

(22) Data de pedido: **2007.12.04**

(30) Prioridade(s): **2006.12.06 EP 06125510**

(43) Data de publicação do pedido: **2009.09.16**

(45) Data e BPI da concessão: **2013.02.20**
085/2013

(73) Titular(es):

JANSSEN PHARMACEUTICA NV

TURNHOUTSEBAAN 30 B-2340 BEERSE BE

(72) Inventor(es):

KOENRAAD JOZEF LODEWIJK MARCEL ANDRIES BE

MAGALI MADELEINE SIMONE MOTTE FR

ANIL KOUL BE

ISMET DORANGE SE

JÉRÔME EMILE GEORGES GUILLEMONT FR

(74) Mandatário:

MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA

RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS QUINOLINA ANTIBACTERIANOS**

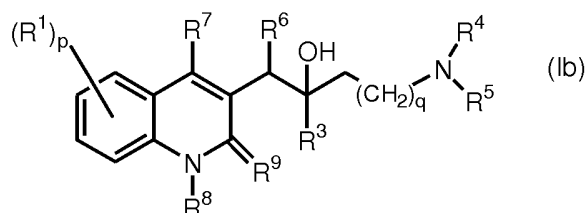
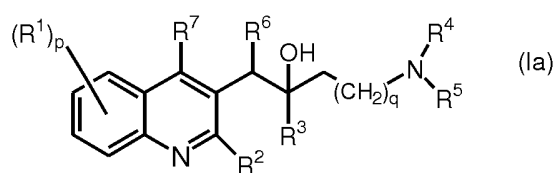
(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A NOVOS DERIVADOS QUINOLINA SUBSTITUÍDOS DE ACORDO COM A FÓRMULA GERAL (IA) OU FÓRMULA GERAL (IB): (IB) INCLUINDO QUALQUER RESPETIVA FORMA ESTEREOQUIMICAMENTE ISOMÉRICA, UM RESPETIVO N-ÓXIDO, UM RESPETIVO SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL OU UM RESPETIVO SOLVATO. OS COMPOSTOS REIVINDICADOS SÃO ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DE UMA INFEÇÃO BACTERIANA. TAMBÉM É REIVINDICADA UMA COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO UM TRANSPORTADOR FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL E, COMO INGREDIENTE ATIVO, UMA QUANTIDADE TERAPEUTICAMENTE EFICAZ DOS COMPOSTOS REIVINDICADOS, A UTILIZAÇÃO DOS COMPOSTOS OU COMPOSIÇÕES REIVINDICADOS PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO DESTINADO AO TRATAMENTO DE UMA INFEÇÃO BACTERIANA E UM PROCESSO DE PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS REIVINDICADOS.

RESUMO

"DERIVADOS QUINOLINA ANTIBACTERIANOS"

A presente invenção refere-se a novos derivados quinolina substituídos de acordo com a Fórmula geral (Ia) ou Fórmula geral (Ib):



incluindo qualquer respetiva forma estereoquimicamente isomérica, um respetivo N-óxido, um respetivo sal farmacêuticamente aceitável ou um respetivo solvato. Os compostos reivindicados são úteis para o tratamento de uma infeção bacteriana. Também é reivindicada uma composição compreendendo um transportador farmacêuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos reivindicados, a utilização dos compostos ou composições reivindicados para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento de uma infeção bacteriana e um processo de preparação dos compostos reivindicados.

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS QUINOLINA ANTIBACTERIANOS"

A presente invenção refere-se a novos derivados quinolina substituídos úteis para o tratamento de doenças bacterianas, incluindo mas não se limitando a doenças causadas por micobactérias patogénicas, tais como *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* e *M. marinum*, ou Estafilococos ou Estreptococos patogénicos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Mycobacterium tuberculosis é o agente causador de tuberculose (TB), uma infeção grave e potencialmente fatal disseminada em todo o mundo. Estimativas da Organização Mundial de Saúde indicam que mais de 8 milhões de pessoas contraem TB por ano, e 2 milhões de pessoas morrem de tuberculose anualmente. Na última década, os casos de TB têm aumentado 20% em todo o mundo, com a carga mais pesada nas comunidades mais empobrecidas. Se estas tendências continuarem, a incidência de TB irá aumentar em 41% nos próximos vinte anos. Aos cinquenta anos desde a introdução de uma quimioterapia eficaz, a TB continua a ser, depois da SIDA, a principal causa infecciosa de mortalidade adulta no mundo. A TB epidémica é complicada pela maré crescente de estirpes resistentes a múltiplos fármacos, e pela simbiose mortal com o HIV. É 30 vezes mais provável que pessoas que são HIV-positivas e infetadas com TB desenvolvam TB ativa do que pessoas que são HIV-negativas, e a TB é responsável pela morte de uma em cada três pessoas com HIV/SIDA em todo o mundo.

Todas as abordagens existentes ao tratamento de tuberculose envolvem a combinação de múltiplos agentes. Por exemplo, o regime recomendado pelo Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos é uma combinação de isoniazida, rifampicina e pirazinamida durante dois meses, seguido de isoniazida e rifampicina durante mais quatro meses. Estes fármacos são continuados durante mais sete meses em pacientes infectados com o HIV. Para pacientes infectados com estirpes resistentes a múltiplos fármacos de *M. tuberculosis*, agentes tais como etambutol, estreptomicina, canamicina, amicacina, capreomicina, etionamida, ciclosserina, ciprofloxacina e ofloxacina são adicionados às terapias de combinação. Não existe nenhum agente individual que seja eficaz no tratamento clínico de tuberculose, nem qualquer combinação de agentes que ofereça a possibilidade de terapia com duração inferior a seis meses.

Há uma grande necessidade clínica de novos fármacos que melhorem o tratamento corrente ao permitirem regimes que facilitem a concordância do paciente e do prestador de cuidados de saúde. O melhor modo de consegui-lo consiste em proporcionar regimes mais curtos e aqueles que requerem menos supervisão. A maior parte do benefício do tratamento surge nos primeiros 2 meses, durante a fase intensiva, ou bactericida, quando quatro fármacos são administrados em conjunto; a carga bacteriana é grandemente reduzida, e os pacientes tornam-se não infecciosos. A fase de continuação, ou esterilização, durante 4 a 6 meses é requerida para eliminar bacilos persistentes e para minimizar o risco de recidiva. Um fármaco de esterilização potente que encurte o tratamento para 2 meses ou menos seria extremamente benéfico. Também são necessários fármacos que facilitem a concordância ao requererem menos supervisão intensiva.

Obviamente, um composto que reduza a extensão total do tratamento e a frequência da administração de fármacos proporcionará o maior benefício.

A TB epidémica é complicada pela incidência crescente de estirpes resistentes a múltiplos fármacos, ou MDR-TB. Até quatro por cento de todos os casos em todo o mundo são considerados MDR-TB - os resistentes aos fármacos mais eficazes do padrão de quatro fármacos, isoniazida e rifampina. A MDR-TB é letal quando não tratada e não pode ser adequadamente tratada com a terapia padrão, de modo que o tratamento requer até 2 anos de fármacos de "segunda linha". É frequente estes fármacos serem tóxicos, dispendiosos e marginalmente eficazes. Na ausência de uma terapia eficaz, os pacientes com MDR-TB infecciosa continuam a disseminar a doença, produzindo novas infeções com estirpes de MDR-TB. Há uma grande necessidade clínica de um novo fármaco com um novo mecanismo de ação, que provavelmente exiba atividade contra estirpes resistentes a fármacos, em particular estirpes MDR.

O termo "resistente a fármacos", como aqui utilizado anteriormente ou a seguir, é um termo bem entendido pelo profissional de microbiologia. Uma Micobactéria resistente a fármacos é uma Micobactéria que já não é suscetível a pelo menos um fármaco previamente eficaz; que desenvolveu a capacidade de suportar o ataque antibiótico de pelo menos um fármaco previamente eficaz. Uma estirpe resistente a fármacos pode propagar essa capacidade de suporte à sua progenitura. A referida resistência pode dever-se a mutações genéticas aleatórias na célula bacteriana que alteram a sua sensibilidade a um fármaco individual ou a diferentes fármacos.

A tuberculose MDR é uma forma específica de tuberculose resistente a fármacos devido a uma bactéria resistente a pelo menos isoniazida e rifampicina (com ou sem resistência a outros fármacos), que presentemente são os dois fármacos anti-TB mais poderosos. Assim, sempre que utilizado aqui previamente ou a seguir, "resistente a fármacos" inclui resistente a múltiplos fármacos.

Outro fator no controlo da TB epidémica é o problema da TB latente. Apesar de décadas de programas de controlo de tuberculose (TB), cerca de 2 mil milhões de pessoas são infetadas por *M. tuberculosis*, se bem que de modo assintomático. Cerca de 10% destes indivíduos estão em risco de desenvolver TB ativa durante a sua vida. A epidemia global de TB é alimentada por infeção com TB de pacientes com HIV e o aumento de estirpes de TB resistentes a múltiplos fármacos (MDR-TB). A reativação de TB latente é um fator de alto risco de desenvolvimento da doença e é responsável por 32% das mortes em indivíduos infetados com o HIV. Para controlar a TB epidémica é preciso descobrir novos fármacos que consigam matar bacilos dormentes ou latentes. A TB dormente pode ser reativada, causando doença devido a vários fatores, como supressão da imunidade do hospedeiro por utilização de agentes imunossupressores, como anticorpos contra o fator de necrose tumoral α ou interferão- γ . No caso de pacientes HIV-positivos, o único tratamento profilático disponível para TB latente consiste nos regimes de dois até três meses de rifampicina, pirazinamida. A eficácia do regime de tratamento ainda não é clara e, adicionalmente, a extensão do tratamento é um constrangimento importante em ambientes de recursos limitados. Em consequência, há uma necessidade drástica de identificar novos fármacos que possam atuar como agentes

quimioproliféricos em indivíduos albergando bacilos latentes de TB.

Os bacilos da tuberculose entram em indivíduos saudáveis por inalação; sofrem fagocitose pelos macrófagos alveolares dos pulmões. Isto conduz a uma resposta imunológica potente e à formação de granulomas, que consistem em macrófagos infectados com *M. tuberculosis* rodeados de células T. Após um período de 6-8 semanas, a resposta imunológica do hospedeiro causa a morte de células infectadas por necrose e acumulação de material caseoso com certos bacilos extracelulares, rodeado por macrófagos, células epitelioides e camadas de tecido linfóide na periferia. No caso de indivíduos saudáveis, a maior parte das micobactérias são mortas nestes ambientes, mas uma pequena proporção de bacilos ainda sobrevive e pensa-se que existam num estado não replicativo, hipometabólico, e são tolerantes a morte por fármacos anti-TB, como isoniazida. Estes bacilos podem permanecer nos ambientes fisiológicos alterados mesmo durante toda a vida do indivíduo sem exibirem quaisquer sintomas clínicos de doença. No entanto, em 10% dos casos, estes bacilos latentes podem ser reativados, causando doença. Uma das hipóteses sobre o desenvolvimento destas bactérias persistentes é o ambiente patofisiológico em lesões humanas, nomeadamente tensão de oxigénio reduzida, limitação de nutrientes, e pH ácido. Foi postulado que estes fatores tornam estas bactérias fenotipicamente tolerantes aos principais fármacos antimicobacterianos.

Para além da gestão da TB epidémica, há o problema emergente de resistência a agentes antibióticos de primeira linha. Alguns exemplos importantes incluem *Streptococcus*

pneumoniae resistente a penicilina, enterococos resistentes a vancomicina, *Stafilococcus aureus* resistente a meticilina, salmonelas multirresistente.

As consequências da resistência a agentes antibióticos são graves. As infecções causadas por micróbios resistentes não conseguem responder ao tratamento, resultando em doença prolongada e maior risco de morte. As falhas do tratamento também conduzem a períodos mais longos de infetividade, que aumentam o número de pessoas infetadas movendo-se na comunidade e, assim, expondo a população geral ao risco de contrair uma infecção por uma estirpe resistente.

Os hospitais são um componente crítico do problema mundial de resistência antimicrobiana. A combinação de pacientes altamente suscetíveis, utilização antimicrobiana intensiva e prolongada, e infecções cruzadas tem originado infecções com patógenos bacterianos altamente resistentes.

A automedicação com agentes antimicrobianos é outro fator importante que contribui para resistência. Os agentes antimicrobianos automedicados podem ser desnecessários, muitas vezes são doseados de modo inadequado, ou podem não conter quantidades adequadas do fármaco ativo.

A concordância do paciente com o tratamento recomendado é outro problema importante. Os pacientes esquecem-se de tomar a medicação, interrompem o seu tratamento quando começam a sentir-se melhor, ou podem não ter capacidade financeira para o tratamento completo, desse modo criando um ambiente ideal para os micróbios se adaptarem em vez de serem mortos.

Devido à resistência emergente a múltiplos antibióticos, os médicos são confrontados com infecções para as quais não há nenhuma terapia eficaz. A morbidez, mortalidade, e custos financeiros dessas infecções são uma carga crescente para os sistemas de cuidados de saúde em todo o mundo.

Em consequência, são muito necessários novos compostos para tratar infecções bacterianas, especialmente infecções micobacterianas, incluindo infecções micobacterianas resistentes a fármacos e latentes, e também outras infecções bacterianas, especialmente as causadas por estirpes bacterianas resistentes.

Os documentos WO2004/011436, WO2005/070924, WO2005/070430 e WO2005/075428 divulgam certos derivados quinolina substituídos com atividade contra *Mycobacteria*, em particular contra *Mycobacterium tuberculosis*. O documento WO2005/117875 descreve derivados quinolina substituídos com atividade contra estirpes Micobacterianas resistentes. O documento WO2006/067048 descreve derivados quinolina substituídos com atividade contra tuberculose latente. Um composto particular destes derivados quinolina substituídos é descrito em *Science* (2005), 307, 223-227, e o seu modo de ação é descrito em WO2006/035051.

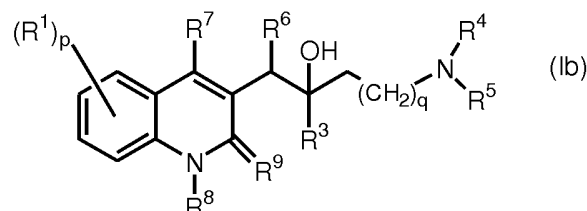
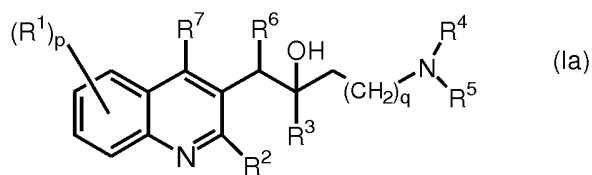
Outras quinolinas substituídas são divulgadas em US-5,965,572 (Estados Unidos da América) para o tratamento de infecções resistentes a antibióticos, e em WO00/34265 para inibir o crescimento de microrganismos bacterianos.

A finalidade da presente invenção é proporcionar novos compostos, em particular derivados quinolina substituídos, com a propriedade de inibir o crescimento bacteriano

especialmente de Estreptococos, Estafilococos ou micobactérias e, em consequência, úteis para o tratamento de doenças bacterianas, particularmente daquelas doenças causadas por bactérias patogénicas, tais como *Streptococcus pneumonia*, *Staphylococcus aureus* ou *Mycobacterium tuberculosis* (incluindo a doença latente e incluindo estirpes de *M. tuberculosis* resistentes a fármacos), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* e *M. marinum*.

RESUMO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos derivados quinolina substituídos de acordo com a fórmula (Ia) ou (Ib):



incluindo qualquer respetiva forma estereoquimicamente isomérica, em que

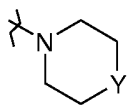
p é um inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;

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

R¹ é hidrogénio, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, hidroxil, alquilo, alquiltio, alquiltioalquilo, arilalquilo, di(aril)alquilo, arilo, ou Het;

R² é hidrogénio, alquilo, arilo, arilo, hidroxil, mercapto, alquiloalquilo, alquiltio, mono ou

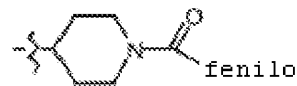
di(alquil)amino, pirrolidino ou um radical de fórmula



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

R³ é alquilo, arilalquilo, aril-O-alquilo, aril-alquil-O-alquilo, arilo, aril-arilo, Het, Het-alquilo, Het-O-

alquilo, Het-alquil-O-alquilo ou



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

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

R⁶ é arilo¹ ou Het;

R⁷ é hidrogénio, halo, alquilo, arilo ou Het;

R⁸ é hidrogénio ou alquilo;

R⁹ é oxo; ou

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

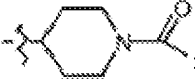
arilo é um homociclo selecionado de fenilo, naftilo, acenaftilo ou tetra-hidronaftilo, em que cada um está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente selecionado de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquilo, C₂₋₆alcenilo opcionalmente substituído com fenilo,

haloalquilo, alquiloxi, haloalquiloxi, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo ou mono- ou dialquilaminocarbonilo;

arilo¹ é um homociclo selecionado de fenilo, naftilo, acenaftilo ou tetra-hidronaftilo, em que cada um está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente selecionado de hidroxil, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, alquiltio, haloalquiloxi, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo, Het ou mono- ou dialquilaminocarbonilo;

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

desde que, se R³ for alquilo, arilalquilo, arilo, Het, Het-

alquilo ou , então R⁶ será Het; fenilo substituído com Het; naftilo substituído com Het; ou acenaftilo ou tetra-hidronaftilo, em que cada um está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente selecionado de hidroxil, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, alquiltio, haloalquiloxi,

carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo, Het ou mono- ou dialquilaminocarbonilo;

os respectivos *N*-óxidos, os respectivos sais farmaceuticamente aceitáveis ou os respectivos solvatos.

Os compostos de fórmula (Ia) e (Ib) estão inter-relacionados, pois, por exemplo, um composto de acordo com a fórmula (Ib), com R^9 igual a oxo e R^8 igual a hidrogénio, é o equivalente tautomérico de um composto de acordo com a fórmula (Ia) com R^2 igual a hidroxil (tautomerismo ceto-enol).

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

O arilo, arilo¹ ou Het listado nas definições dos substituintes dos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) (ver, por exemplo, R^3), como aqui mencionado anteriormente ou a seguir, pode estar ligado ao restante da molécula de fórmula (Ia) ou (Ib) através de qualquer carbono ou heteroátomo do anel consoante o apropriado, se nada for especificado em contrário. Assim, por exemplo, quando Het é imidazolilo, pode ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo e afins.

As linhas desenhadas a partir de substituintes para o interior de sistemas em anel indicam que a ligação pode ocorrer em quaisquer dos átomos de anel adequados.

É pretendido que os sais farmaceuticamente aceitáveis aqui mencionados anteriormente ou a seguir compreendam as formas de sais de adição de ácidos não tóxicos e terapeuticamente

ativos que os compostos de acordo com a fórmula (Ia) ou fórmula (Ib) são capazes de formar. Esses sais de adição de ácidos podem ser obtidos tratando a forma de base dos compostos de acordo com a fórmula (Ia) ou fórmula (Ib) com ácidos apropriados, por exemplo, ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido hidro-hálico, em particular ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico e ácido fosfórico; ácidos orgânicos, por exemplo, ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido ciclâmico, ácido salicílico, ácido p-aminossalicílico e ácido pamoico.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) que contêm prótons acídicos podem ser convertidos nas suas formas de sais de adição de metal ou amina não tóxicos e terapeuticamente ativos por tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. Também é pretendido que os sais farmacologicamente aceitáveis aqui mencionados anteriormente ou a seguir compreendam as formas de sais de adição de metal ou amina não tóxicos e terapeuticamente ativos (formas de sais de adição de base) que os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) são capazes de formar. Formas de sais de adição de base apropriadas compreendem, por exemplo, os sais de amônio, os sais de metais alcalinos e alcalinoterrosos, por exemplo, os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio e afins, sais com bases orgânicas, por exemplo, aminas alifáticas e aromáticas primárias, secundárias e terciárias, tais como metilamina,

etilamina, propilamina, isopropilamina, os quatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, di-isopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, os sais de benztatina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, hidrabamina, e sais com aminoácidos, tais como, por exemplo, arginina, lisina e afins.

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

O termo sal farmacologicamente aceitável também compreende os sais de amónio quaternário (aminas quaternárias) que os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) são capazes de formar por reação entre um azoto básico de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) e um agente de quaternização apropriado, tal como, por exemplo, um haleto de C₁₋₆alquilo, haleto de arilC₁₋₆alquilo, haleto de C₁₋₆alquilcarbonilo, haleto de arilcarbonilo, haleto de HetC₁₋₆alquilo ou haleto de Hetcarbonilo opcionalmente substituído, por exemplo, iodeto de metilo ou iodeto de benzilo. Preferivelmente, Het representa um heterociclo monocíclico selecionado de furanilo ou tienilo; ou um heterociclo bicíclico selecionado de benzofuranilo ou benzotienilo; em que cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode estar opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente selecionado do grupo de halo, alquilo e arilo. Preferivelmente, o agente de quaternização é haleto de C₁₋₆alquilo. Também podem ser utilizados outros reagentes com bons grupos abandonantes,

tais como trifluorometanossulfonatos de C₁₋₆alquilo, metanossulfonatos de C₁₋₆alquilo, e p-toluenossulfonatos de C₁₋₆alquilo. Uma amina quaternária tem um azoto com carga positiva. Contraíções farmacêuticamente aceitáveis incluem cloro, bromo, iodo, trifluoroacetato, acetato, triflato, sulfato, sulfonato. Preferivelmente, o contraíção é iodo. O contraíção de eleição pode ser introduzido utilizando resinas de permuta iónica.

O termo solvato compreende os hidratos e formas de adição de solvente que os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) são capazes de formar, bem como os respetivos sais. Exemplos dessas formas são, por exemplo, hidratos, alcoolatos e afins.

No contexto deste requerimento é inerentemente pretendido que um composto de acordo com a invenção compreenda todas as respetivas formas estereoquimicamente isoméricas. O termo "formas estereoquimicamente isoméricas", como usado aqui anteriormente ou a seguir, define todas as possíveis formas estereoisoméricas que os compostos de fórmula (Ia) e (Ib), e seus N-óxidos, sais farmacêuticamente aceitáveis ou derivados fisiologicamente funcionais possam possuir. A menos que mencionado ou indicado em contrário, a designação química dos compostos designa a mistura de todas as possíveis formas estereoquimicamente isoméricas.

Em particular, centros estereogénicos podem ter a configuração R ou S; substituintes em radicais bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados podem ter a configuração *cis* ou *trans*. Compostos contendo ligações duplas podem ter uma estereoquímica E ("entgegen") ou Z ("zusammen") na

referida ligação dupla. Os termos *cis*, *trans*, *R*, *S*, *E* e *Z* são bem conhecidos do profissional.

É obviamente pretendido que formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos de fórmula (Ia) e (Ib) estejam abrangidas no âmbito desta invenção.

São especialmente interessantes aqueles compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) que são estereoquimicamente puros.

Seguindo as convenções da nomenclatura CAS, quando estão presentes numa molécula dois centros estereogénicos de configuração absoluta conhecida, é atribuído um descritor *R* ou *S* (com base na regra de sequência de Cahn-Ingold-Prelog) ao centro quiral de numeração mais baixa, o centro de referência. A configuração do segundo centro estereogénico é indicada utilizando descritores relativos [*R**,*R**] ou [*R**,*S**], em que *R** é sempre especificado como sendo o centro de referência, e [*R**,*R**] indica centros com a mesma quiralidade e [*R**,*S**] indica centros de quiralidade diferente. Por exemplo, se o centro quiral de numeração mais baixa presente na molécula tiver uma configuração *S* e o segundo centro for *R*, o descritor estereogénico será especificado como *S*-[*R**,*S**]. Se forem utilizados " α " e " β ": a posição do substituinte de maior prioridade no átomo de carbono assimétrico do sistema em anel com a menor numeração do anel está arbitrariamente sempre na posição " α " do plano médio determinado pelo sistema em anel. A posição do substituinte de maior prioridade no outro átomo de carbono assimétrico do sistema em anel relativamente à posição do substituinte de maior prioridade no átomo de referência é denominada " α " se estiver do mesmo lado do

plano médio determinado pelo sistema em anel, ou "β" se estiver do outro lado do plano médio determinado pelo sistema em anel.

Quando é indicada uma forma estereoisomérica específica, isto significa que essa forma está substancialmente desprovida, isto é, associada a menos de 50 %, preferivelmente menos de 20 %, mais preferivelmente menos de 10 %, ainda mais preferivelmente menos de 5 %, mais preferivelmente menos de 2 % e muito preferivelmente menos de 1 % do(s) outro(s) isómero(s). Assim, quando um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) é especificado, por exemplo, como sendo (R,S), isto significa que o composto está substancialmente desprovido do isómero (S,R).

A estrutura de compostos de qualquer uma das fórmulas (Ia) e (Ib) e de alguns dos composto intermediários têm invariavelmente pelo menos dois centros estereogénicos que podem conduzir a pelo menos 4 estruturas estereoquimicamente diferentes.

Os compostos de qualquer uma das fórmulas (Ia) e (Ib) podem ser sintetizados na forma de misturas, em particular misturas racémicas, de enantiómeros que podem ser separados uns dos outros seguindo procedimentos de resolução conhecidos na área. Os compostos racémicos de qualquer uma das fórmulas (Ia) e (Ib) podem ser convertidos nas correspondentes formas de sais diastereoméricos por reação com um ácido quiral adequado. As referidas formas de sais diastereoméricos são subsequentemente separadas, por exemplo, por cristalização seletiva ou fracionada, e os enantiómeros são daí libertados por alcali. Um modo alternativo de separar as formas enantioméricas dos

compostos de qualquer uma das fórmulas (Ia) e (Ib) envolve cromatografia líquida utilizando uma fase estacionária quiral. As referidas formas estereoquimicamente isoméricas puras também podem ser derivadas das correspondentes formas estereoquimicamente isoméricas puras dos materiais de partida apropriados, desde que a reação ocorra de modo estereoespecífico. Preferivelmente, se for desejado um estereoisómero específico, esse composto será sintetizado por métodos de preparação estereoespecíficos. Estes métodos empregarão vantajosamente materiais de partida enantiomericamente puros.

É pretendido que as formas tautoméricas dos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) compreendam aqueles compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que, por exemplo, um grupo enol é convertido num grupo ceto (tautomerismo ceto-enol). É pretendido que as formas tautoméricas dos compostos de fórmula (Ia) e (Ib) ou de intermediários da presente invenção estejam abrangidas pelo âmbito desta invenção.

É pretendido que as formas de *N*-óxido dos presentes compostos compreendam os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que um ou vários átomos de azoto terciários estão oxidados no denominado *N*-óxido.

Os compostos de fórmula (Ia) e (Ib) podem ser convertidos nas correspondentes formas de *N*-óxido seguindo procedimentos conhecidos na área de conversão de um azoto trivalente na sua forma de *N*-óxido. Essa reação de *N*-oxidação pode geralmente ser efetuada fazendo reagir o material de partida de fórmula (Ia) ou (Ib) com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, peróxido de

hidrogénio, peróxidos de metais alcalinos ou metais alcalinoterrosos, por exemplo, peróxido de sódio, peróxido de potássio; peróxidos orgânicos apropriados podem compreender peroxiácidos, tais como, por exemplo, ácido peroxibenzoico ou ácido peroxibenzoico substituído com halo, por exemplo, ácido 3-cloroperoxibenzoico, ácidos peroxoalcanoicos, por exemplo, ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por exemplo, hidro-peróxido de t.butilo. Solventes adequados são, por exemplo, água, álcoois de cadeia curta, por exemplo, etanol e afins, hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno, cetonas, por exemplo, 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano, e misturas desses solventes.

No contexto deste requerimento, alquilo é um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 até 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 até 6 átomos de carbono ligado a um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode estar opcionalmente substituído com ciano, hidroxí, C₁₋₆alquiloxi ou oxo. Preferivelmente, alquilo é um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 até 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode estar opcionalmente substituído com hidroxilo ou C₁₋₆alquiloxi.

Preferivelmente, alquilo é metilo, etilo ou ciclohexilmetilo, mais preferivelmente metilo ou etilo.

Uma forma de realização interessante de alquilo em todas as definições aqui usadas anteriormente ou a seguir é C₁₋₆alquilo, que representa um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono, tal como, por exemplo, metilo, etilo, propilo, 2-metil-etilo, pentilo, hexilo e afins. Um subgrupo preferido de C₁₋₆alquilo é C₁₋₄alquilo, que representa um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 4 átomos de carbono, tal como, por exemplo, metilo, etilo, propilo, 2-metil-etilo e afins.

No contexto deste requerimento, C₂₋₆alcenilo é um radical hidrocarboneto linear ou ramificado com 2 até 6 átomos de carbono contendo uma ligação dupla, tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo e afins; C₃₋₆cicloalquilo é um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 até 6 átomos de carbono e é uma designação genérica de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo.

No contexto deste requerimento, halo é um substituinte selecionado do grupo de fluoro, cloro, bromo e iodo, e haloalquilo é um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 até 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 até 6 átomos de carbono ligado a um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono; em que um ou mais átomos de carbono estão substituídos com um ou mais átomos halo. Preferivelmente, halo é bromo, fluoro ou cloro; em particular cloro ou bromo. Preferivelmente, haloalquilo é poli-haloC₁₋₆alquilo que é definido como C₁₋₆alquilo mono- ou poli-halossustituído, por exemplo, metilo com um ou mais átomos

fluoro, por exemplo, difluorometilo ou trifluorometilo, 1,1-difluoro-etilo e afins. No caso de mais do que um átomo halo estar ligado a um grupo alquilo ou C₁₋₆alquilo na definição de haloalquilo ou poli-haloC₁₋₆alquilo, podem ser iguais ou diferentes.

