

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

(21) **PI0613999-0 A2**

(22) Data de Depósito: 26/06/2006
(43) Data da Publicação: 01/03/2011
(RPI 2095)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/4353
A61P 31/04
C07D 215/227
C07D 215/36

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

(30) Prioridade Unionista: 28/06/2005 EP 05 105755.2

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

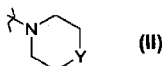
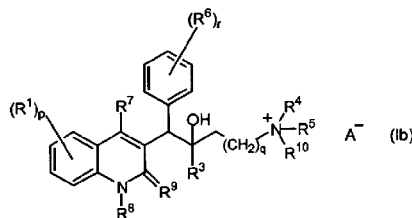
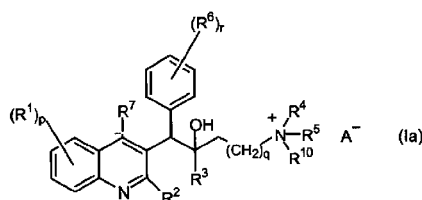
(72) Inventor(es): Anil Koul, David Francis Alain Lancois, Jérôme Emile Georges Guillemont, Koenraad Jozef Lodewijk Marcel Andries, Magali Madeleine Simone Motte

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006063552 de 26/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/000434 de 04/01/2007

(57) Resumo: Patente de Invenção: USO DE UM COMPOSTO DERIVADO DE QUINOLINA, O REFERIDO COMPOSTO, SUA COMBINAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DA REFERIDA COMBINAÇÃO, E PRODUTO. Uso de um composto para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana contanto que a infecção bacteriana seja diferente de uma infecção micobacteriana, o referido composto sendo um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) um N-óxido, uma forma tautomérica ou uma forma estereoisomérica deste os compostos dos mesmos também são reivindicados bem como suas combinações com os outros agentes antibacterianos.



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

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

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

 As consequências de resistência a agentes antibióticos são severas. Infecções causadas por micróbios resistentes não respondem ao tratamento, resultando em doença prolongada e maior risco de morte. As falhas no tratamento também conduzem a períodos mais longos de infecciosidade,
15 que aumenta os números de pessoas infectadas em movimento na comunidade e desse modo expondo a população geral ao risco de contrair uma infecção de cepa resistente. Hospitais são um componente crítico do problema de resistência antimicrobiana mundial. A combinação de pacientes altamente suscetíveis, uso antimicrobiano intensivo e prolongado e contra-infecção tem
20 resultado em infecções com patógenos bacterianos altamente resistentes.

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

25 A concordância do paciente com o tratamento indicado é outro problema principal. Pacientes esquecem de tomar o medicamento, interrompem seu tratamento quando eles começam a se sentir melhor, ou não podem ser incapazes de proporcionar um curso completo, desse modo, criando um ambiente ideal para micróbios adaptarem-se em vez de serem mortos.

30 Por causa da resistência emergente a antibióticos múltiplos, os médicos são confrontados com infecções para as quais não há nenhuma terapia eficaz. A morbidez, mortalidade e custos financeiros de tais infecções impõem um fardo crescente para sistemas de assistência de saúde mundi-

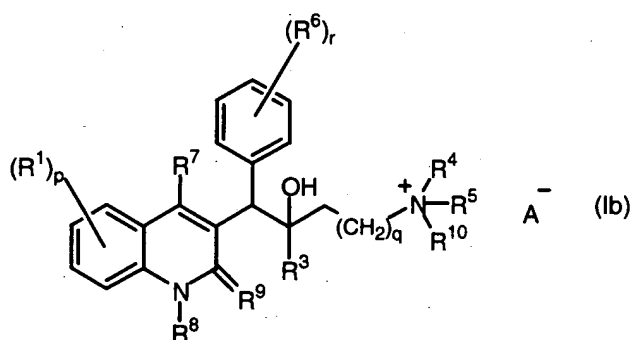
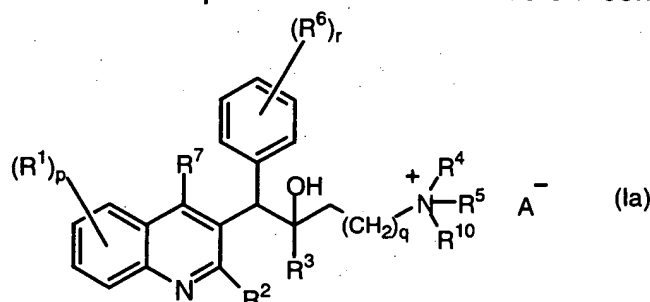
almente.

Portanto, há uma necessidade alta por novos compostos para tratar infecções bacterianas, especialmente para o tratamento de infecções causadas por cepas resistentes.

- 5 WO 2004/011436 descreve derivados de quinolina substituídos que têm atividade contra Micobactérias, em particular contra *Mycobacterium tuberculosis*. Um composto particular destes derivados de quinolina substituídos é descrito em Science (2005), 307, 223-227.

- 10 Verificou-se que derivados de quinolina descritos em WO 2004/011436 também mostram atividade contra outras bactérias diferentes de Mycobacteria.

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



- 15 um N-óxido deste, uma forma tautomérica deste ou uma forma estereoquimicamente isomérica deste onde

A^- é um contra-íon farmacologicamente aceitável ;

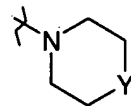
R^1 é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila,

alquilóxi, alquiltio, alquioxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila ;

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

R² é hidrogênio, hidróxi, mercapto, alquilóxi, alquioxialquilóxi,

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



onde Y

5 é CH₂, O, S, NH ou N-alquila ;

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

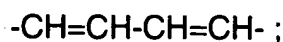
q é um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4 ;

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

10 R⁴ e R⁵ juntos e incluindo o N ao qual eles são ligados podem formar um radical selecionado a partir do grupo pirrolidinila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piridinila, piperazinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, morfolinila e tiomorfolinila, cada dos referidos
15 anéis pode opcionalmente ser substituído por alquila, halo, haloalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono- ou dialquilamino, alquiltio, alquioxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou pirimidinila;

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

20 dois radicais R⁶ vicinais podem ser tomados juntos para formar um radical bivalente de fórmula



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

R⁷ é hidrogênio, alquila, Ar ou Het ;

25 R⁸ é hidrogênio ou alquila ;

R⁹ é oxo; ou

R⁸ e R⁹ juntos formam o radical $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$;

R¹⁰ é alquila, alquilcarbonila, Ar, Ar-alquila, Ar-carbonila, Het¹-alquila ou Het¹-carbonila;

30 alquila é um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto

saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono ligados a um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; onde cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído por hidróxi, alquilóxi ou oxo ;

Ar é um homociclo selecionado a partir do grupo fenila, naftila, acenaftila, tetraidronaftila, cada homociclo opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado a partir do grupo hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquiloxicarbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono- ou dialquilaminocarbonila;

Het é um heterociclo monocíclico selecionado a partir do grupo *N*-fenoxipiperidinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado a partir do grupo quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-diidrobenzo[1,4]dioxinila e benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode opcionalmente ser substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado a partir do grupo halo, hidróxi, alquila, alquilóxi, e Ar-carbonila;

Het¹ é um heterociclo monocíclico selecionado de furanila ou tienila; ou um heterociclo bicíclico selecionado de benzofuranila ou benzotienila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode opcionalmente ser substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado a partir do grupo halo, alquila e Ar;

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

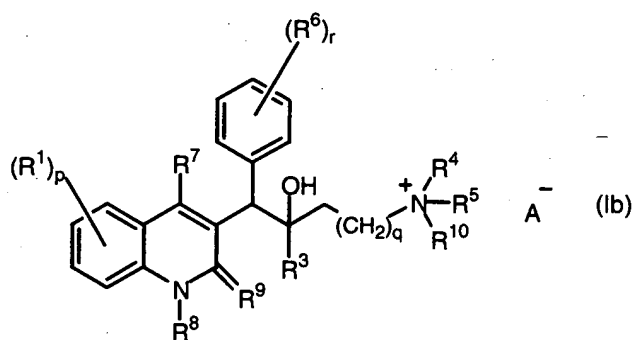
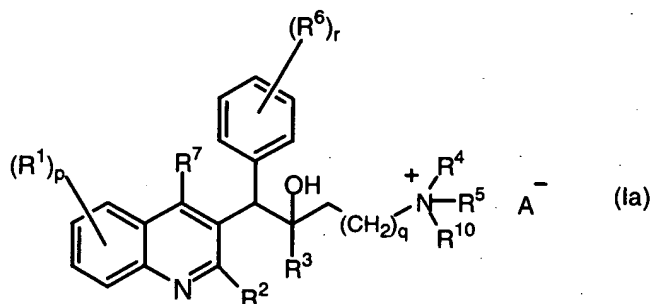
haloalquila é um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono ou um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono ligados a um

radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; onde um ou mais átomos de carbono são substituídos por um ou mais átomos de halo;

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

A presente invenção também envolve um método de tratar uma infecção bacteriana em um mamífero, em particular, um mamífero homeotérmico, mais em particular um ser humano, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto da invenção ao mamífero.

A presente invenção também envolve um composto de fórmula (Ia) ou (Ib)



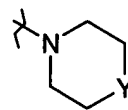
um N-óxido deste, uma forma tautomérica deste ou uma forma estereoquimicamente isomérica deste onde

A⁻ é um contra-íon farmacologicamente aceitável ;

R¹ é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila ;

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

R² é hidrogênio, hidróxi, mercapto, alquilóxi, alquiloalquilóxi,



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

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

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

5 R^4 e R^5 cada um independentemente são hidrogênio, alquila ou benzila;

R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles são ligados podem formar um radical selecionado a partir do grupo pirrolidinila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, 10 imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piridinila, piperazinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, morfolinila e tiomorfolinila, cada dos referidos anéis pode opcionalmente ser substituído por alquila, halo, haloalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono- ou dialquilamino, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou pirimidinila;

15 R^6 é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila; ou dois radicais R^6 vicinais podem ser tomados juntos para formar um radical bivalente de fórmula $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

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

20 R^7 é hidrogênio, alquila, Ar ou Het ;

R^8 é hidrogênio ou alquila ;

R^9 é oxo; ou

R^8 e R^9 juntos formam o radical $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$;

25 R^{10} é alquila, alquilcarbonila, Ar, Ar-alquila, Ar-carbonila, Het¹-alquila ou Het¹-carbonila;

alquila é um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono ligados a um radical de 30 hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; onde cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído por

hidróxi, alquilóxi ou oxo ;

Ar é um homociclo selecionado a partir do grupo fenila, naftila, acenaftila, tetraidronaftila, cada homociclo opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado a partir do grupo hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquiloxicarbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono- ou dialquilaminocarbonila;

Het é um heterociclo monocíclico selecionado a partir do grupo *N*-fenoxipiperidinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado a partir do grupo quíno- linila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-diidrobenzo[1,4]dioxinila e benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode opcionalmente ser substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado a partir do grupo halo, hidróxi, alquila, alquilóxi, e Ar-carbonila;

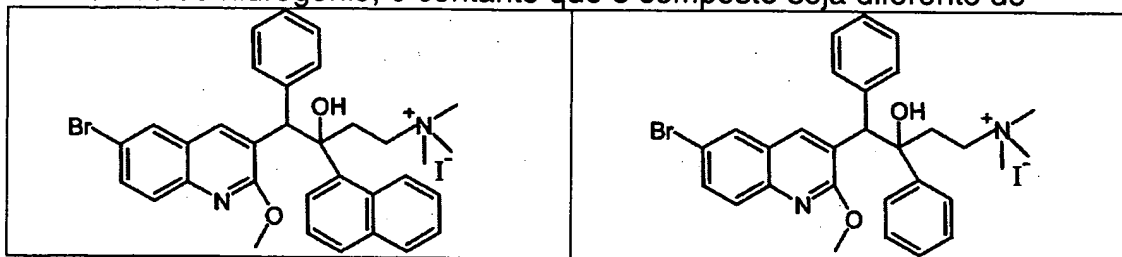
Het¹ é um heterociclo monocíclico selecionado de furanila ou tienila; ou um heterociclo bicíclico selecionado de benzofuranila ou benzotienila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode opcionalmente ser substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado a partir do grupo halo, alquila e Ar;

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

haloalquila é um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono ou um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono ligado a um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; onde um ou mais átomos de carbono são substituídos por um ou mais átomos de halo;

contanto que quando R¹⁰ for alquila ou benzila, em seguida R⁴ e R⁵ sejam

diferentes de hidrogênio; e contanto que o composto seja diferente de



um N-óxido deste, uma forma tautomérica deste ou um forma estereoquimicamente isomérica deste.

- Os compostos de acordo com as Fórmulas (Ia) e (Ib) estão inter-
- 5 relacionados, pelo fato de que, por exemplo, um composto de acordo com a Fórmula (Ib), com R^9 igual a oxo é o equivalente tautomérico de um composto de acordo com a Fórmula (Ia) com R^2 igual a hidróxi (tautomerismo de ceto-enol).

- Na estrutura deste pedido, alquila é uma radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado que tem a partir de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cíclico que tem a partir de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cíclico que tem a partir de 3 a 6 átomos de carbono ligados a um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado que tem a partir de 1 a 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituí-
- 10 do por hidróxi, alquilóxi ou oxo.

- Preferivelmente, alquila é metila, etila ou cicloexilmetila, mais preferivelmente metila ou etila. Uma modalidade interessante de alquila em todas as definições empregadas anteriormente ou em seguida é C_{1-6} alquila
- 20 que representa um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado que tem a partir de 1 a 6 átomos de carbono tais como por exemplo, metila, etila, propila, 2-metil-etila, pentila, hexila e similares. Um subgrupo preferido de C_{1-6} alquila é C_{1-4} alquila que representa um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado que tem a partir de 1 a 4 átomos de carbono
- 25 tais como por exemplo metila, etila, propila, 2-metil-etila e similares.

Na estrutura deste pedido, Ar é um homociclo selecionado a partir do grupo fenila, naftila, acenaftila, tetraidronaftila, cada qual opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independente-

mente selecionado a partir do grupo hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquilo-
 xicarbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono ou dialquilaminocarbonila. Preferivelmente, Ar é naftila ou fenila, cada qual opcionalmente substituída
 5 por 1 ou 2 substituintes de halo.

Na estrutura deste pedido, Het é um heterociclo monocíclico selecionado a partir do grupo *N*-fenoxipiperidinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado a partir do grupo quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinila e benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode ser opcionalmente substituído por 1, 2 ou
 10 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado a partir do grupo halo, hidróxi, alquila, alquilóxi e Ar-carbonila. Preferivelmente, Het é tienila.

Na estrutura deste pedido, halo é um substituinte selecionado a partir do grupo flúor, cloro, bromo e iodo e haloalquila é um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado que tem a partir de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical de hidrocarboneto saturado cíclico que têm de 3 a 6 átomos de carbono ou um radical de hidrocarboneto saturado cíclico que têm de 3 a 6 átomos de carbono ligados a um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado que tem a partir de 1 a 6 átomos de carbono; em que um ou mais átomos de carbono são substituídos por um ou mais átomos
 20 de halo. Preferivelmente, halo é bromo, flúor ou cloro e preferivelmente, haloalquila é polialoC₁₋₆alquila que é definida como C₁₋₆ alquila mono- ou polialossustituída, por exemplo, metila com um ou mais átomos de flúor, por exemplo, difluorometila ou trifluorometila, 1,1-difluoro-etila e similares. No caso de mais de um átomo de halo ser ligado a um grupo alquila dentro da definição de haloalquila ou polialoC₁₋₆ alquila, eles podem ser os mesmo ou
 25 30 diferentes.

Na definição de Het, é pretendido incluir todas as possíveis for-

mas isômeros dos heterociclos, por exemplo, pirrolila compreende 1*H*-pirrolila e 2*H*-pirrolila.

Ar, Het ou Het¹ listado nas definições dos substituintes dos compostos de fórmula (I) (veja, por exemplo, R³) como anteriormente mencionado ou, em seguida, pode ser ligado ao restante da molécula de fórmula (Ia) ou (Ib) através de qualquer carbono no anel ou heteroátomo quando apropriado, se não de outra maneira especificado. Desse modo, por exemplo, quando Het for imidazolila, pode ser 1-imidazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila e similares.

