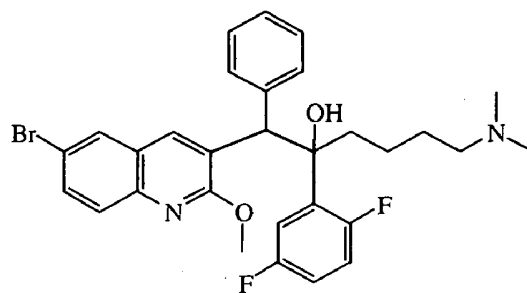
Composto 11 (dia A)

Composto 12 (dia B)

n-BuLi 1,6 M em hexano (0,0041 mol) foi adicionado, gota a gota, a -20 °C, a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0041 mol) em THF (8 mL) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada a -20 °C durante 20 minutos, depois arrefecida até -70 °C. Uma solução do intermediário 19 (0,0034 mol) em THF (12 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a -70 °C durante 1 hora. Uma solução de 1-(3,5-difluoro-fenil)-5-dimetilamino-pentan-1-ona (0,0041 mol), (preparada de acordo com AlAc) em THF (10 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a -70 °C durante 4 horas. H₂O foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaCl saturado, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (2,1 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 94/6/0,5; 15-40 μm). Duas frações foram recolhidas e o solvente foi evaporado. O resíduo 1 foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,17 g do composto 11 (9%), (diastereómero A; Pf. 157 °C). O resíduo 2 foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,21 g de composto 12 (11%). (Diastereoisómero B; Pf. 175 °C)

Exemplo B2d

Preparação dos compostos 13 e 14



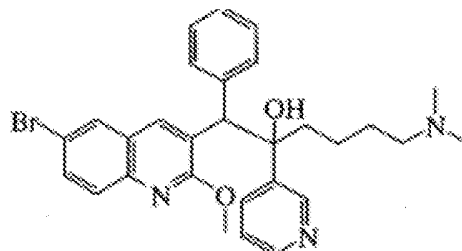
Composto 13 (dia A)

Composto 14 (dia B)

n-BuLi 1,6 M em hexano (0,0041 mol) foi adicionado, gota a gota, a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0041 mol) em THF (8 mL) sob fluxo de N_2 . A mistura foi agitada a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos, depois arrefecida até $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Uma solução de intermediário 19 (0,0034 mol) em THF (12 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. Uma solução de 1-(2,5-difluorofenil)-5-dimetilamino-pentan-1-ona (0,0041 mol), (preparada de acordo com o exemplo A1Ac) em THF (10 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 4 horas. H_2O foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaCl saturado, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (2,2 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,5; 15-40 μm). Duas frações foram recolhidas e o solvente foi evaporado. O resíduo 1 foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,13 g do composto 13 (7%), (diastereómero A; Pf. $166\text{ }^{\circ}\text{C}$). O resíduo 2 foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,15 g do composto 14 (8%). (Diastereoisómero B; Pf. $157\text{ }^{\circ}\text{C}$)

Exemplo B2e

A preparação dos compostos 15 e 16



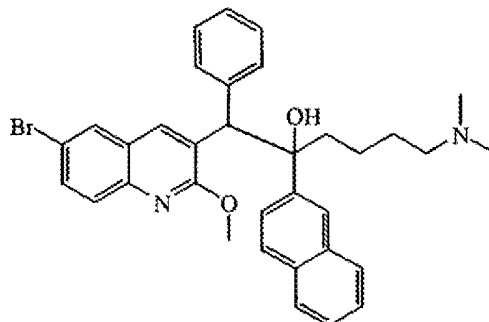
Composto 15 (dia A)
Composto 16 (dia B)

n-BuLi 1,6 M em hexano (0,0072 mol) foi adicionado gota a gota a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0072 mol) em THF (20 mL) sob fluxo de N_2 . A mistura foi agitada a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos, depois arrefecida até $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Uma solução do intermediário 19 (0,0066 mol) em THF (21 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora e 30 minutos. Uma solução de 5-dimetilamino-1-piridin-3-il-pentan-1-ona, (preparada de acordo com A1Ac) (0,0092 mol) em THF (20 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. H_2O foi adicionada a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. A mistura foi extraída com éter dietílico. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (3,4 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 92/8/0,5; 15-40 μm). Duas frações foram recolhidas e o solvente foi evaporado. A fração 1 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,065 g do composto 15 (3%), (diastereómero A; Pf. $150\text{ }^{\circ}\text{C}$). A fração 2 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento:

0,062 g do composto 16 (3%). (Diastereoisómero B; Pf. 98 °C)

Exemplo B2f

A preparação dos compostos 17 e 18



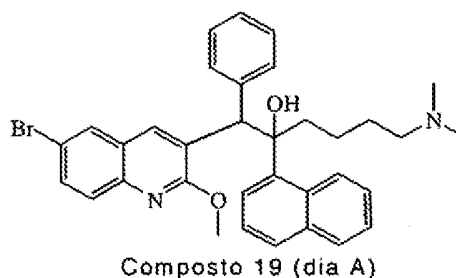
Composto 17 (dia A)
Composto 18 (dia B)

n-BuLi 1,6 M em hexano (0,0073 mol) foi adicionado a -20 °C a uma mistura de *N*-(1-metil-etil)-2-propanamina (0,0073 mol) em THF (10 mL) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada durante 20 minutos, depois arrefecida até -70 °C. Uma solução do intermediário 19 (0,006 mol) em THF (10 mL) foi adicionada lentamente. A mistura foi agitada durante 1 hora e 30 minutos. Uma solução do intermediário 3a (0,0091 mol) em THF (10 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada durante 1 hora e 30 minutos. H₂O foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (4,1 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/*i*PrOH/NH₄OH 90/10/0,5; 15-40 μm). As frações desejadas foram recolhidas e o solvente foi evaporado. A fração 1 foi cristalizada a partir de *i*PrOH/DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,214 g de composto 17 (diastereómero A; Pf. 170 °C). A fração 2 foi cristalizada

a partir de *i*PrOH/DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,039 g de composto 18 (diastereómero B; Pf. 145 °C).

Exemplo B2g

Preparação do composto 19

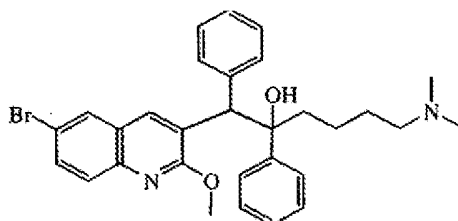


n-BuLi 1,6 M em hexano (0,002 mol) foi adicionado a -20 °C a uma solução de *N*-(1-metil-etil)-2-propanamina (0,002 mol) em THF (6 mL) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada durante 20 minutos, depois arrefecida até -70 °C. Uma solução do intermediário 19 (0,002 mol) em THF (2 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a -70 °C durante 1 hora e 30 minutos. Uma solução de 5-dimetilamino-1-naftalen-1-il-pentan-1-ona (0,0024 mol) (preparada de acordo com o procedimento do exemplo A1Ac) em THF (2 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada durante 1 hora e 30 minutos. H₂O foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂ 100; 15-40 μm). A primeira fração desejada foi recolhida e o solvente foi evaporado. O resíduo foi ainda purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,1; 15-40 μm). As

frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,029 g do composto 19 (diastereoisómero A).

Exemplo B2h

Preparação dos compostos 20 e 21



Composto 20 (dia A)

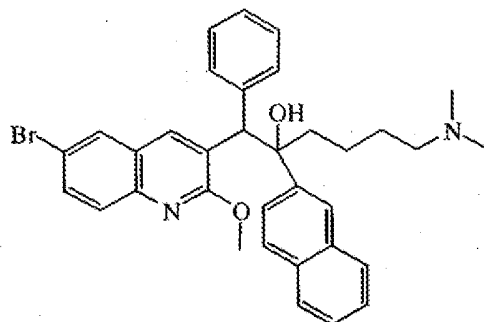
Composto 21 (dia B)

n-BuLi 1,6 M em hexano (0,0547 mol) foi adicionado, gota a gota, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, sob fluxo de N_2 a uma mistura de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0547 mol) em THF (70 mL). A mistura foi levada a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e em seguida arrefecida de novo para $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Uma solução do intermediário 19 (0,0365 mol) em THF (70 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. Uma solução de 5-dimetilamino-1-fenilpentan-1-ona (0,043 mol) (preparada de acordo com o exemplo A1Ac), em THF (70 mL) foi adicionada. A mistura foi levada a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, sob agitação, em seguida, vertida em água gelada e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (22,4 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,1). Duas frações puras foram colectadas e os seus solventes foram evaporados. A fração 1 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,56 g do composto 20 (5%) (diastereómero A). A fração 2 foi cristalizada a partir de éter dietílico. O precipitado foi

removido por filtração e seco. Rendimento: 1,2 g do composto 21 (9,7%) (diastereómero B).

Exemplo B2i

Preparação dos compostos 22, 23, 24 e 25



Composto 22 (B1)
 Composto 23 (B2)
 Composto 24 (A1)
 Composto 25 (A2)

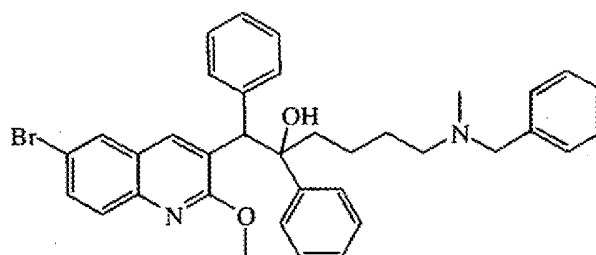
n-BuLi 1,6 M em hexano (0,0117 mol) foi adicionado, gota a gota, a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0117 mol) em THF (100 mL) sob fluxo de N_2 . A mistura foi agitada a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos, depois arrefecida até $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Uma solução do intermediário 19 (0,0097 mol) em THF (30 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada durante 1 hora. Uma solução do intermediário 3a (0,0117 mol) em THF (30 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas, depois levada até $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, vertida em H_2O e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaCl, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (6,5 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,4; 15-40 μm). Duas frações foram recolhidas e o solvente foi evaporado.

A fração 1 foi adicionalmente purificada por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: heptano/EtOH/trietilamina 97/3/0,1, 20 μ m). Duas frações foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,13 g de composto 24 (11%), (Pf. 101 °C) e 0,13 g de composto 25 (11%). (Pf. 96 °C).

A fração 2 foi ainda purificada por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: heptano/EtOH/trietilamina 99/1/0,1, 20 μ m). Duas frações foram recolhidas e o solvente foi evaporado. O resíduo 1 foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,156 g do composto 22 (7%), (Pf. 166 °C). O resíduo 2 foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,15 g do composto 23 (7%). (Pf. 169 °C)

Exemplo B2j

Preparação dos compostos 60 e 61



Composto 60 (dia A)

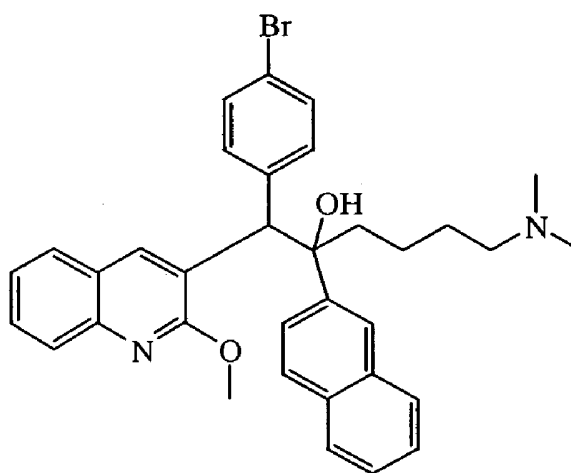
Composto 61 (dia B)

n-BuLi (0,0103 mol) foi adicionado, gota a gota, a -20 °C, a uma solução de diisopropilamina (0,0103 mol) em THF (20 mL) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada a -20 °C por 20

minutos, depois arrefecida até $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Uma solução do intermediário 19 (0,00859 mol) em THF (28 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora e, em seguida, uma solução do intermediário 3c (0,0103 mol) em THF (29 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. Adicionou-se água e a mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (6 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: ciclo-hexano/AcOEt: 65/35; 15-40 μm). Duas frações foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,55 g de composto 60 (11%) (fração 1, dia A) e 0,71 g de composto 61 (14%) (fração 2, dia B).

Exemplo B2k

Preparação dos compostos 62, 63, 64, 65 e 66



Composto 62 (mistura do dia A e dia B)

Composto 63 (A1)

Composto 64 (A2)

Composto 65 (B1)

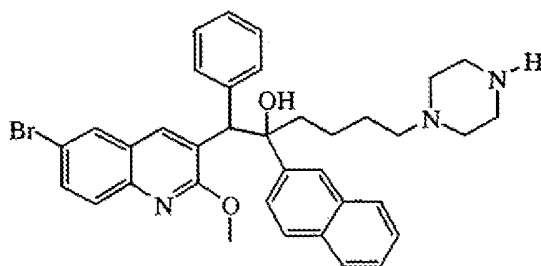
Composto 66 (B2)

Uma solução do intermediário 20 (0,00661 mol) em THF (20 mL) foi adicionada a uma solução de diisopropilamida de lítio (comercialmente disponível, 2 M em THF/heptano, 0,00793 mol) em THF (27 mL) a -70 °C. A mistura foi agitada a -70 °C durante 2 horas. Uma solução do intermediário 3a (0,00661 mol) em THF (20 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a -70 °C durante 3 horas. Adicionou-se água e a mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO₄, filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH: 50/1; 15-40 µm). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: Composto 62 (uma mistura de dia A e B de diâmetro) (30%).

Uma fração do composto 62 anterior foi purificada por cromatografia em coluna quiral sobre gel de sílica (Cromatografia de Fluidos Supercríticos, Chiralpack AD, eluente: CO₂/MeOH: 80/20). Quatro frações foram recolhidas e o solvente foi evaporado para se obter o composto 63 (A1, 5%), o composto 64 (A2, 4%), o composto 65 (B1, 5%) e o composto 66 (B2, 5%).

Exemplo B21

Preparação dos Compostos 106 e 107

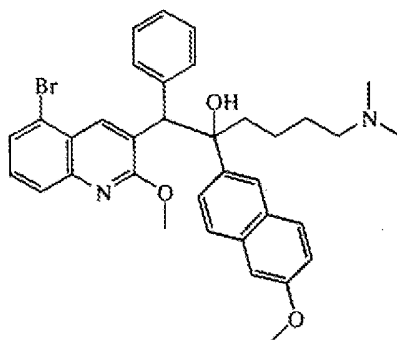


Composto 106 (dia A)
Composto 107 (dia B)

Uma solução do intermediário 19 (0,00169 mol) em THF (5 mL) foi adicionada a uma solução de diisopropilamida de lítio (comercialmente disponível, 2 M em THF/heptano, 0,00202 mol) em THF (7 mL) a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. Uma solução do intermediário 24 (0,00169 mol) em THF (5 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. Adicionou-se água e a mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/0,1; 15-40 μm). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,055 g de uma mistura de dia A e dia B (5%). Esta mistura foi purificada por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (Sunfire C18-5 μm , $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ aq. a 0,5%: 80/20, Duas frações foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,008 g de composto 106 (1%) (fração 1, dia A) e 0,01 g de composto 107 (1%) (fração 2, dia B).