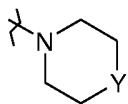
Uma primeira forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que

p é um inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;

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

R¹ é hidrogénio, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, hidroxil, alquilo, alquiltio, alquiltioalquilo, arilalquilo, di(aril)alquilo, arilo, ou Het;

R² é hidrogénio, alquilo, arilo, arilo, hidroxil, mercapto, alquiloalquilo, alquiltio, mono ou di(alquil)amino, pirrolidino ou um radical de fórmula



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

R³ é alquilo, arilalquilo, aril-O-alquilo, aril-alquil-O-alquilo, arilo, Het, Het-alquilo, Het-O-alquilo, Het-

alquil-O-alquilo ou fenilo

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

R⁴ e R⁵ em conjunto e incluindo o N ao qual estão ligados podem formar um radical selecionado do grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo e tiomorfolinilo, em que cada radical está

opcionalmente substituído com alquilo, halo, haloalquilo, hidroxí, alquiloxi, amino, mono- ou dialquilamino, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo e pirimidinilo;

R⁶ é arilo¹ ou Het;

R⁷ é hidrogénio, halo, alquilo, arilo ou Het;

R⁸ é hidrogénio ou alquilo;

R⁹ é oxo; ou

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


arilo é um homociclo selecionado de fenilo, naftilo, acenaftilo ou tetra-hidronaftilo, em que cada um está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente selecionado de hidroxí, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, haloalquiloxi, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo ou mono- ou dialquilaminocarbonilo;

arilo¹ é um homociclo selecionado de fenilo, naftilo, acenaftilo ou tetra-hidronaftilo, em que cada um está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente selecionado de hidroxí, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, alquiltio, haloalquiloxi, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo, Het ou mono- ou dialquilaminocarbonilo;

Het é um heterociclo monocíclico selecionado de N-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo; ou um heterociclo bicíclico selecionado de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzofuranilo,

benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo ou benzo[1,3]dioxolilo; em que cada heterociclo monocíclico e bicíclico está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente selecionado de halo, hidroxil, alquilo ou alquiloxi;

desde que, se R^3 for alquilo, arilalquilo, arilo, Het, Het-

alquilo ou  fenilo, então R^6 será Het; fenilo substituído com Het; naftilo substituído com Het; ou acenaftilo ou tetra-hidronaftilo, em que cada um está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente selecionado de hidroxil, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, alquiltio, haloalquiloxi, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo, Het ou mono- ou dialquilaminocarbonilo.

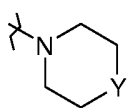
Uma segunda forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que

p é um inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;

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

R^1 é hidrogénio, ciano, halo, C_{1-6} alquilo, poli-halo C_{1-6} alquilo, hidroxil, C_{1-6} alquiloxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquiloxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquiltio C_{1-6} alquilo, hidroxil C_{1-6} alquilo, aril C_{1-6} alquilo, di(aril) C_{1-6} alquilo, arilo, ou Het;

R^2 é hidrogénio, C_{1-6} alquiloxi, arilo, ariloxi, hidroxil, mercapto, C_{1-6} alquiloxi C_{1-6} alquiloxi, C_{1-6} alquiltio, mono ou di(C_{1-6} alquil)amino, pirrolidino ou um radical de fórmula



em que Y é CH_2 , O, S, NH ou $N-C_{1-6}$ alquilo;

R^3 é C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, aril C_{1-6} alquilo, aril-O- C_{1-6} alquilo, aril C_{1-6} alquil-O- C_{1-6} alquilo, arilo, aril-arilo, Het, Het- C_{1-6} alquilo, Het-O- C_{1-6} alquilo ou Het C_{1-6} alquil-O- C_{1-6}

alquilo, ou fenilo;

R^4 e R^5 , cada um independentemente, são hidrogénio, C_{1-6} alquilo ou benzilo; ou

R^4 e R^5 em conjunto e incluindo o N ao qual estão ligados podem formar um radical selecionado do grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo e tiomorfolinilo, em que cada radical está opcionalmente substituído com C_{1-6} alquilo, halo, poli-halo C_{1-6} alquilo, hidroxilo, C_{1-6} alquiloxi, amino, mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquiloxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquiltio C_{1-6} alquilo e pirimidinilo;

R^6 é arilo¹ ou Het;

R^7 é hidrogénio, halo, C_{1-6} alquilo, arilo ou Het;

R^8 é hidrogénio ou C_{1-6} alquilo;

R^9 é oxo; ou

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

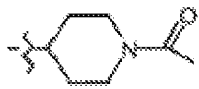
arilo é um homociclo selecionado de fenilo, naftilo, acenaftilo ou tetra-hidronaftilo, em que cada um está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente selecionado de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alcenilo opcionalmente substituído com fenilo, poli-halo C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquiloxi, halo C_{1-6} alquiloxi, carboxilo, C_{1-6} alquiloxicarbonilo,

aminocarbonilo, morfolinilo ou mono- ou di(C₁₋₆alquil)aminocarbonilo;

arilo¹ é um homociclo selecionado de fenilo, naftilo, acenaftilo ou tetra-hidronaftilo, em que cada um está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente selecionado de hidroxil, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino, C₁₋₆alquilo, poli-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquiloxi, C₁₋₆alquiltio, haloC₁₋₆alquiloxi, carboxilo, C₁₋₆alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo, Het ou mono- ou di(C₁₋₆alquil)aminocarbonilo;

Het é um heterociclo monocíclico selecionado de N-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo; ou um heterociclo bicíclico selecionado de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo ou benzo[1,3]dioxolilo; em que cada heterociclo monocíclico e bicíclico está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente selecionado de halo, hidroxil, C₁₋₆alquilo ou C₁₋₆alquiloxi;

desde que, se R³ for C₁₋₆alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, arilC₁₋

6alquilo, arilo, Het, Het-C₁₋₆alquilo ou , então R⁶ será Het; fenilo substituído com Het; naftilo substituído com Het; ou acenaftilo ou tetra-hidronaftilo,

em que cada um está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente selecionado de hidroxil, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino, C₁₋₆alquilo, poli-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋

$_6$ alquiloxi, C_{1-6} alquiltio, halo C_{1-6} alquiloxi, carboxilo, C_{1-6} alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo, Het ou mono- ou di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilo.

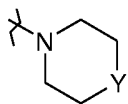
Uma terceira forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que

p é um inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;

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

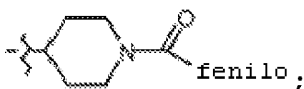
R^1 é hidrogénio, ciano, halo, C_{1-6} alquilo, poli-halo C_{1-6} alquilo, hidroxilo, C_{1-6} alquiloxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquiloxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquiltio C_{1-6} alquilo, hidroxilo C_{1-6} alquilo, aril C_{1-6} alquilo, di(aril) C_{1-6} alquilo, arilo, ou Het;

R^2 é hidrogénio, C_{1-6} alquiloxi, arilo, ariloxi, hidroxilo, mercapto, C_{1-6} alquiloxi C_{1-6} alquiloxi, C_{1-6} alquiltio, mono ou di(C_{1-6} alquil)amino, pirrolidino ou um radical de fórmula



em que Y é CH_2 , O, S, NH ou $N-C_{1-6}$ alquilo;

R^3 é C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, aril C_{1-6} alquilo, aril-O- C_{1-6} alquilo, aril C_{1-6} alquil-O- C_{1-6} alquilo, arilo, Het, Het- C_{1-6} alquilo, Het-O- C_{1-6} alquilo ou Het C_{1-6} alquil-O- C_{1-6} alquilo, ou



R^4 e R^5 , cada um independentemente, são hidrogénio, C_{1-6} alquilo ou benzilo; ou

R^4 e R^5 em conjunto e incluindo o N ao qual estão ligados podem formar um radical selecionado do grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo,

morfolinilo e tiomorfolinilo, em que cada radical está opcionalmente substituído com C₁₋₆alquilo, halo, poli-haloC₁₋₆alquilo, hidroxil, C₁₋₆alquiloxil, amino, mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino, C₁₋₆alquiltio, C₁₋₆alquiloxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquiltioC₁₋₆alquilo e pirimidinilo;

R⁶ é arilo¹ ou Het;

R⁷ é hidrogénio, halo, C₁₋₆alquilo, arilo ou Het;

R⁸ é hidrogénio ou C₁₋₆alquilo;

R⁹ é oxo; ou

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


arilo é um homociclo selecionado de fenilo, naftilo, acenaftilo ou tetra-hidronaftilo, em que cada um está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente selecionado de hidroxil, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino, C₁₋₆alquilo, poli-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquiloxil, haloC₁₋₆alquiloxil, carboxilo, C₁₋₆alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo ou mono- ou di(C₁₋₆alquil)aminocarbonilo;

arilo¹ é um homociclo selecionado de fenilo, naftilo, acenaftilo ou tetra-hidronaftilo, em que cada um está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente selecionado de hidroxil, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino, C₁₋₆alquilo, poli-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquiloxil, C₁₋₆alquiltio, haloC₁₋₆alquiloxil, carboxilo, C₁₋₆alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo, Het ou mono- ou di(C₁₋₆alquil)aminocarbonilo;

Het é um heterociclo monocíclico selecionado de N-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo; ou um heterociclo bicíclico

selecionado de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo ou benzo[1,3]dioxolilo; em que cada heterociclo monocíclico e bicíclico está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente selecionado de halo, hidroxil, C_{1-6} alquilo ou C_{1-6} alquiloxi;

desde que, se R^3 for C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, aril C_{1-6}

alquilo, arilo, Het, Het- C_{1-6} alquilo ou fenilo, então R^6 será Het; fenilo substituído com Het; naftilo substituído com Het; ou acenaftilo ou tetra-hidronaftilo, em que cada um está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente selecionado de hidroxil, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino, C_{1-6} alquilo, poli-halo C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquiloxi, C_{1-6} alquiltio, halo C_{1-6} alquiloxi, carboxilo, C_{1-6} alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo, Het ou mono- ou di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilo.

Uma quarta forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), ou qualquer subgrupo respectivo aqui mencionado anteriormente como sendo uma forma de realização interessante, em que R^1 é hidrogênio, halo, arilo, Het, alquilo ou alquiloxi; mais em particular, R^1 é hidrogênio ou halo. Muito preferivelmente, R^1 é halo, em particular bromo.

Uma quinta forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), ou qualquer subgrupo respectivo aqui mencionado anteriormente como sendo uma forma de realização interessante, em que p é igual a 1.

Uma sexta forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), ou qualquer subgrupo respetivo aqui mencionado anteriormente como sendo uma forma de realização interessante, em que R^2 é hidrogénio, alquiloxi ou alquiltio, em particular hidrogénio, C_{1-6} alquiloxi ou C_{1-6} alquiltio. Mais em particular, R^2 é C_{1-6} alquiloxi, preferivelmente metiloxi.

Uma sétima forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), ou qualquer subgrupo respetivo aqui mencionado anteriormente como sendo uma forma de realização interessante, em que R^3 é aril- $O-C_{1-6}$ alquilo, aril C_{1-6} alquil- $O-C_{1-6}$ alquilo, arilo, aril-arilo, Het, Het- C_{1-6} alquilo, Het- $O-C_{1-6}$ alquilo, Het C_{1-6} alquil- $O-C_{1-6}$ alquilo; em particular, R^3 é aril- $O-C_{1-6}$ alquilo, aril C_{1-6} alquil- $O-C_{1-6}$ alquilo, Het- C_{1-6} alquilo, Het- $O-C_{1-6}$ alquilo, Het C_{1-6} alquil- $O-C_{1-6}$ alquilo; mais em particular, R^3 é aril- $O-C_{1-6}$ alquilo, aril C_{1-6} alquil- $O-C_{1-6}$ alquilo, aril-arilo, Het- $O-C_{1-6}$ alquilo, Het C_{1-6} alquil- $O-C_{1-6}$ alquilo; ainda mais em particular, R^3 é aril- $O-C_{1-6}$ alquilo, aril C_{1-6} alquil- $O-C_{1-6}$ alquilo, Het- $O-C_{1-6}$ alquilo ou Het C_{1-6} alquil- $O-C_{1-6}$ alquilo; ou R^3 é aril- $O-C_{1-6}$ alquilo ou aril C_{1-6} alquil- $O-C_{1-6}$ alquilo; ou R^3 é arilo.

Uma oitava forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), ou qualquer subgrupo respetivo aqui mencionado anteriormente como sendo uma forma de realização interessante, em que q é igual a 1, 3 ou 4.

Uma nona forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), ou qualquer subgrupo respetivo aqui mencionado anteriormente como sendo uma

forma de realização interessante, em que R^4 e R^5 , cada um independentemente, representam hidrogénio ou C_{1-6} alquilo, em particular C_{1-6} alquilo, mais em particular metilo ou etilo. Preferivelmente, R^4 e R^5 são metilo.

Uma décima forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), ou qualquer subgrupo respetivo aqui mencionado anteriormente como sendo uma forma de realização interessante, em que R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um radical selecionado do grupo que consiste em piperidino, piperazino, morfolino, imidazolilo, triazolilo, em que cada um dos referidos anéis está opcionalmente substituído com C_{1-6} alquilo; mais em particular piperidino, piperazino ou morfolino, em que cada um dos referidos anéis está opcionalmente substituído com C_{1-4} alquilo; ainda mais em particular piperidino ou piperazino opcionalmente substituído com C_{1-4} alquilo.

Uma décima primeira forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), ou qualquer subgrupo respetivo aqui mencionado anteriormente como sendo uma forma de realização interessante, em que R^6 é Het ou fenilo opcionalmente substituído; em particular Het, ou fenilo opcionalmente substituído com halo, ciano, Het ou C_{1-6} alquiloxi; mais em particular Het, ou fenilo opcionalmente substituído com halo ou Het em que Het representa preferivelmente piridilo, tienilo, furanilo, quinolinilo ou pirazolilo, em que cada um dos referidos anéis que representa Het está opcionalmente substituído com C_{1-6} alquilo; ainda mais em particular benzo[1,3]dioxolilo, ou fenilo opcionalmente substituído com halo ou Het em que Het representa preferivelmente piridilo, tienilo, furanilo,

quinolinilo ou pirazolilo, em que cada um dos referidos anéis que representa Het está opcionalmente substituído com C₁₋₆alquilo.

Uma décima segunda forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), ou qualquer subgrupo respetivo aqui mencionado anteriormente como sendo uma forma de realização interessante, em que R⁷ é hidrogénio.

Uma décima terceira forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), ou qualquer subgrupo respetivo aqui mencionado anteriormente como sendo uma forma de realização interessante, em que o composto é um composto de fórmula (Ia).

Uma décima quarta forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), ou qualquer subgrupo respetivo aqui mencionado anteriormente como sendo uma forma de realização interessante, em que o composto é um composto de fórmula (Ib) e em que R⁸ é hidrogénio e R⁹ é oxo.

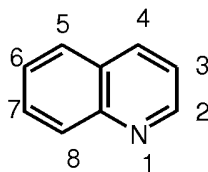
Uma décima quinta forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), ou qualquer subgrupo respetivo aqui mencionado anteriormente como sendo uma forma de realização interessante, em que o composto é um composto de fórmula (Ib), em particular em que R⁸ é alquilo, mais preferivelmente C₁₋₆alquilo, por exemplo, metilo.

Uma décima sexta forma de realização interessante é um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), ou qualquer subgrupo

respetivo aqui mencionado anteriormente como sendo uma forma de realização interessante, em que arilo é naftilo ou fenilo, mais preferivelmente fenilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados de halo, por exemplo, cloro; ciano; alquilo, por exemplo, metilo; ou alquiloxi, por exemplo, metiloxi; ou Het, por exemplo, piridilo, tienilo, furanilo, quinolinilo ou imidazolilo, em que cada um dos referidos anéis que representa Het está opcionalmente substituído com C₁-alquilo.

Uma décima sétima forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), ou qualquer subgrupo respetivo aqui mencionado anteriormente como sendo uma forma de realização interessante, em que R¹ está colocado na posição 6 do anel quinolina.

No contexto deste requerimento, o anel quinolina dos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) é numerado do modo seguinte:



Uma décima oitava forma de realização interessante é a utilização de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), ou qualquer subgrupo respetivo aqui mencionado anteriormente como sendo uma forma de realização interessante, para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento de uma infeção bacteriana com uma bactéria gram-positiva e/ou gram-negativa, preferivelmente uma infeção bacteriana com uma bactéria gram-positiva.

Uma décima nona forma de realização interessante é a utilização de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), ou qualquer subgrupo respetivo aqui mencionado anteriormente como sendo uma forma de realização interessante, para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento de uma infeção bacteriana em que o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) tem um valor $IC_{90} < 15 \mu\text{L/mL}$ contra pelo menos uma bactéria, em particular uma bactéria gram-positiva; preferivelmente um valor $IC_{90} < 10 \mu\text{L/mL}$; mais preferivelmente um valor $IC_{90} < 5 \mu\text{L/mL}$; em que o valor IC_{90} é determinado como aqui descrito a seguir.

Uma vigésima forma de realização interessante refere-se a um composto de fórmula (Ia), ou qualquer subgrupo respetivo aqui mencionado anteriormente como sendo uma forma de realização interessante, ao qual se aplicam uma ou mais, preferivelmente todas as seguintes definições:

R^1 é hidrogénio ou halo; em particular hidrogénio ou bromo;
 R^2 é alquiloxi, em particular C_{1-6} alquiloxi; mais em particular metiloxi;

R^3 é aril- O - C_{1-6} alquilo, aril C_{1-6} alquil- O - C_{1-6} alquilo, arilo, ou aril-arilo;

R^4 e R^5 são C_{1-6} alquilo; em particular metilo; ou R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um radical selecionado do grupo que consiste em piperidino ou piperazino, em que cada um dos referidos anéis está opcionalmente substituído com C_{1-6} alquilo;

R^6 é Het ou fenilo opcionalmente substituído; em particular Het, ou fenilo opcionalmente substituído com halo ou Het; mais em particular benzo[1,3]dioxolilo, furanilo, ou fenilo opcionalmente substituído com halo ou Het em que Het representa piridilo, tienilo, furanilo, quinolinilo ou

pirazolilo, em que cada um dos referidos anéis que representa Het está opcionalmente substituído com C₁₋₆alquilo;

R⁷ é hidrogénio;

q é 1, 3 ou 4;

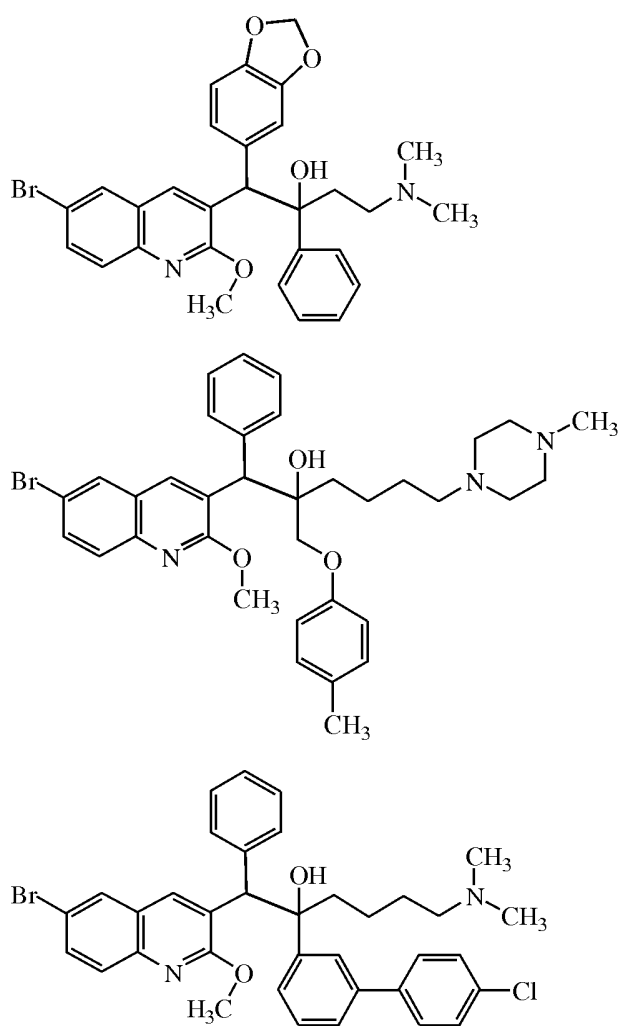
p é 1.

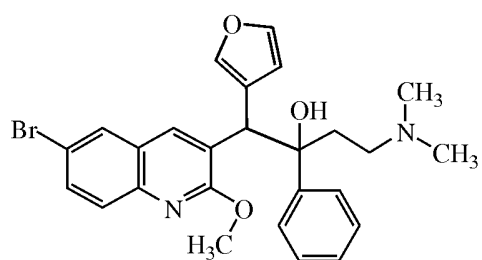
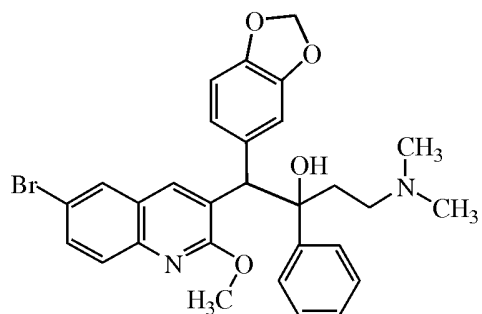
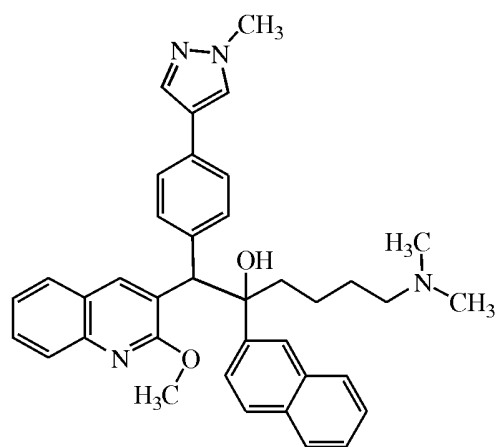
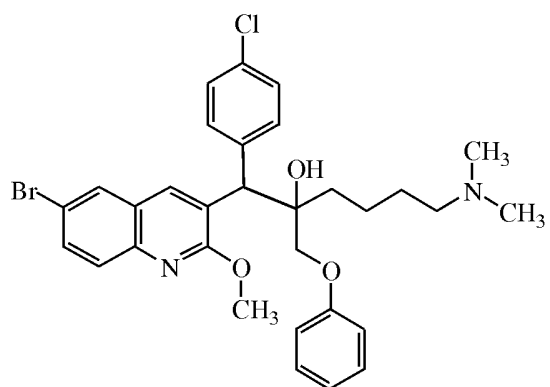
Preferivelmente, nos compostos de fórmula (Ia) e (Ib), ou qualquer subgrupo respetivo aqui mencionado anteriormente como sendo uma forma de realização interessante, o termo "alquilo" representa C₁₋₆alquilo, mais preferivelmente C₁₋₄alquilo, e o termo haloalquilo representa poli-haloC₁₋₆alquilo.

Preferivelmente, o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) é uma mistura particular de enantiómeros (daqui em diante indicado como um diastereoisómero A ou B particular) e, assim, está substancialmente desprovida do(s) outro(s) diastereoisómero(s). No caso de o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ter dois centros quirais, isto significa que o composto é uma mistura, em particular uma mistura racémica, dos enantiómeros (R,S) e (S,R) ou uma mistura, em particular uma mistura racémica, do enantiómero (R,R) e (S,S). Daqui em diante, as misturas, em particular as misturas racémicas, de 2 enantiómeros são indicadas como diastereoisómero A ou B. A mistura racémica estar indicada como A ou B depende de ser a primeira a ser isolada no protocolo de síntese (isto é, A) ou a segunda (isto é, B). Mais preferivelmente, o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) é um enantiómero particular (substancialmente desprovido dos outros enantiómeros). No caso de o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ter dois centros quirais, isto significa que o composto é o enantiómero (R,S), (S,R), (R,R) ou (S,S).

Daqui em diante, esses enantiômeros particulares são indicados como A1, A2, B1 ou B2. O enantiômero ser indicado como A1, A2, B1 ou B2 depende de ser o primeiro ou segundo (1 ou 2) a ser isolado no protocolo de síntese e de estar separado do diastereoisômero A (A1, A2) ou B (B1, B2).

Compostos preferidos da presente invenção são selecionados dos seguintes:





,
 incluindo qualquer respetiva forma estereoquimicamente isomérica, um respetivo *N*-óxido, um respetivo sal farmacêuticamente aceitável ou um respetivo solvato.

Em particular, compostos preferidos de fórmula (Ia) ou (Ib) são os compostos 7, 9, 10 e 29 (ver Tabelas aqui a seguir); um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, um respetivo solvato ou uma respetiva forma de *N*-óxido; ou os compostos 29, 23, 34, 11, 4, 52, e 30 (ver Tabelas aqui a seguir); um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, um respetivo solvato ou uma respetiva forma de *N*-óxido.

FARMACOLOGIA

Foi surpreendentemente mostrado que os compostos de acordo com a invenção são adequados para o tratamento de uma infeção bacteriana, incluindo uma infeção micobacteriana, particularmente aquelas doenças causadas por micobactérias patogénicas, tais como *Mycobacterium tuberculosis* (incluindo as respetivas formas latente e resistente a fármacos), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium*, *M. leprae* e *M. marinum*. Assim, a presente invenção também se refere a compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) como aqui definidos acima, aos respetivos sais farmaceuticamente aceitáveis, aos respetivos solvatos ou às respetivas formas de *N*-óxido, para utilização como medicamento, em particular para utilização como medicamento destinado ao tratamento de uma infeção bacteriana, incluindo uma infeção micobacteriana.

Além disso, a presente invenção também se refere à utilização de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), dos respetivos sais farmaceuticamente aceitáveis, dos respetivos solvatos ou das respetivas formas de *N*-óxido, bem como de qualquer uma das respetivas composições farmacêuticas aqui descritas a seguir, para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento de uma infeção bacteriana, incluindo uma infeção micobacteriana.

Para além da sua atividade contra micobactérias, os compostos de acordo com a invenção são também ativos contra outras bactérias. Em geral, os patogénios bacterianos podem ser classificados como patogénios gram-positivos ou gram-negativos. Compostos antibióticos com atividade contra patogénios gram-positivos e gram-negativos são geralmente considerados como tendo um largo espetro de atividade. Os compostos da presente invenção são considerados ativos contra patogénios bacterianos gram-positivos e/ou gram-negativos, em particular contra patogénios bacterianos gram-positivos. Em particular, os presentes compostos são ativos contra pelo menos uma bactéria gram-positiva, preferivelmente contra várias bactérias gram-positivas, mais preferivelmente contra uma ou mais bactérias gram-positivas e/ou uma ou mais bactérias gram-negativas.

Os presentes compostos têm atividade bactericida ou bacteriostática.

Exemplos de bactérias aeróbicas e anaeróbicas gram-positivas e gram-negativas incluem Estafilococos, por exemplo, *S. aureus*; Enterococos, por exemplo, *E. faecalis*; Streptococos, por exemplo, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; Bacilos, por exemplo, *Bacillus subtilis*; *Listeria*, por exemplo, *Listeria monocytogenes*; *Haemophilus*, por exemplo, *H. influenza*; *Moraxella*, por exemplo, *M. catarrhalis*; *Pseudomonas*, por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa*; e *Escherichia*, por exemplo, *E. coli*.

Patogénios gram-positivos, por exemplo, Estafilococos, Enterococos e Streptococos, são particularmente importantes devido ao desenvolvimento de estirpes resistentes que são difíceis de tratar e difíceis de

erradicar, por exemplo, de um ambiente hospitalar, depois de estabelecidas. Exemplos dessas estirpes são *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), estafilococos coagulase negativos resistentes a meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina e *Enterococcus faecium* com múltiplas resistências.

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

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

Em consequência, a presente invenção também se refere à utilização de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), dos respectivos sais farmacêuticamente aceitáveis, dos respectivos solvatos ou das respectivas formas de N-óxido, bem como de qualquer uma das respectivas composições farmacêuticas aqui descritas a seguir, para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento de uma infecção bacteriana, incluindo uma infecção causada por Estafilococos e/ou Estreptococos.

Em conformidade, noutro aspeto, a invenção proporciona um composto para utilização no tratamento de uma infecção bacteriana, incluindo uma infecção causada por Estafilococos e/ou Estreptococos. Essa utilização compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou composição farmacêutica de acordo com a invenção.

Sem pretender ficar restringido por qualquer teoria, é ensinado que a atividade dos presentes compostos se baseia na inibição da F1F0 ATP sintase, em particular na inibição do complexo F0 da F1F0 ATP sintase, mais em particular na inibição da subunidade c do complexo F0 da F1F0 ATP sintase, conduzindo à morte das bactérias por depleção dos níveis de ATP celular das bactérias. Assim, em particular, os compostos da presente invenção são ativos naquelas bactérias cuja viabilidade depende do funcionamento apropriado da F1F0 ATP sintase.

Infeções bacterianas que podem ser tratadas pelos presentes compostos incluem, por exemplo, infeções do sistema nervoso central, infeções do ouvido externo, infeções do ouvido médio, como otite média aguda, infeções dos seios cranianos, infeções oculares, infeções da cavidade oral, como infeções dos dentes, gengivas e mucosas, infeções do trato respiratório superior, infeções do trato respiratório inferior, infeções geniturinárias, infeções gastrointestinais, infeções ginecológicas, septicemia, infeções dos ossos e articulações, infeções da pele e da estrutura da pele, endocardite bacteriana, queimaduras, profilaxia antibacteriana de cirurgia, e profilaxia antibacteriana em pacientes imunossuprimidos, como pacientes a receber quimioterapia para cancro, ou pacientes com transplantes de órgãos.

Sempre que for aqui utilizada anteriormente ou a seguir, com a expressão os compostos podem tratar uma infeção bacteriana pretende-se significar que os compostos podem tratar uma infeção com uma ou mais estirpes bacterianas.

A invenção também se refere a uma composição compreendendo um transportador farmacêuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a invenção. Os compostos de acordo com a invenção podem ser formulados em várias formas farmacêuticas para fins de administração. Como composições apropriadas podem citar-se todas as composições habitualmente empregues para a administração sistêmica de fármacos. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz do composto particular, opcionalmente na forma de sal de adição, como ingrediente ativo, é combinada em mistura íntima com um transportador farmacêuticamente aceitável, em que o transportador pode tomar uma grande variedade de formas dependendo da forma da preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas estão desejavelmente em forma galénica unitária adequada, em particular, para administração oralmente ou por injeção parentérica. Por exemplo, na preparação das composições em forma galénica oral podem ser empregues quaisquer dos meios farmacêuticos habituais, tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e afins no caso de preparações orais líquidas, como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou transportadores sólidos, como amidos, açúcares, caulino, diluentes, lubrificantes, aglutinantes, agentes de desintegração e afins no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Devido à sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam as formas galénicas unitárias orais mais vantajosas, em cujo caso são obviamente empregues transportadores farmacêuticos sólidos. Para composições parentéricas, o transportador compreenderá habitualmente água esterilizada, pelo menos em grande parte, apesar de poderem ser incluídos outros ingredientes, por exemplo,

para auxiliar a solubilidade. Podem ser preparadas soluções injetáveis, por exemplo, em que o transportador compreende solução salina, solução de glucose ou uma mistura de solução salina e de glucose. Também podem ser preparadas suspensões injetáveis, em cujo caso podem ser empregues transportadores líquidos e agentes de suspensão apropriados e afins. Também estão incluídas preparações em forma sólida destinadas a serem convertidas, pouco tempo antes da utilização, em preparações em forma líquida.

Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica compreenderá preferivelmente desde 0,05 até 99 % por peso, mais preferivelmente desde 0,1 até 70 % por peso, ainda mais preferivelmente desde 0,1 até 50 % por peso do(s) ingrediente(s) ativo(s), e desde 1 até 99,95 % por peso, mais preferivelmente desde 30 até 99,9 % por peso, ainda mais preferivelmente desde 50 até 99,9 % por peso de um transportador farmacêuticamente aceitável, em que todas as percentagens são baseadas no peso total da composição.

A composição farmacêutica pode adicionalmente conter vários outros ingredientes conhecidos na área, por exemplo, um lubrificante, agente estabilizador, agente de tamponamento, agente emulsionante, agente regulador da viscosidade, surfactante, conservante, aromatizante ou corante.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas acima mencionadas em forma galénica unitária, por facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Forma galénica unitária, como usado aqui, refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias, em que cada unidade contém uma quantidade

predeterminada de ingrediente ativo, calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, associada ao necessário transportador farmacêutico. Exemplos dessas formas galénicas unitárias são comprimidos (incluindo comprimidos com incisão ou revestidos), cápsulas pílulas, pacotes de pó, hóstias, supositórios, soluções ou suspensões injetáveis e afins, e respectivos múltiplos separados. A dosagem diária do composto de acordo com a invenção irá obviamente variar com o composto empregue, o modo de administração, o tratamento desejado e a doença micobacteriana indicada. No entanto, em geral, obter-se-ão resultados satisfatórios quando o composto de acordo com a invenção for administrado numa dosagem diária que não excede 1 grama, por exemplo, situada no intervalo desde 10 até 50 mg/kg peso do corpo.

Dado que os compostos de fórmula (Ia) ou Fórmula (Ib) são ativos contra infeções bacterianas, os presentes compostos podem ser combinados com outros agentes antibacterianos para combater eficazmente infeções bacterianas.

Em consequência, a presente invenção também se refere a uma combinação de (a) um composto de acordo com a invenção, e (b) um ou mais agentes antibacterianos diferentes.

A presente invenção também se refere a uma combinação de (a) um composto de acordo com a invenção, e (b) um ou mais agentes antibacterianos diferentes, para utilização como medicamento.

Uma composição farmacêutica compreendendo um transportador farmaceuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de (a) um composto de

acordo com a invenção, e (b) um ou mais agentes antibacterianos diferentes, também é compreendida pela presente invenção.

A razão de pesos entre (a) o composto de acordo com a invenção e (b) o(s) outro(s) agente(s) antibacteriano(s), quando apresentados como uma combinação, pode ser determinada pelo profissional. A referida razão e a dosagem exata e frequência da administração dependem do composto particular de acordo com a invenção e do(s) outro(s) agente(s) antibacteriano(s) utilizado(s), do estado particular a ser tratado, da gravidade do estado a ser tratado, da idade, peso, sexo, dieta, altura da administração e estado físico geral do paciente particular, do modo de administração, bem como de outra medicação que o indivíduo possa estar a tomar, como é bem conhecido dos profissionais. Além disso, é evidente que a quantidade diária eficaz pode ser diminuída ou aumentada, dependendo da resposta do sujeito tratado e/ou dependendo da avaliação do médico que prescreve os compostos da presente invenção. Uma razão de pesos particular para o presente composto de fórmula (Ia) ou (Ib) e outro agente antibacteriano pode variar desde 1/10 até 10/1, mais em particular desde 1/5 até 5/1, ainda mais em particular desde 1/3 até 3/1.

Os compostos de acordo com a invenção e o um ou mais agentes antibacterianos diferentes podem ser combinados numa única preparação ou podem ser formulados em preparações separadas de modo a poderem ser administrados simultânea, separada ou sequencialmente. Assim, a presente invenção também se refere a um produto contendo (a) um composto de acordo com a invenção, e (b) um ou mais agentes antibacterianos diferentes, na forma de uma preparação

combinada para utilização simultânea, separada ou sequencial no tratamento de uma infecção bacteriana.

Os outros agentes antibacterianos que podem ser combinados com os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) são, por exemplo, agentes antibacterianos conhecidos na área. Os outros agentes antibacterianos compreendem antibióticos do grupo β -lactama, como penicilinas naturais, penicilinas semissintéticas, cefalosporinas naturais, cefalosporinas semissintéticas, cefamicinas, 1-oxacefemes, ácidos clavulânicos, penemes, carbapenemes, nocardicinas, monobactamas; tetraciclinas, anidrotetraciclinas, antraciclinas; aminoglicósidos; nucleósidos, como N-nucleósidos, C-nucleósidos, nucleósidos carbocíclicos, blasticidina S; macrólidos, como macrólidos com anel de 12 membros, macrólidos com anel de 14 membros, macrólidos com anel de 16 membros; ansamicinas; péptidos, como bleomicinas, gramicidinas, polimixinas, bacitracinas, antibióticos peptídicos de grande anel contendo ligações lactona, actinomicinas, anfomicina, capreomicina, distamicina, enduracidinas, micamicina, neocarzinostatina, estendomicina, viomicina, virginiamicina; ciclo-heximida; ciclosserina; variotina; sarcomicina A; novobiocina; griseofulvina; cloranfenicol; mitomicinas; fumagilina; monensinas; pirrolnitrina; fosfomicina; ácido fusídico; D-(p-hidroxifenil)glicina; D-fenilglicina; enodi-inos.

Antibióticos específicos que podem ser combinados com os presentes compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) são, por exemplo, benzilpenicilina (de potássio, procaína, benzatina), fenoximetilpenicilina (de potássio), feneticilina de potássio, propicilina, carbenicilina (dissódio, fenilsódio, indanilsódio), sulbenicilina,

ticarcilina dissódica, meticilina de sódio, oxacilina de sódio, cloxacilina de sódio, dicloxacilina, flucloxacilina, ampicilina, mezlocilina, piperacilina de sódio, amoxicilina, ciclacilina, hectacilina, sulbactama de sódio, cloridrato de talampicilina, cloridrato de bacampicilina, pivmecilinam, cefalexina, cefaclor, cefaloglicina, cefadroxil, cefradina, cefroxadina, cefapirina de sódio, cefalotina de sódio, cefacetril de sódio, cefsulodina de sódio, cefaloridina, cefatrizina, cefoperazona de sódio, cefamandole, cloridrato de vefotiam, cefazolina de sódio, ceftizoxima de sódio, cefotaxima de sódio, cloridrato de cefmenoxima, cefuroxima, ceftriaxona de sódio, ceftazidima, cefoxitina, cefmetazole, cefotetan, latamoxef, ácido clavulânico, imipenem, aztreonam, tetraciclina, cloridrato de clortetraciclina, desmetilclortetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, rolitetraciclina, minociclina, cloridrato de daunorrubicina, doxorubicina, aclarrubicina, sulfato de canamicina, becanamicina, tobramicina, sulfato de gentamicina, dibecacina, amicacina, micronomicina, ribostamicina, sulfato de neomicina, sulfato de paromomicina, sulfato de estreptomicina, dihidroestreptomicina, destomicina A, higromicina B, apramicina, sisomicina, sulfato de netilmicina, cloridrato de espectinomicina, sulfato de astromicina, validamicina, casugamicina, polioxina, blasticidina S, eritromicina, estolato de eritromicina, fosfato de oleandomicina, tracetiloleandomicina, quitasamicina, josamicina, espiamicina, tilosina, ivermectina, midecamicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, gramicidina S, polimixina B, bacitracina, sulfato de colistina, metanossulfonato de colistina de sódio, enramicina, micamicina, virginiamicina, sulfato de capreomicina,

viomicina, enviomicina, vancomicina, actinomicina D, neocarzinostatina, bestatina, pepstatina, monensina, lasalocida, salinomicina, anfotericina B, nistatina, natamicina, tricomicina, mitramicina, lincomicina, clindamicina, cloridrato de palmitato de clindamicina, flavofosfolipol, ciclosserina, pecilocina, griseofulvina, cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, mitomicina C, pirrolnitrina, fosfomicina, ácido fusídico, bicozamicina, tiamulina, sicanina.

Outros Agentes micobacterianos que podem ser combinados com os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) são, por exemplo, rifampicina (=rifampina); isoniazida; pirazinamida; amicacina; etionamida; etambutol; estreptomicina; ácido para-aminossalicílico; ciclosserina; capreomicina; canamicina; tioacetazona; PA-824; quinolonas/fluoroquinolonas, tais como, por exemplo, moxifloxacina, gatifloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, esparfloxacina; macrólidos, tais como, por exemplo, claritromicina, clofazimina, amoxicilina com ácido clavulânico; rifamicinas; rifabutina; rifapentina; os compostos divulgados em WO2004/011436.

PREPARAÇÃO GERAL

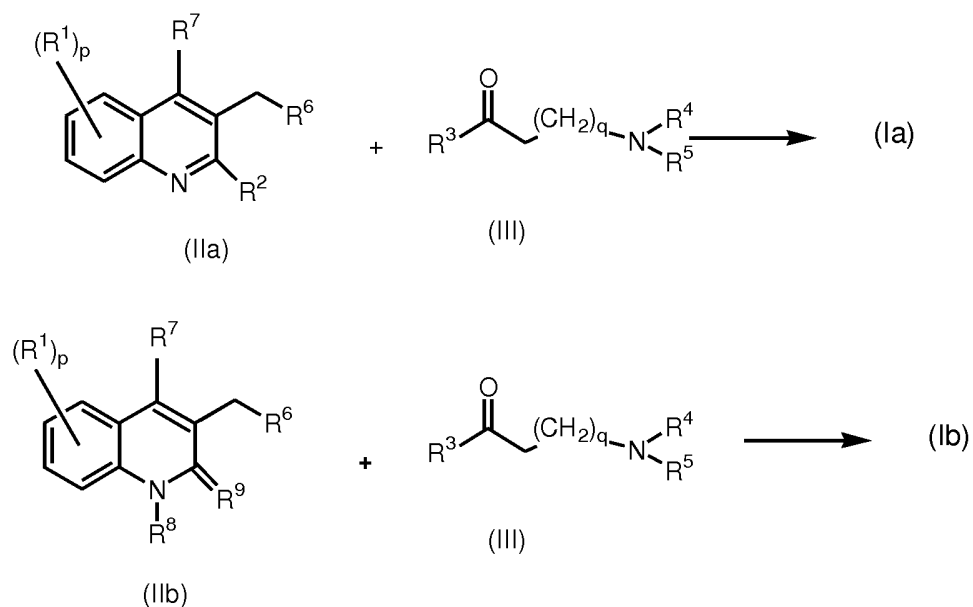
Os compostos de acordo com a invenção podem ser geralmente preparados por uma sucessão de passos, cada um dos quais é conhecido do profissional.

Os materiais de partida e os intermediários são compostos que estão comercialmente disponíveis ou que podem ser preparados de acordo com procedimentos reacionais convencionais genericamente conhecidos na área. Por

exemplo, os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) podem ser preparados de acordo com os métodos descritos em WO 2004/011436, WO2005/070924, WO2005/070430 ou WO2005/075428.

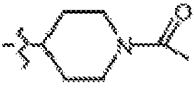
Em particular, os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) podem ser preparados fazendo reagir um intermediário de fórmula (IIa) ou (IIb) com um intermediário de fórmula (III) de acordo com o seguinte esquema reacional (1):

Esquema 1

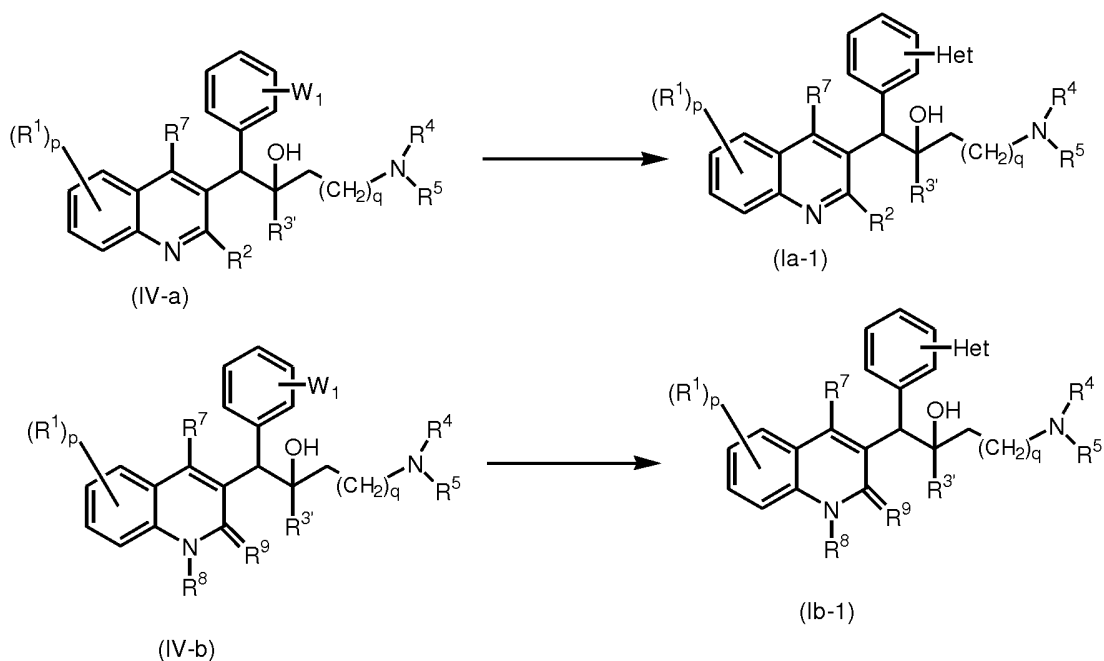


utilizando $nBuLi$ numa mistura de uma base adequada, tal como, por exemplo, di-isopropilamina, e um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano, em que todas as variáveis são definidas tal como na fórmula (Ia) ou (Ib). A agitação pode aumentar a velocidade da reação. A reação pode ser convenientemente conduzida a uma temperatura que varia entre -20 e -70 °C.

Compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^6 representa fenilo substituído com Het, e em que R^3 representa alquilo,

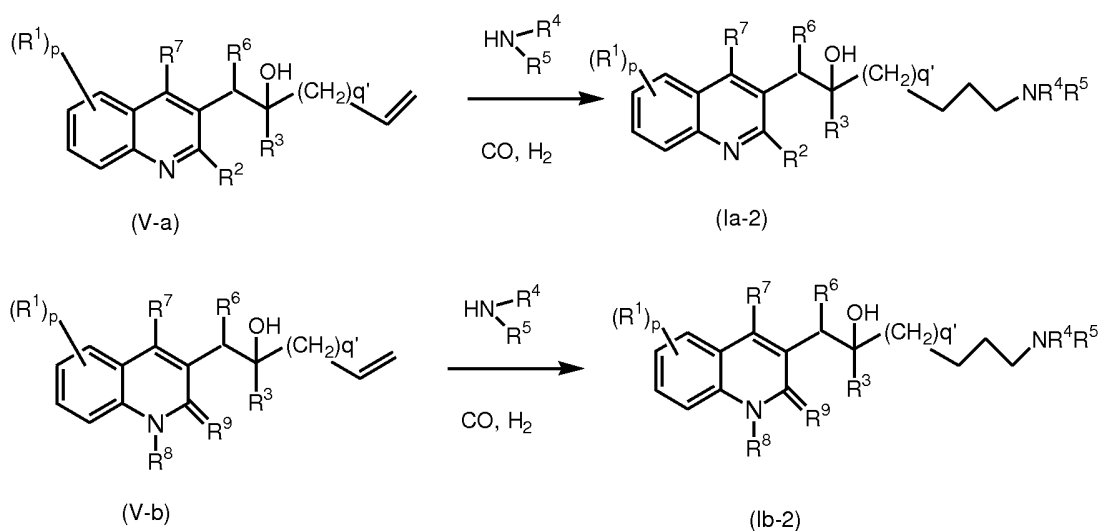
arilalquilo, arilo, Het, Het-alquilo ou  **fenilo**, em que o referido R^3 é representado por $R^{3'}$ e os referidos compostos são representados pela fórmula (Ia-1) ou (Ib-1), podem ser preparados fazendo reagir um intermediário de fórmula (IV-a) ou (IV-b) em que W^1 representa um grupo abandonante adequado, tal como, por exemplo, halo, por exemplo, cloro ou bromo, com Het-B(OH)₂ na presença de um catalisador adequado, tal como, por exemplo, Pd(PPh₃)₄, na presença de uma base adequada, tal como, por exemplo, Na₂CO₃, e um solvente adequado, tal como, por exemplo, tolueno ou 1,2-dimetoxietano (DME), e um álcool, por exemplo, metanol, de acordo com o seguinte esquema reacional (2):

Esquema 2

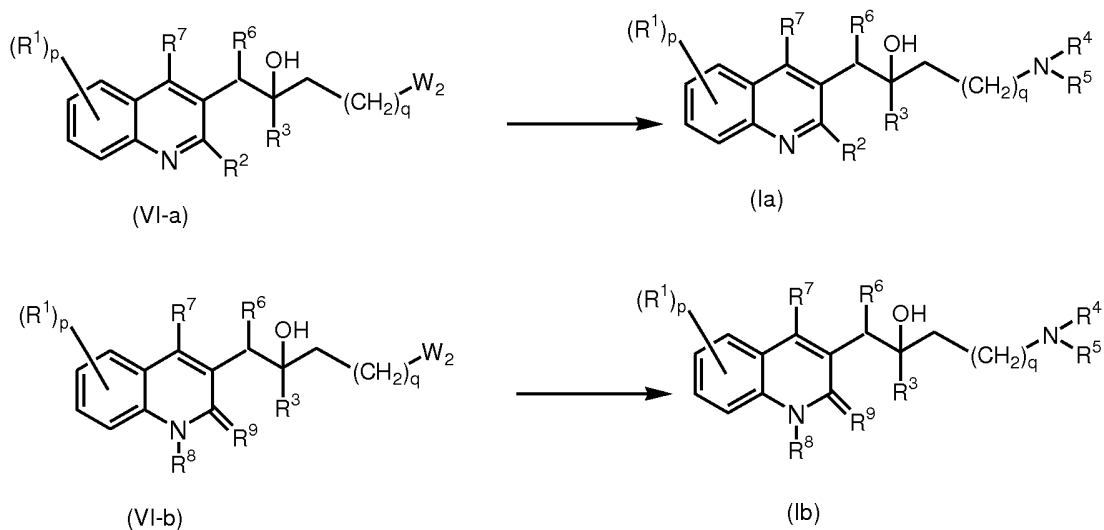


Compostos de fórmula (Ia) ou (b) em que q é igual a 2, 3 ou 4, em que os referidos compostos são representados pela fórmula (Ia-2) ou (Ib-2), podem ser preparados fazendo

reagir um intermediário de fórmula (V-a) ou (V-b) em que q' é 0, 1 ou 2, com uma amina primária ou secundária HNR^4R^5 na presença de um catalisador adequado, tal como, por exemplo, $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$, opcionalmente na presença de um segundo catalisador (para a redução), tal como, por exemplo, $\text{Ir}(\text{cod})_2\text{BF}_4$, na presença de um ligando adequado, tal como, por exemplo, Xantphos, num solvente adequado, tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano, e um álcool, por exemplo, metanol, na presença de CO e H_2 (sob pressão) a temperatura elevada. Esta reação é preferivelmente conduzida para intermediários de fórmula (V) em que q' é 1.



Compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) também podem ser preparados fazendo reagir um intermediário de fórmula (VI-a) ou (VI-b) em que W_2 representa um grupo abandonante adequado, tal como, por exemplo, halo, por exemplo, cloro ou bromo, com uma amina primária ou secundária adequada HNR^4R^5 , opcionalmente na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, acetonitrilo.



É considerado do âmbito do profissional explorar as temperaturas, diluições, e tempos reacionais apropriados para otimizar as reações acima com a finalidade de se obter um composto desejado.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) podem ser adicionalmente preparados convertendo compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) entre si de acordo com reações de transformação de grupos conhecidas na área.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) podem ser convertidos nas correspondentes formas de *N*-óxido seguindo procedimentos conhecidos na área de conversão de um azoto trivalente na sua forma de *N*-óxido. Essa reação de *N*-oxidação pode ser geralmente realizada fazendo reagir o material de partida de fórmula (Ia) ou (Ib) com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogénio, peróxidos de metais alcalinos ou metais alcalinoterrosos, por exemplo, peróxido de sódio, peróxido de potássio; peróxidos orgânicos apropriados podem

compreender peroxiácidos, tais como, por exemplo, ácido peroxibenzoico ou ácido peroxibenzoico substituído com halo, por exemplo, ácido 3-cloroperoxibenzoico, ácidos peroxoalcanoicos, por exemplo, ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por exemplo, hidro-peróxido de t.butilo. Solventes adequados são, por exemplo, água, álcoois de cadeia curta, por exemplo, etanol e afins, hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno, cetonas, por exemplo, 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano, e misturas desses solventes.

Compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 representa halo, por exemplo, bromo, podem ser convertidos num composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 representa Het por reação com $Het-B(OH)_2$ na presença de um catalisador adequado, tal como, por exemplo, $Pd(OAc)_2$ ou $Pd(PPh_3)_4$, na presença de uma base adequada, tal como, por exemplo, K_3PO_4 ou Na_2CO_3 , e um solvente adequado, tal como, por exemplo, tolueno ou 1,2-dimetoxietano (DME).

De modo semelhante, compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 é halo, por exemplo, bromo, podem ser convertidos em compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 é alquilo, por exemplo, metilo, por tratamento com um agente alquilante apropriado, tal como $CH_3B(OH)_2$ ou $(CH_3)_4Sn$, na presença de um catalisador adequado, tal como, por exemplo, $Pd(PPh_3)_4$, num solvente adequado, tal como, por exemplo, tolueno ou 1,2-dimetoxietano (DME).

Compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 é halo, em particular bromo, podem ser convertidos num composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 é hidrogénio por reação com $HCOONH_4$ na presença de um catalisador adequado, tal como,

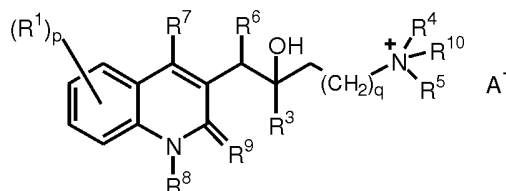
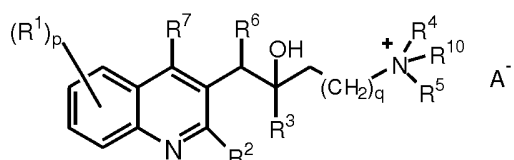
por exemplo, paládio em carvão, e na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, metanol. As mesmas condições reacionais podem ser utilizadas para converter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^4 é benzilo num composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^4 é hidrogénio.

Compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^6 representa fenilo substituído com halo podem ser convertidos num composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^6 representa fenilo substituído com Het por reação com Het-B(OH)_2 na presença de um catalisador adequado, tal como, por exemplo, $\text{Pd(PPh}_3)_4$, na presença de uma base adequada, tal como, por exemplo, Na_2CO_3 , e um solvente adequado, tal como, por exemplo, tolueno ou 1,2-dimetoxietano (DME), e um álcool, por exemplo, metanol.

Um composto de fórmula (Ia) em que R^2 representa metoxi pode ser convertido no composto correspondente de fórmula (Ib) em que R^8 é hidrogénio e R^9 é oxo por hidrólise na presença de um ácido adequado, tal como, por exemplo, ácido clorídrico, e um solvente adequado, tal como, por exemplo, dioxano.

Compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) também podem ser convertidos numa amina quaternária por reação com um agente de quaternização adequado, tal como, por exemplo, um haleto de C_{1-6} alquilo, haleto de aril C_{1-6} alquilo, haleto de C_{1-6} alquilcarbonilo, haleto de arilcarbonilo, haleto de $\text{Het}^1\text{C}_{1-6}$ alquilo ou haleto de Het^1 carbonilo opcionalmente substituído, por exemplo, iodeto de metilo ou iodeto de benzilo, na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, acetona, em que Het^1 representa furanilo ou

tienilo; ou um heterociclo bicíclico selecionado de benzofuranilo ou benzotienilo; em que cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode estar opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente selecionado do grupo de halo, C₁₋₆alquilo e arilo. As referidas amins quaternárias são representadas pela fórmula em baixo em que R¹⁰ representa C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, arilC₁₋₆alquilo, arilcarbonilo, Het¹C₁₋₆alquilo ou Het¹carbonilo e em que A⁻ representa um contraíão farmacêuticamente aceitável, tal como, por exemplo, iodeto.

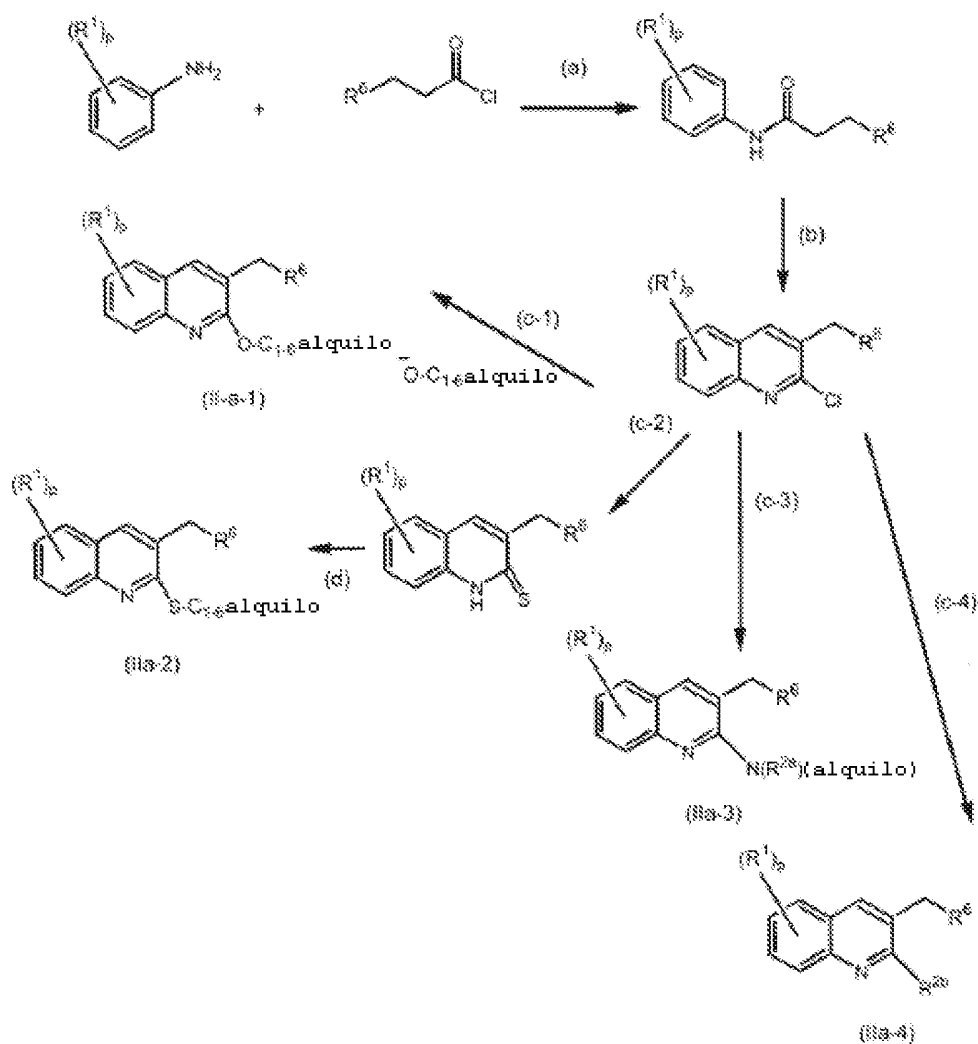


É evidente que, nas reações anteriores e nas seguintes, os produtos reacionais podem ser isolados do meio reacional e, se necessário, podem ser adicionalmente purificados de acordo com metodologias genericamente conhecidas na área, tais como extração, cristalização e cromatografia. Também é evidente que produtos reacionais que existam em mais do que uma forma enantiomérica podem ser isolados da sua mistura por técnicas conhecidas, em particular cromatografia preparativa, tal como HPLC preparativa, cromatografia quiral. Diastereoisómeros individuais ou enantiómeros individuais também podem ser obtidos por Cromatografia com Fluido Supercrítico (SCF).

Os materiais de partida e os intermediários são compostos que estão comercialmente disponíveis ou que podem ser preparados de acordo com procedimentos reacionais convencionais genericamente conhecidos na área. Por exemplo, os intermediários de fórmula (II-a) ou (II b) ou (III) podem ser preparados de acordo com os métodos descritos em WO2004/011436, WO2005/070924, WO2005/070430 ou WO2005/075428.

