

(11) Número de Publicação: **PT 2099762 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 215/227 (2007.10) **C07D 215/36**
(2007.10)

C07D 401/06 (2007.10) **C07D 409/06** (2007.10)

C07D 215/12 (2007.10) **C07D 407/04** (2007.10)

A61K 31/47 (2007.10) **A61P 31/04** (2007.10)

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

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

(30) Prioridade(s): **2006.12.06 EP 06125546**

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

(45) Data e BPI da concessão: **2010.05.12**
149/2010

(73) Titular(es):

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
TURNHOUTSEBAAN 30 2340 BEERSE **BE**

(72) Inventor(es):

KOENRAAD JOZEF LODEWIJK MARCEL ANDRIES **BE**
ANIL KOUL **BE**
GUILLEMONT JÉRÔME EMILE GEORGES **FR**
ISMET DORANGE **SE**

(74) Mandatário:

MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA
RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA **PT**

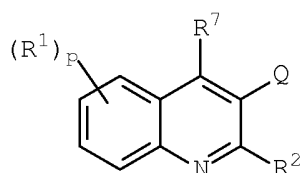
(54) Epígrafe: **DERIVADOS ANTIBACTERIANOS DE QUINOLINA**

(57) Resumo:

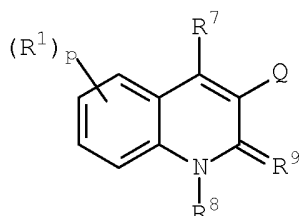
RESUMO

"DERIVADOS ANTIBACTERIANOS DE QUINOLINA"

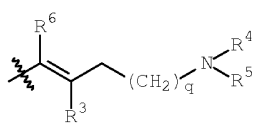
A presente invenção relaciona-se com novos derivados de quinolina substituídos de acordo com a Fórmula geral (Ia) ou a Fórmula geral (Ib): incluindo qualquer sua forma estereoquimicamente isomérica, em que Q representa um radical de fórmula um seu *N*-óxido, um seu sal farmaceuticamente aceitável ou um seu solvato. Os compostos reivindicados são úteis para o tratamento de uma infecção bacteriana. Também reivindicada é uma composição compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e, como componente activo, uma quantidade terapeuticamente efectiva dos compostos reivindicados, a utilização dos compostos ou composições reivindicados para o fabrico de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana e um processo para preparar os compostos reivindicados.



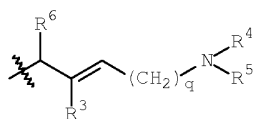
(Ia)



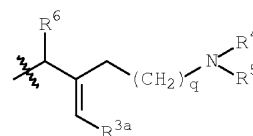
(Ib)



(a-1)



(a-2)



(a-3)

DESCRIÇÃO
"DERIVADOS ANTIBACTERIANOS DE QUINOLINA"

A presente invenção relaciona-se com novos derivados de quinolina substituída úteis para o tratamento de doenças bacterianas, incluindo mas não limitadas a doenças provocadas por micobactérias patogénicas tais como *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* e *M. marinum*, ou *Staphylococci* ou *Streptococci* patogénicos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O *Mycobacterium tuberculosis* é o agente provocador de tuberculose (TB), uma infecção grave e potencialmente fatal com uma distribuição mundial. Estimativas da Organização Mundial de Saúde indicam que mais de 8 milhões de pessoas contraem TB cada ano, e 2 milhões de pessoas morrem de tuberculose por ano. Na última década, os casos de TB aumentaram 20 % mundialmente com a maior incidência nas comunidades mais pobres. Se esta tendência continuar, a incidência de TB irá aumentar em 41 % nos próximos vinte anos. Cinquenta anos desde a introdução de uma quimioterapia efectiva, a TB permanece depois da SIDA, a principal causa infecciosa de mortalidade adulta no mundo. A TB epidémica é complicada pela crescente onda de estirpes multi-resistentes a fármacos, e a simbiose mortal com HIV. As pessoas que são seropositivas e infectadas com TB são 30 vezes mais prováveis de desenvolver TB activa do que as pessoas que são seronegativas e a TB é responsável pela morte de uma em cada três pessoas com HIV/SIDA mundialmente.

Todas as abordagens ao tratamento de tuberculose existentes envolvem a combinação de agentes múltiplos. Por exemplo, o

regime recomendado pelo Serviço de Saúde Pública dos E.U.A. é uma combinação de isoniazida, rifampicina e pirazinamida durante dois meses, seguida por isoniazida e rifampicina sozinhas durante um período adicional de quatro meses. Estes fármacos são continuados durante um período adicional de sete meses em pacientes infectados com HIV. Para os pacientes infectados com estirpes multi-resistentes a fármacos de *M. tuberculosis*, são adicionados agentes tais como etambutol, estreptomicina, canamicina, amicacina, capreomicina, etionamida, cicloserina, ciprofoxacina e ofloxacina às terapias de combinação. Não existe um único agente que seja efectivo no tratamento clínico de tuberculose, nem qualquer combinação de agentes que ofereça a possibilidade de terapia com duração inferior a seis meses.

Existe uma elevada necessidade médica de novos fármacos que melhorem o tratamento actual através da permissão de regimes que facilitem o paciente e providenciem complacência. Os regimes mais curtos e aqueles que requerem menor supervisão são a melhor maneira de se alcançar isto. O principal benefício do tratamento surge nos primeiros 2 meses, durante a fase intensiva, ou bactericida, quando são administrados quatro fármacos conjuntamente; a incidência bacteriana é grandemente reduzida, e os pacientes tornam-se não infecciosos. A continuação de 4 até 6 meses, ou fase de esterilização, é requerida para eliminar os bacilos persistentes e para minimizar o risco de recaída. Um fármaco esterilizante potente que encurtasse o tratamento para 2 meses ou menos seria extremamente benéfico. Os fármacos que facilitam a complacência por requererem uma supervisão menos intensiva são também necessários. Obviamente, um composto que reduz ambas a duração total de

tratamento e a frequência de administração de fármaco iria providenciar o maior benefício.

A complicar a TB epidémica está a incidência crescente de estirpes multi-resistentes a fármacos ou MDR-TB. Até quatro por cento de todos os casos mundiais são considerados MDR-TB aqueles resistentes aos fármacos mais efectivos do padrão de quatro fármacos, isoniazida e rifampina. A MDR-TB é letal quando não tratada e não pode ser adequadamente tratada através da terapia comum, logo o tratamento requer até 2 anos de fármacos de "segunda linha". Estes fármacos são frequentemente tóxicos, dispendiosos e marginalmente efectivos. Na ausência de uma terapia efectiva, os pacientes de MDR-TB infecciosa continuam a espalhar a doença, produzindo novas infecções com estirpes de MDR-TB. Existe uma elevada necessidade médica de um novo fármaco com um novo mecanismo de acção, que seja provável de demonstrar actividade contra a resistência a fármaco, em particular para estirpes de MDR.

O termo "resistente a fármaco" como utilizado aqui anteriormente ou daqui em diante é um termo bem compreendido pelas pessoas peritas em microbiologia. Um *Mycobacterium* resistente a fármaco é um *Mycobacterium* que deixa de ser susceptível a pelo menos um fármaco previamente efectivo; que desenvolveu a capacidade de resistir a ataque de antibiótico por pelo menos um fármaco previamente efectivo. Uma estirpe resistente a um fármaco poderá retransmitir essa capacidade de resistir à sua descendência. A referida resistência poderá ser devida a mutações genéticas aleatórias na célula bacteriana que altera a sua sensibilidade a um único fármaco ou a fármacos diferentes. A tuberculose MDR é uma forma específica de

tuberculose resistente a fármaco devido a uma resistência da bactéria a pelo menos isoniazida e rifampicina (com ou sem resistência a outros fármacos), que são presentemente os dois fármacos anti-TB mais poderosos. Assim, quando utilizado aqui anteriormente ou daqui em diante "resistente a fármaco" inclui multi-resistente a fármacos.

Outro factor no controlo da TB epidémica é o problema da TB latente. Apesar de décadas de programas de controlo da tuberculose (TB), cerca de 2 milhares de milhão de pessoas são infectadas por *M. tuberculosis*, embora assintomaticamente. Cerca de 10 % destes indivíduos estão em risco de desenvolver TB activa durante a sua vida. A epidémica de TB global é alimentada por infecção de pacientes de HIV com TB e pelo aumento de estirpes de TB multi-resistentes a fármaco (MDR-TB). A reactivação de TB latente é um factor de risco elevado para o desenvolvimento de doença e é responsável por 32 % de mortes em indivíduos infectados por HIV. Para controlar a TB epidémica, é necessário descobrir novos fármacos que possam matar bacilos inactivos ou latentes. A TB inactiva pode ser reactivada para provocar doença por vários factores tais como a supressão da imunidade do hospedeiro através da utilização de agentes imunossupressores tais como anticorpos contra o factor de necrose tumoral α ou interferão- γ . No caso de pacientes positivos ao HIV o único tratamento profilático disponível para a TB latente são regimes de dois a três meses de rifampicina, pirazinamida. A eficácia do regime de tratamento não é ainda bem clara e adicionalmente a duração dos tratamentos é um constrangimento importante em ambientes com recursos limitados. Consequentemente existe uma necessidade drástica de identificar novos fármacos, que possam actuar como

agentes quimioprofiláticos para indivíduos que abrigam bacilos de TB latentes.

Os bacilos tuberculosos entram nos indivíduos saudáveis por inalação; são sujeitos a fagocitose pelos macrófagos alveolares dos pulmões. Isto conduz a uma resposta imunológica potente e à formação de granulomas, que são constituídos por macrófagos infectados com *M. tuberculosis* rodeados por células T. Após um período de 6-8 semanas a resposta imunológica do hospedeiro provoca a morte das células infectadas por necrose e a acumulação de material caseoso com certos bacilos extracelulares, cercados por macrófagos, células epiteloídes e camadas de tecido linfóide na periferia. No caso de indivíduos saudáveis, a maioria das micobactérias é morta nestes ambientes mas uma pequena proporção de bacilos ainda sobrevive e crê-se existir num estado não replicante, hipometabólico e serem tolerantes à morte por fármacos anti-TB tais como a isoniazida. Estes bacilos podem permanecer em ambientes fisiologicamente alterados mesmo durante toda a vida dos indivíduos sem revelar quaisquer sintomas clínicos de doença. No entanto, em 10% dos casos estes bacilos latentes poderão ser reactivados para provocar doença. Uma das hipóteses a cerca do desenvolvimento destas bactérias persistentes é o ambiente patofisiológico em lesões humanas nomeadamente, tensão de oxigénio reduzida, limitação de nutrientes, e pH ácido. Estes factores foram postulados para tornar estas bactérias fenotipicamente tolerantes aos principais fármacos anti-micobacterianos.

Em adição à gestão da TB epidémica, existe o problema emergente de resistência aos agentes antibióticos de primeira linha. Alguns exemplos importantes incluem os

Streptococcus pneumoniae resistentes à penicilina, *enterococci* resistentes à vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina, *salmonellae* multi-resistentes.

As consequências de resistência a agentes antibióticos são graves. As infecções provocadas por micróbios resistentes falham na resposta ao tratamento, resultando em enfermidade prolongada e maior risco de morte. As falhas do tratamento conduzem também a períodos mais longos de infecção, que aumentam os números de pessoas infectadas que se movem na comunidade e assim expõem a população geral ao risco de contrair uma infecção por estirpe resistente. Os hospitais arcam com uma componente crítica do problema da resistência anti-microbiana mundialmente. A combinação de pacientes altamente susceptíveis, utilização anti-microbiana intensiva e prolongada, e infecção cruzada resultou em infecções com patógenos bacterianos altamente resistentes.

A auto-medicação com agentes anti-microbianos é outro factor principal que contribui para a resistência. Os agentes anti-microbianos utilizados em auto-medicação poderão ser desnecessários, são frequentemente doseados inadequadamente, ou poderão não conter quantidades adequadas de fármaco activo.

