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

(11) PI 0719920-1 B1

(22) Data do Depósito: 04/12/2007

(45) Data de Concessão: 04/08/2020

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

(51) Int.Cl.: C07D 215/227; C07D 215/36; C07D 401/06; C07D 409/06; C07D 215/12; (...).

(30) Prioridade Unionista: 06/12/2006 EP 06 125546.9.

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

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

(86) Pedido PCT: PCT EP2007063312 de 04/12/2007

(87) Publicação PCT: WO 2008/068266 de 12/06/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 05/06/2009

(57) Resumo: DERIVADO DE QUINOLINA, SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, SEU USO, E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, COMBINAÇÃO E PRODUTO COMPREENDENDO O MESMO E COMPOSTO INTERMEDIÁRIO. A presente invenção refere-se aos novos derivados de quinolina substituída de acordo com a Fórmula Geral (Ia) ou Fórmula (Ib): incluindo qualquer forma estereoquimicamente isomérica dos mesmos, em que Q representa um radical da fórmula, um N-óxido dos mesmos, um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos ou um solvato dos mesmos. Os compostos reivindicados são úteis para o tratamento de uma infecção bacteriana. Também é reivindicada uma composição compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos reivindicados, o uso dos compostos reivindicados ou composições para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana e um processo para preparar os compostos reivindicados.

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

[0001] A presente invenção refere-se aos novos derivados de quinolina substituída úteis para o tratamento de doenças bacterianas, incluindo, mas não limitadas a, doenças causadas por micobactérias patogênicas tais como *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* e *M. marinum*, ou *Estafilococos* ou *Estreptococos patogênicos*.

Antecedentes da Invenção

[0002] *Mycobacterium tuberculosis* é o agente causativo de tuberculose (TB), uma infecção séria e potencialmente fatal com uma distribuição mundial. Estimativas da Organização Mundial de Saúde indicam que mais de 8 milhões de pessoas contraem TB a cada ano, e 2 milhões de pessoas morrem anualmente de tuberculose. Na última década, casos de TB cresceram 20% em todo o mundo com o fardo mais alto nas comunidades mais empobrecidas. Se estas tendências continuarem, a incidência de TB aumentará em 41% nos próximos vinte anos. Cinquenta anos desde a introdução de uma quimioterapia eficaz, TB permanece após a AIDS, a causa infecciosa principal da mortalidade adulta no mundo. Complicação da epidemia de TB é a tendência crescente de cepas resistentes a multifármacos, e a simbiose mortal com HIV. Pessoas que são HIV-positivas e infetadas com TB são 30 vezes mais prováveis de desenvolver TB ativa que as pessoas que são HIV-negativas e TB é mundialmente responsável pela morte de uma entre cada três pessoas com HIV/AIDS.

[0003] Métodos existentes para tratamento de tuberculose todos envolvem a combinação de agentes múltiplos. Por exemplo, o regime

recomendado pelo U. S. Public Health Service é uma combinação de isoniazid, rifampicina e pirazinamida durante dois meses, seguido sozinho por isoniazid e rifampicina durante mais uns quatro meses. Estes fármacos são continuados durante mais uns sete meses em pacientes infetados com HIV. Para pacientes infetados com cepas de M. tuberculosis resistentes a multifármacos, agentes tais como etambutol, estreptomicina, canamicina, amicacina, capreomicina, etionamida, ciclosserina, ciprofoxacina e ofloxacina são adicionados às terapias de combinação. Não existe nenhum agente apenas que seja eficaz no tratamento clínico de tuberculose, nem qualquer combinação de agentes que ofereça a possibilidade de terapia de menos que seis meses de duração.

[0004] Há uma alta necessidade médica por fármacos novos que melhorem o tratamento atual permitindo regimes que facilitam a complacência do paciente e do provedor. Regimes mais curtos e aqueles que requerem menos supervisão são o melhor modo para alcançar esta. A maioria do benefício do tratamento entra nos primeiros 2 meses, durante a fase intensiva, ou bactericida, quando os quatro fármacos são dados juntos; o fardo bacteriano é grandemente reduzido, e os pacientes tornam-se não-infecciosos. A fase de continuação por 4 – 6 meses, ou esterilização, é requerida para eliminar a persistência dos bacilos e para minimizar o risco de recaída. Um fármaco de esterilização potente que encurta o tratamento para 2 meses ou menos seria extremamente benéfico. Fármacos que facilitam a complacência requerendo supervisão menos intensiva são também necessários. Obviamente, um composto que reduz tanto a extensão total do tratamento como a frequência de administração do fármaco forneceria o melhor benefício.

[0005] Complicação da epidemia de TB é a incidência crescente de cepas resistentes a multifármacos ou MDR-TB. Até quatro por

cento de todos os casos mundiais são considerados MDR-TB - aqueles resistentes aos fármacos mais eficazes do padrão de quatro fármacos, isoniazid e rifampin. MDR-TB é letal quando sem tratar e não pode ser tratada adequadamente pela terapia padrão, assim tratamento requer até 2 anos de fármacos de "segunda linha". Estes fármacos são frequentemente tóxicos, caros e marginalmente eficazes. Na ausência de uma terapia eficaz, pacientes infecciosos de MDR-TB continuam propagando a doença, produzindo infecções novas com cepas de MDR-TB. Há uma necessidade médica alta por um fármaco novo com um mecanismo novo de ação que seja provável de demonstrar atividade contra cepas resistentes a fármaco, em particular de MDR.

[0006] O termo "resistente a fármaco" como usado anteriormente ou doravante é um termo bem entendido pela pessoa versada em microbiologia. Uma Micobactéria resistente a fármaco é uma Micobactéria que não é mais suscetível a pelo menos um fármaco previamente eficaz; que desenvolveu a habilidade de suportar ataque antibiótico por pelo menos um fármaco previamente eficaz. Uma cepa resistente a fármaco pode retransmitir a habilidade para suportar a sua progênie. A dita resistência pode ser devido às mutações genéticas aleatórias na célula bacteriana que alteram sua sensibilidade a um fármaco apenas ou a fármacos diferentes.

[0007] Tuberculose de MDR é uma forma específica de tuberculose resistente a fármaco devido a uma bactéria resistente a pelo menos isoniazid e rifampicina (com ou sem resistência a outros fármacos) que é no momento os dois fármacos antiTB mais poderosos. Desse modo, sempre que usado anteriormente ou doravante "resistente a fármaco" inclui resistente a multifármacos.

[0008] Outro fator no controle da epidemia de TB é o problema

de TB latente. Apesar de décadas de programas de controle de tuberculose (TB), cerca de 2 bilhões de pessoas são infetadas por M. tuberculosis, entretanto assintomaticamente. Cerca de 10% destes indivíduos estão em risco de desenvolver TB ativa durante seu período de vida. A epidemia global de TB é fomentada pela infecção de pacientes de HIV com TB e elevação das cepas de TB resistentes a multifármacos (MDR-TB). A reativação de TB latente é um fator de risco alto para desenvolvimento de doença e soma 32% de mortes em indivíduos infetados com HIV. Para controlar a epidemia de TB, a necessidade é descobrir novos fármacos que possam matar bacilos dormentes ou latentes. A TB dormente pode ser reativada para causar doença através de vários fatores como supressão de imunidade de hospedeiro mediante o uso de agentes imunossupressores como anticorpos contra fator α de necrose tumoral ou interferona-γ. No caso de pacientes HIV-positivos, o único tratamento profiláctico disponível para TB latente são regimes de dois a três meses de rifampicina, pirazinamida. A eficácia do regime de tratamento ainda não está clara e, além disso, a duração dos tratamentos é uma restrição importante em ambientes limitados de recurso. Consequentemente há uma necessidade drástica para identificar fármacos novos que possam agir como agentes quimoprofiláticos para indivíduos abrigando bacilos de TB latentes.

[0009] Os bacilos de tubérculo entram em indivíduos saudáveis por meio de inalação; eles são fagocitados pelos macrófagos alveolares dos pulmões. Isto leva à resposta imune potente e formação de granulomas que consistem em macrófagos infetados com M. tuberculosis circundada por células T. Após um período de 6-8 semanas, a resposta imune do hospedeiro causa morte das células infetadas por necrose e acumulação de material caseoso

com certos bacilos extracelulares, circundados por macrófagos, células epiteloides e camadas de tecido linfóide na periferia. No caso de indivíduos saudáveis, a maioria das micobactérias é morta nestes ambientes mas uma proporção pequena de bacilos ainda sobrevivem e são acreditados existir em um estado não-replicativo, hipometabólico e são tolerantes à morte por fármacos antiTB como isoniazid. Estes bacilos podem permanecer nos ambientes fisiológicos alterados mesmo durante a vida do indivíduo sem mostrar qualquer sintoma clínico da doença. Porém, em 10% dos casos estes bacilos latentes podem reativar para causar a doença. Uma das hipóteses acerca do desenvolvimento destas bactérias persistentes é ambiente patofisiológico em lesões humanas, a saber, tensão de oxigênio reduzida, limitação de nutriente, e pH acídico. Estes fatores foram postulados transmitir estas bactérias fenotipicamente tolerantes a fármacos antimicobacterianos principais.

[00010] Além do gerenciamento da epidemia de TB, há o problema emergente de resistência aos agentes antibióticos de primeira linha. Alguns exemplos importantes incluem Streptococcus pneumoniae resistentes à penicilina, enterococus resistentes à vancomicina, Staphylococcus aureus resistentes meticilina, salmonelas multirresistentes.

[00011] As consequências da resistência aos agentes antibióticos são severas. Infecções causadas por micróbios resistentes não respondem ao tratamento, resultando em enfermidade prolongada e maior risco de morte. Falhas de tratamento também levam a períodos mais longos de infecciosidade aumentando os números de pessoas infetadas que se mudam para a comunidade e desse modo expondo a população geral ao risco de contrair uma infecção de cepa resistente.

[00012] Hospitais são um componente crítico do problema de

resistência antimicrobiana mundialmente. A combinação de pacientes altamente suscetíveis, uso antimicrobiano intensivo e prolongado, e infecção cruzada resultou em infecções com patógenos bacterianos altamente resistentes.

[00013] Automedicação com antimicrobianos é outro fator principal que contribui para a resistência. Antimicrobianos automedicativos podem ser desnecessários, são frequentemente inadequadamente dosados, ou podem não conter quantidades adequadas de fármaco ativo.

[00014] Complacência do paciente com o tratamento recomendado é outro problema principal. Pacientes esquecem de tomar a medicação, interrompem seu tratamento quando eles começam a sentir-se bem, ou são incapazes de arcar com um curso total, assim criando um ambiente ideal para os micróbios adaptarem ao invés de serem mortos.

[00015] Por causa da resistência emergente a vários antibióticos, os médicos são confrontados com infecções para as quais não há nenhuma terapia eficaz. A morbidez, mortalidade, e custos financeiros de tais infecções impõem um fardo crescente para sistemas de cuidado médico mundial.

[00016] Portanto, há uma necessidade alta por compostos novos para tratar infecções bacterianas, especialmente infecções micobacterianas incluindo infecções micobacterianas resistentes a fármaco e latentes, e também outras infecções bacterianas especialmente aquelas causadas por cepas bacterianas resistentes.

[00017] WO2004/011436, WO2005/070924, WO2005/070430 e WO2005/075428 revelam certos derivados de quinolina substituída tendo atividade contra Mycobacteria, em particular contra Mycobacterium tuberculosis. WO2005/117875 descreve derivados de quinolina substituída tendo atividade contra cepas micobacterianas

resistentes. WO2006/067048 descreve derivados de quinolina substituída tendo atividade contra tuberculose latente. Um composto particular destes derivados de quinolina substituída é descrito em Science (2005), 307, 223-227 e seu modo de ação é descrito em WO2006/035051.

[00018] Outras quinolinas substituídas são reveladas em US-5.965.572 (Estados Unidos da América) para tratar infecções resistentes a antibióticos e em WO00/34265 para inibir o crescimento de microorganismos bacterianos.

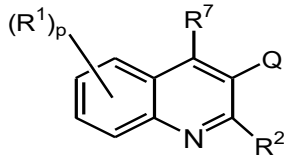
[00019] O propósito da presente invenção é fornecer compostos novos, em particular, derivados de quinolina substituída, tendo a propriedade de especialmente inibir crescimento bacteriano de Estreptococos, Estafilococos ou Micobactérias e portanto úteis para o tratamento de doenças bacterianas, particularmente aquelas doenças causadas por bactérias patogênicas tais como Streptococcus pneumonia, Staphylococcus aureus ou Mycobacterium tuberculosis (incluindo a doença latente e incluindo cepas de M. tuberculosis resistentes a fármaco), M. bovis, M. leprae, M. avium e M. marinum.

[00020] Os compostos de acordo com a presente invenção são caracterizados pela presença de uma cadeia de carbono insaturada ligada na posição 3 do núcleo de quinolina e desse modo têm uma estrutura básica diferente para os derivados de quinolina descritos nos documentos supracitados da técnica anterior. Os compostos de acordo com a presente invenção têm a vantagem portanto que eles podem formar menos enantiômeros. Os compostos da presente invenção não só mostram atividade contra cepas micobacterianas, mas eles também melhoram a atividade contra outras cepas bacterianas, especialmente contra Estreptococos e/ou Estafilococos.

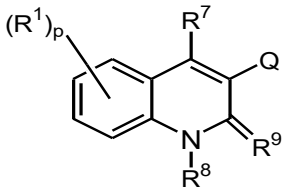
Sumário da Invenção

[00021] A presente invenção refere-se aos novos derivados de

quinolina substituída de acordo com a fórmula (Ia) ou (Ib):



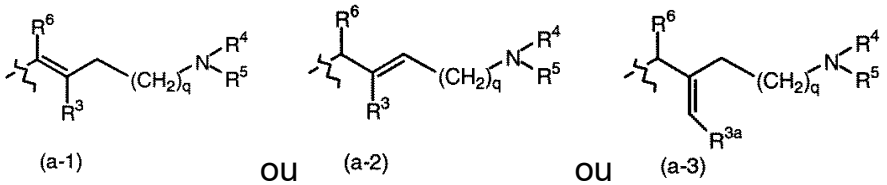
(Ia)



(Ib)

[00022] incluindo qualquer forma estereoquimicamente isomérica dos mesmos, em que

[00023] Qrepresenta um radical da fórmula

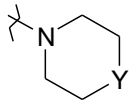


(a-1) ou (a-2) ou (a-3)

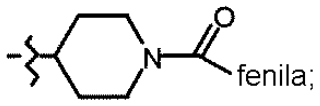
[00024] Pé um número inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;

[00025] qé um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;

[00026] R1é hidrogênio, ciano, formila, carboxila, halo, alquila, C2-6alquenila, C2-6alquinila, haloalquila, hidróxi, alquilóxi, alquiltio, alquiltioalquila, -C=N-OR11, amino, mono ou di(alquil)amino, aminoalquila, mono ou di(alquil)aminoalquila, alquilcarbonilaminoalquila, aminocarbonila, mono ou di(alquil)aminocarbonila, arilalquila, arilcarbonila, R5aR4aNalquila, di(aril)alquila, arila, R5aR4aN-, R5aR4aN-C(=O)-, ou Het;

[00027] R2é hidrogênio, alquilóxi, arila, arilóxi, hidróxi, mercapto, alquiloxialquilóxi, alquiltio, mono ou di(alquil)amino, pirrolidino ou um radical da fórmula  em que Y é CH_2, O, S, NH ou *N*-alquila;

[00028] R^3é alquila, arilalquila, aril-O-alquila, aril-alquil-O-alquila, arila, aril-arila, Het, Het-alquila, Het-O-alquila, Het-alquil-O-alquila ou



[00029] R^{3a}é hidrogênio, ciano, alquila, arilalquila, aril-O-alquila, aril-alquil-O-alquila, arila, aril-arila, Het, Het-alquila, Het-O-alquila, ou Het-alquil-O-alquila;

[00030] R4 e R5cada independentemente, são hidrogênio; alquila; alquiloxialquila; arilalquila; Het-alquila; mono ou dialquilaminoalquila; biciclo[2.2.1]heptila; Het; arila; ou -C(=NH)-NH2; ou

[00031] R4 e R5juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um radical selecionado do grupo que consiste em pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 1,1-dióxido-tiomorfolinila, azetidinila, 2,3-di-hidroisoindol-1-ila, tiazolidin-3-ila, 1,2,3,6-tetra-hidropiridila, hexa-hidro-1H-azepinila, hexa-hidro-1H-1,4-diazepinila, hexa-hidro-1,4-oxazepinila, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-2-ila, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptila, pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila e triazinila, cada radical opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado de alquila, haloalquila, alquilcarbonila, halo, arilalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono ou dialquilamino, aminoalquila, mono ou dialquilaminoalquila, alquiltio, alquiltioalquila, arila, piridila, pirimidinila, piperidinila opcionalmente substituída com alquila ou pirrolidinila opcionalmente substituída com arilalquila;

[00032] R4a e R5ajuntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um radical selecionado do grupo que consiste em pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-di-hidroisoindol-1-ila, tiazolidin-3-ila, 1,2,3,6-tetra-hidropiridila, hexa-hidro-1H-azepinila, hexa-hidro-1H-1,4-diazepinila, hexa-hidro-1,4-oxazepinila, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-2-ila, pirrolinila, pirrolila,

imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila e triazinila, cada radical opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado de alquila, haloalquila, halo, arilalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono ou dialquilamino, alquiltio, alquiltioalquila, arila, piridila ou pirimidinila;

[00033] R6é arila1 ou Het;

[00034] R7é hidrogênio, halo, alquila, arila ou Het;

[00035] R8é hidrogênio ou alquila;

[00036] R9é oxo; ou

[00037] R8 e R9juntos formam o radical -CH=CH-N=;

[00038] R11é hidrogênio ou alquila;

[00039] arilaé um homociclo selecionado de fenila, naftila, acenaftila ou tetra-hidronaftila, cada um sendo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte sendo independentemente selecionado de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono ou dialquilamino, alquila, C2-6alquenila opcionalmente substituída com fenila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquiloxicarbonila, aminocarbonila, morfolinila ou mono ou dialquilaminocarbonila;

[00040] arila1é um homociclo selecionado de fenila, naftila, acenaftila ou tetra-hidronaftila, cada um sendo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte sendo independentemente selecionado de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, alquiltio, haloalquilóxi, carboxila, alquiloxicarbonila, aminocarbonila, morfolinila, Het ou mono ou dialquilaminocarbonila;

[00041] Heté um heterociclo monocíclico selecionado de *N*-fenoxipiperi-dinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila ou piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado de

quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico sendo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado de halo, hidróxi, alquila ou alquilóxi;

[00042] os *N*-óxidos dos mesmos, os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos ou os solvatos dos mesmos.

[00043] Sempre que aqui usado, os termos "compostos da fórmula (Ia) ou (Ib)" ou "compostos de acordo com a invenção" são significados também incluir seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou suas formas de N-óxido ou seus solvatos.

[00044] Os compostos da fórmula (Ia) e (Ib) estão relacionados em que, por exemplo, um composto de acordo com a fórmula (Ib), com R9 igual a oxo e R8 igual a hidrogênio, é o equivalente tautomérico de um composto de acordo com a fórmula (Ia) com R2 igual a hidróxi (tautomerismo de ceto-enol).

[00045] Na definição de Het, é significado incluir todas as possíveis formas isoméricas dos heterociclos, por exemplo, pirrolila compreende 1H-pirrolila e 2H-pirrolila.

[00046] A arila, arila1 ou Het listados nas definições dos substituintes dos compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) (vide R3 por exemplo) como mencionado anteriormente ou doravante podem ser ligados ao restante da molécula da fórmula (Ia) ou (Ib) através de qualquer carbono ou heteroátomo do anel quando apropriado, se não do contrário especificado. Desse modo, por exemplo, quando Het for imidazolila, pode ser 1-imidazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila e similares.

[00047] Linhas tiradas dos substituintes nos sistemas de anel indicam que a ligação pode ser conectada a qualquer um dos átomos

do anel adequados.

[00048] Os sais farmaceuticamente aceitáveis como mencionados anteriormente ou doravante são significados compreender as formas de sais de adição de ácido terapeuticamente não-tóxicos ativos que os compostos de acordo com a fórmula (Ia) ou fórmula (Ib) podem formar. Os ditos sais de adição de ácido 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 halogenídrico, 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 maléico, 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.

[00049] Os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) contendo prótons acídicos podem ser convertidos em suas formas de sais de adição de metal ou amina terapeuticamente não-tóxicos ativos através de tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. Os sais farmaceuticamente aceitáveis como mencionados anteriormente ou doravante são significados também compreender as formas de sais de adição de metal ou amina terapeuticamente não-tóxicos ativos (formas de sais de adição de base) que os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) podem formar. Formas de sais de adição de base apropriadas compreendem, por exemplo, os sais de amônio, os sais de metal alcalino e alcalino terroso, por exemplo os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio e similares, sais com bases orgânicas, por exemplo aminas alifáticas e aromáticas primárias, secundárias e terciárias tais como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, os quatro

isômeros 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 benzatina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, de hidrabamina, e os sais com aminoácidos tais como, por exemplo, arginina, lisina e similares.

[00050] Inversamente, as ditas formas de sais de adição de ácido ou base podem ser convertidas nas formas livres através de tratamento com uma base ou ácido apropriados.

[00051] O termo sal farmaceuticamente aceitável também compreende os sais de amônio quaternário (aminas quaternárias) que os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) podem formar através de reação entre um nitrogênio básico de um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) e um agente quaternizante apropriado, tal como, por exemplo, um C1-6alquil-haleto opcionalmente substituído, arilC1-6alquil-haleto, C1-6alquilcarbonil-haleto, arilcarbonil-haleto, HetC1-6alquil-haleto ou Hetcarbonil-haleto, por exemplo metiliodeto ou benziliodeto. Preferivelmente, Het representa um heterociclo monocíclico selecionado de furanila ou tienila; ou um heterociclo bicíclico selecionado de benzofuranila ou benzotienila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode opcionalmente ser substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo de halo, alquila e arila. Preferivelmente, o agente quaternizante é C1-6alquil-haleto. Outros reagentes com grupos de partida bons podem também ser usados, tais como trifluorometanossulfonatos de C1-6alquila, metanossulfonatos de C1-6alquila, e p-toluenossulfonatos de C1-6alquila. Uma amina quaternária tem um nitrogênio positivamente carregado. Contraíons farmaceuticamente aceitáveis incluem cloro, bromo, iodo, trifluoroacetato, acetato, triflato, sulfato,

sulfonato. Preferivelmente, o contraíon é iodo. O contraíon de escolha pode ser introduzido usando resinas de permuta de íons.

[00052] O termo solvato compreende os hidratos e formas de adição de solvente que os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) podem formar, como também os sais dos mesmos. Exemplos de tais formas são por exemplo hidratos, alcoolatos e similares.

[00053] Na estrutura deste pedido de patente, é intencionado inerentemente que um composto de acordo com a invenção compreenda todas formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos. O termo "formas estereoquimicamente isoméricas" como usado anteriormente ou doravante define todas as possíveis formas estereoisoméricas que os compostos da fórmula (Ia) e (Ib), e seus N-óxidos, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos ou derivados fisiologicamente funcionais podem possuir. A menos que do contrário mencionado ou indicado, a designação química dos compostos denota a mistura estereoquimicamente de todas possíveis formas isoméricas.

[00054] Em particular, centros estereogênicos podem ter a configuração R ou S; substituintes em radicais bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados podem ter a configuração cis ou trans. Compostos que abrangem ligações duplas podem ter uma estereoquímica E (entgegen) ou Z (zusammen) na dita ligação dupla. Os termos cis, trans, R, S, E e Z são bem conhecidos a uma pessoa versada na técnica.

[00055] Formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos da fórmula (Ia) e (Ib) são intencionadas obviamente ser abrangidas dentro do escopo deste invenção.

[00056] De interesse especial são aqueles compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) sendo estereoquimicamente puros.

[00057] Seguindo as convenções da nomenclatura de CAS, quando dois centros estereogênicos de configuração absoluta conhecida estão

presentes em uma molécula, um descritor *R* ou *S* é atribuído (com base na regra de sequência de Cahn-Ingold-Prelog) ao centro quiral de número mais baixo, o centro de referência. A configuração do segundo centro estereogênico é indicado usando descritores relativos [*R**,*R**] ou [*R**,*S**], onde *R** sempre é especificado como o centro de referência e [*R**,*R**] indica centros com a mesma quiralidade e [*R**,*S**] indica centros de quiralidade distinta. Por exemplo, se o centro quiral de número mais baixo na molécula tem uma configuração *S* e o segundo centro é *R*, o descritor estéreo seria especificado como *S*-[*R**,*S**]. Se "α" e "β" forem usados: a posição do substituinte de prioridade mais alta no átomo de carbono assimétrico no sistema de anel tendo o número de anel mais baixo, arbitrariamente sempre está na posição "α" do plano médio determinado pelo sistema de anel. A posição do substituinte de prioridade mais alta no outro átomo de carbono assimétrico no sistema de anel com relação à posição do substituinte de prioridade mais alta no átomo de referência é denominada "α", se estiver no mesmo lado do plano médio determinado pelo sistema de anel, ou "β", se estiver no outro lado do plano médio determinado pelo sistema de anel.

[00058] Quando uma forma estereoisomérica específica for indicada, isto significa que a dita forma é substancialmente livre, isto é, associada a menos que 50%, preferivelmente menos que 20%, mais preferivelmente menos que 10%, até mesmo mais preferivelmente menos que 5%, também preferivelmente menos que 2% e o mais preferivelmente menos que 1% do(s) outro(s) isômero(s). Desse modo, quando um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) for especificado por exemplo como (E), isto significa que o composto é substancialmente livre do isômero (Z).

[00059] Em particular, em vista do fato que os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) contêm no substituinte Q pelo menos 1 ligação dupla, os compostos podem ter uma configuração E naquela ligação

dupla, eles podem ter uma configuração Z naquela ligação dupla ou eles podem ser uma mistura de configuração E e Z naquela ligação dupla. Preferivelmente, o composto da fórmula (Ia) ou (Ib) como definido anteriormente ou doravante tem uma configuração particular naquela ligação dupla (substancialmente livre da outra configuração).

[00060] Compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) em que Q é um radical da fórmula (a-2) ou (a-3) também contêm pelo menos um centro quiral, isto é o átomo de carbono que liga o substituinte Q à metade de quinolina. Estes compostos podem ter configuração R naquele átomo de carbono, configuração S naquele átomo de carbono ou eles podem ser uma mistura de R e S naquele átomo de carbono. Preferivelmente, o composto da fórmula (Ia) ou (Ib) como definido anteriormente ou doravante tem uma configuração particular naquele átomo de carbono (substancialmente livre da outra configuração).

[00061] Os compostos de qualquer fórmula (Ia) e (Ib) podem ser sintetizados na forma de misturas, em particular misturas racêmicas, de enantiômeros que podem ser separados uns dos outros seguindo os procedimentos de resolução conhecidos na técnica. Os compostos racêmicos da fórmula (Ia) e (Ib) podem ser convertidos nas formas de sais diastereoméricos correspondentes através de reação com um ácido quiral adequado. As ditas formas de sais diastereoméricos são subsequentemente separadas, por exemplo, por cristalização seletiva ou fracionária e os enantiômeros são liberados dele por álcali. Uma maneira alternativa de separar as formas enantioméricas dos compostos da fórmula (Ia) e (Ib) envolve cromatografia líquida usando um fase estacionária quiral. As ditas formas estereoquimicamente isoméricas puras podem também ser derivadas das formas estereoquimicamente isoméricas puras correspondentes dos materiais de partida apropriados, contanto que a reação ocorra estereoespecificamente. Preferivelmente se um estereoisômero

específico for desejado, o dito composto será sintetizado por métodos estereospecíficos de preparação. Estes métodos vantajosamente empregarão materiais de partida enantiomericamente puros.

[00062] As formas tautoméricas dos compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) são significadas compreender aqueles compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) em que por exemplo um grupo enol é convertido em um grupo ceto (tautomerismo de cetoenol). Formas tautoméricas dos compostos da fórmula (Ia) e (Ib) ou dos intermediários da presente invenção são intencionadas ser abrangidas pelo âmbito desta invenção.

[00063] As formas de N-óxido dos compostos presentes são significadas compreender os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) em que um ou vários átomos de nitrogênio terciários são oxidados para o assim-chamado N-óxido.

[00064] Os compostos da fórmula (Ia) e (Ib) podem ser convertidos nas formas de N-óxido correspondentes seguindo os procedimentos conhecidos na técnica para converter um nitrogênio trivalente em sua forma de N-óxido. A dita reação de N-oxidação pode ser em geral realizada reagindo o material de partida da fórmula (Ia) ou (Ib) com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxidos de metal alcalino ou metal alcalino terroso, por exemplo peróxido de sódio, peróxido de potássio; peróxidos orgânicos apropriados podem compreender peróxi ácidos tais como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxoico ou ácido benzenocarboperoxoico halo-substituído, por exemplo ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por exemplo ácido peroxoacético, alquil-hidroperóxidos, por exemplo hidroperóxido de t-butila. Solventes adequados são, por exemplo, água, alcoóis inferiores, por exemplo etanol e similares, hidrocarbonetos, por exemplo tolueno, cetonas, por exemplo 2-butanona, hidrocarbonetos

halogenados, por exemplo diclorometano, e misturas de tais solventes.

[00065] Na estrutura deste pedido de patente, é inerentemente intencionado que um composto de acordo com a invenção compreenda todas as combinações isotópicas de seus elementos químicos. Na estrutura deste pedido de patente, um elemento químico, em particular quando mencionado em relação a um composto de acordo com a fórmula (Ia) ou (Ib), compreende todos os isótopos e misturas isotópicas deste elemento, ou de ocorrência natural ou sinteticamente produzido, ou com abundância natural ou em uma forma isotopicamente enriquecida. Em particular, quando hidrogênio é mencionado, é entendido referir-se a 1H, 2H, 3H e misturas dos mesmos; quando carbono é mencionado, é entendido referir-se a 11C, 12C, 13C, 14C e misturas dos mesmos; quando nitrogênio é mencionado, é entendido referir-se a 13N, 14N, 15N e misturas dos mesmos; quando oxigênio é mencionado, é entendido referir-se a 14O, 15O, 16O, 17O, 18O e misturas dos mesmos; e quando flúor é mencionado, é entendido referir-se a 18F, 19F e misturas dos mesmos.

[00066] Um composto de acordo com a invenção portanto inerentemente compreende um composto com um ou mais isótopos de um ou mais elementos, e misturas dos mesmos, incluindo um composto radioativo, também chamado composto radiomarcado, em que um ou mais átomos não-radioativos foram substituídos por um de seus isótopos radioativos. Pelo termo "composto radiomarcado" é significado qualquer composto de acordo com a fórmula (Ia) ou (Ib), um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma forma de *N*-óxido do mesmo ou um solvato do mesmo contendo pelo menos um átomo radioativo. Por exemplo, um composto pode ser marcado com positron ou com isótopos radioativos de emissão gama. Por técnicas de ligação de radioligante (ensaio de receptor de membrana), o átomo

^{3}H ou o átomo ^{125}I são o átomo de escolha a ser substituído. Para imageamento, o positron comumente usado que emite (PET) isótopos radioativos são ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O e ^{13}N todos destes são aceleradores produzidos e têm meia-vida de 20, 100, 2 e 10 minutos respectivamente. Uma vez que as meias-vidas destes isótopos radioativos são tão curtas, é apenas possível os usar em instituições tendo um acelerador no sítio para sua produção, desse modo limitando seu uso. Os mais amplamente usados destes é ^{18}F, ^{99m}Tc, ^{201}Tl e ^{123}I. A manipulação destes isótopos radioativos, sua produção, isolamento e incorporação em uma molécula são conhecidos à pessoa versada na técnica.

[00067] Em particular, o átomo radioativo é selecionado do grupo hidrogênio, carbono, nitrogênio, enxofre, oxigênio e halogênio. Preferivelmente, o átomo radioativo é selecionado do grupo hidrogênio, carbono e halogênio.

[00068] Em particular, o isótopo radioativo é selecionado do grupo de 3H, 11C, 18F, 122I, 123I, 125I, 131I, 75Br, 76Br, 77Br e 82Br. Preferivelmente, o isótopo radioativo é selecionado do grupo 3H, 11C e 18F.

[00069] Na estrutura deste pedido de patente, alquila é um radical de hidrocarboneto saturado ramificado ou reto tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono ligados a um radical de hidrocarboneto saturado reto ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído com ciano, hidróxi, C1-6alquilóxi ou oxo. Preferivelmente alquila é um radical de hidrocarboneto saturado reto ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono; em

que cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído com hidroxila ou C1-6alquilóxi.

[00070] Preferivelmente, alquila é metila, etila ou ciclo-hexilmetila, mais preferivelmente metila ou etila.

[00071] Uma modalidade interessante de alquila em todas as definições usadas anteriormente ou doravante é C1-6alquila que representa um radical de hidrocarboneto saturado reto ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono tais como por exemplo metila, etila, propila, 2-metil-etila, pentila, hexila e similares. Um subgrupo preferido de C1-6alquila é C1-4alquila que representa um radical de hidrocarboneto saturado reto ou ramificado tendo de 1 a 4 átomos de carbono tais como por exemplo metila, etila, propila, 2-metil-etila e similares.

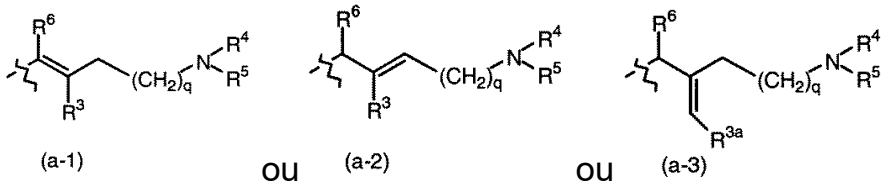
[00072] Na estrutura deste pedido de patente C2-6alquenila é um radical de hidrocarboneto reto ou ramificado tendo de 2 a 6 átomos de carbono contendo uma ligação dupla tal como etenila, propenila, butenila, pentenila, hexenila e similares; C2-6alquinila é um radical de hidrocarboneto reto ou ramificado tendo de 2 a 6 átomos de carbono contendo uma ligação tripla tal como etinila, propinila, butinila, pentinila, hexinila e similares; C3-6cicloalquila é um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono e é genérico para ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila.

[00073] Na estrutura deste pedido de patente, halo é um substituinte selecionado do grupo de flúor, cloro, bromo e iodo e haloalquila é um radical de hidrocarboneto saturado reto ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono ou um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono ligado a um radical de hidrocarboneto saturado reto ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que um ou mais átomos de

carbono são substituídos com um ou mais átomos de halo. Preferivelmente, halo é bromo, flúor ou cloro; em particular cloro ou bromo. Preferivelmente, haloalquila é poli-haloC_{1-6}alquila que é definido como C_{1-6}alquila mono ou poli-halossubstituída, por exemplo, metila com um ou mais átomos de flúor, por exemplo, difluorometila ou trifluorometila, 1,1-difluoro-etila e similares. No caso de mais de um átomo de halo estar ligado a um grupo alquila ou C_{1-6}alquila dentro da definição de haloalquila ou poli-haloC_{1-6}alquila, eles podem ser os mesmos ou diferentes.