Exemplo B3a

Preparação dos compostos 26 e 27

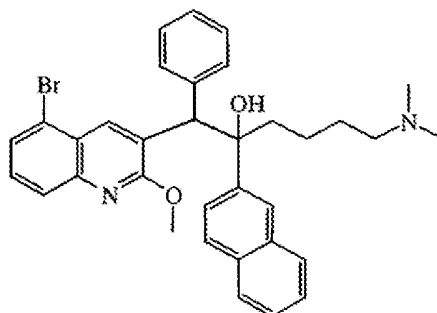


Composto 26 (dia A)
Composto 27 (dia B)

n-BuLi 1,6 M em hexano (0,0073 mol) foi adicionado, gota a gota, a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0073 mol) em THF (15 mL) sob fluxo de N_2 . A mistura foi agitada a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos, depois arrefecida até $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Uma solução do intermediário 17 (0,0061 mol) em THF (20 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. Uma solução do intermediário 5 (0,0073 mol) em THF (20 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. H_2O foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaCl saturado, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (3,6 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,4; 15-40 μm). Duas frações foram recolhidas e o solvente foi evaporado. O resíduo 1 foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,33 g de composto 26 (diastereómero A; Pf. $164\text{ }^{\circ}\text{C}$). O resíduo 2 foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 1,35 g de composto 27 (36%). (Diastereoisómero B; Pf. $180\text{ }^{\circ}\text{C}$)

Exemplo B3b

Preparação dos compostos 28 e 29



Composto 28 (dia A)
Composto 29 (dia B)

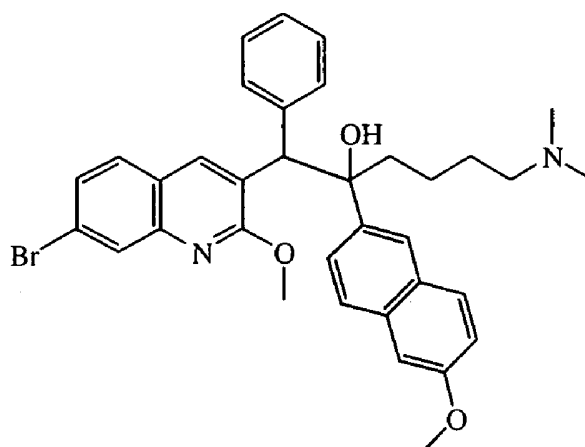
n-BuLi 1,6 M em hexano (0,0036 mol) foi adicionado, gota a gota, a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0036 mol) em THF (7 mL) sob fluxo de N_2 . A mistura foi agitada a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos, depois arrefecida até $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Uma solução do intermediário 17 (0,003 mol) em THF (10 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. Uma solução do intermediário 3a (0,0036 mol) em THF (10 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 4 horas. H_2O foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com H_2O , e depois com NaCl saturado, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (2 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 94/6/0,3; 15-40 μm). Duas frações foram recolhidas e o solvente foi evaporado.

O resíduo 1 foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco a $65\text{ }^{\circ}\text{C}$, sob vácuo. Rendimento: 0,091 g do composto 28 (5%),

(diastereómero A; Pf. 170 °C). O resíduo 2 foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,11 g de composto 29 (6%). (Diastereoisómero B; Pf. 173 °C).

Exemplo B4a

Preparação de compostos 30 e 31



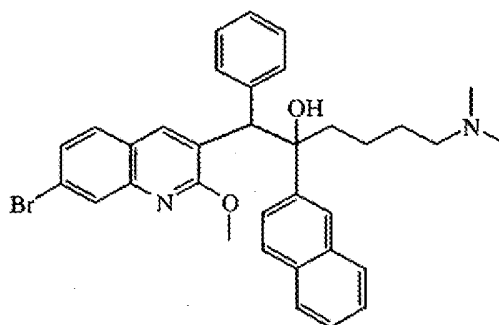
Composto 30 (dia A)
Composto 31 (dia B)

n-BuLi 1,6 M em hexano (0,0073 mol) foi adicionado, gota a gota, a -20 °C, a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0073 mol) em THF (15 mL) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada a -20 °C durante 20 minutos, depois arrefecida até -70 °C. Uma solução do intermediário 18 (0,0061 mol) em THF (20 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a -70 °C durante 1 hora. Uma solução do intermediário 5 (0,0073 mol) em THF (20 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a -70 °C durante 3 horas. H₂O foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaCl saturado, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O

resíduo (3,9 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,4; 15-40 μm). Duas frações foram recolhidas e o solvente foi evaporado. O resíduo 1 foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,52 g do composto 30 (14%), (diastereómero A; Pf. 160 °C). O resíduo 2 foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,24 g do composto 31 (7%). (Diastereoisómero B; Pf. 174 °C)

Exemplo B4b

Preparação dos compostos 32 e 33



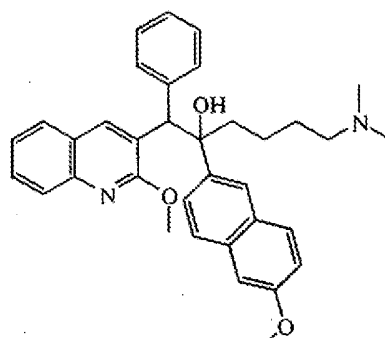
Composto 32 (dia A)
Composto 33 (dia B)

n-BuLi 1,6 M em hexano (0,0036 mol) foi adicionado, gota a gota, a -20 °C, a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0036 mol) em THF (7 mL) sob fluxo de N_2 . A mistura foi agitada a -20 °C durante 20 minutos, depois arrefecida até -70 °C. Uma solução do intermediário 18 (0,003 mol) em THF (10 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a -70 °C durante 1 hora. Uma solução do intermediário 3a (0,0036 mol) em THF (10 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a -70 °C durante 4 horas. H_2O foi adicionada. A mistura foi extraída com

EtOAc. A camada orgânica foi lavada com H₂O, e depois com NaCl saturado, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (2,1 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,2; 15-40 µm). Duas frações foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,18 g do composto 32 (10%) (diastereómero A). A fração 2 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco a 65 °C, sob vácuo. Rendimento: 0,2 g do composto 33 (11%). (Diastereoisómero B; Pf. 198 °C).

Exemplo B5a

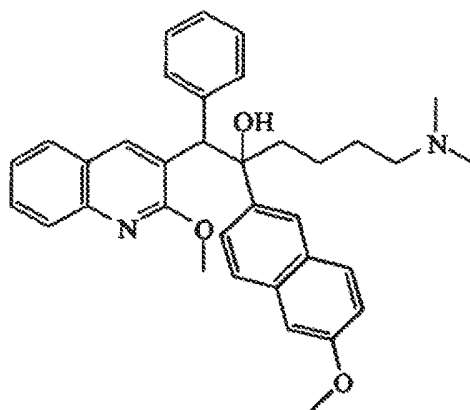
Preparação do composto 34



Composto 34 (dia B)

Uma mistura do composto 6 (0,0002 mol), HCO₂⁻NH₄⁺ (0,0012 mol) e Pd/C (0,15 g) em metanol (3 mL) foi agitada e submetida a refluxo durante 30 minutos, depois foi arrefecida até à temperatura ambiente, filtrada e lavada com CH₂Cl₂. O filtrado foi lavado com H₂O, e depois com NaCl saturado. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Esta fração foi seca a 60 °C, sob vácuo. Rendimento: 0,054 g do composto 34 (42%). (Diastereoisómero B; Pf. 179 °C)

Preparação do composto 35

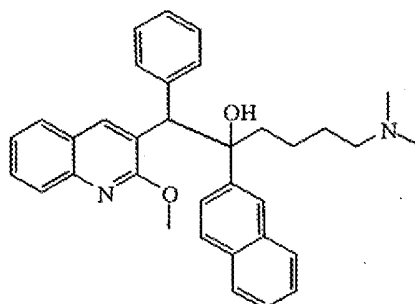


Composto 35 (dia A)

O composto 35 (diastereómero A) foi preparado de acordo com o mesmo protocolo, mas a partir do composto 5.

Exemplo B5b

Preparação do composto 36



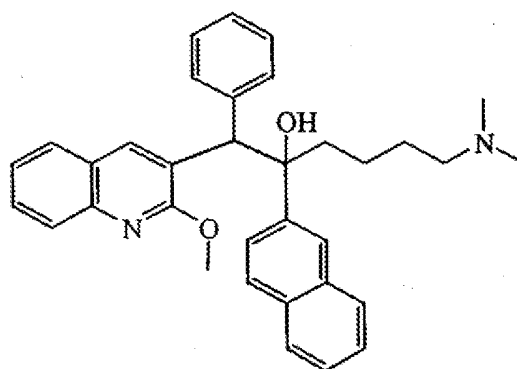
Composto 36 (dia A)

Uma mistura do composto 17 (0,0001 mol), $\text{HCO}_2^- \text{NH}_4^+$ (0,0008 mol) e Pd/C (0,1 g) em metanol (3 mL) foi agitada e aquecida a refluxo durante 1 hora, depois arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada através de celite. A Celite foi lavada com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi lavada com H_2O , e depois com NaCl saturado, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,11 g) foi

purificado por cromatografia de coluna em Kromasil (gradiente eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1 a 90/10/1, 3,5 μm). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,037 g do composto 36 (43%) (diastereómero A; Pf. 105 °C).

Exemplo B5c

Preparação do composto 37

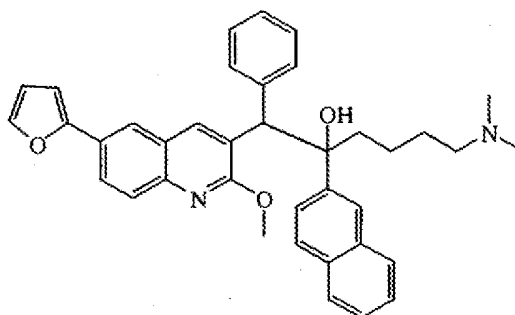


Composto 37 (dia B)

Uma mistura do composto 33 (0,0001 mol), $\text{HCO}_2^-\text{NH}_4^+$ (0,0008 mol) e Pd/C (0,1 g) em metanol (3 mL) foi agitada a 65 °C durante 1 hora, depois foi arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada através de celite. A Celite foi lavada com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com H_2O , e depois com NaCl saturado, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,071 g de composto 37 (83%) (diastereómero B).

Exemplo B6

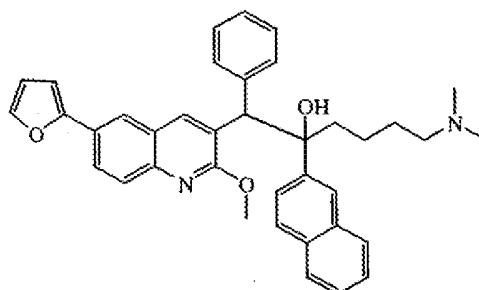
Preparação do composto 38



Composto 38 (dia B)

Uma mistura do composto 18 (0,0003 mol), ácido 2-furanilborónico (0,0005 mol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,00003 mol) em DME (4 mL), metanol (2 mL) e K_2CO_3 2 M (0,34 mL) foi agitada num forno de microondas a 65 °C durante 15 minutos (P = 300 W), depois arrefecida até à temperatura ambiente, vertida em H_2O e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (gradiente de eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,2 a 90/10/0,1; 5 μm). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,05 g do composto 38 (26%). (Diastereoisómero B; Pf. 182 °C)

Preparação do composto 39

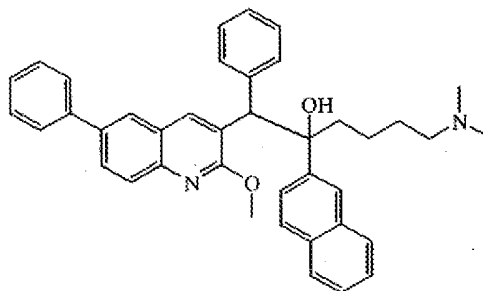


Composto 39 (dia A)

O composto 39 (diastereómero A) foi preparado de acordo com o mesmo protocolo, mas a partir do composto 17.

Exemplo B7

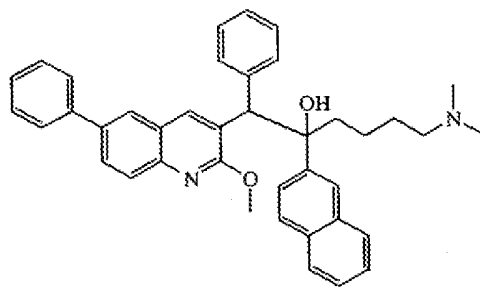
Preparação do composto 40



Composto 40 (dia A)

Uma mistura do composto 17 (0,0003 mol), ácido fenilborónico (0,0005 mol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,04 g) em DME (4 mL), K_2CO_3 (0,34 mL) e metanol (2 mL) foi agitada num forno de microondas ($P = 300 \text{ W}$), a $65 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 15 minutos, depois arrefecida até à temperatura ambiente. H_2O e em seguida CH_2Cl_2 foram adicionados. A mistura foi filtrada. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em Kromasil (gradiente de eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,2 a 90/10/1, $5 \text{ } \mu\text{m}$). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Esta fração foi seca a $58 \text{ }^\circ\text{C}$, sob vácuo. Rendimento: 0,1 g do composto 40 (diastereoisómero A).

Preparação do composto 41

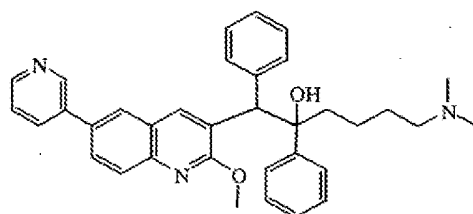


Composto 41 (dia B)

O composto 41 (diastereoisómero B) foi preparado de acordo com o mesmo protocolo, mas a partir do composto 18.