A condescendência do paciente relativamente ao tratamento recomendado é outro problema principal. Os pacientes esquecem-se de tomar a medicação, interrompem o seu tratamento quando se começam a sentir melhor, ou poderão ser incapazes de proporcionar um curso completo, criando assim um ambiente ideal para os micróbios se adaptarem em vez de serem mortos.

Devido à resistência emergente para antibióticos múltiplos, os clínicos são confrontados com infecções para as quais não existe terapia efectiva. A morbidez, mortalidade, e custos financeiros de tais infecções impõem uma carga crescente para os sistemas de saúde mundiais.

Consequentemente, existe uma elevada necessidade de novos compostos para tratar infecções bacterianas, especialmente infecções micobacterianas incluindo infecções micobacterianas resistentes a fármaco e latentes, e também outras infecções bacterianas especialmente aquelas provocadas por estirpes bacterianas resistentes.

As WO2004/011436, WO2005/070924, WO2005/070430 e WO2005/075428 revelam certos derivados de quinolina substituídos possuindo actividade contra *Mycobacteria*, em particular contra *Mycobacterium tuberculosis*. A WO2005/117875 descreve derivados de quinolina substituídos possuindo actividade contra estirpes Micobacterianas resistentes. A WO2006/067048 descreve derivados de quinolina substituídos possuindo actividade contra a tuberculose latente. Um composto particular destes derivados de quinolina substituídos é descrito em *Science* (2005), 307, 223-227 e o seu modo de acção é descrito na WO2006/035051.

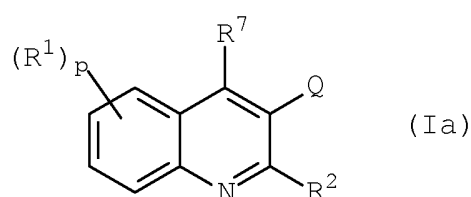
Outras quinolinas substituídas são reveladas na US-5 965 572 (Os Estados Unidos da América) para tratar infecções resistentes a antibióticos e na WO00/34265 para inibir o crescimento de microorganismos bacterianos.

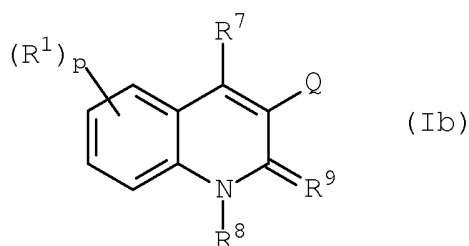
O propósito da presente invenção é providenciar novos compostos, em particular derivados de quinolina substituídos, possuindo a propriedade de inibir o crescimento bacteriano especialmente de *Streptococci*, *Staphylococci* ou *mycobacteria* e consequentemente úteis para o tratamento de doenças bacterianas, particularmente aquelas doenças causadas por bactérias patogénicas tais como *Streptococcus pneumonia*, *Staphylococcus aureus* ou *Mycobacterium tuberculosis* (incluindo a doença latente e incluindo estirpes de *M. tuberculosis* resistentes a fármaco), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* e *M. marinum*.

Os compostos de acordo com a presente invenção são caracterizados pela presença de uma cadeia de carbono insaturada ligada à posição 3 do núcleo quinolina e assim possuem uma estrutura básica diferente dos derivados de quinolina descritos nos documentos mencionados acima da técnica antecedente. Os compostos de acordo com a presente invenção possuem portanto a vantagem de serem capazes de formar menos enantiómeros. Os compostos da presente invenção exibem não só actividade contra estirpes micobacterianas, mas também possuem uma actividade melhorada contra outras estirpes bacterianas, especialmente contra *Streptococci* e/ou *Staphylococci*.

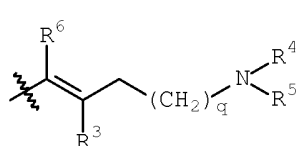
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

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



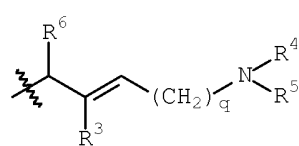


incluindo qualquer sua forma estereoquimicamente isomérica,
em que
Q representa um radical de fórmula



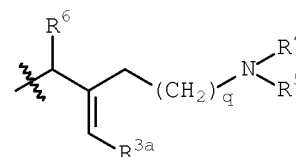
(a-1)

ou



(a-2)

ou



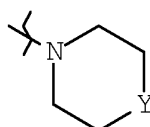
(a-3)

p é um inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;

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

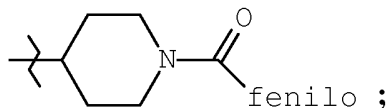
R¹ é hidrogénio, ciano, formilo, carboxilo, halogeno, alquilo, C₂₋₆alcenilo, C₂₋₆alcinilo, halogeno, hidroxil, alquilo, alquiltio, alquiltioalquilo, -C=N-OR¹¹, amino, mono ou di(alquil)amino, aminoalquilo, mono ou di(alquil) aminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, aminocarbonilo, mono ou di(alquil)aminocarbonilo, arilalquilo, arilcarbonilo, R^{5a}R^{4a}Nalquilo, di(aril)alquilo, arilo, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-, ou Het;

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



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

R^3 é alquilo, arilalquilo, aril-O-alquilo, aril-alquil-O-alquilo, arilo, aril-arilo, Het, Het-alquilo, Het-O-alquilo, Het-alquil-O-alquilo ou



R^{3a} é hidrogénio, ciano, alquilo, arilalquilo, aril-O-alquilo, aril-alquil-O-alquilo, arilo, aril-arilo, Het, Het-alquilo, Het-O-alquilo, ou Het-alquil-O-alquilo;

R^4 e R^5 cada um independentemente é hidrogénio; alquilo; alquiloxialquilo; arilalquilo; Het-alquilo; mono- ou dialquilaminoalquilo; biciclo[2.2.1]heptilo; Het; arilo; ou $-C(=NH)-NH_2$; ou

R^4 e R^5 juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um radical seleccionado a partir do grupo constituído por pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 1,1-dióxido-tiomorfolinilo, azetidínio, 2,3-dihidroisoindol-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, hexahidro-1*H*-azepínio, hexahidro-1*H*-1,4-diazepínio, hexahidro-1,4-oxazepínio, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptilo, pirrolínio, pirrolilo, imidazolidínio, pirazolidínio, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidínio, pirazinilo e triazinilo, cada radical opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, cada substituinte independentemente seleccionado a partir de alquilo, halogenoalquilo, alquilcarbonilo, halogeno, arilalquilo, hidroxi, alquiloxi, amino, mono- ou dialquilamino, aminoalquilo, mono- ou dialquilaminoalquilo, alquiltio, alquiltioalquilo, arilo,

piridilo, pirimidinilo, piperidinilo opcionalmente substituído com alquilo ou pirrolidinilo opcionalmente substituído com arilalquilo;

R^{4a} e R^{5a} juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um radical seleccionado a partir do grupo constituído por pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-dihidroisoindol-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, hexahidro-1*H*-azepinilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo, hexahidro-1,4-oxazepinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-ilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo e triazinilo, cada radical opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, cada substituinte independentemente seleccionado a partir de alquilo, halogenoalquilo, halogeno, arilalquilo, hidroxil, alquiloxil, amino, mono- ou dialquilamino, alquiltio, alquiltioalquilo, arilo, piridilo ou pirimidinilo;

R^6 é arilo¹ ou Het;

R^7 é hidrogénio, halogeno, alquilo, arilo ou Het;

R^8 é hidrogénio ou alquilo;

R^9 é oxo; ou

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

R^{11} é hidrogénio ou alquilo;

arilo é um homociclo seleccionado a partir de fenilo, naftilo, acenaftilo ou tetrahidronaftilo, cada um sendo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte sendo independentemente seleccionado a partir de hidroxil, halogeno, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquilo, C_{2-6} alcenilo opcionalmente substituído com fenilo, halogeno, alquiloxil, halogenoxil,

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

arilo¹ é um homociclo seleccionado a partir de fenilo, naftilo, acenaftilo ou tetrahidronaftilo, sendo cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, sendo cada substituinte independentemente seleccionado a partir de hidroxí, halogénio, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquilo, halogénio, alquiloxi, alquiltio, halogenooxi, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo, Het ou mono- ou dialquilaminocarbonilo;

Het é um heterociclo monocíclico seleccionado a partir de *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo; ou um heterociclo bicíclico seleccionado a partir de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo ou benzo[1,3]dioxolilo; sendo cada heterociclo monocíclico e bicíclico opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente seleccionado a partir de halogénio, hidroxí, alquilo ou alquiloxi; os seus *N*-óxidos, os seus sais farmacêuticamente aceitáveis ou os seus solvatos.

Sempre que utilizado aqui, o termo "compostos de fórmula (Ia) ou (Ib)" ou "compostos de acordo com a invenção" considera também incluir os seus sais farmacêuticamente aceitáveis ou as suas formas de *N*-óxido ou os seus solvatos.

Os compostos de fórmulas (Ia) e (Ib) estão inter-relacionados por e.g. um composto de acordo com a fórmula (Ib), com R^9 igual a oxo e R^8 igual a hidrogénio, ser o equivalente tautomérico de um composto de acordo com a fórmula (Ia) com R^2 igual a hidroxí (tautomerismo ceto-enólico).

Na definição de Het, é considerado estarem incluídas todas as formas isoméricas possíveis dos heterociclos, por exemplo, pirrolilo compreende 1*H*-pirrolilo e 2*H*-pirrolilo.

O arilo, arilo¹ ou Het listados nas definições dos substituintes dos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) (ver por exemplo R^3) como mencionado aqui anteriormente ou daqui em diante poderão estar ligados à parte restante da molécula de fórmula (Ia) ou (Ib) através de qualquer carbono ou heteroátomo do anel como adequado, se não for especificado de outro modo. Assim, por exemplo, quando Het é imidazolilo, poderá ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo e semelhantes.

As linhas desenhadas desde os substituintes para o interior dos sistemas de anel indicam que a ligação poderá ser estabelecida com qualquer um dos átomos do anel adequados.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis como mencionados aqui anteriormente ou daqui em diante são considerados compreender as formas de sal adição de ácido de não tóxicas terapeuticamente activas que os compostos de fórmulas (Ia) ou (Ib) sejam capazes de formar. Os referidos sais de adição de ácido podem ser obtidos através do tratamento da forma de base dos compostos de acordo com a fórmula (Ia) ou a fórmula (Ib) com ácidos adequados, por exemplo ácidos

inorgânicos, por exemplo halogeno ácidos, em particular ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico e ácido fosfórico; ácidos orgânicos, por exemplo ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanóico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanossulfónico, ácido etanossulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido *p*-toluenossulfónico, ácido ciclâmico, ácido salicílico, ácido *p*-aminosalicílico e ácido pamóico.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) contendo protões acídicos poderão ser convertidos nas suas formas de sal de adição de metal ou amina não tóxicas terapeuticamente activas por tratamento com bases orgânicas e inorgânicas adequadas. Os sais farmacêuticamente aceitáveis como mencionados aqui anteriormente ou daqui em diante são considerados como compreendendo também as formas de sal de adição de metal ou amina não tóxicas terapeuticamente activas (formas de sal de adição de base) que os compostos de fórmulas (Ia) ou (Ib) sejam capazes de formar. As formas de sal de adição de base adequadas compreendem, por exemplo, os sais de amónio, os sais de metais alcalinos e alcalino-terrosos, e.g. os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio e semelhantes, sais com bases orgânicas, e.g. aminas primárias, secundárias e terciárias alifáticas e aromáticas tais como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, os quatro isómeros da butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, a

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

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

O termo sal farmacêuticamente aceitável também compreende os sais de amónio quaternário (aminas quaternárias) que os compostos de fórmulas (Ia) ou (Ib) sejam capazes de formar por reacção entre um azoto básico de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) e um agente quaternizante adequado, tal como, por exemplo, um halogeneto de C₁₋₆alquilo opcionalmente substituído, halogeneto de arilC₁₋₆alquilo, halogeneto de C₁₋₆alquilcarbonilo, halogeneto de arilcarbonilo, halogeneto de HetC₁₋₆alquilo ou halogeneto de Hetcarbonilo, e.g. iodeto de metilo ou iodeto de benzilo. Preferencialmente, Het representa um heterociclo monocíclico seleccionado a partir de furanilo ou tienilo; ou um heterociclo bicíclico seleccionado a partir de benzofuranilo ou benzotienilo; cada heterociclo monocíclico e bicíclico poderá opcionalmente ser substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente seleccionado a partir do grupo de halogeno, alquilo e arilo. Preferencialmente, os agentes quaternizantes halogeneto de C₁₋₆alquilo. Poderão também ser utilizados outros reagentes com bons grupos de saída, tais como trifluorometanossulfonatos de C₁₋₆alquilo, metanossulfonatos de C₁₋₆alquilo, e *p*-toluenossulfonatos de C₁₋₆alquilo. Uma amina quaternária possui um átomo de azoto carregado positivamente. Os contra-íões farmacêuticamente

aceitáveis incluem cloro, bromo, iodo, trifluoroacetato, acetato, triflato, sulfato, sulfonato. Preferencialmente, o contra-íão é iodo. O contra-íão de eleição pode ser introduzido utilizando resinas de permuta iónica.