[00074] Uma primeira modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) em que

[00075] Qrepresenta um radical da fórmula

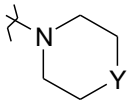


(a-1) ou (a-2) ou (a-3)

[00076] pé um número inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;

[00077] qé um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;

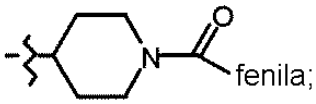
[00078] R1é hidrogênio, ciano, formila, carboxila, halo, alquila, C2-6alque-nila, C2-6alquinila, haloalquila, hidróxi, alquilóxi, alquiltio, alquiltioalquila, -C=N-OR11, amino, mono ou di(alquil)amino, aminoalquila, mono ou di(alquil)aminoalquila, alquilcarbonilaminoalquila, aminocarbonila, mono ou di(alquil)aminocarbonila, arilalquila, arilcarbonila, $R^{5a}R^{4a}$Nalquila, di(aril)al-quila, arila, $R^{5a}R^{4a}$N-, $R^{5a}R^{4a}$N-C(=O)-, ou Het;

[00079] R^2é hidrogênio, alquilóxi, arila, arilóxi, hidróxi, mercapto, alquiloxialquilóxi, alquiltio, mono ou di(alquil)amino, pirrolidino ou um radical da fórmula 

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

[00080] R3é alquila, arilalquila, aril-O-alquila, aril-alquil-O-alquila,

arila, Het, Het-alquila, Het-O-alquila, Het-alquil-O-alquila ou



[00081] R^{3a}é hidrogênio, ciano, alquila, arilalquila, aril-O-alquila, aril-alquil-O-alquila, arila, Het, Het-alquila, Het-O-alquila, ou Het-alquil-O-alquila;

[00082] R4 e R5cada independentemente, são hidrogênio; alquila; alquiloxialquila; arilalquila; Het-alquila; mono ou dialquilaminoalquila; Het; arila; ou -C(=NH)-NH2; ou

[00083] R4 e R5juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um radical selecionado do grupo que consiste em pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-di-hidroisoindol-1-ila, tiazolidin-3-ila, 1,2,3,6-tetra-hidropiridila, hexa-hidro-1H-azepinila, hexa-hidro-1H-1,4-diazepinila, hexa-hidro-1,4-oxazepinila, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-2-ila, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptila, pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila e triazinila, cada radical opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado de alquila, haloalquila, alquilcarbonila, halo, arilalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono ou dialquilamino, alquiltio, alquiltioalquila, arila, piridila, pirimidinila, piperidinila ou pirrolidinila opcionalmente substituída com arilalquila;

[00084] R^{4a} e R^{5a}juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um radical selecionado do grupo que consiste em pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-di-hidroisoindol-1-ila, tiazolidin-3-ila, 1,2,3,6-tetra-hidropiridila, hexa-hidro-1*H*-azepinila, hexa-hidro-1*H*-1,4-diazepinila, hexa-hidro-1,4-oxazepinila, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-2-ila, pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila,

pirazolila, triazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila e triazinila, cada radical opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado de alquila, haloalquila, halo, arilalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono ou dialquilamino, alquiltio, alquiltioalquila, arila, piridila ou pirimidinila;

[00085] R6é arila1 ou Het;

[00086] R7é hidrogênio, halo, alquila, arila ou Het;

[00087] R8é hidrogênio ou alquila;

[00088] R9é oxo; ou

[00089] R8 e R9juntos formam o radical -CH=CH-N=;

[00090] R11é hidrogênio ou alquila;

[00091] arilaé um homociclo selecionado de fenila, naftila, acenaftila ou tetra-hidronaftila, cada um sendo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte sendo independentemente selecionado de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquiloxicarbonila, aminocarbonila, morfolinila ou mono ou dialquilaminocarbonila;

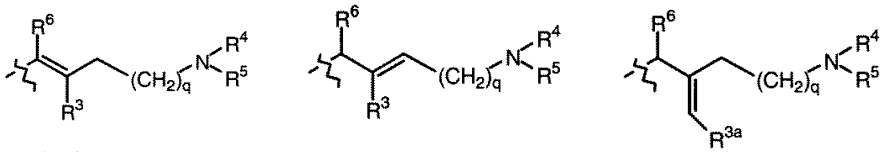
[00092] arila1é um homociclo selecionado de fenila, naftila, acenaftila ou tetra-hidronaftila, cada um sendo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte sendo independentemente selecionado de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, alquiltio, haloalquilóxi, carboxila, alquiloxicarbonila, aminocarbonila, morfolinila, Het ou mono ou dialquilaminocarbonila;

[00093] Heté um heterociclo monocíclico selecionado de N-fenoxipiperi-dinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila ou piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado de quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila,

benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico sendo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado de halo, hidróxi, alquila ou alquilóxi.

[00094] Uma segunda modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) em que

[00095] Qrepresenta um radical da fórmula

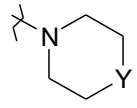


(a-1) ou (a-2) ou (a-3)

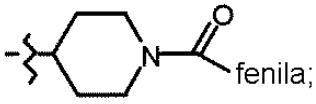
[00096] pé um número inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;

[00097] qé um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;

[00098] R1é hidrogênio, ciano, formila, carboxila, halo, C1-6alquila, C2-6al-quenila, C2-6alquinila, haloC1-6alquila, hidróxi, C1-6alquilóxi, C1-6alquiltio, C1-6 alquiltioC1-6alquila, -C=N-OR11, amino, mono ou di(C1-6alquil)amino, amino-C1-6alquila, mono ou di(C1-6alquil)aminoC1-6alquila, C1-6alquilcarbonilamino-C1-6alquila, aminocarbonila, mono ou di(C1-6alquil)aminocarbonila, arilC1-6al-quila, arilcarbonila, R5aR4aNC1-6alquila, di(aril)C1-6alquila, arila, R5aR4aN-, R5aR4aN-C(=O)-, ou Het;

[00099] R2é hidrogênio, C_{1-6}alquilóxi, arila, arilóxi, hidróxi, mercapto, C_{1-6}al-quilóxiC_{1-6}alquilóxi, C_{1-6}alquiltio, mono ou di(C_{1-6}alquil)amino, pirrolidino ou um radical da fórmula  em que Y é CH2, O, S, NH ou N-C1-6alquila;

[000100] R3é C1-6alquila, arilC_{1-6}alquila, aril-O-C_{1-6}alquila, aril-C_{1-6}alquil-O-C_{1-6} alquila, arila, aril-arila, Het, Het-C_{1-6}alquila, Het-O-C_{1-6}alquila, Het-C_{1-6}alquil-O-C_{1-6}alquila ou



[000101] R^{3a}é hidrogênio, ciano, C1-6alquila, arilC1-6alquila, aril-O-C1-6alquila, aril-C1-6alquil-O-C1-6alquila, arila, aril-arila, Het, Het-C1-6alquila, Het-O-C1-6alquila, ou Het-C1-6alquil-O-C1-6alquila;

[000102] R4 e R5cada independentemente, são hidrogênio; C1-6alquila; C1-6alqui-lóxiC1-6alquila; arilC1-6alquila; Het-C1-6alquila; mono ou diC1-6alquilaminoC1-6 alquila; biciclo[2.2.1]heptila; Het; arila; ou -C(=NH)-NH2; ou

[000103] R4 e R5juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um radical selecionado do grupo que consiste em pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 1,1-dióxido-tiomorfolinila, azetidinila, 2,3-di-hidroisoindol-1-ila, tiazolidin-3-ila, 1,2,3,6-tetra-hidropiridila, hexa-hidro-1H-azepinila, hexa-hidro-1H-1,4-diazepinila, hexa-hidro-1,4-oxazepi-nila, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-2-ila, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptila, pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila e triazinila, cada radical opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado de alquila, haloC1-6 alquila, C1-6alquilcarbonila, halo, arilC1-6alquila, hidróxi, C1-6alquilóxi, amino, mono ou diC1-6alquilamino, aminoC1-6alquila, mono ou diC1-6alquilaminoC1-6alquila, C1-6alquiltio, C1-6alquiltioC1-6alquila, arila, piridila, pirimidinila, piperidinila opcionalmente substituída com C1-6alquila ou pirrolidinila opcionalmente substituída com arilC1-6alquila;

[000104] R4a e R5ajuntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um radical selecionado do grupo que consiste em pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-di-hidroisoindol-1-ila, tiazolidin-3-ila, 1,2,3,6-tetra-hidropiridila, hexa-hidro-

1H-azepinila, hexa-hidro-1H-1,4-diazepinila, hexa-hidro-1,4-oxazepinila, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-2-ila, pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila e triazinila, cada radical opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado de C1-6alquila, haloC1-6alquila, halo, arilC1-6alquila, hidróxi, C1-6alquilóxi, amino, mono ou diC1-6alquilamino, C1-6alquiltio, C1-6alquiltioC1-6alquila, arila, piridila ou pirimidinila;

[000105] R6é arila1 ou Het;

[000106] R7é hidrogênio, halo, C1-6alquila, arila ou Het;

[000107] R8é hidrogênio ou C1-6alquila;

[000108] R9é oxo; ou

[000109] R8 e R9juntos formam o radical -CH=CH-N=;

[000110] R11é hidrogênio ou C1-6alquila;

[000111] arilaé um homociclo selecionado de fenila, naftila, acenaftila ou tetra-hidronaftila, cada um sendo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte sendo independentemente selecionado de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono ou diC1-6alquilamino, C1-6alquila, C2-6alquenila opcionalmente substituída com fenila, haloC1-6alquila, C1-6alquilóxi, haloC$_{1-6}$ alquilóxi, carboxila, C$_{1-6}$alquiloxicarbonila, aminocarbonila, morfolinila ou mono ou diC$_{1-6}$alquilaminocarbonila;

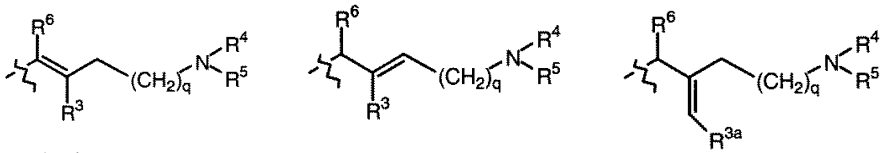
[000112] arila^{1}é um homociclo selecionado de fenila, naftila, acenaftila ou tetra-hidronaftila, cada um sendo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte sendo independentemente selecionado de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono ou diC1-6alquilamino, C1-6alquila, haloC1-6 alquila, C1-6alquilóxi, C1-6alquiltio, haloC1-6alquilóxi, carboxila, C1-6 alquiloxicarbonila, aminocarbonila, morfolinila, Het ou mono ou diC1-

6alquilaminocarbonila;

[000113] Heté um heterociclo monocíclico selecionado de N-fenoxipipe-ridinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila ou piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado de quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico sendo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado de halo, hidróxi, C1-6alquila ou C1-6alquilóxi.

[000114] Uma terceira modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) em que

[000115] Qrepresenta um radical da fórmula



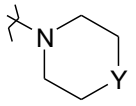
(a-1) ou (a-2) ou (a-3)

[000116] pé um número inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;

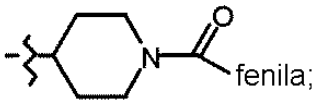
[000117] qé um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;

[000118] R1é hidrogênio, ciano, formila, carboxila, halo, C1-6alquila, C2-6 alquenila, C2-6alquinila, poli-haloC1-6alquila, hidróxi, C1-6alquilóxi, C1-6alquiltio, C1-6alquilóxiC1-6alquila, C1-6alquiltioC1-6alquila, hidróxiC1-6alquila, -C=N-OR11, amino, mono ou di(C1-6alquil)amino, aminoC1-6alquila, mono ou di(C1-6 alquil)aminoC1-6alquila, C1-6alquilcarbonilaminoC1-6alquila, aminocarbonila, mono ou di(C1-6alquil)aminocarbonila, arilC1-6alquila, arilcarbonila, R5aR4aNC1-6alquila, di(aril)C1-6alquila, arila, R5aR4aN-, R5aR4aN-C(=O)-, ou Het;

[000119] R2é hidrogênio, C1-6alquilóxi, arila, arilóxi, hidróxi,

mercapto, C1-6al-quilóxiC1-6alquilóxi, C1-6alquiltio, mono ou di(C1-6alquil)amino, pirrolidino ou um radical da fórmula  em que Y é CH2, O, S, NH ou N-C1-6alquila;

[000120] R3é C1-6alquila, C3-6cicloalquila, arilC1-6alquila, aril-O-C1-6alquila, arilC1-6alquil-O-C1-6alquila, arila, Het, Het-C1-6alquila, Het-O-C1-6alquila ou HetC1-6alquil-O-C_{1-6}alquila, ou



[000121] R^{3a}é hidrogênio, ciano, C1-6alquila, C3-6cicloalquila, arilC1-6alquila, aril-O-C1-6alquila, arilC1-6alquil-O-C1-6alquila, arila, Het, Het-C1-6alquila, Het-O-C1-6alquila ou HetC1-6alquil-O-C1-6alquila;

[000122] R4 e R5cada independentemente, são hidrogênio, C1-6alquila, C1-6al-quilóxiC1-6alquila, arilC1-6alquila, HetC1-6alquila, mono ou di(C1-6alquil)aminoC1-6alquila, Het, arila, ou -C(=NH)-NH2, ou

[000123] R4 e R5juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um radical selecionado do grupo que consiste em pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-di-hidroisoindol-1-ila, tiazolidin-3-ila, 1,2,3,6-tetra-hidropiridila, hexa-hidro-1H-azepinila, hexa-hidro-1H-1,4-diazepinila, hexa-hidro-1,4-oxazepinila, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-2-ila, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptila, pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila e triazinila, cada radical opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado de C1-6alquila, poli-haloC1-6alquila, C1-6alquilcarbonila, halo, arilC1-6 alquila, hidróxi, C1-6alquilóxi, C1-6alquilóxiC1-6alquila, amino, mono ou di(C1-6

alquil)amino, C1-6alquiltio, C1-6alquilóxiC1-6alquila, C1-6alquiltioC1-6alquila, arila, piridila, pirimidinila, piperidinila ou pirrolidinila opcionalmente substituída com arilC1-6alquila;

[000124] R4a e R5ajuntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um radical selecionado do grupo que consiste em pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-di-hidroisoindol-1-ila, tiazolidin-3-ila, 1,2,3,6-tetra-hidropiridila, hexa-hidro-1H-azepinila, hexa-hidro-1H-1,4-diazepinila, hexa-hidro-1,4-oxazepinila, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-2-ila, pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila e triazinila, cada radical opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado de C1-6alquila, poli-haloC1-6alquila, halo, arilC1-6alquila, hidróxi, C1-6alquilóxi, C1-6alquilóxiC1-6 alquila, amino, mono ou di(C1-6alquil)amino, C1-6alquiltio, C1-6alquilóxiC1-6 alquila, C1-6alquiltioC1-6alquila, arila, piridila ou pirimidinila;

[000125] R6é arila1 ou Het;

[000126] R7é hidrogênio, halo, C1-6alquila, arila ou Het;

[000127] R8é hidrogênio ou C1-6alquila;

[000128] R9é oxo; ou

[000129] R8 e R9juntos formam o radical -CH=CH-N=;

[000130] R11é hidrogênio ou C1-6alquila;

[000131] arilaé um homociclo selecionado de fenila, naftila, acenaftila ou tetra-hidronaftila, cada um sendo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte sendo independentemente selecionado de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono ou di(C1-6alquil)amino, C1-6alquila, poli-halo-C1-6alquila, C1-6alquilóxi, haloC1-6alquilóxi, carboxila, C1-6alquiloxicarbonila, aminocarbonila, morfolinila ou mono ou di(C1-6alquil)aminocarbonila;

[000132] arila1é um homociclo selecionado de fenila, naftila, acenaftila ou tetra-hidronaftila, cada um sendo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte sendo independentemente selecionado de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono ou di(C1-6alquil)amino, C1-6alquila, poli-haloC1-6alquila, C1-6alquilóxi, C1-6alquiltio, haloC1-6alquilóxi, carboxila, C1-6 alquiloxicarbonila, aminocarbonila, morfolinila, Het ou mono ou di(C1-6 alquil)aminocarbonila;

[000133] Heté um heterociclo monocíclico selecionado de N-fenoxipiperi-dinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila ou piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado de quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico sendo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado de halo, hidróxi, C1-6alquila ou C1-6alquilóxi.

[000134] Uma quarta modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como modalidade interessante em que R^1 é hidrogênio, ciano, halo, alquila, haloalquila, hidróxi, alquilóxi, alquiltio, alquiloxialquila, alquiltioalquila, arilalquila, di(aril)alquila, arila, ou Het; em particular R^1 é hidrogênio, halo, arila, Het, alquila ou alquilóxi; mais em particular R^1 é halo. Mais preferivelmente, R^1 é bromo. Ou R^1 representa formila, carboxila, C_{2-6}alquenila, C_{2-6}alquinila, -C=N-OR^{11}, amino, mono ou di(alquil)amino, aminoalquila, mono ou di(alquil)aminoalquila, alquilcarbonilaminoalquila, aminocarbonila, mono ou di(alquil)aminocarbonila, arilcarbonila, $R^{5a}R^{4a}$Nalquila, $R^{5a}R^{4a}$N-, $R^{5a}R^{4a}$N-C(=O)-; mais em particular C_{2-6}alquenila, C_{2-6}alquinila, -C=N-

OR^{11}, amino, mono ou di(alquil)amino, aminoalquila, mono ou di(alquil)amino-alquila, alquilcarbonilaminoalquila, aminocarbonila, mono ou di(alquil)aminocarbonila, $R^{5a}R^{4a}N$alquila, $R^{5a}R^{4a}N$-, $R^{5a}R^{4a}N$-C(=O)-; até mesmo mais em particular C_{2-6}alquenila, C_{2-6}alquinila, -C=N-OR^{11}, $R^{5a}R^{4a}N$alquila, $R^{5a}R^{4a}N$-, $R^{5a}R^{4a}N$-C(=O)-; até mesmo também em particular C_{2-6}alquenila ou -C=N-OR11.

[000135] Uma quinta modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como modalidade interessante em que p é igual a 1.

[000136] Uma sexta modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como modalidade interessante em que R2 é hidrogênio, alquilóxi ou alquiltio, em particular hidrogênio, C1-6alquilóxi ou C1-6alquiltio. Mais em particular, R2 é C1-6alquilóxi, preferivelmente metilóxi.

[000137] Uma sétima modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como modalidade interessante em que R3 é alquila, arilalquila, arila, ou Het; em particular C1-6alquila, arilC1-6alquila, arila, ou Het; mais em particular C1-6alquila, fenila substituída opcionalmente, naftila opcionalmente substituída, arilC1-6alquila em que arila representa fenila substituída opcionalmente ou naftila opcionalmente substituída, ou Het; até mesmo mais em particular C1-6alquila, fenila, naftila, arilC1-6alquila em que arila representa fenila ou naftila, ou tienila. Preferivelmente R3 é C1-6alquila, em particular metila; fenila; naftila; fenilC1-6alquila ou naftilC1-6alquila; mais preferivelmente, R3 é C1-6alquila, em particular metila, fenila, naftila ou fenilC1-6alquila.

[000138] Uma oitava modalidade interessante refere-se a um

composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como modalidade interessante em que R3a é hidrogênio, ciano, C1-6alquila, arilC1-6alquila, arila, Het ou Het-C1-6alquila; em particular ciano, C1-6alquila ou arilC1-6alquila; mais em particular fenilC1-6alquila.

[000139] Uma nona modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como modalidade interessante em que q é igual a 1, 2 ou 3. Mais preferivelmente, q é igual a 1.

[000140] Uma décima modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como modalidade interessante em que R4 e R5 cada independentemente representam hidrogênio ou C1-6alquila, em particular C1-6alquila, mais em particular metila ou etila. Preferivelmente R4 e R5 são metila.

[000141] Uma décima primeira modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como modalidade interessante em que R^4 e R^5 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um radical selecionado do grupo que consiste em piperidino, piperazino, morfolino, imidazolila, triazolila, cada um dos ditos anéis opcionalmente substituído com C_{1-6}alquila; mais em particular piperidino, piperazino ou morfolino, cada um dos ditos anéis opcionalmente substituído com C_{1-4}alquila; até mesmo mais em particular piperidino, piperazino opcionalmente substituído com C_{1-4}alquila, ou morfolino; ou R^4 e R^5 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um radical selecionado do grupo que consiste em 1,1-dióxido-tiomorfolinila, azetidinila, 2,3-di-hidroisoindol-1-ila, tiazolidin-3-ila, 1,2,3,6-tetra-hidropiridila, hexa-hidro-1*H*-azepinila, hexa-hidro-1*H*-1,4-diazepinila, hexa-hidro-1,4-oxazepinila, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-2-ila, 2,5-

diazabiciclo[2.2.1]heptila, cada um dos ditos anéis opcionalmente substituído com C1-6alquila ou arilC1-6alquila; mais em particular hexa-hidro-1H-1,4-diazepinila ou 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptila, cada um dos ditos anéis opcionalmente substituído com C1-6alquila ou arilC1-6alquila.

[000142] Uma décima segunda modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como modalidade interessante em que R6 é fenila opcionalmente substituída com halo, ciano ou C1-6alquilóxi; em particular fenila opcionalmente substituída com halo.

[000143] Uma décima terceira modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como modalidade interessante em que R7 é hidrogênio.

[000144] Uma décima quarta modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como modalidade interessante em que o composto é um composto da fórmula (Ia).

[000145] Uma décima quinta modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como modalidade interessante em que o composto é um composto da fórmula (Ib) e em que R8 é hidrogênio e R9 é oxo.

[000146] Uma décima sexta modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como modalidade interessante em que o composto é um composto da fórmula (Ib), em particular em que R8 é alquila, C1-6alquila mais preferível, por exemplo metila.

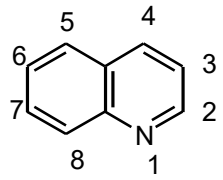
[000147] Uma décima sétima modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como modalidade interessante em

que Q é um radical da fórmula (a-1) ou (a-2).

[000148] Uma décima oitava modalidade interessante é um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como modalidade interessante em que arila é naftila ou fenila, mais preferivelmente fenila, cada opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados de halo, por exemplo cloro; ciano; alquila por exemplo metila; ou alquilóxi, por exemplo metilóxi.

[000149] Uma décima nona modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como modalidade interessante em que R1 é colocado na posição 6 do anel de quinolina.

[000150] Na estrutura deste pedido de patente, o anel de quinolina dos compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) é numerado como segue:



[000151] Uma vigésima modalidade interessante é o uso de um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como modalidade interessante para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana com uma bactéria gram-positiva e/ou gram-negativa, preferivelmente uma infecção bacteriana com uma bactéria gram-positiva.

[000152] Uma vingésima-primeira modalidade interessante é o uso de um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como modalidade interessante para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana em que o composto da fórmula (Ia) ou (Ib) tem uma IC90 < 15 (l/ml contra pelo menos uma bactéria, em particular uma bactéria gram-positiva; preferivelmente uma IC90 < 10 (l/ml; mais preferivelmente uma IC90 < 5

(l/ml; o valor de IC90 sendo determinado como descrito doravante.

[000153] Uma vegésima-segundo modalidade interessante refere-se a um composto da fórmula (Ia) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como modalidade interessante em que um ou mais, preferivelmente todas, das definições a seguir aplicam-se:

[000154] R1 é hidrogênio, halo, arila, Het, alquila ou alquilóxi; em particular hidrogênio, halo, arila, Het, C1-6alquila ou C1-6alquilóxi; mais em particular halo, preferivelmente bromo;

[000155] R2 é hidrogênio, alquilóxi ou alquiltio, em particular hidrogênio, C1-6alquilóxi ou C1-6alquiltio; mais em particular C1-6alquilóxi, preferivelmente metilóxi;

[000156] R3 é alquila, arilalquila, arila, ou Het; em particular C1-6alquila, arilC1-6alquila, arila, ou Het; mais em particular C1-6alquila, em particular metila, fenila, naftila ou fenilC1-6alquila;

[000157] R4 e R5 são C1-6alquila; em particular metila; ou R4 e R5 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um radical selecionado do grupo que consiste em piperidino, piperazino, morfolino, imidazolila, triazolila, hexa-hidro-1H-1,4-diazepinila ou 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptila, cada um dos ditos anéis opcionalmente substituído com C1-6alquila ou arilC1-6alquila; mais em particular piperidino, piperazino opcionalmente substituído com C1-4alquila, morfolino, hexa-hidro-1H-1,4-diazepinila opcionalmente substituída com C1-6alquila, ou 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptila, opcionalmente substituído com arilC1-6alquila; em particular R4 e R5 são C1-6alquila, preferivelmente metila;

[000158] R6 é fenila opcionalmente substituída com halo, ciano ou C1-6alquilóxi; em particular fenila opcionalmente substituída com halo;

[000159] R7 é hidrogênio;

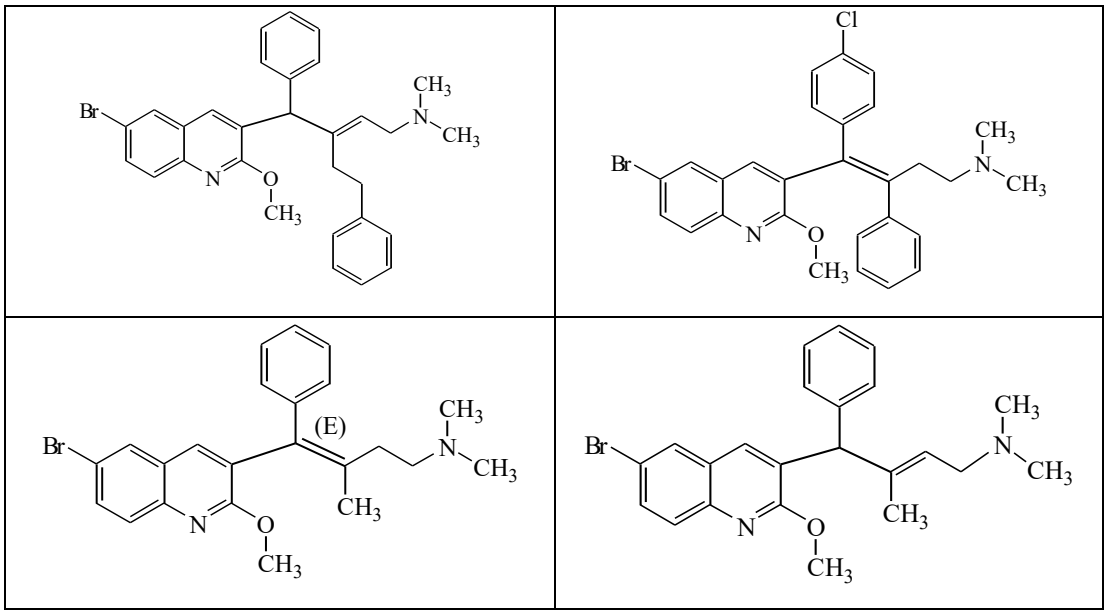
[000160] q é 1, 2 ou 3;

[000161] p é 1;

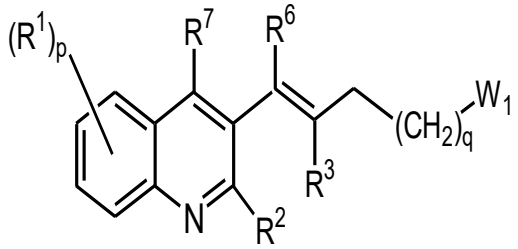
[000162] Q é um radical da fórmula (a-1), (a-2) ou (a-3); em particular (a-1) ou (a-2).

[000163] Preferivelmente, nos compostos da fórmula (Ia) e (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado anteriormente como modalidade interessante, o termo "alquila" representa C1-6alquila, mais preferivelmente C_{1-4}alquila, e o termo haloalquila representa poli-haloC_{1-6}alquila.

A maioria dos compostos preferidos da fórmula (Ia) ou (Ib) são compostos selecionados de um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos ou uma forma de *N*-óxido dos mesmos ou um solvato dos mesmos.



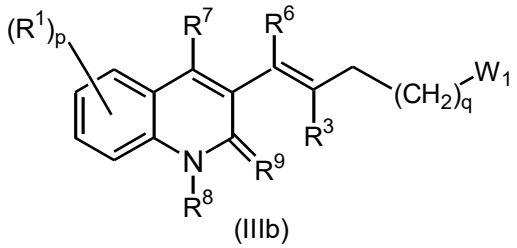
[000164] A invenção também refere-se a um composto da fórmula



(IIIa)

[000165] um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma forma de *N*-óxido do mesmo ou um solvato do mesmo.

[000166] A invenção também refere-se a um composto da fórmula



(IIIb)

[000167] um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma forma de *N*-óxido do mesmo ou um solvato do mesmo.

FARMACOLOGIA

[000168] Os compostos de acordo com a invenção foram surpreendentemente mostrados serem adequados para o tratamento de uma infecção bacteriana incluindo uma infecção micobacteriana, particularmente aquelas doenças causadas por micobactérias patogênicas tais como *Mycobacterium tuberculosis* (incluindo a forma resistente a fármaco e latente dos mesmos), *M. bovis*, *M. avium*, *M. leprae* e *M. marinum*. A presente invenção desse modo também refere-se aos compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) como doravante definidos, os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos ou as formas de *N*-óxido dos mesmos ou os solvatos dos mesmos, para o uso como um medicina, em particular para uso como um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana incluindo uma infecção micobacteriana.

[000169] Também, a presente invenção refere-se ao uso de um composto da fórmula (Ia) ou (Ib), os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo ou as formas de *N*-óxido do mesmo ou os solvatos do mesmo, como também quaisquer das composições farmacêuticas do mesmo como descritos doravante para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana incluindo uma infecção micobacteriana.

[000170] Consequentemente, em outro aspecto, a invenção fornece um método de tratar um paciente que sofre, ou em risco de, uma

infecção bacteriana, incluindo uma infecção micobacteriana, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição composta ou farmacêutica de acordo com a invenção.

[000171] Além de sua atividade contra micobactérias, os compostos de acordo com a invenção são também ativos contra outras bactérias. Em geral, patógenos bacterianos podem ser classificados como patógenos gram-positivos ou gram-negativos. Compostos antibióticos com atividade contra patógenos gram-positivos e gram-negativos são em geral considerados como tendo um espectro vasto de atividade. Os compostos da presente invenção são considerados como ativos contra patógenos bacterianos gram-positivos e/ou gram-negativos, em particular contra patógenos bacterianos gram-positivos. Em particular, os compostos presentes 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 um ou mais bactérias gram-negativas.

[000172] Os compostos presentes têm atividade bactericida ou bacteriostática.

[000173] Exemplos de bactérias aeróbias e anaeróbias gram-positivas e gram-negativas incluem Staphylococci, por exemplo, S. aureus; Enterococci, por exemplo E. faecalis; Streptococci, por exemplo S. pneumoniae, S. mutans, S. pyogens; Bacilli, 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.

[000174] Patógenos gram-positivos, por exemplo Estafilococos, Enterococos e Estreptococos são particularmente importantes por causa do desenvolvimento de cepas resistentes que são tanto difíceis

de tratar e difíceis de erradicar, por exemplo, de um ambiente de hospital uma vez estabelecidas. Exemplos de tais cepas são Staphylococcus aureus resistentes a meticilina (MRSA), estafilococos negativos de coagulase resistentes à meticilina (MRCNS), Streptococcus pneumoniae resistente à penicilina e Enterococcus faecium multirresistente.

[000175] Os compostos da presente invenção também mostram atividade contra cepas bacterianas resistentes.

[000176] Os compostos da presente invenção são especialmente ativos contra Streptococcus pneumoniae e Staphylococcus aureus, incluindo Staphylococcus aureus resistente tal como por exemplo Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA).

[000177] Portanto, a presente invenção também refere-se ao uso de um composto da fórmula (Ia) ou (Ib), os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo ou as formas de N-óxido do mesmo ou os solvatos do mesmo, como também quaisquer das composições farmacêuticas do mesmo como descritas doravante para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana incluindo uma infecção causada por Estafilococos e/ou Estreptococos.

[000178] Consequentemente, em outro aspecto, a invenção fornece um método de tratar um paciente que sofre, ou em risco de, uma infecção bacteriana, incluindo uma infecção causada por Estafilococos e/ou Estreptococos, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição composta ou farmacêutica de acordo com a invenção.

[000179] Sem querer estar preso a qualquer teoria, é ensinado que a atividade dos compostos presentes fica na inibição do F1F0 ATP sintase, em particular a inibição do complexo de F0 da F1F0 ATP sintase, mais em particular a inibição da subunidade c do complexo de F0 da F1F0 ATP sintase, conduzindo à morte das bactérias por

depleção dos níveis de ATP celulares das bactérias. Portanto, em particular, os compostos da presente invenção são ativos naquelas bactérias cuja viabilidade depende do funcionamento apropriado da F1F0 ATP sintase.

[000180] Infecções bacterianas que podem ser tratadas pelos compostos presentes incluem, por exemplo, infecções do sistema nervoso central, infecções da orelha externa, infecções da orelha mediana, tais como meios de otite aguda, infecções dos seios cranianos, infecções oculares, infecções da cavidade oral, tais como infecções dos dentes, gengivas e mucosa, infecções do trato respiratório superior, infecções do trato respiratório inferior, infecções genitourinários, infecções gastrointestinais, infecções ginecológicas, septicemia, infecções de osso e juntas, infecções de pele e da estrutura da pele, endocardite bacteriana, queimaduras, profilaxia antibacteriana de cirurgia, e profilaxia antibacteriana em pacientes imunossuprimidos, tais como pacientes que recebem quimioterapia de câncer, ou pacientes de transplante de órgão.

[000181] Sempre que usado anteriormente ou doravante, que os compostos podem tratar uma infecção bacteriana é significado que os compostos podem tratar uma infecção com uma ou mais cepas bacterianas.

[000182] A invenção também refere-se a uma composição compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a invenção. Os compostos de acordo com a invenção podem ser formulados em várias formas farmacêuticas para propósitos de administração. Como composições apropriadas podem ser citadas todas as composições usualmente empregadas para sistemicamente administrar fármacos. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz do composto

particular, opcionalmente além disso forma de sal, como o ingrediente ativo é combinado em admistão íntima com um veículo farmaceuticamente aceitável, cujo veículo pode ter uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas são desejáveis na forma de dosagem unitária adequada, em particular, para administração oralmente ou através de injeção parenteral. Por exemplo, preparando as composições na forma de dosagem oral, quaisquer dos meios farmacêuticos usuais podem ser empregados tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, alcoóis e similares no caso de preparações líquidas orais tais como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou veículos sólidos tais como amidos, açúcares, caulim, diluentes, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e similares no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Por causa de sua facilidade na administração, comprimidos e cápsulas representam as formas de unidade de dosagem oral mais vantajosas em cujo caso veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Para composições parenterais, o veículo compreenderá usualmente água estéril, pelo menos em grande parte, entretanto outros ingredientes, por exemplo, para auxiliar a solubilidade, podem ser incluídos. Soluções injetáveis, por exemplo, podem ser preparadas em que o veículo compreende solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e de glicose. Suspensões injetáveis podem também ser preparadas em cujo caso veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e similares podem ser empregados. Também inclusas estão preparações de formas sólidas que são intencionadas ser convertidas, logo antes do uso, para preparações de formas líquidas.

[000183] Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica preferivelmente compreende de 0,05 a 99% em peso,

mais preferivelmente de 0,1 a 70% em peso, até mesmo mais preferivelmente de 0,1 a 50% em peso do(s) ingrediente(s) ativo(s), e, de 1 a 99,95% em peso, mais preferivelmente de 30 a 99,9% em peso, até mesmo mais preferivelmente de 50 a 99,9% em peso de um veículo farmaceuticamente aceitável, todas as porcentagens sendo com base no peso total da composição.

[000184] A composição farmacêutica pode adicionalmente conter vários outros ingredientes conhecidos na técnica, por exemplo, um lubrificante, agente estabilizante, agente tamponante, agente emulsificante, agente regulador de viscosidade, tensoativo, conservante, aroma ou corante.