Exemplo B8

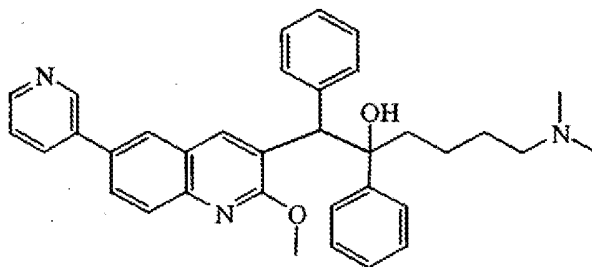
Preparação do composto 42



Composto 42 (dia B)

Uma mistura do composto 21 (0,0003 mol), 3-(1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridina (0,0005 mol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,0003 mol) em DME (4 mL), metanol (2 mL) e K_2CO_3 (0,38 mL) foi agitada num forno de microondas a 75 °C durante 10 minutos (P = 300 W), depois arrefecida até à temperatura ambiente, vertida em H_2O , extraída com CH_2Cl_2 e filtrada. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,17 g) foi purificado por cromatografia de coluna em Kromasil (gradiente de eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1 a 90/10/1, 3,5 μm). Duas frações foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,073 g de composto 42 (37%). (Diastereoisómero B; Pf. 203 °C)

Preparação do composto 43

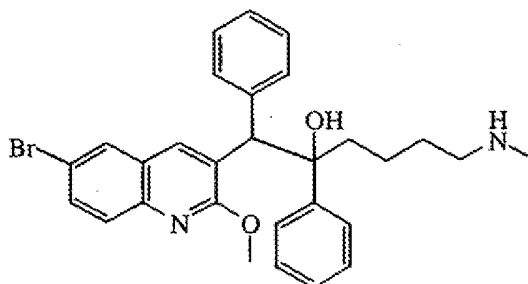


Composto 43 (dia A)

O composto 43 (diastereómero A) foi preparado de acordo com o mesmo protocolo, mas a partir do composto 20,

Exemplo B9

Preparação do composto 53



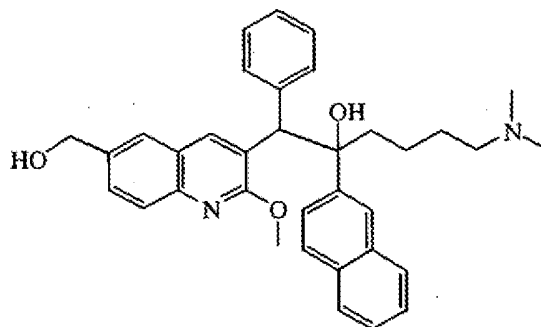
Composto 53 (dia A)

Cloroformiato de 1-cloroetilo (0,00108 mol) foi adicionado à temperatura ambiente a uma mistura do composto 60 (0,0009 mol) em 1,2-dicloroetano (10 mL). A mistura foi agitada a 80 °C durante 1 hora. O solvente foi evaporado. MeOH (10 mL) foi adicionado ao resíduo e a mistura foi agitada e aquecida a refluxo durante 1 hora. O solvente foi evaporado. O resíduo (2,8 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5 a 85/15/1,5; Kromasil 5 µm). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado.

Rendimento: 0,21 g de composto 53 (45%) (dia A; Pf. 121 °C).

Exemplo B10

Preparação do composto 55

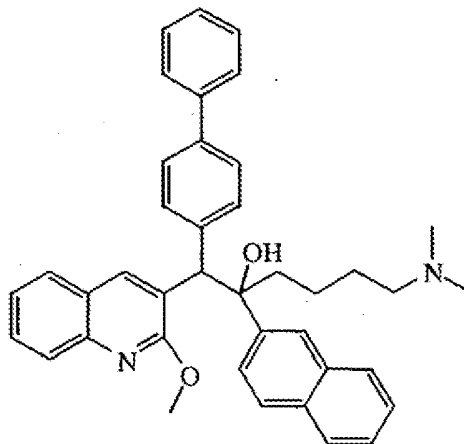


Composto 55 (dia B)

Boro-hidreto de sódio (0,00038 mol) foi adicionado a 5 °C a uma solução do intermediário 21 (0,00038 mol) em MeOH (2 mL) e THF (2 mL). A mistura foi agitada durante 2 horas a 5 °C. Em seguida, adicionou-se água e a mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água e depois com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e foi então seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada até à secura. O resíduo (0,2 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0,4 a 88/12/1.2; Kromasil Si 5 µm). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,095 g do composto 55 (47%, Pf. 174 °C).

Exemplo B11

Preparação dos compostos 56 e 57



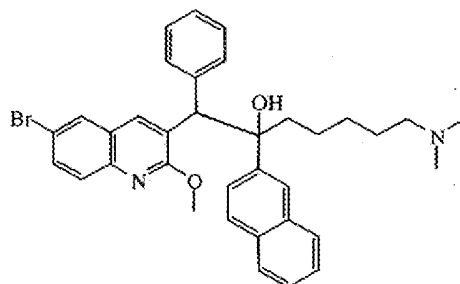
Composto 56 (dia A)
Composto 57 (dia B)

Uma mistura do composto 62 (mistura de dia A e B) (0,00103 mol), ácido fenil-borónico (0,00154 mol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,00005 mol) em dimetoxietano (1,5 mL), MeOH (1,5 mL) e Na_2CO_3 2 M (0,77 mL) foi agitada num forno de microondas a 90 °C por 2 vezes 9 minutos (P = 300 W). A mistura foi então arrefecida até à temperatura ambiente e vertida em H_2O . CH_2Cl_2 foi adicionado e a mistura foi filtrada através de uma almofada curta de celite. O filtrado foi decantado e a camada orgânica foi seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 5:1; 15-40 μm). Duas frações foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 30% do composto 56 e 28% do composto 57.

Uma fração do composto 57 foi separada por cromatografia em coluna quiral sobre gel de sílica (SFC, Chiralpack AD, eluente: CO_2/MeOH : 80/20). Duas frações foram recolhidas e o solvente foi evaporado para se obter o composto 175 (B1, 10%) e o composto 176 (B2, 10%).

Exemplo B12

Preparação dos compostos 58 e 59

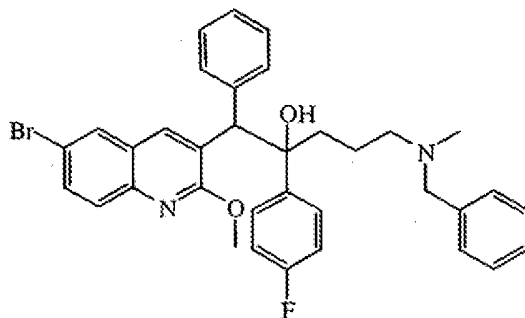


Composto 58 (dia A)
Composto 59 (dia B)

n-BuLi (4,86 mmol) foi adicionado, gota a gota, a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, a uma solução de diisopropilamina (4,86 mmol) em THF (10 mL) sob fluxo de N_2 . A mistura foi agitada a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos e depois arrefecida até $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Uma solução do intermediário 19 (0,00405 mol) em THF (11 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora e, em seguida foi adicionada uma solução do intermediário 3b em THF (10 mL). A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. Adicionou-se água e a mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (2,7 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 92/8/0,2, SiO_2 15-40 μm , em seguida, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 94/6/0,3 Kromasil Si 10 μm). Duas frações foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,25 g do composto 58 (10%) (fração 1, dia A) e 0,19 g da fração 2 (8%) (dia B). A fração 2 foi cristalizada a partir de DIPE. Rendimento: 0,09 g do composto 59 (4%) (dia B, Pf. $132\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Exemplo 13a

Preparação do composto 67

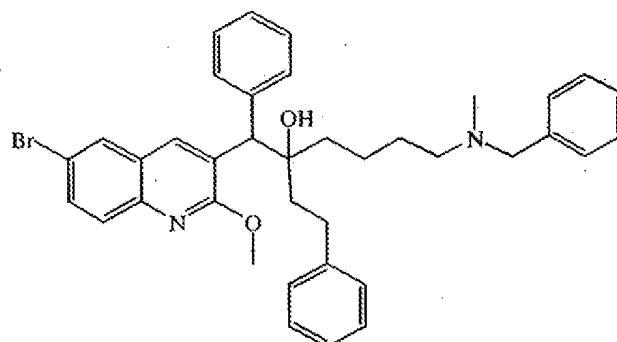


Composto 67 (mistura do dia A e dia B)

Uma solução do intermediário 19 (4,54 g, 0,0138 mol) em THF (30 mL) foi adicionada, lentamente, a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, sob fluxo de N_2 a uma solução de diisopropilamida de lítio (12,7 mL, 0,0166 mol) em THF (19 mL). A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 90 minutos. Uma solução do intermediário 3d (0,0166 mol) em THF (45 mL) foi adicionada lentamente. A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas, hidrolisada a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ com água gelada, e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca sobre MgSO_4 , filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (9 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 99/1; 15-40 μm). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 4,9 g do composto 67 (60%) (mistura dos diastereómeros A e B).

Exemplo B13b

Preparação do composto 54

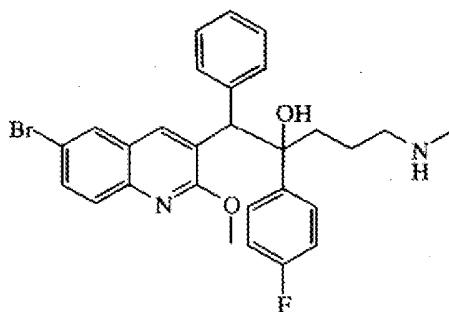


Composto 54 (mistura do dia A e dia B)

n-BuLi (15,6 mL, 0,025 mol, 1,2 equiv.) foi adicionado, gota a gota, a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, a uma solução de diisopropilamina (3,5 mL, 0,025 mol, 1,2 equiv.) em THF (40 mL) sob fluxo de N_2 . A mistura foi agitada a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos, e depois arrefecida até $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Uma solução do intermediário 19 (6,8 g, 0,021 mol) em THF (70 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas e, em seguida, uma solução do intermediário 8 (7,86 g, 0,025 mol, 1,2 equiv.) em THF (70 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. Adicionou-se água e a mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (21 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH_2Cl_2 /isopropanol/ NH_4OH : 98/2/0,1; 15-40 μm) para dar o composto 54 (2,5 g) (mistura de dia A e dia B).

Exemplo B14a

Preparação dos compostos 68 e 69

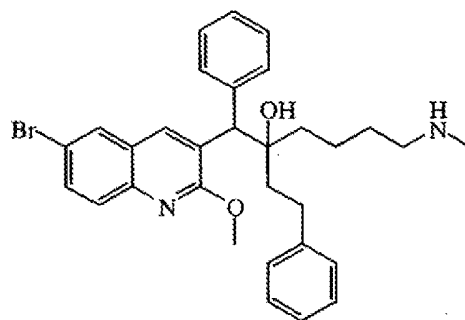


Composto 68 (dia A)
Composto 69 (dia B)

Cloroformiato de 1-cloroetilo (0,86 mL, 0,008 mol) foi adicionado, à temperatura ambiente, a uma solução do composto 67 (4,9 g, 0,008 mol) em dicloroetano (58 mL). A mistura foi agitada a 80 °C durante 1 hora, em seguida, levada até à temperatura ambiente e evaporada até à secura. Metanol (58 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada e submetida a refluxo durante 30 minutos, em seguida levada até à temperatura ambiente e evaporada até à secura. O resíduo (4,5 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; 97/3/0,5; 15-40 µm). Duas frações foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Cada fração foi cristalizada a partir de éter diisopropílico/éter dietílico. Rendimento: 0,72 g do composto 68 sob a forma de um sólido branco (18%) (diastereómero A, ponto de fusão 188 °C) e 1,1 g do composto 69 sob a forma de um sólido branco (27%) (diastereómero B, ponto de fusão 204 °C).

Exemplo B14b

A preparação dos compostos 70 e 71

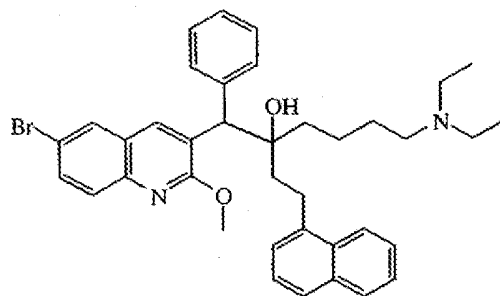


Composto 70 (dia A)
Composto 71 (dia B)

Cloroformiato de 1-cloroetilo (0,42 mL, 0,0039 mol, 1 equiv.) foi adicionado, à temperatura ambiente, a uma mistura do composto 54 (2,5 g, 0,0039 mol) em 1,2-dicloroetano (29 mL). A mistura foi agitada a 80 °C durante 1 hora e, em seguida, o solvente foi evaporado. MeOH (29 mL) foi adicionado ao resíduo e a mistura foi submetida a refluxo durante 1 hora. O solvente foi evaporado. O resíduo (4,6 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 93/7/0,5; Kromasil 5 µm) para dar duas frações. Rendimento: 0,22 g do composto 70 (11%) (fração 1, dia A) e 0,18 g do composto 71 (9%) (fração 2, dia B).

Exemplo B15

Preparação dos compostos 72 e 73

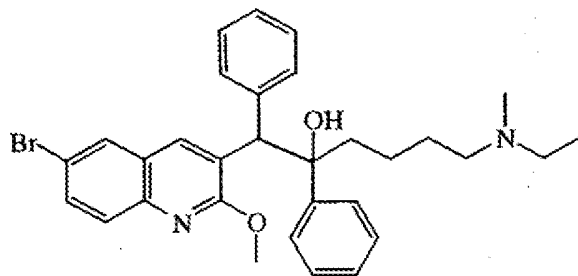


Composto 72 (dia A)
Composto 73 (dia B)

n-BuLi 1,6 M em hexano (0,0034 mol) foi adicionado, gota a gota, a -20 °C, a uma solução de diisopropilamina (0,0034 mol) em THF (7 mL) sob fluxo de N₂. A mistura foi arrefecida até -70 °C. Uma solução do intermediário 19 (0,0028 mol) em THF (10 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a -70 °C durante 1 hora e 30 minutos. Uma solução do intermediário 9 (0,0034 mol) em THF (11 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a -70 °C durante 3 horas, depois foi vertida em gelo a -30 °C e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaCl saturado, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,2; 15-40 μm). Duas frações foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Cada fração foi cristalizada separadamente a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,2 g do composto 72 (11%) (fração 1, dia A, Pf. 138 °C) e 0,07 g do composto 73 (4%) (fração 2, dia B, Pf. 116 °C).

Exemplo B16

Preparação dos compostos 179 e 180

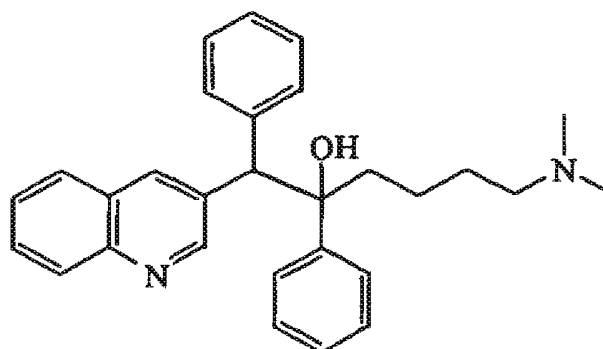


Composto 179 (dia A)
Composto 180 (dia B)

Uma mistura do intermediário 22 (0,5 g, 9,5 mmol) e *N*-metiletil amina (0,41 mL, 48 mmol, 5 equiv.) foi aquecida a 135 °C num microondas (Biotage Initiator 60 exp) por 12 minutos. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi adicionada água. Extração com EtOAc, seguida de purificação por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0,1; Kromasil 5 µm: 95/5; 10 µm). Foram obtidas duas frações: F1: 0,06 g do composto 179 (dia A) (11%) e F2: 0,09 g do composto 180 (dia B) (16%).