O termo solvato compreende os hidratos e formas de adição de solvente que os compostos de fórmulas (Ia) ou (Ib) sejam capazes de formar, assim como os seus sais. Exemplos de tais formas são e.g. hidratos, alcoolatos e semelhantes.

No enquadramento deste pedido, um composto de acordo com a invenção é inerentemente considerado compreender todas as suas formas estereoquimicamente isoméricas. O termo "formas estereoquimicamente isoméricas" como utilizado aqui anteriormente ou daqui em diante define todas as formas estereoisoméricas possíveis que os compostos de fórmulas (Ia) e (Ib), e os seus *N*-óxidos, sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos ou derivados fisiologicamente funcionais poderão possuir. A menos que mencionado ou indicado de outro modo, a designação química de compostos denota a mistura de todas as formas estereoquimicamente isoméricas possíveis.

Em particular, centros estereogénicos poderão possuir a configuração *R* ou *S*; os substituintes em radicais bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados poderão possuir quer a configuração *cis*- ou *trans*-. Os compostos compreendendo ligações duplas podem possuir estereoquímica *E* (entgegen) ou *Z* (zusammen) na referida ligação dupla. Os termos *cis*, *trans*, *R*, *S*, *E* e *Z* são bem conhecidos de uma pessoa perita na técnica.

As formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos de fórmulas (Ia) e (Ib) são obviamente consideradas abrangidas pelo âmbito desta invenção.

De especial interesse são aqueles compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) que são estereoquimicamente puros.

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

Quando é indicada uma forma estereoisomérica específica, isto significa que a referida forma está substancialmente livre, i.e. associada a menos de 50 %, preferencialmente menos de 20 %, mais preferencialmente menos de 10 %, ainda mais preferencialmente, menos de 5 %, adicionalmente

preferencialmente menos de 2 % e o mais preferencialmente menos de 1 % do(s) outro(s) isómero(s). Assim, quando um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) é por exemplo especificado como (E), isto significa que o composto está substancialmente livre do isómero (Z).

Em particular, em vista do facto de que os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) contêm no substituinte Q pelo menos 1 ligação dupla, os compostos podem possuir a configuração E nessa dupla ligação, podem possuir uma configuração Z nessa ligação dupla ou podem ser uma mistura de configuração E e Z nessa dupla ligação. Preferencialmente, o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) como definido aqui anteriormente ou daqui em diante possui uma configuração particular nessa ligação dupla (substancialmente livre de outra configuração).

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que Q é um radical de fórmula (a-2) ou (a-3) contêm também pelo menos um centro quiral, i.e. o átomo de carbono que liga o substituinte Q à unidade quinolina. Estes compostos podem possuir a configuração R nesse átomo de carbono, configuração S nesse átomo de carbono ou podem ser uma mistura de R e S nesse átomo de carbono. Preferencialmente, o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) como definido aqui anteriormente ou daqui em diante possui uma configuração particular nesse átomo de carbono (substancialmente livre da outra configuração).

Os compostos de qualquer das fórmulas (Ia) e (Ib) poderão ser sintetizados na forma de misturas, em particular misturas racémicas, de enantiómeros que podem ser separados um do outro seguindo procedimentos de resolução conhecidos na técnica. Os compostos racémicos de quer as fórmulas (Ia)

e (Ib) poderão ser convertidos nas formas de sal diastereoméricas correspondentes por reacção com um ácido quiral adequado. As referidas formas de sal diastereoméricas são subsequentemente separadas, por exemplo, por cristalização selectiva ou fraccional e os enantiómeros são libertados daí por *alkali*. Um modo alternativo de separar as formas enantioméricas dos compostos de quer as fórmulas (Ia) e (Ib) envolve cromatografia líquida utilizando uma fase estacionária quiral. As referidas formas estereoquimicamente isoméricas puras poderão também ser derivadas a partir das formas estereoquimicamente isoméricas puras correspondentes dos materiais de partida adequados, na condição de que a reacção ocorra estereoespecificamente.

Preferencialmente se for desejado um estereoisómero específico, o referido composto irá ser sintetizado por métodos de preparação estereoespecíficos. Estes métodos irão empregar vantajosamente materiais de partida enantiomericamente puros.

As formas tautoméricas dos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) são consideradas compreender aqueles compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que e.g. um grupo enol é convertido num grupo ceto (tautomerismo ceto-enólico). As formas tautoméricas dos compostos de fórmula (Ia) e (Ib) ou de intermediários da presente invenção são considerados estar abrangidos no âmbito desta invenção.

As formas de *N*-óxido dos compostos presentes são consideradas como compreendendo os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que um ou vários átomos de azoto terciários são oxidados ao assim chamado *N*-óxido.

Os compostos de fórmula (Ia) e (Ib) poderão ser convertidos nas formas de *N*-óxido correspondentes seguindo os procedimentos conhecidos na técnica para converter um átomo de azoto trivalente na sua forma de *N*-óxido. A referida reacção de *N*-oxidação poderá geralmente ser levada a cabo através da reacção do material de partida de fórmula (Ia) ou (Ib) com um peróxido orgânico ou inorgânico adequado. Os peróxidos inorgânicos adequados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogénio, peróxidos de metais alcalinos ou de metais alcalino-terrosos, e.g. peróxido de sódio, peróxido de potássio; os peróxidos orgânicos adequados poderão compreender peroxiácidos tais como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxoico ou ácido benzenocarboperoxóico substituído com halogeno, e.g. ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, ácidos peroxoalcanóicos, e.g. ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, e.g. hidroperóxido *t*-butílico. Os solventes adequados são, por exemplo, água, álcoois inferiores, e.g. etanol e os semelhantes, hidrocarbonetos, e.g. tolueno, cetonas, e.g. 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, e.g. diclorometano, e misturas de tais solventes.

No enquadramento deste pedido, um composto de acordo com a invenção é inerentemente considerado como compreendendo todas as combinações isotópicas dos seus elementos químicos. No enquadramento deste pedido, 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, quer ocorrendo naturalmente ou produzido sinteticamente, quer com abundância natural ou numa forma isotopicamente enriquecida. Em particular, quando é mencionado hidrogénio, entende-se referir-se a ^1H , ^2H , ^3H e suas misturas; quando

é mencionado carbono, entende-se referir-se a ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C e suas misturas; quando é mencionado azoto, entende-se referir-se a ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N e suas misturas; quando é mencionado oxigénio, entende-se referir-se a ^{14}O , ^{15}O , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O e suas misturas; e quando é mencionado flúor, entende-se referir-se a ^{18}F , ^{19}F e suas misturas.

Um composto de acordo com a invenção compreende portanto inerentemente um composto com um ou mais isótopos de um ou mais elementos, e suas misturas, incluindo um composto radioactivo, também chamado composto radiomarcado, em que um ou mais átomos não radioactivos foi substituído por um dos seus isótopos radioactivos. Pelo termo "composto radiomarcado" entende-se qualquer composto de acordo com a fórmula (Ia) ou (Ib), um seu sal farmacêuticamente aceitável ou uma sua forma de *N*-óxido ou um seu solvato, que contém pelo menos um átomo radioactivo. Por exemplo, um composto pode ser marcado com positrão ou com isótopos radioactivos emitindo raios gama. Para técnicas de ligação de ligandos radiomarcados (ensaio de receptor de membrana), o átomo ^3H ou o átomo ^{125}I é o átomo de escolha para ser substituído. Para imagiologia, os isótopos radioactivos emitindo positrão (PET) mais comumente utilizados são ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O e ^{13}N , todos os quais são produzidos num acelerador e possuem tempos de meia-vida de 20, 100, 2 e 10 minutos respectivamente. Uma vez que os tempos de meia-vida destes isótopos radioactivos são tão curtos, é apenas possível utilizá-los em instituições que possuam um acelerador no local para a sua produção, limitando assim a sua utilização. Os mais vastamente utilizados destes são ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl e ^{123}I . O manuseamento destes isótopos radioactivos, a sua produção, o isolamento e a incorporação numa molécula são conhecidos da pessoa perita.

Em particular, o átomo radioactivo é seleccionado a partir do grupo de hidrogénio, carbono, azoto, enxofre, oxigénio e halogénio. Preferencialmente, o átomo radioactivo é seleccionado a partir do grupo de hidrogénio, carbono e halogénio.

Em particular, o isótopo radioactivo é seleccionado a partir do grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}B e ^{82}Br . Preferencialmente, o isótopo radioactivo é seleccionado a partir do grupo de ^3H , ^{11}C e ^{18}F .

No enquadramento deste pedido, alquilo é um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado possuindo de 1 a 6 átomos de carbono.

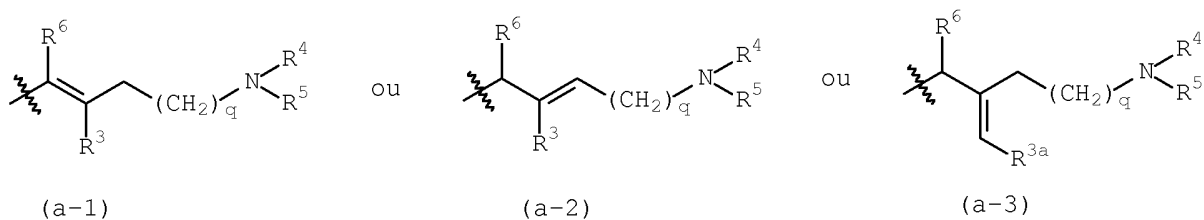
Preferencialmente, alquilo é metilo ou etilo. Uma concretização interessante de alquilo em todas as definições utilizadas aqui anteriormente ou daqui em diante é C_{1-6} alquilo que representa um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado possuindo desde 1 até 6 átomos de carbono tais como por exemplo metilo, etilo, propilo, 2-metil-etilo, pentilo, hexilo e os semelhantes. Um subgrupo preferido de C_{1-6} alquilo é C_{1-4} alquilo que representa um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado possuindo desde 1 a 4 átomos de carbono tais como por exemplo metilo, etilo, propilo, 2-metil-etilo e os semelhantes.