[000185] É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas acima mencionadas na forma de dosagem de unidade para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Forma de dosagem de unidade como aqui usada refere-se às unidades fisicamente distintas adequadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico requerido. Exemplos de tais formas de dosagem de unidade são comprimidos (incluindo comprimidos registrados ou revestidos), cápsulas, pílulas, pacotes de pó, bolachas, supositórios, soluções injetáveis ou suspensões e similares, e segregados múltiplos dos mesmos. A dosagem diária do composto de acordo com a invenção variará, claro, com o composto empregado, o modo de administração, o tratamento desejado e a doença micobacteriana indicada. Porém, em geral, resultados satisfatórios serão obtidos quando o composto de acordo com a invenção for administrado a uma dosagem diária que não excede a 1 grama, por exemplo na faixa de 10 a 50 mg/kg peso do corpo.

[000186] Dado o fato que os compostos da fórmula (Ia) ou Fórmula

(Ib) são ativos contra infecções bacterianas, os compostos presentes podem ser combinados com outros agentes antibacterianos para eficazmente combater infecções bacterianas.

[000187] Portanto, a presente invenção também refere-se a uma combinação de (a) um composto de acordo com a invenção, e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos.

[000188] A presente invenção também refere-se a uma combinação de (a) um composto de acordo com a invenção, e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos, para uso como um medicamento.

[000189] A presente invenção também refere-se ao uso de uma combinação ou composição farmacêutica como definida diretamente acima para o tratamento de uma infecção bacteriana.

[000190] Uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de (a) um composto de acordo com a invenção, e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos, é também compreendida pela presente invenção.

[000191] A razão de peso de (a) o composto de acordo com a invenção e (b) o(s) outro(s) agente(s) antibacteriano(s) quando dado(s) como uma combinação pode ser determinada pela pessoa versada na técnica. A dita razão e a dosagem exata e frequência de administração dependem do composto particular de acordo com a invenção e do(s) outro(s) agente(s) antibacteriano(s) usado(s), da condição particular sendo tratada, da severidade da condição sendo tratada, da idade, peso, gênero, dieta, tempo de administração e condição física geral do paciente particular, do modo de administração como também outra medicação que o indivíduo possa estar tomando, como são bem conhecidos àqueles versados na técnica. 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 invenção imediata. Uma razão de peso particular para o composto presente da fórmula (Ia) ou (Ib) e outro agente antibacteriano pode variar de 1/10 a 10/1, mais em particular de 1/5 a 5/1, até mesmo mais em particular de 1/3 a 3/1.

[000192] Os compostos de acordo com a invenção e um ou mais outros agentes antibacterianos podem ser combinados em uma preparação apenas ou eles podem ser formulados em preparações separadas de forma que eles possam ser administrados simultânea, separada ou sequencialmente. Desse modo, a presente invenção também refere-se a um produto contendo (a) um composto de acordo com a invenção, e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou uso no tratamento de uma infecção bacteriana.

[000193] Os outros agentes antibacterianos que podem ser combinados com os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) são por exemplo agentes antibacterianos conhecidos na técnica. Os outros agentes antibacterianos compreendem antibióticos do grupo β-lactama tais como penicilinas naturais, penicilinas semissintéticas, cefalosporinas naturais, cefalosporinas semissintéticas, cefamicinas, 1-oxacefemas, ácidos clavulânicos, penemas, carbapenemas, nocardicinas, monobactamas; tetraciclinas, anidrotetraciclinas, antraciclinas; aminoglicosídeos; nucleosídeos tais como N-nucleosídeos, C-nucleo-sídeos, nucleosídeos carbocíclicos, blasticidina S; macrolídeos tais como macrolídeos com anel de 12 membros, macrolídeos com anel de 14 membros, macrolídeos com anel de 16 membros; ansamicinas; peptídeos tais como bleomicinas, gramicidinas, polimixinas, bacitracinas, antibióticos de peptídeo de anel grande contendo ligações de lactona, actinomicinas, amfomicina, 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)glicinae; D-fenilglicinae; enedi-inas.

[000194] Antibióticos específicos que podem ser combinados com os presentes compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) são, por exemplo, benzilpenicilina (potássio, procaína, benzatina), fenoximetilpenicilina (potássio), feneticilina de potássio, propicilina, carbenicilina (dissódio, fenila de sódio, indanila de sódio), sulbenicilina, ticarcilina de dissódio, meticilina de sódio, oxacilina de sódio, cloxacilina de sódio, dicloxacilina, flucloxacilina, ampicilina, mezlocilina, piperacilina de sódio, amoxicilina, ciclacilina, hectacilina, sulbactama de sódio, talampicilina de cloridrato, bacampicilina de cloridrato, pivmeciinaam, cefalexina, cefaclor, cefaloglicina, cefadroxila, cefradina, cefroxadina, cefapirina de sódio, cefalotina de sódio, cefacetrila de sódio, cefsulodin de sódio, cefaloridina, cefatrizina, cefoperazona de sódio, cefamandol, vefotiam de cloridrato, cefazolina de sódio, ceftizoxima de sódio, cefotaxima de sódio, cefmenoxima de cloridrato, cefuroxima, ceftriaxona de sódio, ceftazidime, cefoxitin, cefmetazol, cefotetan, latamoxef, ácido clavulânico, imipenem, aztreonam, tetraciclina, clortetraciclina de cloridrato, demetilclortetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, rolitetraciclina, minociclina, daunorrubicina de cloridrato, doxorrubicina, aclarrubicina, sulfato de canamicina, becanamicina, tobramicina, sulfato de gentamicina, dibecacina, amicacina, micronomicina, ribostamicina, sulfato de neomicina, sulfato de paromomicina, sulfato de estreptomicina, di-hidrostreptomicina, destomicina A, higromicina B, apramicina, sisomicina, sulfato de netilmicina, cloridrato de espectinomicina, sulfato de astromicina, validamicina, casugamicina, polioxina, blasticidina S, eritromicina,

estolato de eritromicina, fosfato de oleandomicina, tracetiloleandomicina, quitasamicina, josamicina, espiramicina, tilosina, ivermectina, midecamicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, gramicidina S, polimixina B, bacitracina, sulfato de colistina, colistinmetanossulfonato de sódio, enramicina, micamicina, virginiamicina, sulfato de capreomicina, viomicina, enviomicina, vancomicina, actinomicina D, neocarzinostatina, bestatina, pepstatina, monensin, lasalocid, salinomicina, amfotericina B, nistatina, natamicina, tricomicina, mitramicina, lincomicina, clindamicina, clindamicina cloridrato de palmitato, flavofosfolipol, ciclosserina, pecilocina, griseofulvina, cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, mitomicina C, pirrolnitrina, fosfomicina, ácido fusídico, bicozamicina, tiamulina, siccanina.

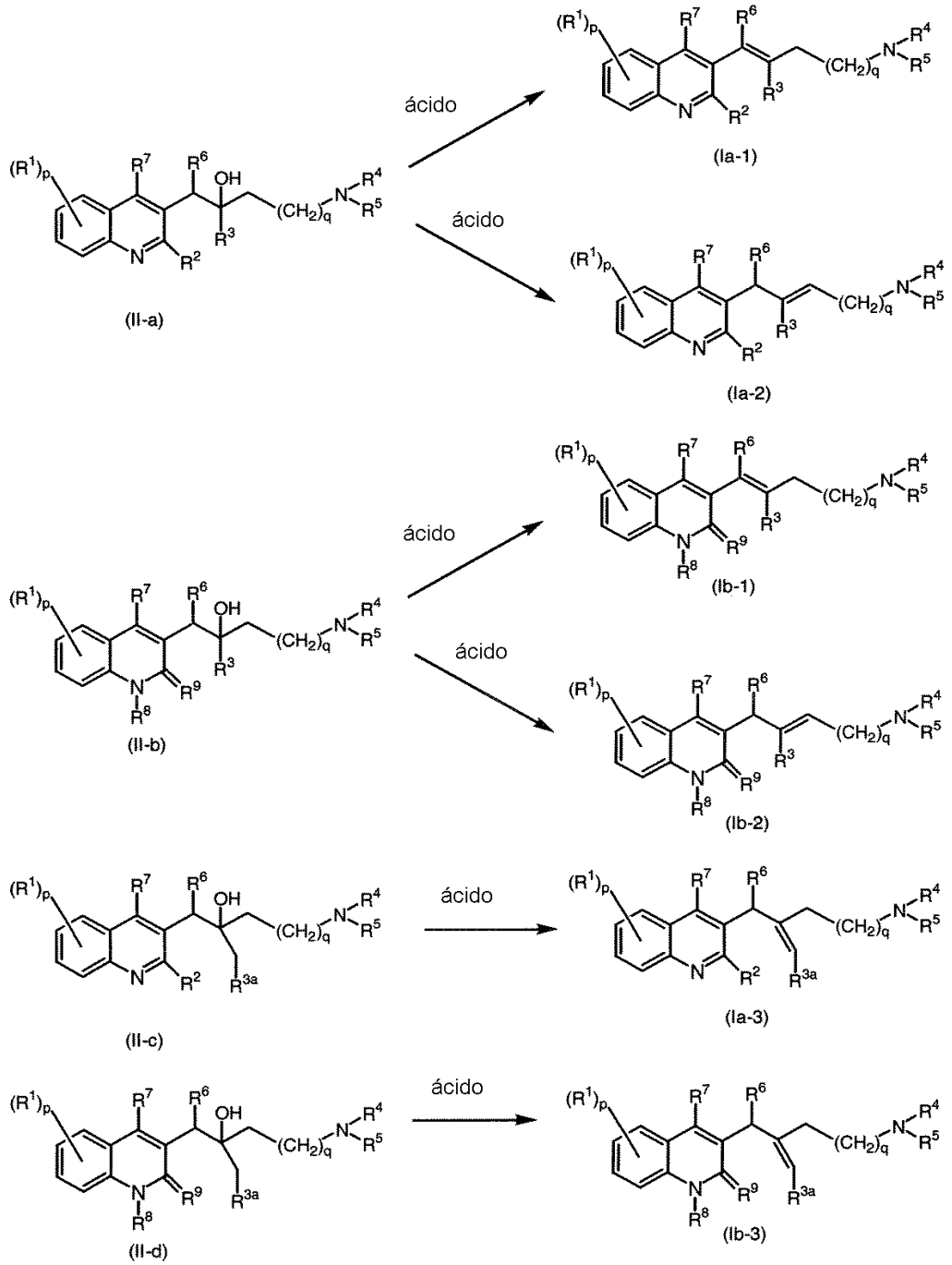
[000195] Outros agentes micobacterianas que podem ser combinados com os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) são por exemplo rifampicina (= rifampina); isoniazid; pirazinamida; amicacina; etionamida; ethambutol; estreptomicina; ácido para-aminossalicílico; ciclosserina; capreomicina; canamicina; tioacetazona; PA-824; quinolonas/fluoroquinolonas tais como por exemplo moxifloxacina, gatifloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, sparfloxacina; macrolídeos tais como por exemplo claritromicina, clofazimina, amoxicilina com ácido clavulânico; rifamicinas; rifabutin; rifapentina; os compostos revelados em WO2004/011436.

Preparação Geral

[000196] Os compostos de acordo com a invenção podem em geral ser preparados por uma sucessão de etapas, cada uma sendo conhecida à pessoa versada na técnica.

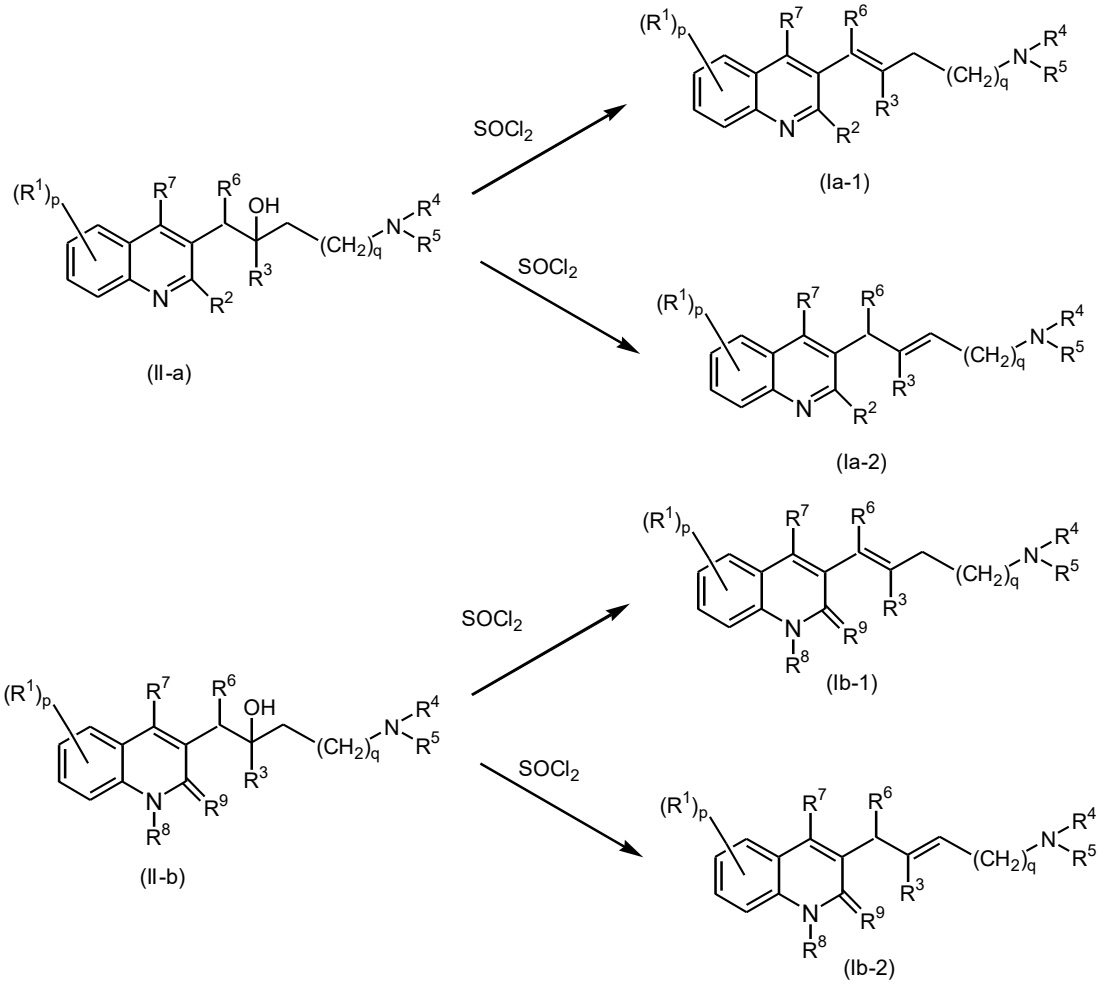
[000197] Compostos da fórmula (Ia) ou (Ib), em que Q representa um radical da fórmula (a-1), (a-2) ou (a-3), estes compostos sendo representados pela fórmula (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1), (Ib-2), (Ia-3) ou (Ib-3),

pode ser preparado reagindo um intermediário da fórmula (II-a), (II-b), (II-c) ou (II-d), com um ácido adequado, tal como por exemplo ácido polifosfórico.



[000198] Compostos da fórmula (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1) ou (Ib-2) também podem ser preparados reagindo um intermediário da fórmula (II-a), (II-b) com $SOCl_2$ na presença de um solvente adequado, tal como por

exemplo piridina, trietil amina, di-isopropil amina, di-isopropil etil amina.

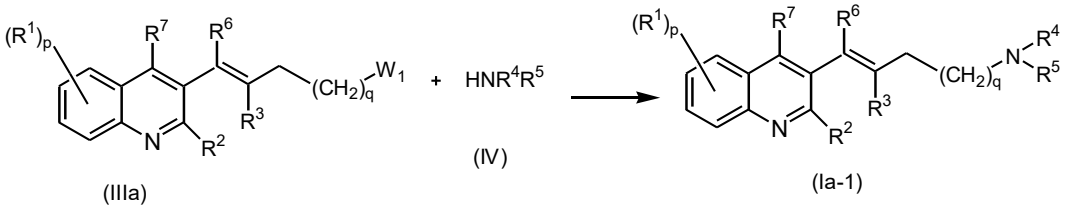


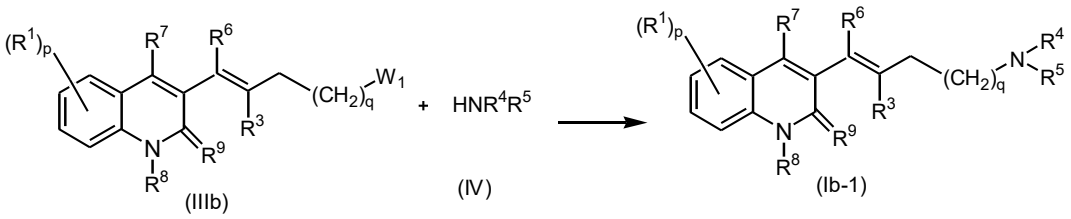
[000199] A reação na presença de um ácido adequado tal como por exemplo ácido polifosfórico, é preferida para a preparação dos compostos da fórmula (Ia-1) e (Ib-1), especialmente (Ia-1). A reação na presença de $SOCl_2$ é preferida para a preparação dos compostos da fórmula (Ia-2) e (Ib-2), especialmente (Ia-2).

[000200] Em vez de SOCl2, sulfurtrifluoreto de dietilamino também pode ser usado ou outros reagentes que são bem conhecidos à pessoa versada na técnica.

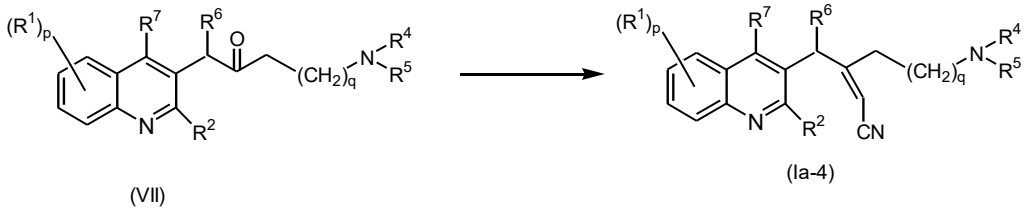
[000201] É considerado dentro do conhecimento do homem versado na técnica para explorar as temperaturas apropriadas, diluições, e tempos de reação para otimizar as reações acima para obter um composto desejado.

[000202] Compostos da fórmula (Ia-1) ou (Ib-1) podem também ser preparados reagindo um intermediário da fórmula (IIIa) ou (IIIb) em que W1 representa um grupo de partida adequado, tal como por exemplo halo, por exemplo cloro, com um intermediário da fórmula (IV) na presença de uma base adequada, tal como por exemplo Na_2CO_3, e um solvente adequado, tal como por exemplo um álcool, por exemplo metanol.





[000203] Compostos da fórmula (Ia) em que Q representa um radical da fórmula (a-3) e em que R^{3a} representa ciano, os ditos compostos sendo representados pela fórmula (Ia-4), podem ser preparados reagindo um intermediário da fórmula (VII) com cianometilacetato de dietila na presença de hidreto de sódio e um solvente adequado, tal como por exemplo tetra-hidrofurano.



[000204] Os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) podem também ser preparados convertendo os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) em um ao outro de acordo com as reações de transformação de grupo conhecidas na técnica.

[000205] Os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) podem ser convertidos nas formas de *N*-óxido correspondentes seguindo os procedimentos conhecidos na técnica para converter um nitrogênio trivalente em sua forma de *N*-óxido. A dita reação de *N*-oxidação pode em geral ser realizada reagindo o material de partida da fórmula (Ia) ou (Ib) com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxidos de metal alcalino ou metal alcalino terroso, por exemplo peróxido de sódio, peróxido de potássio; peróxidos orgânicos apropriados podem compreender peróxi ácidos tais como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxoico ou ácido benzenocarboperoxoico halo substituído, por exemplo ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por exemplo ácido peroxoacético, alquil-hidroperóxidos, por exemplo hidro-peróxido de terc-butila. Solventes adequados são, por exemplo, água, alcoóis inferiores, por exemplo etanol e similares, hidrocarbonetos, por exemplo tolueno, cetonas, por exemplo 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo diclorometano, e misturas de tal solventes.

[000206] Compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R1 representa halo, por exemplo bromo, podem ser convertidos em um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R1 representa Het, por reação com Het-B(OH)2 na presença de um catalisador adequado, tal como por exemplo Pd(OAc)2 ou Pd(PPh3)4, na presença de uma base adequada, tal como por exemplo K3PO4 ou Na2CO3, e um solvente adequado, tal como por exemplo tolueno ou 1,2-dimetoxietano (DME).

[000207] Similarmente, os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R1 é halo, por exemplo bromo, podem ser convertidos nos compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R1 é alquila, por exemplo metila, por tratamento com um agente de alquilação apropriado tal como CH3B(OH)2 ou (CH3)4Sn na presença de um catalisador adequado,

tal como por exemplo Pd(PPh3)4, em um solvente adequado tal como por exemplo tolueno ou 1,2-dimetoxietano (DME).

[000208] Compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R1 é halo, em particular bromo, pode ser convertido em um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R1 é hidrogênio, por reação com HCOONH4 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 de reação podem ser usadas para converter um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R4 ou R5 é benzila em um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R4 ou R5 é hidrogênio.

[000209] Compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R1 é que halo, em particular bromo, pode também ser convertido em um composto em que R1 é formila através de reação com N,N-dimetilformamida na presença de nBuLi e um solvente adequado, tal como por exemplo tetra-hidrofurano. Estes compostos podem depois também ser convertidos em um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R1 é -CH2-OH por reação com um agente redutor adequado, tal como por exemplo NaBH4 e na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo um álcool, por exemplo metanol, e tetra-hidrofurano.

[000210] Compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R1 representa C2-6alquenila, podem ser preparados reagindo um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R1 é halo, por exemplo bromo e similares, com tributil(C2-6alquenil)estanho, tal como por exemplo tributil(vinil)estanho, na presença de um catalisador adequado, tal como por exemplo Pd(PPh3)4, na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo N,N-dimetilformamida. Esta reação é preferivelmente executada em temperatura elevada.

[000211] Compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 representa $R^{5a}R^{4a}N$-, podem ser preparados de um composto da fórmula (Ia) ou

(Ib) em que R^1 é halo, por exemplo bromo e similares, por reação com $R^{5a}R^{4a}NH$ na presença de um catalisador adequado, tal como por exemplo tris(dibenzilideneacetona)paládio, um ligante adequado, tal como por exemplo 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenila, uma base adequada, tal como por exemplo *t*-butóxido de sódio, e um solvente adequado, tal como por exemplo tolueno.

[000212] Compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R1 representa -C=N-OR11, pode ser preparado de um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R1 é formila, por reação com cloridrato de hidroxilamina ou cloridrato de C1-6alcoxilamina na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo piridina.

[000213] Compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R1 representa -CH2-NH2, podem ser preparados de um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R1 é formila, através de redução na presença de H2, um catalisador adequado, tal como por exemplo paládio em carvão, e um solvente adequado, tal como por exemplo NH3/álcool, por exemplo NH3/metanol. Compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R1 representa -CH2-NH2 podem ser convertidos em um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R1 representa -CH2-N(C1-6alquil)2 por reação com um aldeído adequado ou reagente de cetona, tal como por exemplo paraformaldeído ou formaldeído, na presença de cianoboroidreto de sódio, ácido acético e um solvente adequado, tal como por exemplo acetonitrila.

[000214] Compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R1 representa R5aR4aN-CH2-, podem ser preparados reagindo um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R1 é formila, com um reagente adequado da fórmula R5aR4aN-h na presença de um agente redutor adequado, tal como por exemplo BH3CN, um solvente adequado, tal como por exemplo acetonitrila e tetra-hidrofurano, e um ácido adequado, tal como por exemplo ácido acético.

[000215] Compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R1 representa amino, podem ser preparados reagindo um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R1 é carboxila, com uma azida adequada, tal como por exemplo difenilfosforilazida (DPPA), e uma base adequada, tal como por exemplo trietilamina, em um solvente adequado, tal como por exemplo tolueno. O produto obtido sofre uma reação de Curtius, e adicionando trimetilsililetanol um intermediário de carbamato é formado. Em uma próxima etapa, este intermediário é reagido com brometo de tetrabutilamônio (TBAB) em um solvente adequado, tal como por exemplo tetra-hidrofurano para obter o derivado de amino.

[000216] Compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R1 representa aminocarbonila, mono ou di(alquil)aminocarbonila ou R5aR4aN-C(=O)-, podem ser preparados reagindo um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R1 é carboxila, com uma amina adequada, um reagente de acoplamento adequado tal como por exemplo hidroxibenzotriazol, um reagente ativador adequado tal como por exemplo 1,1'-carbonildi-imidazol ou N,N'-diciclo-hexilcarbodi-imida ou 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida, uma base adequada, tal como por exemplo trietilamina, e um solvente adequado, tal como por exemplo tetra-hidrofurano e cloreto de metileno.

[000217] Compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R1 representa arilcarbonila, podem ser preparados reagindo em uma primeira etapa (a) um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R1 é halo, por exemplo bromo e similares, com um arilaldeído adequado na presença de nBuLi e um solvente adequado, tal como por exemplo tetra-hidrofurano. Esta reação é preferivelmente executada em temperatura baixa tal como por exemplo -70°C. Em uma próxima etapa (b), o produto obtido na etapa (a) é oxidado com um oxidans adequados, tais como por exemplo óxido de manganês, na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo cloreto de metileno.

[000218] Compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R4 e R5 representam uma metade de anel substituída com alquilcarbonila, podem ser preparados do composto correspondente em que a metade de anel é insubstituída através de reação com um cloreto de acila apropriado, por exemplo cloreto de acetila, na presença de uma base adequada, tal como por exemplo trietilamina, e um solvente adequado, tal como por exemplo cloreto de metileno.

[000219] Compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^4 e R^5 representam uma metade de anel insubstituída, podem ser preparados do composto correspondente em que a metade de anel é substituída com arilalquila, por reação com formato de amônio na presença de um catalisador adequado, tal como por exemplo paládio em carvão, e um solvente adequado, tal como por exemplo um álcool, por exemplo metanol.

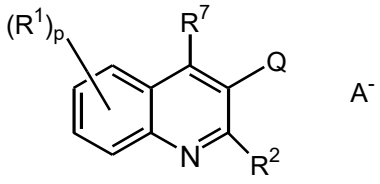
[000220] Compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R6 representa fenila substituída com halo, podem ser convertidos em um composto da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R6 representa fenila substituída com Het, por reação com Het-B(OH)2 na presença de um catalisador adequado, tal como por exemplo Pd(PPh3)4, 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.

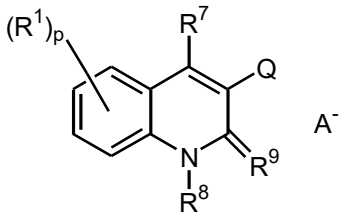
[000221] Um composto da fórmula (Ia) em que R2 representa metóxi, pode ser convertido no composto correspondente da fórmula (Ib) em que R8 é hidrogênio e R9 é oxo, através de hidrólise na presença de um ácido adequado, tal como por exemplo ácido clorídrico, e um solvente adequado, tal como por exemplo dioxano.

[000222] Compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) em que R4 e R5 são considerados juntos com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar 1,1-dióxido-tiomorfolinila, podem ser preparados do derivado de

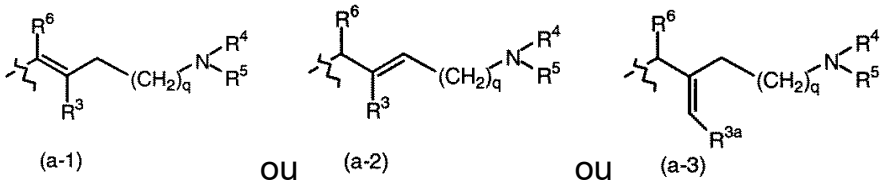
tiomorfolina correspondente através de reação com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxidos de metal alcalino ou metal alcalino terroso, por exemplo peróxido de sódio, peróxido de potássio; peróxidos orgânico apropriados podem compreender peróxi ácidos tais como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxoico ou ácido benzenocarboperoxoico halo substituído, por exemplo ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por exemplo ácido peroxoacético, alquil-hidroperóxidos, por exemplo hidro-peróxido de terc-butila. Solventes adequados são, por exemplo, água, alcoóis inferiores, por exemplo etanol e similares, hidrocarbonetos, por exemplo tolueno, cetonas, por exemplo 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo diclorometano, e misturas de tais solventes.

[000223] Compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) podem também ser convertidos em uma amina quaternária através de reação com um agente quaternizante adequado, tal como, por exemplo, um C1-6alquil-haleto opcionalmente substituído, arilC1-6alquil-haleto, C1-6alquilcarbonil-haleto, arilcarbonil-haleto, Het1C1-6alquil-haleto ou Het1carbonil-haleto, por exemplo metiliodeto ou benziliodeto, na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo acetona em que Het1 representa furanila ou tienila; ou um heterociclo bicíclico selecionado de benzofuranila ou benzotienila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode opcionalmente ser substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo halo, C1-6alquila e arila. As ditas aminas quaternárias são representadas pela fórmula abaixo em que R10 representa C1-6alquila, C1-6alquilcarbonila, arilC1-6alquila, arilcarbonila, Het1C1-6alquila ou Het1carbonila e em que A representa um contraíon farmaceuticamente aceitável, tal como por exemplo iodeto.





[000224] em que Q representa um radical da fórmula



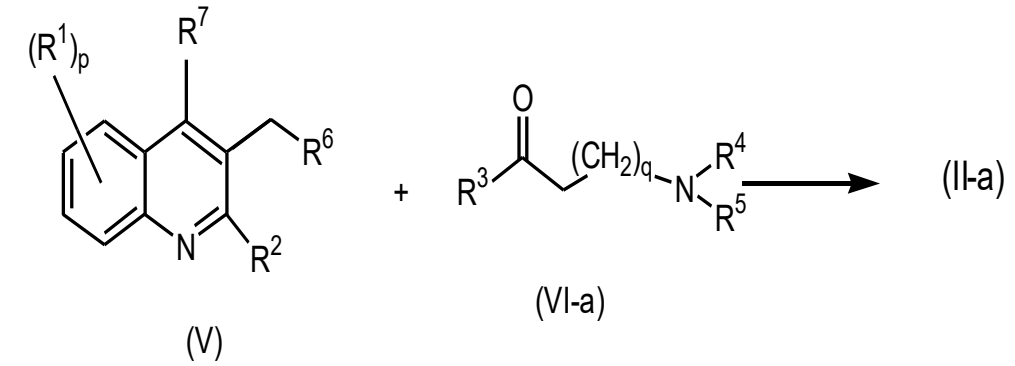
[000225] É evidente que o antecedente e nas reações a seguir, os produtos de reação podem ser isolados do meio de reação e, se necessário, também purificados de acordo com as metodologias em geral conhecidas na técnica, tais como extração, cristalização e cromatografia. É também evidente que os produtos de reação que existem em mais de uma forma enantiomérica, podem ser isolados de sua mistura através de técnicas conhecidas, em particular cromatografia preparativa, tal como HPLC preparativa, cromatografia quiral. Diastereoisômeros individuais ou enantiômeros individuais podem também ser obtidos por Cromatografia Fluida Supercrítica (SCF).

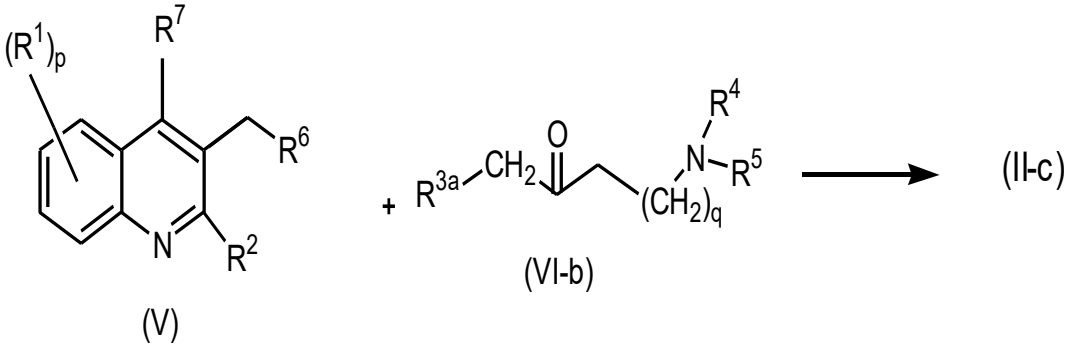
[000226] Os materiais de partida e os intermediários são compostos que estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os procedimentos de reação convencionais em geral conhecidos na técnica. Por exemplo, os intermediários da fórmula (IIa) a (IId) podem ser preparados de acordo com os métodos descritos em WO2004/011436, WO2005/070924, WO2005/070430 ou WO2005/075428, os conteúdos destas são incorporados aqui por

referência.

[000227] Em particular, os intermediários da fórmula (IIa) e (IIc) podem ser preparados reagindo um intermediário da fórmula (V) com um intermediário da fórmula (VI-a) ou (VI-b) de acordo com o esquema de reação a seguir (1):

ESQUEMA 1



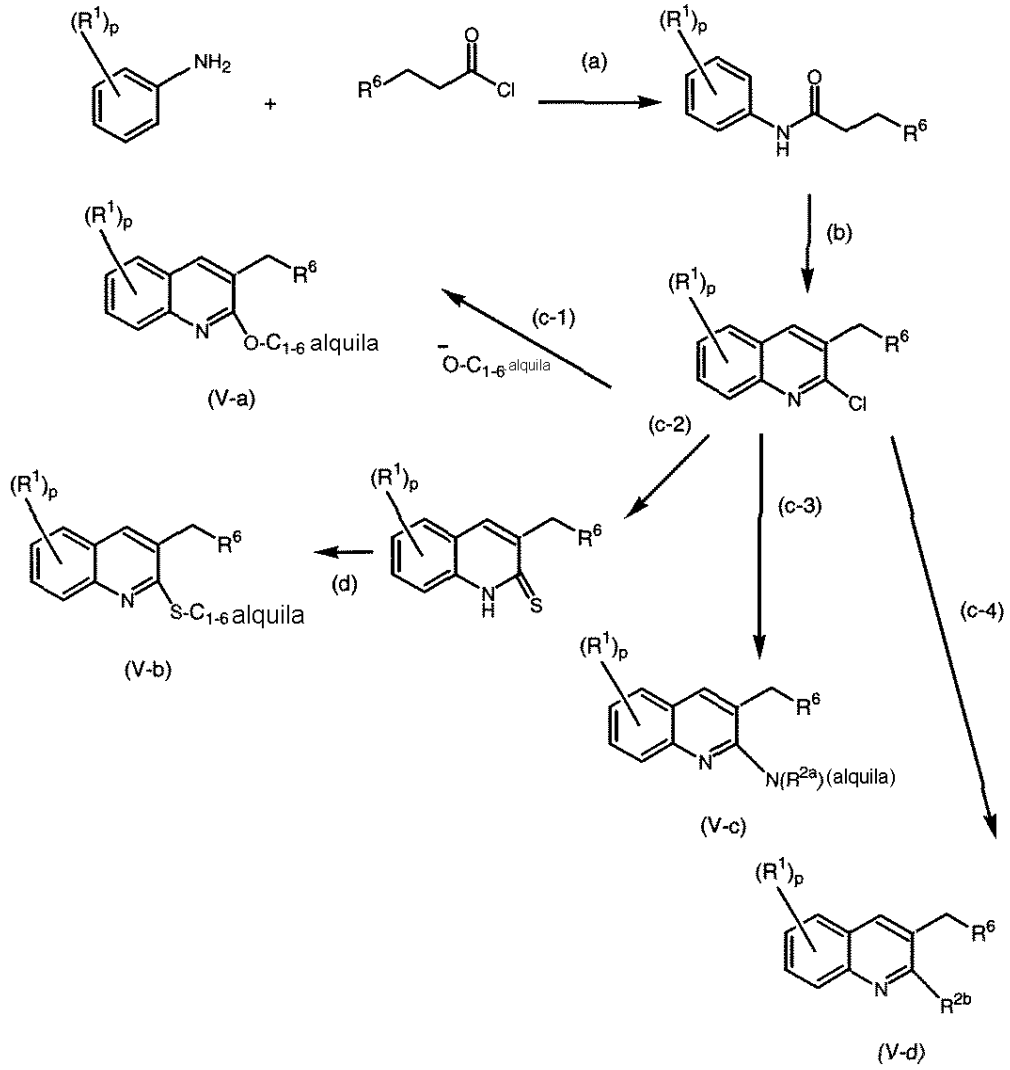


[000228] usando nBuLi em uma mistura de di-isopropil amina e tetra-hidrofurano, em que todas as variáveis são definidas como na fórmula (Ia). Agitação pode intensificar a taxa da reação. A reação pode ser convenientemente realizada em uma temperatura variando entre -20 e -70°C.