10 Linhas desenhadas a partir de substituintes em sistemas de anel indicam que a ligação pode ser ligada a quaisquer dos átomos de anel adequados.

Quando dois radicais R⁶ vicinais são tomados juntos para formar um radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-, isto significa que os dois
15 radicais R⁶ vicinais formam-se juntos com o anel de fenila ao qual eles são ligados uma naftila.

Contra-íons farmacologicamente aceitáveis (A⁻) incluem cloro, bromo, iodo, trifluoroacetato, acetato, triflato, sulfato, sulfonato. O contra-íon de escolha pode ser introduzido empregando-se resinas de permuta de íon.

20 As formas de N-óxido dos compostos presentes são pretendidas compreender os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que um ou vários átomos de nitrogênio terciários são oxidados ao assim chamado N-óxido.

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

tuído por halo, por exemplo, ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, ácidos peroxoalcanóico, por exemplo, ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por exemplo, hidroperóxido de *t*-butila. Solventes adequados são, por exemplo, água, álcoois inferiores, por exemplo, etanol e similares, hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno, cetonas, por exemplo, 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano, e misturas de tais solventes.

Será apreciado que alguns compostos de fórmula (I) e seus *N*-óxidos ou formas tautoméricas podem conter um ou mais centros de quiralidade e existem como formas estereoquimicamente isoméricas.

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

O termo "formas estereoquimicamente isoméricas" como anteriormente empregado ou em seguida define todas as formas estereoisoméricas possíveis em que os compostos de fórmula (Ia) e (Ib), e seus *N*-óxidos, sais de adição ou derivados fisiologicamente funcionais podem possuir. A menos que de outra maneira mencionado ou indicado, a designação química de compostos denota a mistura de todas as formas isoméricas estereoquimicamente possíveis, as referidas misturas contendo todos os diastereômeros e enantiômeros da estrutura molecular básica. Em particular, centros estereogênicos podem ter a configuração R ou S; substituintes em radicais saturados cíclicos (parcialmente) bivalentes podem ter a configuração *cis* ou *trans*. Compostos que abrangem ligações duplas podem ter uma estereoquímica de E (*entgegen*) ou Z (*zusammen*) na referida ligação dupla. Os termos *cis*, *trans*, R, S, E e Z são bem conhecidos por uma pessoa versada na técnica.

Formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos de fórmula (Ia) e (Ib) são pretendidas obviamente ser abrangidas dentro do escopo desta invenção.

As seguintes convenções de nomenclatura CAS, quando dois centros estereogênicos de configuração absoluta conhecida estão presentes

em uma molécula, um descritor R ou S é nomeado (com base na regra de seqüência Cahn-Ingold-Prelog) para o centro quiral de número mais baixo, o centro de referência. A configuração do segundo centro estereogênico é indicado empregando-se descritores relativos $[R^*, R^*]$ ou $[R^*, S^*]$, onde R^* é sempre especificado como o centro de referência e $[R^*, R^*]$ indica centros com a mesma quiralidade e $[R^*, S^*]$ indica centros de quiralidade distintos. Por exemplo, se o centro quiral de número mais baixo na molécula tem uma configuração S e o segundo centro é R, o estereo descritor seria especificado como $S-[R^*, S^*]$. Se "α" e "β" são empregados: a posição do substituinte de prioridade mais alta no átomo de carbono assimétrico no sistema de anel que tem o número de anel mais baixo, está arbitrariamente sempre na posição "α" do plano médio determinado pelo sistema de anel. A posição do substituinte de prioridade mais alta no outro átomo de carbono assimétrico no sistema de anel relativo à posição do substituinte de prioridade mais alta no átomo de referência é denominada "α", se estiver no mesmo lado do plano médio determinado pelo sistema de anel, ou "β", se estiver no outro lado do plano médio determinado pelo sistema de anel.

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

Os compostos de qualquer fórmula (Ia) e (Ib) podem ser sintetizados na forma de misturas racêmicas de enantiômeros que podem ser separados um do outro seguindo procedimentos de resolução conhecidos na técnica. Os compostos racêmicos de qualquer fórmula (Ia) e (Ib) podem ser convertidos nas formas de sal diastereomérico correspondentes por reação com um ácido quiral adequado. As referidas formas de sal diastereoméricas são subseqüentemente separadas, por exemplo, por cristalização seletiva ou

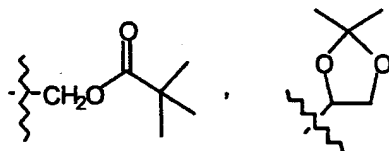
fracionária e os enantiômeros são liberados disto por álcali. Uma maneira alternativa de separar as formas enantioméricas dos compostos de qualquer fórmula (Ia) e (Ib) envolve cromatografia líquida empregando-se uma fase estacionária quiral. As referidas formas estereoquimicamente isoméricas puras podem da mesma forma ser derivadas de formas estereoquimicamente isoméricas puras correspondentes dos materiais de partida apropriados, contanto que a reação ocorra estereoespecificamente. Preferivelmente, se um estereoisômero específico é desejado, o referido composto será sintetizado por métodos estereoespecíficos de preparação. Estes métodos empregam vantajosamente materiais de partida enantiomericamente puros.

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

A invenção também compreende compostos derivados (normalmente chamados "pró-fármacos") dos compostos farmacologicamente ativos de acordo com a invenção, os quais são degradados *in vivo* para produzir os compostos de acordo com a invenção. Pró-fármacos são normalmente (mas nem sempre) de potência mais baixa no receptor alvo do que os compostos aos quais eles são degradados. Pró-fármacos são particularmente úteis quando o composto desejado tiver propriedades química ou físicas que tornam sua administração difícil ou ineficiente. Por exemplo, o composto desejado pode ser apenas pobremente solúvel, pode ser pobremente transportado pelo epitélio mucoso, ou pode ter uma meia-vida de plasma indesejavelmente curta. Outra discussão sobre pró-fármacos pode ser encontrada em Stella, V. J. e outros, "Prodrugs", *Drug Delivery Systems*, 1985, págs. 112-176, e *Drugs*, 1985, 29, págs. 455-473.

Formas de pró-fármacos dos compostos farmacologicamente ativos de acordo com a invenção geralmente serão compostos de acordo com qualquer Fórmula (Ia) e (Ib), os sais de adição de base ou ácido farmacêuticamente aceitáveis, as formas estereoquimicamente isoméricas destes, as formas tautoméricas destes e as formas de N-óxido destes tendo um gru-

po ácido que é esterificado ou amidado. Incluídos em tais grupos ácidos esterificados são grupos da fórmula $-\text{COOR}^x$, onde R^x é uma C_{1-6} alquila, fenila, benzila ou um dos seguintes grupos:

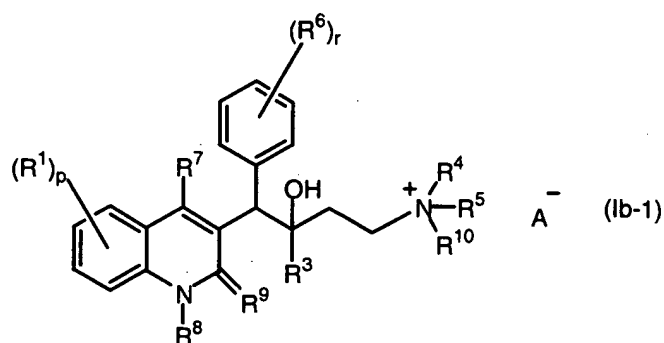
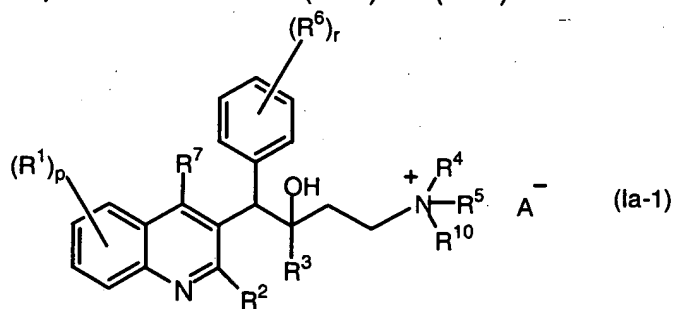


- Grupos amidados incluem grupos da fórmula $-\text{CONR}^y\text{R}^z$, em que
- 5 R^y é H, C_{1-6} alquila, fenila ou benzila e R^z é $-\text{OH}$, H, C_{1-6} alquila, fenila ou benzila.

- Compostos de acordo com a invenção tendo um grupo amino podem ser derivados com uma cetona ou um aldeído tal como formaldeído para formar uma base de Mannich. Esta base hidrolisará com cinéticas de
- 10 primeira ordem em solução aquosa.

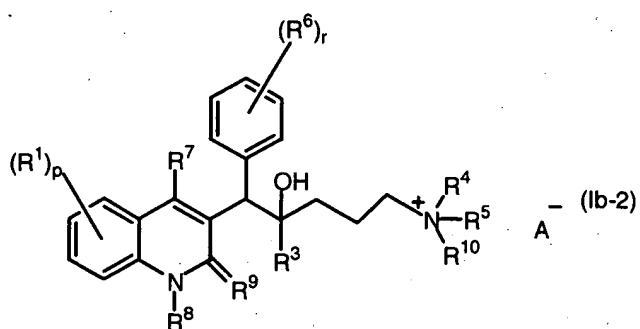
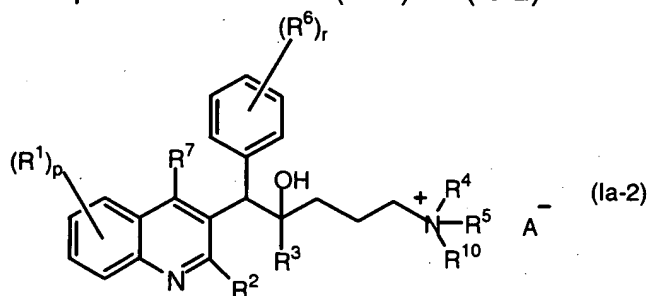
- Sempre que empregado aqui, o termo "compostos de fórmula (Ia) ou (Ib)" é pretendido da mesma forma incluir suas formas de *N*-óxido, suas formas tautoméricas ou suas formas estereoquimicamente isoméricas. De interesse especial são aqueles compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) que são
- 15 estereoquimicamente puros.

Uma primeira modalidade interessante da presente invenção se refere a um composto de Fórmula (Ia-1) ou (Ib-1)



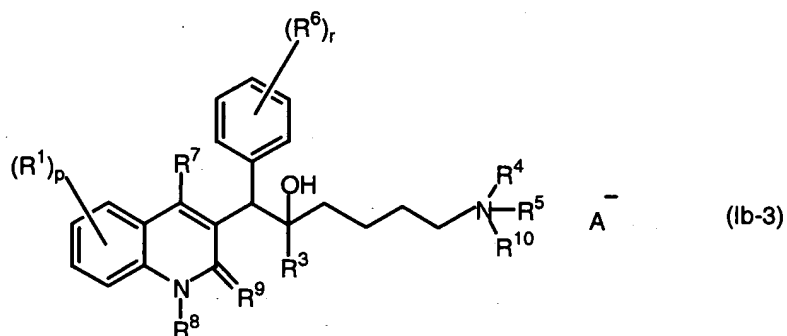
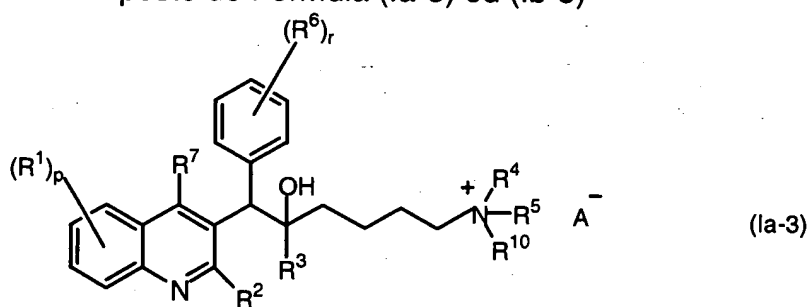
um *N*-óxido deste, uma forma tautomérica deste ou uma forma estereoquimicamente isomérica deste.

Uma segunda modalidade interessante da presente invenção refere-se a um composto de Fórmula (Ia-2) ou (Ib-2)



- 5 um *N*-óxido deste, uma forma tautomérica deste ou uma forma estereoquimicamente isomérica deste.

Uma terceira modalidade interessante da presente invenção refere-se a um composto de Fórmula (Ia-3) ou (Ib-3)

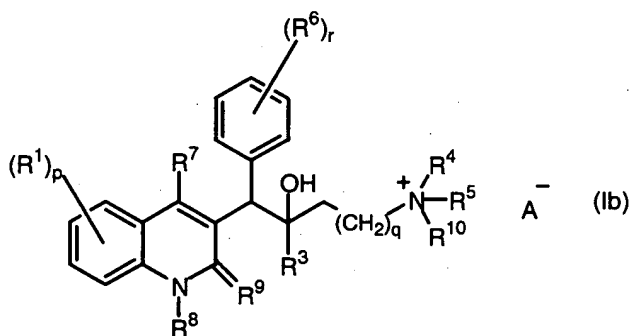
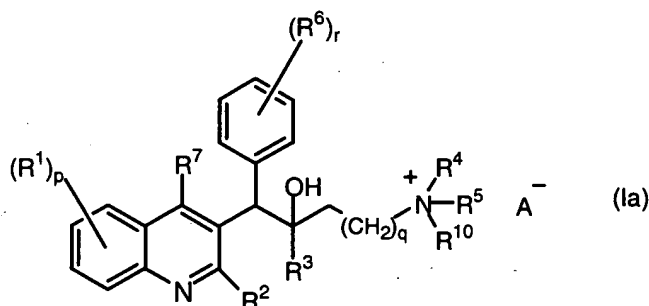


um *N*-óxido deste, uma forma tautomérica deste ou uma forma estereoqui-

micamente isomérica deste.

Uma quarta modalidade interessante refere-se a um composto de Fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo deste como mencionado anteriormente como modalidade interessante em que o composto tem a fórmula

5 seguinte



um N-óxido deste, uma forma tautomérica deste ou uma forma estereoquimicamente isomérica deste onde

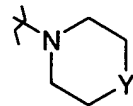
A⁻ é um contra-íon farmacologicamente aceitável ;

10 R¹ é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila ;

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

R² é hidrogênio, hidróxi, mercapto, alquilóxi, alquiloalquilóxi,

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



é CH₂, O, S, NH ou N-alquila ;

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

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

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

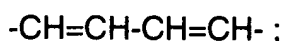
R⁴ e R⁵ juntos e incluindo o N ao qual eles são ligados podem

formar um radical selecionado a partir do grupo pirrolidinila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piridinila, piperazinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, morfolinila e tiomorfolinila, cada dos referidos

5 anéis pode opcionalmente ser substituído por alquila, halo, haloalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono- ou dialquilamino, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou pirimidinila;

R^6 é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila; ou

10 dois radicais R^6 vicinais podem ser tomados juntos para formar um radical bivalente de fórmula



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

R^7 é hidrogênio, alquila, Ar ou Het;

15 R^8 é hidrogênio ou alquila;

R^9 é oxo;

R^{10} é alquila, alquilcarbonila, Ar, Ar-alquila, Ar-carbonila, Het¹-alquila ou Het¹-carbonila;

alquila é um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo

20 de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono ligados a um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; onde cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído por

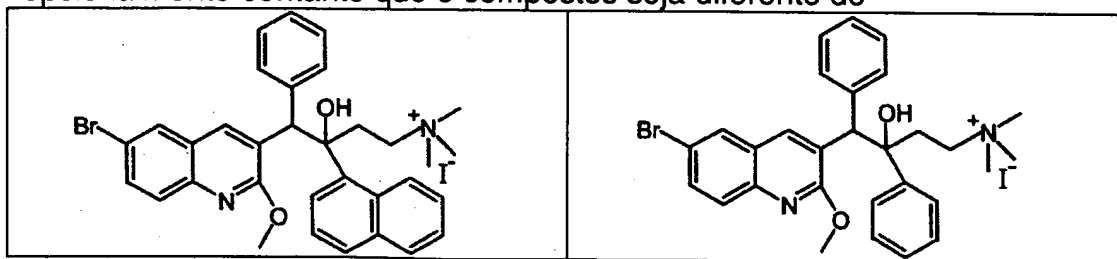
25 hidróxi, alquilóxi ou oxo;

Ar é um homociclo selecionado a partir do grupo fenila, naftila, acenaftila, tetraidronaftila, cada homociclo opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado a partir do grupo hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquiloalquila, aminocarbo-

30 nila, morfolinila e mono- ou dialquilaminocarbonila;

Het é um heterociclo monocíclico selecionado a partir do grupo

- N*-fenoxipiperidinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado a partir do grupo quinoxalinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinila e benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode opcionalmente ser substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado a partir do grupo halo, hidróxi, alquila, alquilóxi, e Ar-carbonila;
- 10 Het¹ é um heterociclo monocíclico selecionado de furanila ou tienila; ou um heterociclo bicíclico selecionado de benzofuranila ou benzotienila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode opcionalmente ser substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado a partir do grupo halo, alquila e Ar;
- 15 halo é um substituinte selecionado a partir do grupo fluoro, cloro, bromo e iodo; e
- haloalquila é um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono ou um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono ligados a um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; onde um ou mais átomos de carbono são substituídos por um ou mais átomos de halo;
- 20 opcionalmente contanto que contanto que quando R¹⁰ for alquila ou benzila, em seguida R⁴ e R⁵ seja diferente de hidrogênio; e
- 25 opcionalmente contanto que o compostos seja diferente de



um N-óxido deste, uma forma tautomérica deste ou um forma estereoquimicamente isomérica deste.