Em particular, os intermediários de fórmula (IIa) podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema reacional (3):

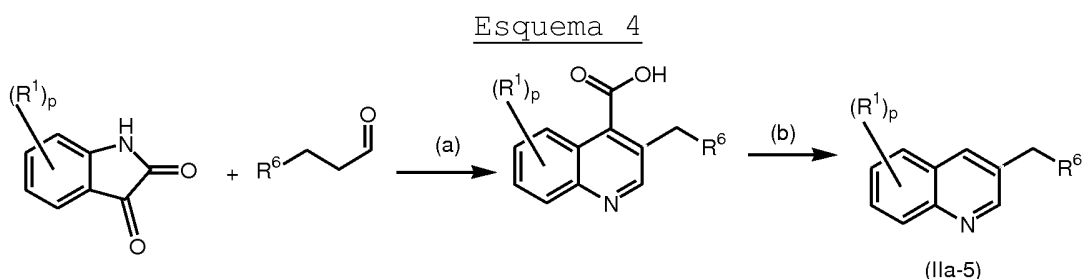
Esquema 3



em que todas as variáveis são definidas como na fórmula (Ia). O esquema reacional (3) compreende o passo (a) em que uma anilina apropriadamente substituída reage com um cloreto de acilo apropriado, tal como, por exemplo, cloreto de 3-fenilpropionilo, cloreto de 3-fluorobenzenopropionilo ou cloreto de *p*-clorobenzenopropionilo, na presença de uma base adequada, tal como trietilamina, e um solvente adequado inerte para a reação, tal como cloreto de metileno ou dicloreto de etileno. A reação pode ser convenientemente conduzida a uma temperatura que varia entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo. Num passo (b) seguinte, o aduto obtido no passo (a) reage com cloreto de fosforilo (POCl_3) na presença de *N,N*-dimetilformamida (formilação de Vilsmeier-Haack seguido de ciclização). A reação pode ser convenientemente conduzida a uma temperatura que varia entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo. Num passo (c-1) seguinte, um grupo R^2 específico, em que R^2 é, por exemplo, um radical C_{1-6} alquilo, é introduzido por reação do composto intermediário obtido no passo (b) com O-C_{1-6} alquilo na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, HO-C_{1-6} alquilo. O intermediário obtido no passo (b) também pode ser convertido num intermediário em que R^2 é, por exemplo, um radical C_{1-6} alquiltio por reação com $\text{S}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, etanol, ou uma mistura álcool/água, opcionalmente na presença de uma base adequada, tal como, por exemplo, KOH (ver o passo (c-2)), seguido de reação com C_{1-6} alquil-I na presença de uma base adequada, tal como, por exemplo, K_2CO_3 , e um solvente adequado, tal como, por exemplo, 2-propanona (ver o passo (d)). O intermediário obtido no passo (b) também pode ser convertido num intermediário em que R^2 é $-\text{N}(\text{R}^{2a})$ (alquilo) em que R^{2a} é

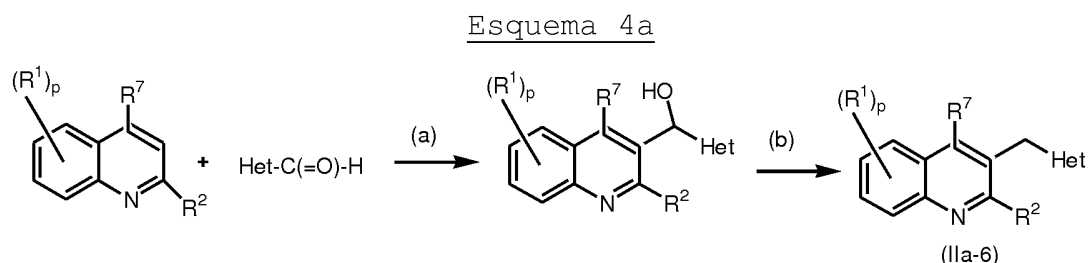
hidrogénio ou alquilo por reação com um sal adequado de $\text{NH}(\text{R}^{2a})$ (alquilo) na presença de uma base adequada, tal como, por exemplo, carbonato de potássio, e um solvente adequado, tal como, por exemplo, acetonitrilo (passo (c-3)). O intermediário obtido no passo (b) também pode ser convertido num intermediário em que R^2 é C_{1-6} alquiloxi C_{1-6} alquiloxi opcionalmente substituído com C_{1-6} alquiloxi, em que o referido R^2 é representado por R^{2b} , por reação com C_{1-6} alquiloxi C_{1-6} alquilOH opcionalmente substituído com C_{1-6} alquiloxi, na presença de NaH e um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano (passo (c-4)).

Intermediários de fórmula (IIa) em que R^2 e R^7 representam hidrogénio, em que os referidos intermediários são representados pela fórmula (IIa-5), podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema reacional (4), em que, num primeiro passo (a), uma indolo-2,3-diona substituída reage com um 3-fenilpropionaldeído opcionalmente substituído na presença de uma base adequada, tal como hidróxido de sódio (reação de Pfitzinger), após o que o composto ácido carboxílico é descarboxilado num passo (b) seguinte a alta temperatura na presença de um solvente adequado inerte para a reação, tal como éter difenílico.



Intermediários de fórmula (IIa) em que R^6 representa Het, em que os referidos intermediários são representados pela

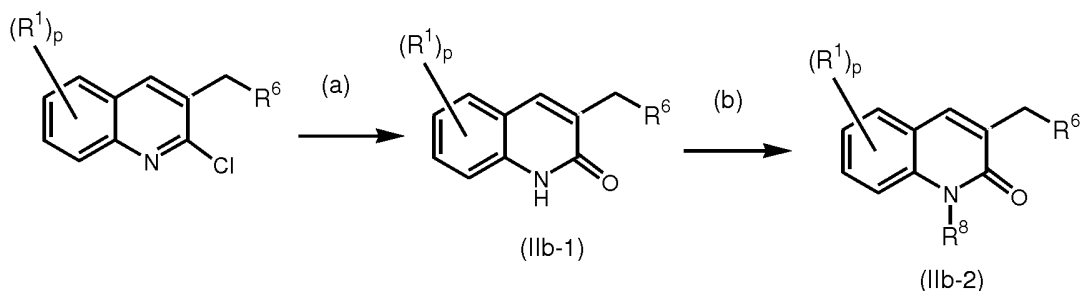
fórmula (IIa-6), podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema reacional 4a.



O esquema reacional (4a) compreende o passo (a) em que uma fração quinolina apropriada reage com Het-C(=O)-H utilizando $n\text{BuLi}$ numa mistura de uma base adequada, tal como, por exemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, e um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano. A agitação pode aumentar a velocidade da reação. A reação pode ser convenientemente conduzida a uma temperatura que varia entre -20 e -70 °C. Num passo (b) seguinte, o produto obtido no passo (a) é convertido num intermediário de fórmula (IIa-6) por reação com um ácido adequado, tal como, por exemplo, ácido trifluoroacético, e tri-isopropilsilano, na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, cloreto de metileno.

Intermediários de fórmula (IIb), em particular (IIb-1) ou (IIb-2), podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema reacional (5).

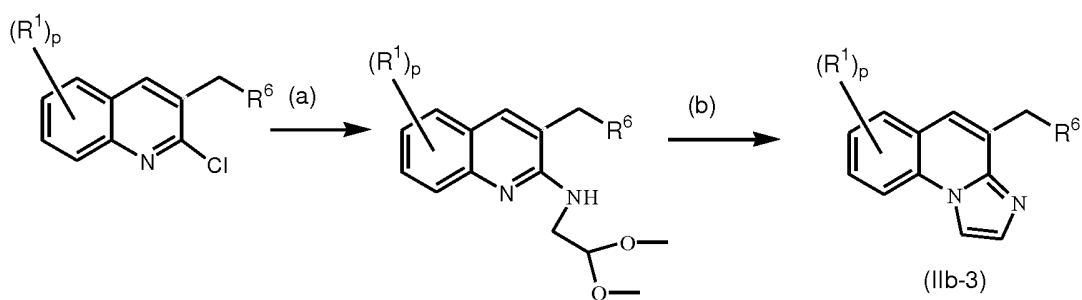
Esquema 5



O esquema reacional (5) compreende o passo (a) em que a fração quinolina é convertida na fração quinolinona por reação com um ácido adequado, tal como, por exemplo, ácido clorídrico. Num passo (b) seguinte, um R^8 substituinte é introduzido por reação do intermediário obtido no passo (a) com um agente alquilante adequado, tal como, por exemplo, iodeto de alquilo, por exemplo, iodeto de metilo, na presença de uma base adequada, tal como, por exemplo, NaOH ou cloreto de benziltriethylamônio, um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano.

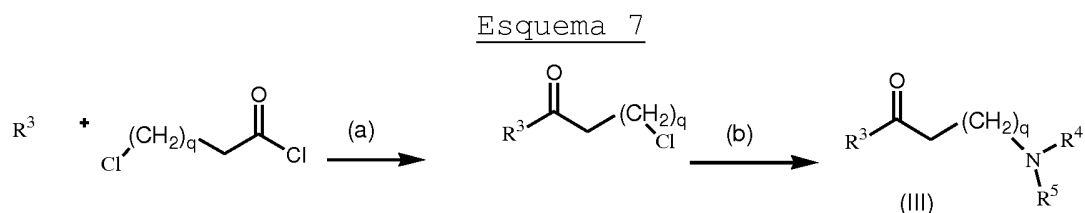
Intermediários de fórmula (IIb) em que R^8 e R^9 são tomados em conjunto para formar o radical $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$, em que os referidos intermediários são representados pela fórmula (IIb-3), podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema reacional (6).

Esquema 6



O esquema reacional (6) compreende o passo (a) em que o intermediário reage com $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{OCH}_3)_2$. Num passo (b) seguinte, a fração imidazolilo fundida é formada por reação com ácido acético na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, xileno.

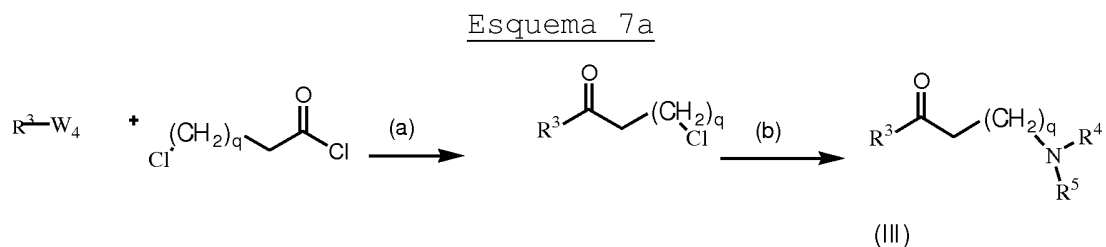
Os intermediários de fórmula (III) são compostos que estão comercialmente disponíveis ou que podem ser preparados de acordo com procedimentos reacionais convencionais genericamente conhecidos na área. Por exemplo, intermediários de fórmula (III) podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema reacional (7):



O esquema reacional (7) compreende o passo (a) em que R^3 , em particular um arilo apropriadamente substituído, mais em particular um fenilo apropriadamente substituído, reage, por reação de Friedel-Craft, com um cloreto de acilo apropriado, tal como cloreto de 3-cloropropionilo ou cloreto de 4-clorobutirilo, na presença de um ácido de Lewis adequado, tal como, por exemplo, AlCl_3 , FeCl_3 , SnCl_4 , TiCl_4 ou ZnCl_2 , e um solvente adequado inerte para a reação, tal como cloreto de metileno ou dicloreto de etileno. A reação pode ser convenientemente conduzida a uma temperatura que varia entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo. Num passo (b) seguinte, um grupo amino ($-\text{NR}^4\text{R}^5$) é introduzido por reação do intermediário

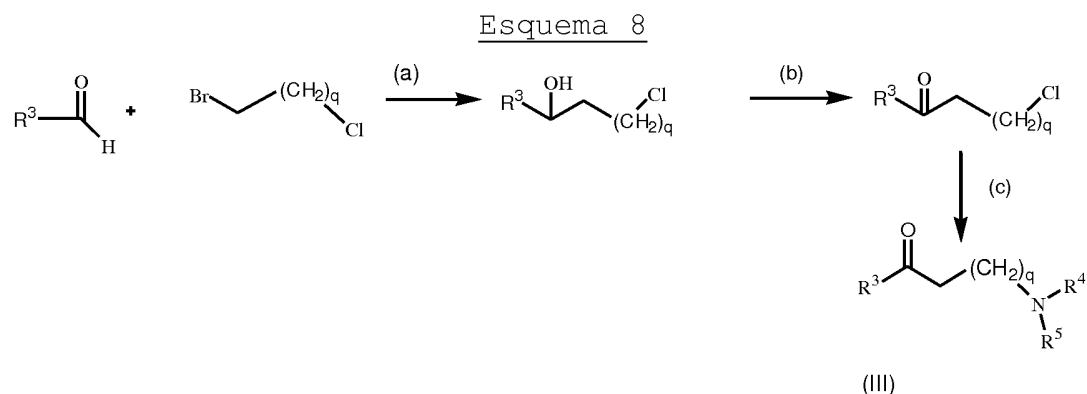
obtido no passo (a) com uma amina primária ou secundária (HNR^4R^5).

Os intermediários de fórmula (III) também podem ser preparados de acordo com o seguinte Esquema reacional (7a):



O esquema reacional (7a) compreende o passo (a) em que $\text{R}^3\text{-W}_4$, em que W_4 representa um grupo abandonante adequado, tal como, por exemplo, halo, por exemplo, cloro ou bromo, em particular um arilo apropriadamente substituído, mais em particular um naftilo apropriadamente substituído, por exemplo, 2-bromo-naftaleno, reage com um cloreto de acilo apropriado, tal como cloreto de 3-cloropropionilo ou cloreto de 4-clorobutirilo ou cloreto de 5-bromopentanoílo, na presença de Mg , I_2 e um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano. A reação pode ser convenientemente conduzida a uma temperatura que varia entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo. Num passo (b) seguinte, um grupo amino ($-\text{NR}^4\text{R}^5$) é introduzido por reação do intermediário obtido no passo (a) com uma amina primária ou secundária (HNR^4R^5) na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, acetonitrilo, e uma base adequada, tal como, por exemplo, K_2CO_3 .

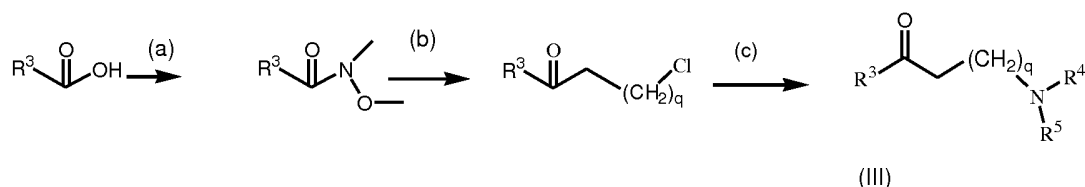
Os intermediários de fórmula (III) também podem ser preparados de acordo com o seguinte Esquema reacional (8):



O esquema reacional (8) compreende o passo (a) em que $R^3-C(=O)-H$, por exemplo, um arilcarboxaldeído apropriadamente substituído, mais em particular um fenil ou naftilcarboxaldeído apropriadamente substituído, reage com um composto intermediário apropriado, tal como, por exemplo, 1-bromo-4-clorobutano, na presença de reagente de Grignard e um solvente adequado, tal como, por exemplo, éter dietílico, tetra-hidrofurano. A reação pode ser convenientemente conduzida a uma temperatura baixa, por exemplo, $5^{\circ}C$. Num passo (b) seguinte é realizada uma oxidação na presença de reagente de Jones num solvente adequado, tal como, por exemplo, acetona. Num passo (c) seguinte, um grupo amino ($-NR_4R_5$) é introduzido por reação do composto intermediário obtido no passo (b) com uma amina primária ou secundária HNR_4R_5 na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, acetonitrilo, e uma base adequada, tal como, por exemplo, K_2CO_3 .

Alternativamente, intermediários de fórmula (III) podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema reacional (9):

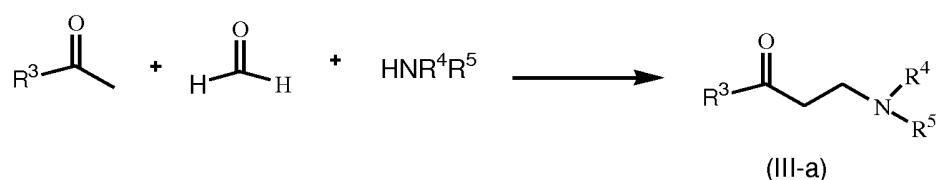
Esquema 9



O esquema reacional (9) compreende o passo (a) em que, por exemplo, um ácido adequado reage com $NH(CH_3)(OCH_3)$ na presença de 1,1'-carbonildi-imidazolo e um solvente adequado, tal como, por exemplo, CH_2Cl_2 . Num passo (b) seguinte, o produto obtido no passo (a) reage com um reagente de Grignard adequado, por exemplo, brometo de 4-clorobutilmagnésio, na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano. Num passo (c) seguinte, um grupo amino ($-NR^4R^5$) é introduzido por reação do intermediário obtido no passo (b) com uma amina primária ou secundária HNR^4R^5 na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, acetonitrilo, e uma base adequada, tal como, por exemplo, K_2CO_3 .

Alternativamente, intermediários de fórmula (III) em que q é 1, em que os referidos intermediários são representados pela fórmula (III-a), podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema reacional (10):

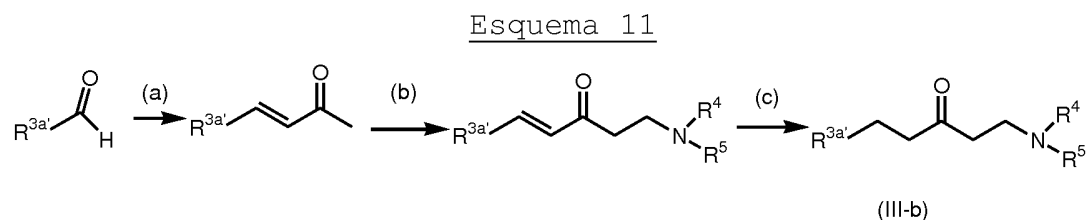
Esquema 10



O esquema reacional (10) compreende o passo em que um derivado acetilo adequado de R^3 , tal como, por exemplo,

acetilciclo-hexano, reage com paraformaldeído e uma amina primária ou secundária adequada HNR^4R^5 , preferivelmente na sua forma de sal, na presença de um ácido adequado, tal como, por exemplo, ácido clorídrico e afins, e um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, etanol.

Intermediários de fórmula (III) em que R^3 representa $\text{R}^{3a'}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ (o que é possível para aqueles intermediários de fórmula (III) em que R^3 representa alquilo, arilalquilo, aril-O-alquilo, aril-alquil-O-alquilo, Het-alquilo, Het-O-alquilo ou Het-alquil-O-alquilo e $\text{R}^{3a'}$ é igual a R^3 mas com menos 2 átomos de carbono na cadeia alquilo ligada ao restante da molécula e em que q representa 1, em que os referidos intermediários são representados pela fórmula (III-b), podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema reacional (11):



O esquema reacional (11) compreende o passo (a) em que um aldeído adequado reage com acetona na presença de uma base adequada, tal como, por exemplo, hidróxido de sódio. Num passo (b) seguinte, o produto obtido no passo (a) reage com uma amina primária ou secundária HNR^4R^5 na presença de $\text{CH}_2(=\text{O})$, um ácido adequado, tal como, por exemplo, ácido clorídrico e afins, e um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, etanol. Num passo (c) seguinte, o produto obtido no passo (b) é hidrogenado (H_2)

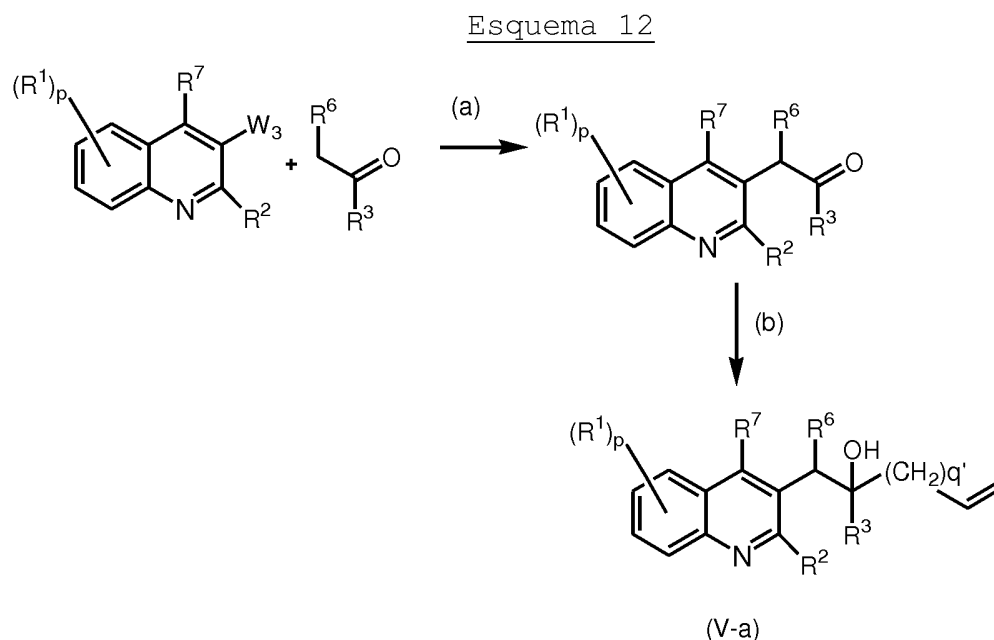
na presença de um catalisador adequado, tal como, por exemplo, paládio em carvão, e um solvente adequado, tal como, por exemplo, água, e um álcool, por exemplo, etanol.

Intermediários de fórmula (III) em que R^3 representa um fenilo substituído com halo podem ser convertidos num intermediário de fórmula (III) em que R^3 representa fenilo substituído com arilo por reação com ácido arilborónico na presença de uma base adequada, tal como, por exemplo, fosfato de potássio, um catalisador adequado, tal como, por exemplo, acetato de paládio, e um ligando adequado, tal como, por exemplo, 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, num solvente apropriado, tal como, por exemplo, tolueno.

Intermediários de fórmula (III) em que R^3 representa um fenilo substituído com halo também podem ser convertidos num intermediário de fórmula (III) em que R^3 representa fenil substituído com C_{2-6} alcenilo opcionalmente substituído com fenilo por reação com um C_{2-6} alceno apropriado, tal como, por exemplo, estireno, na presença de uma base adequada, tal como, por exemplo, trietilamina, um catalisador adequado, tal como, por exemplo, acetato de paládio, e um ligando adequado, tal como, por exemplo, tri-o-tolilfosfina, num solvente apropriado, tal como, por exemplo, DMF.

Intermediários de fórmula (IV-a) ou (IV-b) podem ser preparados de acordo com o procedimento reacional descrito aqui acima no esquema (1) ou de acordo com os procedimentos descritos em WO 2004/011436.

Intermediários de fórmula (V-a) podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema reacional (12):

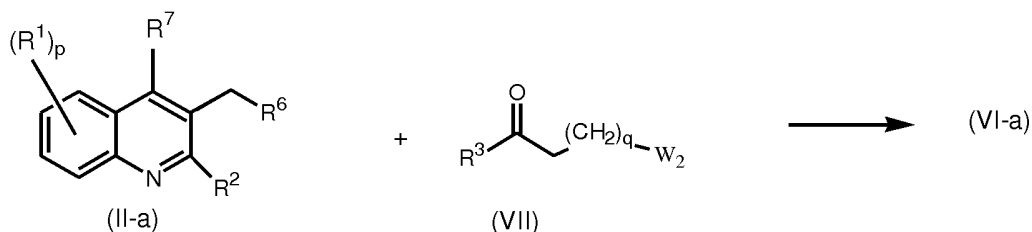


O esquema reacional (12) compreende o passo de fazer reagir uma quinolina apropriadamente substituída em que W_3 representa um grupo abandonante adequado, tal como, por exemplo, halo, por exemplo, bromo, com uma desoxibenzoína apropriadamente substituída na presença de um catalisador adequado, tal como, por exemplo, diacetato de paládio, um ligando adequado, tal como, por exemplo, X-PHOS, uma base adequada, tal como, por exemplo, carbonato de césio, um solvente adequado, tal como, por exemplo, xileno, sob fluxo de N_2 . Num passo (b) seguinte, o produto obtido no passo (a) reage com um reagente de Grignard adequado (por exemplo, $CH_2=CH-(CH_2)_q-Mg-Br$, tal como, por exemplo, brometo de alilmagnésio), num solvente adequado, tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano.

Intermediários de fórmula (V-b) podem ser preparados em conformidade.

Intermediários de fórmula (VI-a) podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema reacional (13):

Esquema 13



No esquema reacional (13), um intermediário de fórmula (II-a) reage com um intermediário de fórmula (VII) - quanto à sua síntese referem-se os esquemas 7, 8 e 9 - na presença de *n*-BuLi num solvente adequado, tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano, e uma base adequada, tal como, por exemplo, di-isopropilamina. A agitação pode aumentar a velocidade da reação. A reação pode ser convenientemente conduzida a uma temperatura que varia entre -20 e -70°C.

Intermediários de fórmula (VI-b) podem ser preparados em conformidade.

Os exemplos seguintes ilustram a presente invenção, que não fica limitada aos mesmos.

PARTE EXPERIMENTAL

Para alguns compostos ou intermediários não foi determinada experimentalmente a configuração stereoquímica absoluta dos átomos de carbono stereoogénicos aí presentes ou a configuração na ligação dupla. Nesses casos, a forma stereoquímica isomérica que foi isolada em primeiro lugar é designada "A" e a segunda "B", sem mais referências à

configuração estereoquímica real. No entanto, as referidas formas isoméricas "A" e "B" podem ser inequivocamente caracterizadas pelo profissional utilizando métodos conhecidos na área, tais como, por exemplo, RMN. É considerado do âmbito do profissional reconhecer o método mais apropriado para determinar a configuração estereoquímica real.

No caso de "A" e "B" serem misturas estereoisoméricas, em particular misturas de enantiómeros, podem ser adicionalmente separadas, de modo que as respectivas frações isoladas em primeiro lugar são designadas "A1", respetivamente "B1", e as segundas como "A2", respetivamente "B2", sem mais referências à configuração estereoquímica real. No entanto, as referidas formas isoméricas "A1", "A2" e "B1", "B2", em particular as referidas formas enantioméricas "A1", "A2" e "B1", "B2", podem ser inequivocamente caracterizadas pelo profissional utilizando métodos conhecidos na área, tais como, por exemplo, difração de raios X.

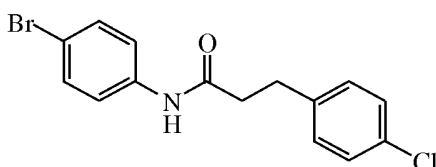
Nalguns casos, quando um composto final ou um intermediário, indicados como um diastereoisómero ou enantiómero particular, é convertido noutro composto final/intermediário, o último pode herdar a indicação de diastereoisómero (A, B) ou enantiómero (A1, A2, B1, B2) do primeiro.

Daqui em diante, "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida, "THF" significa tetra-hidrofurano, "TEMPO" significa 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, "DIPE" significa éter di-isopropílico e "DCM" significa diclorometano.

A. Preparação dos compostos intermediários

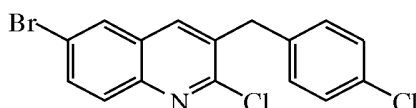
Exemplo A1

a. Preparação do intermediário 1



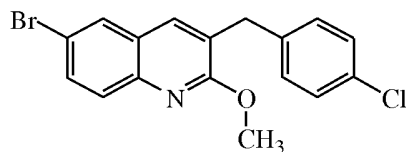
Cloreto de 4-clorobenzenopropanoílo (0,466 mol) foi lentamente adicionado, a 5°C, a uma solução de 4-bromobenzenamina (0,388 mol) em Et₃N (70 mL) e CH₂Cl₂ (700 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se H₂O. O precipitado foi removido por filtração, foi lavado com H₂O e seco. O resíduo foi recristalizado a partir de éter dietílico. O precipitado foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: 110 g de **intermediário 1** (83 %) (p.f. 194°C).

b. Preparação do intermediário 2



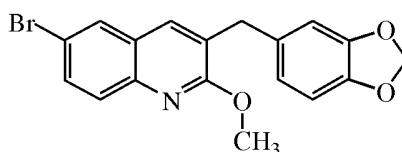
POCl₃ (192,6 mL) foi lentamente adicionado, a 5°C, a DMF (35,4 mL). Adicionou-se **intermediário 1** (preparado de acordo com A1.a) (0,296 mol). A mistura foi agitada a 80°C durante 12 horas, foi derramada lentamente em gelo e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O produto foi utilizado sem purificação adicional. Rendimento: 150 g de **intermediário 2**.

c. Preparação do intermediário 3



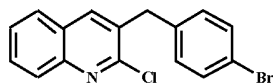
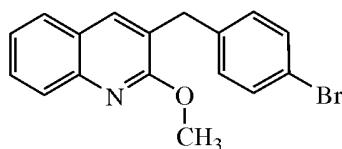
Uma mistura de **intermediário 2** (preparado de acordo com A1.b) (0,409 mol) em solução de CH_3ONa 30% em CH_3OH (300 mL) e CH_3OH (300 mL) foi agitada e refluxiu durante 15 horas. A mistura foi derramada em gelo e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (150 g) foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente: ciclo-hexano/ CH_2Cl_2 90/10; 35-70 μm). Recolheram-se as frações puras e evaporou-se o solvente. O resíduo foi cristalizado a partir de éter dietílico. O precipitado foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: 27 g de **intermediário 3** (18 %) (p.f. 100°C).

d. Preparação do intermediário 21



O **intermediário 21** foi preparado de acordo com o mesmo protocolo do intermediário 3 (descrito em A1.c).

e. Preparação do intermediário 15

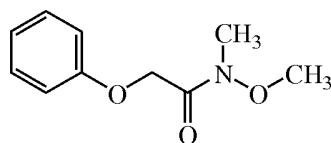


Uma mistura de (73 g) (preparado de acordo com A1b), 200 mL de metanol anidro e 100 mL de uma solução

5 M de metilato de sódio foi aquecida no refluxo com agitação durante 2 dias. O precipitado formado foi removido por filtração, foi lavado com metanol e água, e seco ao ar. O resíduo foi purificado por via cromatográfica (SiO_2 , eluente: clorofórmio 100%). Rendimento: 53 g de **Intermediário 15** (87 %, p.f.=102-103°C).