[000229] O mesmo procedimento de reação pode ser usado para sintetizar os compostos da fórmula (IIb) ou (IId) de partida dos intermediários da fórmula (V').

[000230] Os intermediários da fórmula (V) podem ser preparados de acordo com o esquema de reação a seguir (2):

ESQUEMA 2



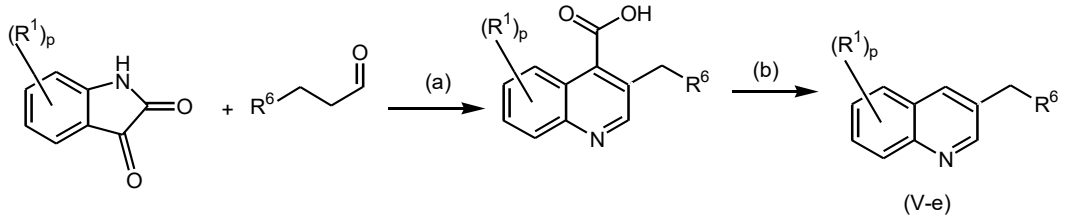
[000231] em que todas as variáveis são definidas como na fórmula (Ia). Esquema de reação (2) compreende a etapa (a) em que uma anilina apropriadamente substituída é reagida com um acilcloreto apropriado tal como por exemplo cloreto de 3-fenilpropionila, cloreto de 3-fluorobenzenopropionila ou cloreto de p-clorobenzenopropionila, na presença de uma base adequada, tal como trietilamina, e um solvente inerte à reação adequado, tal como cloreto de metileno ou dicloreto de etileno. A reação pode ser convenientemente realizada em uma temperatura variando entre temperatura ambiente e temperatura de refluxo. Em uma próxima etapa (b) o aduto obtido na etapa (a) é

reagido com cloreto de fosforila (POCl3) na presença de N,N-dimetilformamida (formilação de Vilsmeier-Haack seguida por ciclização). A reação pode ser convenientemente realizada em uma temperatura variando entre temperatura ambiente e temperatura de refluxo. Em uma próxima etapa (c-1), um grupo específico R2, em que R2 é por exemplo um radical de C1-6alquilóxi é apresentado reagindo o composto intermediário obtido na etapa (b) com -O-C1-6alquila na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo HO-C1-6alquila. O intermediário obtido na etapa (b) pode também ser convertido em um intermediário em que R2 é por exemplo um radical de C1-6alquiltio por reação com S=C(NH2)2 na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo um álcool, por exemplo etanol, ou uma mistura de álcool/água, opcionalmente na presença de uma base adequada, tal como por exemplo KOH, (vide etapa (c-2)) seguido por reação com C1-6alquil-mim na presença de uma base adequada, tal como por exemplo K2CO3 e um solvente adequado, tal como por exemplo 2-propanona (vide etapa (d)). O intermediário obtido na etapa (b) pode também ser convertido em um intermediário em que R2 é -N(R2a)(alquila) em que R2a é hidrogênio ou alquila, por reação com um sal adequado de NH(R2a)(alquila) na presença de uma base adequada, tal como por exemplo carbonato de potássio, e um solvente adequado, tal como por exemplo acetonitrila (etapa (c-3)). O intermediário obtido na etapa (b) possa também ser convertido em um intermediário em que R2 é C1-6alquilóxiC1-6alquilóxi opcionalmente substituído com C1-6alquilóxi, dito R2 sendo representado por R2b, por reação com C1-6alquilóxiC1-6ialquilOH opcionalmente substituído com C1-6alquilóxi, na presença de NaH e um solvente adequado, tal como por exemplo tetra-hidrofurano (etapa (c-4)).

[000232] Intermediários da fórmula (V) em que R^2 e R^7 representam

hidrogênio, os ditos intermediários sendo representados pela fórmula (V-e), podem ser preparados de acordo com o esquema de reação a seguir (3), em que em uma primeira etapa (a) uma indol-2,3-diona substituída é reagida com um 3-fenilpropionaldeído opcionalmente substituído na presença de uma base adequada tal como hidróxido de sódio (reação de Pfitzinger) após o qual o composto de ácido carboxílico é decarboxilado em uma próxima etapa (b) em temperatura alta na presença de um solvente inerte à reação adequado tal como difeniléter.

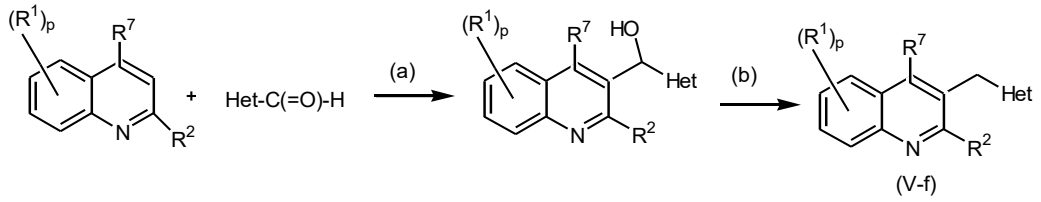
ESQUEMA 3



(V-e)

[000233] Intermediários da fórmula (V) em que R^6 representa Het, os ditos intermediários sendo representados pela fórmula (V-f), podem ser preparados de acordo com o esquema de reação a seguir 3a.

ESQUEMA 3A



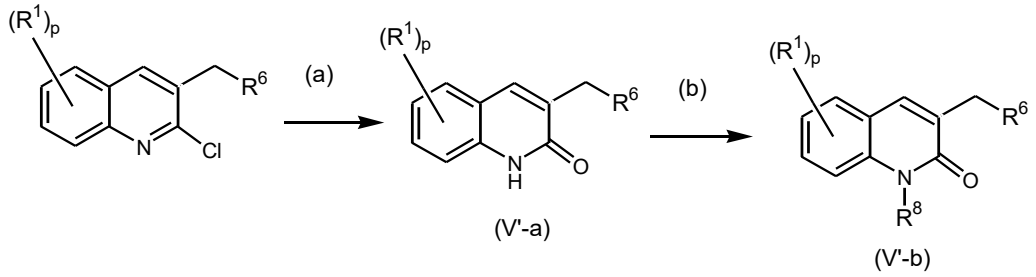
(V-f)

[000234] Esquema de reação (3a) compreende a etapa (a) em que uma metade de quinolina apropriada é reagida com Het-C(=O)-h usando *n*BuLi em uma mistura de uma base adequada, tal como por exemplo 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, e um solvente adequado, tal como por exemplo tetra-hidrofurano. Agitação pode intensificar a taxa da reação. A reação pode ser convenientemente realizada em uma temperatura variando entre -20 e -70°C. Em uma próxima etapa (b), o produto obtido na etapa (a) é convertido em um intermediário da

fórmula (V-f) 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.

[000235] Intermediários da fórmula (V'), em particular (V'-a) ou (V'-b), podem ser preparados de acordo com o esquema de reação a seguir (4).

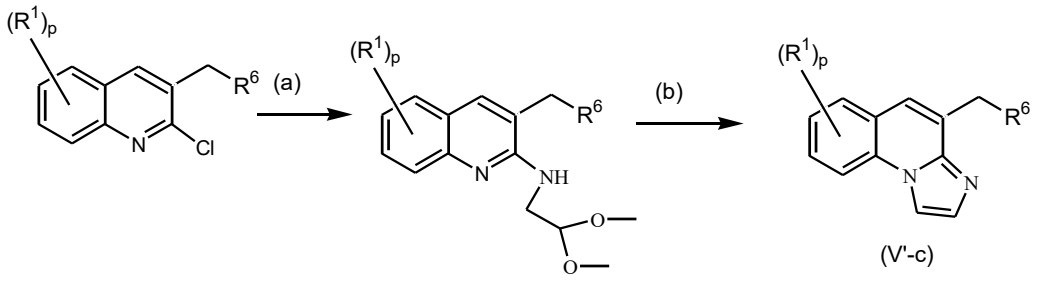
ESQUEMA 4



[000236] Esquema de reação (4) compreende a etapa (a) em que a metade de quinolina é convertida na metade de quinolinona através de reação com um ácido adequado, tal como por exemplo ácido clorídrico. Em uma próxima etapa (b), um substituinte de R^8 é introduzido reagindo o intermediário obtido na etapa (a) com um agente de alquilação adequado, tal como por exemplo alquiliodeto, por exemplo metiliodeto, na presença de uma base adequada, tal como por exemplo NaOH ou cloreto de benziltrietilamônio, um solvente adequado, tal como por exemplo tetra-hidrofurano.

[000237] Intermediários da fórmula (V') em que R8 e R9 são considerados juntos para formar o radical -CH=CH-N =, os ditos intermediários sendo representados pela fórmula (V'-c), podem ser preparados de acordo com o esquema de reação a seguir (5).

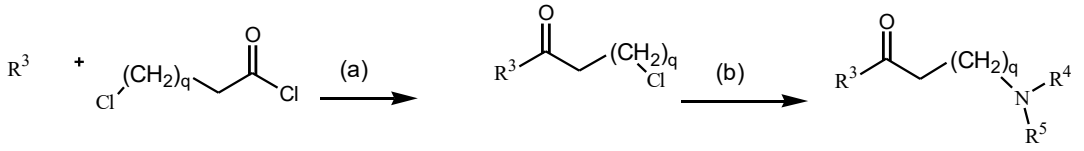
ESQUEMA 5



[000238] Esquema de reação (5) compreende a etapa (a) em que o intermediário é reagido com NH_2-CH_2-$CH(OCH_3)_2$. Em uma próxima etapa (b), a metade de imidazolila fundida é formada através de reação com ácido acético na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo xileno.

[000239] Os intermediários da fórmula (VI-a) são compostos que ou estão comercialmente disponíveis ou podem estar preparados de acordo com os procedimentos de reação convencionais em geral conhecidos na técnica. Por exemplo, intermediários da fórmula (VI-a) podem ser preparados de acordo com o esquema de reação a seguir (6):

ESQUEMA 6

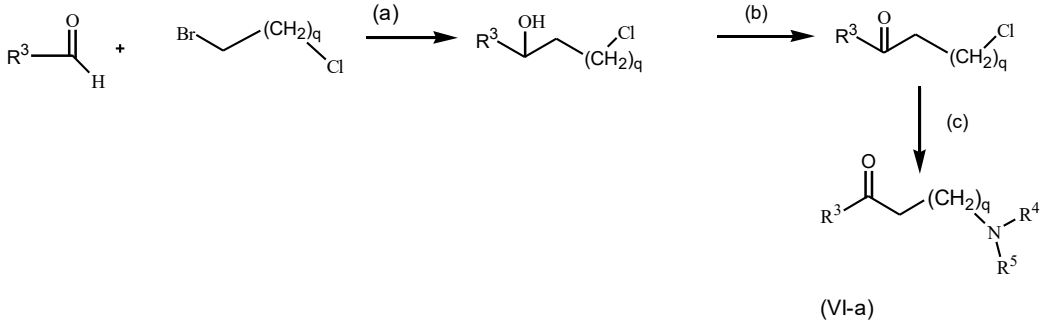


(VI-a)

[000240] Esquema de reação (6) compreende a etapa (a) em que R^3, em particular uma arila apropriadamente substituída, mais em particular uma fenila apropriadamente substituída, é reagido através de reação de Friedel-Craft com um acilcloreto apropriado tal como cloreto de 3-cloropropionila ou cloreto de 4-clorobutirila, na presença de um ácido Lewis adequado, tal como por exemplo AlCl3, FeCl3, SnCl4, TiCl4 ou ZnCl2 e um solvente inerte à reação adequado, tal como cloreto de metileno ou dicloreto de etileno. A reação pode ser convenientemente realizada em uma temperatura variando entre temperatura ambiente e temperatura de refluxo. Em uma próxima etapa (b), um grupo amino (-NR4R5) é introduzido reagindo o intermediário obtido na etapa (a) com uma amina primária ou secundária (HNR4R5).

[000241] Os intermediários da fórmula (VI-a) podem também ser preparados de acordo com o Esquema de reação a seguir (7):

ESQUEMA 7

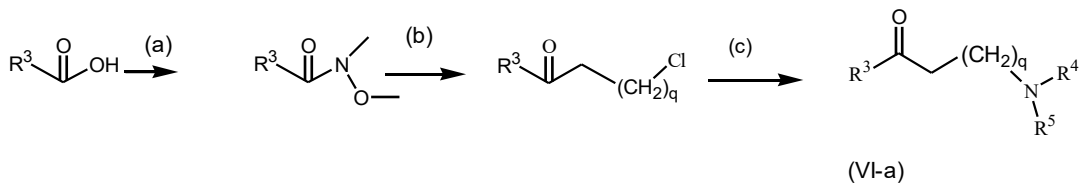


(VI-a)

[000242] Esquema de reação (7) compreende a etapa (a) em que R^3-C(=O)-H, por exemplo um arilcarboxaldeído apropriadamente substituído, mais em particular uma fenila apropriadamente substituída ou naftilcarboxaldeído, é reagido com um composto de 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 realizada em uma temperatura baixa, por exemplo, 5°C. Em uma próxima etapa (b), uma oxidação é executada na presença de Jones em um solvente adequado, tal como por exemplo acetona. Em uma próxima etapa (c), um grupo amino (-NR4R5) é introduzido reagindo o composto de intermediário obtido na etapa (b) com uma amina primária ou secundária HNR4R5 na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo acetonitrila, e uma base adequada, tal como por exemplo K2CO3.

[000243] Alternativamente, os intermediários da fórmula (VI-a) podem ser preparados de acordo com o esquema de reação a seguir (8):

ESQUEMA 8



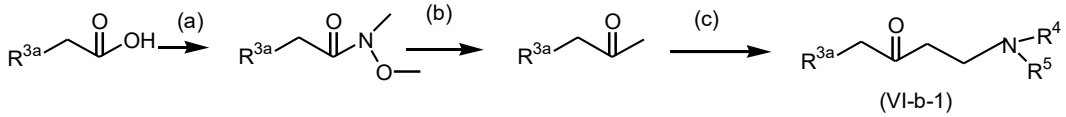
(VI-a)

[000244] Esquema de reação (8) compreende a etapa (a) em que

por exemplo um ácido adequado é reagido com NH(CH3)(OCH3) na presença de 1,1'-carbonildi-imidazol e um solvente adequado, tal como por exemplo CH2Cl2. Em uma próxima etapa (b), o produto obtido na etapa (a) é reagido com um reagente de Grignard adequado, por exemplo brometo de 4-cloro-butila de magnésio, na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo tetra-hidrofurano. Em uma próxima etapa (c), um grupo amino (-NR4R5) é introduzido reagindo o intermediário obtido na etapa (b) com uma amina primária ou secundária HNR4R5 na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo acetonitrila, e uma base adequada, tal como por exemplo K2CO3.

[000245] Os intermediários da fórmula (VI-b) são compostos que estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os procedimentos de reação convencionais em geral conhecidos na técnica. Por exemplo, intermediários da fórmula (VI-b) em que q representa 1, os ditos intermediários sendo representados pela fórmula (VI-b-1), podem ser preparados de acordo com o esquema de reação a seguir (9):

ESQUEMA 9

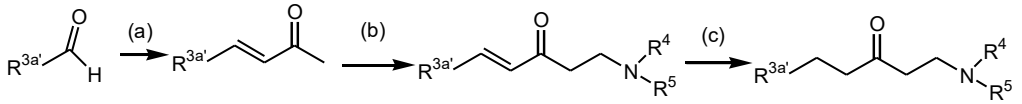


[000246] Esquema de reação (9) compreende a etapa (a) em que por exemplo um ácido adequado é reagido com $NH(CH_3)(OCH_3)$ na presença de 1,1'-carbonildi-imidazol e um solvente adequado, tal como por exemplo CH_2Cl_2. Em uma próxima etapa (b), o produto obtido na etapa (a) é reagido com reagente de Grignard CH_3MgCl na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo tetra-hidrofurano. Em uma próxima etapa (c), um grupo amino ($-NR^4R^5$) é introduzido reagindo o intermediário obtido na etapa (b) com uma amina primária ou secundária HNR^4R^5 na presença de $CH_2(=O)$, um ácido adequado,

tal como por exemplo ácido clorídrico e similares, e um solvente adequado, tal como por exemplo um álcool, por exemplo etanol.

[000247] Intermediários da fórmula (VI-b) em que R3a-CH2-, representa R3a'-CH2-CH2- (para ser possível aqueles intermediários da fórmula (VI-b) em que R3a representa alquila, arilalquila, aril-O-alquila ou aril-alquil-O-alquila e $R^{3a'}$ é igual a R^{3a} mas com 1 átomo de carbono menos na cadeia de alquila presa a CH_2) e em que q representa 1, os ditos intermediários sendo representados pela fórmula (VI-b-2), podem ser preparados de acordo com o esquema de reação a seguir (10):

ESQUEMA 10



(VI-b-2)

[000248] Esquema de reação 10 compreende a etapa (a) em que um aldeído adequado é reagido com acetona na presença de uma base adequada, tal como por exemplo hidróxido de sódio. Em uma próxima etapa (b), o produto obtido na etapa (a) é reagido com uma amina primária ou secundária HNR4R5 na presença de CH2(=O), um ácido adequado, tal como por exemplo ácido clorídrico e similares, e um solvente adequado, tal como por exemplo um álcool, por exemplo etanol. Em uma próxima etapa (c), o produto obtido na etapa (b) é hidrogenado (H2) 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.

[000249] Intermediários da fórmula (IV) em que R3 representa uma halo fenila substituída, podem ser convertidos em um intermediário da fórmula (IV) em que R3 representa fenila substituída com arila, por reação com ácido arilborônico 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 ligante adequado, tal como por exemplo 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenila, em um solvente apropriado, tal como por exemplo tolueno.

[000250] Intermediários da fórmula (IV) em que R3 representa uma halo fenila substituída, podem também ser convertidos em um intermediário da fórmula (IV) em que R3 representa fenila substituída com C2-6alquenila opcionalmente substituída com fenila, através de reação com um C2-6alqueno 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 ligante adequado, tal como por exemplo tri-o-tolilfosfina, em um solvente apropriado, tal como por exemplo DMF.

[000251] No caso dos esquemas de reação acima, a amina adequada HNR^4R^5 representa 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptila substituída, a dita amina pode ser preparada de acordo com o esquema de reação a seguir (11):

ESQUEMA 11

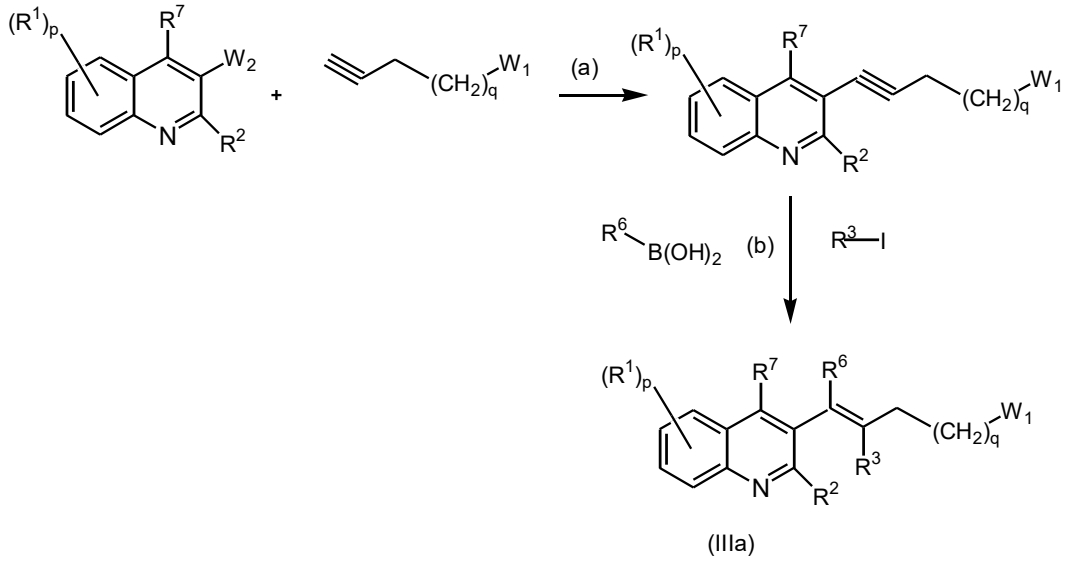


[000252] Esquema de reação (11) compreende a etapa de reagir uma 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptila apropriadamente protegida em que P representa *terc*-butiloxicarbonila por exemplo, com um reagente apropriado da fórmula W-R' em que W representa um grupo de partida adequado, tal como por exemplo halo, por exemplo bromo e similares, e em que R' representa o substituinte a ser introduzido, na presença de uma base adequada, tal como por exemplo K_2CO_3, $NaHCO_3$ ou trietilamina, um reagente de transferência de fase adequado, tal como por exemplo cloreto de tetra-*n*-butilamônio, um solvente adequado, tal como por exemplo acetonitrila, e KI opcionalmente para aumentar a velocidade da reação. Em uma próxima etapa (b), o grupo protetor é

removido através de reação com um ácido adequado, tal como por exemplo ácido trifluoroacético na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo cloreto de metileno.

[000253] Intermediários da fórmula (III-a) podem ser preparados de acordo com o Esquema de reação a seguir (12):

ESQUEMA 12

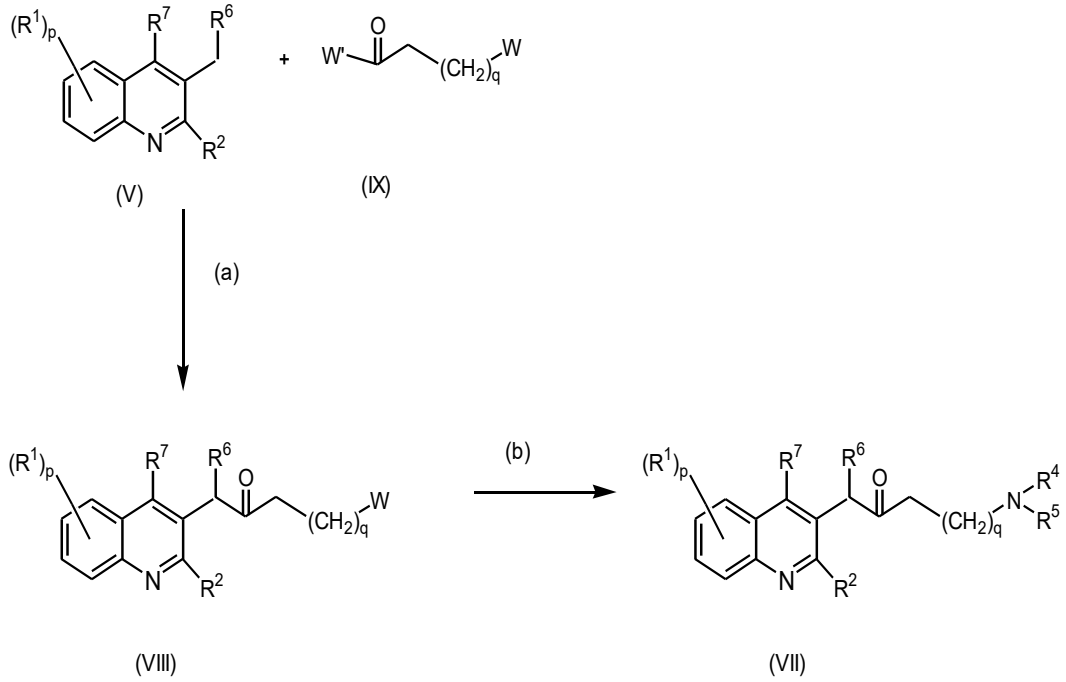


[000254] Esquema de reação (12) compreende a etapa (a) em que um derivado de quinolina adequado, em que W_2 representa um grupo de partida adequado, tal como por exemplo halo, por exemplo bromo, é reagido com um derivado de alquina adequado em que W1 representa um grupo de partida adequado, tal como por exemplo halo, por exemplo cloro, na presença de um catalisador adequado, tal como por exemplo PdCl2(PhCN)2, um ligante adequado, tal como por exemplo X-PHOS, uma base adequada, tal como por exemplo Cs2CO3, e um solvente adequado, tal como por exemplo N,N-dimetilformamida. Em uma próxima etapa (b), o produto obtido na etapa (a) é reagido com R^6—$B(OH)_2$ e R3-I na presença de um catalisador adequado, tal como por exemplo PdCl2(PhCN)2, uma base adequada, tal como por exemplo KHCO3, e um solvente adequado, tal como por exemplo 1-metil-2-pirrolidinona e água.

[000255] O mesmo procedimento de reação pode ser usado para sintetizar os compostos da fórmula (IIIb).

[000256] Intermediários da fórmula (VII) pode ser preparado de acordo com o esquema de reação 13.

ESQUEMA 13



[000257] No esquema de reação 13, na etapa (a) um intermediário da fórmula (V) é reagido com um intermediário da fórmula (IX) em que W' representa um grupo de partida adequado, tal como por exemplo 1*H*-benzotriazol, e W representa um grupo de partida adequado, tal como por exemplo halo, por exemplo cloro, na presença de nBuLi, uma base adequada, tal como por exemplo *N*-(1-metiletil)-2-propanamina, e um solvente adequado, tal como por exemplo tetra-hidrofurano. A reação pode ser convenientemente realizada em uma temperatura variando entre -20 e -70°C. Em uma próxima etapa (b), o intermediário resultante da fórmula (VIII) é reagido com uma amina primária ou secundária HNR^4R^5 na presença de uma base adequada, tal como por exemplo carbonato de potássio, e um solvente adequado, tal como por exemplo acetonitrila.

[000258] Os exemplos a seguir ilustram a presente invenção sem ser

limitada por estes.

Parte Experimental

[000259] De alguns compostos ou intermediários a configuração estereoquímica absoluta do(s) átomo(s) de carbono estereogênico(s) ou a configuração na ligação dupla não foi determinada experimentalmente. Naqueles casos a forma estereoquimicamente isomérica que foi primeiro isolada é designada como "A" e o segundo como "B", sem mais referência à configuração estereoquímica atual. Porém, as ditas formas isoméricas "A" e "B" podem ser desambiguamente caracterizados por uma pessoa versada na técnica, usando métodos conhecidos na técnica tais como, por exemplo, difração de Raio X ou RMN. Considera-se estar dentro do conhecimento da pessoa versada reconhecer o método mais apropriado para determinar a configuração estereoquímica atual.

[000260] No caso de "A" e "B" são misturas estereoisoméricas, em particular misturas de enantiômeros, elas podem ser também separadas por meio das quais as respectivas primeiras frações isoladas são designadas "A1" respectivamente "B1" e as segundas como "A2" respectivamente "B2", sem mais referência à configuração estereoquímica atual. Porém, as ditas formas isoméricas "A1", "A2" e "B1", "B2", em particular ditas formas enantioméricas "A1", "A2" e "B1", "B2", podem ser desambiguamente caracterizadas por uma pessoa versada na técnica, usando métodos conhecidos na técnica tais como, por exemplo, difração de Raio X.

[000261] Por exemplo, um intermediário da fórmula (II-a), (II-b), (II-c) ou (II-d) é indicado como um diastereoisômero particular (substancialmente livre do outro diastereoisômero(s)). No caso do dito intermediário da fórmula (II-a), (II-b), (II-c) ou (II-d) ter dois centros quirais isto significa que o intermediário é uma mistura, em particular uma mistura racêmica dos enantiômeros (R,S) e (S,R) ou uma mistura

racêmica dos enantiômeros (R,R) e (S,S). Doravante, as misturas de 2 enantiômeros são indicadas como diastereoisômero A ou B. Se a mistura for indicada como A ou B depende se é primeiro isolada no protocolo de síntese (isto é A) ou segundo (isto é, B). Quando o dito intermediário for indicado como um enantiômero particular (substancialmente livre dos outros enantiômeros), isto significa que o intermediário é o enantiômero (R,S), (S,R), (R,R) ou (S,S). Doravante, os ditos enantiômeros particulares são indicados como A1, A2, B1 ou B2. Se o enantiômero for indicado como A1, A2, B1 ou B2 depende se é isolado primeiro ou segundo (1 ou 2) no protocolo de síntese e se é separado do A diastereoisômero (A1, A2) ou B (B1, B2).

[000262] Em alguns casos, quando um intermediário, indicado como um diastereoisômero ou enantiômero particular, é convertido em outro intermediário, o último pode herdar a indicação para diastereoisômero (A ou B) ou enantiômero (A1, A2, B1, B2) do anterior. Sempre que isto se aplicar, isto este também conta para o composto final.

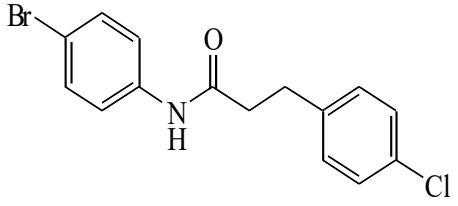
[000263] Doravante, "DMF" é definido como N,N-dimetilformamida, "THF" é definido como tetra-hidrofurano, "DIPE" é definido como di-isopropiléter, "DCM" é definido como diclorometano, "PPA" é definido como ácido polifosfórico.

PARTE EXPERIMENTAL

A. PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS

EXEMPLO A1

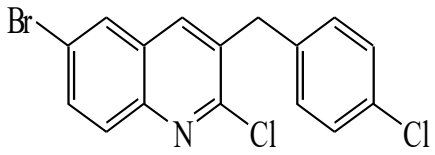
A. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 1



[000264] Cloreto de 4-clorobenzenopropanoíla (0,466 mol) foi adicionado lentamente a 5°C a uma solução de 4-bromobenzenamina (0,388 mol) em Et_3N (70 ml) e CH_2Cl_2 (700 ml). A mistura foi agitada

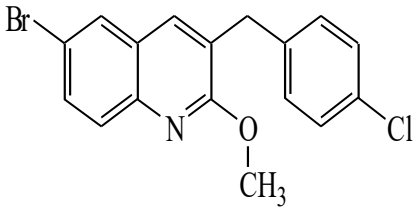
em temperatura ambiente durante uma hora. H_2O foi adicionado. O precipitado foi separado por filtração, lavado com H_2O e seco. O resíduo foi recristalizado de éter dietílico. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 110 g do intermediário 1 (83%) (p.f. 194°C).

B. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 2



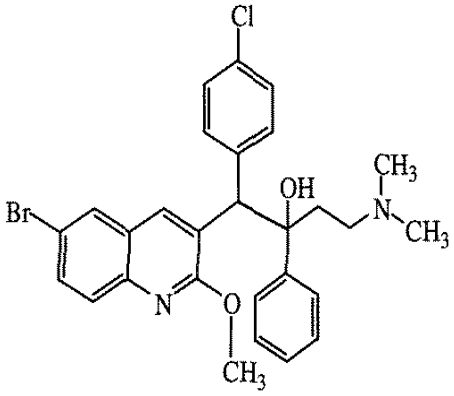
[000265] $POCl_3$ (192,6 ml) foi adicionado lentamente a 5°C a DMF (35,4 ml). Intermediário 1 (preparado de acordo com A1.A) (0,296 MOL) foi adicionado. A mistura foi agitada a 80°C durante 12 horas, vertida lentamente em gelo e extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O produto foi usado sem outra purificação. Rendimento: 150 g do Intermediário 2,

C. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 3

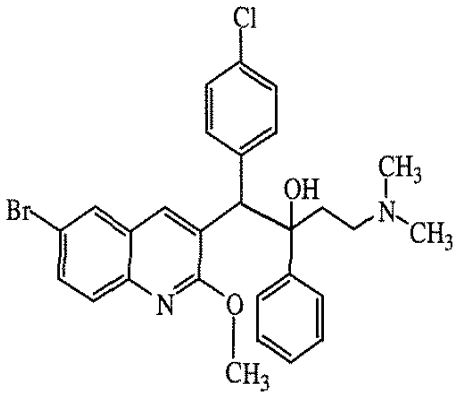


[000266] Uma mistura do Intermediário 2 (preparado de acordo com A1.b) (0,409 mol) em CH3ONa (300 ml) e CH3OH (300 ml) foi agitada e refluxada durante 15 horas. A mistura foi vertida em gelo e extraída com CH2Cl2. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (150 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: ciclo-hexano/CH_2Cl_2 90/10; 35-70 µm). As frações puras foram colhidas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado de éter dietílico. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 27 g do Intermediário 3 (18%) (p.f. 100°C).

D. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 4 E 39



dia A Intermediário 4

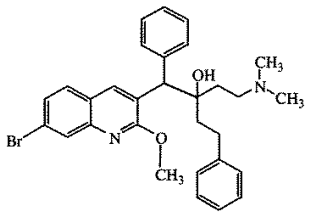
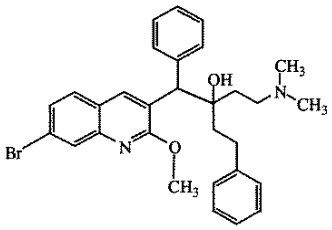


dia B Intermediário 39

[000267] *n*BuLi 1,6M (0,061 mol) foi adicionado lentamente a -20°C a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,061 mol) em THF (85 ml). A mistura foi agitada a -20°C durante 30 minutos e depois esfriada para -70°C. Uma solução do Intermediário 3 (preparado de acordo com A1.c) (0,055 mol) em THF (200 ml) foi adicionada lentamente. A mistura foi agitada a -70°C durante 30 minutos. Uma solução de 3-(dimetilamino)-1-fenil-1-propanona (0,066 mol) em THF (120 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a -70°C durante uma hora, depois hidrolizada a -30°C com água de gelo e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado.

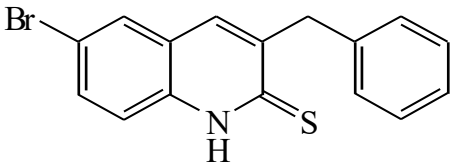
[000268] O resíduo (31 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99,5/0,5/0,05; 20-40 µm). Três frações puras foram colhidas e seus solventes foram evaporados. Rendimento: 6,5 g da fração 1, 2,4 g da fração 2 e 2,4 g da fração 3. Fração 1 e fração 2 (fração 3 é mistura) foram cristalizadas de éter dietílico. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 5,19 g do Intermediário 4 (diastereoisômero A) (17%) e 1,8 g do Intermediário 39 (diastereoisômero B) (6%).

[000269] Intermediários a seguir foram preparados de acordo com o procedimento anterior e foram purificados como indicado.