Uma quinta modalidade interessante se refere a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo deste como anteriormente mencionado como modalidade interessante em que

A^- é iodo;

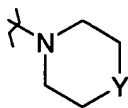
5

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

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

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

um radical de fórmula



onde Y é O;

R^3 é alquila, Ar, Ar-alquila, Het;

10

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

R^4 e R^5 cada independentemente são hidrogenio, alquila ou benzila;

R^6 é hidrogênio, halo ou alquila; ou

dois radicais R^6 vicinais podem ser tomados juntos para formar um radical bivalente de fórmula $-CH=CH-CH=CH-$;

15

r é um número inteiro igual a 1 ;

R^7 é hidrogênio ;

R^8 é hidrogênio ou alquila ;

R^9 é oxo; ou

20

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

R^{10} é alquila, em particular C_{1-4} alquila;

alquila é um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono ligado em um radical de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; onde cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído por hidróxi;

25

Ar é um homociclo selecionado a partir do grupo fenila, naftila, acenaftila e tetraidronaftila, cada homociclo opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado a

30

partir do grupo halo, haloalquila, ciano, alquilóxi e morfolinila;

Het é um heterociclo monocíclico selecionado a partir do grupo *N*-fenoxipiperidinila, piperidinila, furanila, tienila, piridinila e pirimidinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado a partir do grupo benzotienila,
 5 2,3-diidrobenzo[1,4]dioxinila e benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode opcionalmente ser substituído por 1, 2 ou 3 substituintes de alquila ou ar-carbonila; e

halo é um substituinte selecionado a partir do grupo fluoro, cloro e bromo.

10 Uma sexta modalidade interessante se refere a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo deste como anteriormente mencionado como modalidade interessante em que R^1 é hidrogênio, halo, Ar, alquila ou alquilóxi; preferivelmente, R^1 é halo; mais preferivelmente, R^1 é bromo.

Uma sétima modalidade interessante se refere a um composto
 15 de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo deste como anteriormente mencionado como modalidade interessante em que p é igual a 1; preferivelmente em que p é igual a 1 e R^1 é diferente de hidrogênio. Preferivelmente, o substituinte de R^1 é colocado na posição 5, 6 ou 7 do anel quinolina, mais preferivelmente na posição 6.

20 Uma oitava modalidade interessante se refere a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo deste como anteriormente mencionado como modalidade interessante em que R^2 é hidrogênio, alquilóxi ou alquiltio; preferivelmente, R^2 é alquilóxi, em particular C_{1-4} alquilóxi, mais em particular metilóxi; ou alquiltio, em particular C_{1-4} alquiltio, mais em parti-
 25 cular metiltio; mais preferivelmente, R^2 é alquilóxi, em particular C_{1-4} alquilóxi, mais em particular metilóxi.

Uma nona modalidade interessante se refere a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo deste como anteriormente mencionado como modalidade interessante em que R^3 é Het, Ar ou Ar-alquila, cada
 30 opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes, esse substituinte preferivelmente sendo um halo ou haloalquila, ainda mais preferivelmente sendo um halo; preferivelmente, R^3 é Ar ou Ar-alquila, cada opcionalmente substitu-

ido por 1 ou 2 substituintes, esse substituinte preferivelmente sendo um halo ou haloalquila, ainda mais preferivelmente sendo um halo; mais preferivelmente, R^3 é naftila, fenila, naftil C_{1-4} alquila ou fenil C_{1-4} alquila, cada qual opcionalmente substituído por halo, preferivelmente 3-flúor; mais preferivelmente, R^3 é naftila, fenila ou fenil C_{1-4} alquila; preferido, R^3 é naftila, fenila ou feniletila.

Uma décima modalidade interessante se refere a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo deste como anteriormente mencionado como modalidade interessante em que q é igual a 1, 2 ou 3; preferivelmente, q é igual a 3.

Uma décima primeira modalidade interessante se refere a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo deste como anteriormente mencionado, como modalidade interessante em que R^4 e R^5 cada qual é independentemente hidrogênio ou alquila, em particular hidrogênio ou C_{1-4} alquila; preferivelmente C_{1-4} alquila; preferivelmente metila ou etila.

Uma décima segunda modalidade interessante se refere a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo deste como anteriormente mencionado como modalidade interessante em que R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles são ligados podem formar um radical selecionado a partir do grupo pirrolidinila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piridinila, piperazinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, morfolinila e tiomorfolinila, cada um dos referidos anéis pode ser opcionalmente substituído por alquila, halo, haloalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono ou dialquilamino, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou pirimidinila; preferivelmente R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles são ligados podem formar um radical selecionado a partir do grupo piperidinila, morfolinila ou piperazinila, cada um dos referidos anéis pode ser opcionalmente substituído por alquila ou Ar-alquila; ou R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles são ligados podem formar um radical selecionado a partir de imidazolila ou piperidinila.

Uma décima terceira modalidade interessante se refere a um

composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo deste como anteriormente mencionado como modalidade interessante em que R^6 é hidrogênio, alquila ou halo; preferivelmente, R^6 é hidrogênio ou halo; mais preferivelmente, R^6 é hidrogênio.

- 5 Uma décima quarta modalidade interessante se refere a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo deste como anteriormente mencionado como modalidade interessante em que r é 1 ou 2; preferivelmente r é 1.

- 10 Uma décima quinta modalidade interessante se refere a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo deste como anteriormente mencionado como modalidade interessante em que R^7 é hidrogênio ou metila; preferivelmente R^7 é hidrogênio.

- 15 Uma décima sexta modalidade interessante se refere a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo deste como anteriormente mencionado como modalidade interessante em que, para compostos de acordo com a Fórmula (Ib) apenas, R^8 é alquila, preferivelmente metila, e R^9 é oxigênio.

- 20 Uma décima sétima modalidade interessante se refere a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo deste como anteriormente mencionado como modalidade interessante em que R^{10} é alquila; preferivelmente C_{1-6} alquila; mais preferivelmente C_{1-4} alquila.

- 25 Uma décima oitava modalidade interessante se refere a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo deste como anteriormente mencionado como modalidade interessante em que A^- é cloro, bromo, iodo, trifluoroacetato, acetato, triflato, sulfato, sulfonato; preferivelmente cloro, bromo ou iodo, mais preferivelmente iodo.

- 30 Uma décima nona modalidade interessante se refere a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo deste como anteriormente mencionado como modalidade interessante em que o composto é um composto de acordo com a fórmula (Ia).

Uma vigésima modalidade interessante se refere a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo deste como anteriormente

mencionado como modalidade interessante em que uma ou mais, preferivelmente todas, as seguintes definições aplicam-se:

- R^1 é halo, em particular bromo;
- $P = 1$;
- 5 R^2 é alquilóxi, em particular C_{1-4} alquilóxi, mais em particular metóxi; ou alquiltio, em particular C_{1-4} alquiltio, mais em particular metiltio;
- R^3 é naftila; fenila; feniletila ou Het, em particular tienila;
- $q = 1, 2$ ou 3 ;
- R^4 e R^5 , cada qual é independentemente alquila, em particular
- 10 C_{1-4} alquila; ou R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles são ligados podem formar um radical selecionado a partir de imidazolila ou piperidinila;
- R^6 é hidrogênio ou halo;
- r é igual a 1 ;
- R^7 é hidrogênio;
- 15 R^{10} é alquila, em particular C_{1-6} alquila, mais em particular C_{1-4} alquila.

Uma vigésima primeira modalidade interessante é o uso de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo deste como anteriormente mencionado como modalidade interessante para a fabricação de um

20 medicamento para o tratamento de uma infecção com uma bactéria gram-positiva e/ou gram-negativa.

Uma vigésima segunda modalidade interessante é o uso de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo deste como anteriormente mencionado como modalidade interessante para a fabricação de um

25 medicamento para o tratamento de uma infecção com uma bactéria gram-positiva.

Uma vigésima terceira modalidade interessante é o uso dos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo deste como anteriormente mencionado como modalidade interessante para a fabricação de

30 um medicamento para o tratamento de uma infecção com uma bactéria gram-negativa.

Uma vigésima quarta modalidade interessante é o uso de um

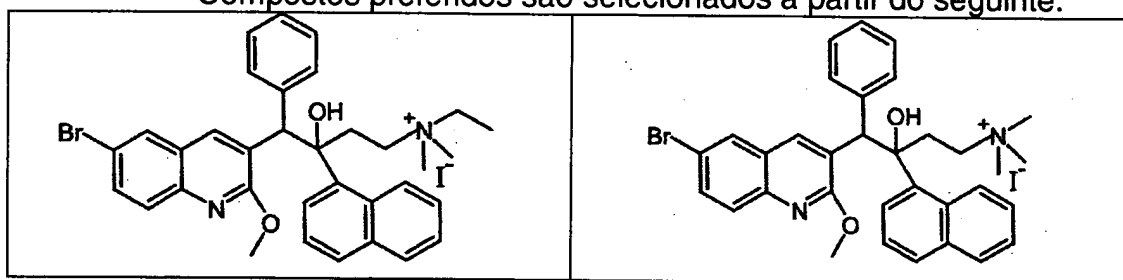
composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo deste como anteriormente mencionado como modalidade interessante para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana em que o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) tem uma $IC_{90} < 15 \mu\text{l/ml}$ contra pelo menos uma

5 bactéria, em particular uma bactéria gram-positiva, preferivelmente uma $IC_{90} < 10 \mu\text{l/ml}$, mais preferivelmente uma $IC_{90} < 5 \mu\text{l/ml}$; o valor de IC_{90} sendo determinado como descrito em seguida.

Preferivelmente, nos compostos de fórmula (Ia) e (Ib) ou qualquer subgrupo deste como anteriormente mencionado como modalidade

10 interessante, o termo "alquila" representa C_{1-6} alquila, mais preferivelmente C_{1-4} alquila.

Compostos preferidos são selecionados a partir do seguinte:



um *N*-óxido deste ou um forma estereoquimicamente isomérica deste.

Compostos especialmente preferidos são selecionados a partir

15 dos composto 121, 102, 103, 10, A, E, K e R (veja as Tabelas abaixo), um *N*-óxido destes, uma forma tautomérica destes ou um forma estereoquimicamente isomérica destes.

A presente invenção também se refere a compostos A a C e E a U, um *N*-óxido destes ou um forma estereoquimicamente isomérica destes,

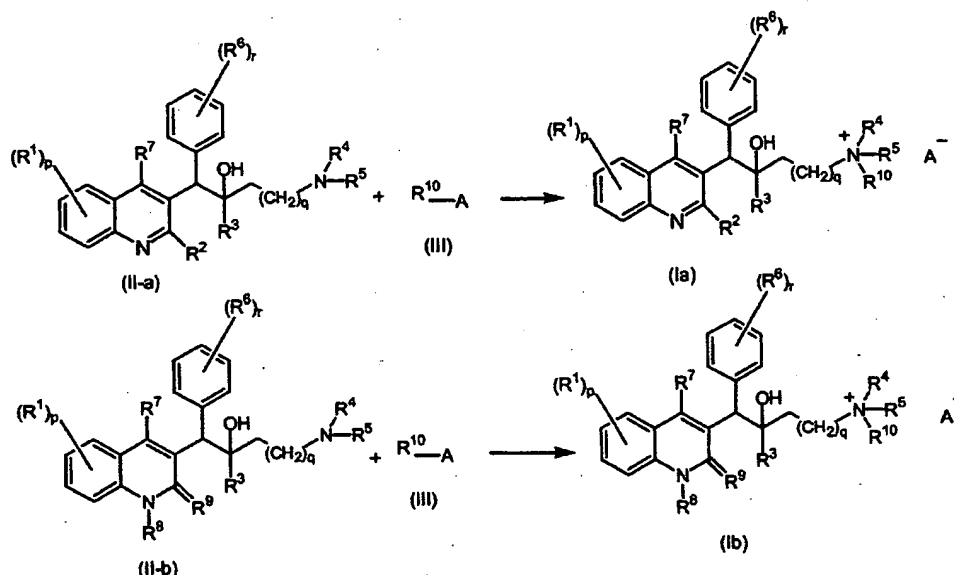
20 em particular a compostos A, E, K e R ou um forma estereoquimicamente isomérica destes.

Os compostos de fórmula (I) pode estar preparado de acordo com os métodos descritos em WO 2004/011436, que são incorporados aqui por referência. Em geral, os compostos de acordo com a invenção podem

25 ser preparados por uma sucessão de etapas, cada uma das quais são conhecidas pela pessoa versada.

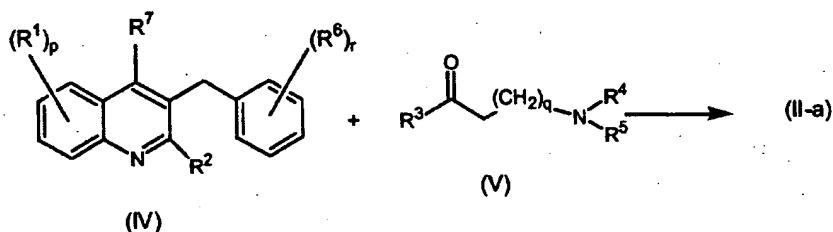
Em particular, compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) pode ser prepa-

rado reagindo-se um intermediário de fórmula (II-a) respectivamente (II-b) com um intermediário de fórmula (III) na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo acetona.