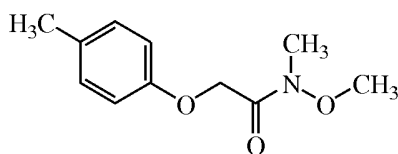
Exemplo A2

a-1. Preparação do intermediário 4



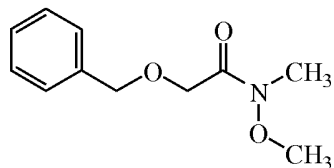
1,1'-Carbonildi-imidazolo (24 g, 0,148 mol) foi adicionado em porções a uma mistura de ácido fenoxiacético (15 g, 0,0985 mol; CAS [122-59-8]) em CH_2Cl_2 (150 mL) com arrefecimento num banho de gelo a 5°C. A mistura foi agitada durante 1 hora a 5°C e adicionou-se cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (14,4 g, 0,148 mol) e a suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura foi derramada em HCl 1 N e foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi lavada com K_2CO_3 10 %, foi seca em MgSO_4 , filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente: CH_2Cl_2). Recolheram-se as frações puras e evaporou-se o solvente. Rendimento: 16,6 g de **intermediário 4** (86 %).

a-2. Preparação do intermediário 5



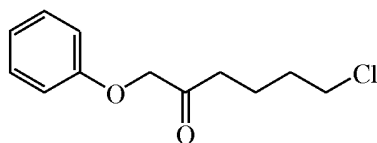
O **intermediário 5** foi preparado de acordo com o mesmo procedimento descrito para o intermediário 4 em A2.a-1, partindo de ácido 4-metilfenoxiacético [940-64-7]. Rendimento: 98 %.

a-3. Preparação do intermediário 11



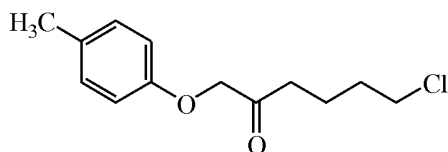
O **intermediário 11** foi preparado de acordo com o mesmo procedimento descrito para o intermediário 4 em A2.a-1, partindo de ácido benziloxiacético [30379-55-6]. Rendimento: 95 %.

b-1. Preparação do intermediário 6



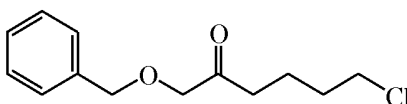
Uma solução de 1-bromo-4-clorobutano (12,65 mL, 0,110 mol) em THF/éter dietílico (50/50, 100 mL) foi lentamente adicionada a uma solução de magnésio (2,68 g, 0,110 mol) em THF (30 mL) mantendo um refluxo de éter dietílico. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos e depois foi arrefecida a 5°C. Adicionou-se uma solução de **intermediário 4** (16,56 g, 0,0848 mol) em THF (35 mL). A mistura reacional foi depois agitada a 50 °C durante 4 horas, e foi arrefecida para a temperatura ambiente. A mistura foi hidrolisada com NH₄Cl 10%, e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi utilizado sem purificação adicional. Rendimento: 19 g de **intermediário 6** (99 %).

b-2. Preparação do intermediário 7



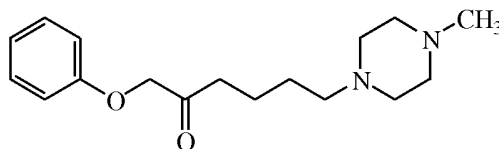
O **intermediário 7** foi preparado de acordo com o mesmo procedimento descrito para o intermediário 6 em A2.b-1, partindo de **intermediário 5** e 1-bromo-4-clorobutano. Rendimento: 98 %.

b-3. Preparação do intermediário 12



O **intermediário 12** foi preparado de acordo com o mesmo procedimento descrito para o intermediário 6 em A2.b-1, partindo de **intermediário 11** e 1-bromo-4-clorobutano. Rendimento: 90 %.

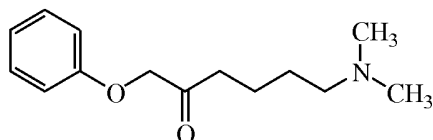
c-1. Preparação do intermediário 8



Uma solução de **intermediário 6** (9,6 g, 0,0423 mol), 1-metilpiperazina (4,7 mL, 0,0423 mol) e carbonato de potássio (6,4 g, 0,0465 mol) em acetonitrilo (100 mL) foi aquecida durante 18 horas a 80°C e depois foi arrefecida para a temperatura ambiente. A mistura foi derramada em água, e adicionou-se éter dietílico. A camada orgânica foi acidificada com HCl 1 N e extraída com éter dietílico. Em seguida, a camada aquosa obtida foi basificada com NaOH 3 N e extraída com éter dietílico. A camada orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo

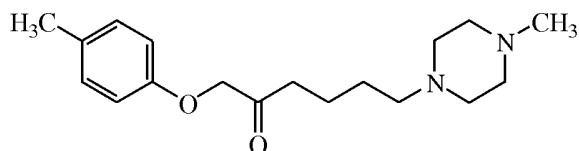
foi utilizado sem purificação adicional. Rendimento: 3,82 g de **intermediário 8** (31 %).

c-2. Preparação do intermediário 9



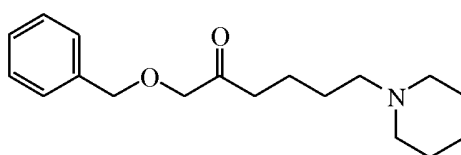
O **intermediário 9** foi preparado de acordo com o mesmo procedimento descrito para o intermediário 8 em A2.c-1, também partindo de **intermediário 6**. Rendimento: 33 %.

c-3. Preparação do intermediário 10



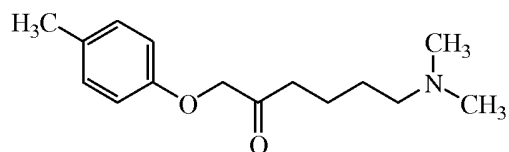
O **intermediário 10** foi preparado de acordo com o mesmo procedimento descrito para o intermediário 8 em A2.c-1, **partindo de intermediário 7**. Rendimento: 33 %.

c-4. Preparação do intermediário 13



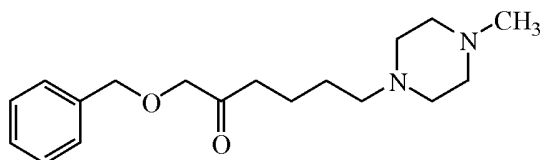
O **intermediário 13** foi preparado de acordo com o mesmo procedimento descrito para o intermediário 8 em A2.c-1, partindo de **intermediário 12**. Rendimento: 27 %.

c-5. Preparação do intermediário 14



O **intermediário 14** foi preparado de acordo com o mesmo procedimento descrito para o intermediário 8 em A2.c-1, partindo de **intermediário 7**. Rendimento: 31 %.

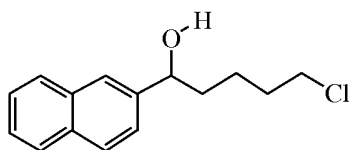
c-6. Preparação do intermediário 23



O **intermediário 23** foi preparado de acordo com o mesmo procedimento descrito para o intermediário 8 em A2.c-1, partindo de **intermediário 12**. Rendimento: 31 %.

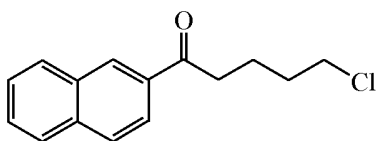
Exemplo A3

a. Preparação do intermediário 22



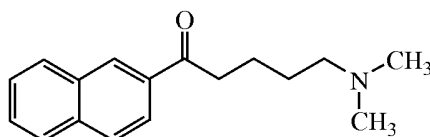
A uma solução agitada de reagente de Grignard a 5°C, preparada a partir de aparas de Mg (0,14 mol) e 1-bromo-4-clorobutano (0,14 mol) em éter dietílico (150 mL), adicionou-se gota a gota uma solução de 2-naftilcarboxaldeído (0,0935 mol) em THF (150 mL). Depois de a mistura ter sido agitada durante 4 horas a 5°C adicionou-se lentamente uma solução de cloreto de amônio (10% aquosa). A camada orgânica foi separada, foi lavada com solução salina, seca em sulfato de magnésio, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente: ciclohexano/EtOAc: 90/10; 15-40 µm). Recolheram-se as frações puras e evaporou-se o solvente. Rendimento: 8,2 g de **intermediário 22** (35 %).

b. Preparação do intermediário 16

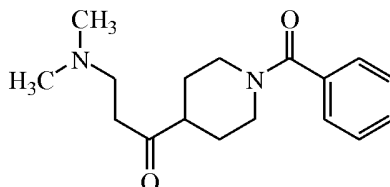


Reagente de Jones (0,024 mol), preparado por dissolução de 40 g de CrO_3 em 80 mL de água e 20 mL de ácido sulfúrico concentrado, foi adicionado gota a gota a uma solução arrefecida de **intermediário 22** (0,061 mol) em acetona (120 mL). Depois da adição, a mistura reacional foi agitada durante 1 hora a 0°C . Adicionou-se água e extraiu-se a mistura com éter dietílico. A camada orgânica foi separada, foi lavada com solução salina, seca em sulfato de magnésio, filtrada, e o solvente foi evaporado. Rendimento: 3,8 g de **intermediário 16** (96 %).

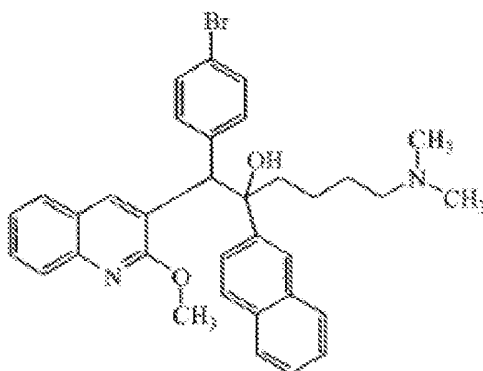
c. Preparação do intermediário 17



Uma mistura de **intermediário 16** (0,0308 mol), cloridrato de dimetilamina (0,123 mol) e carbonato de potássio (0,154 mol) em acetonitrilo (150 mL) foi agitada no refluxo durante a noite. Em seguida, a mistura reacional foi arrefecida para a temperatura ambiente, foi derramada em água e extraída com éter dietílico. A camada orgânica foi extraída com HCl 1 N, a camada aquosa resultante foi basificada com NaOH 3 N e extraída com éter dietílico, foi lavada com solução salina, seca em MgSO_4 , filtrada, e o solvente foi evaporado. Rendimento: 4,2 g de **intermediário 17** (53 %).

Exemplo A4Preparação do intermediário 20

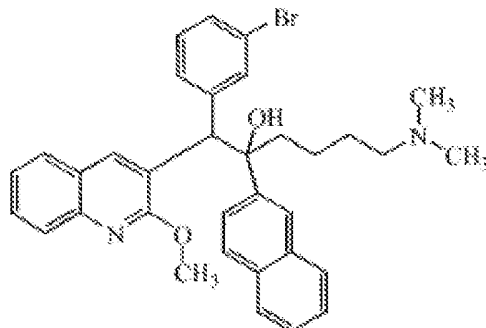
Uma mistura de 4-acetil-1-benzoílpiperidina (0,0086 mol; [33037-82-0]), formaldeído (0,0133 mol), cloridrato de dimetilamina (0,026 mol) e HCl concentrado (1 gota) em EtOH (30 mL) foi agitada e refluxiu durante 72 horas. O solvente foi evaporado. O resíduo foi recolhido em CH₂Cl₂/H₂O/NaOH 3 N. A camada orgânica foi separada, foi seca (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (11,7 g) foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,1; 20-45 μm). Recolheram-se as frações puras e evaporou-se o solvente. Rendimento: 5,5 g de **intermediário 20** (44 %; óleo).

Exemplo A5a-1. Preparação do intermediário 18

(mistura de dia A e dia B)

Uma solução de **intermediário 15** (0,00661 mol) em THF (20 mL) foi adicionada a uma solução de di-isopropilamida de lítio (comercialmente disponível, 2 M em THF/heptano, 0,00793 mol) em THF (27 mL) a -70°C . A mistura foi agitada a -70°C durante 2 horas. Adicionou-se uma solução de **intermediário 17** (0,00661 mol) em THF (20 mL). A mistura foi agitada a -70°C durante 3 horas. Adicionou-se água e extraiu-se a mistura com EtOAc. A camada orgânica foi separada, foi lavada com solução salina, seca em MgSO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 50/1; 15-40 μm). Recolheram-se as frações puras e evaporou-se o solvente. Rendimento: **Intermediário 18** (uma mistura de dia A e dia B) (30%).

a-2. Preparação do intermediário 19

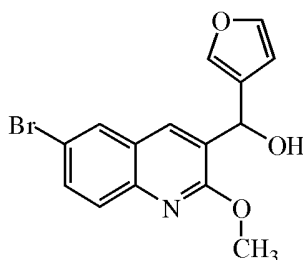


(mistura de dia A e dia B)

O **intermediário 19** foi preparado de acordo com o mesmo protocolo do **intermediário 18** (descrito em A5.a-1).

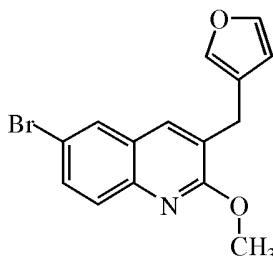
Exemplo A6

a. Preparação do intermediário 24



Adicionou-se lentamente *n*BuLi 1,6 M em hexano (7,8 mL, 0,0124 mol), a -20°C sob fluxo de N_2 , a uma solução de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,1 mL, 0,0124 mol) em THF (32 mL). A mistura foi agitada a -20°C durante 20 minutos, e depois foi arrefecida a -70°C . Adicionou-se lentamente uma solução de 6-bromo-2-metoxiquinolina (CAS 99455-05-7) (2,5 g, 0,0104 mol) em THF (24 mL). A mistura foi agitada a -70°C durante 90 minutos. Adicionou-se lentamente uma solução de 3-furancarboxaldeído (1,2 g, 0,0124 mol) em THF (18 mL). A mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente, foi hidrolisada com água gelada, e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, foi seca em MgSO_4 , filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente: ciclo-hexano/EtOAc: 50/50; 15-40 μm). As frações desejadas foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,46 g de **intermediário 24** (rendimento: 39 %) na forma de um sólido branco.

b. Preparação do intermediário 25

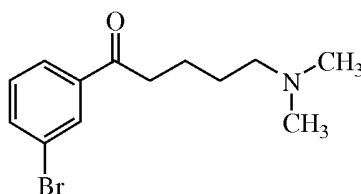


Adicionou-se ácido trifluoroacético (2,3 mL; 0,003 mol) a uma solução de **intermediário 24** (0,5 g; 0,0015 mol) e tri-

isopropilsilano (6,1 mL; 0,003 mol) em CH_2Cl_2 (15 mL). A mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente, foi hidrolisada com água gelada, e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, foi seca em MgSO_4 , filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente: ciclohexano/EtOAc desde 100/0 até 0/100; 15-40 μm). As frações desejadas foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Obtiveram-se 0,30 g de **intermediário 25** (rendimento: 61 %) na forma de um sólido amarelo claro.

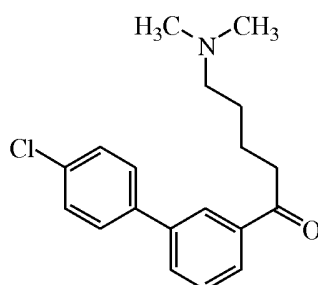
Exemplo A7

a. Preparação do intermediário 26



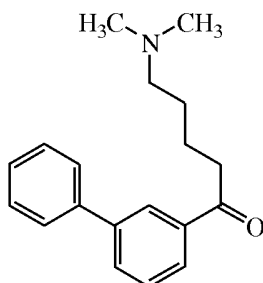
Uma mistura de 1-(3-bromofenil)-5-cloro-1-pentanona (18,0 g; 0,07 mol), cloridrato de dimetilamina (22,8 g; 0,28 mol), e carbonato de potássio (47,7 g, 0,35 mol) em acetonitrilo (25 mL) foi agitada no refluxo durante 48 horas, depois foi arrefecida para a temperatura ambiente, foi derramada em água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, foi lavada com solução salina, seca em sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi evaporado. O produto em bruto foi recolhido em DIPE e o precipitado foi removido por filtração e foi seco sob vácuo. Rendimento: 16,8 g de **intermediário 26** (90 %).

b-1. Preparação do intermediário 27



Num balão de três tubuladuras sob fluxo de N₂ introduziram-se ácido 4-clorofenilborônico (2,49 g; 15,9 mmol), fosfato de potássio (4,5 g; 21,2 mmol), acetato de paládio (72 mg; 0,32 mmol) e 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (275 mg; 0,67 mmol). Depois adicionaram-se 21,2 mL de tolueno anidro via uma seringa. Passados 2 minutos adicionou-se **intermediário 26** (3,0 g; 10,6 mmol) e a mistura foi agitada durante 3 horas a 100 °C. A reação foi rapidamente arrefecida com água e diluída com diclorometano. A camada orgânica foi depois lavada com água e solução salina, foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH desde 97/3/0,3 até 90/10/1). Rendimento: 2,27 g (68 %) de **intermediário 27**.

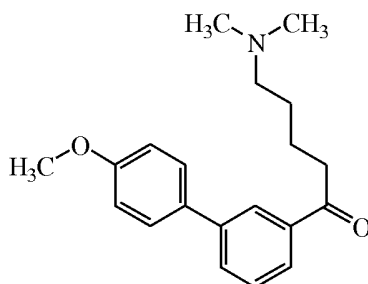
b-2. Preparação do intermediário 28



O **intermediário 28** foi preparado de acordo com o mesmo procedimento descrito para o **intermediário 27** (em A7.b-1),

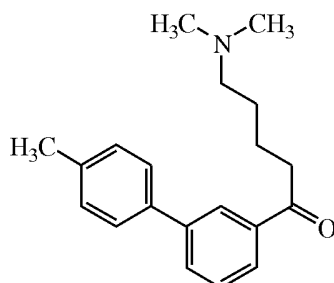
partindo de **intermediário 26** e ácido fenilborónico em vez de ácido 4-clorofenilborónico. Rendimento: 61 %.

b-3. Preparação do intermediário 29



O **intermediário 29** foi preparado de acordo com o mesmo procedimento descrito para o **intermediário 27** (em A7.b-1), partindo de **intermediário 26** e ácido 4-metoxifenilborónico em vez de ácido 4-clorofenilborónico. Rendimento: 85 %.

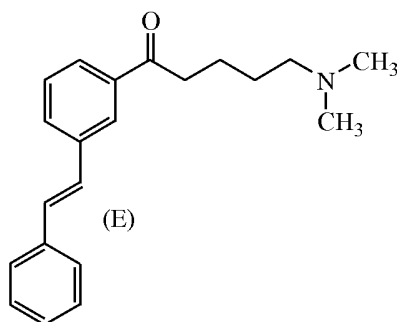
b-4. Preparação do intermediário 30



O **intermediário 30** foi preparado de acordo com o mesmo procedimento descrito para o **intermediário 27** (em A7.b-1), partindo de **intermediário 26** e ácido 4-metilfenilborónico em vez de ácido 4-clorofenilborónico. Rendimento: 79 %.

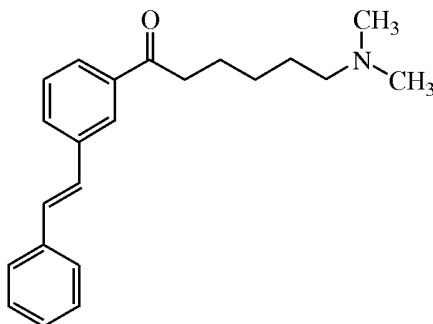
Exemplo A8

a-1. Preparação do intermediário 31

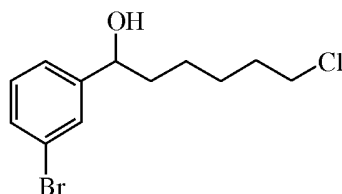


Num balão de fundo redondo introduziram-se acetato de paládio (71,8 mg; 0,32 mmol); tri-*o*-tolilfosfina (289 mg; 0,95 mmol) e 30 mL de DMF. Passados 2 minutos, 3,0 g (10,6 mmol) de **intermediário 26**, 1,3 g (12,7 mmol) de estireno e 2,2 mL (15,9 mmol) de trietilamina foram adicionados à solução agitada. Em seguida, a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante a noite. A mistura foi derramada em água gelada e diluída com acetato de etilo. A camada aquosa foi depois lavada três vezes com acetato de etilo e as frações orgânicas reunidas foram lavadas com água e solução salina, foram secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ desde 97/3/0,3 até 90/10/1). Rendimento: 2,75 g de **intermediário 31** (85 %; isômero (E)).

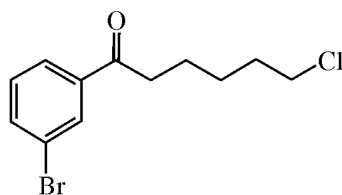
a-2. Preparação do intermediário 36



O **intermediário 36** foi preparado de acordo com o mesmo procedimento descrito para o **intermediário 31** (ver A8.a-1), partindo de **intermediário 34** (ver A9.c).

Exemplo A9a. Preparação do intermediário 32

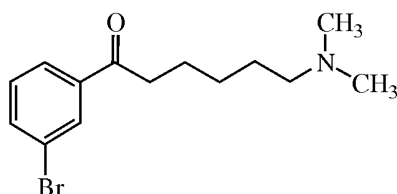
Num balão de três tubuladuras sob fluxo de N_2 introduziu-se magnésio (4,8 g, 0,202 mol) em 15 mL de THF e uma quantidade catalítica de I_2 . Adicionaram-se algumas gotas de 1-bromo-5-cloropentano para iniciar a reação. Depois de a solução ter ficado incolor adicionou-se gota a gota mais 1-bromo-5-cloropentano (26,6 mL, 0,2 mol) em 75 mL de THF, mantendo a temperatura a cerca de 10 °C. A mistura foi agitada durante 1 hora a esta temperatura. Em seguida, a solução de 3-bromobenzaldeído (15,8 mL, 1,35 mol) em 75 mL de THF foi adicionada gota a gota a 10 °C e a mistura foi agitada durante meio dia à temperatura ambiente. A reação foi rapidamente arrefecida com cloreto de amônio aquoso (solução 10 %), foi diluída com acetato de etilo e filtrada em Celite. A camada orgânica foi depois lavada com água e solução salina, foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (ciclo-hexano/EtOAc 80/20). Rendimento: 15 g de **intermediário 32** (38 %).

b. Preparação do intermediário 33

Num balão de fundo redondo agitaram-se **intermediário 32** (15,0 g; 51,4 mmol) e TEMPO (80 mg; 0,51 mmol) em 30 mL de

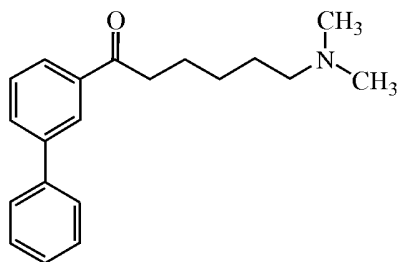
DCM. Em seguida adicionou-se à mistura reacional a solução aquosa de periodato de sódio (30 mL; 13,2 g; 61,7 mmol) e brometo de sódio (0,52 g; 5,1 mmol), e a mistura reacional foi vigorosamente agitada durante 24 horas à temperatura ambiente. A reação foi diluída com água e DCM. A camada orgânica foi depois lavada com sulfato de sódio, foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. Rendimento: 14,83 g de **intermediário 33** (100 %).

c. Preparação do intermediário 34



Uma mistura de **intermediário 33** (14,83 g; 51,2 mmol), cloridrato de dimetilamina (16,7 g, 0,21 mol) e carbonato de potássio (36,2 g, 0,26 mol) em acetonitrilo (150 mL) foi agitada no refluxo durante 48 horas e depois foi arrefecida para a temperatura ambiente. A mistura foi derramada em água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, foi lavada com solução salina, seca em sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi evaporado. O produto em bruto foi recolhido em DIPE e o precipitado foi removido por filtração e foi seco sob vácuo. Rendimento: 16,8 g de **intermediário 34** (97 %).

d. Preparação do intermediário 35

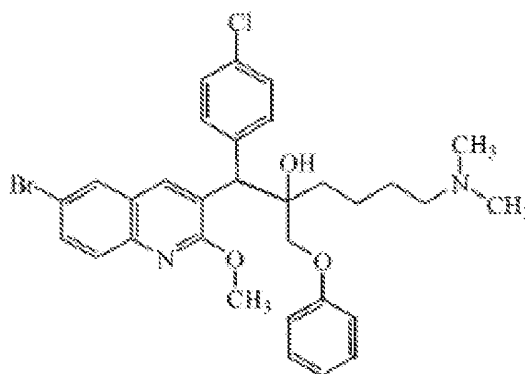


O **intermediário 35** foi preparado de acordo com o mesmo procedimento descrito para o **intermediário 27** (A7.b-1), partindo de **intermediário 34** e ácido fenilborónico. Rendimento: 11 %.

B. Preparação dos compostos

Exemplo B1

Preparação dos compostos 3 e 4



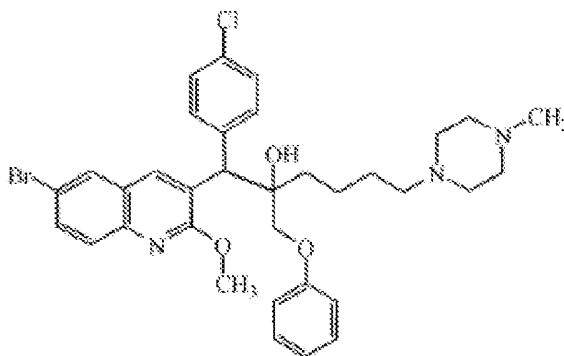
Composto 3 (dia A)
Composto 4 (dia B)

Adicionou-se lentamente *n*BuLi 1,6 M em hexano (4,3 mL, 0,0069 mol), a -20°C sob fluxo de N₂, a uma solução de diisopropilamina (0,97 mL, 0,0069 mol) em THF (12 mL). A mistura foi agitada a -20°C durante 20 minutos, e depois foi arrefecida a -70 °C. Adicionou-se lentamente uma solução de **intermediário 3** (1,89 g, 0,00575 mol) em THF (20 mL). A mistura foi agitada a -70°C durante 90 minutos. Adicionou-se lentamente uma solução de **intermediário 9** (1,625 g, 0,0069 mol) em THF (17 mL). A mistura foi agitada a -70°C durante 3 horas, foi hidrolisada a -30°C com água gelada, e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, foi seca em MgSO₄, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi primeiramente purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (15-40 µm, 90 g,

CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 95%/5%/0,5%) e depois a purificação foi efetuada com SFC, numa coluna de 2-etilpiridina (6 µm; 20x150 mm). A Fase móvel foi CO₂ / metanol (+0,5% V/V Isopropilamina) 93/7 V/V. Duas frações foram recolhidas e o solvente foi evaporado. As frações foram cristalizadas separadamente a partir de éter di-isopropílico, originando 0,21 g de **composto 3** (diastereoisómero A; rendimento: 6,2 %; espuma branca) e 0,23 g de **composto 4** (diastereoisómero B; rendimento: 6,8 %; p.f.: 118°C; sólido branco).

Exemplo B2

Preparação dos compostos 21 e 22



Composto 21 (diastereoisómero A)

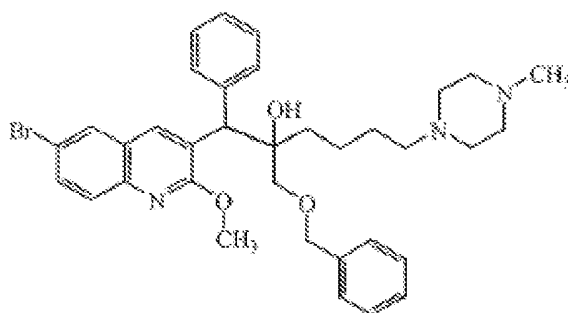
Composto 22 (diastereoisómero B)

Adicionou-se lentamente *n*BuLi 1,6 M em hexano (4,1 mL, 0,00658 mol), a -20°C sob fluxo de N₂, a uma solução de di-isopropilamina (0,92 mL, 0,00658 mol) em THF (11 mL). A mistura foi agitada a -20°C durante 20 minutos, e depois foi arrefecida a -70°C. Adicionou-se lentamente uma solução de **intermediário 3** (1,98 g, 0,00547 mol) em THF (20 mL). A mistura foi agitada a -70°C durante 90 minutos. Adicionou-se lentamente uma solução de **intermediário 8** (1,91 g, 0,00658 mol) em THF (19 mL). A mistura foi agitada a -70°C durante 3 horas, foi hidrolisada a -30°C com água gelada, e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, foi

seca em MgSO_4 , filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi primeiramente purificado por cromatografia em coluna em sílica gel Kromasil (5 μm , 19x150 mm; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,4 V/V/V) e depois numa coluna C18 SunfireTM da Waters (5 μm 19 x 150 mm) com uma taxa de fluxo de 20 mL/minuto. Empregaram-se duas fases móveis (fase móvel A: 100 % Metanol; fase móvel B: 100 % 63 mM hidrogenocarbonato de amónio pH=8 (em água ultrapura)) para conduzir um gradiente desde 87 % A, 13 % B até 100 % A em 14 minutos, que foram reequilibradas com condições iniciais durante 6 minutos. Recolheram-se duas frações e evaporou-se o solvente. As duas frações foram cristalizadas separadamente a partir de éter di-isopropílico, dando origem a 0,045 g de **composto 21** (diastereoisómero A; rendimento: 1,3 %; espuma branca) e 0,23 g de **composto 22** (diastereoisómero B; rendimento: 1,3 %; p.f.: 158°C; sólido branco).

Exemplo B3

Preparação dos compostos 27 e 28



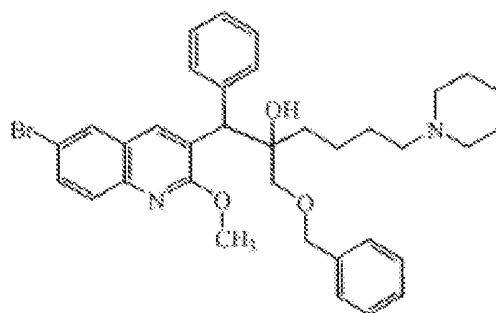
Composto 27 (di A)
Composto 28 (di B)

Adicionou-se lentamente $n\text{BuLi}$ 1,6 M em hexano (5,3 mL, 0,0085 mol), a -20°C sob fluxo de N_2 , a uma solução de di-isopropilamina (1,2 mL, 0,0085 mol) em THF (15 mL). A mistura foi agitada a -20°C durante 20 minutos, e depois

foi arrefecida a -70°C . Adicionou-se lentamente uma solução de 6-bromo-2-metoxi-3-(fenilmetil)-quinolina (composto intermediário 3 (Ex. A3) de WO2004/011436) (2,32 g, 0,00708 mol) em THF (23 mL). A mistura foi agitada a -70°C durante 90 minutos. Adicionou-se lentamente uma solução de **intermediário 23** (2,6 g, 0,0085 mol) em THF (26 mL). A mistura foi agitada a -70°C durante 3 horas, foi hidrolisada a -30°C com água gelada, e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, foi seca em MgSO_4 , filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado duas vezes por cromatografia em coluna em sílica gel (15-40 μm , 300 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 93/7/0,1 v/v/v). Recolheram-se duas frações e evaporou-se o solvente. As frações foram cristalizadas separadamente a partir de DIPE, dando origem a 0,38 g de **composto 27** (diastereoisómero A; rendimento: 8,6 %; espuma branca) e 0,21 g de **composto 28** (diastereoisómero B; rendimento: 4,8 %; p.f.: 122°C ; sólido branco).