Intermediário 40 e 41	O resíduo (4,7 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 92/8/0,2; 15-40 µm). Duas frações foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,45 g da fração 1 e 0,4 g da fração 2. Fração 1 e fração 2 foram cristalizadas de DIPE. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 0,367 g do Intermediário 40 (diastereoisômero A) (p.f. 160°C) e 0,298 g do Intermediário 41 (diastereoisômero B) (p.f. 194°C).	 dia A Intermediário 40  dia B Intermediário 41

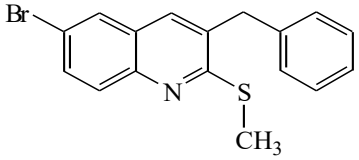
EXEMPLO A2

A. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 5



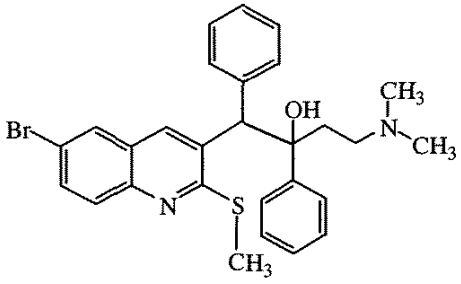
[000270] Uma mistura de 6-bromo-2-cloro-3-(fenilmetil)-quinolina (preparada de acordo com os ensinamentos em WO2005/070924 cujo conteúdo é incorporado aqui por *referência*) (0,045 mol) e tiouréia (0,05 mol) em etanol (150 ml) foi agitada e refluxada durante 8 horas e depois traga para temperatura ambiente. Uma solução de KOH (0,068 mol) em H_2O (15 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada e refluxada durante uma hora e vertida em gelo. O precipitado foi separado por filtração, lavado com H_2O e seco. Rendimento: 11 g do Intermediário 5 (74%).

B. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 6

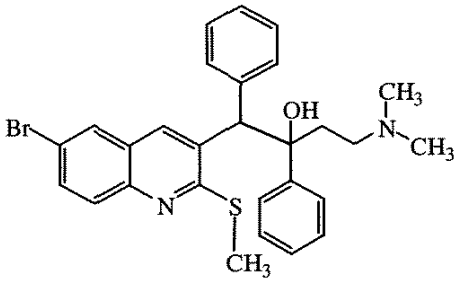


[000271] CH_3I (0,037 mol) foi adicionado lentamente em temperatura ambiente a uma mistura do Intermediário 5 (preparado de acordo com A2.a) (0,033 mol) e K_2CO_3 (0,037 mol) em 2-propanona (150 ml). A mistura foi *agitada* em temperatura ambiente durante 8 horas, vertida em H_2O e extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 11,2 g de uma primeira fração (97%). Parte desta fração (2 g) foi cristalizada de éter dietílico. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 1,45 g do Intermediário 6 (70%) (p.f. 88°C).

C. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 7 e 8



A Intermediário 7



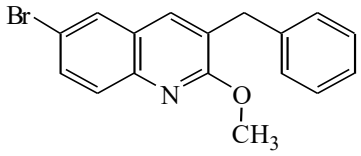
B Intermediário 8

[000272] *n*BuLi 1,6M em hexano (0,027 mol) foi adicionado lentamente a -20°C a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,027 mol) em THF (40 ml). A mistura foi esfriada novamente para -70°C. Uma solução do *intermediário* 6 (0,024 mol) em THF (100 ml) foi adicionada lentamente. A mistura foi agitada a *-70°C durante 30 minutos. Uma solução de 3-(*dimetilamino)-1-fenil-1-propanona (0,029 mol) em THF (60 ml) foi adicionada lentamente. A mistura foi agitada a -70°C durante duas horas, hidrolizada a -20°C com água de gelo e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (13,2 g) foi purificado através de cromatografia de

coluna em sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99,25/0,75/0,1; 20-45 µm). Duas frações puras foram colhidas e seus solventes foram evaporados. Fração 1 foi cristalizada de éter dietílico. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 1 g do Intermediário 7 (8%) (p.f. 208°C). Fração 2 foi cristalizada de éter dietílico e DIPE. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 1,75 g do Intermediário 8 (13%) (p.f. 196°C).

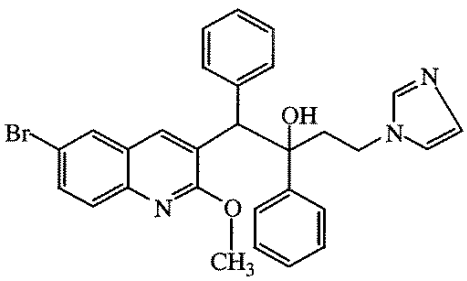
EXEMPLO A3

A. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 9

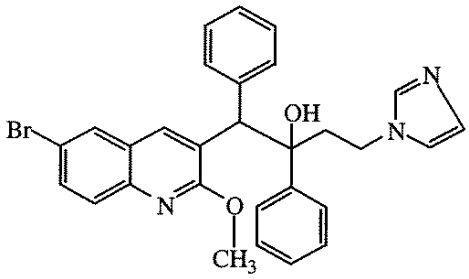


[000273] Uma mistura de 6-bromo-2-cloro-3-(fenilmetil)-quinolina (preparada de acordo com os ensinamentos em WO2005/070924 cujo conteúdo é incorporado aqui por referência) (0,233 mol) em CH_3ONa 30% em CH_3OH (222,32 ml) e CH_3OH (776 ml) foi agitada e refluxada durante a noite, depois vertida em gelo e extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2/ciclo-hexano 20/80 e depois 100/0; 20-45 µm). As frações puras foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 25 g do INTERMEDIÁRIO 9 (33%).

B1. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 10 E 11



dia A Intermediário 10



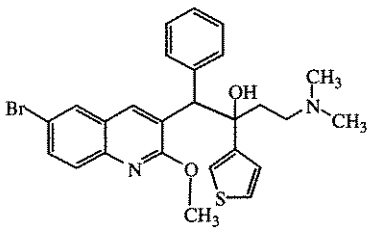
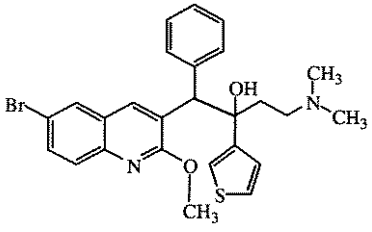
dia B Intermediário 11

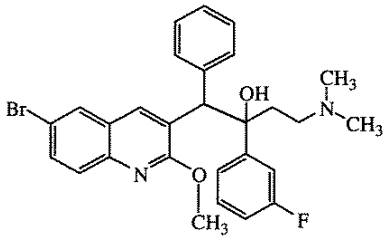
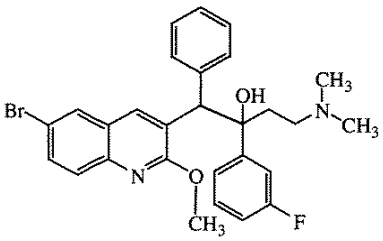
[000274] *n*BuLi 1,6 M em hexano (0,04 mol) foi adicionado

lentamente a -20°C a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,04 mol) em THF (60 ml). A mistura foi agitada a -20°C durante 15 minutos e depois esfriada para -60°C. Uma solução do Intermediário 9 (preparado de acordo com A3.a) (0,037 mol) em THF (120 ml) foi adicionada lentamente. A mistura foi agitada a -60°C durante 30 minutos. Uma solução de 3-(1*H*-imidazol-1-il)-1-fenil-1-propanona (0,044 mol) em THF (90 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a -60°C durante uma hora, depois hidrolizada a -30°C com água de gelo e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado.

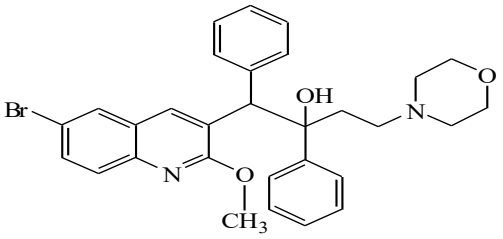
[000275] O resíduo (*31* g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 98/2/0,1; 20-45 µm). Duas frações puras foram colhidas e seus solventes foram evaporados. Rendimento: 1,2 g da fração 1 e 1,9 g da fração 2. Fração 1 foi cristalizada de éter dietílico. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 1,05 g do Intermediário 10 (6%) (p.f. 216°C). Fração 2 foi cristalizada de 2-propanona e éter dietílico. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 1,64 g do Intermediário 11 (8,5%) (p.f. 230°C).

Intermediários a seguir foram preparados de acordo com o procedimento anterior e foram purificados como indicado.

Intermediário 42 e 43	O resíduo (20 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99/1/0,1; 15-40 µm). Duas frações puras foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,7	 Dia A Intermediário 42 

	g da fração 1 e 3,8 g da fração 2. Fração 1 foi cristalizada de DIPE. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 1,1 g do intermediário 42 (6%). Fração 2 foi cristalizada de éter dietílico. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 2,2 g do intermediário 43 (12%).	Dia B Intermediário 43
Intermediário 44 e 45	O resíduo (20 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99,5/0,5/0,1; 15-40 µm). Três frações foram colhidas puras e seu solvente foi evaporado. Rendimento: 2,8 g da fração 1, 3,4 g da fração 2 e 2,7 g da fração 3. Fração 1 e fração 2 foram cristalizadas de DIPE. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 1,45 g do intermediário 44 (7%) e 1,55 g do intermediário 45 (8%).	 Dia A Intermediário 44  Dia B Intermediário 45

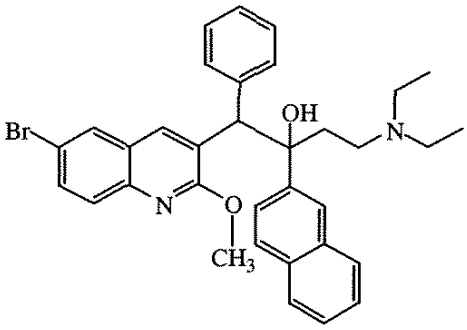
B2. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 12



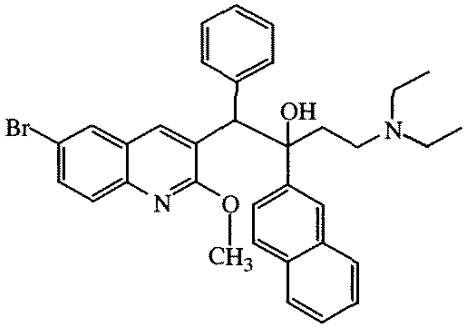
dia A+ dia B: 60/40

[000276] *n*BuLi 1,6 M (0,007 mol) em hexano foi adicionado a gotas a -20°C a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0069 mol) em THF (10 ml) sob fluxo de N_2. A mistura foi agitada a 80°C durante 20 minutos, depois esfriada para -70°C. Uma solução do Intermediário 9 (preparado de acordo com A3.a) (0,006 mol) em THF (10 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a -70°C durante duas horas. Uma solução de 3-(4-morfolinil)-1-fenil-1-propanona (0,0091 mol) em THF (10 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a -70°C durante duas horas, depois traga para -30°C, vertida em H_2O a 0°C e extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (4,1 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2 100; 15-40 µm). As frações puras foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,9 g do Intermediário 12 (27%).

B3. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 17 e 18



dia A Intermediário 17



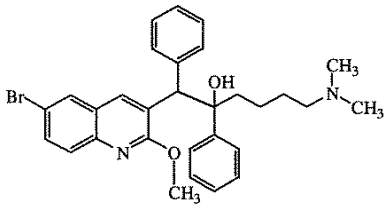
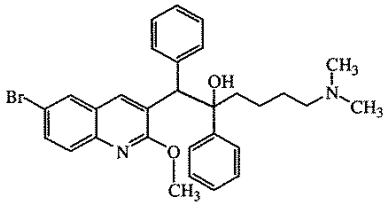
dia B Intermediário 18

[000277] *n*BuLi 1,6 M (0,008 mol) em hexano foi adicionado a gotas a -20°C a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,008 mol) em THF (16 ml) sob fluxo de N_2. A mistura foi agitada a -20°C durante

20 minutos, depois esfriada para -70°C. Uma solução do Intermediário 9 (preparado de acordo com A3.a) (0,0067 mol) em THF (25 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada durante uma hora e 30 minutos. Uma solução de 3-(dietilamino)-1-(2-naftalenil)-1-propanona (0,008 mol) em THF (25 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a -70°C durante 3 horas, depois vertida em gelo a -30°C e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado.

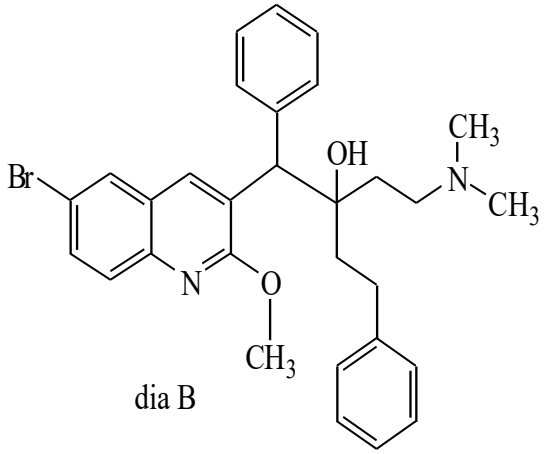
[000278] O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 98/2/0,1; 15-40 µm). Duas frações foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,8 g da fração 1 e 0,5 g da fração 2. Ambas as frações foram purificadas através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: ciclo-hexano/EtOAc 70/30; 15-40 µm). Duas frações foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,47 g da fração A e 0,43 g da fração B. Ambas as frações de DIPE/éter dietílico foram cristalizadas. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 0,32 g do Intermediário 17 (8,2%) (p.f.: 134°C) e 0,23 g do Intermediário 18 (5%) (p.f.: 184°C).

Intermediários a seguir foram preparados de acordo com o procedimento anterior e foram purificados como indicado.

Intermediário 46 e 47	O resíduo (6 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 94/6/0,2; 15-40 µm). Duas frações foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,25 g do	 Dia A Intermediário 46 

	intermediário 46 (26%) e 0,9 g do intermediário 47 (19%).	Dia B Intermediário 47

B4. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 19



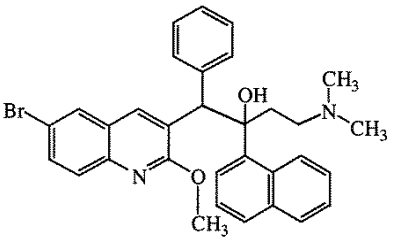
dia B

[000279] *n*BuLi 1,6 M (0,01 mol) em hexano foi adicionado a gotas a -20°C a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,01 mol) em THF (15 ml) sob fluxo de N_2. A mistura foi agitada a -20°C durante 15 minutos, depois esfriada para -70°C. Uma solução do INTERMEDIÁRIO 9 (preparado de acordo com A3.a) (0,0009 mol) em THF (30 ml) foi adicionada a gotas.A mistura foi agitada a -70°C durante 30 minutos. Uma solução de 1-(dimetilamino)-5-fenil-3-pentanona (0,0128 mol) em THF (15 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a -70°C durante duas horas, vertida em -30°C em gelo e extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada, e o solvente foi evaporado.

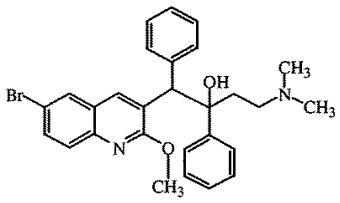
[000280] O resíduo (5,5 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2; 15-40 µm). Três frações foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,8 g da fração 1, 0,65 g da *fração* 2 e 0,216 g da fração 3. Fração 3 foi cristalizada de éter de petróleo. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 0,136 g do Intermediário 19 (5%).

Intermediários a seguir foram preparados de acordo com o

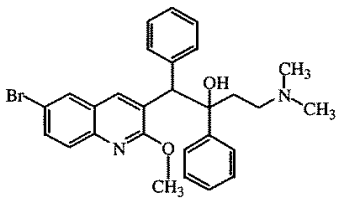
procedimento anterior:

Intermediário 48	O resíduo (350 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2/*i*PrOH/NH_4OH 99,5/0,5/0,2; 20-45 µm). Três frações foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 133 g de material de partida A, 20,1 g da fração B (dia B) e 33 g da fração C (dia B). Fração C foi cristalizada de DIPE. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 25 g do intermediário 48 (B1).	 (R*,R*) Intermediário 48 (B1)

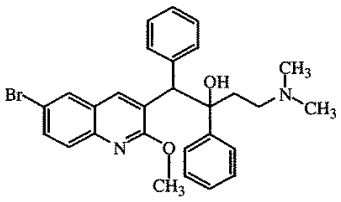
B5. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 25, 26 e 27,



Dia A
Intermediário 25



Dia B
Intermediário 26

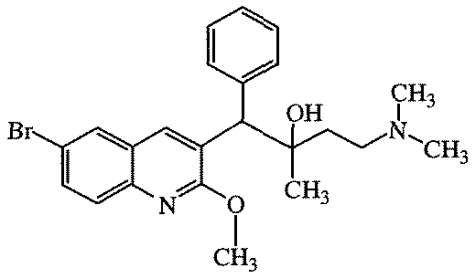


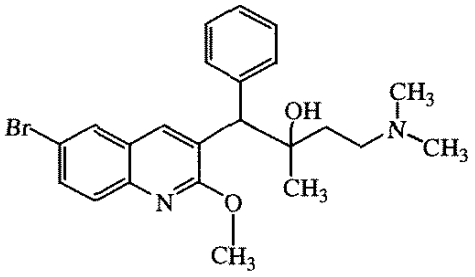
Dia A + Dia B
Intermediário 27

[000281] *n*BuLi 1,6 M (0,0686 mol) em hexano foi adicionado a gotas a -78°C sob fluxo de N_2 a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0686 mol) em THF (70 ml), e a mistura foi permitida aquecer-se para 0°C. Intermediário 9 (preparado de acordo com A3.A) (0,624 mol) em THF (205 ml) foi adicionado a gotas a -78°C e a

mistura foi agitada a -78°C durante uma hora. 3-(Dimetilamino)-1-fenil-1-propanona (0,0748 mol) em THF (133 ml) foi adicionada, a mistura foi agitada a -78°C durante uma hora e depois permitida aquecer-se para 0°C. A mistura foi vertida em uma solução de NH_4Cl saturada, e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99/1/0,1; 15-40 µm). Duas frações puras foram colhidas e seus solventes foram evaporados. Fração 1 (3,56 g) foi cristalizada de 2-propanona e éter dietílico. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 1,14 g do Intermediário 25 (4%). Fração 2 (7,67 g) foi cristalizado de 2-propanona e éter dietílico. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 2,65 g do Intermediário 26 (8%). As camadas-mães da fração 1 e 2 foram combinadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 4,53 g do Intermediário 27.

B6. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 28 e 29





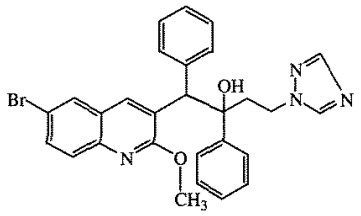
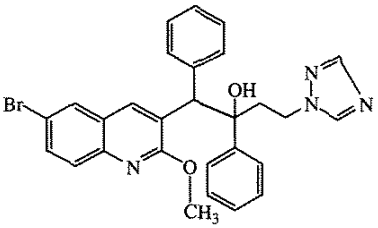
Dia A Intermediário 28 Dia B Intermediário 29

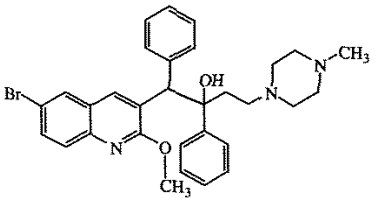
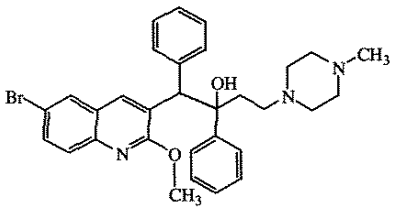
[000282] *n*BuLi 1,6 M (0,04 mol) em hexano foi adicionado a gotas a -78°C sob fluxo de N_2 a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,04 mol) em THF (70 ml). A mistura foi trazida para 0°C e depois esfriada novamente para -78°C. Uma solução do Intermediário 9 (preparado de acordo com A3.a) (0,0365 mol) em THF (70 ml) foi adicionada a gotas. A mistura foi agitada a -78°C durante uma hora. Uma solução de 4-(dimetilamino)-2-butanona (0,0438 mol) em THF (70 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a -78°C durante uma hora,

trazida para -30°C, vertida em gelo e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado.

[000283] O resíduo (17 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 97/3/0,2; 15-40 µm). Duas frações puras foram colhidas e seus solventes foram evaporados. O resíduo foi cristalizado de éter dietílico. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 1,2 g do Intermediário 28 (9,2%) e 1 g do Intermediário 29 (7,4%).

Intermediários a seguir foram preparados de acordo com o procedimento anterior e foram purificados como indicado.

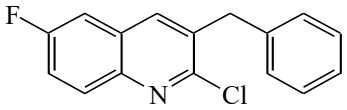
Intermediário 49 e 50	O resíduo (23 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99/1/0,1). Duas frações puras foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 2,5 g da fração 1 e 2 g da fração 2. Fração 1 foi cristalizada de DIPE. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 1,93 g do Intermediário 49	 Dia A Intermediário 49  Dia B Intermediário 50

	(13%) (p.f. 180°C). Fração 2 foi cristalizada de EtOAc. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 1,23 g do Intermediário 50 (10,6%) (p.f. 142°C).	
Intermediário 51 e 52	O resíduo (20,8 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99/1/0,1). Duas frações puras foram colhidas e seus solventes foram evaporados. Fração 1 foi cristalizada de DIPE. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 1,21 g do Intermediário 51 (7,3%) (p.f. 150°C). Fração 2 foi cristalizada de EtOAc. O precipitado foi	 Dia A Intermediário 51  Dia B Intermediário 52

	separado por filtração e seco. Rendimento: 4,13 g do INTERMEDIÁRIO 52 (34%) (p.f. 230°C).	

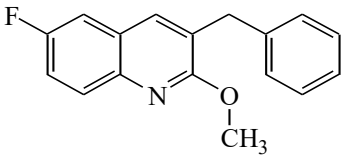
EXEMPLO A4

A. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 13



[000284] $POCl_3$ (3,453 mols) foi adicionado lentamente a 5°C a DMF (120 ml). Após adição completa, 4'-flúor-hidrocinamanilida (0,492 mol) foi adicionada. A mistura foi agitada a 80°C durante a noite, depois trazida para temperatura ambiente e vertida em gelo. EtOAc foi adicionado. A mistura foi agitada durante uma hora enquanto gelo foi adicionado e depois extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, lavada duas vezes com H_2O, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 80,2 g do Intermediário 13 (60%).

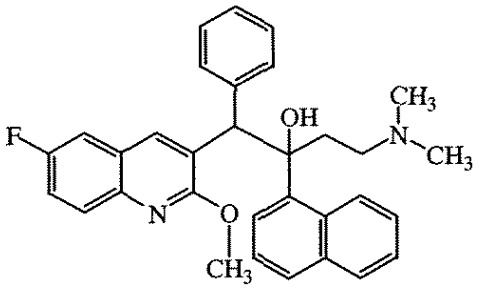
B. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 14



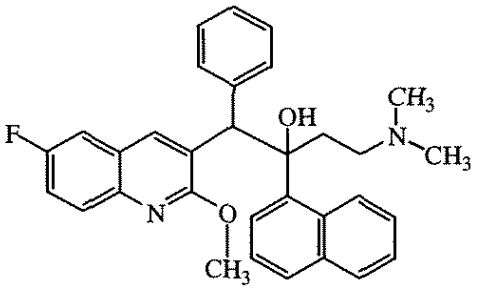
[000285] Uma mistura do Intermediário 13 (preparado de acordo com A4.a) (0,295 mol) em CH_3ONa 30% em CH_3OH (250 ml) e CH_3OH (250 ml) foi agitada a 80°C durante a noite. A mistura foi trazida para temperatura ambiente, vertida em gelo e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi separada, lavada com H_2O, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (57 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2/ciclo-hexano 20/80; 20-45 µm). As frações puras foram

colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 27 g do Intermediário 14 (34%).

C. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 15 e 16



Dia A Intermediário 15

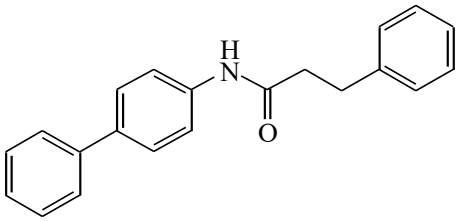


Dia B Intermediário 16

[000286] *n*BuLi 1,6 M (0,067 mol) em hexano foi adicionado a gotas a -30°C sob fluxo de N_2 a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,067 mol) em THF (150 ml). A mistura foi agitada a -20°C durante 30 minutos e depois esfriada para -70°C. Uma solução do Intermediário 14 (preparado de acordo com A4.b) (0,044 mol) em THF (50 ml) foi adicionada a gotas. A mistura foi agitada a -70°C durante 45 minutos. Uma solução de 3-(dimetil-amino)-1-fenil-1-propanona (0,053 mol) em THF (5 0ml) foi adicionada a gotas. A mistura foi agitada a -60°C durante duas horas, hidrolizada com água de gelo e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (22 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH 99,25/0,75/0,1; 15-40 µm). Três frações foram colhidas puras e seus solventes foram evaporados. Rendimento: 4 g da fração 1, 3 g da fração 2 e 1,3 g da fração 3. Fração 1 foi cristalizada de EtOAc e éter dietílico. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 2,9 g do Intermediário 15 (14,8%). Fração 2 foi cristalizada de EtOAc e éter dietílico. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 1,5 g do Intermediário 16 (7,7%).

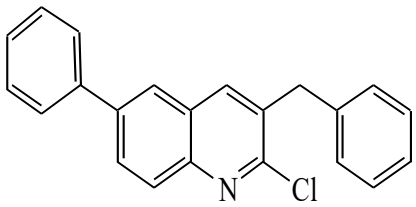
EXEMPLO A5

A. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 20



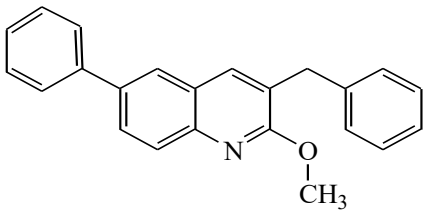
[000287] Cloreto de benzenopropanoíla (0,53 mol) foi adicionado lentamente a 5°C sob fluxo de N_2 a uma solução de [1,1'-bifenil]-4-amina (0,443 mol) e Et_3N (0,719 mol) em CH_2Cl_2 (750 ml). Após adição completa, a mistura foi agitada a 5°C durante uma hora, em temperatura ambiente durante duas horas e vertida em HCl 3N e gelo. CH_2Cl_2 foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos e extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica foi separada, lavada com H_2O, seca (*$MgSO_4$*), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi absorvido em éter dietílico, separado por filtração e seco. Rendimento: 112 g do Intermediário 20 (84%).

B. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 21



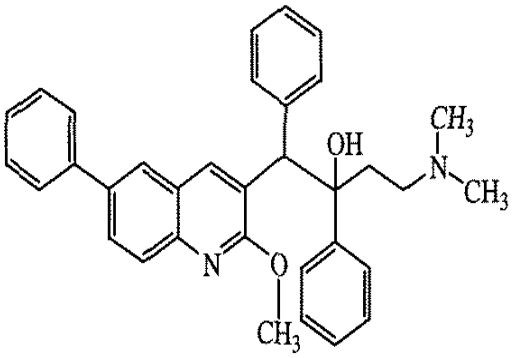
[000288] $POCl_3$ (2,24 mols) foi adicionado a gotas a 5°C a DMF (76,8 ml). Intermediário 20 (preparado de acordo com A5.a) (0,32 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 80°C durante a noite, depois vertida em gelo, agitada durante 30 minutos e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (136 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2/ciclo-hexano 70/30; 20-45 µm). As frações desejadas foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 26 g do Intermediário 21 (84%).

C. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 22

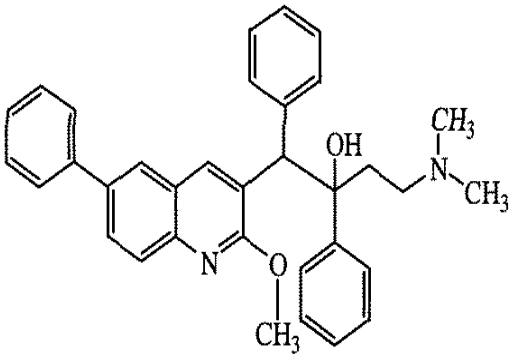


[000289] Uma mistura do Intermediário 21 (preparado de acordo com A5.b) (0,0788 mol) em CH_3ONa 30% em CH_3OH (50 ml) e CH_3OH (200 ml) foi agitada a 80°C durante a noite. A mistura foi trazida para temperatura ambiente, vertida em água de gelo e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, lavada com H_2O, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (30 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2/ciclo-hexano 70/30; 20-45 µm). As frações puras foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 17 g do Intermediário 22 (66%).

D1. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 23 e 24



Dia A Intermediário 23



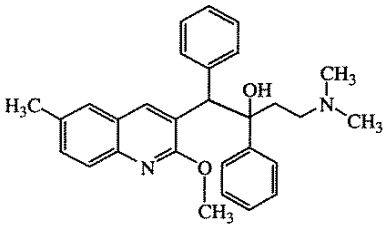
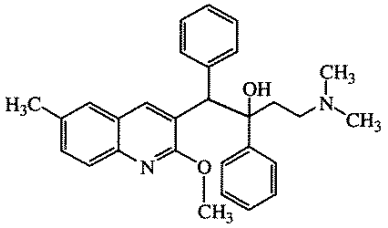
Dia B Intermediário 24

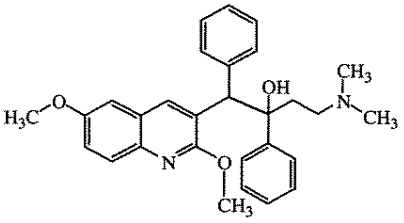
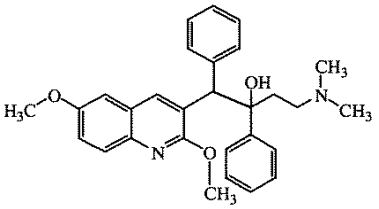
[000290] *n*BuLi 1,6 M (0,055 mol) em hexano foi adicionado a gotas a -30°C sob fluxo de N_2 a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,055 mol) em THF (150 ml). A mistura foi agitada a -20°C durante 30 minutos e depois esfriada para -70°C. Uma solução de intermediário 22 (preparado de acordo com A5.c) (0,036 mol) em THF (50 ml) foi adicionada a gotas. A mistura foi agitada a -70°C durante 45 minutos. Uma solução de 3-(dimetil-amino)-1-fenil-1-

propanona (0,044 mol) em THF (50 ml) foi adicionada a gotas. A mistura foi agitada a -70°C durante duas horas, *hidrolizada* com água de gelo e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado.

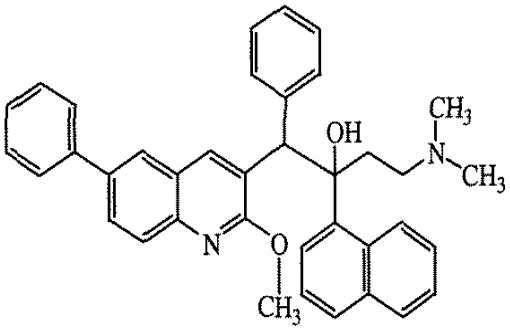
[000291] O resíduo (19 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99,5/0,5/0,1; 15-40 µm). Duas frações puras foram colhidas e seus solventes foram evaporados. Rendimento: 1,3 g da fração 1 e 1,5 g da fração 2. Fração 1 foi cristalizada de EtOAc e éter dietílico. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 0,85 g do INTERMEDIÁRIO 23 (4,7%) (p.f. 174°C). Fração 2 foi cristalizada de éter dietílico e DIPE. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 1 g do Intermediário 24 (5,5%) (p.f. 192°C).

Intermediários a seguir foram preparados de acordo com o procedimento anterior e foram purificados como indicado.

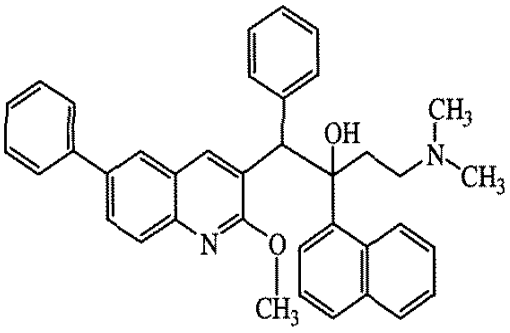
Intermediário 53 e 54	O resíduo (21 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99,5/0,5/0,1; 20-45 µm). Duas frações puras foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,8 g da fração 1 e 1,5 g da fração 2. Fração 1 foi cristalizada de DIPE. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 1,7 g do	 Dia A Intermediário 53  Dia B Intermediário 54

	Intermediário 55 (8%) (p.f. 148°C). Fração 2 foi cristalizada de éter dietílico. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 1,1 g do Intermediário 54 (7%) (p.f. 165°C).	
Intermediário 55 e 56	O resíduo (23 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 9,5/0,5/0,1; 20-45 µm). Duas frações puras foram colhidas e seus solventes foram evaporados. Fração 1 foi cristalizada de éter dietílico. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 1,8 g do Intermediário 55 (8%) (p.f. 165°C). Fração 2 foi cristalizada de éter dietílico e DIPE. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 1,6 g do Intermediário 56 (7%) (p.f. 165°C).	 Dia A Intermediário 55  Dia B Intermediário 56

D2. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 36 e 37



Dia A Intermediário 36

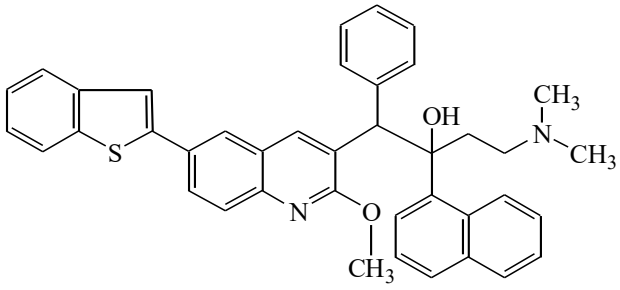


Dia B Intermediário 37

[000292] Uma mistura de cloridrato de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (1:1) (0,0102 mol) em THF (10 ml) foi agitada a -20°C. *n*BuLi 1,6 M em hexano (0,0102 mol) foi adicionado a gotas. A mistura foi mantida nesta temperatura durante 15 minutos, depois esfriada para -70°C. Uma solução do intermediário 22 (preparado de acordo com A5.c) (0,0092 mol) em THF (10 ml) foi adicionada a gotas a -70°C. A mistura foi agitada nesta temperatura *durante* 30 minutos. Uma solução de 3-(dimetilamino)-1-(1-naftalenil)-1-propanona (0,0111 mol) em THF (10 ml) foi adicionada a gotas. A mistura foi agitada a -70°C durante 3 horas, depois vertida em água de gelo, NaCl e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada, e o solvente foi evaporado. Rendimento: 6 g. Esta fração foi purificada através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99/1/0,1; 15-40 µm). Duas frações foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,3 g da fração 1 e 0,4 g da fração 2. Fração 1 foi cristalizada de éter dietílico. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 0,1 g do INTERMEDIÁRIO 36 (2%) (p.f. 248°C) (dia A). Fração 2 foi cristalizada de éter dietílico. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 0,28 g do INTERMEDIÁRIO 37 (6%) (p.f. 214°C) (dia B).

EXEMPLO A6

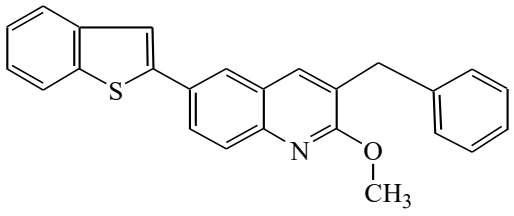
PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 32



[000293] Metilbenzeno (2 ml) foi adicionado a uma mistura de ácido benzo[b]tien-2-ilborônico (0,0016 mol), $Pd(OAc)_2$ (0,002 g), K_3PO_4 (0,0021 mol) e diciclo-hexil(2',6'-dimetóxi[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,008 g) sob fluxo de N_2. A mistura foi agitada durante 5 minutos. Uma solução de composto 15 de WO2004/011436 (dia B) (0,00108 mol) em metilbenzeno (1 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada a 100°C durante 4 horas. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em *cromasil* (eluente: CH_2Cl_2/CH_3OH 99/1 depois CH_2Cl_2/EtOAc/NH_4OH 95/5/0,5; 10 µm). As frações puras foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,125 g do Intermediário 32 (dia B) (19%).