- Compostos intermediários de acordo com fórmula (II-a) podem ser preparados reagindo-se um composto intermediário de fórmula (IV) com um composto intermediário de fórmula (V) de acordo com o seguinte esquema de reação (1):

Esquema 1



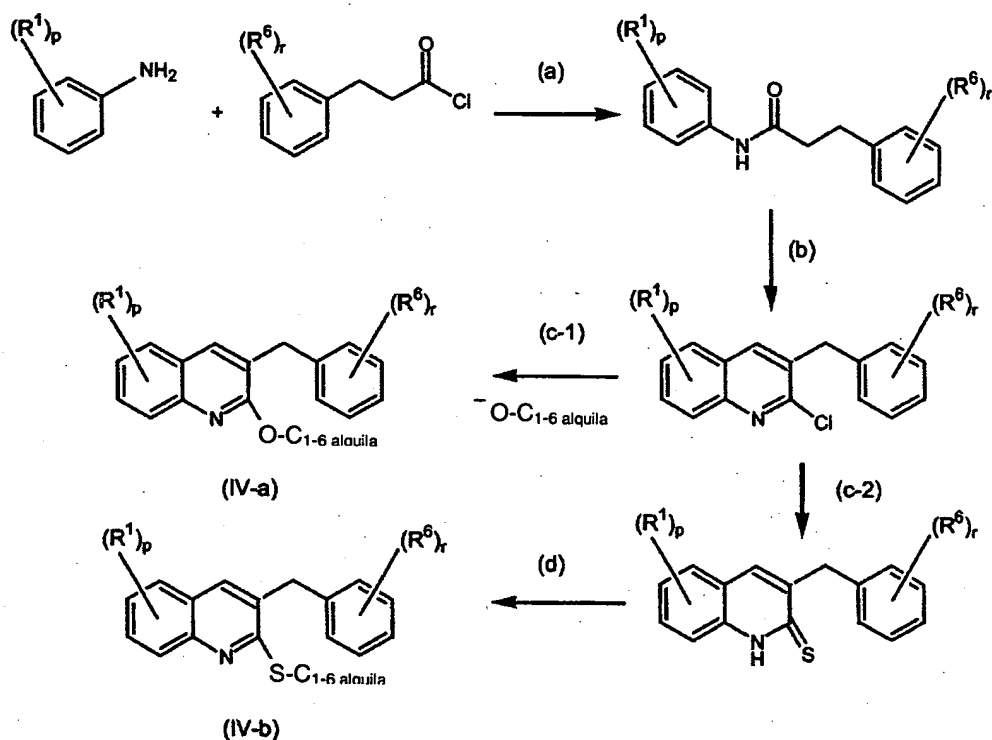
- Empregar nBuLi em uma mistura de diisopropil amina e tetrahydrofurano, em que todas as variáveis são definidas como na fórmula (Ia). A agitação pode realçar a taxa da reação. A reação pode ser realizada convenientemente a uma temperatura que varia entre -20 e -70°C.

O mesmo procedimento de reação pode ser empregado para sintetizar intermediários de fórmula (II-b).

- Os materiais de partida e os compostos intermediários de fórmula (IV) e (V) são compostos que estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com procedimentos de reação convencionais ge-

ralmente conhecidos na técnica. Por exemplo, compostos intermediários de fórmula (IV-a) ou (IV-b) podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reação (2):

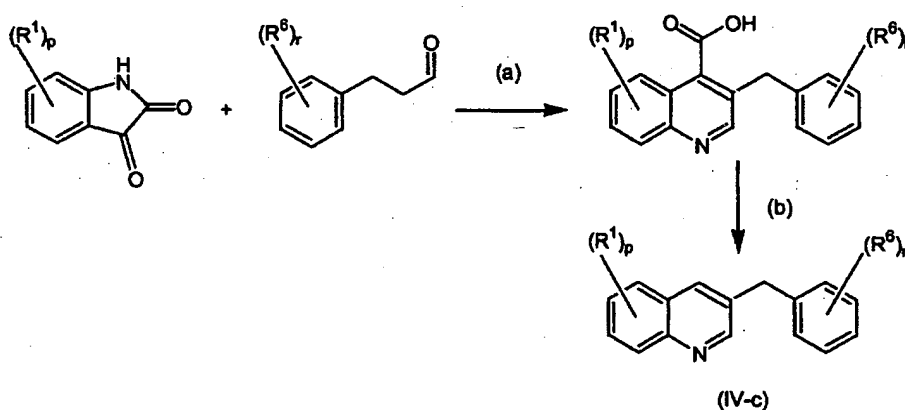
Esquema 2



- 5 em que todas as variáveis são definidas como na fórmula (Ia). O esquema de reação (2) compreende etapa (a) em que uma anilina apropriadamente substituída é reagida com um acilcloreto apropriado tal como cloreto de 3-fenilpropionila, cloreto de 3-fluorobenzenopropionila ou cloreto de *p*-clorobenzenopropionila, na presença de uma base adequada, tal como trietilamina e um solvente inerte a reação adequado, tal como cloreto de metileno ou dicloreto de etileno. A reação pode ser realizada convenientemente a uma temperatura que varia entre temperatura ambiente e temperatura de refluxo. Em uma próxima etapa (b), o aduzido obtido na etapa (a) é reagido com cloreto de fosforila ($POCl_3$) na presença de *N,N*-dimetilformamida (formilação de Vilsmeier-Haack seguido por ciclização). A reação pode ser realizada convenientemente a uma temperatura que varia entre temperatura ambiente e temperatura de refluxo. Em uma próxima etapa (c-1), um grupo R^2 específico, em que R^2 é, por exemplo, um radical de C₁₋₆ alquilóxi é apresen-
- 10
- 15

- tado reagindo-se o composto intermediário obtido na etapa (b) com uma O-C₁₋₆ alquila na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo HO-C₁₋₆alquila. O composto intermediário obtido na etapa (b) pode da mesma forma ser convertido em um composto intermediário em que R² é, por exemplo, um radical de C₁₋₆alquiltio por reação com S=C(NH₂)₂ na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo um álcool, por exemplo, etanol (etapa (c-2)) seguido por reação com C₁₋₆ alquil-I na presença de presença de uma base adequada, tal como por exemplo, K₂CO₃ e um solvente adequado, tal como por exemplo, 2-propanona.
- 10 Compostos intermediários de acordo com fórmula (IV-c) pode ser preparado de acordo com o seguinte esquema de reação (3), em que em uma primeira etapa (a) uma indol-2,3-diona opcionalmente substituído é reagida com um 3-fenilpropionaldeído opcionalmente substituído na presença de uma base adequada tal como hidróxido de sódio (reação de Pfitzinger)
- 15 depois da qual o composto de ácido carboxílico é descarboxilado em uma próxima etapa (b) em temperatura alta na presença de um solvente inerte a reação adequado tal como difeniléter.

Esquema 3

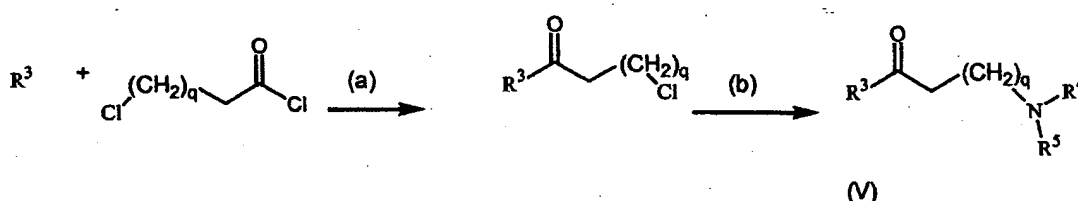


- Está evidente que nas reações antecedentes e nas seguintes, os produtos de reação podem ser isolados a partir do meio da reação e, se necessário, também purificados de acordo com metodologias geralmente conhecidas na técnica, tais como extração, cristalização e cromatografia. Está também evidente que produtos de reação que existem em mais de uma forma enantiomérica, podem ser isolados de suas misturas por técnicas conhe-
- 20

cidas, em particular, cromatografia preparativa, tal como HPLC preparativa. Tipicamente, compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) podem ser separados em suas formas isoméricas.

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

Esquema 4



- O Esquema de reação (4) compreende etapa (a) em que R^3 , em particular um Ar apropriadamente substituído, mais em particular uma fenila apropriadamente substituída, é reagido por reação de *Friedel-Craft* com um acilcloreto apropriado tal como cloreto de 3-cloropropionila ou cloreto de 4-clorobutirila, 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 de reação-inerte adequado, tal como cloreto de metileno ou dicloreto de etileno. A reação pode ser realizada convenientemente em uma temperatura variando entre temperatura ambiente e temperatura de refluxo. Em uma próxima etapa (b) um grupo amino ($-\text{NR}^4\text{R}^5$) é introduzido reagindo-se o composto intermediário obtido na etapa (a) com uma amina primária ou secundária (HNR^4R^5).

- Em geral, patógenos bacterianos podem ser classificados como patógenos gram-positivos ou gram-negativos. Compostos antibióticos com atividade contra ambos os patógenos 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 patógenos bacterianos gram-positivos e/ou gram-negativos. Em particular, os presentes compostos são ativos contra pelo menos uma bactéria gram-positiva, preferivelmente contra várias bactérias gram-positivas, mais preferi-

velmente contra uma ou mais bactérias gram-positivas e/ou uma ou mais bactérias gram-negativas.

Os presentes compostos têm atividade bactericida ou bacterios-tática.

5 Exemplos de bactérias aeróbias e anaeróbias gram-positivas e gram-negativas, incluem Estafilococos, por exemplo, *S. aureus*; Enterococos, por exemplo, *E. faecalis*; Estreptococos, por exemplo, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogens*; Bacilos, por exemplo, *Bacillus subtilis*; Listeria, por exemplo, *Listeria monocytogenes*; *Haemophilus*, por exemplo, *H. influenza*;
10 *Moraxella*, por exemplo, *M. catarrhalis*; *Pseudomonas*, por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa*; e *Escherichia*, por exemplo, *E. coli*. Patógenos gram-positivos, por exemplo, Estafilococos, Enterococos e Estreptococos são particularmente importantes por causa do desenvolvimento das cepas resistentes que são ambas difíceis de tratar e difíceis de erradicar de, por exemplo,
15 um ambiente de hospital uma vez estabelecido. Exemplos de tais cepas são *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), estafilococos negativos de coagulase resistentes a meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina e *Enterococcus faecium* resistente múltiplo.

Os compostos da presente invenção da mesma forma mostram
20 atividade contra cepas bacterianas resistentes.

Os compostos da presente invenção são especialmente ativos contra *Staphylococcus aureus*, enquanto incluindo *Staphylococcus aureus* resistente tal como, por exemplo, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), e *Streptococcus pneumoniae*, em particular contra *Staphylococcus aureus*.
25

Em particular, os compostos da presente invenção são ativos nessas bactérias das quais a viabilidade depende do próprio funcionamento de F1F0 ATP sintase. Sem estar ligado a qualquer teoria, é ensinado que a atividade dos presentes compostos permanece na inibição da F1F0 ATP sintase, em particular a inibição do complexo de F0 de F1F0 ATP sintase,
30 mais em particular a inibição de subunidade c do complexo de F0 de F1F0 ATP sintase, levando a morte das bactérias por depleção dos níveis de ATP

celulares das bactérias.

Quando empregado aqui anteriormente ou em seguida, que os compostos podem tratar uma infecção bacteriana é significado que os compostos podem tratar uma infecção com uma ou mais cepas bacterianas.

- 5 Quando empregado aqui anteriormente ou em seguida, que a infecção bacteriana é diferente de uma infecção Micobacteriana é significado que a infecção bacteriana é diferente de uma infecção com uma ou mais cepas de Micobactérias.

- 10 A frequência e dosagem exata de administração dos presentes compostos dependem do composto particular da fórmula (Ia) ou (Ib) empregado, da condição particular a ser tratada, da gravidade da condição a ser tratada, da idade, peso, gênero, dieta, tempo de administração e condição física geral do paciente particular, do modo de administração bem como outro medicamento que o indivíduo pode estar tomando, como é bem conhecido por aqueles versados 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.

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

- 30 Infecções bacterianas que podem ser tratadas pelos presentes compostos incluem, por exemplo, infecções do sistema nervoso central, infecções de ouvido externas, infecções de ouvido medianas, tais como meios de otite aguda, infecções dos seios cranianos, infecções de olho, infecções

da cavidade oral, tais como infecções dos dentes, gengivas e mucosa, infecções do trato respiratório superior, infecções do trato respiratório inferior, infecções genitourinárias, infecções gastrointestinais, infecções ginecológicas, septicemia, infecções ósseas e articulações, infecções de pele e estrutura da pele, endocardite bacteriana, queimaduras, profilaxia antibacteriana de cirurgia, e profilaxia antibacteriana em pacientes imunossuprimidos, tais como pacientes que recebem quimioterapia de câncer, ou pacientes de transplante de órgão.

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

Portanto, a presente invenção da mesma forma se refere a uma combinação de (a) um composto da fórmula (Ia) ou (Ib), e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos contanto que um ou mais outros agentes antibacterianos sejam diferentes de agentes antimicobacterianos.

A presente invenção da mesma forma se refere a uma combinação de (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos contanto que o um ou mais outros agentes antibacterianos sejam diferentes de agentes antimicobacterianos, para uso como um medicamento.

Uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmacologicamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapêuticamente eficaz de (a) um composto da fórmula (Ia) ou (Ib), e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos contanto que o um ou mais outros agentes antibacterianos sejam diferentes de agentes antimicobacterianos, é da mesma forma compreendida pela presente invenção.

A presente invenção da mesma forma se refere ao uso de uma combinação ou composição farmacêutica como definido acima para o tratamento de uma infecção bacteriana ou para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana.

A presente composição farmacêutica pode ter várias formas

farmacêuticas para propósitos de administração. Quando apropriado, composições podem ser citadas em todas as composições normalmente empregadas para fármacos sistemicamente administrados. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz dos compostos particulares, opcionalmente além da forma de sal, visto que o ingrediente ativo é combinado em mistura íntima com um veículo farmaceuticamente aceitável, cujo veículo pode tomar uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas são desejáveis em forma de dosagem unitária adequada, em particular, para administração oralmente ou por injeção parenteral. Por exemplo, preparando-se as composições em forma de dosagem oral, quaisquer dos meios farmacêuticos usuais podem ser empregados tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e similares no caso de preparações líquidas orais tais como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou veículos sólidos tais como amidos, açúcares, caulim, diluentes, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e similares no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Por causa de sua facilidade na administração, comprimidos e cápsulas representam as formas de dosagem unitária oral mais vantajosas caso em que veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Para composições parenterais, o veículo normalmente compreenderá água estéril, pelo menos em grande parte, entretanto, outros ingredientes, por exemplo, para ajudar a solubilidade, podem ser incluídos. Soluções injetáveis, por exemplo, podem ser preparadas, em que o veículo compreende solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e solução de glicose. Suspensões injetáveis podem da mesma forma ser preparadas, caso em que os veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e similares podem ser empregados. Da mesma forma incluídas são preparações em forma sólida que são destinadas ser convertidas, imediatamente antes do uso, para preparações em forma líquida.

Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica preferivelmente compreenderá de 0,05 a 99% em peso, mais preferivelmente de 0,1 a 70% em peso dos ingredientes ativos, e, de 1 a 99,95%

em peso, mais preferivelmente, de 30 a 99,9% em peso de um veículo farmacêuticamente aceitável, todas as porcentagens sendo baseadas na composição total.

A relação peso para peso do composto da fórmula (Ia) ou (Ib) e
5 (b) o(s) outro(s) agente(s) antibacteriano(s) quando determinados como uma combinação pode ser determinada pela pessoa versada na técnica. A referida relação e a dosagem exata e frequência de administração depende do composto particular da fórmula (Ia) ou (Ib) e do(s) outro(s) agente(s) antibacteriano(s) empregado(s), da condição particular a ser tratada, da gravidade
10 da condição a ser tratada, da idade, peso, gênero, dieta, tempo de administração e condição física geral do paciente particular, do modo de administração bem como outro medicamento que o indivíduo pode estar tomando, como é bem conhecido por aqueles versados na técnica. Além disso, é evidente que a quantidade diária eficaz pode ser diminuída ou aumentada depen-
15 dendo da resposta do indivíduo tratado e/ou dependendo da avaliação do médico que prescreve os compostos da presente invenção.

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

A composição farmacêutica pode adicionalmente conter vários outros ingredientes conhecidos na técnica, por exemplo, um lubrificante, agente de estabilização, agente de tamponamento, agente emulsificante, a-
30 gente de regulação de viscosidade, tensoativo, conservante, aromatizante ou colorante.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuti-

cas anteriormente mencionadas em forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Forma de dosagem unitária quando aqui empregada se refere a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade 5 predeterminada de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico requerido. Exemplos de tais formas de dosagem unitárias são comprimidos (incluindo comprimidos marcados ou revestidos), cápsulas, pílulas, pacotes de pó, pastilhas, supositórios, soluções injetáveis ou suspensões e similares, e múltiplos 10 segregados destes. A dosagem diária do composto de acordo com a invenção, claro, variará com o composto empregado, com o modo de administração, com o tratamento desejado e com a doença bacteriana indicada.