No enquadramento deste pedido C_{2-6} alcenilo é um radical hidrocarboneto linear ou ramificado possuindo desde 2 até 6 átomos de carbono contendo uma ligação dupla tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo e os

semelhantes; C_{2-6} alcinilo é um radical hidrocarboneto linear ou ramificado possuindo desde 2 até 6 átomos de carbono contendo uma ligação tripla tal como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo e os semelhantes; C_{3-6} cicloalquilo é um radical hidrocarboneto cíclico saturado possuindo desde 3 até 6 átomos de carbono e é genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

No enquadramento deste pedido, halogeno é um substituinte seleccionado a partir do grupo de fluoro, cloro, bromo e iodo e halogenoalquilo é um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado possuindo desde 1 até 6 átomos de carbono em que um ou mais átomos de carbono são substituídos com um ou mais átomos de halogeno. Preferencialmente, halogeno é bromo, fluoro ou cloro; em particular cloro ou bromo. Preferencialmente, halogenoalquilo é polihalogeno C_{1-6} alquilo que é definido como C_{1-6} alquilo substituído por mono- ou polihalogeno, por exemplo, metilo com um ou mais átomos de fluoro, por exemplo, difluorometilo ou trifluorometilo, 1,1-difluoro-etilo e os semelhantes. No caso de estar ligado mais de um átomo halogeno a um grupo alquilo ou C_{1-6} alquilo na definição de halogeno ou polihalogeno C_{1-6} alquilo, poderão ser o mesmo ou diferentes.

Uma primeira concretização interessante relaciona-se com um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que Q representa um radical de fórmula

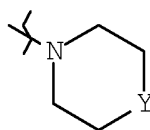


p é um inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;

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

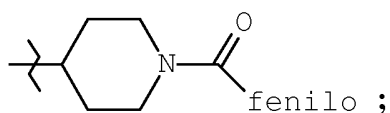
R¹ é hidrogénio, ciano, formilo, carboxilo, halogeno, alquilo, C₂₋₆alcenilo, C₂₋₆alcinilo, halogenoalquilo, hidroxil, alquilo, alquiltio, alquiltioalquilo, -C=N-OR¹¹, amino, mono ou di(alquil)amino, aminoalquilo, mono ou di(alquil)aminoalquilo, alquilcarbonil-aminoalquilo, aminocarbonilo, mono ou di(alquil)-aminocarbonilo, arilalquilo, arilcarbonilo, R^{5a}R^{4a}Nalquilo, di(aril)alquilo, aril, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-, ou Het;

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



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

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

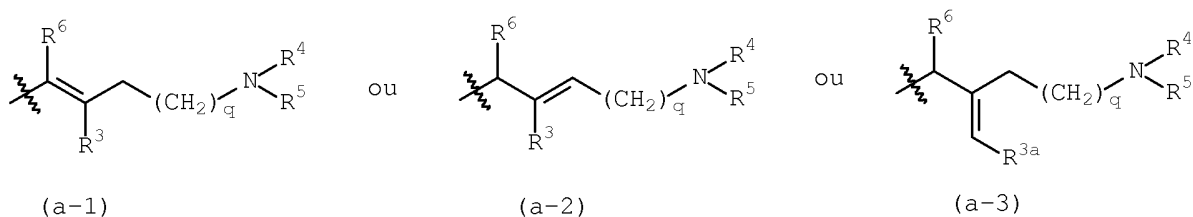


- R^{3a} é hidrogénio, ciano, alquilo, arilalquilo, aril-O-alquilo, aril-alquil-O-alquilo, aril, Het, Het-alquilo, Het-O-alquilo, ou Het-alquil-O-alquilo;
- R^4 e R^5 cada um é independentemente hidrogénio; alquilo; alquiloخالquilo; arilalquilo; Het-alquilo; mono- ou dialquilaminoalquilo; Het; arilo; ou $-C(=NH)-NH_2$; ou
- R^4 e R^5 juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um radical seleccionado a partir do grupo consistindo de pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-dihidroisoindol-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, hexahidro-1*H*-azepinilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo, hexahidro-1,4-oxazepinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, 2,5-diazabicciclo [2.2.1]heptilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo e triazinilo, cada radical substituído opcionalmente com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, cada substituinte independentemente seleccionado a partir de alquilo, halogenoalquilo, alquilcarbonilo, halogeno, arilalquilo, hidroxilo, alquiloxi, amino, mono- ou dialquilamino, alquiltio, alquiltioalquilo, arilo, piridilo, pirimidinilo, piperidinilo ou pirrolidinilo opcionalmente substituído com arilalquilo;
- R^{4a} e R^{5a} juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um radical seleccionado a partir do grupo consistindo de pirrolidino, piperidino,

arilo¹ é um homociclo seleccionado a partir de fenilo, naftilo, acenaftilo ou tetrahidronaftilo, sendo cada um substituído opcionalmente com 1, 2 ou 3 substituintes, sendo cada substituinte independentemente seleccionado a partir de hidroxí, halogénio, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquilo, halogenoalquilo, alquiloxi, alquiltio, halogenoalquiloxi, carboxilo, alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo, Het ou mono- ou dialquilaminocarbonilo;

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

Uma segunda concretização interessante relaciona-se com um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que Q representa um radical de fórmula

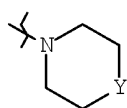


P é um inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;

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

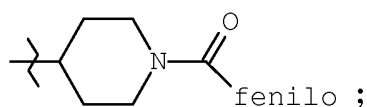
R¹ é hidrogénio, ciano, formilo, carboxilo, halogeno, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alcenilo, C₂₋₆alcinilo, haloC₁₋₆alquilo, hidroxí, C₁₋₆alquiloxi, C₁₋₆alquiltio, C₁₋₆alquiltioC₁₋₆alquilo, -C=N-OR¹¹, amino, mono ou di(C₁₋₆alquilo)amino, aminoC₁₋₆alquilo, mono ou di(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilaminoC₁₋₆alquilo, aminocarbonilo, mono ou di(C₁₋₆alquil)aminocarbonilo, arilC₁₋₆alquilo, arilcarbonilo, R^{5a}R^{4a}NC₁₋₆alquilo, di(aril)C₁₋₆alquilo, arilo, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-, ou Het;

R² é hidrogénio, C₁₋₆alquiloxi, arilo, ariloxi, hidroxí, mercapto, C₁₋₆alquiloxiC₁₋₆alquiloxi, C₁₋₆alquiltio, mono ou di(C₁₋₆alquilo)amino, pirrolidino ou um radical de fórmula



em que Y é CH₂, O, S, NH ou N-C₁₋₆alquilo ;

R³ é C₁₋₆alquilo, arilC₁₋₆alquilo, aril-O-C₁₋₆alquilo, aril-C₁₋₆alquilo-O-C₁₋₆alquilo, arilo, aril-arilo, Het, Het-C₁₋₆alquilo, Het-O-C₁₋₆alquilo, Het-C₁₋₆alquilo-O-C₁₋₆alquilo ou



- R^{3a} é hidrogénio, ciano, C_{1-6} alquilo, aril C_{1-6} alquilo, aril-O- C_{1-6} alquilo, aril- C_{1-6} alquil-O- C_{1-6} alquilo, arilo, aril-arilo, Het, Het- C_{1-6} alquilo, Het-O- C_{1-6} alquilo, ou Het- C_{1-6} alquilo-O- C_{1-6} alquilo;
- R^4 e R^5 é cada um independentemente hidrogénio; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} alquiloxi C_{1-6} alquilo; aril C_{1-6} alquilo; Het- C_{1-6} alquilo; mono- ou di C_{1-6} alquilamino C_{1-6} alquilo; biciclo[2.2.1]heptilo; Het; arilo; ou -C(=NH)-NH₂; ou
- R^4 e R^5 juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um radical seleccionado a partir do grupo consistindo de pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 1,1-dioxido-tiomorfolinilo, azetidino, 2,3-dihidroisoindol-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, hexahidro-1*H*-azepinilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo, hexahidro-1,4-oxazepinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, 2,5-diazabíciclo [2.2.1]heptilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo e triazinilo, cada radical substituído opcionalmente com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, cada substituinte seleccionado independentemente a partir de alquilo, halogeno C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, halogeno, aril C_{1-6} alquilo, hidroxilo, C_{1-6} alquiloxi, amino, mono- ou di C_{1-6} alquilamino, amino C_{1-6} alquilo, mono- ou di C_{1-6} alquilamino C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquiltio C_{1-6} alquilo, arilo, piridilo, pirimidinilo, piperidinilo opcionalmente substituído com C_{1-6} alquilo ou

- pirrolidinilo opcionalmente substituído com arilC₁₋₆alquilo;
- R^{4a} e R^{5a} juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um radical seleccionado a partir do grupo consistindo de pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-dihidroisoindol-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, hexahidro-1*H*-azepinilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo, hexahidro-1,4-oxazepinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo e triazinilo, cada radical substituído opcionalmente com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, cada substituinte seleccionado independentemente a partir de C₁₋₆alquilo, halogenoC₁₋₆alquilo, halogeno, arilC₁₋₆alquilo, hidroxí, C₁₋₆alquilo, amina, mono- ou diC₁₋₆alquilamino, C₁₋₆alquiltio, C₁₋₆alquiltioC₁₋₆alquilo, arilo, piridilo ou pirimidinilo;
- R⁶ é arilo¹ ou Het;
- R⁷ é hidrogénio, halogeno, C₁₋₆alquilo, arilo ou Het;
- R⁸ é hidrogénio ou C₁₋₆alquilo;
- R⁹ é oxo; ou
- R⁸ e R⁹ juntos formam o radical -CH=CH-N=;
- R¹¹ é hidrogénio ou C₁₋₆alquilo;
- arilo é um homociclo seleccionado a partir de fenilo, naftilo, acenaftilo ou tetrahidronaftilo, sendo cada substituído opcionalmente com 1, 2 ou 3 substituintes, sendo cada substituinte seleccionado independentemente a partir de

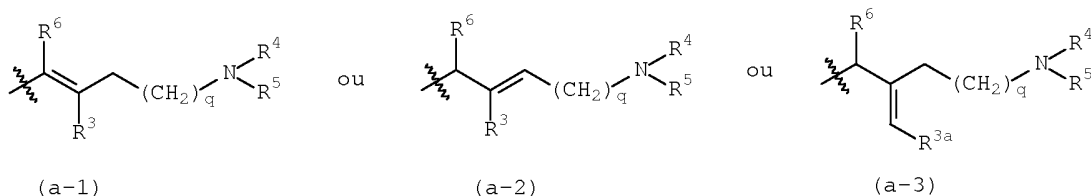
hidroxi, halogeno, ciano, nitro, amino, mono- ou diC₁₋₆alquilamino, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcenilo opcionalmente substituído com fenilo, halogenoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquiloxi, halogenoC₁₋₆alquiloxi, carboxilo, C₁₋₆alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo ou mono- ou diC₁₋₆alquilaminocarbonilo;

arilo¹ é um homociclo seleccionado a partir de fenilo, naftilo, acenaftilo ou tetrahidronaftilo, cada um sendo substituído opcionalmente com 1, 2 ou 3 substituintes, sendo cada substituinte seleccionado independentemente a partir de hidroxi, halogeno, ciano, nitro, amino, mono- ou diC₁₋₆alquilamino, C₁₋₆alquilo, halogenoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquiloxi, C₁₋₆alquiltio, halogenoC₁₋₆alquiloxi, carboxilo, C₁₋₆alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo, Het ou mono- ou diC₁₋₆alquilaminocarbonilo;

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

independentemente a partir de halogeno, hidroxí, C₁₋₆alquilo ou C₁₋₆alquiloxi.