EXEMPLO A7

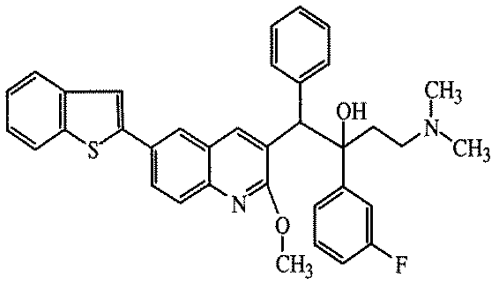
A. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 33



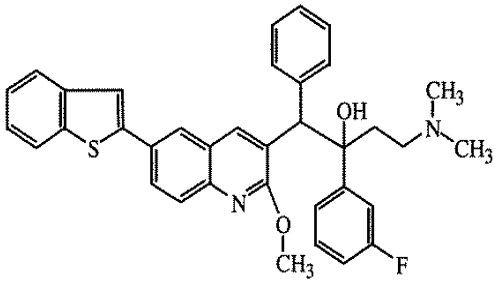
[000294] Uma mistura do Intermediário 9 (preparado de acordo com A3.a) (0,0076 mol), ácido benzo[b]tien-2-ilborônico (0,009 mol), K_2CO_3 (0,02 mol) e $Pd(PPh_3)_4$ (0,0003 mol) em CH_3CH_2OH (2 ml) e tolueno (25 ml) foi agitada e refluxada durante 16 horas, depois esfriada para temperatura *ambiente* e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaCl aquoso saturado, seca ($MgSO_4$), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (4 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2/ciclo-hexano

30/70; 15-40 µm). As frações puras foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,45 g do Intermediário 33.

B. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 34 e 35



Dia A Intermediário 34

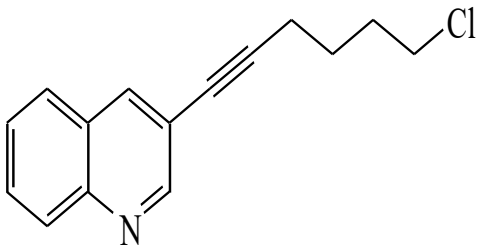


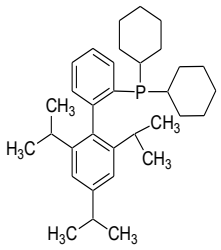
Dia B Intermediário 35

[000295] *n*BuLi 1,6 M em hexano (0,0045 mol) foi adicionado a -70°C a uma mistura de cloridrato de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (1:1) (0,0044 mol) em THF (10 ml). A mistura foi agitada a -20°C durante 20 minutos. Uma solução do Intermediário 33 (preparado de acordo com A7.a) (0,0037 mol) em THF (10 ml) foi adicionada a -70°C. A mistura foi agitada a -70°C durante duas horas. Uma solução de 3-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)-1-propanona (0,0037 mol) em THF (5 ml) foi adicionada a -70°C. A mistura foi agitada a -70°C durante 3 horas. 10% de NH_4Cl 10% foram adicionados. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada, e o solvente foi evaporado. Rendimento: 3 g. Esta fração foi purificada através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99/1/0,1; 15-40 µm). Duas frações foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,35 g da fração 1 e 0,38 g da fração 2. Fração 1 foi cristalizada de DIPE. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 0,249 g do Intermediário 34 (ponto de fundição: 225°C). Fração 2 foi cristalizada de DIPE. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 0,303 g do Intermediário 35 (ponto de fundição: 216°C).

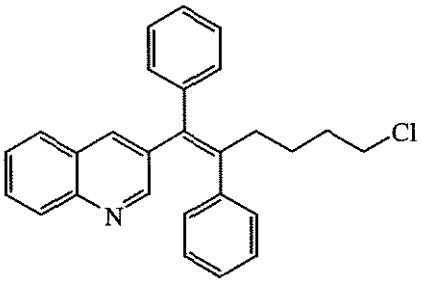
EXEMPLO A8

A. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 68

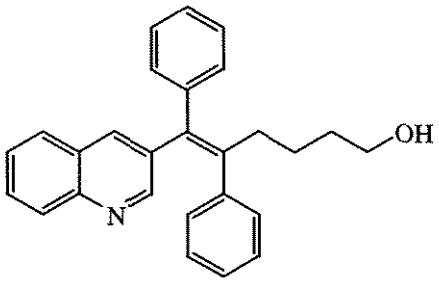


[000296] Uma suspensão de $PdCl_2(PhCN)2$ (0,25 g, 0,00065 mol),  (X-phos) (0,002 mol) e Cs_2CO_3 (0,13 mol) em DMF (65 ml) foi fluxada com N_2, 3-bromoquinolina (13,5 g, 0,065 mol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 10 minutos em temperatura ambiente. 6-cloro-1-hexina (9,1 g, 0,078 mol) foi depois adicionado a gotas e a mistura foi agitada durante 6 horas a 80°C. Mais 6-cloro-1-hexina (0,039 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante uma hora a mais a 80°C, depois durante 18 horas em *temperatura* ambiente. A mistura foi esfriada para temperatura ambiente e diluída com água (100 ml), depois extraída com CH_2Cl_2 (3 x 200 ml). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, depois separada novamente. As camadas orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia líquida de fase reversa de alto desempenho (Coluna: Xterra Prep EM C18, Comprimento: 10 cm, RG: 19 mm, tamanho de partícula: 5 µm; eluente: (0,2% NH_4HCO_3 em H_2O)/CH_3OH (gradiente opcional)/CH_3CN). As frações do produto foram combinadas e o solvente foi evaporado para fornecer o Intermediário 68 (9 g, 57%).

B. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 69 e 70



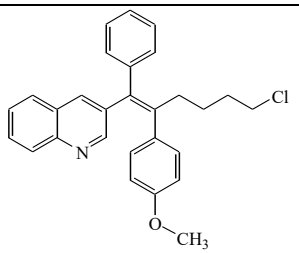
Intermediário 69

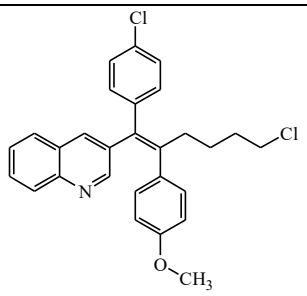
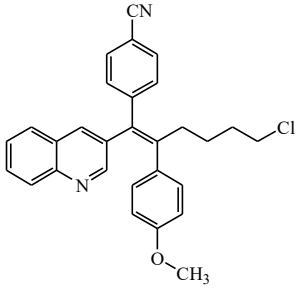
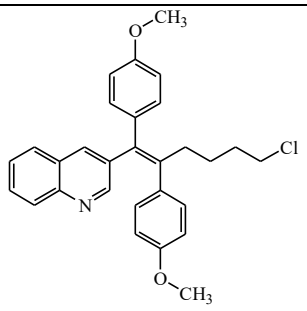
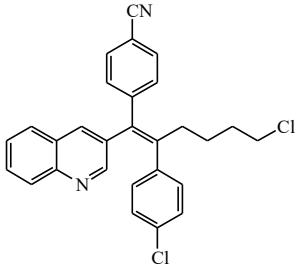
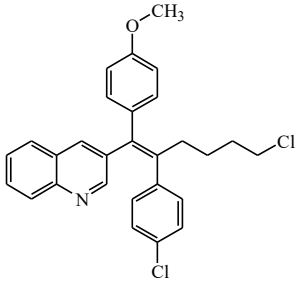


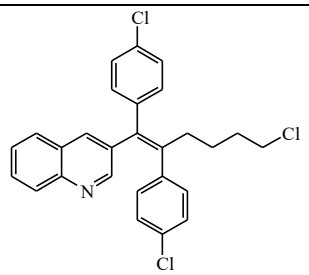
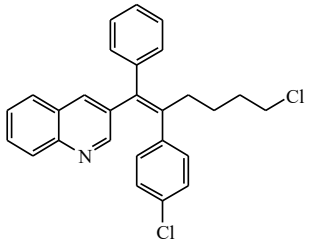
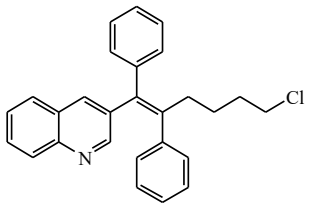
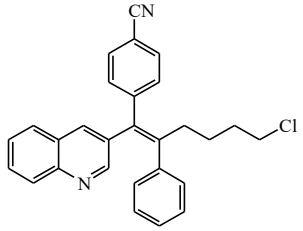
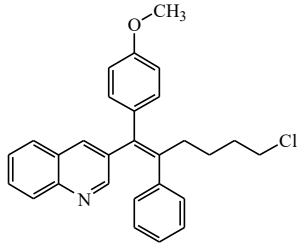
Intermediário 70

[000297] Uma mistura do Intermediário 68 (preparado de acordo com A8.a) (0,00205 mol), (4-clorofenil)-borônico ácido (0,0062 mol, 3 equiv), jodiumbenzeno (0,0041 mol, 2 equiv), $KHCO_3$ (0,0041 mol) em 1-metil-2-pirrolidinona (16 ml) e água (4 ml) foi agitado durante 10 minutos as 100°C. Uma suspensão de $PdCl_2$(PhCN)2 (0,000021 mol) em 1-metil-2-pirrolidinona (0,16 ml) foi adicionado, e a mistura foi agitada 18 horas a 100°C. O solvente foi depois evaporado. O resíduo foi dividido entre água (1,5 ml) e CH_2Cl_2 (9 ml). Esta mistura foi agitada vigorosamente, e depois filtrada através de um filtro Isolute HM-N. O resíduo de filtro foi lavado duas vezes com CH_2Cl_2 (4,5 ml) e uma vez com CH_2Cl_2 (3 ml). O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado através de HPLC de fase reversa. Rendimento: Intermediário 69 (53 mg) e Intermediário 70 (106 mg). Intermediários a seguir resumidos na Tabela 1 (configuração E/Z não determinada) foram preparados de acordo com o procedimento anterior:

TABELA 1

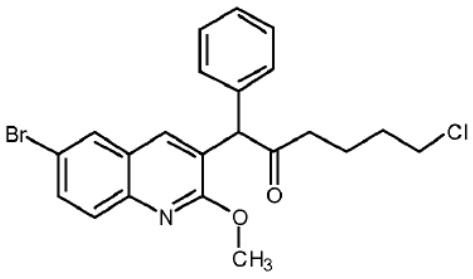
Nº do Intermediário	Estrutura
57	

Nº do Intermediário	Estrutura
58	
59	
60	
61	
62	

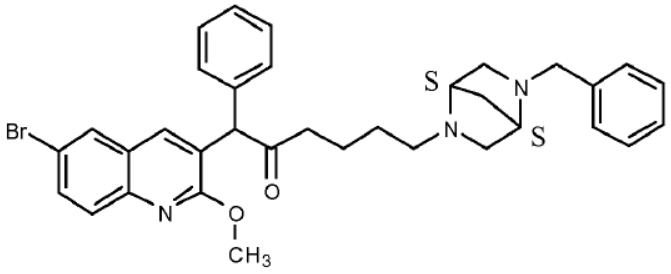
Nº do Intermediário	Estrutura
63	
64	
65	
66	
67	

EXEMPLO A9

A. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 71



[000298] *n*BuLi 1,6M em hexano (0,0346 mol) foi adicionado a gotas a -20°C a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0346 mol) em THF (70 ml) sob fluxo de N_2. A mistura foi agitada a -20°C durante 20 minutos, depois esfriada para -70°C. Uma solução de 6-bromo-2-metóxi-3-(fenilmetil)-quinolina (composto do intermediário 3 (Ex. A3) de WO2004/011436) (0,029 mol) em THF (90 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a -70°C durante uma hora. Uma solução de 1-(5-cloro-1-oxopentil)-1*H-benzotriazol* (0,0576 mol) em THF (100 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a -70°C durante 3 horas. H_2O foi adicionado. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com H_2O, depois com solução de NaCl aquosa saturada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (19 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: Ciclo-hexano/AcOEt 93/7; 20-45 µm). A fração foi colhida e o solvente foi evaporado. Rendimento: 3,85 g de resíduo bruto (30%). Após cristalização de DIPE, o precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 2,65 g do Intermediário 71 (21%).

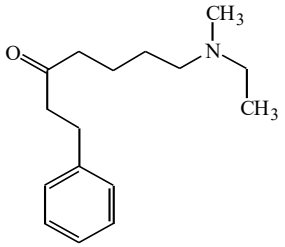


[000299] Uma mistura do Intermediário 71 (0,00224 mol), di-hidrobrometo de (1S,4S)-2-benzil-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptano (0,0045 mol) e carbonato de potássio (0,009 mol) em *acetonitrila* (20 ml) foi agitada sob refluxo durante 24 horas e foi depois esfriada para temperatura ambiente. H_2O foi adicionado. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com H_2O, depois com solução de NaCl aquosa saturada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi

evaporado. O resíduo (1,55 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 95/5/0,1; 15-40 µm). A fração foi colhida e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,1 g do Intermediário 72 (82%).

EXEMPLO A10

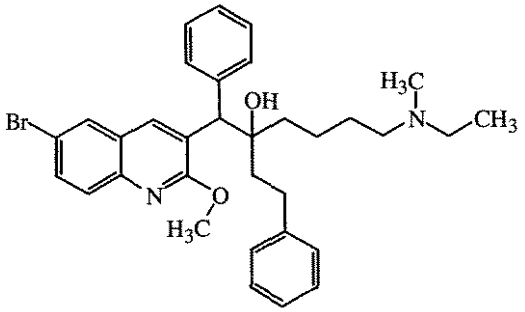
A. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 74



[000300] Uma mistura de 7-cloro-1-fenil-3-heptanona (preparada de acordo com os procedimentos de WO2007/000435) (3 g, 13,3 mmols), *N*-etilmetilamina (2,8 ml, 26,6 mmols) e K_2CO_3 (4,1 g, 29,3 mmols) em acetonitrila (30 ml) foi agitada e refluxada durante a noite. A mistura de reação foi esfriada para temperatura ambiente, vertida em água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, lavada com água e salmoura, seca em $MgSO_4$ e evaporada até secar. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna (SiO_2 15-40 µm, eluente: DCM/MeOH/NH_4OH.aquoso: 97/3/0,1 a 95/5/0,5). As frações puras foram colhidas e o solvente foi evaporado até secar.

Rendimento: 1,7 g do Intermediário 74, 60%.

B. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 73



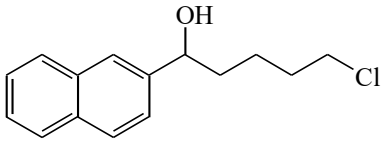
Intermediário 13 (mistura de diastereoisômero)

[000301] *n*-BuLi (1,6 M em hexanos, 7,4 ml, 11,8 mmols) foi

adicionado a gotas a uma solução de di-isopropilamina (1,6 ml, 11,8 mmols) em THF (8 ml) a -20°C sob nitrogênio. A mistura de reação foi agitada durante 30 minutos e foi depois esfriada para -78°C. Uma solução de 6-bromo-2-metóxi-3-(fenilmetil)-quinolina (composto do intermediário 3 (Ex. A3) de WO2004/011436) (1,9 g, 5,9 mmols) em THF (10 ml) foi adicionada a gotas e foi depois agitada durante uma hora a -78°C. Uma solução do Intermediário 74 (1,9 g, 7,68 mmols) em THF (10 ml) foi adicionada a gotas depois agitada durante uma hora a -78°C. Foram adicionados água e EtOAc, a camada orgânica foi separada, lavada com água e salmoura, seca em $MgSO_4$ e evaporada até secar. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna (SiO_2 15-40 µm, eluente: DCM/MeOH/NH_4OH aq: 97/3/0,5). As frações puras foram colhidas e o solvente foi evaporado até secar. A segunda fração da coluna rendeu o Intermediário 73 (0,22 g, 7%) como uma mistura de diastereoisômeros.

EXEMPLO A11

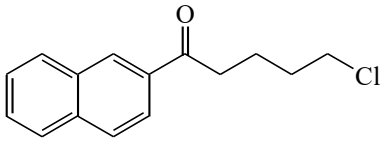
A. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 75



[000302] Uma solução de 1-bromo-4-clorobutano (22,25 ml, 0,19 mol) em éter dietílico (100 ml) foi adicionada a gotas (sob atmosfera de N_2) a uma suspensão de contas de Mg ativado (4,67 g, 0,19 mol) em éter dietílico (100 ml). Alguns cristais de iodo foram também adicionados. A temperatura no frasco aumentou, e a cor laranja virou branca. Uma vez a adição de 1-bromo-4-clorobutano foi completada, a reação foi esfriada em um banho de gelo e 2-naftalenocarboxaldeído (20,00 g, 0,13 mol) foi adicionado a gotas como uma solução em THF (200 ml, seca). A mistura de reação foi agitada no banho de gelo durante 4 horas. Depois a mistura foi extinguida com NH_4Cl 1 N. Ambas as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com

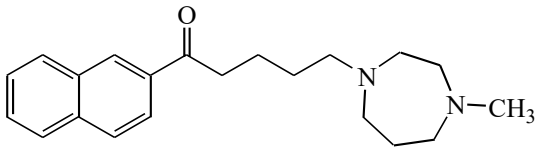
salmoura, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia instantânea (eluente: *n*-hexano/EtOAc 20:1). As frações desejadas foram colhidas e o solvente foi evaporado, rendendo o Intermediário 75.

B. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 76



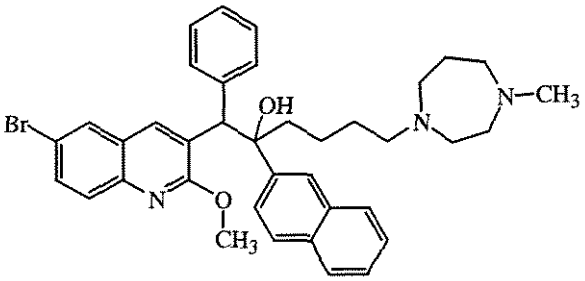
[000303] Intermediário 75 (9,97 G, 0,04 mol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (120 ml) e o frasco foi esfriado em um banho de gelo. MnO_2 (34,85 g, 0,40 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada no banho de gelo durante uma hora e depois durante a noite em temperatura ambiente. Na manhã seguinte, uma quantidade adicional de MnO_2 (10 equivalentes) foi adicionada, e pela tarde novamente uma quantidade adicional de MnO_2 (10 equivalente) foi adicionada. A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Depois MnO_2 foi removido através de filtração em Celite. O produto foi purificado através de cromatografia instantânea (eluente: *n*-hexano/EtOAc 40:1). Rendimento: 6,91 g do Intermediário 76 (70%).

C. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 77



[000304] Uma mistura do Intermediário 76 (1,00 g, 0,00405 mol), 1-metil-homopiperazina (1,01 ml, 0,0081 mol) e K_2CO_3 (1,68 g, 0,0081 mol) em CH_3CN (12,16 ml) foi refluxada a 80°C durante o fim de semana. Sais inorgânicos foram removidos por filtração e os brutos foram purificados através de cromatografia instantânea (eluente: *n*-hexano/EtOAc). As frações desejadas foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,26 g do Intermediário 77 (20%).

D. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 78



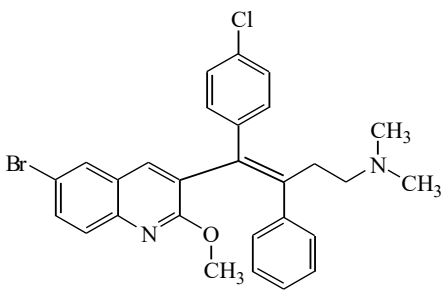
Intermediário 78 (mistura de diastereoisômero)

[000305] Di-isopropilamina de lítio (1,44 ml de uma solução a 2 M em THF/heptanos; 0,00288 mol) foi dissolvida em THF (9,61 ml; seca) e esta solução foi esfriada para -70°C. 6-bromo-2-metóxi-3-(fenilmetil)-quinolina (composto do intermediário 3 (Ex. A3) de WO2004/011436) (0,79 g, 0,0024 mol) foi adicionado a gotas como uma solução em THF (7,21 ml; seca) e a mistura foi agitada durante duas horas a -70°C. Depois Intermediário 77 (0,78 g, 0,0024 mol) foi adicionado a gotas como uma solução em THF (7,21 ml; seca) e a mistura de reação foi agitada durante 3 horas a -70°C. Depois H_2O (q.s.) foi adicionado (extinguindo a -70°C), seguido por EtOAc. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia instantânea. As frações desejadas foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,429 g do Intermediário 78 como uma mistura de diastereoisômeros.

B. PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS FINAIS

EXEMPLO B1

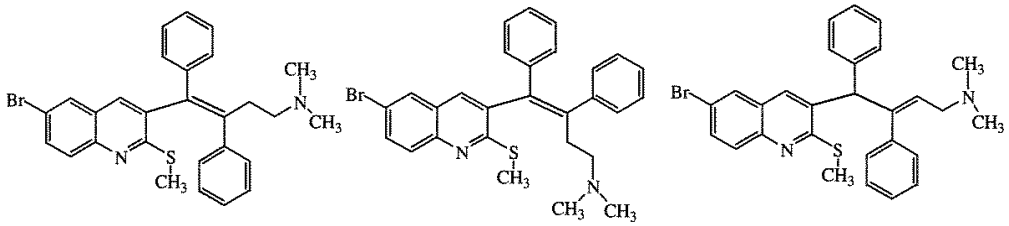
PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 1



[000306] Uma mistura do Intermediário 4 (preparado de acordo com A1.d) (0,0003 mol) e PPA (1,6 g) foi agitada a 100°C durante a noite. Foram adicionados H_2O e K_2CO_3. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em cromasil (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99/1/0,1 a 94/6/0,6; 3,5 µm). As frações puras foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,13 g (84%). Esta fração foi purificada através de cromatografia de coluna em C18 (eluente: CH_3OH/NH_4HCO_3 0,5% 85/15; 5 µm). As frações puras foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,13 g do COMPOSTO 1.

EXEMPLO B2

PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 2, 3 E 4



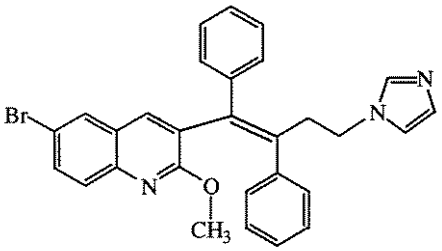
Composto 2 Composto 3 Composto 4

[000307] Uma mistura do Intermediário 7 (preparado de acordo com A2.c) (0,0002 mol) e PPA (1,3 g) foi agitada a 100°C durante 18 horas, depois esfriada para temperatura ambiente, vertida em H_2O, basificada com K_2CO_3 e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaCl aquoso saturado, seca ($MgSO_4$), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em cromasil (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99/1/0,1 a 94/6/0,6; 5 µm). Duas frações foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,021 g da fração 1 e 0,046 g da fração 2. Cada fração foi purificada através de cromatografia de coluna em C18 (eluente: CH_3OH/NH_4HCO_3 0,5% 85/15 a 80/20; 5 µm). Fração 1 deu origem a 0,003 g do COMPOSTO 3 e 0,008 g do COMPOSTO 4, e fração 2

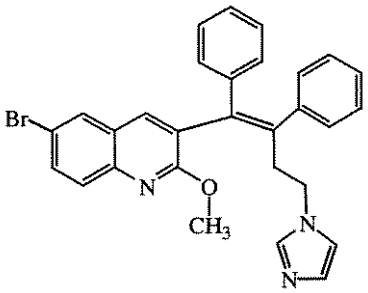
rendeu 0,027 g do COMPOSTO 2.

EXEMPLO B3

PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 5 E 6



Composto 5

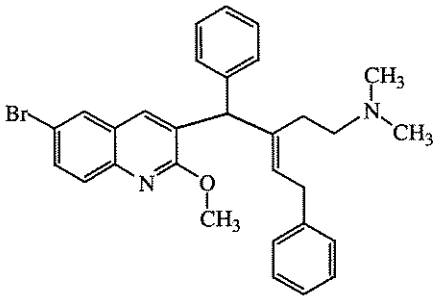


Composto 6

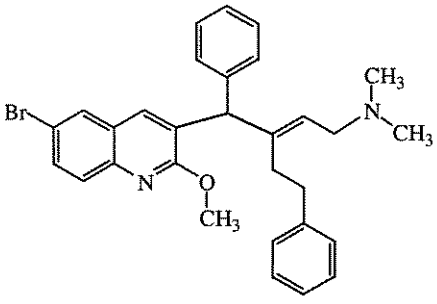
[000308] Uma mistura do Intermediário 11 (preparado de acordo com A3.b1) (0,0002 mol) e PPA (1,5 g) foi agitada a 100°C durante a noite, depois esfriada para temperatura ambiente, vertida em H_2O, basificada com K_2CO_3 e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com H_2O e NaCl aquoso saturado, seca ($MgSO_4$), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,17 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em cromasil (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99/1/0,1 a 94/6/0,6; 5 µm). Duas frações foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,011 g do COMPOSTO 5 (8%) e 0,075 g do COMPOSTO 6 (52%).

EXEMPLO B4

A. PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 7 e 8



Composto 7

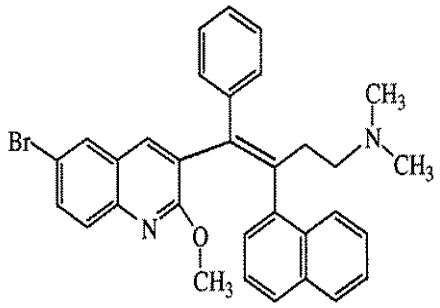


Composto 8

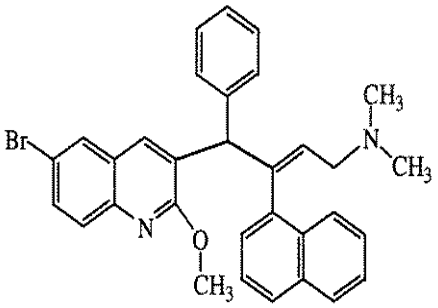
[000309] Uma mistura do intermediário 19 (0,00037 mol) e PPA (2 g) foi agitada a 100°C durante a noite, depois trazida para temperatura ambiente, vertida em H_2O, basificada com K_2CO_3 10% e extraída com

EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,397 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em cromasil (eluente: CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH 97/3/0,1; 10 µm. Duas frações foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,1 g do composto 7 e 0,006 g do composto 8.

B. PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 9 e 10



Composto 9

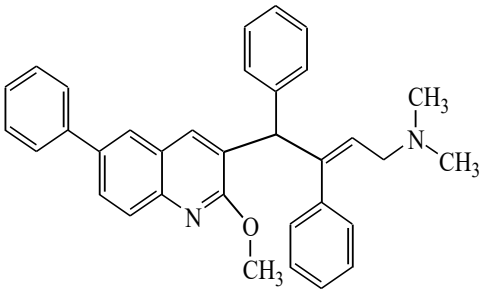


Composto 10

[000310] Uma mistura de intermediário 48 (preparado de acordo com A3.b4) (0,009 mol) e PPA (50 g) foi agitada a 100°C durante duas horas, vertida em gelo, alcalizada com K_2CO_3 e extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (5 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: CH2Cl2/CH3OH/NH4OH 97/3/0,1; 15-40 µm). Duas frações foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 2 g da fração A e 0,9 g da fração B. Fração B foi absorvida em DIPE. O precipitado foi separado por filtração, lavado com carbono ativado em 2-propanona e seco. Rendimento: 0,27 g do COMPOSTO 9. Fração A foi purificada através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2/*i*PrOH/NH_4OH 97/3/0,2; 15-35 µm). As frações desejadas foram colhidas, o solvente foi evaporado e o resíduo foi seco. Rendimento: 0,3 g do COMPOSTO 10.

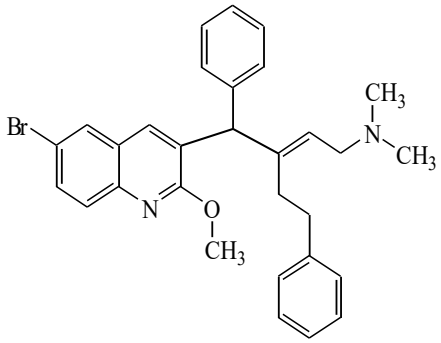
EXEMPLO B5

A. PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 11



[000311] $SOCl_2$ (0,0002 mol) foi adicionado a gotas a 5°C a uma solução de intermediário 24 (preparado de acordo com A5.d1) (0,0002 mol) em piridina (1 ml). A mistura foi agitada a 5°C durante duas horas, depois agitada em temperatura ambiente durante a noite, diluída em H_2O e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaCl aquoso saturado, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em cromasil (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99/1/0,1 a 94/6/0,6; 5 µm). As frações puras foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,086 g do COMPOSTO 11 (68%).

B. PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 8

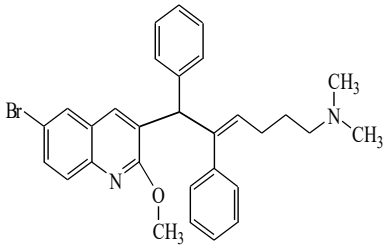


[000312] $SOCl_2$ (0,0064 mol) foi adicionado a 0°C a uma solução do intermediário 19 (preparado de acordo com A3.b4) (0,0058 mol) em piridina (4,4 ml). A mistura foi agitada a 0°C durante uma hora, vertida em H_2O e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaCl saturado, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (2 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 97/3/0,1; 15-40 µm). Rendimento: 1,7g

(57%). Cristalização de CH_3CN deu origem a 1,2 g do COMPOSTO 8 (40%) (ponto de fundição: 128°C).

EXEMPLO B6

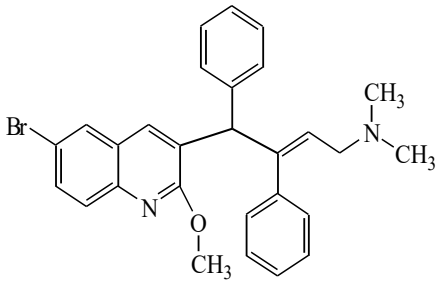
PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 12



[000313] $SOCl_2$ (0,0011 mol) foi adicionado a gotas a 0°C a uma solução do INTERMEDIÁRIO 46 (preparado de acordo com A3.b3) (0,001 mol) em piridina (6 ml). A mistura foi agitada a 0°C durante duas horas, depois agitada a temperatura ambiente durante 24 horas, vertida em K_2CO_3 10% (aquoso) e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com H_2O, depois com NaCl aquoso saturado, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (1g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 95/5/0,5; 15-40 µm). As frações puras foram colhidas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,15 g) foi cristalizado de éter dietílico. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 0,052 g do COMPOSTO 12 (10%) (ponto de fundição: 145°C).

EXEMPLO B7

PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 13

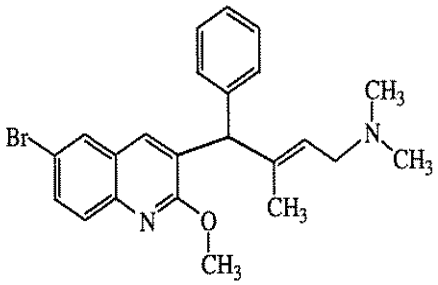


[000314] $SOCl_2$ (0,0108 mol) foi adicionado a gotas a uma solução do Intermediário 27 (preparado de acordo com A3,b5) (0,0098 mol) em

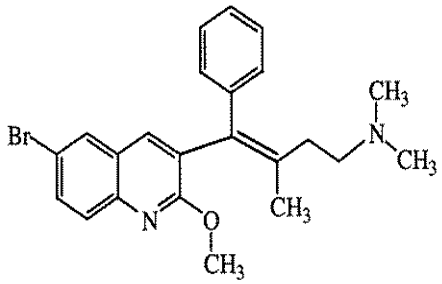
piridina (50 ml). A mistura foi vertida em gelo e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, lavada com uma solução de K_2CO_3 10%, seca em $MgSO_4$, filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (4,5 g) foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99/1/0,1). As frações puras foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 3,6 g (73,4%). Parte desta fração (2 g) foi cristalizada de DIPE. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 1,6 g do COMPOSTO 13.

EXEMPLO B8

PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 14 E 15



Composto 14

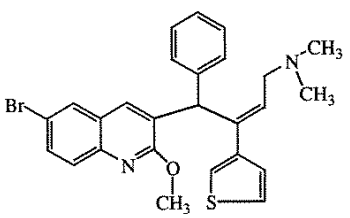


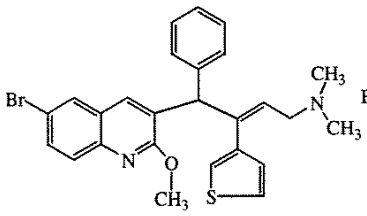
Composto 15

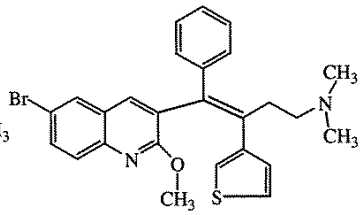
[000315] $SOCl_2$ (0,0004 mol) foi adicionado a gotas a 5°C a uma solução do Intermediário 28 (preparado de acordo com A3,b6) (0,0003 mol) em piridina (1,8 ml). A mistura foi agitada a 5°C durante duas horas, depois agitada em temperatura ambiente durante a noite, diluída em H_2O e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaCl aquoso saturado, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em cromasil (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99/1/0,1 a 94/6/0,6; 5 µm). As frações puras foram colhidas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em C18 (eluente: CH_3OH/NH_4HCO_3 0,5% 85/15; 5 µm). As frações puras foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,021 g do COMPOSTO 15 (11%) e 0,036 g do COMPOSTO 14 (19%).

EXEMPLO B9

PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 16, 17 E 18





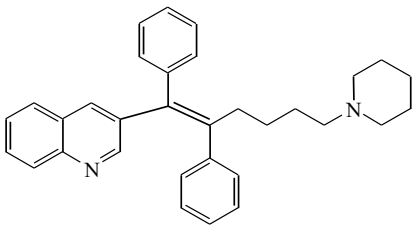


Composto 16 (E) Composto 17 (Z) Composto 18 (Z)

[000316] $SOCl_2$ (0,0003 mol) foi adicionado lentamente a 5°C a uma solução do Intermediário 43 (preparado de acordo com A3.b1) (0,0002 mol) em piridina (1,3 ml). A mistura foi agitada a 5°C durante duas horas, depois agitada em temperatura ambiente durante a noite. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em cromasil (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 97/3/0,1; 10 µm). Três frações foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,073 g da fração A, 0,012 g da fração B e 0,012 g do COMPOSTO 16 (8%). Fração A e fração B foram purificadas através de cromatografia de coluna em C18 (eluente: CH_3OH/NH_4HCO_3 0,5% 85/15; 5 µm). Duas frações foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,048 g do COMPOSTO 17 (33%) e 0,01 g do COMPOSTO 18 (7%).