Exemplo B17

Preparação dos compostos 181 e 182



Composto 181 (dia A)

Composto 182 (dia B)

Uma mistura do intermediário 26 (0,068 mmol), dimetilamina (0,069 mmol), Rh(cod)₂BF₄ (0,005 mmol) Ir(cod)₂BF₄ (0,01 mmol), Xantphos (0,02 mmol) em THF (15 mL) e MeOH (15 mL) numa atmosfera de CO (7 atm) e H₂ (33 atm) é aquecida em autoclave a 100 °C durante 48 horas. Após arrefecimento, a mistura da reação é concentrada sob vácuo. O resíduo é dissolvido em CH₂Cl₂ e a solução é filtrada através de uma coluna de Sílica SCX (IST 530-0100-C) para capturar o composto. A coluna é lavada com CH₂Cl₂/MeOH:90/10 e o produto é libertado com CH₂Cl₂/NH₃ em MeOH: 70/30. A

solução é concentrada sob vácuo e purificada por HPLC sobre RP com tampão NH_4HCO_3 . Rendimento: 2 isómeros composto 181 (dia A) e composto 182 (dia B).

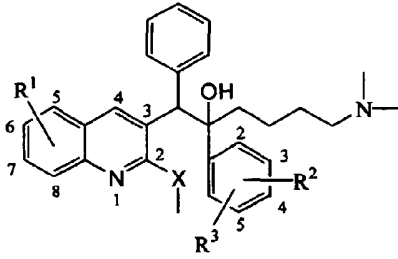
As Tabelas 1-8 listam os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib), que foram preparados de acordo com um dos exemplos (Ex. N°) acima (sempre que estiver indicado Ex. N° B2 ou B3, significa que o composto é sintetizado de acordo com os protocolos análogos B2a a B2k ou B3a-B3b).

Tabela 1

Comp.	Ex. n°	R ¹	R ²	R ⁴	X	Dados físicos e estereoquímica
74	B9	6-Br	H	H	O	(A)
75	B9	6-Br	H	H	O	(B); 153 °C
76	B2	6-Br	H	benzil o	O	(B); 138 °C
34	B5a	H	OCH ₃	CH ₃	O	(B); 179 °C
24	B2i	6-Br	H	CH ₃	O	(A1); 101 °C; $[\alpha]_D^{20} = +74,27^\circ$ (c= 0,3945 p/v% em DMF)
25	B2i	6-Br	H	CH ₃	O	(A2); 96 °C; $[\alpha]_D^{20} = -72,4^\circ$ (c= 0,337 p/v% em DMF)
23	B2i	6-Br	H	CH ₃	O	(B2); 169 °C; $[\alpha]_D^{20} = -61,42^\circ$ (c = 0,4705 p/v% em DMF)
4	B1	6-Br	H	CH ₃	S	(B); 178 °C
5	B2a	6-Br	OCH ₃	CH ₃	O	(A); 96 °C
6	B2a	6-Br	OCH ₃	CH ₃	O	(B); 164 °C
27	B3a	5-Br OCH ₃		CH ₃	O	(B); 180 °C
31	B4a	7-Br	OCH ₃	CH ₃	O	(B); 174 °C

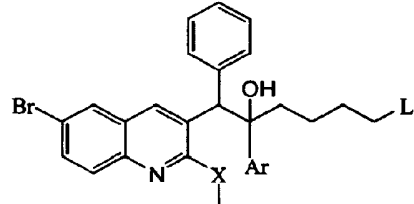
7	B2a	6-Br	Br	CH ₃	O	(A); 100 °C
35	B5a	H	OCH ₃	CH ₃	O	(A); 150 °C
39	B6	6-[2- funaril]	H	CH ₃	O	(A); 108 °C
38	B6	6-[2- funaril]	H	CH ₃	O	(B); 182 °C
8	B2a	6-Br	Br	CH ₃	O	(B); 169 °C
22	B2i	6-Br	H	CH ₃	O	(B1); 166 °C; $[\alpha]_D^{20} = +64,46^\circ$ (c = 0,4995 p/v% em DMF)
40	B7	6-fenilo	H	CH ₃	O	(A)
41	B7	6-fenilo	H	CH ₃	O	(B); 90 °C
26	B3a	5-Br	OCH ₃	CH ₃	O	(A); 164 °C
3	B1	6-Br	H	CH ₃	S	(A); 163 °C
30	B4a	7-Br	OCH ₃	CH ₃	O	(A); 160 °C
36	B5b	H	H	CH ₃	O	(A); 105 °C
37	B5c	H	H	CH ₃	O	(B)
33	B4b	7-Br	H	CH ₃	O	(B); 198 °C
32	B4b	7-Br	H	CH ₃	O	(A)
28	B3b	5-Br	H	CH ₃	O	(A); 170 °C
29	B3b	5-Br	H	CH ₃	O	(B); 173 °C
17	B2f	6-Br	H	CH ₃	O	(A); 170 °C
18	B2f	6-Br	H	CH ₃	O	(B); 145 °C
77	B3	7-CH ₃	H	CH ₃	O	(A2)
78	B3	7-CH ₃	H	CH ₃	O	(A1)
79	B3	6-Cl	H	CH ₃	O	(A)
55	B10	6-CH ₂ OH	H	CH ₃	O	(B); 174 °C
80	B3	7-Br, 8-CH ₃	H	CH ₃	O	(A); 190,1 °C
81	B3	7-Br, 8-CH ₃	H	CH ₃	O	(B); 195,1 °C

Tabela 2

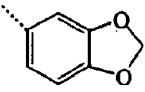
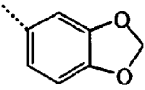
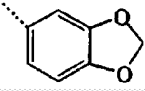
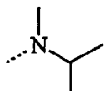
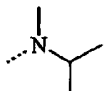
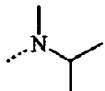
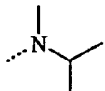
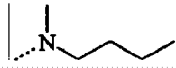









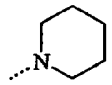
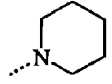
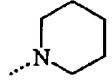
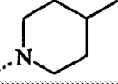
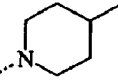
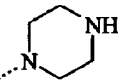
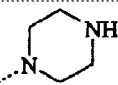
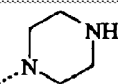
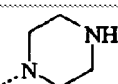
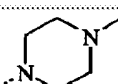
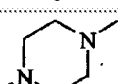
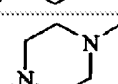
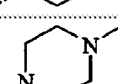
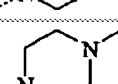
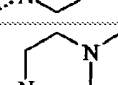
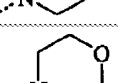
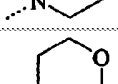
Comp. N°	Ex. n°	R ¹	R ²	R ³	X	Dados físicos e estereoquímica
2	B1	6-Br	H	H	S	(B); 155 °C
1	B1	6-Br	H	H	S	(A)
43	B8	6-[3-piridinil]	H	H	O	(A); 192 °C
42	B8	6-[3-piramidinil]	H	H	O	(B); 203 °C
82	B6	6-[2-funaril]	H	H	O	(A)
83	B6	6-[2-funaril]	H	H	O	(B)
84	B2	6-Br	3-F	H	O	(A); 145 °C
11	B2c	6-Br	3-F	5-F	O	(A); 157 °C
12	B2c	6-Br	3-F	5-F	O	(B); 175 °C
14	B2d	6-Br	2-F	5-F	O	(B); 157 °C
13	B2d	6-Br	2-F	5-F	O	(A); 166 °C
20	B2h	6-Br	H	H	O	(A); 130 °C
21	B2h	6-Br	H	H	O	(B); 170 °C

Tabela 3



Comp. N°	Ex.	X	Ar	L	Dados físicos e estereoquímica
53	B9	O	fenilo	NH(CH ₃)	(A); 121 °C
85	B2	O	2-naftalenilo	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(A); 131 °C
86	B2	O	2-naftalenilo	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(B)

9	B2b	O		$N(CH_3)_2$	(A); 98 °C
Comp. N°	Ex.	X	Ar	L	Dados físicos e estereoquímica
10	B2b	O		$N(CH_3)_2$	(B); 110 °C
15	B2e	O	3-piridinil	$N(CH_3)_2$	(A); 150 °C
16	B2e	O	3-piridinil	$N(CH_3)_2$	(B); 98 °C
19	B2g	O	1-naftalenilo	$N(CH_3)_2$	(A)
87	B1	S		$N(CH_3)_2$	(B); 172 °C
88	B2	O	fenilo		(A1); $[\alpha]_D^{20} = +58,56^\circ$ (c = 0,5225 p/v% em DMF)
89	B2	O	fenilo		(A2); $[\alpha]_D^{20} = -59,44^\circ$ (c = 0,5165 p/v% em DMF)
90	B2	O	fenilo		(B1); 128 °C; $[\alpha]_D^{20} = +153,79^\circ$ (c = 0,5345 p/v% em DMF)
91	B2	O	fenilo		(B2); 127 °C; $[\alpha]_D^{20} = -153,54^\circ$ (c = 0,5015 p/v% em DMF)
92	B2	O	fenilo		(A)
93	B2	O	fenilo		(A)
94	B2	O	fenilo		(A); 129 °C
95	B2	O	fenilo		(B); 166 °C
96	B2	O	2-naftalenilo		(B)
97	B2	O	4-metoxifenilo		(A)
98	B2	O	fenilo		(A1); $[\alpha]_D^{20} = +60,25^\circ$ (c = 0,649 p/v% em DMF)
99	B2	O	fenilo		(A2); $[\alpha]_D^{20} = -57,81^\circ$ (c = 0,5795 p/v% em DMF)

100	B2	O	fenilo		(B1); 167 °C; $[\alpha]_D^{20} = +151,38^\circ$ (c = 0,652 p/v% em DMF)
Comp. N°	Ex.	X	Ar	L	Dados físicos e estereoquímica
101	B2	O	fenilo		(B2); 168 °C; $[\alpha]_D^{20} = -151,39^\circ$ (c = 0,7015 p/v% em DMF)
101	B2	O	fenilo		(B2); 168 °C; $[\alpha]_D^{20} = -151,39^\circ$ (c = 0,7015 p/v% em DMF)
102	B2	O	2-naftalenilo		(A)
103	B2	O	2-naftalenilo		(B)
104	B9	O	fenilo		(A)
105	B9	O	fenilo		(B)
106	B21	O	2-naftalenilo		(A)
107	B21	O	2-naftalenilo		(B)
108	B2	O	fenilo		(A1)
109	B2	O	fenilo		(A2)
110	B2	O	fenilo		(B1)
111	B2	O	fenilo		(B2)
112	B2	O	2-naftalenilo		(B1)
113	B2	O	2-naftalenilo		(A1)
114	B2	O	fenilo		(A1)
115	B2	O	fenilo		(A2)

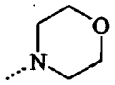
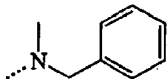
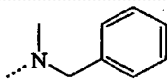
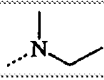
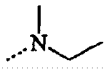
116	B2	O	fenilo		(B2)
Comp. N°	Ex.	X	Ar	L	Dados físicos e estereoquímica
60	B2.j	O	fenilo		(A)
61	B2.j	O	fenilo		(B)
179	B16	O	fenilo		(A)
180	B16	O	fenilo		(B)

Tabela 4

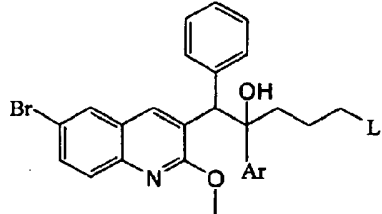
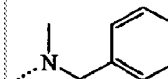
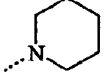
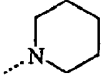
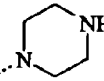
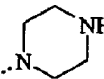
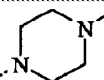
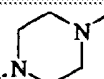
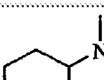
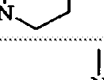
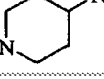
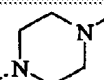
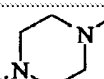
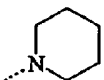
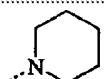
					
Comp. N°	Ex. n°	Ar	L	Dados físicos e estereoquímica	
68	B14.a	4-fluorofenilo	NH(CH ₃)	(A); 188 °C	
69	B14.a	4-fluorofenilo	NH(CH ₃)	(B); 204 °C	
67	B13.a	4-fluorofenilo		(A+B)	
44	*	fenilo	N(CH ₃) ₂	(A); 150 °C	
45	*	fenilo	N(CH ₃) ₂	(B); 220 °C	
46	**	2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(A); 229 °C	
47	**	2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(B); 214 °C	
48	**	2-naftalenilo	pirrolidinilo	(A); 227 °C	
49	**	2-naftalenilo	pirrolidinilo	(B); 222 °C	
50	**	1-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(A); 187 °C	
51	**	2-naftalenilo	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(A); 90 °C	
52	**	2-naftalenilo	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(B); 202 °C	
* Estes compostos foram preparados como descrito no documento WO2004/011436 de acordo com o Exemplo B1.					
** Estes compostos foram preparados como descrito no documento WO2004/011436 de acordo com o Exemplo B7.					