Uma terceira concretização interessante relaciona-se com um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que Q representa um radical de fórmula

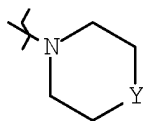


p é um inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;

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

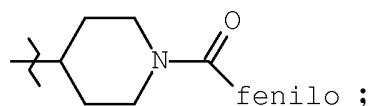
R¹ é hidrogénio, ciano, formilo, carboxilo, halogeno, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alcenilo, C₂₋₆alcinilo, polihaloC₁₋₆alquilo, hidroxí, C₁₋₆alquiloxi, C₁₋₆alquiltio, C₁₋₆alquiloxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquiltioC₁₋₆alquilo, hidroxíC₁₋₆alquilo, -C=NOR¹¹, amino, mono ou di(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, mono ou di(C₁₋₆alquilo)aminoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilaminoC₁₋₆alquilo, aminocarbonilo, mono ou di(C₁₋₆alquil) aminocarbonilo, arilC₁₋₆alquilo, arilcarbonilo, R^{5a}R^{4a}NC₁₋₆alquilo, di(aril)C₁₋₆alquilo, arilo, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-, ou Het;

R² é hidrogénio, C₁₋₆alquiloxi, arilo, ariloxi, hidroxí, mercapto, C₁₋₆alquiloxiC₁₋₆alquiloxi, C₁₋₆alquiltio, mono ou di(C₁₋₆alquil)amino, pirrolidino ou um radical de fórmula



em que Y é CH₂, O, S, NH ou N-C₁₋₆alquilo ;

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



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

R^4 e R^5 cada um é independentemente hidrogénio, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquiloxi C_{1-6} alquilo, aril C_{1-6} alquilo, Het C_{1-6} alquilo, mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino C_{1-6} alquilo, Het, arilo, ou $-C(=NH)-NH_2$, ou

R^4 e R^5 juntamente com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam um radical seleccionado a partir do grupo consistindo de pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-dihidroisoindol-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, hexahidro-1*H*-azepinilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo, hexahidro-1,4-oxazepinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, 2,5-diazabíciclo [2.2.1]heptilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo e triazinilo, cada radical substituído opcionalmente com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, cada substituinte seleccionado independentemente a partir de C_{1-6} alquilo,

polihalogenoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, halogeno, arilC₁₋₆alquilo, hidroxí, C₁₋₆alquiloxi, C₁₋₆alquiloxiC₁₋₆alquilo, amino, mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino, C₁₋₆alquiltio, C₁₋₆alquiloxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquiltioC₁₋₆alquilo, arilo, piridilo, pirimidinilo, piperidinilo ou pirrolidinilo opcionalmente substituído com arilC₁₋₆alquilo;

R^{4a} e R^{5a} juntamente com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam um radical seleccionado a partir do grupo consistindo de pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-dihidroisoindol-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, hexahidro-1*H*-azepinilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo, hexahidro-1,4-oxazepinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo e triazinilo, cada radical substituído opcionalmente com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, cada substituinte seleccionado independentemente a partir de C₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alquilo, halogeno, arilC₁₋₆alquilo, hidroxí, C₁₋₆alquiloxi, C₁₋₆alquiloxiC₁₋₆alquilo, amino, mono- ou di(C₁₋₆alquil)amino, C₁₋₆alquiltio, C₁₋₆alquiloxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquiltioC₁₋₆alquilo, arilo, piridilo ou pirimidinilo;

R⁶ é arilo¹ ou Het;

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

R⁸ é hidrogénio ou C₁₋₆alquilo;

R⁹ é oxo; ou

- R^8 e R^9 juntos formam o radical $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$;
- R^{11} é hidrogénio ou C_{1-6} alquilo;
- arilo é um homociclo seleccionado a partir de fenilo, naftilo, acenaftilo ou tetrahidronaftilo, sendo cada substituído opcionalmente com 1, 2 ou 3 substituintes, sendo cada substituinte seleccionado independentemente a partir de hidroxí, halogénio, ciano, nitro, amino, mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino, C_{1-6} alquilo, polihalo C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquiloxi, halo C_{1-6} alquiloxi, carboxilo, C_{1-6} alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo ou mono- ou di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilo;
- arilo¹ é um homociclo seleccionado a partir de fenilo, naftilo, acenaftilo ou tetrahidronaftilo, sendo cada substituído opcionalmente com 1, 2 ou 3 substituintes, sendo cada substituinte seleccionado independentemente a partir de hidroxí, halogénio, ciano, nitro, amino, mono- ou di(C_{1-6} alquil)amino, C_{1-6} alquilo, polihalogeno C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquiloxi, C_{1-6} alquiltio, halogeno C_{1-6} alquiloxi, carboxilo, C_{1-6} alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo, Het ou mono- ou di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilo;
- Het é um heterociclo monocíclico seleccionado a partir de *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo; ou um heterociclo bicíclico seleccionado a partir de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo,

benzisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo ou benzo[1,3]dioxolilo; sendo cada heterociclo monocíclico e bicíclico substituído opcionalmente com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte seleccionado independentemente a partir de halogeno, hidroxí, C₁₋₆alquilo ou C₁₋₆alquiloxi.

Uma quarta concretização interessante relaciona-se com um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer seu subgrupo como mencionado aqui anteriormente como concretização interessante em que R¹ é hidrogénio, ciano, halogeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxí, alquiloxi, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo, arilalquilo, di(aril)alquilo, arilo, ou Het; em particular R¹ é hidrogénio, halogeno, arilo, Het, alquilo ou alquiloxi; mais em particular R¹ é halogeno. Mais preferencialmente, R' é bromo. Ou R¹ representa formilo, carboxilo, C₂₋₆alcenilo, C₂₋₆alcinilo, -C=N-OR¹¹, amino, mono ou di(alquil)amino, aminoalquilo, mono ou di(alquil)aminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, aminocarbonilo, mono ou di(alquil)aminocarbonilo, arilcarbonilo, R^{5a}R^{4a}Nalquilo, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-; mais em particular C₂₋₆alcenilo, C₂₋₆alcinilo, -C=N-OR¹¹, amino, mono ou di(alquil)amino, aminoalquilo, mono ou di(alquil)aminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, aminocarbonilo, mono ou di(alquil)aminocarbonilo, R^{5a}R^{4a}Nalquilo, R^{5a}-R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-; mesmo mais em particular C₂₋₆alcenilo, C₂₋₆alcinilo, -C=N-OR¹¹, R^{5a}R^{4a}Nalquilo, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-; ainda mais em particular C₂₋₆alcenilo ou -C=N-OR¹¹.

Uma quinta concretização interessante relaciona-se com um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer seu subgrupo como mencionado aqui anteriormente como concretização interessante em que p é igual a 1.

Uma sexta concretização interessante relaciona-se com um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer seu subgrupo como mencionado aqui anteriormente como concretização interessante em que R^2 é hidrogénio, alquiloxi ou alquiltio, em particular hidrogénio, C_{1-6} alquiloxi ou C_{1-6} alquiltio. Mais em particular, R^2 é C_{1-6} alquiloxi, preferencialmente metiloxi.

Uma sétima concretização interessante relaciona-se com um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer seu subgrupo como mencionado aqui anteriormente como concretização interessante em que R^3 é alquilo, arilalquilo, arilo, ou Het; em particular C_{1-6} alquilo, aril C_{1-6} alquilo, arilo, ou Het; mais em particular C_{1-6} alquilo, fenilo substituído opcionalmente, naftilo substituído opcionalmente, aril C_{1-6} alquilo em que arilo representa fenilo substituído opcionalmente ou naftilo substituído opcionalmente, ou Het; mesmo mais em particular C_{1-6} alquilo, fenilo, naftilo, aril C_{1-6} alquilo em que arilo representa fenilo ou naftilo, ou tienilo. Preferencialmente R^3 é C_{1-6} alquilo, em particular metilo; fenilo; naftilo; fenil C_{1-6} alquilo ou naftil C_{1-6} alquilo; mais preferencialmente, R^3 é C_{1-6} alquilo, em particular metilo, fenilo, naftilo ou fenil C_{1-6} alquilo.

Uma oitava concretização interessante relaciona-se com um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer seu subgrupo como mencionado aqui anteriormente como concretização interessante em que R^{3a} é hidrogénio, ciano, C_{1-6} alquilo,

arilC₁₋₆alquilo, arilo, Het ou Het-C₁₋₆alquilo; em particular ciano, C₁₋₆alquilo ou arilC₁₋₆alquilo; mais em particular fenilC₁₋₆alquilo.

Uma nona concretização interessante relaciona-se com um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer seu subgrupo como mencionado aqui anteriormente como concretização interessante em que q é igual a 1, 2 ou 3. Mais preferencialmente, q é igual a 1.

Uma décima concretização interessante relaciona-se com um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer seu subgrupo como mencionado aqui anteriormente como concretização interessante em que R⁴ e R⁵ cada representa independentemente hidrogénio ou C₁₋₆alquilo, em particular C₁₋₆alquilo, mais em particular metilo ou etilo. Preferencialmente R⁴ e R⁵ são metilo.

Uma décima primeira concretização interessante relaciona-se com um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer seu subgrupo como mencionado aqui anteriormente como concretização interessante em que R⁴ e R⁵ juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um radical seleccionado a partir do grupo consistindo de piperidino, piperazino, morfolino, imidazolilo, triazolilo, cada dos referidos anéis substituídos opcionalmente com C₁₋₆alquilo; mais em particular piperidino, piperazino ou morfolino, cada dos referidos anéis substituídos opcionalmente com C₁₋₄alquilo; mesmo mais em particular piperidino, piperazino substituído opcionalmente com C₁₋₄alquilo, ou morfolino; ou R⁴ e R⁵ juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um radical seleccionado a partir do grupo consistindo de 1,1-dioxido-tiomorfolinilo, azetidínio,

2,3-dihidroisoindol-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, hexahidro-1*H*-azepinilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo, hexahidro-1,4-oxazepinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, cada dos referidos anéis substituídos opcionalmente com C₁₋₆alquilo ou arilC₁₋₆alquilo; mais em particular hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo ou 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, cada dos referidos anéis substituídos opcionalmente com C₁₋₆alquilo ou arilC₁₋₆alquilo.

Uma décima segunda concretização interessante relaciona-se com um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer seu subgrupo como mencionado aqui anteriormente como concretização interessante em que R⁶ é fenilo opcionalmente substituído com halogeno, ciano ou C₁₋₆alquiloxi; em particular fenilo opcionalmente substituído com halogeno.

Uma décima terceira concretização interessante relaciona-se com um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer seu subgrupo como mencionado aqui anteriormente como concretização interessante em que R⁷ é hidrogénio.

Uma décima quarta concretização interessante relaciona-se com um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer seu subgrupo como mencionado aqui anteriormente como concretização interessante em que o composto é um composto de fórmula (Ia).

Uma décima quinta concretização interessante relaciona-se com um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer seu subgrupo como mencionado aqui anteriormente como

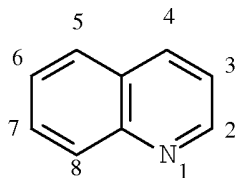
concretização interessante em que o composto é um composto de fórmula (Ib) e em que R^8 é hidrogénio e R^9 é oxo.

Uma décima sexta concretização interessante relaciona-se com um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer seu subgrupo como mencionado aqui anteriormente como concretização interessante em que o composto é um composto de fórmula (Ib), em particular em que R^8 é alquilo, mais preferível C_{1-6} alquilo, e.g. metilo.

Uma décima sétima concretização interessante relaciona-se com um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer seu subgrupo como mencionado aqui anteriormente como concretização interessante em que Q é um radical de fórmula (a-1) ou (a-2).

Uma décima oitava concretização interessante é um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer seu subgrupo como mencionado aqui anteriormente como concretização interessante em que arilo é naftilo ou fenilo, mais preferencialmente fenilo, cada um substituído opcionalmente com um ou dois substituintes seleccionados a partir de halogeno, por exemplo cloro; ciano; alquilo por exemplo metilo; ou alquilo, por exemplo metiloxi.

Uma décima nona concretização interessante relaciona-se com um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer seu subgrupo como mencionado aqui anteriormente como concretização interessante em que R^1 é colocado na posição 6 do anel quinolínico. No enquadramento deste pedido, o anel quinolínico dos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) é enumerado como se segue:



Uma vigésima concretização interessante é a utilização de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer seu subgrupo como mencionado aqui anteriormente como concretização interessante para o fabrico de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana com uma bactéria gram-positiva e/ou gram-negativa, preferencialmente uma infecção bacteriana com uma bactéria gram-positiva.