EXEMPLO B10

PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 49



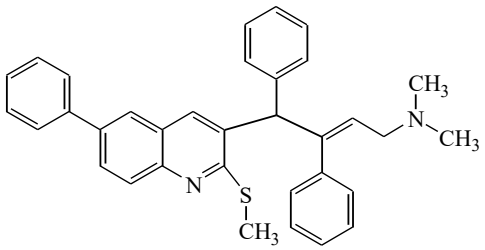
[000317] Piperidina (3 equiv) foi adicionada a uma suspensão do Intermediário 69 (preparado de acordo com A8.b) (0,0001 mol) e Na_2CO_3 (2 equiv) em CH_3OH (3 ml). A mistura de reação foi refluxada durante 18 horas. A mistura foi depois esfriada. O solvente foi evaporado. CH_2Cl_2 (9 ml) e H_2O (1 ml) foram adicionados. A mistura bifásica foi agitada vigorosamente durante 10 minutos, depois filtrada

através de um filtro Isolute HM-N. O resíduo de filtro foi lavado com CH_2Cl_2 (3 x 3ml) e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2 ml), depois purificado usando um Cartucho de Sílica Sep-Pak Vac 6cc (1 g; catálogo de Waters #WAT036910; a coluna foi pre-intumescida com CH_2Cl_2 (5 ml); uma solução da amostra em 2 ml de CH_2Cl_2 foi carregada; eluente: CH_2Cl_2/CH_3OH 100/0 (7,5 ml), 99/1 (15 ml), 95/5 (10 ml); 0/100 (10 ml)). As frações de produto foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,033 g do COMPOSTO 49.

[000318] Composto 19 foi preparado de acordo com um procedimento análogo.

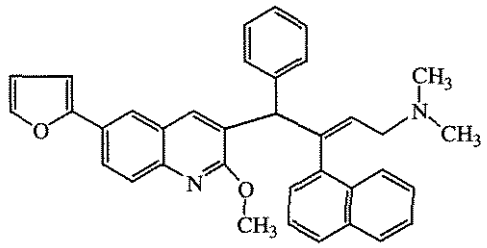
EXEMPLO B11

A. PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 20

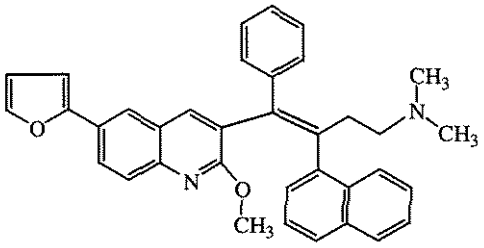


[000319] Uma mistura do COMPOSTO 4 (preparado de acordo com B2) (0,154 mol), ácido fenilborônico (0,232 mol), $Pd(OAc)_2$ (0,0003 g), K_3PO_4 (0,308 mol) e 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-dimetóxi-1,1'-bifenila (0,0013 g) em metilbenzeno (1 ml) foi agitada a 100°C durante 4 horas sob fluxo de N_2, depois diluída em H_2O e extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 94/6/0,6; 5 µm). As frações puras foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,019 g (24%). Esta fração foi purificada através de cromatografia de coluna em C18 (eluente: CH_3OH/NH_4HCO_3 90/10; 5 µm). As frações puras foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,009 g do COMPOSTO 20

B. PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 21 e 22



Composto 21

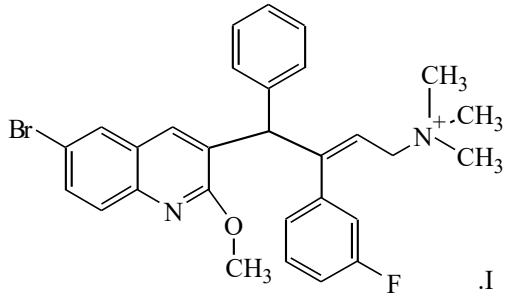


Composto 22

[000320] Uma mistura do COMPOSTO 10 (preparado de acordo com B4.b) (0,0005 mol), ácido 2-furanil-borônico (0,0011 mol) e $Pd(PPh_3)_4$ (0,0022 mol) em Na_2CO_3 2M (16 ml) foi agitada a 80°C durante a noite, depois diluída em H_2O e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com H_2O, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,38 g) foi purificado duas vezes através de cromatografia de coluna em cromasil (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 97/3/0,1; 10 µm depois CH_3CN/NH_4HCO_3 0,5% 93/7; 5 µm). Duas frações foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,013 g do COMPOSTO 22 (4%) e 0,109 g da fração 1. Fração 1 foi purificada através de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: CH_3OH/NH_4HCO_3 80/20; 5 µm). Três frações foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,041 g do COMPOSTO 21 (primeiro fração) (as duas outras frações eram misturas do composto 21 e 22).

EXEMPLO B12

PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 23



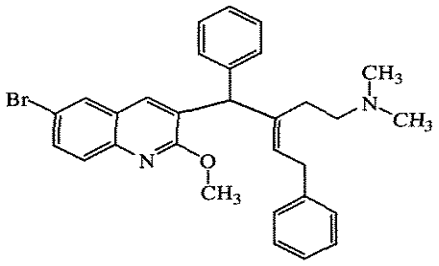
.I

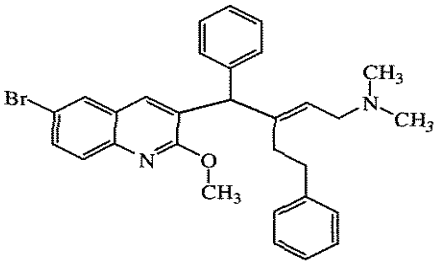
[000321] Uma mistura do COMPOSTO 25 (preparado de acordo com

B5) (0,0002 mol) e CH_3I (0,0003 mol) em CH_3-C(=O)-CH_3 (3 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas, depois evaporada. Rendimento: 0,107 g do COMPOSTO 23 (83%).

EXEMPLO B13

PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 7 E 8



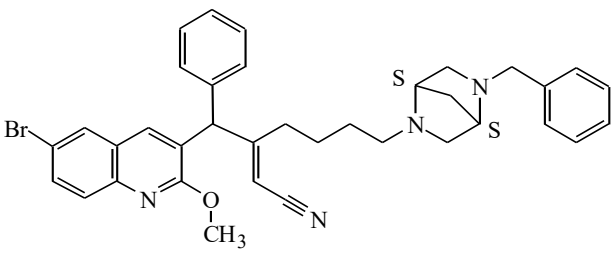


Composto 7 Composto 8

[000322] $SOCl_2$ (0,14 ml) foi adicionada a 0°C a uma solução do Intermediário 19 (preparado de acordo com A3,b4) (0,0016 mol) em piridina (1,33 ml). A mistura foi agitada a 0°C durante uma hora, depois agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, vertida em H_2O e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaCl saturado, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em cromasil (eluente: CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH 97/3/0,1; 10 µm). Três frações foram colhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,6 g da fração A (69%), 0,015 g da fração B e 0,12 g do COMPOSTO 7 (14%). Fração A foi cristalizada de DIPE/CH_3CN. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 0,31 g do COMPOSTO 8 (36%) (ponto de fundição: 128°C). Vide também B4a e B5.b

EXEMPLO B14

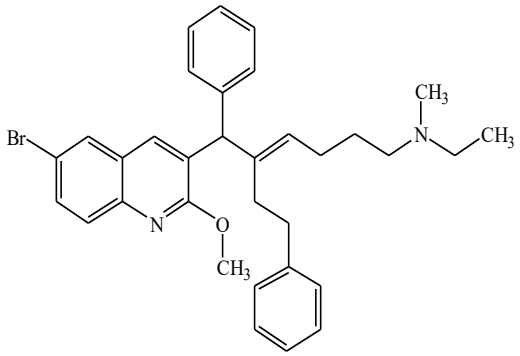
PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 60



[000323] Uma solução de cianometilacetato de dietila (0,0005 mol) em THF (4 ml) foi agitada e esfriada para 0°C. Hidreto de sódio (60% em óleo mineral) (0,0005 mol) foi adicionado em partes depois agitado 30 minutos a 0°C. Intermediário 72 (preparado de acordo com A9.B) em THF (2ml) foi adicionado a 0°C depois a mistura foi agitada durante 18 horas em temperatura ambiente. H_2O foi adicionado. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com H_2O, depois com solução de NaCl aquosa saturada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,22g) foi purificado através de cromatografia de coluna em cromasil (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 98/2/0,2 depois $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 90/10/1; 3-5 µm). A fração foi colhida e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,06 g do COMPOSTO 60 (30%).

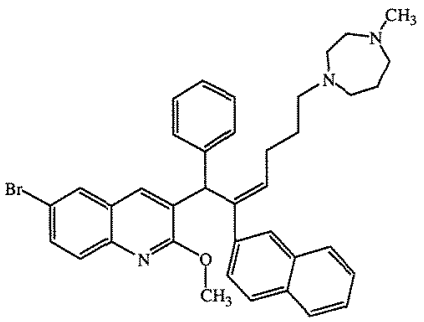
EXEMPLO B15

A. PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 61



[000324] Tionilcloreto (0,0004 mol) foi adicionado a gotas a 0°C a uma solução do Intermediário 73 (0,0003 mol) em piridina (0,4ml). A mistura foi agitada a 0°C durante uma hora. H_2O foi adicionado. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com H_2O, depois com solução de NaCl aquosa saturada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em cromasil (eluente: CH_2Cl_2 depois $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 92/8/0,8; 3-5 µm). A fração foi colhida e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,02 g do COMPOSTO 61 (E-isômero) (13%).

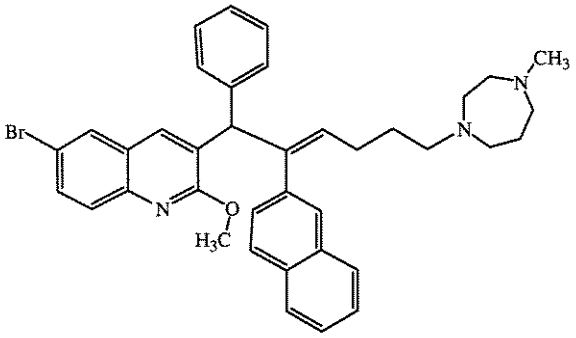
B. PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 62



Composto 62 (sal de fumarato)

[000325] Composto 62 foi preparado de acordo com exemplo B15.a, mas a partir do Intermediário 78. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em cromasil (eluente: CH_2Cl_2 depois $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 94 /6/0,5; 10 µm). Duas frações foram colhidas e o solvente foi evaporado F1 (0,07 g) e F2 (0,084 g). F1 foi purificado novamente através de cromatografia de coluna em cromasil (eluente: CH_2Cl_2 depois $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 94/6/0,6; 250x30mm). F1.1 (0,037g) foi absorvido com etanol/acetona (5/95) e 1 eq. de ácido fumárico em acetona foi adicionado em temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,019 g do COMPOSTO 62 (3%; E-isômero; sal de ácido fumárico), p.f. °C: 204.

C. PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 63



Composto 63 (sal de fumarato)

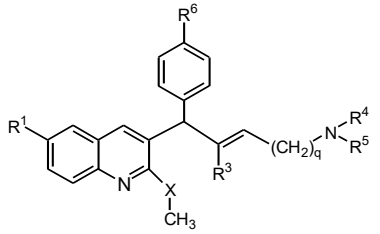
[000326] Trifluoreto de dietilaminoenxofre (0,0015 mol) foi adicionado a gotas a 0°C a uma solução do Intermediário 78 (0,0015 mol) em THF (90 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias.

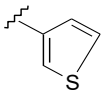
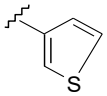
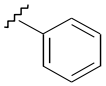
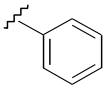
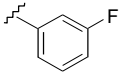
A mistura foi extinguida com Na_2CO_3 depois extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,96g) foi pré-purificado através de cromatografia de coluna em Cromasil (eluente: CH_2Cl_2 depois $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 95 /5/0,5; 15-40 µm). A fração nova (0,63g) foi purificada através de cromatografia de coluna em Xbridge (eluente: gradiente de CH_3OH/NH_4HCO_3, 5%: 18-5 µm). Fração 1 (0,08g) foi aborvida com etanol/acetona (5/95) e 1 equivalente de ácido fumárico em acetona foi adicionado em temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,07 g do COMPOSTO 63 (isômero Z; sal de ácido fumárico) (6%), p.f. °C: 179.

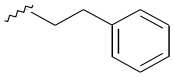
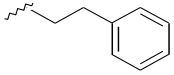
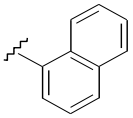
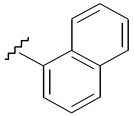
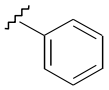
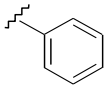
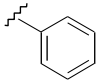
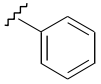
[000327] Tabelas 2 a 9 listam os compostos da fórmula (Ia) que foram preparados de acordo com uma das amostras acima (Ex. Nº)

[000328] Para vários compostos, foram obtidos pontos de fundição com uma bancada quente de Kofler, consistindo em uma placa aquecida com gradiente térmico linear, um ponteiro corrediço e uma escala de temperatura em graus centígrado.

TABELA 2



Composto Nº	Exp. Nº	R^1	X	R^6	R^3	q	R^4	R^5	Propriedades
14	B8	-Br	O	-H	$-CH_3$	1	$-CH_3$	$-CH_3$	E ou Z
16	B9	-Br	O	-H		1	$-CH_3$	$-CH_3$	E
17	B9	-Br	O	-H		1	$-CH_3$	$-CH_3$	Z
24	B5	-F	O	-H		1	$-CH_3$	$-CH_3$	Z
13	B7	-Br	O	-H		1	$-CH_3$	$-CH_3$	Z p.f. 150°C
12	B6	-Br	O	-H		3	$-CH_3$	$-CH_3$	E ou Z p.f. 145°C
25	B5	-Br	O	-H		1	$-CH_3$	$-CH_3$	Z

Composto Nº	Exp. Nº	R^1	X	R^6	R^3	q	R^4	R^5	Propriedades
8	B5.a	-Br	O	-H		1	$-CH_3$	$-CH_3$	E p.f. 128°C
61	B15.a	-Br	O	-H		3	$-CH_2CH_3$	$-CH_3$	E
10	B5.b	-Br	O	-H		1	$-CH_3$	$-CH_3$	75/25 razão de isômeros
28	B8	-Br	O	-H		1	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH_3$	Z
29	B5	-Br	O	-F		1	$-CH_3$	$-CH_3$	Z
4	B1	-Br	S	-H		1	$-CH_3$	$-CH_3$	Z
30	B5	$-CH_3$	O	-H		1	$-CH_3$	$-CH_3$	Z
31	B5	$-OCH_3$	O	-H		1	$-CH_3$	$-CH_3$	Z

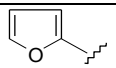
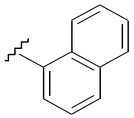
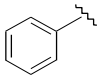
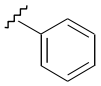
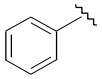
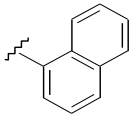
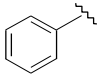
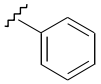
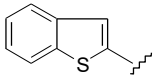
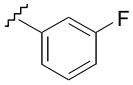
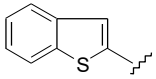
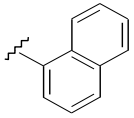
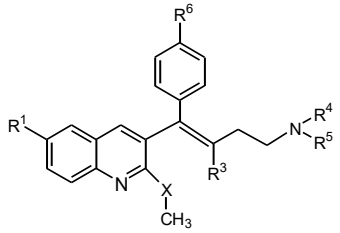
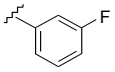
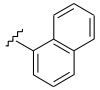
Composto Nº	Exp. Nº	R^1	X	R^6	R^3	q	R^4	R^5	Propriedades
21	B11.b		O	-H		1	$-CH_3$	$-CH_3$	E/Z 60/40
11	B5		O	-H		1	$-CH_3$	$-CH_3$	Z
32	B5		O	-H		1	$-CH_3$	$-CH_3$	60/40 razão de isômeros
20	B11.a		S	-H		1	$-CH_3$	$-CH_3$	Z
33	B5		O	-H		1	$-CH_3$	$-CH_3$	Z
34	B5		O	-H		1	$-CH_3$	$-CH_3$	60/40 razão de isômeros p.f. 122°C

TABELA 3



Composto Nº	Exp. Nº	R^1	X	R^6	R^3	R^4	R^5	Propriedades
15	B8	-Br	O	-H	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$	E ou Z
35	B1	-Br	O	-H	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$	75/25 razão de isômeros
18	B9	-Br	O	-H		$-CH_3$	$-CH_3$	Z
36	B1	-Br	O	-H		$-CH_3$	$-CH_3$	E/Z n.d. p.f. 135°C
37	B1	-Br	O	-H		$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH_3$	Z
38	B1	-Br	O	-H		$-CH_3$	$-CH_3$	Z
9	B5.b	-Br	O	-H		$-CH_3$	$-CH_3$	Z

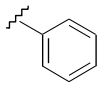
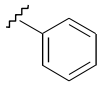
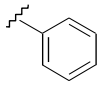
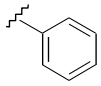
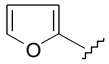
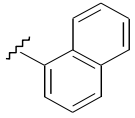
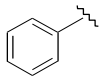
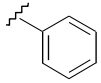
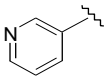
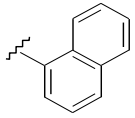
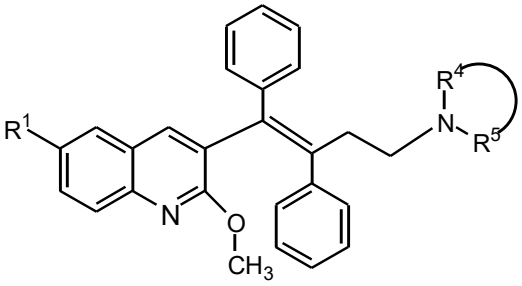
Composto Nº	Exp. Nº	R^1	X	R^6	R^3	R^4	R^5	Propriedades
1	B1	-Br	O	-Cl		$-CH_3$	$-CH_3$	Z
3	B1	-Br	S	-H		$-CH_3$	$-CH_3$	E ou Z
2	B1	-Br	S	-H		$-CH_3$	$-CH_3$	E ou Z
39	B1	-F	O	-H		$-CH_3$	$-CH_3$	E ou Z
22	B11.b		O	-H		$-CH_3$	$-CH_3$	mistura de isômeros
40	B11.a		S	-H		$-CH_3$	$-CH_3$	E ou Z
41	B11.b		O	-H		$-CH_3$	$-CH_3$	Z p.f. 176°C

TABELA 4



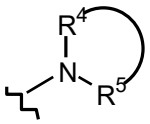
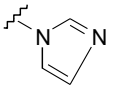
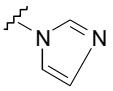
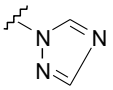
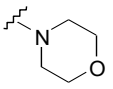
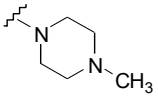
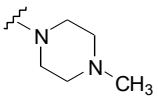
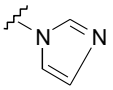
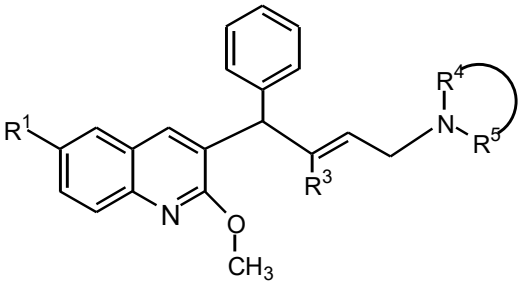
Composto Nº	Exp. Nº	R^1		Propriedades
6	B3	-Br		E ou Z
5	B3	-Br		E ou Z
42	B8	-Br		E ou Z
43	B1	-Br		Z/E 90/10
44	B8	-Br		Z/E 60/40
45	B1	-Br		Z/E 90/10
46	B11.a			Z

TABELA 5



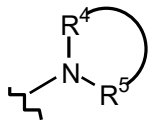
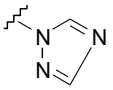
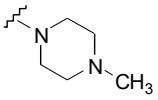
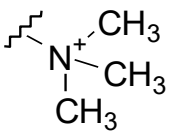
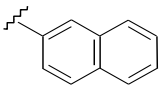
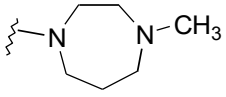
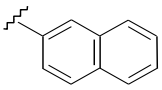
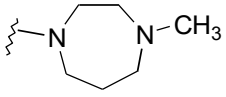
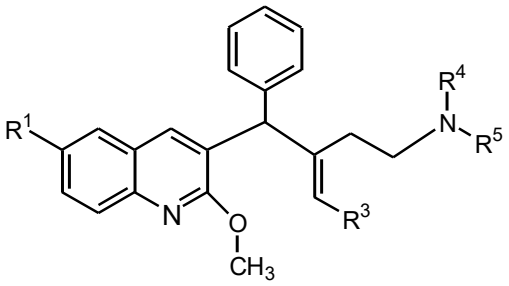
Composto Nº	Exp. Nº	R^1	R^3		Propriedades
47	B8	-Br			E
48	B8	-Br			Z
23	B12	-Br			Z Sal de iodeto
62	B15.b	-Br			E Fumarato P.F.. 204°C
63	B15.c	-Br			Z Fumarato P.F. 179°C

TABELA 6



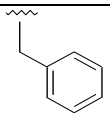
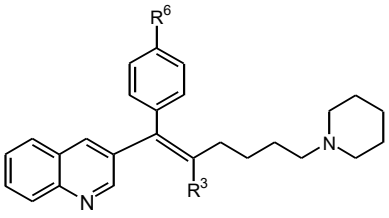
Composto Nº	Exp. Nº	R^1	R^3	R^4	R^5	Propriedades
7	B5.a	-Br		-CH_3	-CH_3	E/Z 75/25

TABELA 7



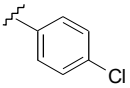
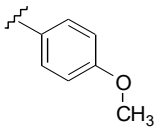
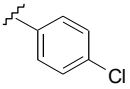
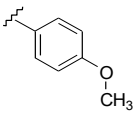
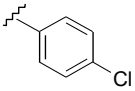
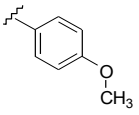
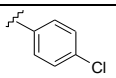
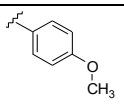
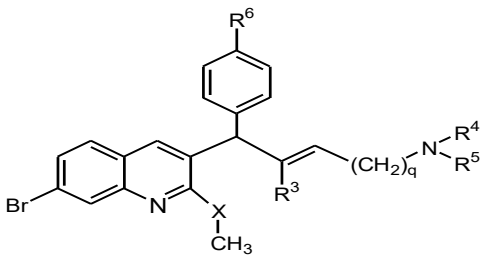
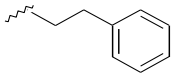
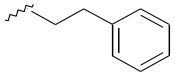
Composto Nº	Exp. Nº	R^6	R^3	Propriedades
49	B10	-H		E/Z N.D.
50	B10	-H		E/Z N.D.
51	B10	-H		E/Z N.D.
19	B10	-Cl		E/Z N.D.
52	B10	-Cl		E/Z N.D.
53	B10	-Cl		E/Z N.D.
54	B10	-CN		E/Z N.D.
55	B10	-CN		E/Z N.D.
56	B10	-CN		E/Z N.D.
57	B10	$-OCH_3$		E/Z N.D.
58	B10	$-OCH_3$		E/Z N.D.
59	B10	$-OCH_3$		E/Z N.D.

TABELA 8

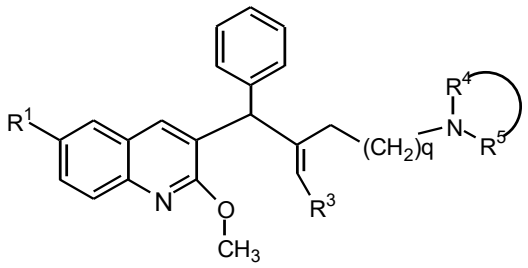


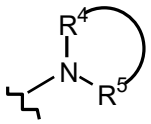
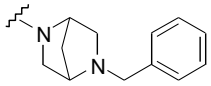
Composto Nº	Exp. Nº	R^1	X	R^6	R^3	Q	R^4	R^5	Propriedades
26	B8	-Br	O	-H		2	$-CH_3$	$-CH_3$	E
27	B8	-Br	O	-H		2	$-CH_3$	$-CH_3$	Z

[000329] quando "E" ou "Z" forem indicados nas Tabelas acima significa que o composto é um isômero puro, mas a configuração absoluta não é determinada.

[000330] quando "E/Z n.d." for indicado nas Tabelas acima significa que a configuração não foi determinada.

TABELA 9



Composto Nº	Exp. Nº	R^1	R^3	Q		Propriedades
60	B14	-Br	-CN	3		E

C. PARTE ANALÍTICA

CONDIÇÕES DE LCMS

PROCEDIMENTO GERAL A

[000331] A medição de LC foi executada usando um sistema de Acquiti UPLC (Waters) compreendendo uma bomba binária, um organizador de amostra, um aquecedor de coluna (ajustado em 55°C), um detector de arranjo de diodo (DAD) e uma coluna como especificada nos respectivos métodos abaixo. Fluxo da coluna é

dividido para um espectrômetro de EM. O detector de EM foi configurado com uma fonte de ionização de eletropulverização. Espectros de massa foram adquiridos varrendo de 100 a 1000 entre 0,18 segundos usando um tempo de permanência de 0,02 segundos. A voltagem da agulha capilar foi 3,5 kV e a temperatura da fonte foi mantida a 140°C. Nitrogênio foi usado como o gás nebulizante. Aquisição de dados foi executada com um sistema de dados de Water-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimento Geral B

[000332] A medição de HPLC foi executada usando um sistema Alliance HT 2795 (Waters) compreendendo uma bomba quaternária com desgasificador, um autoamostrador, um detector de arranjo de diodo (DAD) e uma coluna como especificada nos respectivos métodos abaixo, a coluna é mantida a uma temperatura de 30°C. Fluxo da coluna é dividido para um espectrômetro de EM. O detector de EM 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 100°C no LCT (espectrômetro de massa Time of Flight Zspray® de Waters - para o método 1), e 3,15 kV a 110°C no ZQ® (espectrômetro de massa de Zspray quadrupolo simples (de Waters - para os métodos 3 e 4). Nitrogênio foi usado como o gás nebulizante. Aquisição de dados foi executada com um sistema de dados de Water-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimento Geral C

[000333] A medição de LC foi executada usando um sistema de UPLC (Cromatografia Líquida de Ultra Desempenho) Acquiti (Waters) compreendendo uma bomba binária com desgasificador, um autoamostrador, um detector de arranjo de diodo (DAD) e uma coluna como especificada nos respectivos métodos abaixo, a coluna é mantida a uma temperatura de 40°C. Fluxo da coluna foi trazido para

um detector de EM. O detector de EM 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 (espectrômetro de massa de quadrupolo triplo de Waters). Nitrogênio foi usado como o gás nebulizante. Aquisição de dados foi executada com um sistema de dados de Water-Micromass MassLynx-Openlynx.

MÉTODO 1

[000334] Além do procedimento geral B: HPLC de fase reversa foi realizada em uma coluna C18 de Cromasil (5 µm, 4,6 x 150 mm) com uma taxa de fluxo de 1,0 ml/min. Três fases móveis (fase móvel A: 100% de 7 mM de acetato de amônio; fase móvel B: 100% de acetonitrila; fase móvel C: 0,2% de ácido fórmico + 99,8% de Água ultrapura) foram empregadas para operar uma condição de gradiente de 30% de A, 40% de B e 30% de C (reter por 1 minuto) para 100% de B em 4 minutos, 100% de B por 5 minutos e reequilibradas com condições iniciais durante 3 minutos. Um volume de injeção de 5 µl foi usado. Voltagem de cone foi 20 V para modo de ionização positivo. Espectros de massa foram adquiridos varrendo de 100 a 900 em 0,8 segundos usando uma demora de intervarredura de 0,08 segundo.

MÉTODO 2

[000335] Além de procedimento geral A: UPLC de fase reversa (Cromatografia Líquida de Ultra Desempenho) foi realizada em uma coluna C18 de etilsiloxano/sílica híbrida ligada em ponte (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquiti) com uma taxa de fluxo de 0,8 ml/min. Duas fases móveis (fase móvel A: 0,1% de ácido fórmico em H_2O/metanol 95/5; fase móvel B: metanol) foram usadas para operar uma condição de gradiente de 95% de A e 5% de B para 5% de A e 95% de B em 1,3 minuto e retida durante 0,2 minutos. Um volume de injeção de 0,5 µl foi usado. Voltagem de cone foi 10 V para modo de ionização positivo e 20 V para modo de ionização negativo.

MÉTODO 3

[000336] Além do procedimento geral B: HPLC de fase reversa foi realizada em uma coluna Sunfire C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) com uma taxa de fluxo inicial de 0,8 ml/min. Duas fases móveis (fase móvel A: 25% de 7 mM de acetato de amônio + 50% de acetonitrila + 25% de ácido fórmico (2 ml/l); fase móvel B: 100% de acetonitrila) foram empregadas para operar uma condição de gradiente de 100% de A (retida durante 1 minuto) para 100% de B em 4 minutos, retida em 100% de B a uma taxa de fluxo de 1,2 ml/min por 4 minutos e reequilibradas com as condições iniciais durante 3 minutos). Um volume de injeção de 10 µl foi usado. Voltagem de cone foi 20 V para positivo e modo de ionização negativo. Espectros de massa foram adquiridos varrendo de 100 a 1000 entre 0,4 segundos usando uma demora de intervarredura de 0,3 segundos.

MÉTODO 4

[000337] Além do procedimento geral B: HPLC de fase reversa foi realizada em uma coluna C18 de Xterra-EM (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) com uma taxa de fluxo de 0,8 ml/min. Duas fases móveis (fase móvel A: 100% de 7 mM de acetato de amônio; fase móvel B: 100% de acetonitrila) foram empregadas para operar uma condição de gradiente de 80% de A, 20% de B (retida durante 0,5 minuto) para 10% de A, 90% de B em 4,5 minutos, retida em 10% de A e 90% de B por 4 minutos e reequilibradas com condições iniciais durante 3 minutos. Um volume de injeção de 10 µl foi usado. Voltagem de cone foi 20 V para modo de ionização positivo e negativo. Espectros de massa foram adquiridos varrendo de 100 a 1000 entre 0,4 segundo usando uma demora de intervarredura de 0,3 segundo.

MÉTODO 5

[000338] Para o composto (51) apenas o espectro de massa foi registrado (nenhum R(t)). O detector de EM foi configurado com uma

fonte de ionização de eletropulverização. Espectros de massa foram adquiridos varrendo de 100 a 1000 em 1 segundo usando um tempo de permanência de 0,1 segundo. A voltagem da agulha capilar foi 3 kV e a temperatura da fonte foi mantida a 140°C. Nitrogênio foi usado como o gás nebulizante. Aquisição de dados foi executada com um sistema de dados de Water-Micromass MassLynx-Openlynx. Voltagem de cone foi 10 V para modo de ionização positivo.

MÉTODO 6

[000339] Além do procedimento geral C: UPLC de fase reversa foi realizada em uma coluna C18 de Waters Acquiti BEH (etilsiloxano/sílica híbrida ligada) (1,7 µm, 2,1 x 100 mm) com uma taxa de fluxo de 0,35 ml/min. Duas fases móveis (fase móvel A: 95% de 7 mM de acetato de amônio / 5% de acetonitrila; fase móvel B: 100% de acetonitrila) foram empregadas para operar uma condição de gradiente de 90% de A e 10% de B (retida por 0,5 minuto) para 8% de A e 92% de B em 3,5 minutos, retida por 2 min e retornada para as condições iniciais em 0,5 min, retida durante 1,5 minuto. Um volume de injeção de 2 µl foi usado. Voltagem de cone foi 20 V para modo de ionização positivo e negativo. Espectros de massa foram adquiridos varrendo de 100 a 1000 em 0,2 segundo usando uma demora de intervarredura de 0,1 segundo.

MÉTODO 7

[000340] Além de procedimento geral C: UPLC de fase reversa foi realizada em uma coluna de C18 de Waters Acquiti BEH (etilsiloxano/sílica híbrida ligada) (1,7 µm, 2,1 x 100 mm) com uma taxa de fluxo de 0,35 ml/min. Duas fases móveis (fase móvel A: 95% de 7 mM de acetato de amônio / 5% de acetonitrila; fase móvel B: 100% de acetonitrila) foram empregadas para operar uma condição de gradiente de 90% de A e 10% de B (mantida por 0,5 minuto) para 8% de A e 92% de B em 3,5 minutos, mantida por 2 min e retornada para

as condições iniciais em 0,5 min, mantida durante 1,5 minuto. Um volume de injeção de 2 µl foi usado. Voltagens de cone foram 20, 30, 45, 60 V para modo de ionização positivo. Espectros de massa foram adquiridos varrendo de 100 a 1000 em 0,2 segundo usando uma demora de intervarredura de 0,1 segundo.

MÉTODO 8

[000341] Além de procedimento geral B: HPLC de fase reversa foi realizada em uma coluna Sunfire C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) com uma taxa de fluxo inicial de 0,8 ml/min. Duas fases móveis (fase móvel A: 35% de 6,5 mM de acetato de amônio + 30% de acetonitrila + 35% de ácido fórmico (2 ml/l); fase móvel B: 100% de acetonitrila) foram empregadas para operar uma condição de gradiente de 100% de A (retida durante 1 minuto) para 100% de B em 4 minutos, retida em 100% de B a uma taxa de fluxo de 1,2 ml/min por 4 minutos e reequilibradas com as condições iniciais durante 3 minutos. Um volume de injeção de 10 µl foi usado. Modo de ionização positivo foi usado com quatro voltagens de cone diferentes (20, 40, 50, 55 V). Espectros de massa foram adquiridos varrendo de 100 a 1000 em 0,4 segundo usando uma demora de intervarredura de 0,1 segundo.

MÉTODO 9

[000342] Além do procedimento geral B: HPLC de fase reversa foi realizada em uma coluna Sunfire C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) com uma taxa de fluxo inicial de 0,8 ml/min. Duas fases móveis (fase móvel A: 35% de 6,5 mM de acetato de amônio + 30% de acetonitrila + 35% de ácido fórmico (2 ml/l); fase móvel B: 100% de acetonitrila) foram empregadas para operar uma condição de gradiente de 100% de A (retida durante 1 minuto) para 100% de B em 4 minutos, retida em 100% de B a uma taxa de fluxo de 1,2 ml/min por 4 minutos e reequilibradas com condições iniciais durante 3 minutos. Um volume de injeção de 10 µl foi usado. Voltagem de cone foi 20 V para modo de

ionização positivo e negativo. Espectros de massa foram adquiridos varrendo de 100 a 1000 em 0,4 segundo usando uma demora de intervarredura de 0,3 segundo.

[000343] Quando um composto for uma mistura de isômeros que dão picos diferentes no método de LCMS, apenas o tempo de retenção do componente principal é dado na tabela de LCMS.

TABELA 10: dados analíticos (R(t) significa tempo de retenção em minutos; MH(+) significa íon molecular protonado (da base livre); procedimento refere-se ao método usado para LCMS).

LCMS			
Composto Nº	R(T)	MH(+)	Procedimento
36	1,21	487	2
10	1,30	537	2
9	1,26	537	2
6	6,17	510	1
1	6,44	521	1
29	6,50	521	1
2	6,23	503	1
4	6,50	503	1
24	5,34	427	1
5	6,17	510	1
3	6,28	503	1
47	7,76	511	1
25	6,20	505	1
42	7,67	511	1
38	5,98	505	1
8	6,79	515	1
7	6,57	515	1
12	6,53	515	1
17	5,97	493	1

LCMS			
Composto Nº	R(T)	MH(+)	Procedimento
16	6,04	493	1
18	5,96	493	1
44	6,17	542	1
48	6,19	542	1
45	6,14	542	1
43	6,63	529	1
39	5,13	427	1
35	5,41	425	1
15	5,57	425	1
14	5,47	425	1
11	6,49	485	1
33	5,04	559	3
31	7,52	439	4
30	5,77	423	1
32	4,49	535	3
20	4,19	501	3
46	7,00	508	1
40	4,18	501	3
34	5,12	591	3
22	3,65	525	3
21	4,30	525	3
41	4,84	536	1
28	4,60	565	3
37	4,25	565	3
23	6,37	520	1
26	4,12	515	3
27	4,12	515	3

LCMS			
Composto Nº	R(T)	MH(+)	Procedimento
49	1,13	447	2
19	1,20	481	2
54	1,06	472	2
57	1,13	477	2
50	1,18	481	2
52	1,24	515	2
55	1,09	506	2
58	1,17	511	2
51	n.d.	477	5
53	1,20	511	2
56	1,06	502	2
59	1,08	507	2
62	6,26	634	6
63	5,68	634	7
61	5,67	557	8
60	5,18	621	9

D. EXEMPLOS FARMACOLÓGICOS

D.1. MÉTODO IN VITRO PARA TESTAR COMPOSTOS CONTRA *M. tuberculosis*.