Tabela 5

Comp. N°	Ex. n°	n	Y	L	Dados físicos, sal e estereoquímica
117	B15	1	isopropilo	N(CH ₃) ₂	(A); 122 °C
118	B15	1	isopropilo	N(CH ₃) ₂	(B); 112 °C
119	B15	2	isopropilo	N(CH ₃) ₂	(A); 127 °C
120	B15	2	isopropilo	N(CH ₃) ₂	(B); 116 °C
121	B15	1	isopropilo		(A); 107 °C
122	B15	1	isopropilo		(B); 118 °C
123	B15	2	isopropilo		(A); 104 °C
124	B15	2	isopropilo		(B); 100 °C
125	B15	2	ciclo-hexilo		(A); 118 °C
126	B15	2	ciclo-hexilo		(B)
127	B15	1	fenilo	N(CH ₃) ₂	(A)
128	B15	1	fenilo	N(CH ₃) ₂	(B); 122 °C
70	314.b	2	fenilo	NH(CH ₃)	(A); 130 °C
71	B14.b	2	fenilo	NH(CH ₃)	(B); 140 °C
54	B13.b	2	fenilo		(A+B)
129	B15	2		N(CH ₃) ₂	(A); 96 °C
130	B15	2		N(CH ₃) ₂	(s); 158 °C
131	B15	2	fenilo	N(CH ₃) ₂	(A); 108 °C

132	B15	2	fenilo	$N(CH_2CH_3)_2$	(A)
Comp. N°	Ex. n°	n	Y	L	Dados físicos, sal e estereoquímica
133	B15	2	fenilo		(A); 210 °C; HCl-sal
134	B15	2	fenilo		(B)
135	B14.b	2	fenilo		(A)
136	B14.b	2	fenilo		(B)
137	B15	2	fenilo		(A); 132 °C
138	B15	2	fenilo		(B); 146 °C
139	B15	2	fenilo		(A); 150 °C
140	B15	2	fenilo		(B); 146 °C
141	B15	2	4-metilfenilo		(A);
72	B15	2	1-naftalenilo	$N(CH_2CH_3)_2$	(A); 138 °C
73	B15	2	1-naftalenilo	$N(CH_2CH_3)_2$	(B); 116 °C
142	B15	2	1-naftalenilo		(A); 142 °C
143	B15	2	1-naftalenilo		(B); 110 °C
144	B15	3	fenilo	$N(CH_3)_2$	(A); 136 °C
145	B15	3	fenilo	$N(CH_3)_2$	(B); 144 °C
146	B15	3	fenilo		(A)
147	B15	4	fenilo	$N(CH_3)_2$	(B); 112 °C
148	B15	4	fenilo		(A); 180 °C

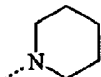
149	B15	4	fenilo		(B); 110 °C
-----	-----	---	--------	---	-------------

Tabela 6

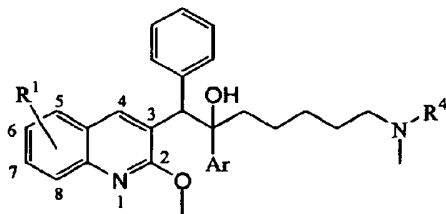
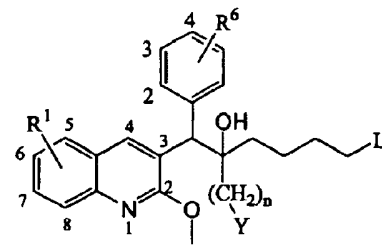
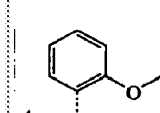
					
Comp. N°	Ex. n°	R ¹	R ⁴	Ar	Dados físicos sal/potos de fusão e estereoquímica
150	B9	6-CH ₃	H	fenilo	(A)
151	B9	6-CH ₃	H	fenilo	(B); 172 °C
152	B12	6-CH ₃	CH ₃	fenilo	(A)
153	B12	6-CH ₃	CH ₃	fenilo	(B); 123 °C
154	B12	6-Br	CH ₃	fenilo	(A); 125 °C
155	B12	6-Br	CH ₃	fenilo	(B); 140 °C
58	B12	6-Br	CH ₃	2-naftalenilo	(A)
59	B12	6-Br	CH ₃	2-naftalenilo	(B); 132 °C

Tabela 7

							
Comp. N°	Ex. n°	n	R ¹	R ⁶	Y	L	Dados físicos e estereoquímica
156	B11	0	H		2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(A)
157	B3	0	6-Br	4-OCH ₃	2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(A)
158	B3	0	6-Br	4-OCH ₃	2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(B2)
62	B2.k	0	H	4-Br	2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(A+B)
64	B2.k	0	H	4-Br	2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(A2)

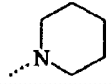
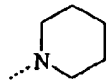
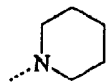
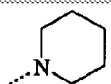
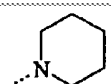
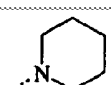
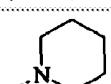
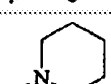
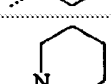
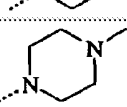
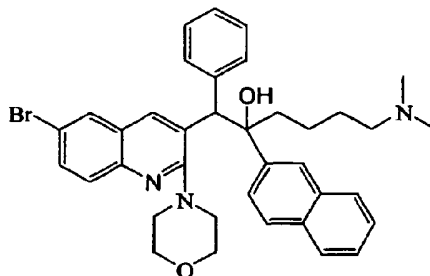
63	B2.k	0	H	4-Br	2-naftalenilo	$N(CH_3)_2$	(A1)
65	B2.k	0	H	4-Br	2-naftalenilo	$N(CH_3)_2$	(B1)
Comp. N°	Ex. n°	n	R ¹	R ⁶	Y	L	Dados físicos e estereoquímica
66	B2.k	0	H	4-Br	2-naftalenilo	$N(CH_3)_2$	(B2)
159	B2k	0	H	3-Br	2-naftalenilo	$N(CH_3)_2$	(B1)
160	B2k	0	H	3-Br	2-naftalenilo	$N(CH_3)_2$	(B2)
161	B2k	0	H	3-Br	2-naftalenilo	$N(CH_3)_2$	(A1)
162	B2k	0	H	3-Br	2-naftalenilo	$N(CH_3)_2$	(A2)
163	B3	0	6-Br	3-Cl	2-naftalenilo	$N(CH_3)_2$	(B1)
164	B3	0	6-Br	4-Cl	2-naftalenilo	$N(CH_3)_2$	(B2)
165	B3	0	6-Br	4-OCH ₃	fenilo		(A); 115 °C
166	B3	0	6-Br	4-OCH ₃	fenilo		(B); 163 °C
167	B3	0	6-Br	4-OCH ₃	4-metilfenilo		(A)
168	B3	0	6-Br	4-CH ₃	4-metoxifenilo		(A); 142 °C
169	B3	0	6-Br	4-OCH ₃	4-metoxifenilo		(A); 131 °C
170	B3	0	6-Br	4-Cl	fenilo		(A)
171	B3	0	6-Br	4-Cl	4-metilfenilo		(A); 158 °C
172	B3	0	6-Br	3-Cl, 4-Cl	fenilo		(A); 159 °C
173	B3	0	6-Br	3-Cl, 4-Cl	fenilo		(B); 147 °C
174	B15	2	6-Br	4-Cl	ciclo-hexilo		(B)
56	B11	0	H	4-fenilo	2-naftalenilo	$N(CH_3)_2$	(A)
57	B11	0	H	4-fenilo	2-naftalenilo	$N(CH_3)_2$	(B)
175	B11	0	H	4-fenilo	2-naftalenilo	$N(CH_3)_2$	(B1)
176	B11	0	H	4-fenilo	2-naftalenilo	$N(CH_3)_2$	(B2)

Tabela 8

Comp. n°	Ex. n°	Dados físicos e estereoquímica
177	B1	(A)
178	B1	(B); 137 °C



PARTE ANALÍTICA

A massa de alguns compostos da presente invenção foi registada com LCMS (espectrometria de massa acoplada à cromatografia líquida). Os métodos utilizados estão descritos a seguir e o R_t e os picos originais estão listadas na Tabela 9 abaixo.

Procedimento geral A

O gradiente de HPLC foi fornecido por um sistema Alliance HT 2795 (Waters) constituído por uma bomba quaternária com desgaseificador, um amostrador automático e um detector de DAD. O fluxo proveniente da coluna foi distribuído para o detector de MS. Os detectores de MS foram configurados com uma fonte de ionização por eletropulverização. A voltagem da agulha capilar foi de 3 kV e a temperatura da fonte foi mantida a 100 °C no LCT (espectrometria de massa por tempo de voo por Z-spray, da Waters) (*Time of Flight-Z-Spray mass spectrometer*) e 3,15 kV e 110 °C no ZQ (espectrômetro de massa Z-spray quadrupolo simples, da Waters (*simple*

quadripole-Z-spray mass spectrometer). Azoto foi utilizado como gás nebulizador. A aquisição de dados foi feita com um sistema de dados Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimento geral B

O gradiente de HPLC foi fornecido por um sistema Alliance HT 2790 (Waters) constituído por uma bomba quaternária com desgaseificador, um amostrador automático, um forno de coluna (ajustado a 40 °C) e um detector DAD. O fluxo proveniente da coluna foi distribuído para o detector de MS. Os detectores de MS foram configurados com uma fonte de ionização por eletropulverização. Os espectros de massa foram adquiridos por varrimento de 100 a 1000 em 1 segundo, utilizando um tempo de espera de 0,1 segundo. A voltagem da agulha capilar foi de 3 kV e a temperatura da fonte foi mantida a 140 °C. Azoto foi utilizado como gás nebulizador. A aquisição de dados foi realizada com um sistema de dados Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método de LCMS 1

Para além do procedimento geral A: HPLC de fase reversa foi realizada numa coluna Kromasil C18 (5 µm, 4,6 x 150 mm) com uma taxa de fluxo de 1,0 mL/min. Três fases móveis (fase móvel A: 100% acetato de amónio 7 mM; fase móvel B: acetonitrilo a 100%; fase móvel C: 0,2% de ácido fórmico + 99,8% de água ultrapura) foram utilizadas para determinar uma condição de gradiente a partir de 30% A , 40% B e 30% C (mantida durante 1 minuto) a 100% B em 4 minutos, 100% B por 5 minutos e reequilibrada com condições iniciais por 3 minutos. Foi utilizado um volume de injeção de 5 µL. A voltagem do cone foi de 20 V para o modo de ionização

positivo. Os espectros de massa foram adquiridos por varrimento de 100-900 em 0,8 segundos, utilizando um tempo de espera interimagens de 0,08 segundos.

Método de LCMS 2

Para além do procedimento geral A: HPLC de fase reversa foi realizada numa coluna Sunfire C18 (3,5 μ m, 4,6 x 100 mm) com uma taxa de fluxo inicial de 0,8 mL/min. Duas fases móveis (fase móvel A: acetato de amónio 6,5 mM a 35% + acetonitrilo a 30% + ácido fórmico a 35% (2 mL/L); fase móvel B: acetonitrilo a 100%) foram utilizadas para determinar uma condição de gradiente de 100% A (mantida por 1 minuto) a 100% B em 4 minutos, mantido a 100% B a uma taxa de fluxo de 1,2 mL/min durante 4 minutos e reequilibrada com as condições iniciais por 3 minutos. Foi utilizado um volume de injeção de 10 μ L. A voltagem do cone foi de 20 V para o modo de ionização positivo e negativo. Os espectros de massa foram adquiridos por varrimento de 100-1000 em 0,4 segundos, utilizando um tempo de espera interimagens de 0,3 segundos.

Método de LCMS 3

Para além do procedimento geral A: HPLC de fase reversa foi realizada numa coluna Sunfire C18 (3,5 μ m, 4,6 x 100 mm) com uma taxa de fluxo de inicial de 0,8 mL/min. Duas fases móveis (fase móvel A: acetato de amónio 6,5 mM a 25% + acetonitrilo a 50% + ácido fórmico a 25% (2 mL/L); fase móvel B: acetonitrilo a 100%) foram utilizadas para determinar uma condição de gradiente de 100% A (mantido por 1 minuto) a 100% B em 4 minutos, mantida a 100% B a uma taxa de fluxo de 1,2 mL/min durante 4 minutos e

reequilibrada com condições iniciais por 3 minutos). Foi utilizado um volume de injeção de 10 µL. A voltagem do cone foi de 20 V para o modo de ionização positivo e negativo. Os espectros de massa foram adquiridos por varrimento de 100-1000 em 0,4 segundos, utilizando um tempo de espera interimagens de 0,3 segundos.

Método de LCMS 4

Para além do procedimento geral B: HPLC em fase reversa foi realizada numa coluna Xterra MS C18 da (3,5 mm, 4,6 x 100 mm) com uma taxa de fluxo de 1,6 mL/min. Duas fases móveis (fase móvel A: metanol a 70% + 30% de H₂O; fase móvel B: ácido fórmico a 0,1% em H₂O/metanol/95/5) foram utilizadas para determinar uma condição de gradiente de 100% B a 5% B + 95% A em 12 minutos. Foi utilizado um volume de injeção de 10 µL. A voltagem do cone foi de 10 V para o modo de ionização positivo e 20 V para o modo de ionização negativo.

Método de LCMS 5

Para além do procedimento geral A: HPLC de fase inversa foi realizada sobre uma coluna C18 Kromasil (5 µm, 4,6 x 150 mm) com uma taxa de fluxo de 1,0 mL/min. Três fases móveis (fase móvel A: acetato de amónio 7 mM a 100%; fase móvel B: acetonitrilo a 100%; fase móvel C: ácido fórmico a 0,2% + 99,8% de água ultrapura) foram utilizadas para determinar uma condição de gradiente de 30% A, 40% de B e 30% C (mantida durante 1 minuto) para 100% B em 4 minutos, 100% B por 5 minutos e reequilibrada com condições iniciais por 3 minutos. Foi utilizado um volume de injeção de 5 µL. A voltagem do cone foi de 20 V para o modo de

ionização positivo e negativo. Os espectros de massa foram adquiridos por varrimento de 100-900 em 0,8 segundos, utilizando um tempo de espera interimagens de 0,08 segundos.

Método de LCMS 6

Para além do procedimento geral B: HPLC em fase reversa foi realizada numa coluna YMC-Pack ODS-AQ C18 (4,6 x 50 mm) com uma taxa de fluxo de 2,6 mL/min. Foi utilizado um gradiente de 95% de água e 5% de acetonitrilo e 95% de acetonitrilo em 6,80 minutos.

Método de LCMS 7

Para além do procedimento geral B: HPLC em fase reversa foi realizada numa YMC-Pack ODS-AQ C18 (4,6 x 50 mm) com uma taxa de fluxo de 2,6 mL/min. Foi utilizado um gradiente de 95% de água e 5% de acetonitrilo e 95% de acetonitrilo em 9,3 minutos.

Tabela 9: Resultados de LCMS (tempo de retenção RT (minutos) e peso molecular como MH^+)

Composto N°	Rt	Pico original de LCMS (MH^+)	Método de LCMS
1	6,40	549	1
19	6,17	583	1
37	5,37	505	1
33	6,58	583	1
28	6,4	583	1
29	6,23	583	1
15	4,02	534	2
16	4,09	534	2
32	3,87	583	3

Composto N°	Rt	Pico original de LCMS (MH ⁺)	Método de LCMS
40	4,46	581	3
74	6,26	569	1
77	10,16	519	4
78	10,19	519	4
79	4,175	540	7
82	3,67	521	3
83	3,27	521	3
86	4,35	611	3
88	5,74	561	5
89	5,74	561	5
92	3,41	577	6
93	4,396	560	7
96	3,43	625	6
97	5,08	603	2
98	5,05	573	2
99	5,07	573	2
102	8,28	637	4
103	8,25	637	4
104	5,9	574	1
105	5,7	574	1
106	2,84	624	3
107	2,65	624	3
108	9,29	588	4
109	9,29	588	4
110	9,1	588	4
111	9,1	588	4
112	9,54	638	4
113	9,58	638	4
114	9,24	575	4
115	9,26	575	4
116	9,07	575	4
61	4,45	610	7
126	4,25	622	3
127	5	547	2
132	6,57	589	1
134	4,22	601	3
135	6,1	602	1

Composto N°	Rt	Pico original de LCMS (MH ⁺)	Método de LCMS
136	6,38	602	1
146	5,32	615	2
150	6,26	533	1
152	5,73	483	1
58	5,31	597	2
156	4,39	611	7
157	4,219	614	7
158	5,3	613	4
64	10,58	583	4
63	10,59	583	4
65	10,21	583	4
66	10,21	583	4
159	10,12	583	4
160	10,15	583	4
161	10,43	583	4
162	10,4	583	4
163	8,32	617	4
164	8,41	617	4
167	5,05	617	2
170	5,35	607	2
174	5,8	656	2
56	4,331	581	7
57	4,389	581	7
175	10,62	581	4
176	10,61	581	4
177	3,3	638	3
60	4,7	611	7

PARTE FARMACOLÓGICA

Preparação de suspensões bacterianas para teste de susceptibilidade:

As bactérias utilizadas neste estudo foram cultivadas de um dia para o outro em frascos contendo 100 mL de Caldo de Mueller-Hinton (Becton Dickinson - cat. n° 275730) em água

desionizada esterilizada, com agitação, a 37 °C. Estoques (0,5 mL/tubo) foram armazenados a -70 °C até a sua utilização. As titulações das bactérias foram realizadas em placas de microtitulação e as unidades formadoras de colónias (CFUs) foram determinadas. Em geral, foi utilizado um nível de inóculo de aproximadamente 100 CFUs para testes de susceptibilidade.