Os outros agentes antibacterianos que podem ser combinados com os compostos da fórmula (I) são agentes antibacterianos conhecidos na 15 técnica. Os outros agentes antibacterianos compreendem antibióticos do grupo β -lactam tais como penicilinas naturais, penicilinas semi-sintéticas, cefalosporinas naturais, cefalosporinas semi-sintéticas, cefamicinas, 1-oxacefenos, ácidos clavulânicos, penenos, carbapenenos, nocardicinas, monobactams; tetraciclinas, anidrotetraciclinas, antraciclinas; aminoglicosídeos; 20 nucleosídeos tais como *N*-nucleosídeos, *C*-nucleosídeos, nucleosídeos carbocíclicos, blasticidina S; macrolídeos tais como macrolídeos de anel de 12-membros, macrolídeos de anel de 14 membros, macrolídeos de anel de 16 membros; ansamicinas; peptídeos tais como bleomicinas, gramicidinas, polimixinas, bacitracinas, antibióticos de peptídeo de anel grande contendo 25 ligações de lactona, actinomicinas, anfomicina, capreomicina, distamicina, enduracidinas, micamicina, neocarzinostatina, estendomicina, viomicina, virginiamicina; cicloeximida; ciclosserina; variotina; sarcomicina A; novobiocina; griseoiulvina; cloranfenicol; mitomicinas; fumagilina; monensinas; pirrolnitrina; fosfomicina; ácido fusídico; D-(*p*-hidroxifenil)glicina; D-fenilglicina; enedi- 30 nas.

Antibióticos específicos que podem ser combinados com os presentes compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) são, por exemplo, benzilpenicilina

- (potássio, procaína, benzatina), fenoximetilpenicilina (potássio), feneticilina potássica, propicilina, carbenicilina (dissódio, fenila sódica, indanila sódica), sulbenicillina, ticarcilina dissódica, meticilina sódica, oxacilina sódica, cloxacilina sódica, dicloxacilina, flucloxacilina, ampicilina, mezlocilina, piperacilina sódica, amoxicilina, ciclacilina, hecetilina, 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, cef-
 5 tizoxima sódica, cefotaxima sódica, cloridrato de cefmenoxima, cefuroxima, ceftriaxona sódica, ceftazidima, cefoxitina, cefmetazol, cefotetan, latamoxef, ácido clavulânico, imipenem, aztreonam, tetraciclina, cloridrato de clortetraciclina, desmetilclortetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, rolite-
 10 traciclina, minociclina, cloridrato de daunorrubicina, doxorubicina, aclarrubi-
 15 cina, sulfato de canamicina, becanamicina, tobramicina, sulfato de gentami-
 cina, dibecacina, amicacina, micronomicina, ribostamicina, sulfato de neomi-
 cina, sulfato de paromomicina, sulfato de estreptomicina, diidroestreptomicina, destomicina A, higromicina B, apramicina, sisomicina, sulfato de netilmicina, cloridrato de espectinomicina, sulfato de astromicina, validamicina, casuga-
 20 micina, polioxina, blastidina S, eritromicina, estolato de eritromicina, fosfato de oleandomicina, tracetiloleandomicina, citasamicina, josamicina, espirami-
 cina, tilosina, ivermectina, midecamicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, gramicidina S, polimixina B, bacitracina, sulfato de colistina, colistinmetanossulfonato de sódio, enramicina, micamicina, virginiamicina,
 25 sulfato de capreomicina, viomicina, enviomicina, vancomicina, actinomicina D, neocarzinostatina, bestatina, pepstatina, monensina, lasalocid, salinomi-
 cina, anfotericina B, nistatina, natamicina, tricomicina, mitramicina, lincomici-
 na, clindamicina, cloridrato de palmitato de clindamicina, flavofosfolipol, ci-
 30 closserina, pecilocina, griseofulvina, cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, mitomicina C, pirrolnitrina, fosfomicina, ácido fusídico, bicozamicina, tiamuli-
 na, sicanina.

Parte Experimental

De alguns compostos, a configuração estereoquímica absoluta do(s) átomo(s) de carbono estereogênico(s) aqui não foi determinada experimentalmente. Nesses casos, a forma estereoquimicamente isomérica que foi primeiro isolada é designada como "A" e a segunda como "B", sem outra referência à configuração estereoquímica atual. Entretanto, as referidas formas isoméricas "A" e "B" podem ser não ambigualmente caracterizadas por uma pessoa versada na técnica, empregando-se métodos conhecidos na técnica tal como, por exemplo, difração de Raios X.

No caso de "A" e "B" são misturas estereoisoméricas, eles podem também ser separados por meio das quais as respectivas primeiras frações são designadas "A1" respectivamente "B1" e a segunda como "A2" respectivamente "B2", sem outra referência à configuração estereoquímica atual. Entretanto, as referidas formas isoméricas "A1", "A2" e "B1", "B2" podem ser não ambigualmente caracterizadas por uma pessoa versada na técnica, empregando-se métodos conhecidos na técnica tal como, por exemplo, difração de Raios X.

Para alguns compostos, configurações estereoquímicas são indicadas nas estruturas. As configurações são configurações relativas indicando que os grupos interessados estão localizados no mesmo nível ou o-

posto da molécula ( = mesmo nível;  = nível oposto)

Os presentes compostos que são da mesma forma descritos em WO 2004/011436 suportam o mesmo número de composto como em WO 2004/011436. O Ex. Nr. nas Tabelas abaixo e nos protocolos de síntese aqui abaixo se referem aos números de Exemplo de WO 2004/011436 indicando de acordo com qual protocolo os compostos foram preparados.

Compostos adicionais são indicados por meio de letras.

Síntese de compostos A, B e C

Uma solução do composto 15 de WO 2004/011436 (preparado de acordo com B7) (0,1 g, 0,18 mmol) e iodeto de etila (0,02 ml, 0,19 mmol) em acetona (2 ml) foi agitada a 60°C durante 12 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi cristalizado a partir de diisopropiéter e acetona. Rendi-

mento: 0,02 g do composto A (diastereoisômero B) (16%, ponto de fusão = 244°C).

Composto B (diastereoisômero A) foi preparado de acordo com o protocolo anterior, porém, a partir do composto 14 de WO 2004/011436 (preparado de acordo com B7). Rendimento: 71%, ponto de fusão = 204°C.

Composto C (diastereoisômero B) foi preparado de acordo com o protocolo anterior a partir do composto 15 de WO 2004/011436 (preparado de acordo com B7) e reagindo este composto 15 com iodeto de butila. Rendimento: 50%, ponto de fusão = 182°C.

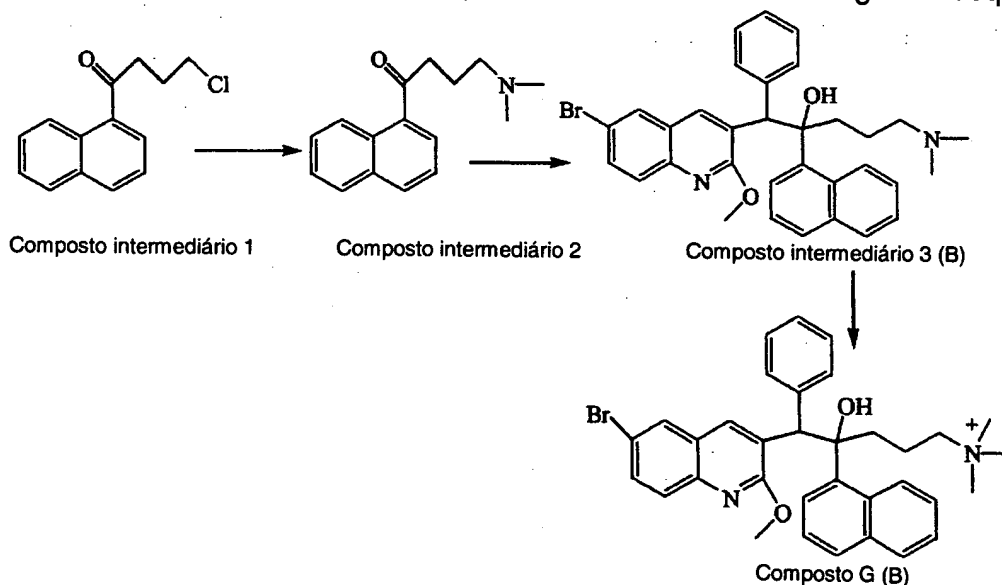
Síntese dos compostos E e F

Uma solução do composto 95 (0,1 g, 0,187 mmol) de WO 2004/011436 (preparado de acordo com B1) e iodeto de metila (0,02 ml, 0,281 mmol) em acetona (2 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi cristalizado a partir de diisopropiéter. Rendimento: 0,115 g do composto E (diastereoisômero A) (91%, mp > 250°C).

Composto F (diastereoisômero B) foi preparado de acordo com o protocolo anterior porém a partir do composto 96 de WO 2004/011436 (preparado de acordo com B1). Rendimento: 87%, mp > 250°C.

Síntese do composto G

Composto G foi preparado de acordo com o seguinte esquema:



Síntese do composto intermediário 1

O composto intermediário 1 foi da mesma maneira preparado como o composto intermediário 12 de WO 2004/011436 (de acordo com A8) com 4-clorobutirilcloro. O resíduo (70,7 g) foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: Cicloexano/AcOEt; 70 : 30; 20 - 45 μ m). Duas frações (F1 e F2) foram coletadas e o solvente foi evaporado. F1: 45,5 g do composto intermediário 1 (rendimento = 63%).

Síntese do composto intermediário 2

Uma solução do composto intermediário 1 (2 g, 0,0086 mol), cloridrato de dimetilamina (1,4 g, 0,0172 mol) e carbonato de potássio (2,4 g, 0,0174 mol) em acetonitrilo (30 ml) foi agitada a 80°C durante 12 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo (2,8 g) foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; 93 / 7 / 0,5; 20 - 45 μ m) produzindo 1 g do composto intermediário 2 como um óleo (rendimento = 49%).

Síntese do composto intermediário 3

1,6M de *n*BuLi (3,3 ml, 0,0024 mol) foi adicionado lentamente a -20°C sob fluxo de N₂ a uma solução de diisopropilamina (0,33 ml, 0,0024 mol) em tetraidrofurano (5 ml). A mistura foi agitada a -20°C durante 20 minutos, em seguida resfriada a -70°C. Uma solução do composto intermediário 3 de WO 2004/011436 (preparada de acordo com A3) (0,6 g, 0,0018 mol) em tetraidrofurano (5 ml) foi adicionada lentamente. A mistura foi agitada a -70°C durante 1h30. Uma solução do presente composto intermediário 2 (0,54 g, 0,0022 mol) em tetraidrofurano (5 ml) foi adicionada lentamente. A mistura foi agitada a -70°C durante 3 horas, hidrolisada a -30°C com água gelada, e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada em MgSO₄, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (5,3 g) foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; 99 / 1 / 0,1; 20 - 45 μ m). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Frações foram cristalizadas separadamente a partir de diisopropiéter e dietiléter produzindo 0,04 g de diastereoisômero A (4%) e 0,04 g do presente composto intermediário 3 (diastereoisômero B) (4%).

Síntese do composto G

Uma solução do composto intermediário 3 (0,04 g, 0,07 mmol) e iodeto de metila (0,01 ml, 0,14 mmol) em acetona (2 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi cristalizado a partir de diisopropiéter e acetona produzindo 0,047 g do composto G (diastereoisômero B) (93%).

Síntese dos compostos H e I

Uma solução do composto 197 de WO 2004/01146 (0,15g, 0,257 mmol) (preparada de acordo com B7) e iodeto de metila (0,02 ml, 0,257 mmol) em acetona (3 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi cristalizado a partir de dietiléter produzindo 0,154g do composto I (diastereoisômero A) (83%, ponto de fusão = 188°C).

Composto H (diastereoisômero B) foi preparado de acordo com o protocolo anterior, porém, a partir do composto 191 de WO 2004/011436 (preparado de acordo com B7). Rendimento: 0,154 g do composto H (75%, ponto de fusão = 172°C).

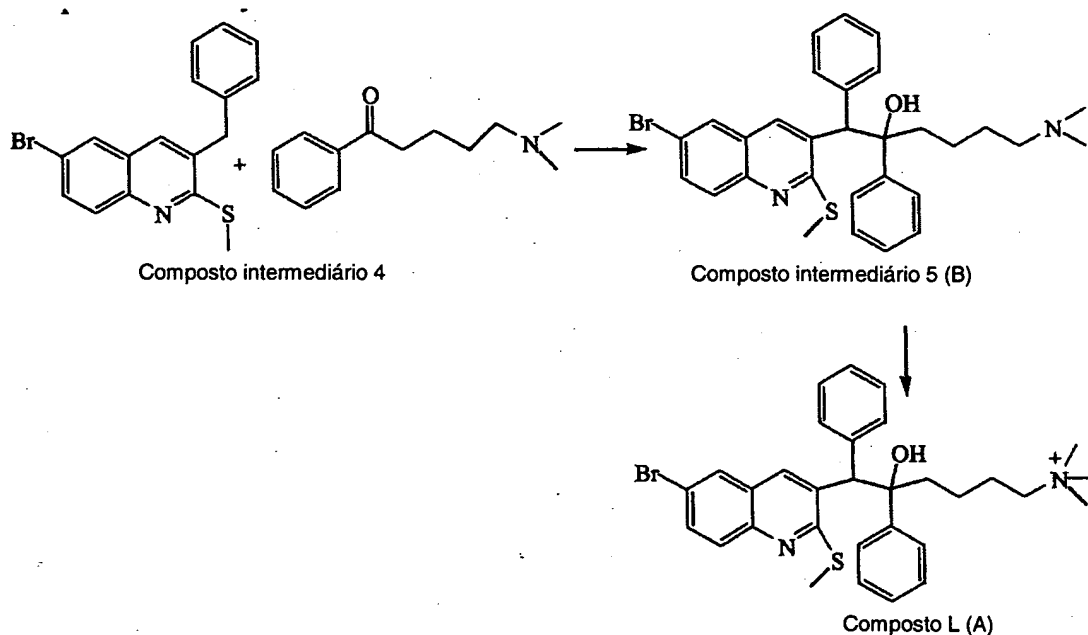
Síntese dos compostos K e J

Uma solução do composto 66 de WO 2004/011436 (0,10 g, 0,187 mmol) (preparado de acordo com B1) e iodeto de metila (0,018 ml, 0,281 mmol) em acetona (3 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. O precipitado foi filtrado, lavado com acetona e secado a 70°C produzindo 0,08 g do composto J (diastereoisômero B) (53%, ponto de fusão = 175°C).

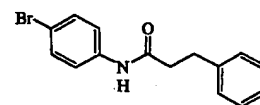
Composto K (diastereoisômero A) foi preparado de acordo com o protocolo anterior, porém, a partir do composto 65 de WO 2004/011436 (preparado de acordo com B1). Rendimento: 64% do composto K (245°C).

Síntese do composto L

Composto L foi sintetizado de acordo com o seguinte esquema

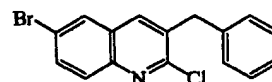


Síntese do composto intermediário 4



a) Preparação do composto intermediário 4a

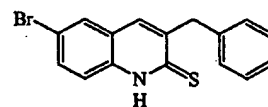
Cloreto de benzenepropanoíla (0,488 mol) foi adicionado em gotas em temperatura ambiente em uma solução de 4-bromobenzenamina (0,407 mol) em Et_3N (70 ml) e CH_2Cl_2 (700 ml) e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura foi derramada em água e NH_4OH concentrado, e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de éter de dietila. O resíduo (119,67 g) foi apreendido em CH_2Cl_2 e lavado com 1N de HCl. A camada orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. Rendimento: 107,67 g do composto intermediário 4a.



b) Preparação do composto intermediário 4b

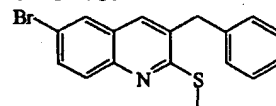
A reação foi realizada duas vezes. POCl_3 (1,225 mol) foi adicionado em gotas a 10°C em N,N -dimetilformamida (0,525 mol). Em seguida o composto intermediário 4a (0,175 mol) foi adicionado em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante a noite a 80°C , derramada em gelo e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O produto foi empregado sem outra purificação. Ren-

dimento: 77,62 g (67%) do composto intermediário 4b.



c) Preparação do composto intermediário 4c

Uma mistura do composto intermediário 4b (0,045 mol) e tiouréia (0,05 mol) em etanol (150 ml) foi agitada e refluxada durante 8 horas e em seguida trazida para temperatura ambiente. Uma solução de KOH (0,068 mol) em água (15 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada e refluxada durante 1 hora e derramada em gelo. O precipitado foi filtrado, lavado com H₂O e secado. Rendimento: 11 g (74%) do composto intermediário 4c.