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

Uma vigésima segunda concretização interessante relaciona-se com um composto de fórmula (Ia) ou qualquer seu subgrupo como mencionado aqui anteriormente como concretização interessante em que se aplicam uma ou mais, preferencialmente todas, das seguintes definições:

R^1 é hidrogénio, halogeno, arilo, Het, alquilo ou alquiloxi; em particular hidrogénio, halogeno,

arilo, Het, C₁₋₆alquilo ou C₁₋₆alquiloxi; mais em particular halogeno, preferencialmente bromo;

R² é hidrogénio, alquiloxi ou alquiltio, em particular hidrogénio, C₁₋₆alquiloxi ou C₁₋₆alquiltio; mais em particular C₁₋₆alquiloxi, preferencialmente metiloxi;

R³ é alquilo, arilalquilo, arilo, ou Het; em particular C₁₋₆alquilo, arilC₁₋₆alquilo, arilo, ou Het; mais em particular C₁₋₆alquilo, em particular metilo, fenilo, naftilo ou fenilC₁₋₆alquilo;

R⁴ e R⁵ são C₁₋₆alquilo; em particular metilo; ou R⁴ e R⁵ juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um radical seleccionado a partir do grupo consistindo de piperidino, piperazino, morfolino, imidazolilo, triazolilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo ou 2,5-diazabicciclo [2.2.1]heptilo, cada dos referidos anéis substituídos opcionalmente com C₁₋₆alquilo ou arilC₁₋₆alquilo; mais em particular piperidino, piperazino substituído opcionalmente com C₁₋₄alquilo, morfolino, hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo opcionalmente substituído com C₁₋₆alquilo, ou 2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptilo, substituído

opcionalmente com arilC₁₋₆alquilo; em particular R⁴ e R⁵ são C₁₋₆alquilo, preferencialmente metilo;

R⁶ é fenilo substituído opcionalmente com halogeno, ciano ou C₁₋₆alquiloxi; em particular fenilo substituído opcionalmente com halogeno;

R¹ é hidrogénio;

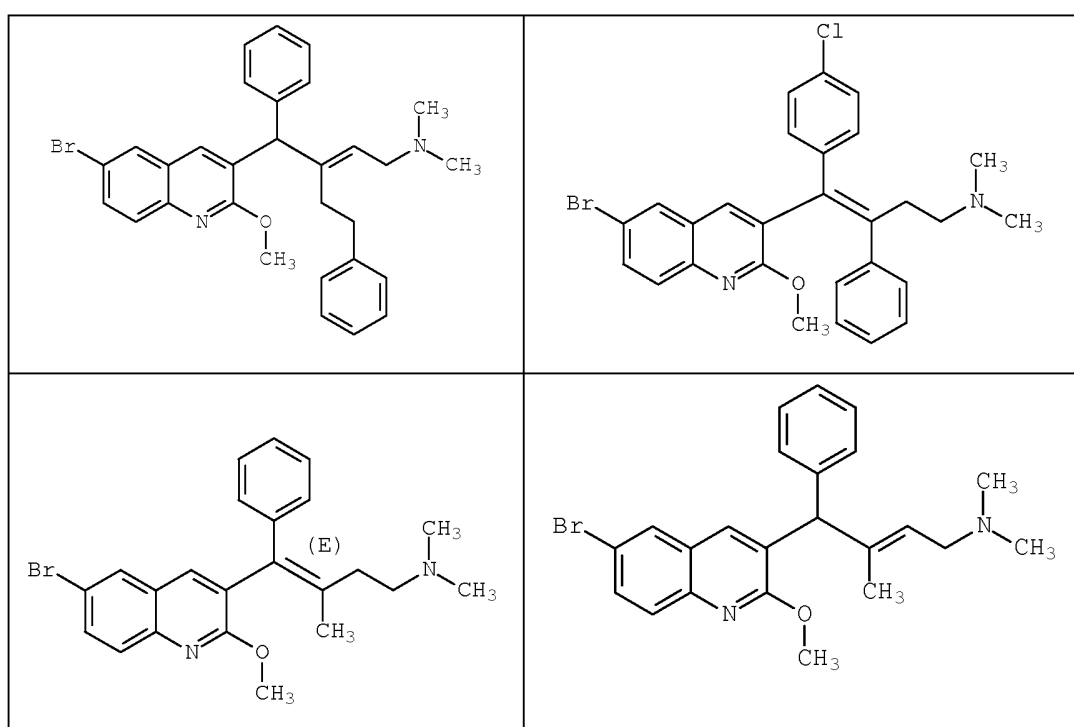
q é 1, 2 ou 3;

p é 1;

Q é um radical de fórmula (a-1), (a-2) ou (a-3); em particular (a-1) ou (a-2).

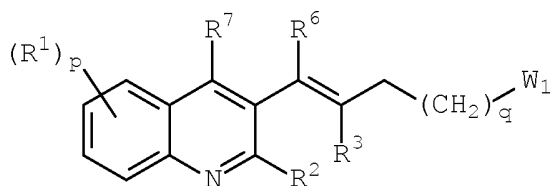
Preferencialmente, em compostos de fórmula (Ia) e (Ib) ou qualquer seu subgrupo como mencionado aqui anteriormente como concretização interessante, o termo "alquilo" representa C₁₋₆alquilo, mais preferencialmente C₁₋₄alquilo, e o termo halogenoalquilo representa polihaloC₁₋₆alquilo.

Compostos mais preferidos de fórmula (Ia) ou (Ib) são compostos seleccionados a partir de



um seu sal farmacologicamente aceitável ou uma sua forma de N-óxido ou um seu solvato.

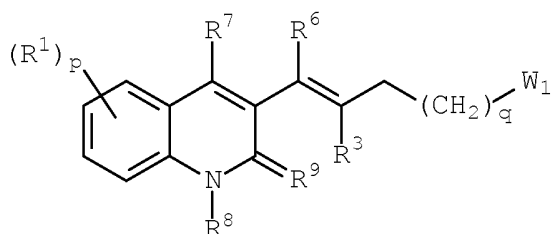
A invenção também se relaciona adicionalmente com um composto de fórmula



(IIIa)

um seu sal farmacologicamente aceitável ou uma sua forma de N-óxido ou um seu solvato.

A invenção também se relaciona com um composto de fórmula



(IIIb)

um seu sal farmacologicamente aceitável ou um sua forma de N-óxido ou um seu solvato.

FARMACOLOGIA

Os compostos de acordo com a invenção demonstraram surpreendentemente serem adequados para o tratamento de uma infecção bacteriana incluindo uma infecção micobacteriana, particularmente aquelas doenças provocadas por micobactérias patogénicas tais como *Mycobacterium tuberculosis* (incluindo a sua forma latente e resistente a fármaco), *M. bovis*, *M. avium*, *M. leprae* e *M. marinum*. A presente invenção assim também se relaciona com compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) como definido aqui anteriormente, com os seus sais farmacologicamente aceitáveis ou com as

suas formas de *N*-óxido ou os seus solvatos, para utilizar como uma medicina, em particular para utilizar como uma medicina para o tratamento de uma infecção bacteriana incluindo uma infecção micobacteriana.

Adicionalmente, a presente invenção também se relaciona com a utilização de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), com os seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou as suas formas de *N*-óxido ou os seus solvatos, assim como qualquer uma das suas composições farmacêuticas como descrito daqui em diante para o fabrico de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana incluindo uma infecção micobacteriana.

Concordantemente, noutro aspecto, a invenção providencia um método de tratar um paciente sofrendo de, ou em risco de, uma infecção bacteriana, incluindo uma infecção micobacteriana, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente efectiva de um composto ou composição farmacêutica de acordo com a invenção.

Em adição à sua actividade contra micobactérias, os compostos de acordo com a invenção são também activos contra outras bactérias. Em geral, os patógenos bacterianos poderão ser classificados quer como patógenos gram-positivos ou gram-negativos. Os compostos antibióticos com actividade contra ambos os patógenos gram-positivos e gram-negativos são geralmente considerados como possuindo um largo espectro de actividade. Os compostos da presente invenção são considerados como activos contra patógenos bacterianos gram-positivos e/ou gram-negativos, em particular contra patógenos bacterianos gram-positivos. Em particular, os compostos presentes são activos contra pelo

menos uma bactéria gram-positiva, preferencialmente contra várias bactérias gram-positivas, mais preferencialmente contra uma ou mais bactérias gram-positivas e/ou uma ou mais bactérias gram-negativas.

Os compostos presentes possuem actividade bactericida ou bacteriostática.

Os exemplos de bactérias gram-positivas e gram-negativas aeróbicas e anaeróbicas, incluem *Staphylococci*, por exemplo *S. aureus*; *Enterococci*, por exemplo *E. faecalis*; *Streptococci*, por exemplo *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; Bacilos, por exemplo *Bacillus subtilis*; *Listeria*, por exemplo *Listeria monocytogenes*; *Haemophilus*, por exemplo *H. influenza*; *Moraxella*, por exemplo *M. catarrhalis*; *Pseudomonas*, por exemplo *Pseudomonas aeruginosa*; e *Escherichia*, por exemplo *E. coli*. Os patógenos gram-positivos, por exemplo *Staphylococci*, *Enterococci* e *Streptococci* são particularmente importantes devido ao desenvolvimento de estirpes resistentes as quais são simultaneamente difíceis de tratar e difíceis de erradicar a partir por exemplo de um ambiente hospitalar uma vez que se tenham estabelecido. Os exemplos de tais estirpes são *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Staphylococci* negativo coagulase resistente à meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina e *Enterococcus faecium* de resistência múltipla.

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

Os compostos da presente invenção são especialmente activos contra *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*,

incluindo *Staphylococcus aureus* resistentes tais como por exemplo *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA).

Consequentemente, a presente invenção também se relaciona com a utilização de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), com os seus sais farmacologicamente aceitáveis ou com as suas formas de *N*-óxido ou com os seus solvatos, assim como com qualquer das suas composições farmacêuticas como descrito daqui em diante para o fabrico de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana incluindo uma infecção provocada por *Staphylococci* e/ou *Streptococci*.

Concordantemente, noutro aspecto, a invenção providencia um método de tratar um paciente sofrendo de, ou em risco de, uma infecção bacteriana, incluindo uma infecção provocada por *Staphylococci* e/ou *Streptococci*, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente efectiva de um composto ou composição farmacêutica de acordo com a invenção.

Sem estar ligado a qualquer teoria, pensa-se que a actividade dos compostos presentes reside na inibição da F₁ F₀ ATP sintase, em particular na inibição do complexo F₀ da F₁ F₀ ATP sintase, mais em particular na inibição da subunidade c do complexo F₀ da F₁ F₀ ATP sintase, conduzindo à morte das bactérias por depleção dos níveis de ATP celular das bactérias. Consequentemente, em particular, os compostos da presente invenção são activos naquelas bactérias das quais a viabilidade depende do funcionamento adequado de F₁ F₀ ATP sintase.

As infecções bacterianas que poderão ser tratadas pelos compostos presentes incluem, por exemplo, infecções do sistema nervoso central, infecções do ouvido externo, infecções do ouvido médio, tais como otite média aguda, infecções dos seios cranianos, infecções do olho, infecções da cavidade oral, tais como infecções dos dentes, gengiva e mucosa, infecções do tracto respiratório superior, infecções do tracto respiratório inferior, infecções genitourinárias, infecções gastrointestinais, infecções ginecológicas, septicemia, infecções dos ossos e articulações, infecções da pele e da estrutura da pele, endocardite bacteriana, traseiro, profilaxia anti-bacteriana de cirurgia, e profilaxia anti-bacteriana em pacientes com imunossupressão, tais como pacientes recebendo quimioterapia para o cancro, ou pacientes com transplante de órgão.