[000344] Placas de microtitulação de plástico de 96 poços estéreis, de fundo chato foram enchidas com 100 µl de meio de cultivo de Middlebrook (1x). Subsequentemente, soluções de matéria-prima (10 x concentração de teste final) dos compostos foram adicionadas em volumes de 25 µl para uma série de poços duplicados na coluna 2 para permitir avaliação de seus efeitos no crescimento bacteriano. As diluições de cinco vezes seriais foram feitas diretamente nas placas de microtitulação da coluna 2 a 11 usando um sistema robotizado personalizado (Zymark Corp., Hopkinton, MA). As pontas das pipetas

foram alteradas após cada 3 diluições para minimizar erros de pipetação com compostos hidrofóbicos altos. Amostras de controle sem tratar com (coluna 1) e sem (coluna 12) inóculo foram incluídas em cada placa de microtitulação. Aproximadamente 5000 CFU por poço de Mycobacterium tuberculosis (cepa H37RV), em um volume de 100 µl em meio de cultivo de Middlebrook (1x), foram adicionados às fileiras A a H, exceto coluna 12. O mesmo volume de meio de cultivo sem inóculo foi adicionado à coluna 12 na fileira A a H. As culturas foram incubadas a 37°C durante 7 dias em uma atmosfera umedecida (incubadora com válvula de ar aberta e ventilação contínua). Um dia antes do término da incubação, 6 dias após a inoculação, Resazurin (1:5) foi adicionado a cada poço em um volume de 20 µl e as placas foram incubadas durante outras 24 horas a 37°C. No dia 7 o crescimento bacteriano foi quantificado fluorometricamente.

[000345] A fluorescência foi lida em um fluorômetro controlado por computador (Spectramax Gemini EM, Molecular Devices) em um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm. A porcentagem de inibição de crescimento alcançada pelos compostos foi calculada de acordo com os métodos-padrão e expressos como valores de IC_{90} (µg/ml) (90% de concentração inibidora para crescimento bacteriano).

D.2. MÉTODO IN VITRO PARA TESTAR COMPOSTOS PARA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA CONTRA CEPA DE *M. Smegmatis* ATCC607

[000346] Placas de microtitulação de plástico de 96 poços estéreis, de fundo chato foram enchidas com 180 µl de água deionizada estéril, suplementadas com 0,25% de BSA. Subsequentemente, as soluções de matéria-prima (7,8 x concentração de teste final) dos compostos foram adicionadas em 45 µl de volumes a uma série de poços duplicados na coluna 2 para permitir avaliação de seus efeitos no

crescimento bacteriano. Diluições de cinco vezes seriais (45 µl em 180 µl) foram feitas diretamente nas placas de microtitulação da coluna 2 a 11 usando um sistema robotizado personalizado (Zymark Corp., Hopkinton, MA). As pontas das pipetas foram alteradas após cada 3 diluições para minimizar erros de pipetação com compostos hidrofóbicos altos. Amostras de controle sem tratar com (coluna 1) e sem (coluna 12) inóculo foram incluídas em cada placa de microtitulação. Cerca de 250 CFU por poço de inóculo de bactéria, em um volume de 100 µl em 2,8x meio de cultivo de Mueller-Hinton, foram adicionados às fileiras A a H, exceto coluna 12. O mesmo volume de meio de cultivo sem inóculo foi adicionado à coluna 12 na fileira A a H. As culturas foram incubadas a 37°C durante 48 horas em uma atmosfera umedecida de 5% de CO_2 (incubadora com válvula de ar aberta e ventilação contínua). Ao término da incubação, dois dias após inoculação, o crescimento bacteriano foi quantificado fluorometricamente. Portanto Alamar Blue (10x) foi adicionado a todos os poços em um volume de 20 µl e as placas foram incubadas durante outras duas horas a 50°C.

[000347] A fluorescência foi lida em um fluorômetro controlado por computador (Cytofluor, Biosearch) a um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm (ganho 30). A porcentagem de inibição de crescimento alcançada pelos compostos foi calculada de acordo com os métodos-padrão e expressada como IC_{90} (µg/ml) definindo a concentração inibidora de 90% para crescimento bacteriano. Os resultados estão mostrados na Tabela 11.

TABELA 11:resultados de uma triagem *in vitro* dos compostos de acordo com a invenção para *M. smegmatis* (IC_{90} (µg/ml)).

Co. Nº	*M. smegmatis* IC_{90} (µg/ml)
13	1,73
10	0,43

9	1,7
6	10,18
1	1,65
29	1,65
2	1,59
4	7,98
24	5,37
5	5,1
3	2,0
47	20,36
25	40,15
42	22,84
38	8,01
8	1,63
7	1,63
12	40,95
17	39,2
16	1,75
18	9,85
44	4,31
48	1,72
45	9,65
43	4,21
39	16,98
35	3,79
15	1,35
14	1,35
11	1,53
33	7,03

31	6,95
30	2,67
32	1,69
20	1,41
46	1,61
40	1,58
34	2,35
22	1,66
21	14,79
41	3,79
28	1,79
37	2,01
23	1,85
26	4,09
27	5,78
49	7,08
19	1,52
54	11,85
57	7,55
50	1,92
52	1,63
55	8,02
58	8,10
51	7,55
53	2,03
59	8,03
56	7,95
36	1,94
60	1,97

61	1,76
62	8,97
63	3,57

D.3. MÉTODO IN VITRO PARA TESTAR COMPOSTOS PARA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA CONTRA VÁRIAS CEPAS NÃO-MICOBACTERIANAS

PREPARAÇÃO DE SUSPENSÕES BACTERIANAS PARA TESTAGEM DE SUSCETIBILIDADE:

[000348] As bactérias usadas neste estudo são crescidas durante a noite em frascos contendo 100 ml de meio de cultivo de Mueller-Hinton (Becton Dickinson – Nº cat. 275730) em água deionizada estéril, com agitação, a 37°C. Matérias-primas (0,5 ml/tubo) foram armazenadas a -70°C até o uso. As titulações de bactérias foram executadas em placas de microtitulação para detectar a $TCID_{50}$ em que a $TCID_{50}$ representa a diluição que dá origem ao crescimento bacteriano em 50% das culturas inóculadas.

[000349] Em geral, um nível de inóculo de cerca de 100 $TCID_{50}$ foi usado para testagem da suscetibilidade.

TESTAGEM DE SUSCETIBILIDADE ANTIBACTERIANA: DETERMINAÇÃO DE IC_{90}

ENSAIO COM PLACA DE MICROTITULAÇÃO

[000350] Placas de microtitulação de plástico de 96 poços estéreis, de fundo chato foram enchidas com 180 µl de água deionizada estéril, suplementadas com 0,25% de BSA. Subsequentemente, as soluções de matéria-prima (7,8 x concentração de teste final) dos compostos foram adicionadas em 45 µl de volumes na coluna 2. Diluições de cinco vezes seriais (45 µl em 180 µl) foram feitas diretamente nas placas de microtitulação da coluna 2 para alcançar a coluna 11. Amostras de controle sem tratar com (coluna 1) e sem (coluna 12) inóculo foram incluídas em cada placa de microtitulação. Dependendo

do tipo de bactéria, cerca de 10 a 60 CFU por poço de inóculo de bactéria (100 $TCID_{50}$), em um volume de 100 µl em 2,8x meio de cultivo de Mueller-Hinton, foram adicionadas às fileiras A a H, exceto coluna 12. O mesmo volume de meio de cultivo sem inóculo foi adicionado à coluna 12 na fileira A a H. As culturas foram incubadas a 37°C durante 24 horas sob uma atmosfera normal (incubadora com válvula de ar aberta e ventilação contínua). Ao término de incubação, um dia após inoculação, o crescimento bacteriano foi quantificado fluorometricamente. Portanto resazurina (0,6 mg/ml) foi adicionada em um volume de 20 µl para todos os poços 3 horas após inoculação, e as placas foram reincubadas durante a noite. Uma alteração em cor de azul para rosa indicou o crescimento das bactérias. A fluorescência foi lida em um fluorômetro controlado por computador (Cytofluor Biosearch) a um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm. A % de inibição de crescimento alcançada pelos compostos foi calculada de acordo com os métodos-padrão. A IC_{90} (expressa em µg/ml) foi definida como a concentração inibidora de 90% para crescimento bacteriano. Os resultados estão mostrados na Tabela 12.

MÉTODO DE DILUIÇÃO DE ÁGAR.

[000351] Valores de MIC99 (a concentração mínima para se obter 99% de inibição de crescimento bacteriano) podem ser determinados executando o método de diluição de Ágar padrão de acordo com padrões* de NCCLS em que os meios usados incluem ágar de Mueller-Hinton.

[000352] * Instituto padrão de laboratório clínico. 2005. Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically: approved standard - sexta edição

ENSAIOS VIABILIDADE CELULAR ("TIME KILL ASSAYS")

[000353] Atividade bactericida ou bacteriostática dos compostos

pode ser determinada em um ensaio de morte de tempo usando o metido de microdiluição em meio de cultivo*. Em um ensaio de morte de tempo em *Staphylococcus aureus* e *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), o inóculo de partida de *S. aurues* e MRSA é 10^6 CFU / ml em meio de cultivo de Muller-Hinton. Os compostos antibacterianos são usados na concentração de 0,1 a 10 vezes MIC (isto é, IC_{90} como determinada em ensaio de placa de microtitulação). Poços que não recebem nenhum agente antibacteriano constituem o controle de crescimento de cultura. As placas contendo o microorganismo e os compostos de teste são incubadas a 37°C. Após 0, 4, 24, e 48 h de incubação, as amostras são removidas para determinação das contagens viáveis por diluição serial (10^{-1} a 10^{-6}) em PBS estéril e colocação em placa (200 µl) em ágar de Mueller Hinton. As placas são incubadas a 37°C por 24 h e o número de colônias é determinado. Curvas das mortes podem ser construídas representando em gráfico o $\log_{10}$CFU por ml versus tempo. Um efeito bactericida é comumente definido como diminuição de 3-$\log_{10}$ em número de CFU por ml quando comparado ao inóculo sem tratar. O efeito de transporte potencial dos fármacos é removido por diluições seriais e contando as colônias em diluição mais alta usada para colocação em placa.

[000354] * 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 DOS NÍVEIS DE ATP CELULAR

[000355] Para analisar a alteração na concentração de ATP celular total (usando ATP bioluminescence Kit, Roche), ensaios são realizados cultivando uma cultura de matéria-prima de *S. aureus* (ATCC29213) em frascos de Mueller Hinton de 100 ml e incubar em uma incubadora de agitação por 24 h a 37°C (300 rpm). Medir OD405

nm e calcular CFU/ml. Diluir as culturas a 1 x 10^6 CFU/ml (concentração final para medição de ATP: 1 x 10^5 CFU/100 µl por poço) e adicionar o composto de teste a 0,1 a 10 vezes MIC (isto é, IC_{90} como determinada no ensaio de placa de microtitulação). Incubar estes tubos por 0, 30 e 60 minutos a 300 rpm e 37°C. Usar 0,6 ml de suspensão bacteriana dos tubos de tampa sob pressão e adicionar um novo tubo de eppendorf de 2 ml. Adicionar 0,6 ml de reagente de lise celular (kit de Roche), submeter a vórtice em velocidade máxima e incubar durante 5 minutos em temperatura ambiente. Esfriar em gelo. Deixar o luminômetro aquecer-se até 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems com injetor). Encher uma coluna (= 6 poços) com 100 µl da mesma amostra. Adicionar 100 µl de reagente de Luciferase a cada poço usando o sistema de injetor. Medir a luminescência durante 1 seg.

TABELA 12: Valores de IC_{90} (µg/ml) determinados de acordo com o ensaio de placa de microtitulação.

	IC_{90} (µG/ML)						
	STA	SPN	EFA	SPY	PAE	STA	STA
Composto Nº	29213	6305	29212	8668	27853	RMETH	25923
1	8,27	1,65					
2	7,98	1,59					
3	7,98	1,59					
4	40	17,87					
5	36,14	36,14					
6	10,18	10,18					
7	1,63	2,05					
8	8,17	2,05					
9	2,69	9,56	10,72	10,72	9,56	3,81	5,38
10	4,79	12,03	5,38	9,56	21,4	12,03	4,27

	IC_{90} (μG/ML)						
	STA	SPN	EFA	SPY	PAE	STA	STA
Composto Nº	29213	6305	29212	8668	27853	RMETH	25923
11	1,53	1,22	15,33	7,68	7,68		
12	8,17	10,29					
13		8,67	12,24	9,73	12,24		10,91
14	33,79	1,35	37,91	26,84	37,91		
15	33,79	6,74					
16	7,82	1,56					
17	15,6	7,82	39,2	19,65	43,98		
18	17,51	8,78					
20	1,58	1,41					
21	41,68	23,44					
22	20,89	20,89					
23	1,65	1,85		1,65	6,55		
24	33,88	1,51					
25	22,58	8,01	40,15	17,93	40,15		
26	3,65	2,05					
27	8,17	4,59					
28	8,96	2,01					
29	8,27	1,85					
30	6,7	1,34	11,91	6,7	13,36		
31	39,09	7,8					
32	1,69	1,9	9,51	3,79	3,79		
33	8,86	7,89					
34		10,51					
35	33,79	1,35	15,09	1,35	15,09		

	IC_{90} (μG/ML)						
	STA	SPN	EFA	SPY	PAE	STA	STA
Composto Nº	29213	63056	29212	86688	27853	RMETH	259233
36	9,73	5,47	12,24	9,73	12,24	12,24	10,91
37	8,96	2,01					
38	10,08	8,01	8,01	3,58	8,99		
39	33,88	8,51					
40	19,93	3,98	15,83	7,94			
41	8,49	9,53					
42							
43	52,95	8,39					
44	10,82	10,82					
45	43,09	10,82					
46	9,03	8,05					
47							
48	10,82	2,72					
49	44,66	8,91					
50		9,6					
51	47,67	21,29					
52	10,29	10,29					
53	9,09	10,2					
54	42,04	47,17					
55	8,02	10,1					
56		12,6					
57		9,51					
58	10,2	12,84					
59		11,34					

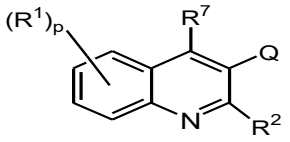
	IC_{90} (µG/ML)						
	STA	SPN	EFA	SPY	PAE	STA	STA
Composto Nº	29213	6305	29212	8668	27853	RMETH	25923
60	1,97	2,48					
61	1,76	1,76					
62	22,52						
63	2,25						

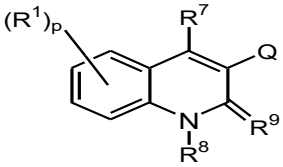
[000356] STA 29213 quer dizer *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); SPN 6305 quer dizer *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); EFA 29212 quer dizer *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); SPY 8668 quer dizer *Streptococcus* pyogens (ATCC8668); PAE 27853 quer dizer *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); STA RMETH quer dizer *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) (um isolado clínico da University of Antwerp); STA 25923 quer dizer *Staphylococcus aureus* (ATCC25923).

[000357] ATCC quer dizer cultura de tecido tipo americana.

REIVINDICAÇÕES

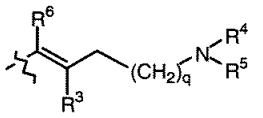
1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (Ia) ou (Ib)


(Ia)

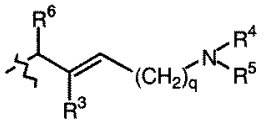

(Ib)

incluindo qualquer forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, em que

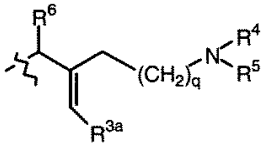
Q representa um radical da fórmula


(a-1)

ou


(a-2)

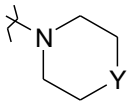
ou


(a-3)

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

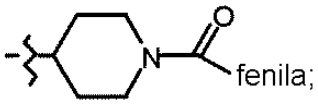
q é um número inteiro igual zero, 1, 2, 3 ou 4;

R^1 é hidrogênio, ciano, formila, carboxila, halo, alquila, C_{2-6}alque-nila, C_{2-6}alquinila, haloalquila, hidróxi, alquilóxi, alquiltio, alquiltioalquila, -C=N-OR[11], amino, mono ou di(alquil)amino, aminoalquila, mono ou di(alquil)aminoalquila, alquilcarbonilaminoalquila, aminocarbonila, mono ou di(alquil)aminocarbonila, arilalquila, arilcarbonila, $R^{5a}R^{4a}$Nalquila, di(aril)al-quila, arila, $R^{5a}R^{4a}$N-, $R^{5a}R^{4a}$N-C(=O)-, ou Het;

R^2 é hidrogênio, alquilóxi, arila, arilóxi, hidróxi, mercapto, alquiloxialquilóxi, alquiltio, mono ou di(alquil)amino, pirrolidino ou um radical da fórmula  em que Y é CH_2, O, S, NH ou N-alquila;

R^3 é alquila, arilalquila, aril-O-alquila, aril-alquil-O-alquila,

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



R^{3a} é hidrogênio, ciano, alquila, arilalquila, aril-O-alquila, aril-alquil-O-alquila, arila, aril-arila, Het, Het-alquila, Het-O-alquila, ou Het-alquil-O-alquila;

R^4 e R^5 cada independentemente, são hidrogênio; alquila; alquiloxialquila; arilalquila; Het-alquila; mono ou dialquilaminoalquila; biciclo[2.2.1]heptila; Het; arila; ou-C(=NH)-NH_2; ou

R^4 e R^5 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um radical selecionado do grupo que consiste em pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 1,1-dióxido-tiomorfolinila, azetidinila, 2,3-di-hidroisoindol-1-ila, tiazolidin-3-ila, 1,2,3,6-tetra-hidropiridila, hexa-hidro-1H-azepinila, hexa-hidro-1H-1,4-diazepinila, hexa-hidro-1,4-oxazepi-nila, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-2-ila, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptila, pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila e triazinila, cada radical opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado de alquila, haloalquila, alquilcarbonila, halo, arilalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono ou dialquilamino, aminoalquila, mono ou dialquilaminoalquila, alquiltio, alquiltioalquila, arila, piridila, pirimidinila, piperidinila opcionalmente substituída com alquila ou pirrolidinila opcionalmente substituída com arilalquila;

R^{4a} e R^{5a} juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um radical selecionado do grupo que consiste em pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-di-hidroisoindol-1-ila, tiazolidin-3-ila, 1,2,3,6-tetra-hidropiridila, hexa-hidro-1H-azepinila, hexa-hidro-1H-1,4-diazepinila, hexa-hidro-1,4-

oxazepinila, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-2-ila, pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila e triazinila, cada radical opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado de alquila, haloalquila, halo, arilalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono ou dialquilamino, alquiltio, alquiltioalquila, arila, piridila ou pirimidinila;

R^6 é arila^1 ou Het;

R^7 é hidrogênio, halo, alquila, arila ou Het;

R^8 é hidrogênio ou alquila;

R^9 é oxo; ou

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

R^{11} é hidrogênio ou alquila;

arila é um homociclo selecionado de fenila, naftila, acenaftila ou tetra-hidronaftila, cada sendo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte sendo independentemente selecionado de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono ou dialquilamino, alquila, C_{2-6}alquenila opcionalmente substituída com fenila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquiloxicarbonila, aminocarbonila, morfolinila ou mono ou dialquilaminocarbonila;

arila^1 é um homociclo selecionado de fenila, naftila, acenaftila ou tetra-hidronaftila, cada sendo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte sendo independentemente selecionado de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, alquiltio, haloalquilóxi, carboxila, alquiloxicarbonila, aminocarbonila, morfolinila, Het ou mono ou dialquilaminocarbonila;

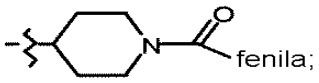
Het é um heterociclo monocíclico selecionado de N-fenoxipiperi-dinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila,

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

um N-óxido do mesmo, um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um solvato do mesmo.

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

R^3 é alquila, arilalquila, aril-O-alquila, aril-alquil-O-alquila, arila, Het, Het-alquila, Het-O-alquila, Het-alquil-O-alquila ou;



R^3a é hidrogênio, ciano, alquila, arilalquila, aril-O-alquila, aril-alquil-O-alquila, arila, Het, Het-alquila, Het-O-alquila, ou Het-alquil-O-alquila;

R^4 e R^5 cada independentemente, são hidrogênio; alquila; alquiloxialquila; arilalquila; Het-alquila; mono ou dialquilaminoalquila; Het; arila; ou-C(=NH)-NH_2; ou

R^4 e R^5 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um radical selecionado do grupo que consiste em pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-di-hidroisoindol-1-ila, tiazolidin-3-ila, 1,2,3,6-tetra-hidropiridila, hexa-hidro-1H-azepinila, hexa-hidro-1H-1,4-diazepinila, hexa-hidro-1,4-oxazepinila, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-2-ila, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptila, pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila,

triazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila e triazinila, cada radical opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado de alquila, haloalquila, alquilcarbonila, halo, arilalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono ou dialquilamino, alquiltio, alquiltioalquila, arila, piridila, pirimidinila, piperidinila ou pirrolidinila opcionalmente substituída com arilalquila;

arila é um homociclo selecionado de fenila, naftila, acenaftila ou tetra-hidronaftila, cada sendo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte sendo independentemente selecionado de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquiloxicarbonila, aminocarbonila, morfolinila ou mono ou dialquilaminocarbonila.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que alquila representa C_{1-6}alquila.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R^1 é hidrogênio, halo, arila, Het, C_{1-6}alquila ou C_{1-6}alquilóxi.

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

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^2 é hidrogênio, C_{1-6}alquilóxi ou C_{1-6}alquiltio.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que R^2 é metilóxi.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que R^3 é C_{1-6}alquila, arilC_{1-6}alquila, arila, ou Het.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que R^{3a} é ciano, C_{1-}

$_{6}$alquila ou arilC_{1-6}alquila.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que q é igual a 1, 2 ou 3.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que R^4 e R^5 representam C_{1-6}alquila ou em que R^4 e R^5 são considerados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados e formam um radical selecionado do grupo que consiste em piperidino, piperazino, morfolino, imidazolila, triazolila, cada um dos ditos anéis opcionalmente substituído com C_{1-6}alquila.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que R^4 e R^5 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um radical selecionado do grupo que consiste em 1,1-dióxido-tiomorfolinila, azetidinila, 2,3-di-hidroisoindol-1-ila, tiazolidin-3-ila, 1,2,3,6-tetra-hidropiridila, hexa-hidro-1H-azepinila, hexa-hidro-1H-1,4-diazepinila, hexa-hidro-1,4-oxazepinila, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-2-ila, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptila, cada um dos ditos anéis opcionalmente substituído com C_{1-6}alquila ou arilC_{1-6}alquila.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que R^4 e R^5 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um radical selecionado do grupo que consiste em hexa-hidro-1H-1,4-diazepinila ou 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptila, cada um dos ditos anéis opcionalmente substituído com C_{1-6}alquila ou arilC_{1-6}alquila.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que R^6 é fenila opcionalmente substituída com halo, ciano ou C_{1-6}alquilóxi.

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que R^7 é hidrogênio.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (Ia).

17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que Q é um radical da fórmula (a-1).

18. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que Q é um radical da fórmula (a-2).

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

R^1 é hidrogênio, halo, arila, Het, C_{1-6}alquila ou C_{1-6}alquilóxi;

R^2 é hidrogênio, C_{1-6}alquilóxi ou C_{1-6}alquiltio; R^3 é C_{1-6}alquila, arilC_{1-6}alquila, arila, ou Het;

R^4 e R^5 são C_{1-6}alquila; ou R^4 e R^5 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um radical selecionado do grupo que consiste em piperidino, piperazino, morfolino, imidazolila, triazolila, hexa-hidro-1H-1,4-diazepinila ou 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptila, cada um dos ditos anéis opcionalmente substituído com C_{1-6}alquila ou arilC_{1-6}alquila;

R^6 é fenila opcionalmente substituída com halo, ciano ou C_{1-6}alquilóxi;

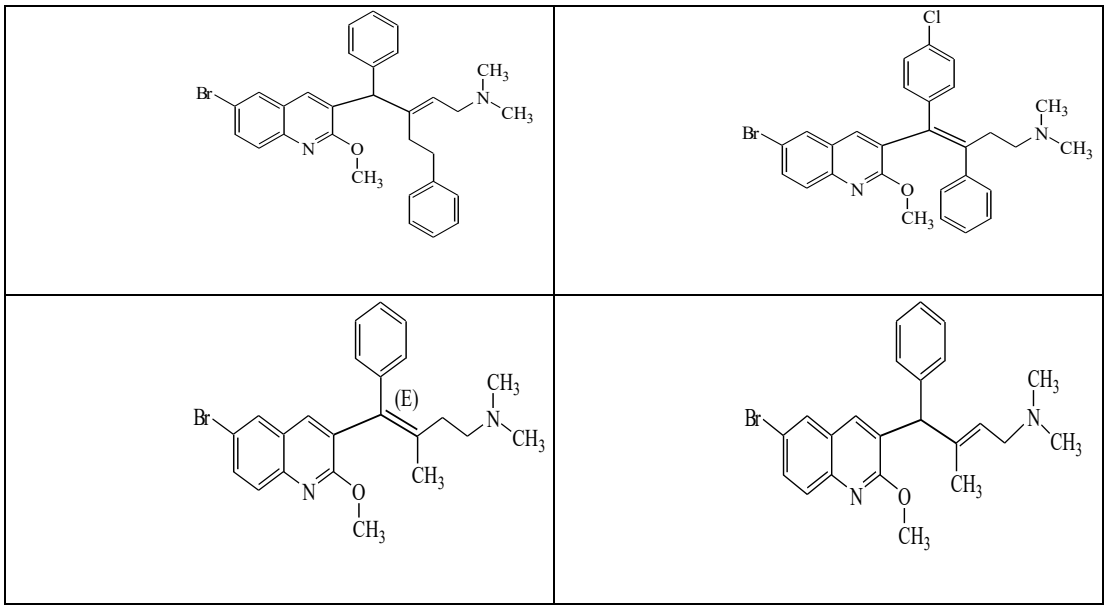
R^7 é hidrogênio;

q é 1, 2 ou 3;

p é 1;

Q é um radical da fórmula (a-1), (a-2) ou (a-3).

20. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado de

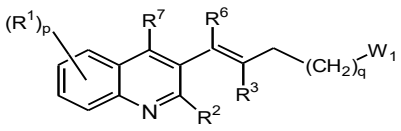


um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, uma forma de N-óxido dos mesmos ou um solvato dos mesmos.

21. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizado pelo fato de ser usado como um medicamento.

22. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizado pelo fato de ser usado como um medicamento no tratamento de uma infecção bacteriana.

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



(IIIa)

um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma forma de N-óxido do mesmo ou um solvato do mesmo; em que W1 representa um grupo de partida adequado em em que as variáveis são como definidas na reivindicação 1.

24. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um

composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 20.

25. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana.

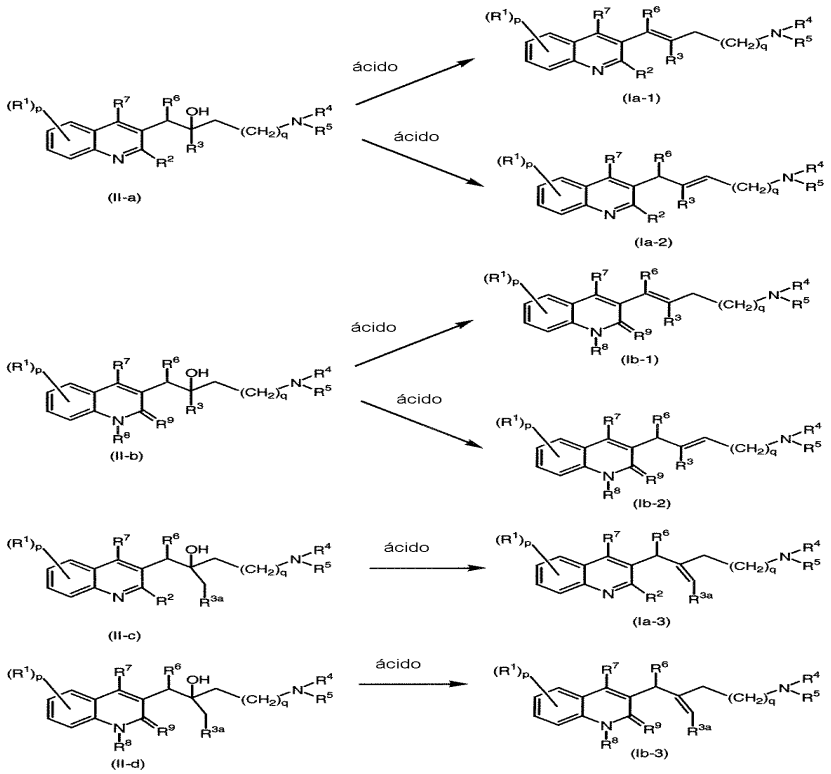
26. Uso, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção com uma bactéria gram-positiva.

27. Uso, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que a bactéria gram-positiva é *Streptococcus pneumoniae* ou *Staphylococcus aureus*.

28. Uso, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que Staphylococcus aureus é *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.

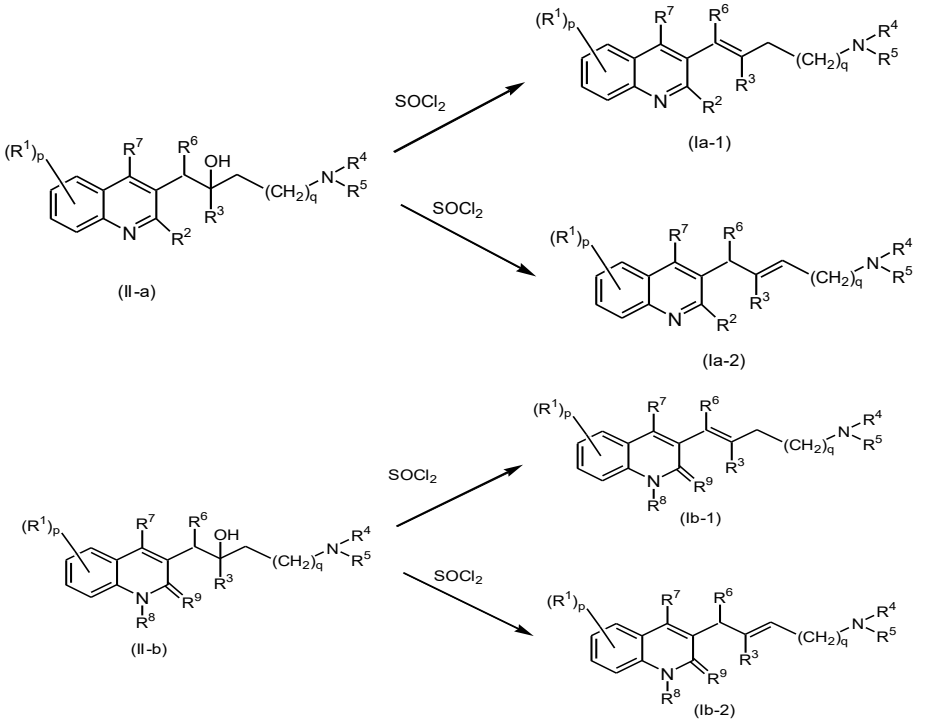
29. Processo para preparar um composto, como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende

a) reagir um intermediário da fórmula (II-a), (II-b), (II-c) ou (II-d) com um ácido adequado,



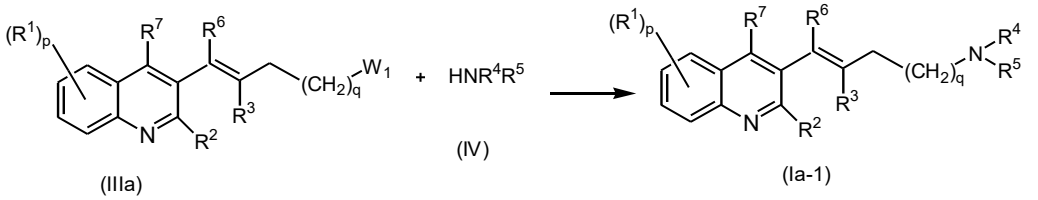
em que R^1, R^2, R^3, R^3a, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, p e q são como definidos na reivindicação 1;

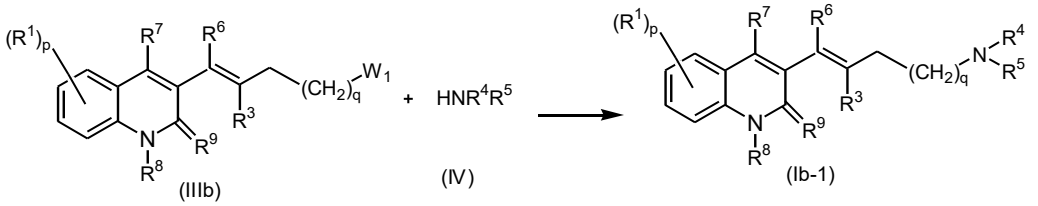
b) reagir um intermediário da fórmula (II-a), (II-b) com $SOCl_2$ na presença de um solvente adequado



em que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, p e q são como definidos na reivindicação 1;

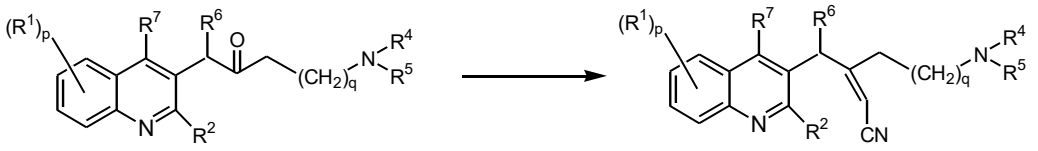
c) reagir um intermediário da fórmula (IIIa) ou (IIIb) com um intermediário da fórmula (IV) na presença de uma base adequada e um solvente adequado.





em que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, p e q são como definidos na reivindicação 1, e em que W^1 representa um grupo de partida adequado;

d) reagir um intermediário da fórmula (VII) com cianometilacetato de dietila na presença de hidreto de sódio e um solvente adequado,



(VII) (Ia-4)

em que R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, p e q são como definidos na reivindicação 1;

ou, se desejado, converter os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib) em uns nos outros seguindo transformações conhecidas na técnica, e também, se desejado, converter os compostos da fórmula (Ia) ou (Ib), em um sal de adição de ácido terapeuticamente não-tóxico ativo por tratamento com um ácido, ou em um sal de adição de base terapeuticamente não-tóxico ativo por tratamento com uma base, ou inversamente, converter a forma de sal de adição de ácido na base livre através de tratamento com álcali, ou converter o sal de adição de base no ácido livre através de tratamento com ácido; e, se desejado, preparar as formas estereoquimicamente isoméricas, aminas quaternárias ou formas de N-óxido dos mesmos.

30. Combinação, caracterizada pelo fato de ser de:

(a) um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 20, e

(b) um ou mais outros agentes antibacterianos, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial no tratamento de uma infecção bacteriana.

31. Produto, caracterizado pelo fato de que compreende (a) um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a

20, e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial no tratamento de uma infecção bacteriana.