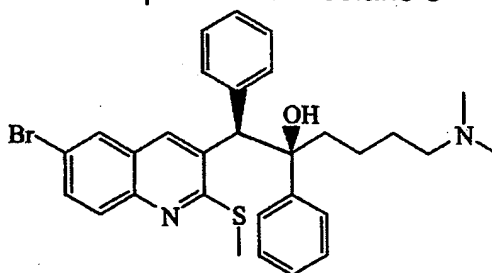


d) Preparação do composto intermediário 4

CH₃I (0,037 mol) foi adicionado lentamente em temperatura ambiente a uma mistura do composto intermediário 4c (0,033 mol) e K₂CO₃ (0,037 mol) em 2-propanona (150 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 8 horas, derramada em H₂O e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 11,2 g. Parte desta fração (2 g) foi cristalizada a partir de éter de dietila. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 1,45 g (70%) do composto intermediário 4.

Síntese do composto intermediário 5

Preparação do composto intermediário 5



1,6M de nBuLi em hexano (0,0035 mol) foi adicionado em gotas a -20°C a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0035 mol) em tetraidrofurano (7ml) sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada a -20°C durante 20 minutos, em seguida resfriada a -70°C. Uma solução do composto intermediário 4 (0,003 mol) em tetraidrofurano (10 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a -70°C durante 1 hora. Uma solução de 5-(dimetilamino)-1-fenil-

Uma solução do composto intermediário 5 (0,27g, 0,49 mmol) e iodeto de metila (0,046 ml, 0,74 mmol) em acetona (5 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente foi evaporado, o resíduo foi apreendido em diisopropiléter/ CH_2Cl_2 , o precipitado foi filtrado, lavado com diisopropiléter e secado a 70°C produzindo 0,17 g do composto L (diastereoisômero A) (51%, ponto de fusão = 233°C).

Composto intermediário 3 de WO 2004/011436 + Composto intermediário 6 (A) → Composto intermediário 6 (A)
↓
Composto U (A)

20

1,6M de nBuLi (1,15 ml, 1,83 mmol) foi adicionado lentamente a

-20°C sob de fluxo de N₂ a uma solução de diisopropilamina (0,256 ml, 1,83 mmol) em tetraidrofurano (4 ml). A mistura foi agitada a -20°C durante 20 minutos, em seguida resfriada a -70°C. Uma solução do composto intermediário 3 de WO 2004/011436 (0,5 g, 1,52 mmol) em tetraidrofurano (5 ml) foi adicionada lentamente. A mistura foi agitada a -70°C durante 1 hora. Uma solução de 1-fenil-5-(1-piperidinil)-1-pentanona (0,45 g, 1,83 mmol) em tetraidrofurano (5 ml) foi adicionada lentamente. A mistura foi agitada a -70°C durante 1,5 hora, hidrolisada a -70°C com água, e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada em MgSO₄, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,9 g) foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; 97/3/0,1; kromasil 10 µm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. A primeira fração do produto produziu o composto intermediário 6 (A). Rendimento: 0,085 g do composto intermediário 6 (diastereoisômero A) (10%, ponto de fusão = 129°C). A segunda fração de produto foi cristalizada a partir de diisopropiléter para produzir o diastereoisômero B (rendimento = 6%, ponto de fusão = 166°C).

Síntese do composto U

Uma solução do composto intermediário 6 (A) (0,020 g, 0,035 mmol) e iodeto de metila (0,0032 ml, 0,052 mmol) em acetona (2 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. O precipitado foi filtrado, lavado com dietiléter e secado a 60°C. Rendimento: 0,014 g do composto U (diastereoisômero A) (55%, ponto de fusão = 170°C).

Síntese dos compostos R e S

Uma solução do composto 126 de WO 2004/011436 (0,2 g, 0,3 mmol) e iodeto de metila (0,0558 g, 0,3 mmol) em acetona (5 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura foi evaporada até a secura e em seguida cristalizada a partir de diisopropiléter e acetona. Rendimento: 0,147 g do composto R (B) (95%, ponto de fusão = 224°C).

O composto S (diastereoisômero A) foi preparado de acordo com o protocolo anterior, porém, a partir do composto 125 de WO 2004/011436. Rendimento: 0,069 g do composto S (65%, ponto de fusão =

214°C).

Síntese dos compostos M, N, O, P, Q e T

O Composto M (A) foi preparado de acordo com o protocolo do composto R, porém, a partir do composto 24 de WO 2004/011436. Rendimento: 0,025 g do composto M (A) (43%).

O composto N (B) foi preparado de acordo com o protocolo do composto R, porém, a partir do composto 37 de WO 2004/011436. Rendimento: 0,048 g do composto N (B) (85%).

O composto O (B) foi preparado de acordo com o protocolo do composto R, porém, a partir do composto 39 de WO 2004/011436. Rendimento: 0,043 g do composto O (B) (75%).

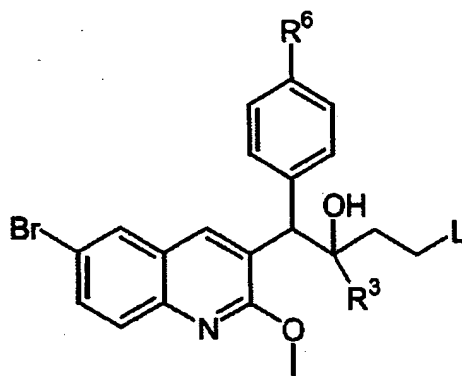
O composto P (B) foi preparado de acordo com o protocolo do composto R, porém, a partir do composto 50 de WO 2004/011436. Rendimento: 0,032 g do composto P (B) (56%).

O composto Q (A) foi preparado de acordo com o protocolo do composto R, porém, a partir do composto 45 de WO 2004/011436. Rendimento: 0,149 g do composto Q (A) (91%).

Composto T (A) foi preparado de acordo com o protocolo do composto R, porém, a partir do composto 32 de WO 2004/011436. Rendimento: 0,038 g do composto T (A) (66%).

As tabelas 1 e 2 listam compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) de acordo com a presente invenção.

Tabela 1



Nº do composto	Nº do Exemplo	R ⁶	R ³	L	Experiência de estereoquímicas e pontos de fusão
A		H	1-naftila		(B); 244°C
C		H	1-naftila		(B); 182°C
121	B5	H	1-naftila		(A1); 210°C
B		H	1-naftila		(A); 204°C
103	B5	H	1-naftila		(B); >250°C
E		H	fenilCH ₂ -CH ₂ -		(A); >250°C
F		H	fenilCH ₂ -CH ₂ -		(B); >250°C
102	B5	H	1-naftila		(A2); 210°C
57	B5	H	fenila		(A); 244°C
10	B5	H	fenila		(B); 198°C

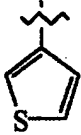
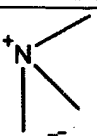
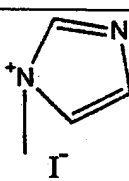
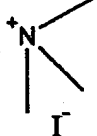
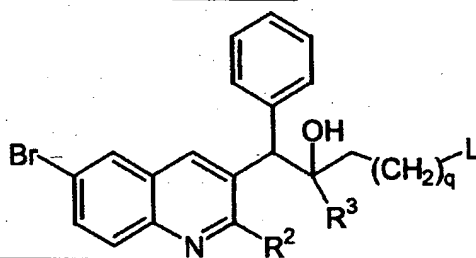
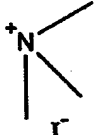
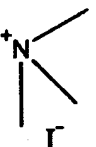
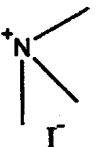
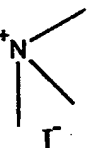
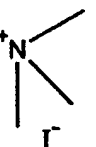
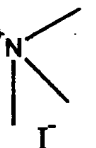
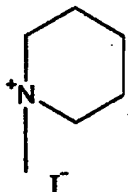
Nº do composto	Nº do Exemplo	R ⁶	R ³	L	Experiência de estereoquímicas e pontos de fusão
M		H			(A); 268°C
N		Cl	fenila		(B); 255°C
O		H	3-fluorofenila		(B); 184°C
P		H	fenila		(B); 246°C
Q		H	2-naftila		(A)

Tabela 2:



Nº do Composto	R ²	R ³	q	L	Estereoquímicas e pontos de fusão
G	OCH ₃	1-naftila	2		(B)
H	OCH ₃	2-naftila	3		(B); 172°C

Nº do Composto	R ²	R ³	q	L	Estereoquímicas e pontos de fusão
K	OCH ₃	fenila	3		(A); 245°C
J	OCH ₃	fenila	3		(B); 175°C
I	OCH ₃	2-naftila	3		(A); 188°C
L	SCH ₃	Fenila	3		(A); 233°C
R	OCH ₃	2-naftila	2		(B); 224°C
S	OCH ₃	2-naftila	2		(A); 214°C
T	SCH ₃	fenila	1		(A); 266°C
U	OCH ₃	fenila	3		(A); 170°C

Métodos analíticos

Método Geral

O gradiente de HPLC foi fornecido por um sistema Alliance HT 2795 (Waters) consistindo em uma bomba quaternária com degaseificador, um auto-amostrador, e detector de DAD. Fluxo da coluna foi dividido ao de-

detector de MS. Detectores de MS foram configurados com uma fonte de ionização por eletrovaporização. A voltagem de agulha capilar foi de 3 kV e a temperatura da fonte foi mantida a 100°C. Nitrogênio foi empregado como o gás de nebulizador. Aquisição de dados foi realizada com um sistema de dados Waters-Micromass MassLinx-Openlinx.

Método de LCMS 1

Além do procedimento geral: análise de LCMS foi realizada (ionização de eletrovaporização em ambos os modos positivos e negativos (pulsados) que varre de 100 a 1000 amu) em uma coluna Sunfire C18 (Waters, Milford, MA; 3,5 µm, 4,6 x 100 mm) com uma taxa de fluxo de 0,8 ml/minuto. Duas fases móveis (fase móvel A: 6,5 mM de acetato de amônio a 35% + acetonitrila a 30% + ácido fórmico a 35% (2 ml/l); fase móvel B: acetonitrila a 100%) foram empregadas para conduzir uma condição de gradiente de 100% de A durante 1 minuto a 100% de B em 4 minutos, 100% de B em uma taxa de fluxo de 1,2 ml/minuto durante 4 minutos a 100% de A em 0,8 ml/minuto em 3 minutos, e re-equilibrar com 100% de A durante 1,5 minuto.

A massa do composto G (sem contra-íon) foi registrada com método de LCMS 1 (espectrometria de massa de cromatografia líquida). O pico de origem (MH⁺) é 583.

Método de LCMS 2

Além do procedimento geral: HPLC de fase reversa foi realizada em uma 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: 7 mM de acetato de amônio a 100%; fase móvel B: acetonitrila a 100%; fase móvel C: ácido fórmico a 0,2% + Água ultra-pura a 99,8%) foram empregadas para conduzir uma condição de gradiente de 30% de A, 40% de B e 30% de C (sustentar durante 1 minuto) a 100% de B em 4 minutos, 100% de B durante 5 minutos e re-equilibrar com condições iniciais durante 3 minutos. Um volume de injeção de 5 µl foi empregado.

Voltagem do cone foi de 20 V para modo de ionização positiva. Espectros de massa foram adquiridos varrendo de 100 a 900 em 0,8 segun-

do empregando um atraso de intervarredura de 0,08 segundo.

A massa do composto Q (sem contra-íon) foi registrada com método de LCMS 2 (espectrometria de massa de cromatografia líquida). O pico de origem (MH⁺) é 569. O tempo de retenção (R_t) é 6,20.

5 Exemplos farmacológicos

Preparação de suspensões bacterianas para teste de suscetibilidade:

As bactérias empregadas neste estudo foram cultivadas durante a noite em frascos contendo 100 ml de Caldo de Mueller-Hinton (Becton Dickinson - cat. no. 275730) em água desionizada estéril, com agitação, a 37°C.

- 10 Matérias-primas (0,5 ml/tubo) foram armazenadas a -70°C até o uso. Titulações de bactérias foram realizadas em placas de microtítulo e unidades de formação de colônia (CFUs) foram determinadas. Em geral, um nível de inóculo de aproximadamente 100 CFUs foi empregado para teste de suscetibilidade.

15 Teste de suscetibilidade anti-bacteriano: determinação de IC₉₀

Ensaio de placa de microtítulo

- Placas de microtítulo plásticas de 96 cavidades estéreis de base plana foram preenchidas com 180 µl de água desionizada estéril, suplementadas com BSA a 0,25%. Subseqüentemente, soluções de matéria-prima
- 20 (7,8 x de concentração teste final) dos compostos foram adicionadas em volumes de 45 µl na coluna 2. Diluições de cinco vezes seriais (45 µl em 180 µl) foram feitas diretamente nas placas de microtítulo da coluna 2 para alcançar a coluna 11. Amostras de controle não-tratadas com (coluna 1) e sem (coluna 12) inóculo foram incluídas em cada placa de microtítulo. Depen-
- 25 dendo do tipo de bactéria, aproximadamente 10 a 60 CFU por cavidade de inóculo de bactérias (100 TCID₅₀), em um volume de 100 µl em 2,8x de meio de caldo de Mueller-Hinton, foram adicionadas às fileiras A a H, exceto coluna 12. O mesmo volume de meios de caldo sem inóculo foi adicionado a
- coluna 12 na fileira A a H. As culturas foram incubadas a 37°C durante 24
- 30 horas sob uma atmosfera normal (incubadora com válvula de ar aberta e ventilação contínua). Ao término da incubação, um dia depois de inoculação, o crescimento bacteriano foi fluorometricamente quantificado. Portanto, re-

sazurina (0,6 mg/ml) foi adicionada em um volume de 20 µl em todas as cavidades 3 horas depois da inoculação, e as placas foram reincubadas durante a noite. Uma mudança na cor de azul para rosa indicou o crescimento de bactérias. A fluorescência foi interpretada em um fluorômetro controlado por computador (Cytofluor Biosearch) em um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm. A % de inibição de crescimento obtido pelos compostos foi calculada de acordo com métodos padrões. A IC₉₀ (expressa em µg/ml) foi definida como a concentração inibidora de 90% para crescimento bacteriano. Os resultados são mostrados na Tabela 3.

Método de diluição de ágar.

Valores de MIC₉₉ (a concentração mínima para obter 99% de inibição de crescimento bacteriano) podem ser determinados realizando-se o método de diluição de Ágar padrão de acordo com padrões de NCCLS * em que os meios empregados incluem ágar de Mueller-Hinton.

* Instituto padrão de laboratório clínico. 2005. Métodos para testes de suscetibilidade Antimicrobiana de diluição para bactérias que crescem Aerobicamente: padrão aprovado - sexta edição

Ensaio de morte em tempo

Atividade bactericida ou bacteriostática dos compostos pode ser determinada em um ensaio de morte em tempo empregando-se o método* de microdiluição de caldo. Em um ensaio de morte em tempo em *Staphylococcus aureus* e *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA), o inóculo de partida de *S. aureus* e MRSA é 10⁶ CFU / ml em caldo de Muller Hinton. Os compostos antibacterianos são empregados na concentração de 0,1 a 10 vezes a MIC (isto é, IC₉₀ como determinada em ensaio de placa de microtítulo). Cavidades que não recebem agente antibacteriano constituem o controle de crescimento de cultura. As placas contendo o microorganismo e os compostos testes são incubados a 37°C. Depois de 0, 4, 24, e 48 horas de incubação, as amostras são removidas para determinação de contas viáveis por diluição serial (10⁻¹ a 10⁻⁶) em PBS estéril e semeadura (200 µl) em agar de Mueller Hinton. As placas são incubadas a 37°C durante 24 horas e o núme-

ro de colônias é determinado. Curvas de morte podem ser construídas plotando-se o $\log_{10}$ CFU por ml versus tempo. Um efeito bactericida é geralmente definido como diminuição de 3- $\log_{10}$ em número de CFU por ml quando comparado ao inóculo não-tratado. O efeito de propagação potencial dos fármacos é removido por diluições seriais e contando-se as colônias em diluição mais alta empregada para semeadura. Nenhum efeito de propagação é observado na diluição de 10^{-2} empregada para semeadura. Isto resulta no limite de detecção 5×10^2 CFU / ml ou $<2,7 \log$ CFU/ml.