Sempre que utilizado aqui anteriormente ou daqui em diante, que os compostos podem tratar uma infecção bacteriana entende-se que os compostos podem tratar uma infecção com uma ou mais estirpes bacterianas.

A invenção também se relaciona com uma composição compreendendo um veículo farmacologicamente aceitável e, como componente activo, uma quantidade terapeuticamente efectiva de um composto de acordo com a invenção. Os compostos de acordo com a invenção poderão ser formulados em várias formas farmacêuticas para os fins de administração. Como composições adequadas poderão ser citadas todas as composições usualmente empregues para administrar fármacos sistematicamente. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade efectiva do composto particular, opcionalmente na forma de

sal de adição, como o componente activo é combinada em mistura íntima com um veículo farmacêuticamente aceitável, cujo veículo poderá tomar uma vasta variedade de formas dependendo da forma da preparação desejada para a administração. Estas composições farmacêuticas são desejáveis em forma de dosagem unitária adequada, em particular, para administração oral ou por injeção parentérica. Por exemplo, na preparação das composições na forma de dosagem oral, poderá ser empregue qualquer um dos meios farmacêuticos usuais tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e os semelhantes no caso de preparações orais líquidas tais como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou veículos sólidos tais como amidos, açúcares, caulino, diluentes, lubrificantes, aglutinantes, agentes de desintegração e os semelhantes no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Devido à sua facilidade na administração, os comprimidos e as cápsulas representam as formas de unidade de dosagem oral mais vantajosas em cujo caso são obviamente empregues os veículos farmacêuticos sólidos. Para as composições parentéricas, o veículo irá usualmente compreender água estéril, pelo menos em grande parte, embora possam ser incluídos outros componentes, por exemplo, para ajudar à solubilidade. Poderão ser preparadas soluções injectáveis, por exemplo, em que o veículo compreende solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e glicose. Poderão também ser preparadas suspensões injectáveis em cujo caso poderão ser empregues veículos líquidos adequados, agentes de suspensão e os semelhantes. Também incluídas estão preparações de formas sólidas que pretendem ser convertidas, imediatamente antes da utilização, em preparações na forma líquida.

Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica irá preferencialmente compreender desde 0,05 até 99 % em peso, mais preferencialmente desde 0,1 até 70 % em peso, ainda mais preferencialmente desde 0,1 até 50 % em peso do(s) componente(s) activo(s), e, desde 1 até 99,95 % em peso, mais preferencialmente desde 30 até 99,9 % em peso, ainda mais preferencialmente desde 50 até 99,9 % em peso de um veículo farmacêuticamente aceitável, sendo todas as percentagens baseadas no peso total da composição.

A composição farmacêutica poderá adicionalmente conter vários outros componentes conhecidos na técnica, por exemplo, um lubrificante, agente estabilizante, agente tampão, agente emulsionante, agente regulador da viscosidade, tensioactivo, conservante, aromatizante ou colorante.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas mencionadas anteriormente na forma de unidade de dosagem para o caso de administração e uniformidade de dosagem. A forma de unidade de dosagem como utilizada aqui refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade pré-determinada de componente activo calculada para produzir o desejado efeito terapêutico em associação com o veículo farmacêutico requerido. Exemplos de tais formas de unidade de dosagem são comprimidos (incluindo comprimidos marcados ou revestidos), cápsulas, pílulas, pacotes de pó, bolachas, supositórios, soluções ou suspensões injectáveis e os semelhantes, e seus múltiplos separados. A dosagem diária do composto de acordo com a invenção irá, com certeza, variar com o composto empregue, o modo de administração, o tratamento desejado a doença

micobacteriana indicada. No entanto, em geral, serão obtidos resultados satisfatórios quando o composto de acordo com a invenção for administrado a uma dosagem diária não excedendo 1 grama, e.g. na gama de desde 10 até 50 mg/kg de peso corporal.

Dado o facto de que os compostos de fórmula (Ia) ou fórmula (Ib) são activos contra infecções bacterianas, os compostos presentes poderão ser combinados com outros agentes anti-bacterianos para combater efectivamente infecções bacterianas.

Consequentemente, a presente invenção também se relaciona com uma combinação de (a) um composto de acordo com a invenção, e (b) um ou mais de outros agentes anti-bacterianos.

A presente invenção também se relaciona com uma combinação de (a) um composto de acordo com a invenção, e (b) um ou mais de outros agentes anti-bacterianos, para utilizar como uma medicina.

A presente invenção também se relaciona com a utilização de uma combinação ou composição farmacêutica como definido directamente acima para o tratamento de uma infecção bacteriana.

Uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e, como componente activo, uma quantidade terapeuticamente efectiva de (a) um composto de acordo com a invenção, e (b) um ou mais de outros agentes anti-bacterianos, está também compreendida pela presente invenção.

A razão de peso de (a) o composto de acordo com a invenção e (b) o(s) outro(s) agente(s) anti-bacteriano(s) quando dada como uma combinação poderá ser determinada pela pessoa perita na técnica. A referida razão e a dosagem exacta e frequência de administração depende do composto particular de acordo com a invenção e do(s) outro(s) agente(s) anti-bacteriano(s) utilizado(s), do estado particular a ser tratado, da gravidade do estado a ser tratado, da idade, peso, sexo, dieta, tempo de administração e condição física geral do paciente particular, do modo de administração assim como outra medicação que o indivíduo possa estar a tomar, como é bem conhecido daqueles peritos na técnica. Adicionalmente, é evidente que a quantidade efectiva diária poderá ser diminuída ou aumentada dependendo da resposta do sujeito tratado e/ou dependendo da avaliação do clínico que prescreve os compostos da presente invenção. Uma razão de peso particular para o composto presente de fórmula (Ia) ou (Ib) e o outro agente anti-bacteriano poderá variar desde 1/10 até 10/1, mais em particular desde 1/5 até 5/1, ainda mais em particular desde 1/3 até 3/1.

Os compostos de acordo com a invenção e o um ou mais outro(s) agente(s) anti-bacteriano(s) poderão ser combinados numa preparação única ou poderão ser formulados em preparações separadas de modo que podem ser administrados simultaneamente, separadamente ou sequencialmente. Assim, a presente invenção também se relaciona com um produto contendo (a) um composto de acordo com a invenção, e (b) um ou mais de outros agentes anti-bacterianos, como uma preparação combinada para utilização simultânea, separada ou sequencial no tratamento de uma infecção bacteriana.

Os outros agentes anti-bacterianos que poderão ser combinados com os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) são por exemplo agentes anti-bacterianos conhecidos na técnica. Os outros agentes anti-bacterianos compreendem antibióticos do grupo das β -lactamas tais como penicilinas naturais, penicilinas semi-sintéticas, cefalosporinas naturais, cefalosporinas semi-sintéticas, cefamicinas, 1-oxacefemas, ácidos clavulânicos, penems, carbapenems, nocardicinas, monobactamas; tetraciclínas, anidrotetraciclínas, antraciclínas; aminoglicósidos; nucleósidos tais como *N*-nucleósidos, *C*-nucleósidos, nucleósidos carbocíclicos, blastidina S; macrólidos tais como macrólidos com anel de 12 membros, macrólidos com anel de 14 membros, macrólidos com anel de 16 membros; ansamicinas; péptidos tais como bleomicinas, gramicidinas, polimixinas, bacitracinas, antibióticos de péptido de anel grande contendo ligações lactona, actinomicinas, anfomicina, capreomicina, distamicina, enduracidinas, micamicina, neocarzinostatina, estendomicina, viomicina, virginiamicina; cicloheximida; cicloserina; variotina; sarcomicina A; novobiocina; griseofulvina; cloranfenicol; mitomicinas; fumagilina; monensinas; pirrolonitrina; fosfomicina; ácido fusídico; *D*-(*p*-hidroxifenil)glicina; *D*-fenilglicina; enediinas.

Os antibióticos específicos que poderão ser combinados com os compostos presentes de fórmula (Ia) ou (Ib) são por exemplo benzilpenicilina (de potássio, procaína, benzatina), fenoximetilpenicilina (de potássio), feneticilina de potássio, propicilina, carbenicilina (de dissódio, fenilsódio, indanilsódio), sulbenicilina, ticarcilina de dissódio, meticilina de sódio, oxacilina de sódio, cloxacilina de sódio, dicloxacilina, flucloxacilina,

ampicilina, mezlocilina, piperacilina de sódio, amoxicilina, ciclacilina, hecetilina, sulbactama de sódio, cloridrato de talampicilina, cloridrato de bacampicilina, pivmecilinam, cefalexina, cefaclor, cefaloglicina, cefadroxil, cefradina, cefroxadina, cefapirina de sódio, cefalotina de sódio, cefacetilo de sódio, cefsulodina de sódio, cefaloridina, cefatrizina, cefoperazona de sódio, cefamandole, cloridrato de vefotiam, cefazolina de sódio, ceftizoxima de sódio, cefotaxima de sódio, cloridrato de cefmenoxima, cefuroxima, ceftriaxona de sódio, ceftazidima, cefoxitina, cefmetazole, cefotetan, latamoxef, ácido clavulânico, imipenem, aztreonam, tetraciclina, cloridrato de clortetraciclina, demetilclortetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, rolitetraciclina, minociclina, cloridrato de daunorubicina, doxorubicina, aclarubicina, sulfato de canamicina, becanamicina, tobramicina, sulfato de gentamicina, dibecacina, amicacina, micronomicina, ribostamicina, sulfato de neomicina, sulfato de paromomicina, sulfato de estreptomicina, dihidroestreptomicina, destomicina A, higromicina B, apramicina, sisomicina, sulfato de netilmicina, cloridrato de espectinomicina, sulfato de astromicina, validamicina, casugamicina, polioxina, blasticidina S, eritromicina, estolato de eritromicina, fosfato de oleandomicina, tracetilolcandomicina, quitasamicina, josamicina, espiramicina, tilosina, ivermectina, midecamicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, gramicidina S, polimixina B, bacitracina, sulfato de colistina, colistinametanosulfonato de sódio, enramicina, micamicina, virginiamicina, sulfato de capreomicina, viomicina, enviomicina, vancomicina, actinomicina D, neocarzinostatina, bestatina, pepstatina, monensina, lasalocid, salinomicina, amfotericina B,