Exemplo B4

a) Preparação dos compostos 25 e 26

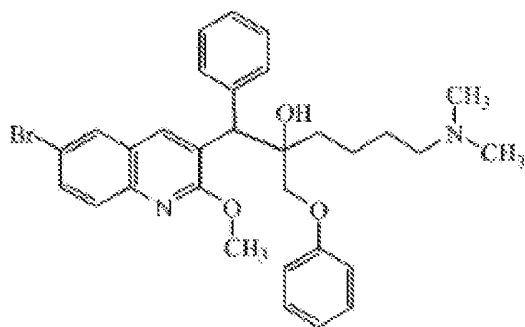


Composto 25 (diá A)
Composto 26 (diá B)

Adicionou-se gota a gota $n\text{BuLi}$ 1,6 M em hexano (4,99 mL, 0,0079 mol), a -20°C , a uma solução de di-isopropilamina (0,0079 mol) em THF (13 mL) sob fluxo de N_2 . A mistura foi

agitada a -20°C durante 20 minutos, depois foi arrefecida para -70°C . Adicionou-se uma solução de 6-bromo-2-metoxi-3-(fenilmetil)-quinolina (composto intermediário 3 (Ex. A3) de WO2004/011436) (0,0065 mol) em THF (22 mL). A mistura foi agitada a -70°C durante 90 minutos. Adicionou-se uma solução de **intermediário 13** (0,0079 mol) em THF (20 mL). A mistura foi agitada a -70°C durante 2 horas, depois foi derramada em gelo a -30°C e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, foi seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado duas vezes por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1 até 93/7/0,1; 15-40 μm). Recolheram-se três frações e evaporou-se o solvente. Rendimento: 0,5 g de fração 1, 0,41 g de fração 2 e 0,37 g de fração 3. A fração 1 e fração 3 foram cristalizadas a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: 0,33 g de **composto 25** (8,3 %; dia A) e 0,25 g de composto **26** (6,3 %; dia B).

b) Preparação dos compostos 1 e 2

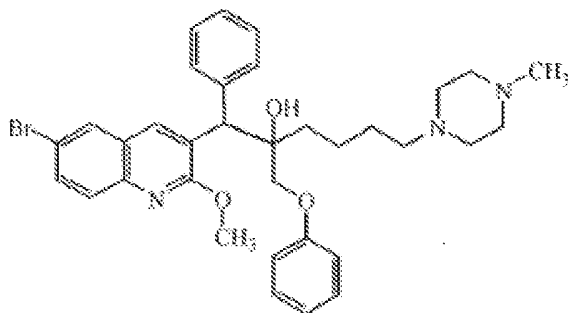


Composto 1 (dia A)
Composto 2 (dia B)

Os **compostos 1** e **2** foram preparados de acordo com o procedimento para os compostos 25 e 26 como descrito em B4.a, mas utilizando **intermediário 9** (em vez de intermediário 13) e utilizando um procedimento de manipulação diferente. A camada orgânica separada foi

lavada com NaCl aquoso saturado, foi seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1; 15-40 μm), depois em kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,4; 5 μm). Recolheram-se três frações e evaporou-se o solvente. A primeira fração desejada foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: **Composto 1** (8,5 %; dia A; p.f.: 148°C). A segunda fração desejada foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: **Composto 2** (1,9 %; dia B; p.f.: 151°C).

c) Preparação dos compostos 19 e 20

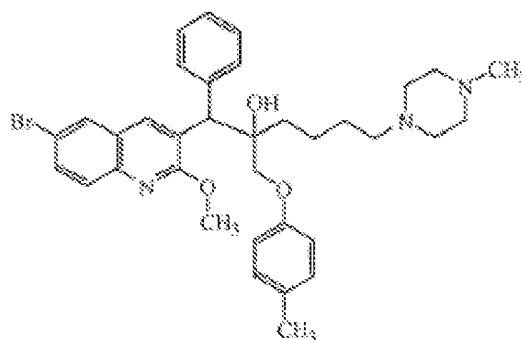


Composto 19 (dia A)
Composto 20 (dia B)

Os **compostos 19** e **20** foram preparados de acordo com o procedimento para os compostos 25 e 26 como descrito em B4.a, mas utilizando **intermediário 8** (em vez de intermediário 13) e utilizando um procedimento de manipulação diferente. A camada orgânica separada foi lavada com NaCl aquoso saturado, foi seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1; 15-40 μm), depois em kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,4 até 91/9/0,9; 5 μm).

Recolheram-se duas frações e evaporou-se o solvente. A fração 1 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: **Composto 19** (7,3 %; dia A). A fração 2 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: **Composto 20** (5,9 %; dia B; p.f.: 144°C).

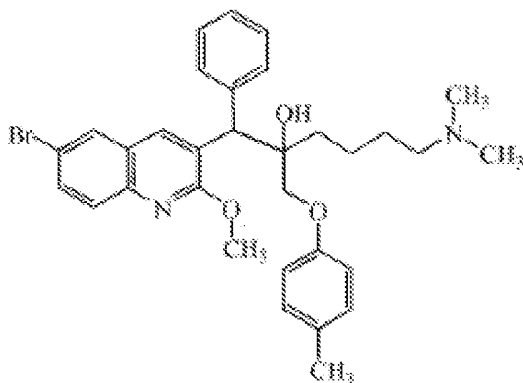
d) Preparação dos compostos 23 e 24



Composto 23 (Sa A)
Composto 24 (Sa B)

Os **compostos 23** e **24** foram preparados de acordo com o procedimento para os compostos 25 e 26 como descrito em B4.a, mas utilizando **intermediário 10** (em vez de intermediário 13) e utilizando um procedimento de manipulação diferente. Depois de removido o solvente da camada orgânica separada, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,1). Recolheram-se as frações puras e evaporou-se o solvente. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em Kromasil (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0,4; 5 µm). Recolheram-se duas frações e evaporou-se o solvente. Os dois resíduos foram cristalizados a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: **Composto 23** (3,1 %; dia A) e **composto 24** (2,1 %; dia B) (p.f.: 168°C).

e) Preparação dos compostos 5 e 6

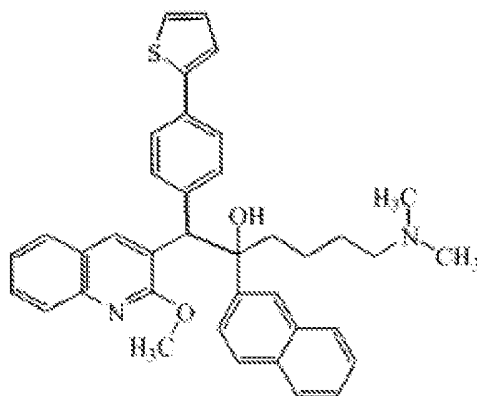


Composto 5 (dia A)
Composto 6 (dia B)

Os **compostos 5 e 6** foram preparados de acordo com o mesmo procedimento para os compostos 23 e 24, mas utilizando **intermediário 14** (em vez de intermediário 10). Procedimento operacional: O resíduo foi primeiramente purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1; 15-40 μm), e depois numa coluna de Kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,4; 5 μm). Recolheram-se duas frações e evaporou-se o solvente. A fração 1 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: **Composto 5** (5,8 %; p.f.: 146°C; dia A). A fração 2 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e foi seco, dando origem ao composto **6** (1,1 %; p.f.: 130 °C; dia B).

Exemplo B5

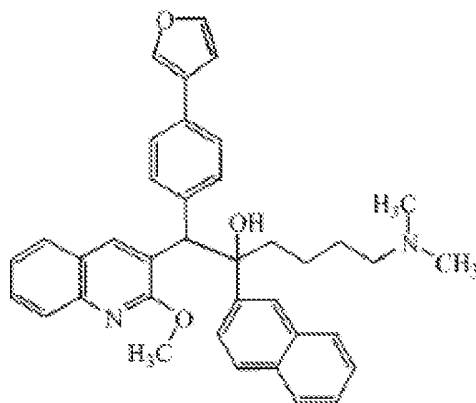
a. Preparação dos compostos 14 e 15



Composto 14 (dia A)
Composto 15 (dia B)

Dissolveu-se **intermediário 18** (mistura de dia A e B) (0,00103 mol) em dimetoxietano (1,5 mL) e CH₃OH (1,5 mL). A esta solução adicionaram-se Na₂CO₃ (solução 2,0 M em água), ácido tiofeno-2-borónico (0,00154 mol) e Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,00005 mol). A mistura reacional foi agitada num forno de micro-ondas a 90°C durante 2 x 9 minutos (P = 300 W). Em seguida, a mistura foi arrefecida para a temperatura ambiente e foi derramada em H₂O. Adicionou-se CH₂Cl₂ e a mistura foi filtrada numa almofada pequena de Celite. O filtrado foi decantado e a camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. Purificação em coluna: O resíduo foi purificado por cromatografia "flash" (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH 50/1). Recolheram-se duas frações e evaporou-se o solvente. Rendimento: 0,070 g de **composto 14** (dia A, 12 %) e 0,135 g de **composto 15** (dia B, 22 %).

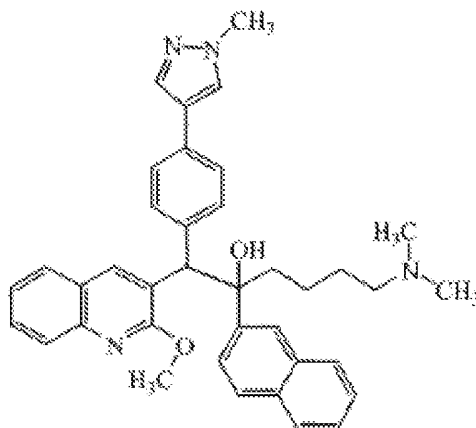
b. Preparação dos compostos 12 e 13



Composto 12 (dia B)
Composto 13 (dia A)

Os **compostos 12** e **13** foram preparados de acordo com o procedimento para os compostos 14 e 15 como descrito em B5.a, partindo de **intermediário 18** e ácido furan-3-borônico. Purificação em coluna: O resíduo foi primeiramente purificado por cromatografia "flash" (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 50/1), mas os compostos 12 e 13 não foram separados. Assim, esta mistura de diastereoisômeros foi suplementarmente purificada com um procedimento adicional: O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em Kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ desde 96/4/0,4 até 91/9/0,9; 10 μm). Recolheram-se duas frações e evaporou-se o solvente. A fração 1 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: **Composto 13** (37 mg; p.f.: 197°C; dia A). A fração 2 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e foi seco, dando origem a **composto 12** (29 mg; dia B).

c. Preparação dos compostos 10 e 11

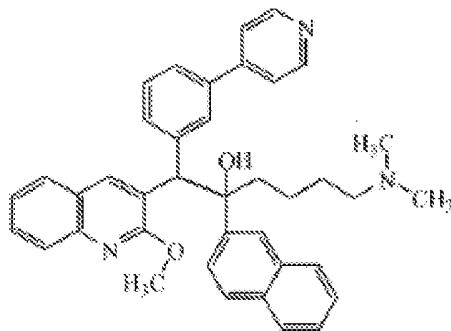


Composto 11 (dia A)
Composto 10 (dia B)

Os **compostos 10** e **11** foram preparados de acordo com o procedimento para os compostos 14 e 15 como descrito em B5.a, partindo de **intermediário 18** e 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo.

Purificação em coluna: O resíduo foi primeiramente purificado por cromatografia "flash" (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH 50/1), mas os compostos 11 e 10 não foram separados. Assim, esta mistura de diastereoisômeros foi suplementarmente purificada com um procedimento adicional: O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em Kromasil (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH desde 96/4/0,4 até 91/9/0,9; 10 µm). Recolheram-se duas frações e evaporou-se o solvente. A fração 1 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: **Composto 11** (15 mg; dia A). A fração 2 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e foi seco, dando origem ao composto **10** (12 mg; p.f.: 190°C; dia B).

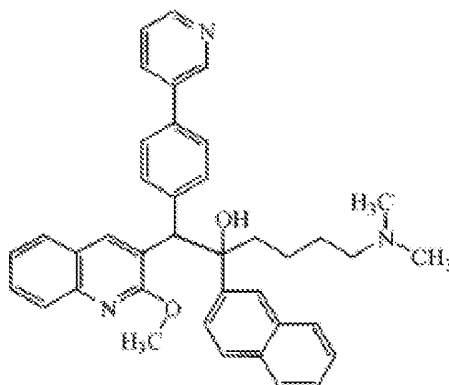
d. Preparação dos compostos 8 e 9



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

Os **compostos 8** e **9** foram preparados de acordo com o procedimento para os compostos 14 e 15 como descrito em B5.a, partindo de **intermediário 19** (0,7 g, 0,00119 mol) e ácido 4-piridinoborónico (0,221 g, 0,00180 mol). Purificação em coluna: Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna "flash" (eluente: desde CH₂Cl₂/CH₃OH 50/1 + 1% Et₃N até CH₂Cl₂/CH₃OH 48/1 + 1% Et₃N até CH₂Cl₂/CH₃OH 46/1 + 1% Et₃N até CH₂Cl₂/CH₃OH 45/1 + 1% Et₃N). Os dois diastereoisómeros foram separados nestas condições. Os produtos foram secos (vácuo, temperatura ambiente) e cristalizados a partir de éter, dando origem a sólidos brancos. Rendimento: **Composto 8** (58 mg; 8 %; dia A) e **composto 9** (169 mg; 24 %; dia B).

e. Preparação do composto 7 e 7b

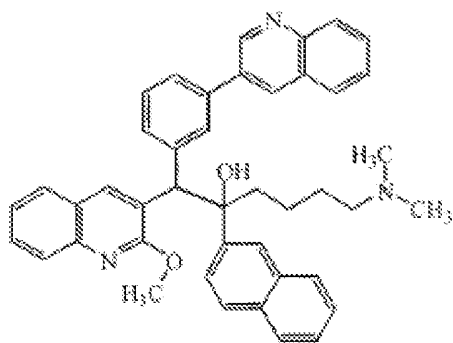


Composto 7 (dia A)
Composto 7b (dia B)

O **composto 7** foi preparado de acordo com o procedimento para o composto 14 como descrito em B5.a, partindo de **intermediário 18** e ácido 3-piridinoborónico. Purificação em coluna: Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia "flash" (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50/1). Recolheu-se a fração desejada e evaporou-se o solvente, dando origem a 0,045 g de **composto 7** (dia A) e 0,030 g de **composto 7b** (dia B).

Procedimento em coluna alternativo: O resíduo também pode ser separado em diastereoisómeros por cromatografia em coluna em Kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,4 até 91/9/0,9; 10 μm).

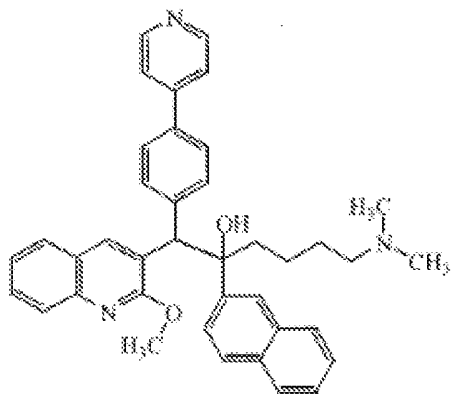
f. Preparação do composto 16



Composto 16 (dia B)

O **composto 16** foi preparado de acordo com o procedimento para o composto 14 como descrito em B5.a, partindo de **intermediário 19** e ácido 3-quinolinoborónico. Purificação em coluna: O resíduo foi primeiramente purificado por cromatografia "flash" (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 50/1), e depois o resíduo foi adicionalmente purificado em Kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,4 até 91/9/0,9; 10 μm). A segunda fração foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: **Composto 16** (16 mg; p.f.: 141°C; dia B).

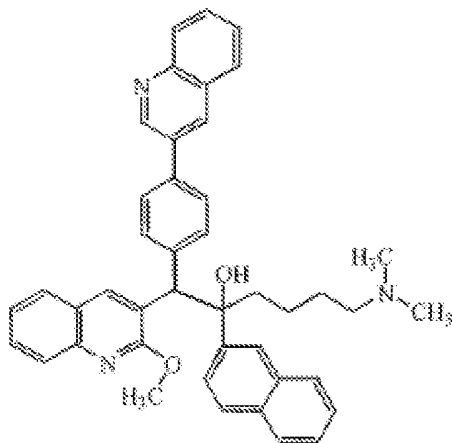
g. Preparação dos compostos 43 e 48



Composto 43 (dia A)
Composto 48 (dia B)

Os **compostos 43** e **48** foram preparados de acordo com o procedimento para os compostos 14 e 15 como descrito em B5.a, partindo de intermediário 18 e ácido 4-piridinoborónico. Purificação em coluna: O resíduo foi primeiramente purificado por cromatografia "flash" (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ desde 50/1 até 40/1), mas os compostos 43 e 48 não foram separados. Assim, esta mistura de diastereoisómeros foi suplementarmente purificada com um procedimento adicional: O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,4 até 91/9/0,9; 10 μm). Recolheram-se duas frações e evaporou-se o solvente. Rendimento: **Composto 43** (dia A; 2,2 % rendimento) e **composto 48** (dia B; 5,8 % rendimento; p.f.: 210 °C).

h. Preparação dos compostos 49 e 50



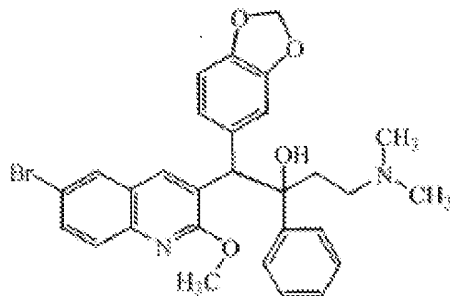
Composto 49 (dia B)
Composto 50 (dia A)

Os **compostos 49** e **50** foram preparados de acordo com o procedimento para os compostos 14 e 15 como descrito em B5.a, partindo de intermediário 18 e ácido 3-quinolinoborónico. Purificação em coluna: O resíduo foi primeiramente purificado por cromatografia "flash" (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 50/1) para remover impurezas, mas os

compostos 49 e 50 não foram separados. Assim, esta mistura de diastereoisômeros foi adicionalmente purificada por cromatografia de fase reversa (coluna C18 XBridge™ da Waters (5 µm; 30 x 150 mm) com uma taxa de fluxo de 40 mL/minuto). Empregaram-se duas fases móveis (fase móvel A: 100 % acetonitrilo; fase móvel B: 100 % 63 mM hidrogenocarbonato de amônio pH=10,2 (em água ultrapura)) para conduzir um gradiente desde 80 % A, 20 % B até 100 % A em 14 minutos, que foram reequilibradas com condições iniciais durante 6 minutos. As frações desejadas foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: **Composto 50** (9,6 %, dia A) e **composto 49** (12 %, dia B).

Exemplo B7

Preparação dos compostos 29 e 30



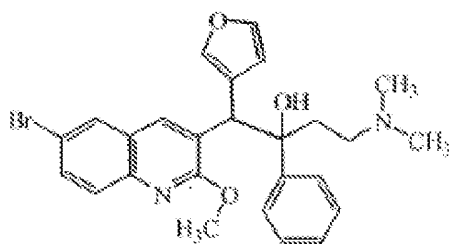
Composto 30 (dia A)
Composto 29 (dia B)

Adicionou-se lentamente *n*BuLi 1,6 M em hexano (2,24 mL, 0,0036 mol), a -20°C sob fluxo de N₂, a uma solução de diisopropilamina (0,503 mL, 0,0036 mol) em THF (8 mL). A mistura foi agitada a -20°C durante 20 minutos, e depois foi arrefecida a -70°C. Adicionou-se lentamente uma solução de **intermediário 21** (0,003 mol) em THF (10 mL). A mistura foi agitada a -70°C durante 90 minutos. Adicionou-se lentamente uma solução de 3-(dimetilamino)-1-fenil-1-

propanona (0,64 g, 0,0036 mol) em THF (7 mL). A mistura foi agitada a -70°C durante 3 horas, foi hidrolisada a -30°C com água gelada, e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, foi seca em MgSO_4 , filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (1,5 g) foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (SiO_2 15-40 μm , eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 99/1/0,1). Recolheram-se as frações puras e evaporou-se o solvente. Os produtos foram cristalizados a partir de MeOH, dando origem a 0,088 g de **composto 30** (dia A; rendimento: 4 %, p.f.: 159°C) e 0,110 g de **composto 29** (dia B; rendimento: 5 %, p.f.: 186°C).

Exemplo B8

a. Preparação dos compostos 51 e 52

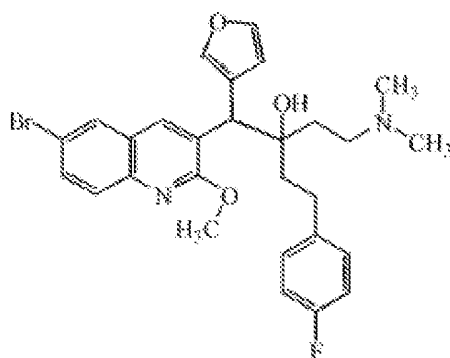


Composto 51 (dia B)
Composto 52 (dia A)

Di-isopropilamina de lítio (1,7 mL de uma solução 2,0 M em THF/heptano; 0,0034 mol) foi dissolvida em THF (10 mL; seco) e arrefecida com um banho de gelo a -70°C . Adicionou-se gota a gota **intermediário 25** (0,836 g, 0,0026 mol) na forma de uma solução em THF (8 mL; seco) e a mistura foi agitada durante 2 horas a -70°C . Em seguida adicionou-se gota a gota 3-(dimetilamino)-1-fenil-1-propanona (0,466 g, 0,0026 mol) na forma de uma solução em THF (3,72 mL; seco) e a mistura reacional foi agitada durante 3 horas a -70°C . Em seguida adicionou-se H_2O (arrefecimento rápido) a -70°C , seguido de EtOAc. As

camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com solução salina, foi seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. Purificação em coluna: O resíduo foi purificado por cromatografia "flash" (eluente: ciclo-hexano/2-propanol/ NH_4OH 97/3/0,2). As frações desejadas foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,081 g de **composto 52** (dia A; 3,6 %) e **composto 51** (dia B; 6%).

b. Preparação dos compostos 53 e 54

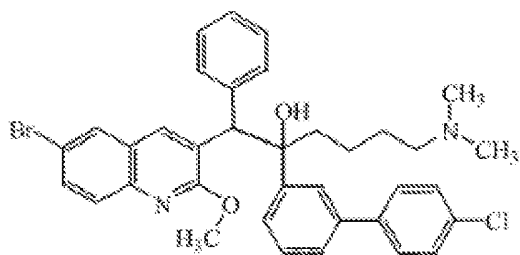


Composto 53 (dia A)
Composto 54 (dia B)

Os **compostos 53** e **54** foram preparados de acordo com o procedimento para os compostos **51** e **52** como descrito em B8.a, partindo de 1-(dimetilamino)-5-(4-fluorofenil)-3-pentanona (preparado do mesmo modo como descrito em *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, 72, 718-721). Purificação em coluna: O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,4 até 91/9/0,9; 10 μm). Recolheram-se duas frações e evaporou-se o solvente. Rendimento: **Composto 53** (12 %; p.f.: 122 °C; dia A) e **composto 54** (12 %; p.f.: 129 °C; dia B).

Exemplo B9

a. Preparação dos compostos 34 e 33

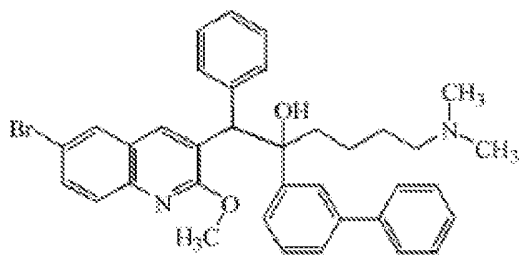


Composto 33 (diá A)

Composto 34 (diá B)

Adicionou-se lentamente $n\text{BuLi}$ 1,6 M em hexano (8,6 mL, 0,014 mol), a -20°C sob fluxo de N_2 , a uma solução de di-isopropilamina (1,9 mL, 0,014 mol) em THF (5 mL). A mistura foi agitada a -20°C durante 20 minutos, depois foi arrefecida a -70°C . Adicionou-se lentamente uma solução de 6-bromo-2-metoxi-3-(fenilmetil)-quinolina (1,81 g, 0,0055 mol) em THF (15 mL). A mistura foi agitada a -70°C durante 90 minutos. Adicionou-se lentamente uma solução de **intermediário 27** (2,27 g, 0,0072 mol) em THF (20 mL). A mistura foi agitada a -70°C durante 1 hora, foi hidrolisada a -30°C com água gelada, e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, foi seca em MgSO_4 , filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (4,3 g) foi purificado por cromatografia em coluna (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,5). Recolheram-se duas frações e evaporou-se o solvente. As duas frações foram cristalizadas separadamente a partir de éter di-isopropílico, dando origem a 0,049 g de **composto 33** (diastereoisómero A; rendimento 3 %) na forma de um sólido branco e 0,32 g de **composto 34** (diastereoisómero B; rendimento 2 %) na forma de um sólido branco.

b. Preparação dos compostos 31 e 32

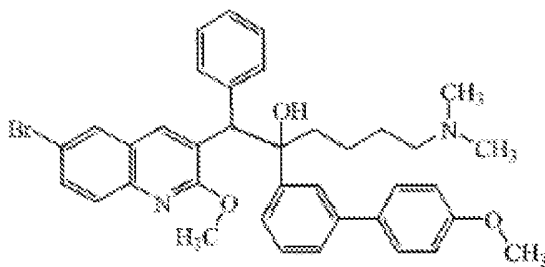


Composto 31 (dia A; sal do ácido fumárico)

Composto 32 (dia B; sal do ácido fumárico)

Os **compostos 31** e **32** foram preparados de acordo com o procedimento para os compostos **33** e **34** como descrito em B9.a, mas utilizando **intermediário 28** (em vez de intermediário 27) e utilizando um procedimento em coluna diferente: O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,5; 15-40 μm). Recolheram-se duas frações e evaporou-se o solvente. A fração 1 foi cristalizada a partir de 2-propanona/ácido 2-butenodioico (E), para se obter o sal do ácido fumárico. O precipitado foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: **Composto 31** (86 mg; dia A; sal do ácido fumárico). A fração 2 foi cristalizada a partir de 2-propanona/ácido 2-butenodioico (E), para se obter o sal do ácido fumárico. O precipitado foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: **Composto 32** (72 mg; dia B; sal do ácido fumárico).

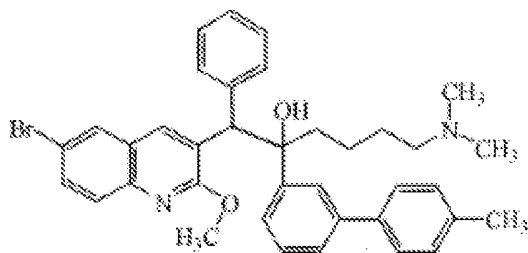
c. Preparação dos compostos 38 e 39



Composto 38 (dia A)
Composto 39 (dia B)

Os **compostos 38** e **39** foram preparados de acordo com o procedimento para os compostos **33** e **34** como descrito em B9.a, mas utilizando **intermediário 29** (em vez de intermediário 27) e utilizando um procedimento em coluna diferente: O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ desde 97/3/0,3 até 95/5/0,5; 10 μm). Recolheram-se duas frações impuras de dia A e dia B e evaporou-se o solvente. As frações de dia A e dia B foram purificadas separadamente por cromatografia de fase reversa (coluna C18 XbridgeTM da Waters (5 μm ; 30 x 150 mm) com uma taxa de fluxo de 40 mL/minuto). Empregaram-se duas fases móveis (fase móvel A: 100 % metanol; fase móvel B: 100 % 63 mM hidrogenocarbonato de amónio (5 g/L) pH=10,2 (em água ultrapura)) para conduzir um gradiente desde 90 % A, 10 % B até 100 % A em 14 minutos, que foram reequilibradas com condições iniciais durante 6 minutos. A fração 1 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: **Composto 38** (216 mg; 5 %; dia A). A fração 2 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: **Composto 39** (281 mg; 6 %; dia B).

d. Preparação dos compostos 40 e 42

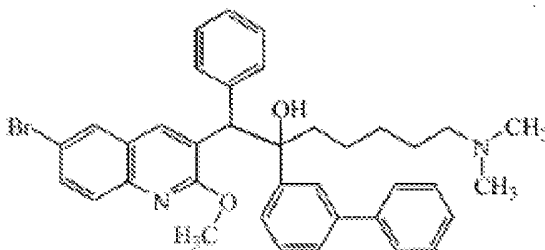


Composto 40 (dia B)

Composto 42 (dia A; sal do ácido fumárico)

Os **compostos 40** e **42** foram preparados de acordo com o procedimento para os compostos **33** e **34** como descrito em B9.a, mas utilizando **intermediário 30** (em vez de intermediário 27) e utilizando um procedimento em coluna diferente: O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 10 μm). Recolheram-se duas frações e evaporou-se o solvente. A fração 1 foi cristalizada a partir de 2-propanona/ ácido 2-butenodioico (E), para se obter o sal do ácido fumárico. O precipitado foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: **Composto 42** (485 mg; 10 %; dia A; sal do ácido fumárico). A fração 2 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: **Composto 40** (295 mg; 7 %; dia B).

e. Preparação dos compostos 35 e 36

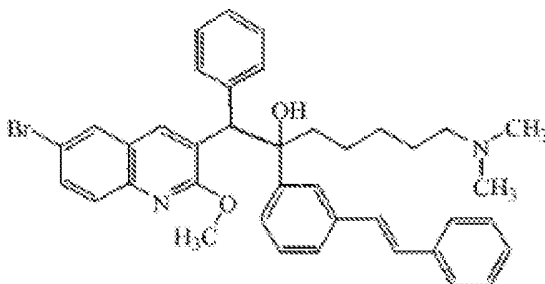


Composto 35 (dia A)

Composto 36 (dia B)

Os **compostos 35** e **36** foram preparados de acordo com o procedimento para os **compostos 33** e **34** como descrito em B9.a, mas utilizando **intermediário 35** (em vez de intermediário 27) e utilizando um procedimento em coluna diferente: O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em kromasil (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,5; 10 µm). Recolheram-se duas frações e evaporou-se o solvente. A fração 1 e fração 2 foram purificadas por cromatografia quiral SFC (2-etilpiridina 150x21 mm, eluente: CO₂/MeOH/2-propilamina 85/15/0,3). Rendimento: **Composto 35** (15 mg; dia A) e **composto 36** (21 mg; dia B).

f. Preparação dos compostos 37 e 56



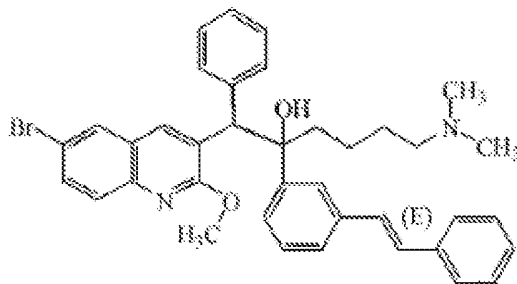
Composto 37 (dia A; sal do ácido fumárico; E)
Composto 56 (dia B; mistura de E+Z)

O **composto 37** foi preparado de acordo com o procedimento para os compostos **33** e **34** como descrito em B9.a, mas utilizando **intermediário 36** (em vez de intermediário 27) e utilizando um procedimento em coluna diferente: O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em kromasil (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,5; 10 µm). Recolheu-se a primeira fração e evaporou-se o solvente. A fração 1 foi cristalizada a partir de 2-propanona/ ácido 2-butenodioico (E), para se obter o sal do ácido fumárico. O precipitado foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: 230 mg de **composto 37** (Dia A; sal do ácido fumárico; (E)). A fração 2 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado

foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: 16 mg de **composto 56** (Dia B; (E) + 6% (Z)).