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

Resultados

Ensaio de morte em tempo foi realizado com composto 102 e o fármaco de controle ciprofloxacina.

O composto 102 demonstrou atividade bactericida em *S. aureus*, como o antibiótico de controle ciprofloxacina. Atividades bactericidas foram observadas em 1 e 10 vezes MIC₉₀ [0257] (1 e 10 X MIC iguala-se a 2,3 e 23 μ g/ml para o composto 102). Em 0,1 vez a MIC, as amostras tratadas seguiram o controle no crescimento.

Da mesma forma para MRSA, composto 12 demonstrou atividade bactericida marcada quando comparada à ciprofloxacina para a qual estas cepas desenvolveram resistência. MRSA é resistente não apenas à metilina, mas também às flouroquinolinas semelhantes à ciprofloxacina e como tal nenhum efeito bactericida foi observado empregando-se este fármaco. Em MRSA em 24 horas, o composto 12 foi principalmente bacteriostático, porém, depois de 48 horas mostrou redução marcada em contagens viáveis.

Determinação de níveis de ATP celular

A fim de analisar a mudança na concentração de ATP celular total (empregando-se Kit de luminescência, Roche), ensaios são realizados cultivando-se uma cultura de matéria-prima de *S. aureus* (ATCC29213) em frascos de Mueller Hinton de 100 ml e incubando-se em um agitador-

- incubadora durante 24 horas a 37°C (300 rpm). Medir nm de OD405 e calcular a CFU/ml. Diluir as culturas em 1×10^6 de CFU/ml (concentração final para medida de ATP: 1×10^5 de CFU/100 µl por cavidade) e adicionar o composto teste em 0,1 a 10 vezes a MIC (isto é, IC₉₀ como determinada em
- 5 ensaio de placa de microtítulo). Incubar estes tubos durante 0, 30 e 60 minutos em 300 rpm e 37°C. Usar 0,6 ml de suspensão bacteriana dos tubos de tampa de pressão e adicionar a novos tubos eppendorf de 2 ml. Adicionar 0,6 ml de reagente de lise celular (Kit de Roche), vortexar em velocidade máxima e incubar durante 5 minutos em temperatura ambiente. Resfriar em
- 10 gelo. Deixar o luminômetro aquecer até 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems com injetor). Preencher uma coluna (= 6 cavidades) com 100 µl da mesma amostra. Adicionar 100 µl de reagente de Luciferase a cada cavidade empregando-se o sistema injetor. Medir a luminescência durante 1 segundo.

Tabela 3: Valores de IC90 ($\mu\text{g/ml}$) determinados de acordo com o ensaio de placa de Microtítulo

Nº do Composto	IC90 ($\mu\text{g/ml}$)											
	BSU	ECO	ECO	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA
	43639	25922	35218	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	43300	25923
A												
B												
121	2,8	12,4		2,8	2,8	0,5	13,9	2,8	3,5	3,5	3,5	2,2
C												
G												
H												
103	2,8	11,1	17,5	2,8	2,8	0,5	13,9	2,8	3,5	2,8	2,8	2,2
E												
F												
K												
J												
102	2,8	13,9		2,8	2,8	2,2	13,9	2,5	3,1	2,5	3,5	2,2
I												
57	2,6			12,9	12,9	2,6		12,9	16,3	12,9	12,9	12,9

RMETH

Continuação...

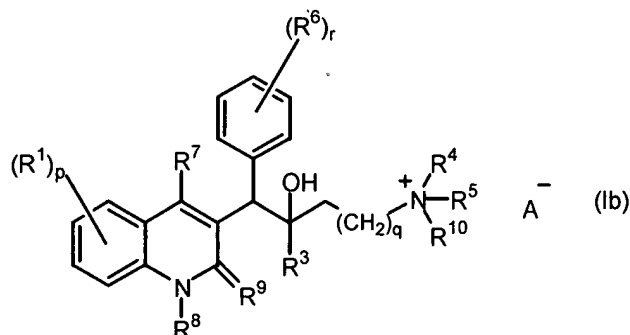
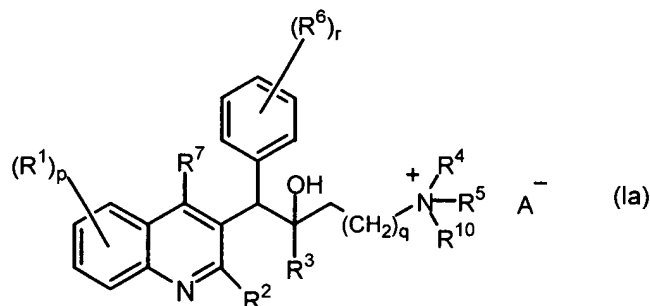
IC90 (µg/ml)														
Nº do Composto	BSU	ECO	ECO	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA	STA
10	43639	25922	35218	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	43300	25923	29213	RMETH
L	10,3			12,9	5,8	1,2		10,3	16,3	1,3	5,8	11,5	14,5	8,2
M	2,2		11		2,2	2,2	2,2	0,4	2,2	0,4			2,2	
N									8,34	8,34			1,7	
O			17,55		1,75		9,87		1,75	1,75			1,8	
P					8,53				1,7	1,7			1,9	
Q					10,84		10,84		2,16	2,16			2,2	
R					1,8		4,53		1,8	1,8			1,8	
S			9,27		1,17		2,07		0,46	0,74			0,4	
U					1,85		1,85		0,47	1,85			0,4	
T					1,86		9,33		2,09	1,86			1,9	
					3,8		8,5		1,7	1,7			1,7	

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

ATCC significa cultura de tecido tipo americana.

REIVINDICAÇÕES

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



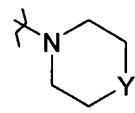
- 5 um N-óxido deste, uma forma tautomérica deste ou uma forma estereoquimicamente isomérica deste em que

A^- é um contra-íon farmacologicamente aceitável ;

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

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

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

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

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

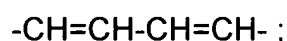
- 15 q é um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4 ;

R^4 e R^5 cada um independentemente são alquila ou benzila;

R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles são ligados podem formar um radical selecionado do grupo de pirrolidinila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piridinila, piperazinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, morfolinila e tiomorfolinila, cada um dos referidos anéis podendo opcionalmente ser substituído por alquila, halo, haloalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono ou dialquilamino, alquiltio, alquiloxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou pirimidinila;

R^6 é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila; ou

dois radicais R^6 vicinais podem ser tomados juntos para formar um radical bivalente de fórmula



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

R^7 é hidrogênio, alquila, Ar ou Het ;

R^8 é hidrogênio ou alquila ;

R^9 é oxo; ou

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

R^{10} é alquila, alquilcarbonila, Ar, Ar-alquila, Ar-carbonila, Het¹-alquila ou

Het¹-carbonila;

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

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

quila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxil, alquiloxicarbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono- ou dialquilaminocarbonila;

Het é um heterociclo monocíclico selecionado do grupo de *N*-fenoxipiperidinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado do grupo de quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-diidrobenzo[1,4]dioxinila e benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode opcionalmente ser substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo de halo, hidróxi, alquila, alquilóxi, e Ar-carbonila;

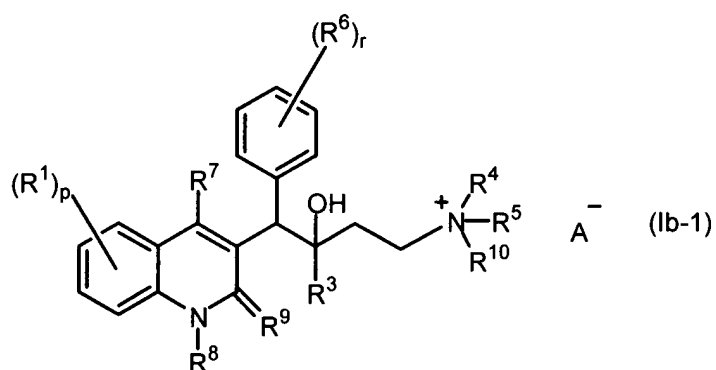
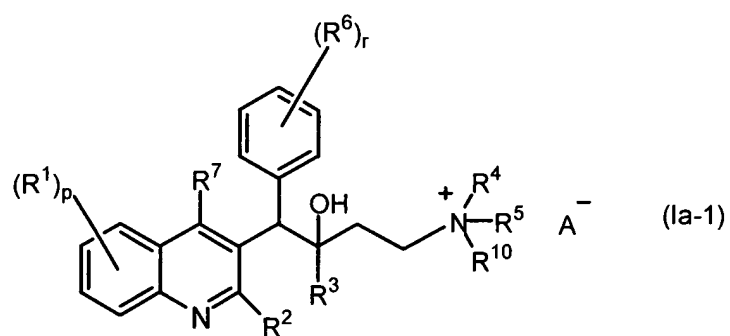
Het¹ é um heterociclo monocíclico selecionado de furanila ou tienila; ou um heterociclo bicíclico selecionado de benzofuranila ou benzotienila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode opcionalmente ser substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo de halo, alquila e Ar;

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

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

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

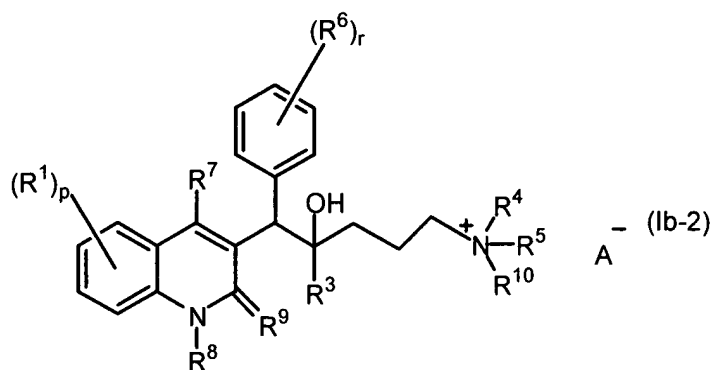
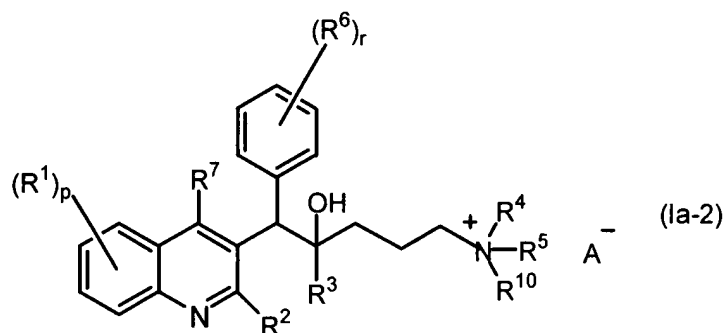
2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) é um composto tendo a seguinte fórmula



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

3. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) é um composto tendo a seguinte

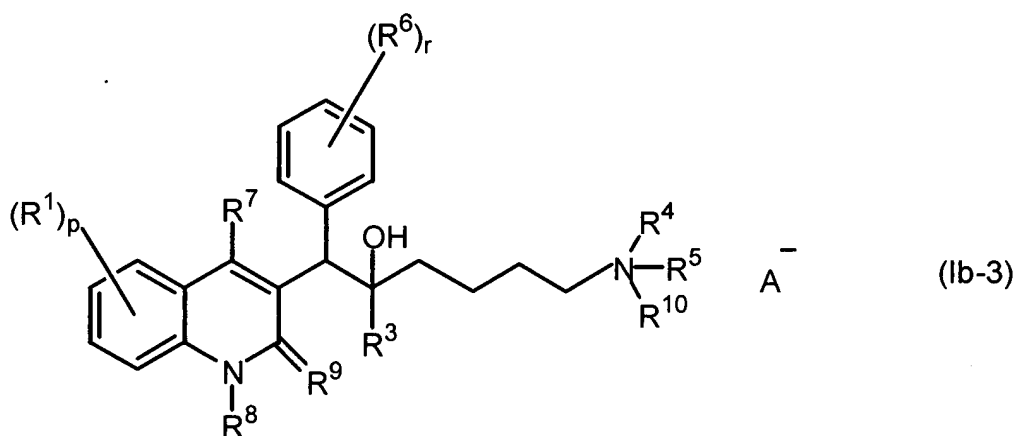
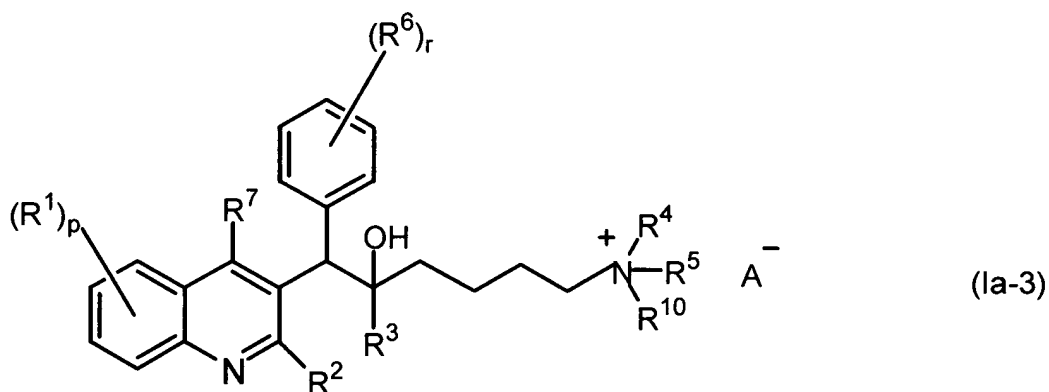
5 fórmula



um *N*-óxido deste, uma forma tautomérica deste ou uma forma estereoqui-

micamente isomérica deste.

4. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) é um composto tendo a seguinte fórmula



5 um N-óxido deste, uma forma tautomérica deste ou uma forma estereoquimicamente isomérica deste.

5. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R¹ é halo.

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

7. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R² é alquilóxi ou alquiltio.

8. Uso de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R² é C₁₋₄alquilóxi.

9. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R³ é Het, Ar ou Ar-alquila.

10. Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato

de que R^3 é Ar ou Ar-alquila.

11. Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que R^3 é tienila, naftila, fenila, naftil C_{1-4} alquila ou fenil C_{1-4} alquila.

12. Uso de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo
5 fato de que R^3 é naftila, fenila ou fenil C_{1-4} alquila.

13. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que R^4 e R^5 são C_{1-4} alquila ou R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles são ligados podem formar um radical selecionado de imidazolila ou piperidinila.

14. Uso de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo
10 fato de que R^4 e R^5 são C_{1-4} alquila.

15. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que R^6 é hidrogênio ou halo.

16. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15,
15 caracterizado pelo fato de que r é igual a 1.

17. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que R^7 é hidrogênio.

18. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que R^{10} é alquila.