Teste de susceptibilidade antibacteriana: determinação de IC₉₀

Ensaio em placa de microtitulação

Placas de microtitulação de plástico, estéreis, de fundo plano, de 96 poços foram enchidas com 180 µL de água desionizada esterilizada, suplementada com BSA a 0,25%. Subsequentemente, soluções mãe (7,8 x concentração de ensaio final) dos compostos foram adicionadas em volumes de 45 µL na coluna 2. Diluições sucessivas de um para cinco (45 µL em 180 µL) foram feitas diretamente nas placas de microtitulação da coluna 2 até alcançar a coluna 11. As amostras de controlo não tratadas com (coluna 1) e sem (coluna 12) inóculo foram incluídos em cada placa de microtitulação. Dependendo do tipo de bactéria, aproximadamente 10 a 60 CFU por poço de inóculo de bactérias (100 TCID₅₀), num volume de 100 µL em 2,8 x de meio de caldo Mueller-Hinton, foram adicionados às filas A a H, excepto a coluna 12. O mesmo volume de meio de caldo sem inóculo foi adicionado à coluna 12 nas filas A a H. As culturas foram incubadas a 37 °C durante 24 horas sob uma atmosfera normal (incubadora com abertura da válvula de ar e ventilação contínua). No final da incubação, um dia após a inoculação, o crescimento bacteriano foi quantificado fluorometricamente. Em seguida resazurina (0,6 mg/mL) foi

adicionada num volume de 20 µL a todos os poços 3 horas após a inoculação, e as placas foram novamente incubadas de um dia para o outro. Uma mudança de cor de azul para rosa indicou o crescimento de bactérias. A fluorescência foi lida num fluorímetro, 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 do crescimento obtida pelos compostos foi calculada de acordo com métodos padrão. A IC⁹⁰ (expressa em µg/mL) foi definida como a concentração inibitória de 90% do crescimento bacteriano. Os resultados estão apresentados na Tabela 10 abaixo.

Método de diluição em ágar.

Os valores de MIC₉₉ (a concentração mínima para a obtenção da inibição de 99% do crescimento bacteriano) podem ser determinados através da realização do método de diluição em ágar de acordo com os padrões NCCLS* em que o meio utilizado inclui ágar de Mueller-Hinton.

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

Ensaio de extermínio com o tempo ("Time kill assays")

A atividade bactericida ou bacteriostática dos compostos pode ser determinada num ensaio de extermínio com o tempo utilizando o método de microdiluição em caldo*. Num ensaio de extermínio com o tempo com *Staphylococcus aureus* e *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), o inóculo inicial

de *S. aureus* e MRSA é de 10^6 UFC/mL em caldo de Muller Hinton. Os compostos antibacterianos são utilizados a uma concentração de 0,1 a 10 vezes a MIC (isto é, IC_{90} tal como determinado no ensaio de placa de microtitulação). Os poços que não receberam agente antibacteriano constituem o controlo de crescimento da cultura. As placas que contêm o microrganismo e os compostos de ensaio são incubadas a 37 °C. Depois de 0, 4, 24, e 48 horas de incubação as amostras são removidas para a determinação de contagens viáveis por diluição em série (10^{-1} a 10^{-6}), em PBS estéril e plaqueamento (200 μ L) em ágar de Mueller Hinton. As placas são incubadas a 37 °C durante 24 horas e é determinado o número de colónias. As curvas de extermínio podem ser construídas através da representação gráfica do \log_{10} CFU por mL vs tempo. Um efeito bactericida é normalmente definido como 3- \log_{10} redução no número de CFU por mL, em comparação com inóculo não tratado. O efeito potencial de transporte dos fármacos é removido por meio de diluições sucessivas e contagem das colónias na diluição mais alta utilizada para plaqueamento. Nenhum efeito de transporte é observado na diluição de 10^{-2} utilizada para plaqueamento. Isto resulta em limite de detecção de 5×10^2 CFU/mL ou $< 2,7 \log$ CFU/mL.

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

Resultados

Um ensaio de extermínio com o tempo foi realizado com o composto 18 e o fármaco de controlo ciprofloxacina. O composto 18 demonstrou uma atividade bactericida sobre *S.*

aureus, assim como o antibiótico de controlo ciprofloxacina. Atividades bactericidas foram observadas a 1 e 10 vezes a MIC₉₀ (1 e 10 X MIC igual a 12 e 120 µg/mL para o composto 18). Em 0,1 vez o MIC, as amostras tratadas seguiram o controlo do crescimento.

Do mesmo modo para MRSA, o composto 18 demonstrou atividade bactericida marcante em comparação com a ciprofloxacina para a qual estas estirpes desenvolveram resistência. MRSA é resistente não só à meticilina mas também a flouroquinolinas como ciprofloxacina e, como tal, nenhum efeito bactericida foi observado com a utilização deste fármaco.

Determinação dos níveis de ATP celular

Para analisar a variação na concentração de ATP celular total (utilizando o Kit de bioluminescência de ATP, Roche), os ensaios foram efectuados por cultivo de uma cultura de *S. aureus* (ATCC29213) em frascos de 100 mL de Mueller Hinton e incubando a mesma num agitador-incubadora durante 24 horas a 37 °C (300 rpm). Medir a DO₄₀₅ nm e calcular a CFU/mL. Diluir as culturas a 1×10^6 CFU/mL (concentração final para medir a ATP: 1×10^5 ufc/100 µL por poço) e adicionar o composto de teste a 0,1 a 10 vezes a MIC (isto é, IC₉₀ tal como determinado no ensaio em placas de microtitulação). Incubar estes tubos por 0, 30 e 60 minutos a 300 rpm e 37 °C. Utilizar 0,6 mL de suspensão bacteriana dos tubos com tampa de pressão e adicionar a tubos de eppendorf de 2 mL novos. Adicionar 0,6 mL de reagente de lise celular (kit Roche), agitar a uma velocidade máxima de vórtice e incubar por 5 minutos à temperatura ambiente. Esfriar em gelo. Deixar o

luminómetro aquecer até 30 °C (Luminoskan Ascent Labsystems com injector). Encher uma coluna (= 6 poços) com 100 µL da mesma amostra. Adicionar 100 µL do reagente Luciferase a cada poço, utilizando o sistema de injector. Medir a luminescência por 1 seg.

Tabela 10: Valores de IC₉₀ (µg/mL) determinados de acordo com o ensaio em placas de microtitulação

Comp. N°	IC ₉₀ (µg/mL)										
	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
34			8,5		2,7		1,9	8,5		3,8	10,7
2	43,7		43,7	43,7	43,7		21,9	8,7		43,7	43,7
17	5,2		5,2	5,8	2,3		11,6	4,6	2,3	9,3	10,4
24	1,9		1,9	1,9	1,9		1,9	1,9	0,5	1,9	1,9
25	58,4		4,1	9,3	1,9		2,3	9,3	58,4	1,9	58,4
23	58,4		4,1	36,8	1,9		11,6	46,4	58,4	1,9	58,4
4	9,5		9,5	9,5	1,9		1,9	1,9		1,9	9,5
5	1,9		1,9	1,9	1,9		2,4	1,5		1,9	1,9
6	9,7		9,7	9,7	9,7		4,9	1,9		4,3	9,7
27	48,7		61,4	61,4	9,7		61,4	48,7	61,4	1,9	61,4
31	9,7		10,9	4,3	1,9		9,7	4,3	12,2	1,9	4,3
7	10,5		10,5	10,5	10,5		2,4	10,5		2,1	10,5
35			8,5		8,5		1,7	3,8		2,1	10,7
39							3,6			2,0	4,5
38			7,2		9,1		11,4	9,1		4,5	2,3
8			2,1		5,3		10,5	10,5		2,4	2,6
20	10,6		10,6	13,4	10,6		2,1	4,2	10,6	10,6	10,6
22	58,4		4,1	11,6	4,1		58,4	46,4	46,4	9,3	58,4
40			1,8		1,8		1,8	1,8		7,3	5,2
41	9,2		9,2	9,2	36,6		9,2	9,2		9,2	9,2
26			1,9		1,9		4,3	1,9		1,9	10,9
3							60,0			60,0	
30							21,8			9,7	
18			46,4		23,2		2,9	11,6		46,4	
21	10,6		21,2	10,6	10,6		11,9	10,6	10,6	10,6	10,6
19	14,7		14,7	11,6	14,7		14,7	14,7	14,7	14,7	14,7
44	41,3		26,0	13,1	10,4		11,6	9,2	13,1	10,4	13,1

Comp. N°	IC ₉₀ (µg/mL)										
	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
45	52,0		52,0	41,3	52,0		52,0	52,0	41,3	41,3	41,3
46	57,0		50,8	45,2	12,8		57,0	50,8	50,8	57,0	50,8
47	11,4		25,4	2,3	10,1		5,1	11,4	12,8	57,0	12,8
48	59,6		59,6	23,7	47,3		59,6	47,3	9,4	47,3	9,4
49	59,6		47,3	47,3	53,1		11,9	47,3	59,6	47,3	59,6
50	14,3		57,0	14,3	11,4		14,3	11,4	14,3	45,2	14,3
51	15,0		59,8	15,0	47,5		11,9	13,4	15,0	59,8	15,0
52	15,0		47,5	15,0	11,9		2,4	11,9	15,0	15,0	15,0
163							0,31			1	
164							0,31			1,4	
70			2,18		1,73		0,35	1,73		1,73	10,92
107			1,98		1,98		0,39	1,98		1,98	
103							0,4			1,8	
53			1,64		8,23		0,41	1,64		1,64	9,2
159			1,85		1,85		0,41	1,47		1,85	
75			4,03		2,02		0,9	1,8		2,02	11,36
74			9,03		10,13		0,9	9,03		11,36	
173			2,03		2,03		0,91	0,91		2,03	
158			1,94		0,87		1,22	0,87		0,4	
72							1,61			2,02	2,55
82							1,65			1,65	10,39
83							1,65			1,65	5,21
71			8,68		8,68		1,73	3,88		1,73	10,92
127							1,73			1,73	
128							1,73			1,73	
1			6,92		1,95		1,74	1,74		1,74	12,3
129							1,74			6,19	
123							1,79			2,26	
102			10,11		2,02		1,8	2,02		10,11	
94							1,81			4,06	
77							1,84			1,84	
78							1,84			1,84	
64			1,85		0,46		1,85	1,85		1,85	
66							1,85			1,85	
97							1,91			1,91	
166							1,91			1,91	
165							1,91			3,81	
85							1,93			1,93	12,2

Comp. N°	IC ₉₀ (µg/mL)										
	BSU 43639	EFA 14506	EFA 29212	LMO 49594	PAE 27853	SMU 33402	SPN 6305	SPY 8668	STA 25923	STA 29213	STA RMETH
137			9,77		9,77		1,95	1,95		1,95	12,3
121							1,96			8,77	
122							1,96			1,75	11,05
106			1,98		1,98		1,98	1,98		1,98	
141			4,46		4,46		1,99	4,46		1,99	14,12
104							2,04			1,82	12,86
116							2,04			5,76	
99							2,04			1,81	
98							2,04			1,81	
175							2,06			1,84	
176							2,06			1,84	
162							2,07			1,85	
160							2,07			1,85	
161							2,07			1,85	
132							2,09			2,09	11,76
111							2,09			9,33	
80							2,12			1,89	2,38
133							2,13			1,9	12
134							2,13			4,26	12
138			1,74		2,19		2,19	0,87		2,45	12,3
167							2,19			1,95	
96							2,21			4,42	9,88
126							2,21			4,41	5,55
148							2,23			1,99	
149							2,23			1,99	
131							2,24			1,78	11,2
89			11,2		11,2		2,24	8,9		11,2	
124			9		3,58		2,26	9		1,79	
178							2,27			2,02	
95							2,28			10,2	
172							2,28			2,03	
92							2,29			11,48	
105							2,29			2,04	11,46
115							2,29				
117							2,29			9,13	
144			1,82		1,82		2,29	1,82		9,12	
145			9,12		9,12		2,29	5,13		5,76	
56							2,31			1,84	5,81

Comp. N°	IC ₉₀ (µg/mL)										
	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
57							2,31			4,11	2,59
63							2,32			1,85	
65							2,32			1,85	
76							2,34	10,46			
108							2,34			8,31	
87							2,36			1,88	2,36
142							2,37			2,65	2,37
135							2,4			1,91	12,02
136							2,4			1,91	5,37
86							2,43			2,17	2,17
156							2,43			1,93	
168			1,95		1,95		2,46	1,95		2,19	
90							2,51			2,24	
91							2,51			2,24	12,57
169							2,52			4	
112			2,02		2,02		2,54	2,02		2,02	2,54
113							2,54			14,3	
73							2,55			2,02	2,55
79							2,7			2,15	
157							2,74			2,44	
119							4,19			18,72	
177							4,52			4,52	
140							4,56			4,56	2,57
110							4,68			9,33	
81			1,89		9,47		4,75	1,89		9,47	
171							4,94			22,07	
125							4,95			9,87	
139							5,12			4,56	12,86
118							5,14			8,14	
109							5,25			9,33	
61							5,43				
146							5,49			9,76	
130							6,19			8,74	
88							6,3			11,2	
114							7,25				
174							8,27			10,41	
101							9,09			9,09	
147							9,34			9,34	

Comp. N°	IC ₉₀ (µg/mL)										
	BSU 43639	EFA 14506	EFA 29212	LMO 49594	PAE 27853	SMU 33402	SPN 6305	SPY 8668	STA 25923	STA 29213	STA RMETH
170			9,64		9,64		9,64	9,64		21,57	
84							9,81			1,74	11
93							9,95			11,16	
120							10,53			8,36	
143							10,57			10,57	
55							10,67			8,47	
100							11,44			9,09	
69			9,3		7,39		1,65	6,59		1,7	
59			1,89		1,89		0,84	2,12		0,8	
152			38,3		38,3		1,5	38,3		7,7	
155							1,7			1,7	
154					8,68		1,75	8,68		1,75	
58							1,9			4,2	
150							2,1			1,9	
151							2,12			1,7	
60							5,4				
68			18,6		8,3		1,9	1,7		8,3	
11			9,0		9,0		9,0	9,0		1,8	11,4
16							8,5			8,5	
42							53,2				
29			46,3		20,7		9,3	20,7		1,9	2,3
37							1,8			2,0	10,1
12							11,4			45,2	
32			1,9		1,9		1,9	1,9		1,9	11,6
13							25,4				
10							10,3			11,5	
43							53,2			21,2	
36							9,0			8,0	
33			46,3		52,0		9,3	46,3		4,1	5,8
14							57,0			14,3	
28							58,4			1,9	9,3
15							53,5			53,5	
9							11,5			9,1	
153							7,65			3,8	