Exemplo B10

Preparação dos compostos 41, 45, 46, 47, 44 e 55



Composto 55 (Dia A)
 Composto 41 (Dia B)
 Composto 45 (A1)
 Composto 46 (A2)
 Composto 47 (B1; sal do ácido fumárico)
 Composto 44 (B2; sal do ácido fumárico)

Os **compostos 45, 46, 47 e 44** foram preparados de acordo com o procedimento para os compostos **33 e 34** como descrito em B9.a, mas utilizando **intermediário 31** (em vez de intermediário 27) e utilizando um procedimento em coluna diferente. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,3; 15-40 μm). Recolheram-se duas frações e evaporou-se o solvente, dando origem a 2,6 g de **composto 55** (22 %; Dia A (E) (Fração 1)) e 3,0 g de **composto 41** (25 %; Dia B (E) (Fração 2)).

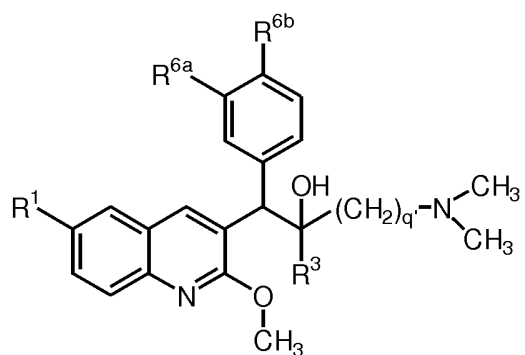
Para se obterem os enantiômeros correspondentes, o **composto 55** foi purificado por cromatografia quiral SFC (Cromatografia com Fluido Supercrítico) (ChiralPak AD-H, 250x21 mm, eluente: CO_2 /2-propanol/2-propilamina 60/40/0,3). Recolheram-se duas frações e evaporou-se o solvente, dando origem a 0,673 g de **composto 45**

(enantiómero A1; rendimento 6 %) e 0,712 g de **composto 46** (enantiómero A2; rendimento 6 %). Para se obterem os enantiómeros correspondentes, **composto 41** foi purificado por cromatografia quiral SFC (ChiralPak AD-H 250x21 mm, eluente: CO₂/2-propanol/2-propilamina 70/30/0,3). Recolheram-se duas frações e evaporou-se o solvente. O enantiómero B1 foi cristalizado da primeira fração a partir de 2-propanona/ ácido 2-butenodioico (E), para se obter o sal do ácido fumárico. O precipitado foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: 0,690 g de **composto 47** (enantiómero B1; rendimento 4 %; sal do ácido fumárico). O enantiómero B2 foi cristalizado da segunda fração a partir de 2-propanona/ ácido 2-butenodioico (E), para se obter o sal do ácido fumárico. O precipitado foi removido por filtração e foi seco. Rendimento: 1,489 g de **composto 44** (Rendimento: 10 %; sal do ácido fumárico; B2).

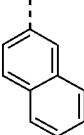

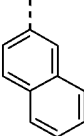

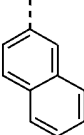

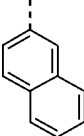

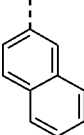
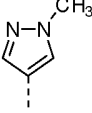
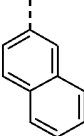
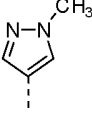
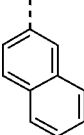

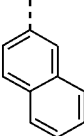

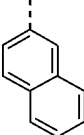

As Tabelas 1 até 4 listam compostos de fórmula (Ia) de acordo com a presente invenção e que foram preparados de acordo com um dos procedimentos acima (Ex. No.).

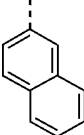

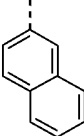
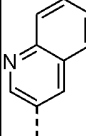
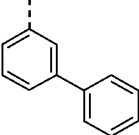
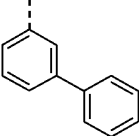
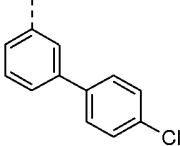
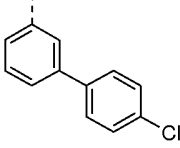
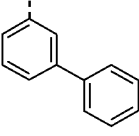
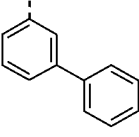
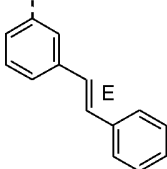
Para alguns compostos, os pontos de fusão foram obtidos com uma bancada quente de Kofler, que consiste numa placa aquecida com gradiente de temperatura linear, um ponteiro deslizando e uma escala de temperatura em graus Celsius.

Tabela 1:



Comp. n°	Ex. n°	R¹	R³	R⁶ᵃ	R⁶ᵇ	q'	Estereoquímica, pontos de fusão e formas de saís
1	B4.b	-- Br		--H	--H	4	dia A; 148 °C
2	B4.b	-- Br		--H	--H	4	dia B; 151 °C
3	B1	-- Br		--H	--Cl	4	dia A
4	B1	-- Br		--H	--Cl	4	dia B; 118 °C
5	B4.e	-- Br		--H	--H	4	dia A; 146 °C
6	B4.e	-- Br		--H	--H	4	dia B; 130 °C

Comp. n°	Ex. n°	R ¹	R ³	R ^{6a}	R ^{6b}	q'	Estereoquímica, pontos de fusão e formas de saís
7	B5.e	-- H		--H		4	dia A
7b	B5.e	-- H		--H		4	dia B; 192 °C
8	B5.d	-- H			--H	4	dia A
9	B5.d	-- H			--H	4	dia B
10	B5.c	-- H		--H		4	dia B; 190 °C
11	B5.c	-- H		--H		4	dia A
12	B5.b	-- H		--H		4	dia B
13	B5.b	-- H		--H		4	dia A; p.f. 197 °C
14	B5.a	-- H		--H		4	dia A

Comp. n°	Ex. n°	R ¹	R ³	R ^{6a}	R ^{6b}	q'	Estereoquímica, pontos de fusão e formas de saís
15	B5.a	-- H		--H		4	dia B
16	B5.f	-- H			--H	4	dia B; 141 °C
31	B9.b	-- Br		--H	--H	4	dia A; 119 °C sal do ácido fumárico
32	B9.b	-- Br		--H	--H	4	dia B; 139 °C sal do ácido fumárico
33	B9.a	-- Br		--H	--H	4	dia A; 159 °C
34	B9.a	-- Br		--H	--H	4	dia B; 147 °C
35	B9.e	-- Br		--H	--H	5	dia A
36	B9.e	-- Br		--H	--H	5	dia B
37	B9.f	-- Br		--H	--H	5	dia A; (E); 155 °C sal do ácido fumárico

Comp. n°	Ex. n°	R ¹	R ³	R ^{6a}	R ^{6b}	q'	Estereoquímica, pontos de fusão e formas de saís
38	B9.c	-- Br		--H	--H	4	dia A; 146 °C
39	B9.c	-- Br		--H	--H	4	dia B; 139 °C
40	B9.d	-- Br		--H	--H	4	dia B; 157 °C
41	B10	-- Br		--H	--H	4	dia B; (E); 153 °C
55	B10	-- Br		--H	--H	4	dia A; (E); 159 °C
42	B9.d	-- Br		--H	--H	4	dia A; 121 °C sal do ácido fumárico
43	B5.g	-- H		--H		4	dia A
44	B10	-- Br		--H	--H	4	B2; (E), 140 °C sal do ácido fumárico

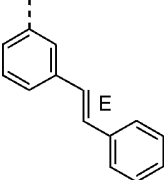
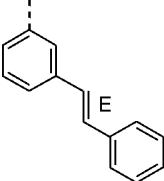
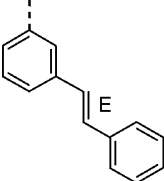
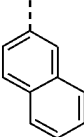

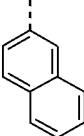
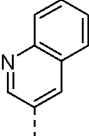
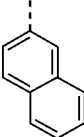
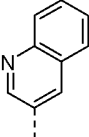
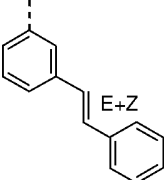
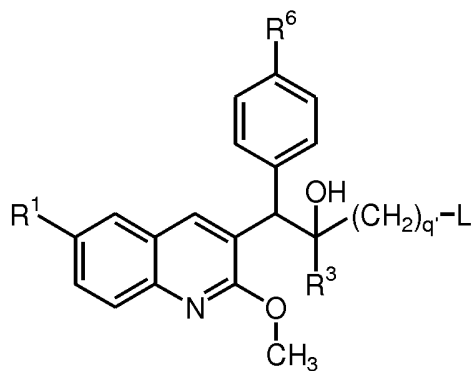
Comp. n°	Ex. n°	R ¹	R ³	R ^{6a}	R ^{6b}	q'	Estereoquímica, pontos de fusão e formas de saís
45	B10	-- Br		--H	--H	4	A1; (E); 107 °C
46	B10	-- Br		--H	--H	4	A2; (E); 109 °C
47	B10	-- Br		--H	--H	4	B1; (E); 142 °C sal do ácido fumárico
48	B5.g	-- H		--H		4	dia B; 210 °C
49	B5.h	-- H		--H		4	dia B
50	B5.h	-- H		--H		4	dia A
56	B9.f	-- Br		--H	--H	5	dia B; (E) + 6% (Z)

Tabela 2:



Comp. n°	Ex. n°	R¹	R³	R⁶	q'	L	Estereoquímica e pontos de fusão
19	B4.c	--Br		--H	4		dia A
20	B4.c	--Br		--H	4		dia B; 144 °C
21	B2	--Br		--Cl	4		dia A
22	B2	--Br		--Cl	4		dia B
23	B4.d	--Br		--H	4		dia A
24	B4.d	--Br		--H	4		dia B; 168 °C

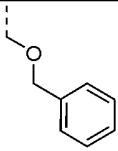

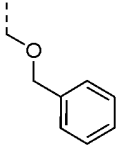

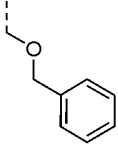
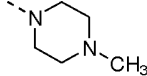
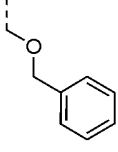
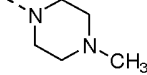
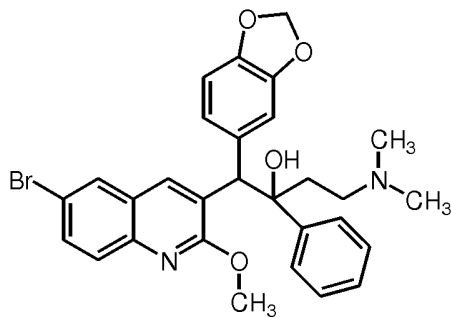
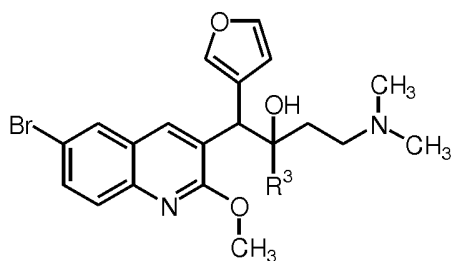
Comp. n°	Ex. n°	R ¹	R ³	R ⁶	q'	L	Estereoquímica e pontos de fusão
25	B4.a	--Br		--H	4		dia A
26	B4.a	--Br		--H	4		dia B
27	B3	--Br		--H	4		dia A
28	B3	--Br		--H	4		dia B; 122 °C

Tabela 3:



Comp. n°	Ex. n°	Estereoquímica e pontos de fusão
29	B7	dia B; 185-186 °C
30	B7	dia A; 158-159 °C

Tabela 4:



Comp . n°	Ex. n°	R ³	Estereoquímica e pontos de fusão
51	B8.a		dia B
52	B8.a		dia A
53	B8.b		dia A; 122 °C
54	B8.b		dia B; 129 °C

Métodos analíticos

LCMS

A massa de alguns compostos foi registada por LCMS (cromatografia líquida espetrometria de massa). Os métodos utilizados são descritos em baixo.

Procedimento geral A

A medição por HPLC foi realizada utilizando um sistema Alliance HT 2795 (Waters) compreendendo uma bomba quaternária com desgaseificador, um dispositivo de autoamostragem, um detetor por sistema de díodos (DAD) e uma coluna como especificada nos métodos respetivos em baixo, em que a coluna é mantida a uma temperatura de 30°C. O fluxo da coluna foi separado para um espectrómetro MS. O detetor de MS foi configurado com uma fonte de ionização de eletropulverização. A voltagem da agulha capilar foi 3,15 kV e a temperatura da fonte foi mantida a 110 °C no ZQ™ (espectrómetro de massa de quadripolo simples Zspray™ da Waters). Utilizou-se azoto como gás nebulizador. A aquisição de dados foi realizada com um sistema de dados Waters-Micromass MassLinx-Openlinx.

Procedimento geral B

A medição por LC foi realizada utilizando um sistema Acquiti UPLC (Waters) compreendendo uma bomba binária, um organizador de amostras, um dispositivo de aquecimento da coluna (fixado em 55 °C), um detetor por sistema de díodos (DAD) e uma coluna como especificada nos métodos respetivos em baixo. O fluxo da coluna foi separado para um espectrómetro MS. O detetor de MS foi configurado com uma fonte de ionização de eletropulverização. Adquiriram-se os espectros de massa por varrimento desde 100 até 1000 em 0,18 segundos utilizando um tempo de retenção de 0,02 segundos. A voltagem da agulha capilar foi 3,5 kV e a temperatura da fonte foi mantida a 140 °C. Utilizou-se azoto como gás

nebulizador. A aquisição de dados foi realizada com um sistema de dados Waters-Micromass MassLinx-Openlinx.

Procedimento geral C

A medição por HPLC foi realizada utilizando um sistema de cromatografia líquida Agilent série 1100 compreendendo uma bomba binária com desgaseificador, um dispositivo de autoamostragem, um forno de coluna, um detetor de UV e uma coluna como especificada nos métodos respetivos em baixo. O fluxo da coluna foi separado para um espectrómetro MS. O detetor de MS foi configurado com uma fonte de ionização de eletropulverização. A voltagem do capilar foi 3 kV, a temperatura do quadripolo foi mantida a 100 °C e a temperatura de dessolvatação foi 300 °C. Utilizou-se azoto como gás nebulizador. A aquisição de dados foi realizada com um sistema de dados Agilent Chemstation.

Procedimento geral D

A medição por LC foi realizada utilizando um sistema de UPLC (Cromatografia Líquida de Ultrade desempenho) Acquity (Waters) compreendendo uma bomba binária com desgaseificador, um dispositivo de autoamostragem, um detetor por sistema de díodos (DAD) e uma coluna como especificada nos métodos respetivos em baixo, em que a coluna é mantida a uma temperatura de 40°C. O fluxo da coluna foi conduzido para um detetor de MS. O detetor de MS foi configurado com uma fonte de ionização de eletropulverização. A voltagem da agulha capilar foi 3 kV e a temperatura da fonte foi mantida a 130 °C no Quattro (espectrómetro de massa de quadripolo triplo da Waters). Utilizou-se azoto como gás nebulizador. A aquisição de

dados foi realizada com um sistema de dados Waters-Micromass MassLinx-Openlinx.

Método 1

Para além do Procedimento geral A: HPLC de fase reversa foi conduzido numa coluna C18 Sunfire (3,5 μ m, 4,6 x 100 mm) com uma taxa de fluxo inicial de 0,8 mL/minuto. Empregaram-se duas fases móveis (fase móvel A: 35 % 6,5 mM acetato de amónio + 30 % acetonitrilo + 35 % ácido fórmico (2 mL/L); fase móvel B: 100 % acetonitrilo) para conduzir um gradiente desde 100 % A (mantido durante 1 minuto) até 100% B em 4 minutos, mantido a 100 % B a uma taxa de fluxo de 1,2 mL/minuto durante 4 minutos e reequilibrado com condições iniciais durante 3 minutos. Utilizou-se um volume de injeção de 10 μ L. A voltagem no cone foi 20 V para o modo de ionização positivo e negativo. Adquiriram-se os espetros de massa por varrimento desde 100 até 1000 em 0,4 segundos utilizando um retardamento intervarrimentos de 0,3 segundos.

Método 2

Para além do Procedimento geral A: HPLC de fase reversa foi conduzido numa coluna C18 Sunfire (3,5 μ m, 4,6 x 100 mm) com uma taxa de fluxo inicial de 0,8 mL/minuto. Empregaram-se duas fases móveis (fase móvel A: 25 % 7 mM acetato de amónio + 50 % acetonitrilo +25 % ácido fórmico (2 mL/L); fase móvel B: 100 % acetonitrilo) para conduzir um gradiente desde 100 % A (mantido durante 1 minuto) até 100 % B em 4 minutos, mantido a 100 % B a uma taxa de fluxo de 1,2 mL/minuto durante 4 minutos e reequilibrado com condições iniciais durante 3 minutos. Utilizou-se um volume

de injeção de 10 μ L. A voltagem no cone foi 20 V para o modo de ionização positivo e negativo. Adquiriram-se os espectros de massa por varrimento desde 100 até 1000 em 0,4 segundos utilizando um retardamento intervarrimentos de 0,3 segundos.

Método 3

Para além do Procedimento geral B: UPLC (Cromatografia Líquida de Ultradesempenho) de fase reversa foi conduzido numa coluna C18 híbrida em ponte de etilsiloxano/sílica (BEH) (1,7 μ m, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) com uma taxa de fluxo de 0,8 mL/minuto. Empregaram-se duas fases móveis (fase móvel A: 0,1 % ácido fórmico em H₂O/metanol 95/5; fase móvel B: metanol) para conduzir um gradiente desde 95 % A e 5 % B até 5 % A e 95 % B em 1,3 minutos e mantido durante 0,2 minutos. Utilizou-se um volume de injeção de 0,5 μ L. A voltagem no cone foi 10 V para o modo de ionização positiva e 20 V para o modo de ionização negativa.

Método 4

Para além do Procedimento geral C: HPLC de fase reversa foi conduzido numa coluna C18 YMC-Pack ODS-AQ (4,6 x 50 mm) com uma taxa de fluxo de 2,6 mL/minuto. Empregou-se um gradiente desde 95 % água e 5 % acetonitrilo até 95 % acetonitrilo em 7,30 minutos, que foi mantido durante 1,20 minutos. Adquiriram-se os espectros de massa por varrimento desde 100 até 1000. O volume de injeção foi 10 μ L. A temperatura da coluna foi 35 °C.

Método 5

Para além do Procedimento geral A: HPLC de fase reversa foi conduzido numa coluna C18 Sunfire (3,5 μ m, 4,6 x 100 mm) com uma taxa de fluxo inicial de 0,8 mL/minuto. Empregaram-se duas fases móveis (fase móvel A: 35 % 6,5 mM acetato de amónio + 30 % acetonitrilo + 35 % ácido fórmico (2 mL/L); fase móvel B: 100 % acetonitrilo) para conduzir um gradiente desde 100 % A (mantido durante 1 minuto) até 100% B em 4 minutos, mantido a 100 % B a uma taxa de fluxo de 1,2 mL/minuto durante 4 minutos e reequilibrado com condições iniciais durante 3 minutos. Utilizou-se um volume de injeção de 10 μ L. Utilizou-se o modo de ionização positiva com quatro voltagens no cone diferentes (20, 40, 50, 55 V). Adquiriram-se os espetros de massa por varrimento desde 100 até 1000 em 0,4 segundos utilizando um retardamento intervarrimentos de 0,1 segundos.

Método 6

Para além do Procedimento geral D: UPLC de fase reversa foi conduzido numa coluna C18 da Waters Acquity BEH (híbrida de etilsiloxano/sílica em ponte) (1,7 μ m, 2,1 x 100 mm) com uma taxa de fluxo de 0,35 mL/minuto. Empregaram-se duas fases móveis (fase móvel A: 95 % 7 mM acetato de amónio / 5 % acetonitrilo; fase móvel B: 100 % acetonitrilo) para conduzir um gradiente desde 90 % A e 10 % B (mantido durante 0,5 minutos) até 8 % A e 92 % B em 3,5 minutos, mantido durante 2 minutos e de novo para as condições iniciais em 0,5 minutos, mantido durante 1,5 minutos. Utilizou-se um volume de injeção de 2 μ L. As voltagens no cone foram 20, 30, 45, 60 V para o modo de ionização positiva. Adquiriram-se os espetros de massa por varrimento

desde 100 até 1000 em 0,2 segundos utilizando um retardamento intervarrimentos de 0,1 segundos.

Método 7

Para além do Procedimento geral D: UPLC de fase reversa foi conduzido numa coluna C18 Thermo Hypersil Gold (1,9 μm , 2,1 x 100 mm) com uma taxa de fluxo de 0,40 mL/minuto. Empregaram-se duas fases móveis (fase móvel A: 95 % 7 mM acetato de amónio / 5 % acetonitrilo; fase móvel B: 100 % acetonitrilo) para conduzir um gradiente desde 72 % A e 28 % B (mantido durante 0,5 minutos) até 8 % A e 92 % B em 3,5 minutos, mantido durante 2 minutos e de novo para as condições iniciais em 0,5 minutos, mantido durante 1,5 minutos. Utilizou-se um volume de injeção de 2 μL . As voltagens no cone foram 20, 30, 45, 60 V para o modo de ionização positiva. Adquiriram-se os espectros de massa por varrimento desde 100 até 1000 em 0,2 segundos utilizando um retardamento intervarrimentos de 0,1 segundos.

Método 8

Para além do Procedimento geral D: UPLC de fase reversa foi conduzido numa coluna C18 da Waters Acquity BEH (híbrida de etilsiloxano/sílica em ponte) (1,7 μm , 2,1 x 100 mm) com uma taxa de fluxo de 0,35 mL/minuto. Empregaram-se duas fases móveis (fase móvel A: 100 % 7 mM acetato de amónio; fase móvel B: 100 % acetonitrilo) para conduzir um gradiente desde 75 % A e 25 % B (mantido durante 0,5 minutos) até 8 % A e 92 % B em 3,5 minutos, mantido durante 2 minutos e reequilibrado com condições iniciais durante 2 minutos. Utilizou-se um volume de injeção de 2 μL . As voltagens no cone foram 20, 30, 45, 60 V para o modo

de ionização positiva. Adquiriram-se os espectros de massa por varrimento desde 100 até 1000 em 0,2 segundos utilizando um retardamento intervarrimentos de 0,1 segundos.

Método 9

Para além do Procedimento geral D: UPLC de fase reversa foi conduzido numa coluna C18 Thermo Hypersil Gold (1,9 μ m, 2,1 x 100 mm) com uma taxa de fluxo de 0,50 mL/minuto. Empregaram-se duas fases móveis (fase móvel A: 95 % 7 mM acetato de amónio / 5 % acetonitrilo; fase móvel B: 100 % acetonitrilo) para conduzir um gradiente desde 40 % A e 60 % B (mantido durante 0,5 minutos) até 5 % A e 95 % B em 3,5 minutos, mantido durante 2 minutos e de novo para as condições iniciais em 0,5 minutos, mantido durante 1,5 minutos. Utilizou-se um volume de injeção de 2 μ L. As voltagens no cone foram 20, 30, 45, 60 V para o modo de ionização positiva. Adquiriram-se os espectros de massa por varrimento desde 100 até 1000 em 0,2 segundos utilizando um retardamento intervarrimentos de 0,1 segundos.

Método 10

Para além do Procedimento geral A: HPLC de fase reversa foi conduzido numa coluna Varian Pursuit Diphenyl (5 μ m, 4 x 100 mm) com uma taxa de fluxo de 0,8 mL/minuto. Empregaram-se duas fases móveis (fase móvel A: 100 % 7 mM acetato de amónio; fase móvel B: 100 % acetonitrilo) para conduzir um gradiente desde 80 % A, 20 % B (mantido durante 0,5 minutos) até 90 % B em 4,5 minutos, 90 % B durante 4 minutos e reequilibrado com condições iniciais durante 3 minutos. Utilizou-se um volume de injeção de 10 μ L. As

voltagens no cone foram 20, 40, 50, 55 V para o modo de ionização positiva. Adquiriram-se os espectros de massa por varrimento desde 100 até 1000 em 0,3 segundos utilizando um retardamento intervarrimentos de 0,05 segundos.

Quando um composto é uma mistura de isómeros que originam picos diferentes no método de LCMS, na Tabela de LCMS só é apresentado o tempo de retenção do componente principal.

Tabela 5: LCMS: (MH^+) , ião molecular protonado (da base livre), e tempo de retenção (R_t , em minutos)

Composto No.	Método LCMS	(MH^+)	R_t (min)
1	2	563	3,79
2	2	563	3,82
3	1	597	5,35
4	1	597	5,43
5	1	577	5,26
6	1	577	5,31
7	3	582	1,11
7b	4	582	3,28
8	4	582	2,81
9	4	582	2,98
10	5	585	4,67
11	5	585	4,45
12	5	571	5,02
13	5	571	5,10
14	4	587	4,37
15	4	587	4,36
16	5	632	5,12

Composto No.	Método LCMS	(MH⁺)	R_t (min)
19	2	618	3,39
20	2	618	3,45
21	1	652	5,40
22	1	652	5,38
23	1	632	5,18
24	1	632	5,21
25	1	617	5,20
26	1	617	5,21
27	1	632	4,96
28	1	632	4,95
29	3	549	1,21
30	3	549	1,19
31	5	609	5,45
32	5	609	5,45
33	6	643	5,85
34	6	643	5,96
35	7	623	5,79
36	7	623	5,76
37	7	649	5,46
38	8	639	4,84
39	8	639	4,80
40	8	623	5,44
41	8	635	5,39
42	6	623	5,34
43	7	582	3,75
44	9	635	3,57
45	9	635	3,62
46	9	635	3,63
47	9	635	3,84

Composto No.	Método LCMS	(MH ⁺)	R _t (min)
48	7	582	3,72
49	10	632	10,25
50	10	632	11,12
51	6	495	5,25
52	6	495	5,34
53	7	541	4,04
54	7	541	4,02
55	6	635	5,50
56	9	649	4,18

Rotação Ótica

A rotação ótica foi medida utilizando um polarímetro. $[\alpha]_D^{20}$ indica a rotação ótica medida com luz ao comprimento de onda da linha D do sódio (589 nm) a uma temperatura de 20°C. O comprimento do percurso na célula é 1 dm. Juntamente com o valor real mencionam-se a concentração e solvente da solução que foram utilizados para medir a rotação ótica (ver a Tabela 6).

Tabela 6: Dados de rotação ótica

Comp. N°	$[\alpha]_D^{20}$	Concentração	Solvente
44	-67,26	0,452 p/v %	DMF
45	+64,06	0,409 p/v %	DMF
46	-65,06	0,395 p/v %	DMF
47	+78,46	0,494 p/v %	DMF

D. Exemplos farmacológicos

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

Placas de microtitulação de plástico esterilizadas, de fundo plano e com 96 cavidades, foram cheias com 100 µL de meio de caldo Middlebrook (1x). Subsequentemente adicionaram-se soluções-mãe (10 x concentração de teste final) de compostos, em volumes de 25 µL, a uma série de cavidades duplicadas na coluna 2, de modo a permitir a avaliação dos seus efeitos no crescimento bacteriano. Diluições em série de cinco vezes foram feitas diretamente nas placas de microtitulação desde a coluna 2 até à 11 utilizando um sistema robótico configurado (Zymark Corp., Hopkinton, MA). As pontas das pipetas foram mudadas a cada 3 diluições, para minimizar erros de pipetagem com compostos muito hidrofóbicos. Amostras de controlo não tratadas com (coluna 1) e sem (coluna 12) inóculo foram incluídas em cada placa de microtitulação. Aproximadamente 5000 CFU por cavidade de *Mycobacterium tuberculosis* (estirpe H37RV), num volume de 100 µL em meio de caldo Middlebrook (1x), foram adicionadas às linhas A até H, excetuando a coluna 12. O mesmo volume de meio de caldo sem inóculo foi adicionado à coluna 12 nas linhas A até H. As culturas foram incubadas a 37°C durante 7 dias numa atmosfera humidificada (incubadora com válvula de ar aberta e ventilação contínua). Um dia antes do final da incubação, 6 dias após a inoculação, adicionou-se Resazurina (1:5) a todas as cavidades num volume de 20 µL, e as placas foram incubadas durante mais 24 horas a 37°C. No dia 7, o crescimento bacteriano foi quantificado de modo fluorométrico.

A fluorescência foi lida num fluorómetro controlado por computador (Spectramax Gemini EM, Molecular Devices) a um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm. A inibição percentual do crescimento obtida pelos compostos foi calculada de acordo com métodos comuns e foi expressa em IC₉₀ (µg/mL), que define a concentração 90 % inibidora do crescimento bacteriano. Os resultados estão apresentados na Tabela 7.

D.2. Método *in vitro* para testar compostos quanto à atividade antibacteriana contra a estirpe *M. Smegmatis* ATCC607.

Placas de microtitulação de plástico esterilizadas, de fundo plano e com 96 cavidades, foram cheias com 180 µL de água desionizada esterilizada, suplementada com 0,25 % BSA. Subsequentemente adicionaram-se soluções-mãe (7,8 x concentração de teste final) de compostos, em volumes de 45 µL, a uma série de cavidades duplicadas na coluna 2, de modo a permitir a avaliação dos seus efeitos no crescimento bacteriano. Diluições em série de cinco vezes (45 µL em 180 µL) foram feitas diretamente nas placas de microtitulação desde a coluna 2 até à 11 utilizando um sistema robótico configurado (Zymark Corp., Hopkinton, MA). As pontas das pipetas foram mudadas a cada 3 diluições, para minimizar erros de pipetagem com compostos muito hidrofóbicos. Amostras de controlo não tratadas com (coluna 1) e sem (coluna 12) inóculo foram incluídas em cada placa de microtitulação. Aproximadamente 250 CFU por cavidade de inóculo bacteriano, num volume de 100 µL em 2,8x meio de caldo de Mueller-Hinton, foram adicionadas às linhas A até H, excetuando a coluna 12. O mesmo volume de meio de caldo sem inóculo foi adicionado à coluna 12 nas linhas A até H.