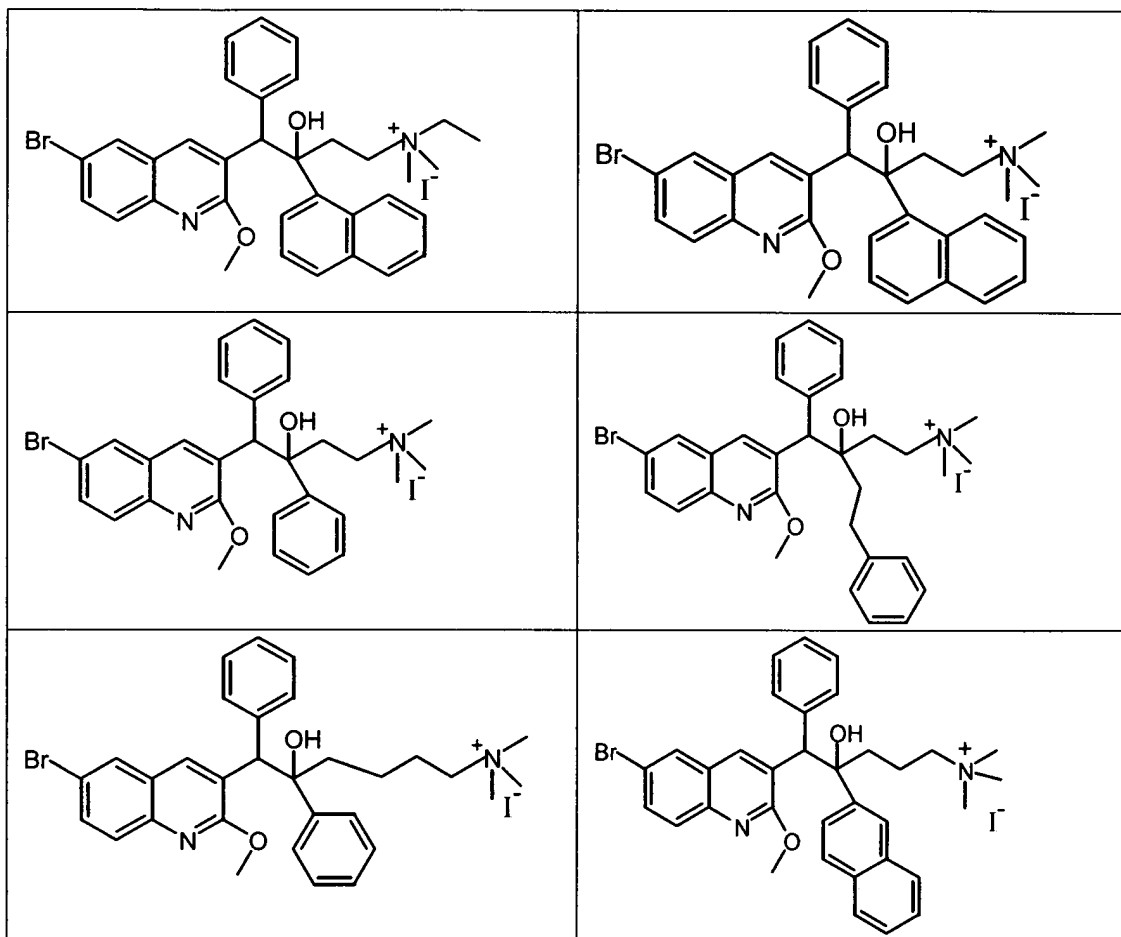
19. Uso de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo
20 fato de que R^{10} é C_{1-6} alquila.

20. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que A^- é iodo.

21. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20,
25 caracterizado pelo fato de que o composto é um composto de acordo com a fórmula (Ia).

22. Uso de um composto de fórmula (Ia) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 é halo; $p = 1$; R^2 é alquilóxi ou alquiltio; R^3 é naftila, fenila, feniletila ou tienila; $q = 1, 2$ ou 3 ; R^4 e R^5 são C_{1-4} alquila ou R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles são ligados podem formar um radical selecionado de imidazolila ou piperidinila; R^6 é hidrogênio ou halo; r é igual a 1; R^7 é hidrogênio; R^{10} é C_{1-6} alquila; A^- é iodo.
30

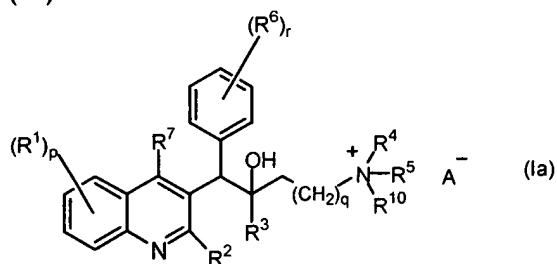
23. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado dos seguintes compostos

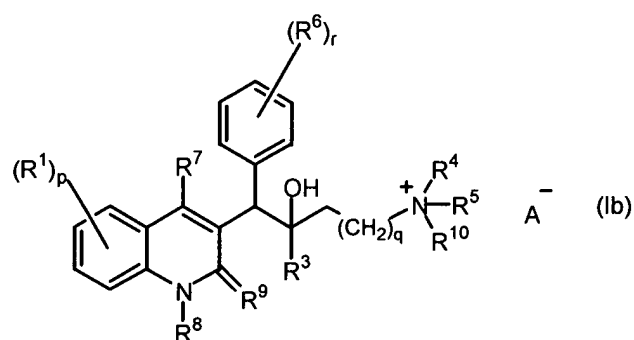


um N-óxido deste ou uma forma estereoquimicamente isomérica deste.

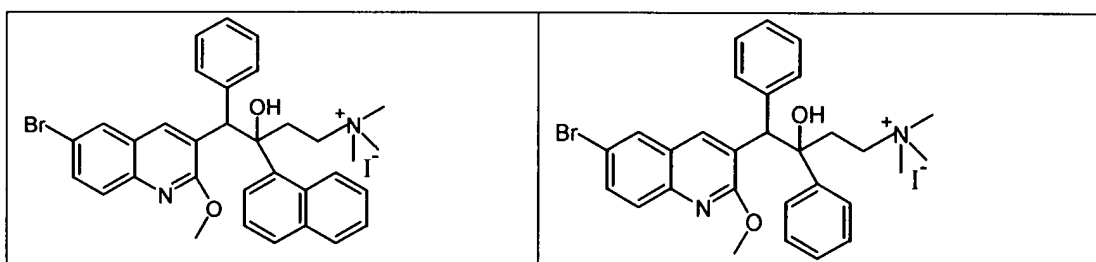
24. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção com uma bactéria gram-positiva.

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



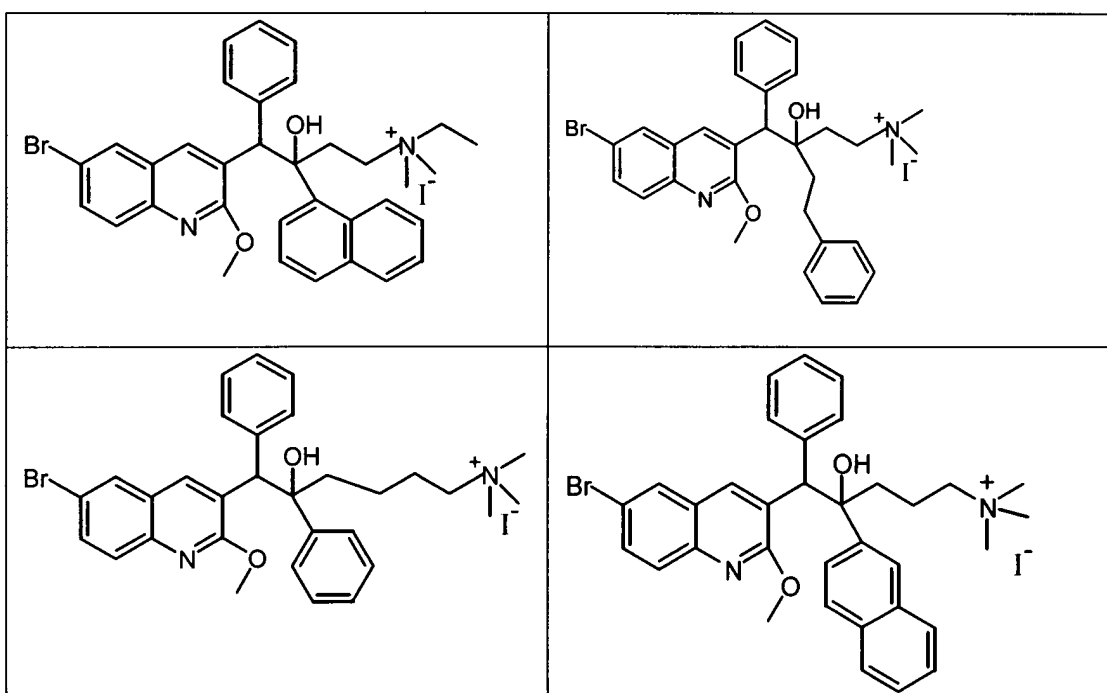


um N-óxido deste, uma forma tautomérica deste ou uma forma estereoisomericamente isomérica deste em que R^1 , p , R^2 , R^3 , q , R^4 , R^5 , R^6 , r , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} e A^- são como definidos na reivindicação 1; contanto que o composto seja diferente de



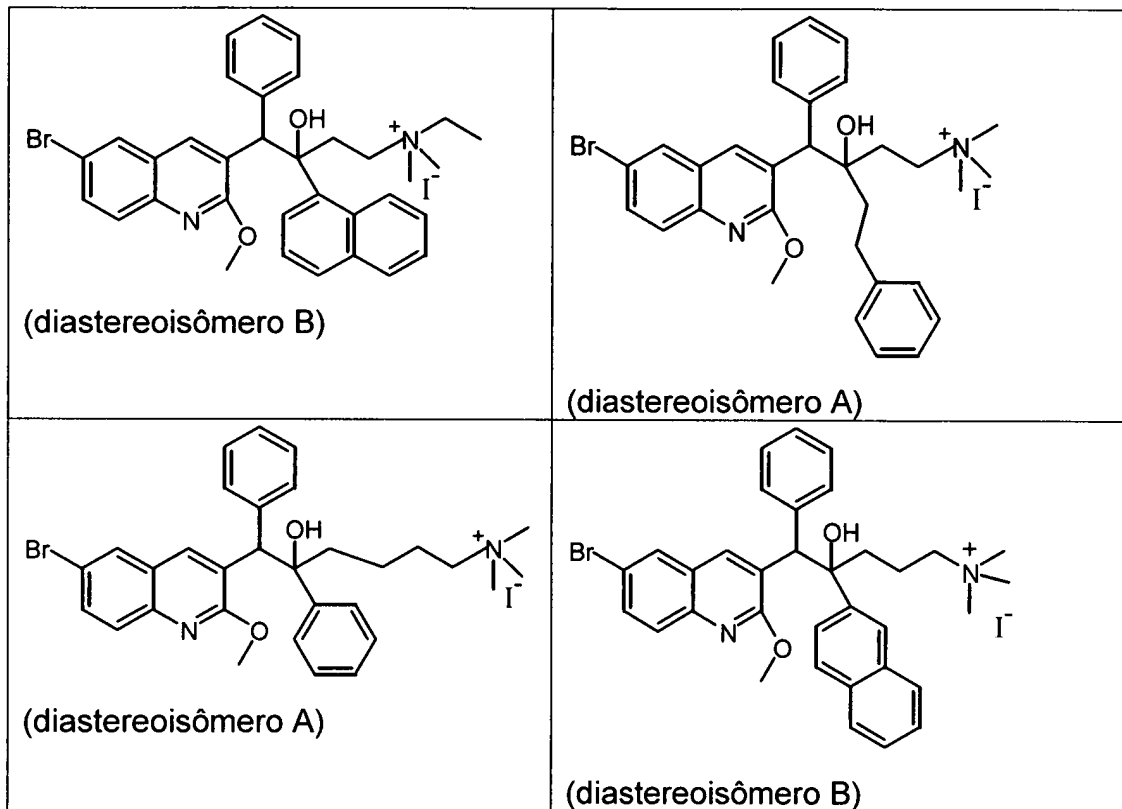
- 5 um N-óxido deste, uma forma tautomérica deste ou uma forma estereoisomericamente isomérica deste.

26. Composto de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado de:



um N-óxido deste ou uma forma estereoquimicamente isomérica deste.

27. Composto de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado de:



ou uma forma estereoquimicamente isomérica deste.

5 28. Combinação, caracterizada pelo fato de que é de (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 27, e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos, contanto que o um ou mais outros agentes antibacterianos sejam diferentes de agentes antimicobacterianos.

10 29. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um veículo farmacêuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 27, e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos, contanto que o um ou mais outros agentes antibacterianos sejam diferentes de agentes antimicobacterianos.

15

30. Uso de uma combinação como definida na reivindicação 28 ou composição farmacêutica como definida na reivindicação 29, caracteriza-

do pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana.

31. Produto, caracterizado pelo fato de que contém (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 27, e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos, contanto que o um ou mais outros agentes antibacterianos sejam diferentes de agentes antimicobacterianos, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado, ou sequencial, no tratamento de uma infecção bacteriana.

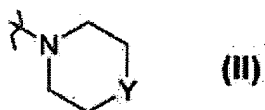
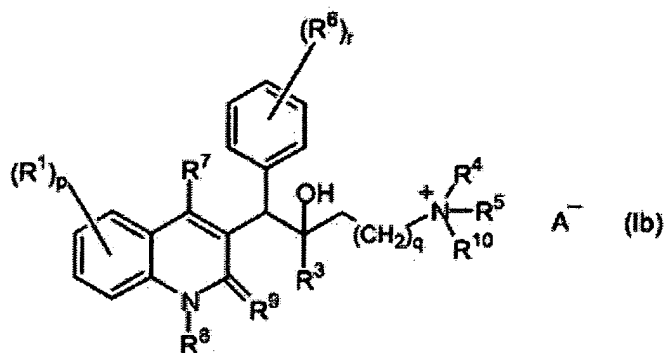
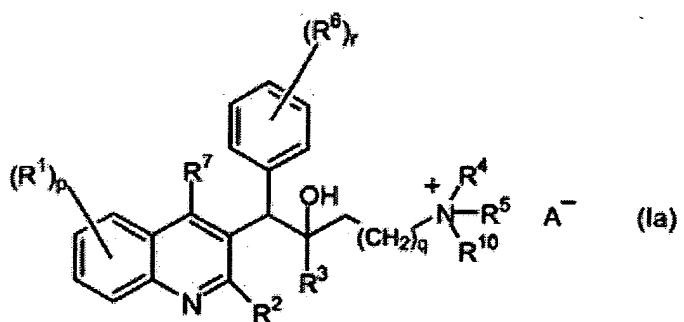
32. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24 e 30, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção com *Staphylococci*, *Enterococci* ou *Streptococci*.

33. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24 e 30, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção com *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), estafilococos negativos de coagulase resistentes a meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina ou *Enterococcus faecium* múltiplo resistente.

34. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24 e 30, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção com *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pneumoniae*.

35. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24 e 30, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção com *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA).

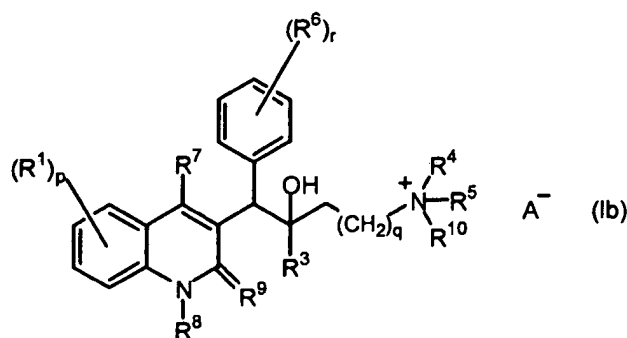
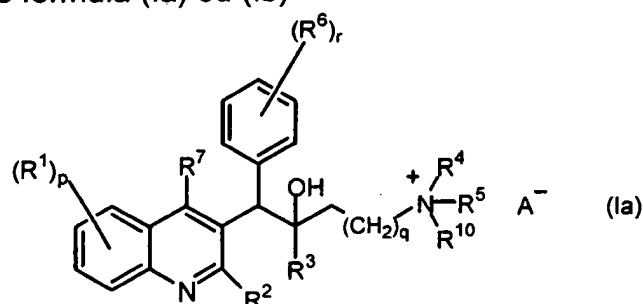
20613999-0



RESUMO

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

- 5 Uso de um composto para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana contanto que a infecção bacteriana seja diferente de uma infecção micobacteriana, o referido composto sendo um composto de fórmula (Ia) ou (Ib)



- um *N*-óxido, uma forma tautomérica ou uma forma estereoquimicamente isomérica deste os compostos dos mesmos também são reivindicados bem como suas combinações com os outros agentes antibacterianos.
- 10