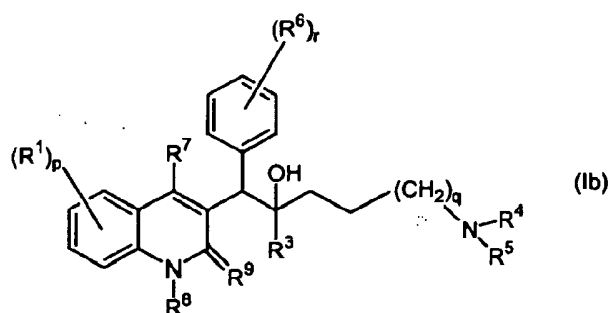
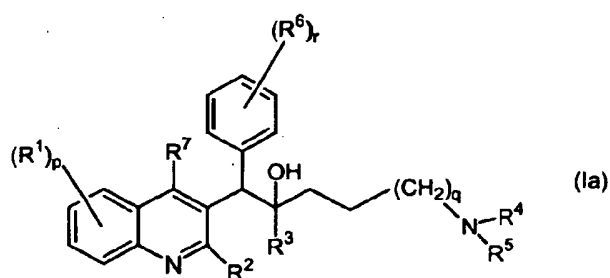
BSU 43639 significa *Bacillus subtilis* (ATCC43639); EFA 14506 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC14506); EFA 29212 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); LMO 49594 significa *Listeria monocytogenes* (ATCC49594); PAE 27853 significa *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); SMU 33402 significa *Streptococcus mutans* (ATCC33402); SPN 6305

		IC ₉₀ (µg/mL)									
Comp. N ^o	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
<p>significa <i>Streptococcus pneumoniae</i> (ATCC6305); SPY 8668 significa <i>Streptococcus pyogenes</i> (ATCC8668); STA 43300 significa <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC43300); STA 25923 significa <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC25923); STA 29213 significa <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC29213); STA RMETH significa <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina (MRSA) (um isolado clínico da Universidade de Antuérpia), ATCC significa American type tissue culture.</p>											

Lisboa, 6 de Novembro de 2012

REIVINDICAÇÕES

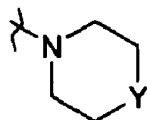
1. Utilização de um composto para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma infeção bacteriana, o referido composto sendo um composto de fórmula (Ia) ou (Ib)



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

R^1 é hidrogénio, halo, haloalquilo, ciano, hidroxilo, Ar, Het, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo ou di(Ar)alquilo;
 p é um número inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;

R^2 é hidrogénio, hidroxí, mercapto, alquiloxi, alquiloalquilo, alquiltio, mono ou di(alquilo)amino ou um radical de fórmula



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

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

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

R^4 e R^5 cada um independentemente é hidrogénio, alquilo ou benzilo; ou

R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual estão ligados podem formar um radical selecionado do grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo e tiomorfolinilo, opcionalmente substituído com alquilo, halo, haloalquilo, hidroxí, alquiloxi, amino, mono ou dialquilamino, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo ou pirimidinilo;

R^6 é hidrogénio, halo, haloalquilo, hidroxí, Ar, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo ou di(Ar)alquilo; ou dois radicais R^6 vicinais podem ser tomados em conjunto para formar um radical bivalente de fórmula $-CH=CH-CH=CH-$;

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

R^7 é hidrogénio, alquilo, Ar ou Het;

R^8 é hidrogénio ou alquilo;

R^9 é oxo; ou

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

alquilo é um radical hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada que tem de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado que tem 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico que tem de 3 a 6 átomos de carbono ligados a um radical hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada que tem 1 a 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode estar opcionalmente substituído com hidroxil, alquiloxi ou oxo;

Ar é um homociclo selecionado do grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetra-hidronaftilo, cada homociclo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo de hidroxil, halo, ciano, nitro, amino, mono ou dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, haloalquiloxi, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfonililo e mono ou dialquilaminocarbonilo;

Het é um heterociclo monocíclico selecionado do grupo de *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo e piridazinilo; ou um heterociclo bicíclico selecionado do grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo e benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode estar opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do

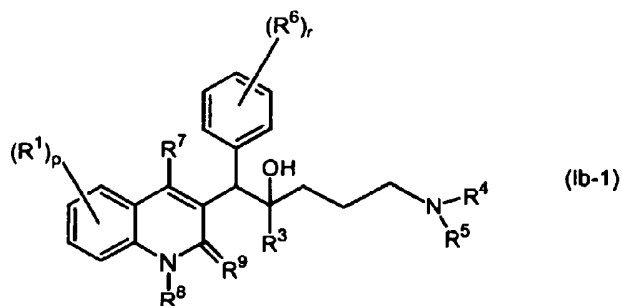
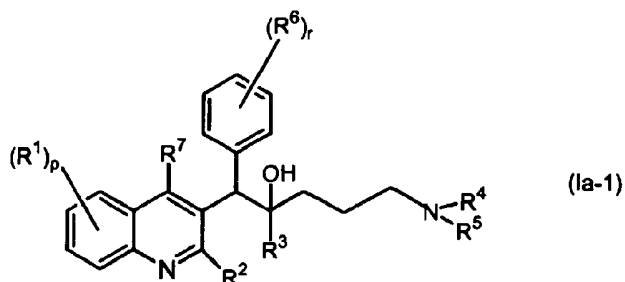
grupo de halo, hidroxí, alquilo, alquiloxi, e Ar-carbonilo;

halo é um substituinte selecionado do grupo de flúor, cloro, bromo e iodo; e

haloalquilo é um radical hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada que tem de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado que tem de 3 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado que tem de 3 a 6 átomos de carbono ligados a um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada saturada radical que tem de 1 a 6 átomos de carbono; em que um ou mais átomos de carbono estão substituídos com um ou mais átomos de halo;

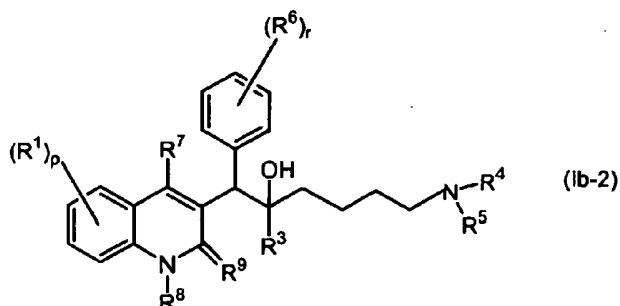
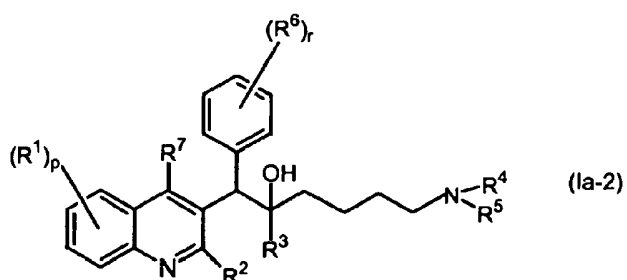
desde que a infecção bacteriana não seja uma infecção micobacteriana.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) é um composto que tem a seguinte fórmula



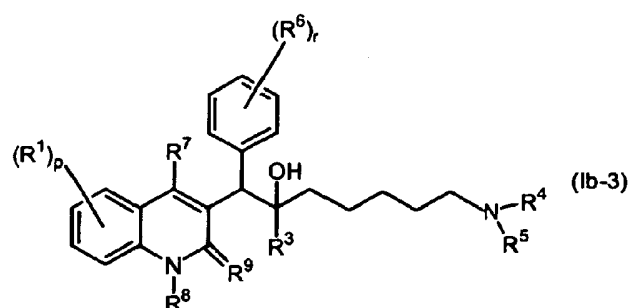
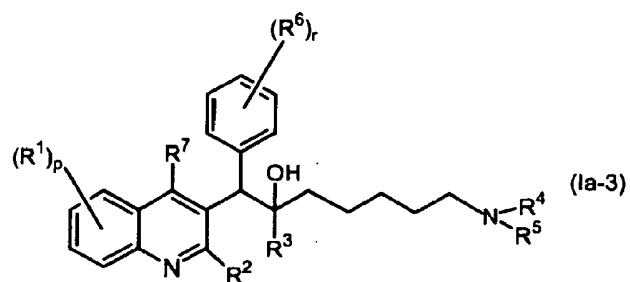
um sal de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitável do mesmo, uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma de N-óxido do mesmo.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) é um composto que tem a seguinte fórmula



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

4. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) é um composto que tem a seguinte fórmula

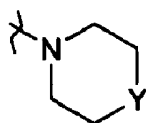


um sal de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitável do mesmo, uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma de *N*-óxido do mesmo.

5. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que Het R^1 é hidrogénio, halo, Ar, Het ou alquilo.
6. Utilização de acordo com a reivindicação 5, em que R^1 é hidrogénio, halo, Ar ou Het.
7. Utilização de acordo com a reivindicação 6, em que R^1 é halo ou Het.
8. Utilização de acordo com a reivindicação 7, em que R^1 é halo.
9. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que p é igual a 1.

10. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que R^2 é alquiloxi ou alquiltio.
11. Utilização de acordo com a reivindicação 10, em que R^2 é C_{1-4} alquiloxi.
12. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que R^3 é Ar, Het, Ar-alquilo ou Het-alquilo.
13. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, em que R^3 é C_{1-4} alquilo, naftilo, fenilo opcionalmente substituído com alquilo ou alquiloxi, piridinilo, benzo[1,3]dioxolilo, $-CH_2-(CH_2)_nR^{3a}$ onde R^{3a} é ciclo-hexilo, fenilo, naftilo ou furanilo, sendo R^{3a} opcionalmente substituído com alquilo, e em que n é 0 ou 1.
14. Utilização de acordo com a reivindicação 13, em que R^3 é naftilo ou fenilo.
15. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que R^4 e R^5 cada um independentemente é hidrogénio ou C_{1-4} alquilo.
16. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, em que R^4 e R^5 em conjunto e incluindo o N ao qual estão ligados podem formar um radical selecionado do grupo de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo ou morfolinilo, opcionalmente substituído com alquilo, amino ou mono ou di(alquil)amino.

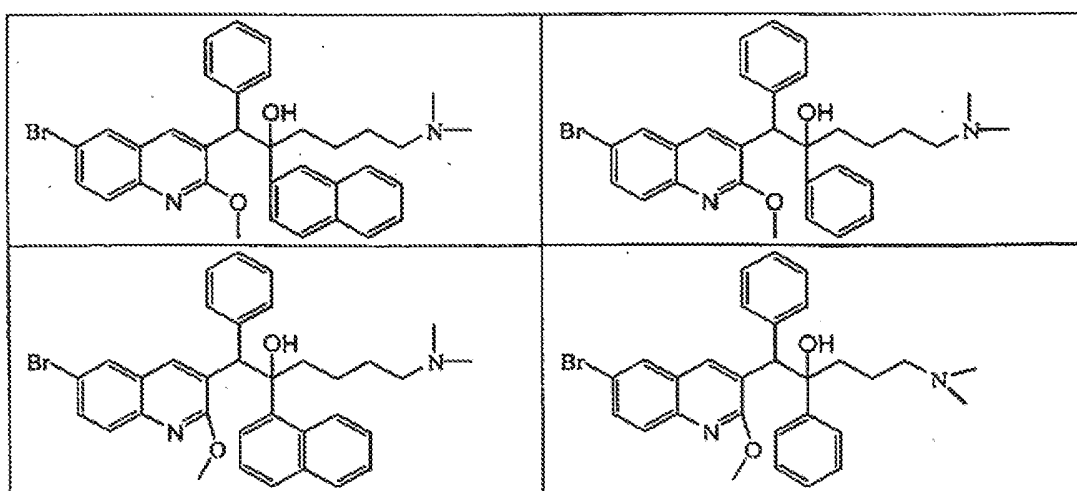
17. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que R^6 é hidrogénio ou halo.
18. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, em que R^6 é hidrogénio.
19. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que r é igual a 1.
20. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que R^7 é hidrogénio.
21. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o composto é um composto de acordo com a fórmula (Ia).
22. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é um composto de fórmula (Ia), em que R^1 é hidrogénio, halo, alquilo, Ar ou Het; $p = 1$; R^2 e alcoxi, alquitio ou um radical de fórmula