As culturas foram incubadas a 37°C durante 48 horas numa atmosfera humidificada com 5% CO₂ (incubadora com válvula de ar aberta e ventilação contínua). No final da incubação, dois dias após a inoculação, o crescimento bacteriano foi quantificado de modo fluorométrico. Depois adicionou-se Alamar Azul (10x) a todas as cavidades num volume de 20 µL, e as placas foram incubadas durante mais 2 horas a 50°C.

A fluorescência foi lida num fluorómetro controlado por computador (Cytofluor, Biosearch) a um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm (ganho 30). A inibição percentual do crescimento obtida pelos compostos foi calculada de acordo com métodos comuns e expressa em IC₉₀ (µg/mL), que define a concentração 90 % inibidora do crescimento bacteriano. Os resultados estão apresentados na Tabela 7.

D.3. Método *in vitro* para testar compostos quanto à atividade antibacteriana contra várias estirpes não micobacterianas

Preparação de suspensões bacterianas para a realização de testes de suscetibilidade:

As bactérias utilizadas neste estudo cresceram durante a noite em balões contendo 100 mL de Caldo de Mueller-Hinton (Becton Dickinson - no. cat. 275730) em água desionizada esterilizada, com agitação, a 37 °C. Os lotes (0,5 mL/tubo) foram armazenados a -70 °C até à utilização. Realizaram-se titulações de bactérias em placas de microtitulação para detetar o valor TCID₅₀, em que o valor TCID₅₀ representa a diluição que origina crescimento bacteriano em 50 % das culturas inoculadas.

Em geral, para a realização de testes de suscetibilidade utilizou-se um nível de inoculação de aproximadamente 100 TCID₅₀.

***Realização de testes de Suscetibilidade Antibacteriana:
Determinação de IC₉₀***

Ensaio com placas de microtitulação

Placas de microtitulação de plástico esterilizadas, de fundo plano e com 96 cavidades, foram cheias com 180 µL de água desionizada esterilizada, suplementada com 0,25 % BSA. Subsequentemente adicionaram-se à coluna 2 soluções-mãe (7,8 x concentração de teste final) de compostos, em volumes de 45 µL. Diluições em série de cinco vezes (45 µL em 180 µL) foram feitas diretamente nas placas de microtitulação desde a coluna 2 até atingir a coluna 11. Amostras de controlo não tratadas com (coluna 1) e sem (coluna 12) inóculo foram incluídas em cada placa de microtitulação. Dependendo do tipo de bactérias, adicionaram-se aproximadamente 10 até 60 CFU por cavidade de inóculo bacteriano (100 TCID₅₀), num volume de 100 µL em 2,8x meio de caldo de Mueller-Hinton, às linhas A até H, excetuando a coluna 12. O mesmo volume de meio de caldo sem inóculo foi adicionado à coluna 12 nas linhas A até H. As culturas foram incubadas a 37°C durante 24 horas sob uma atmosfera normal (incubadora com válvula de ar aberta e ventilação contínua). No final da incubação, um dia após a inoculação, o crescimento bacteriano foi quantificado de modo fluorométrico. Seguidamente adicionou-se resazurina (0,6 mg/mL), num volume de 20 µL, a todas as cavidades 3 horas após a inoculação, e as placas foram reincubadas durante a noite. Uma alteração de cor de azul para cor-de-

rosa indicou o crescimento de bactérias. A fluorescência foi lida num fluorómetro controlado por computador (Cytofluor Biosearch) a um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm. A % de inibição do crescimento atingida pelos compostos foi calculada de acordo com métodos comuns. O valor IC₉₀ (expresso em µg/mL) foi definido como a concentração 90 % inibidora do crescimento bacteriano. Os resultados estão apresentados na Tabela 7.

Método de diluição em ágar.

Os valores MIC₉₉ (a concentração mínima para se obter 99 % de inibição do crescimento bacteriano) podem ser determinados conduzindo o Método de diluição em Ágar padrão de acordo com padrões do NCCLS*, em que o meio utilizado inclui ágar de Mueller-Hinton.

* Clinical Laboratory Standard Institute. 2005. "Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically: approved standard" - sexta edição.

Ensaio de curvas de morte

A atividade bactericida ou bacteriostática dos compostos pode ser determinada num ensaio de curvas de morte utilizando o Método de microdiluição em caldo *. Num ensaio de curvas de morte realizado em *Staphylococcus aureus* e *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), o inóculo de partida de *S. aureus* e MRSA é 10⁶ CFU / mL em caldo de Muller Hinton. Os compostos antibacterianos são utilizados à concentração de 0,1 até 10 vezes o valor MIC (isto é, IC₉₀

determinado no ensaio de placas de microtitulação). As cavidades que não recebem agente antibacteriano constituem o controlo do crescimento da cultura. As placas contendo o microrganismo e os compostos de teste são incubadas a 37 °C. Passadas 0, 4, 24, e 48 horas de incubação removem-se amostras para a determinação de contagens viáveis por diluição em série (10^{-1} até 10^{-6}) em PBS esterilizado e plaqueamento (200 µL) em ágar de Mueller Hinton. As placas são incubadas a 37 °C durante 24 horas e determina-se o número de colónias. As curvas de morte podem ser construídas representando graficamente o \log_{10} CFU por mL versus tempo. Um efeito bactericida é habitualmente definido como um decréscimo de 3- \log_{10} do número de CFU por mL em comparação com inóculo não tratado. O efeito potencial de transferência dos fármacos é removido por diluições em série e contagem das colónias à maior diluição utilizada para o plaqueamento.

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

Determinação de níveis de ATP celular

Para analisar a alteração da concentração total de ATP celular (utilizando o Estojó de bioluminescência de ATP, Roche) realizam-se ensaios por crescimento de uma cultura de lote de *S. aureus* (ATCC29213) em balões de 100 mL de Mueller Hinton e incubação num agitador-incubador durante 24 horas a 37 °C (300 rpm). Medir OD₄₀₅ nm e calcular o valor CFU/mL. Diluir as culturas para 1×10^6 CFU/mL (concentração final para a medição de ATP: 1×10^5 CFU/100 µL por cavidade) e adicionar composto de teste a 0,1 até 10

vezes o valor de MIC (isto é, IC₉₀ determinado no ensaio de placas de microtitulação). Incubar estes tubos durante 0, 30 e 60 minutos a 300 rpm e 37°C. Utilizar 0,6 mL de suspensão bacteriana dos tubos com tampa de pressão e adicionar a novos tubos eppendorf de 2 mL. Adicionar 0,6 mL de reagente de lise celular (estojo da Roche), submeter a vórtice à velocidade máxima e incubar durante 5 minutos à temperatura ambiente. Arrefecer em gelo. Deixar o luminómetro aquecer para 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems com injetor). Encher uma coluna (= 6 cavidades) com 100 µL da mesma amostra. Adicionar a cada cavidade 100 µL de reagente de Luciferase utilizando o sistema injetor. Medir a luminescência durante 1 segundo.

Tabela 7: Valores de IC₉₀ (µg/mL).

Comp.	STA 1	SPN 1	MSM 1
No.	B29213	6305	ATCC607
3	9,5	11,9	1,7
22	32,7	11,6	8,2
21	2,1	2,6	2,1
4	1,9	2,4	1,9
27	4,5	2,2	2,0
26	2,0	2,0	2,0
28	10,0	12,6	4,5
1	8,9	8,9	2,2
2	4,5	2,2	1,8
19	4,4	2,5	2,0
20	49,1	9,8	9,8
23	2,0	2,0	2,0
24	39,9	10,0	10,0

Comp. No.	STA 1	SPN 1	MSM 1
	B29213	6305	ATCC607
5	4,1	4,1	1,8
6	9,2	5,2	1,8
25	2,5	2,0	2,0
7	1,8	1,8	1,8
7b	1,8	1,85	1,5
8	9,2	1,8	1,8
14	1,9	2,3	1,9
9	1,8	1,8	1,5
15	1,9	2,3	1,9
12	1,8	2,0	1,8
16	2,0	2,0	2,0
13	1,8	2,0	1,3
10	1,9	1,9	0,4
11	1,9	1,9	1,9
29	3,1	0,4	1,7
30	55,0	1,7	0,4
31	1,93	0,86	1,93
32	1,93	1,93	0,97
33	2,04	1,82	2,04
34	0,91	0,72	1,29
35	1,97		1,76
36	1,97		1,76
37	2,05		1,63
38	2,02	2,02	10,14
39	2,02	2,02	2,02
40	1,97	1,97	7,85
41	2,01	2,01	0,40
42	2,21		0,79
43	4,60		0,37
44	1,79		0,90

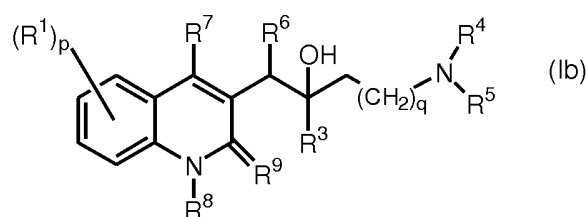
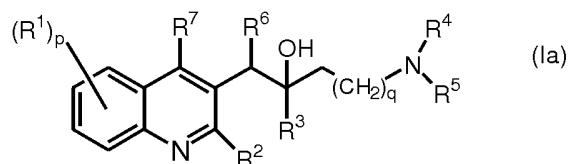
Comp.	STA 1	SPN 1	MSM 1
No.	B29213	6305	ATCC607
45	2,01		2,01
46	2,01		2,01
47	2,01		2,01
48	1,84		1,04
49	2,00		2,00
50	25,15		22,42
51	39,35		1,57
52	49,54		0,06
53	8,58		1,71
54	8,58		1,92
55	2,01	0,898	1,792

STA 29213 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); SPN 6305 significa *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); MSM 607 significa *M. Smegmatis* (ATCC607); ATCC significa American Type Tissue Culture.

Lisboa, 26 de Abril de 2013

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (Ia) ou (Ib)



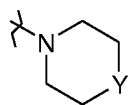
incluindo qualquer respetiva forma estereoquimicamente isomérica, em que

p é um inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;

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

R¹ é hidrogénio, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, hidroxi, alquiloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, arilalquilo, di(aril)alquilo, arilo, ou Het;

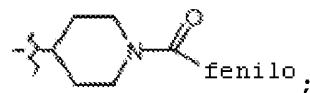
R² é hidrogénio, alquilo, arilo, arilo, hidroxi, mercapto, alquiloalquilo, alquiltio, mono ou di(alquil)amino, pirrolidino ou um radical de fórmula



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

R³ é alquilo, arilalquilo, aril-O-alquilo, aril-alquil-O-alquilo, arilo, aril-arilo, Het, Het-alquilo, Het-O-

alquilo, Het-alquile-O-alquilo ou



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

R^4 e R^5 em conjunto e incluindo o N ao qual estão ligados
podem formar um radical selecionado do grupo de

pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo e tiomorfolinilo, em que cada radical está opcionalmente substituído com alquilo, halo, haloalquilo, hidroxí, alquilo, amino, mono- ou dialquilamino, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo e pirimidinilo;

R^6 é arilo¹ ou Het;

R⁷ é hidrogénio, halo, alquilo, arilo ou Het;

R⁸ é hidrogénio ou alquilo;

R⁹ é oxo; ou

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

arilo é um homociclo selecionado de fenilo, naftilo, acenaftilo ou tetra-hidronaftilo, em que cada um está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente selecionado de hidroxí, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquilo, C₂₋₆alcenilo opcionalmente substituído com fenilo, haloalquilo, alquiloxi, haloalquiloxi, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo ou mono- ou dialquilaminocarbonilo;

arilo¹ é um homociclo selecionado de fenilo, naftilo, acenaftilo ou tetra-hidronaftilo, em que cada um está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente selecionado de hidroxi, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, alquiltio, haloalquiloxi, carboxilo,

alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo, Het ou mono- ou dialquilaminocarbonilo;

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

desde que, se R^3 for alquilo, arilalquilo, arilo, Het, Het-



alquilo ou **fenilo**, então R^6 será Het; fenilo substituído com Het; naftilo substituído com Het; ou acenaftilo ou tetra-hidronaftilo, em que cada um está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente selecionado de hidroxil, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxil, alquiltio, haloalquiloxil, carboxilo, alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo, Het ou mono- ou dialquilaminocarbonilo;

um respectivo *N*-óxido, um respectivo sal farmaceuticamente aceitável ou um respectivo solvato, e em que alquilo, quando usado aqui, representa um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado

cíclico com 3 até 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 até 6 átomos de carbono ligado a um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono; e em que cada átomo de carbono pode estar opcionalmente substituído com ciano, hidroxí, C₁₋₆alquiloxi ou oxo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

R³ é alquilo, arilalquilo, aril-O-alquilo, aril-alquil-O-alquilo, arilo, Het, Het-alquilo, Het-O-

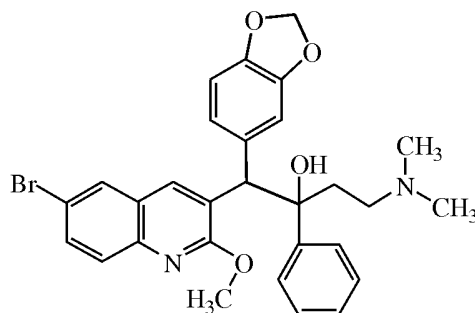
alquilo, Het-alquil-O-alquilo ou  fenilo;

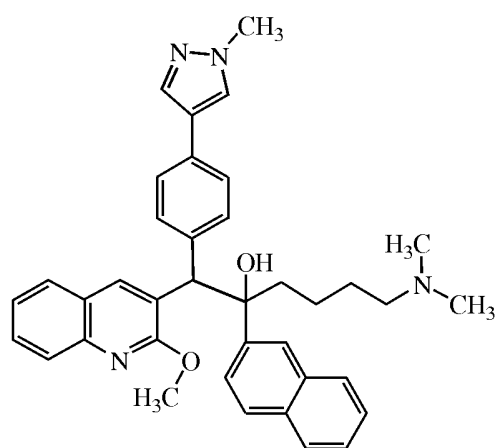
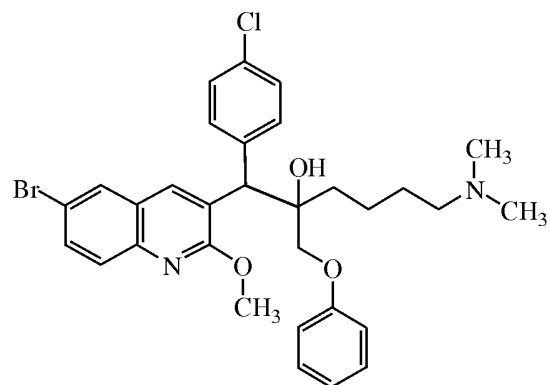
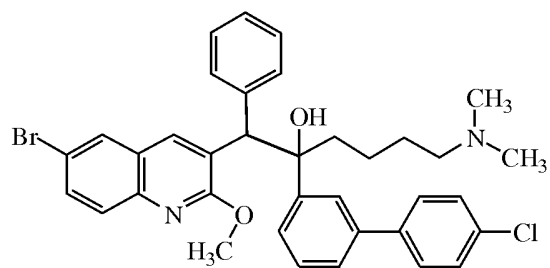
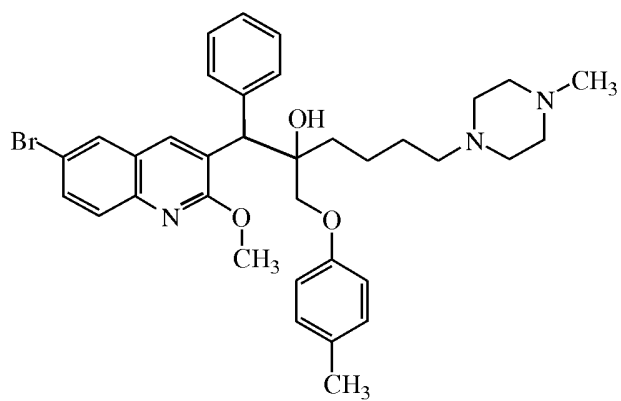
arilo é um homociclo selecionado de fenilo, naftilo, acenaftilo ou tetra-hidronaftilo, em que cada um está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente selecionado de hidroxí, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, haloalquiloxi, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo ou mono- ou dialquilaminocarbonilo.

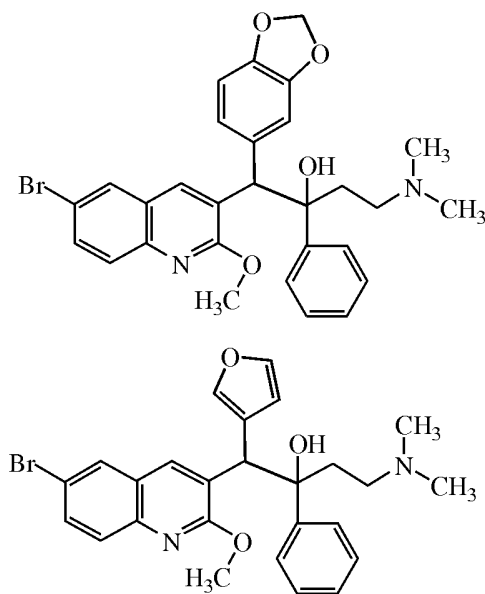
3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que alquilo representa C₁₋₆alquilo.
4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que R¹ é halo.
5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que p é igual a 1.
6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que R² é C₁₋₆alquiloxi.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, em que R^2 é metiloxi.
8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que R^3 é aril-O-C₁₋₆alquilo, arilC₁₋₆alquil-O-C₁₋₆alquilo, aril-arilo, Het-O-C₁₋₆alquilo ou HetC₁₋₆alquil-O-C₁₋₆alquilo.
9. Composto de acordo com a reivindicação 8, em que R^3 é aril-O-C₁₋₆alquilo, arilC₁₋₆alquil-O-C₁₋₆alquilo, Het-O-C₁₋₆alquilo ou HetC₁₋₆alquil-O-C₁₋₆alquilo.
10. Composto de acordo com a reivindicação 9, em que R^3 é aril-O-C₁₋₆alquilo ou arilC₁₋₆alquil-O-C₁₋₆alquilo.
11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 7, em que R^3 é arilo.
12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que q é igual a 1, 3 ou 4.
13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que R^4 e R^5 representam C₁₋₆alquilo ou em que R^4 e R^5 são tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados e formam um radical selecionado do grupo que consiste em piperidino ou piperazino, em que cada um dos referidos anéis está opcionalmente substituído com C₁₋₆alquilo.
14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que R^6 é Het ou fenilo opcionalmente substituído.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que R^7 é hidrogénio.
16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o composto é um composto de fórmula (Ia).
17. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é um composto de fórmula (Ia) em que R^1 é hidrogénio ou halo; R^2 é C_{1-6} alquiloxi; R^3 é aril-O- C_{1-6} alquilo, aril C_{1-6} alquil-O- C_{1-6} alquilo, arilo, ou aril-arilo; R^4 e R^5 são C_{1-6} alquilo; ou R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um radical selecionado do grupo que consiste em piperidino ou piperazino, em que cada um dos referidos anéis está opcionalmente substituído com C_{1-6} alquilo; R^6 é Het ou fenilo opcionalmente substituído; R^7 é hidrogénio; q é 1, 3 ou 4; p é 1.
18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que R^1 está colocado na posição 6 do anel quinolina.
19. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é selecionado dos seguintes:







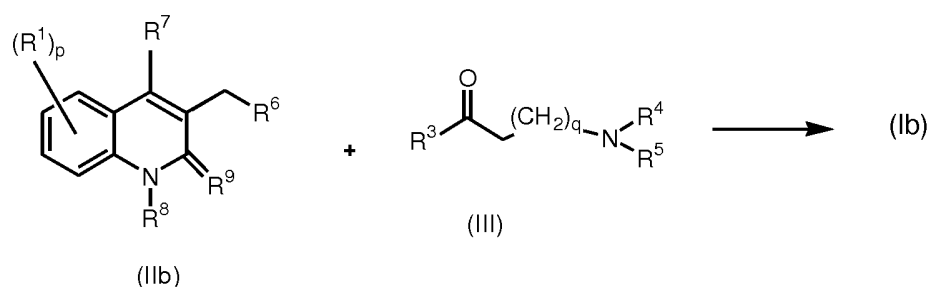
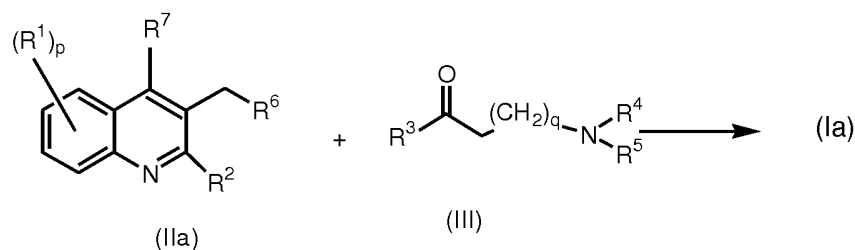
incluindo qualquer respectiva forma estereoquimicamente isomérica, um respectivo *N*-óxido, um respectivo sal farmacêuticamente aceitável ou um respectivo solvato.

20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes para utilização como medicamento.
21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 19 para utilização como medicamento destinado ao tratamento de uma infecção bacteriana.
22. Composição farmacêutica compreendendo um transportador farmacêuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 até 19.
23. Composto de acordo com a reivindicação 21, em que a infecção bacteriana é uma infecção com uma bactéria gram-positiva.

24. Composto de acordo com a reivindicação 23, em que a bactéria gram-positiva é *Streptococcus pneumoniae* ou *Staphylococcus aureus*.

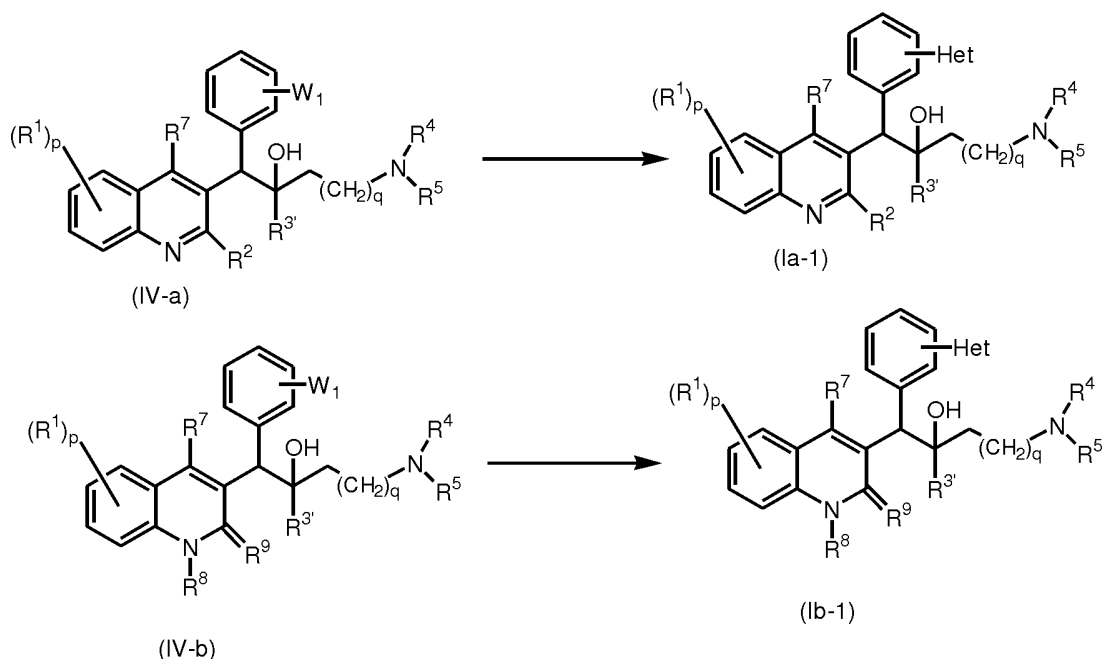
25. Processo de preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por:

a) fazer reagir um intermediário de fórmula (IIa) ou (IIb) com um intermediário de fórmula (III) de acordo com o esquema reacional seguinte



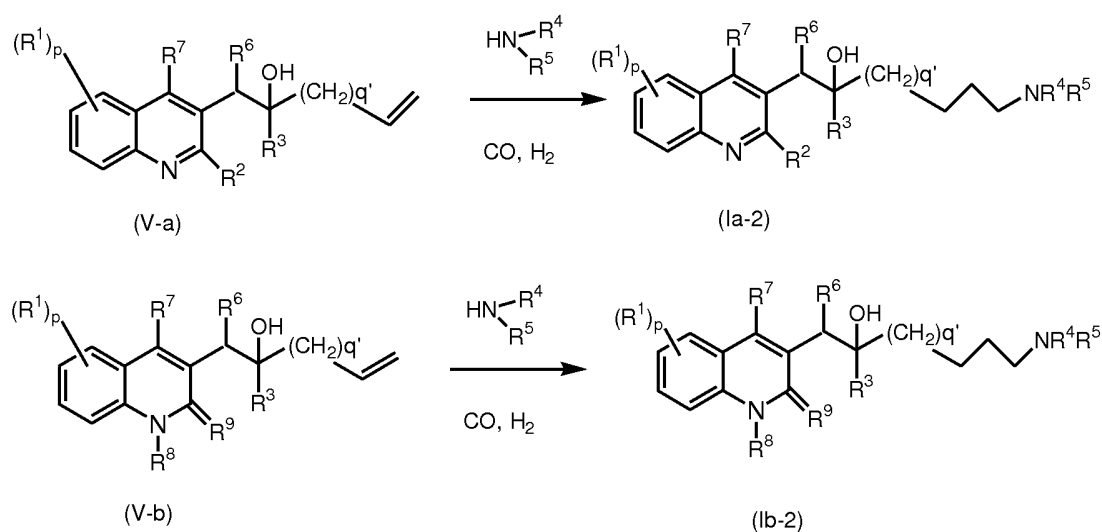
utilizando $n\text{BuLi}$ numa mistura de uma base adequada e um solvente adequado, em que todas as variáveis são definidas como na reivindicação 1;

b) fazer reagir um intermediário de fórmula (IV-a) ou (IV-b) em que W^1 representa um grupo abandonante adequado com Het-B(OH)_2 na presença de um catalisador adequado, uma base adequada, e um solvente adequado, de acordo com o esquema reacional seguinte:



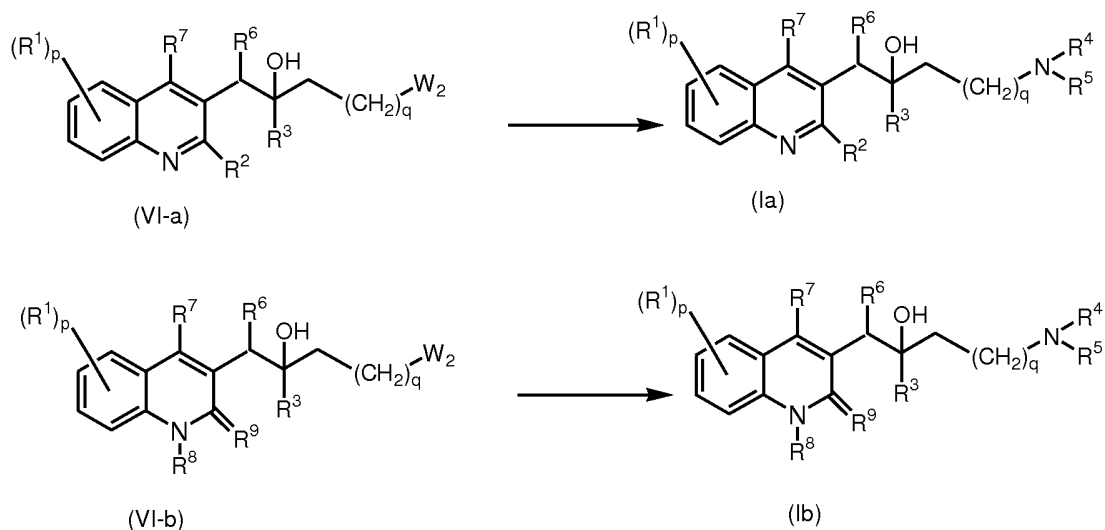
em que todas as variáveis são definidas como na reivindicação 1 e em que $R^{3'}$ representa alquilo, arilalquilo, arilo, Het, Het-alquilo;

- c) fazer reagir um intermediário de fórmula (V-a) ou (V-b) em que q' é 0, 1 ou 2 com uma amina primária ou secundária HNR^4R^5 na presença de um catalisador adequado, opcionalmente na presença de um segundo catalisador (para a redução), na presença de um ligando adequado, num solvente adequado, na presença de CO e H_2 (sob pressão),



em que todas as variáveis são definidas como na reivindicação 1;

- d) fazer reagir um intermediário de fórmula (VI-a) ou (VI-b) em que W_2 representa um grupo abandonante adequado com uma amina primária ou secundária adequada HNR^4R^5 , opcionalmente na presença de um solvente adequado,



em que todas as variáveis são definidas como na reivindicação 1;

ou, se desejado, converter compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) entre si seguindo transformações conhecidas na área, e adicionalmente, se desejado, converter os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) num sal de adição de ácido não tóxico e terapeuticamente ativo por tratamento com um ácido, ou num sal de adição de base não tóxico e terapeuticamente ativo por tratamento com uma base, ou inversamente, converter a forma de sal de adição de ácido na base livre por tratamento com alcali, ou converter o sal de adição de base no ácido livre por tratamento com ácido; e, se desejado, preparar respectivas formas estereoquimicamente isoméricas, aminas quaternárias ou formas de *N*-óxido.

26. Combinação de (a) um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 19, e (b) um ou mais agentes antibacterianos diferentes.
27. Produto contendo (a) um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 19, e (b) um ou mais agentes antibacterianos diferentes, na forma de uma preparação combinada para utilização simultânea, separada ou sequencial no tratamento de uma infecção bacteriana.
28. Composto de acordo com a reivindicação 24, em que a bactéria gram-positiva é *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.
29. Composto de acordo com a reivindicação 21, em que a infecção bacteriana é uma infecção com *Mycobacterium tuberculosis*.

Lisboa, 26 de Abril de 2013