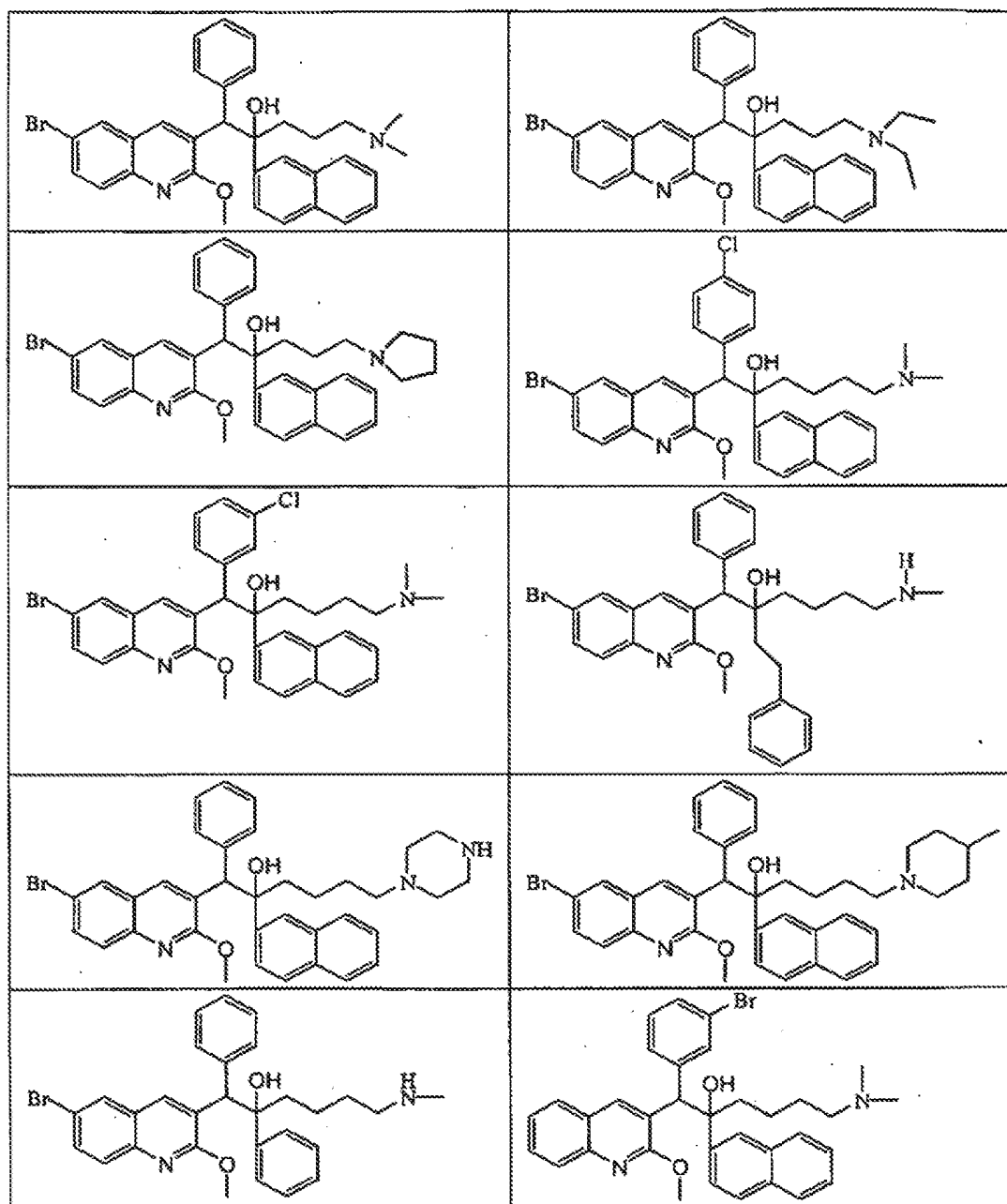


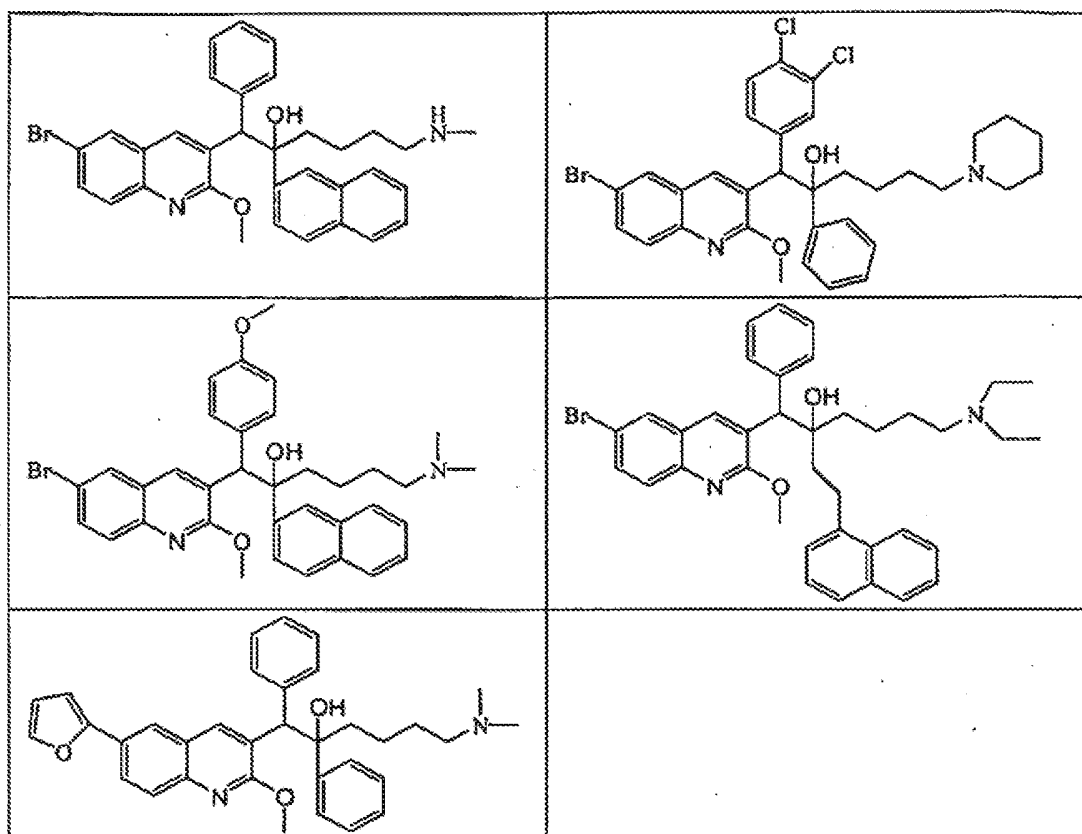
R^3 é alquilo, Ar, Ar-alquilo, Het Ar-alquilo, ou Het-alquilo; $q = 1, 2$ ou 3 ; R^4 e R^5 cada um independentemente é hidrogénio, alquilo ou benzilo; ou R^4 e R^5 em conjunto e incluindo o N ao qual estão ligados podem formar um radical selecionado do grupo de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo ou morfolinilo, opcionalmente substituído com alquilo, ou

mono ou di(alquil)amino; R^6 é hidrogénio, halo, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, ou fenilo opcionalmente substituído com alquilo; r é igual a 1, ou 2; R^7 é hidrogénio.

23. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é selecionado dos seguintes compostos

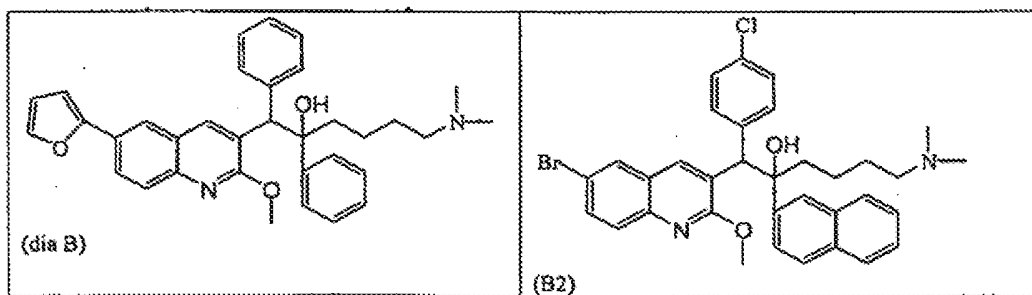


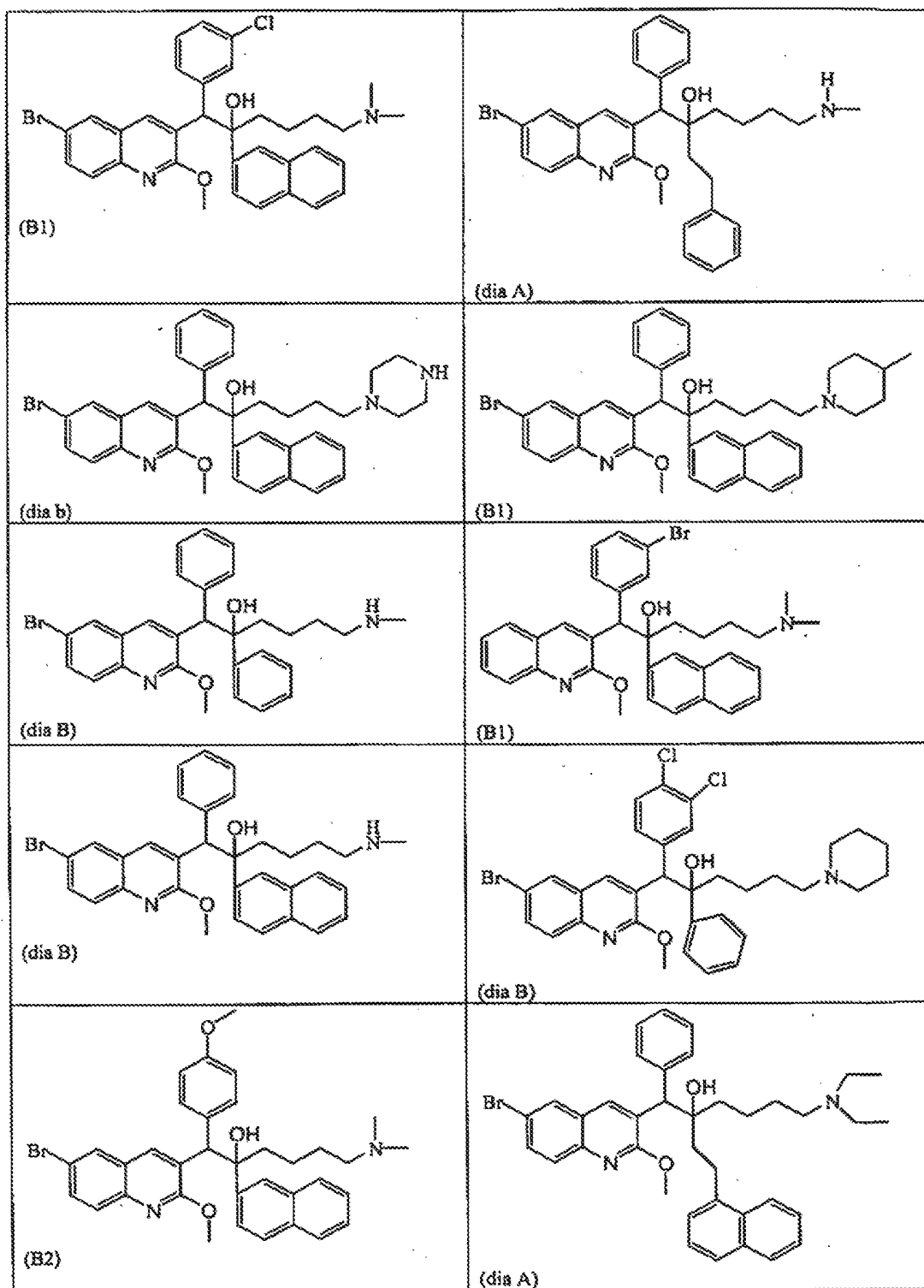


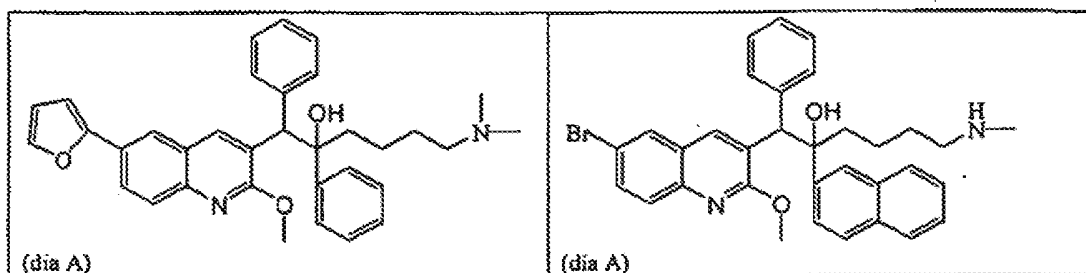


um sal de adição de ácido ou de base farmacêuticamente aceitável do mesmo, uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma de *N*-óxido do mesmo.

24. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a infecção bacteriana é uma infecção com uma bactéria gram positiva.
25. Utilização de acordo com a reivindicação 24, em que a bactéria gram positiva é *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pneumoniae*.
26. Composto em que o composto é selecionado de





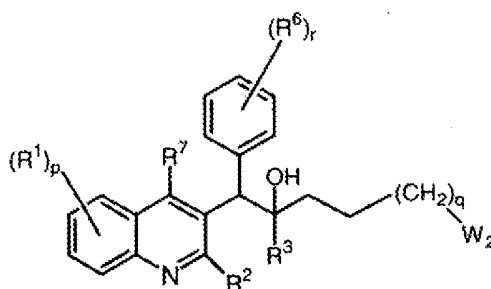


um sal de adição de ácido ou de base farmacêuticamente aceitável do mesmo, uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma de *N*-óxido do mesmo.

27. Combinação de (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) como definido de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos proporcionados desde que o um ou outros agentes antibacterianos não sejam agentes antimicobacterianos.
28. Composição farmacêutica que compreende um veículo farmacêuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapêuticamente eficaz de (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) como definido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos proporcionados desde que o um ou outros agentes antibacterianos não sejam agentes antimicobacterianos.
29. Utilização de uma combinação de acordo com a reivindicação 27 ou uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 28 para o tratamento de uma infecção bacteriana.

30. Produto que contém (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) como definido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos proporcionados desde que o um ou outros agentes antibacterianos não sejam agentes antimicobacterianos, como uma preparação combinada para utilização simultânea, separada ou sequencial no tratamento de uma infecção bacteriana.

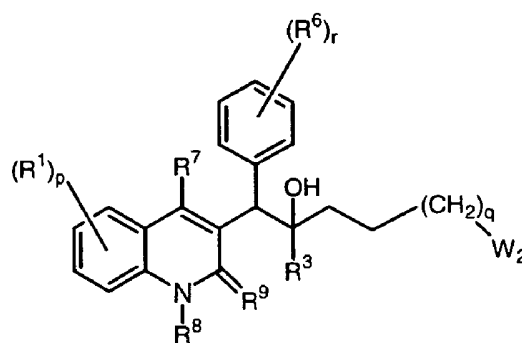
31. Composto de fórmula



(V)

em que W_2 representa halo, e R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , q , p e r são como definidos na reivindicação 1.

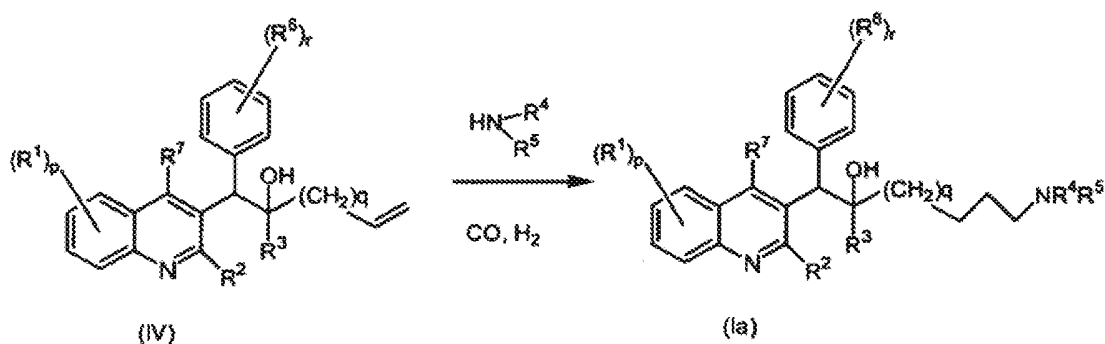
32. Composto de fórmula



(VII)

em que W_2 representa halo, e R^1 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , q , p e r são como definidos na reivindicação 1.

33. Processo para preparar um composto de fórmula (Ia), **caracterizado por** um intermediário de fórmula (IV) ser feito reagir com uma amina adequada de fórmula HNR^4R^5 na presença de CO e H_2 , um catalisador adequado, opcionalmente um segundo catalisador, um ligando adequado e um solvente adequado



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , p e r são como definido na reivindicação 1 e em que q é 0, 1 ou 2.

34. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24 e 29, em que a infecção bacteriana é uma infecção com *Staphylococci*, *Enterococci* ou *Streptococci*.
35. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24 e 29, em que a infecção bacteriana é uma infecção com *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA), estafilococos coagulase negativa resistentes à metilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina e *Enterococcus faecium* resistente a múltiplos antibióticos.
36. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25 e 29, em que a infecção

bacteriana é uma infeção com *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA).

Lisboa, 6 de Novembro de 2012