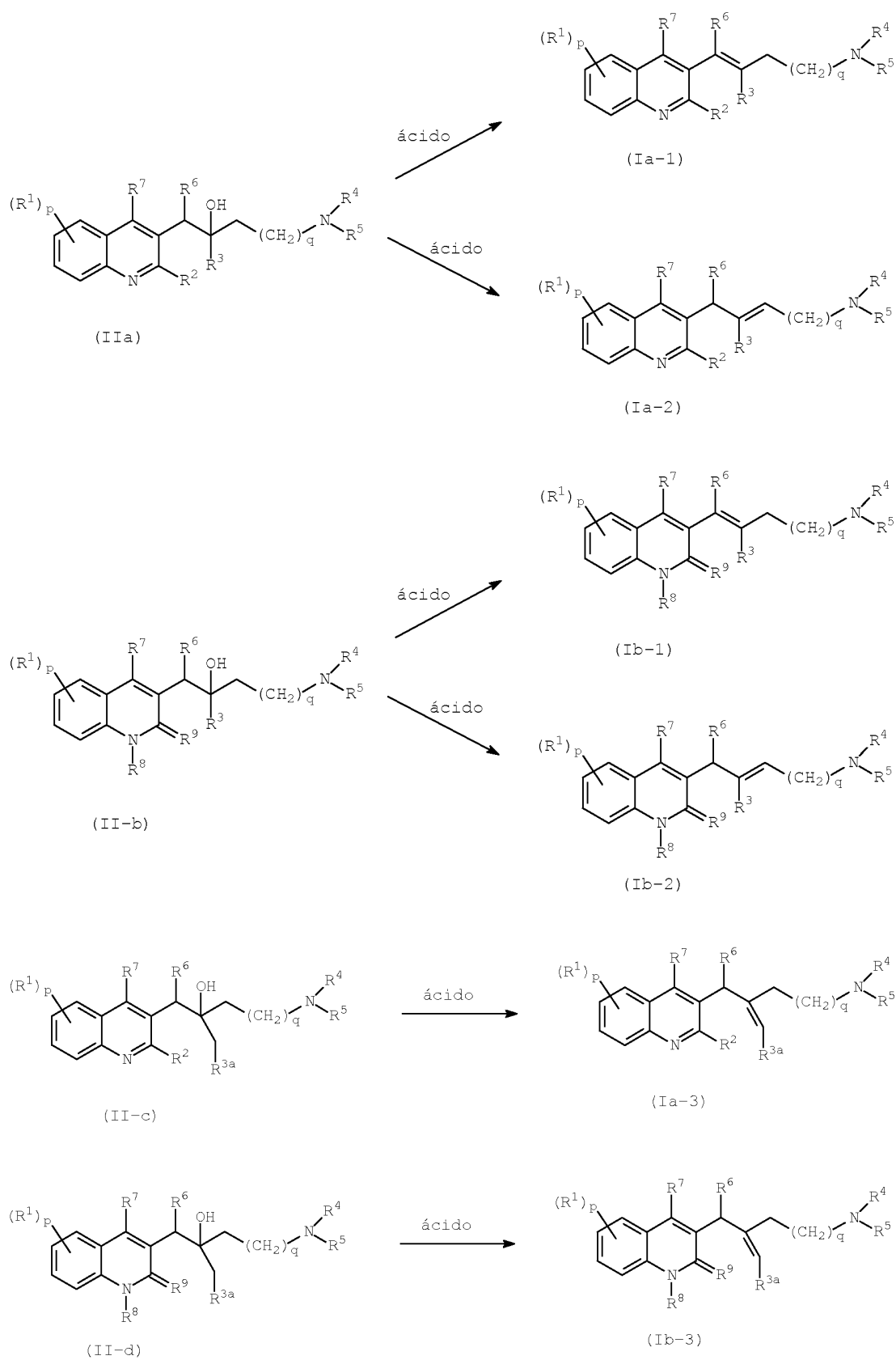
nistatina, natamicina, tricomicina, mitramicina, lincomicina, clindamicina, cloridrato de palmitato de clindamicina, flavofosfolipol, cicloserina, pecilocina, griseofulvina, cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, mitomicina C, pirrolonitrina, fosfomicina, ácido fusídico, bicozamicina, tiamulina, sicanina.

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

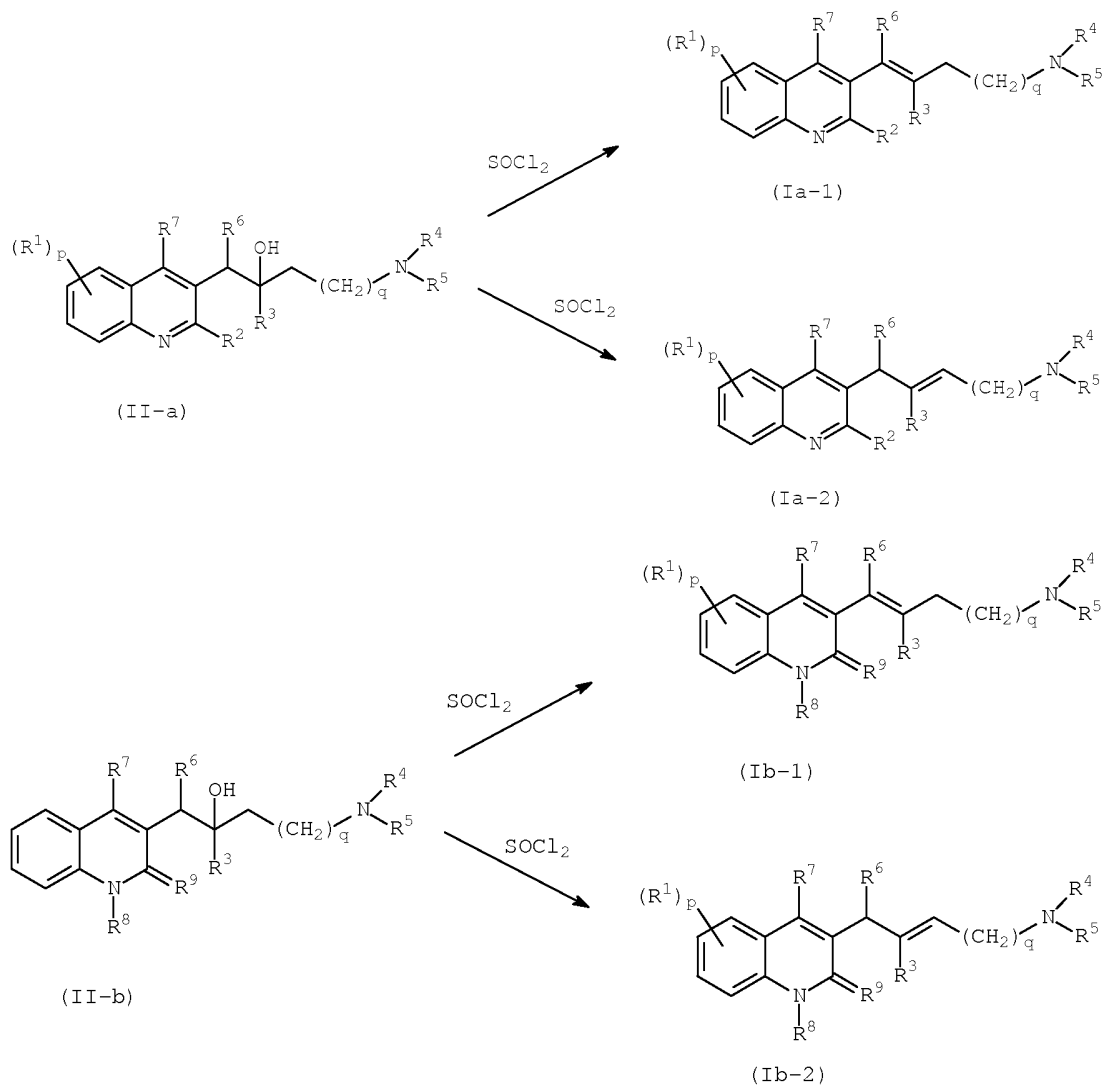
PREPARAÇÃO GERAL

Os compostos de acordo com a invenção podem geralmente ser preparados através de uma sucessão de passos, cada um dos quais é conhecido da pessoa perita.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib), em que Q representa um radical de fórmula (a-1), (a-2) ou (a-3), estes compostos sendo representados por fórmula (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1), (Ib-2), (Ia-3) ou (Ib-3), podem ser preparados através da reacção de um intermediário de fórmula (II-a), (II-b), (II-c) ou (II-d), com um ácido adequado, tal como por exemplo ácido polifosfórico.



Os compostos de fórmula (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1) ou (Ib-2) podem também ser preparados através da reacção de um intermediário de fórmula (II-a), (II-b) com SOCl_2 na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo piridina, trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina.



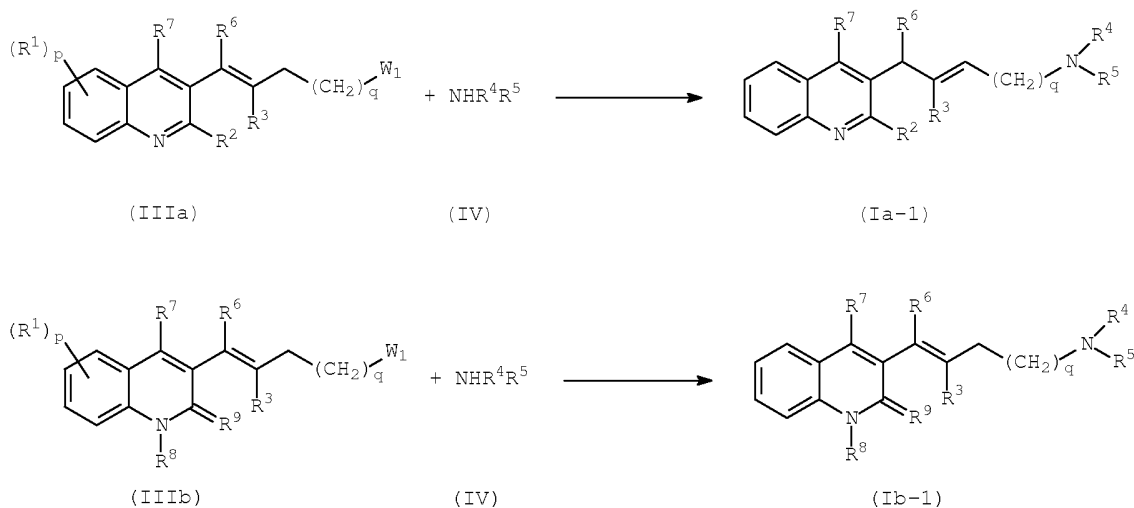
A reacção na presença de um ácido adequado tal como por exemplo ácido polifosfórico, é preferida para a preparação de compostos de fórmula (Ia-1) e (Ib-1), especialmente (Ia-1). A reacção na presença de SOCl_2 é preferida para a

preparação de compostos de fórmula (Ia-2) e (Ib-2), especialmente (Ia-2).

Em vez de SOCl_2 , também pode ser utilizado trifluoreto de dietilaminoenxofre ou outros reagentes que são bem conhecidos da pessoa perita.

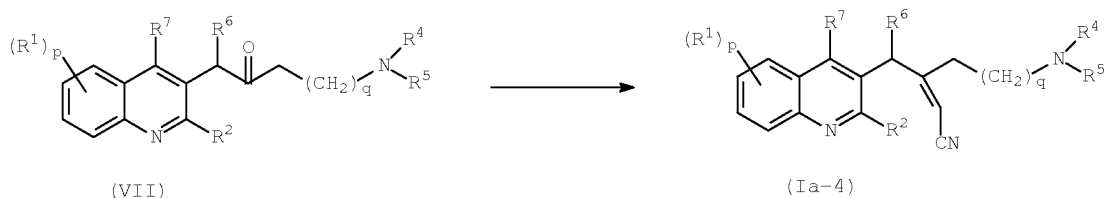
É considerado no âmbito do conhecimento da pessoa perita explorar as temperaturas adequadas, diluições, e tempos de reacção de modo a optimizar as reacções acima de modo a se obter um composto desejado.

Os compostos de fórmula (Ia-1) ou (Ib-1) podem também ser preparados através da reacção de um intermediário de fórmula (IIIa) ou (IIIb) em que W_1 representa um grupo de saída adequado, tal como por exemplo halogeno, e.g. cloro, com um intermediário de 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, e.g. metanol.



Os compostos de fórmula (Ia) em que Q representa um radical de fórmula (a-3) e em que R^{3a} representa ciano, sendo os referidos compostos representados pela fórmula (Ia-4),

podem ser preparados através da reacção de um intermediário de fórmula (VII) com cianometilacetato de dietilo na presença de hidreto de sódio e um solvente adequado, tal como por exemplo tetrahidrofurano.



Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) poderão adicionalmente ser preparados através da conversão dos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) um no outro de acordo com reacções de transformação de grupo conhecidas na técnica.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) poderão ser convertidos nas formas de *N*-óxido correspondentes seguindo os procedimentos conhecidos na técnica para converter um átomo de azoto trivalente na sua forma de *N*-óxido. A referida reacção de *N*-oxidação poderá geralmente ser levada a cabo através da reacção do material de partida de fórmula (Ia) ou (Ib) com um peróxido orgânico ou inorgânico adequado. Os peróxidos inorgânicos adequados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogénio, peróxidos de metais alcalinos ou de metais alcalino-terrosos, *e.g.* peróxido de sódio, peróxido de potássio; os peróxidos orgânicos adequados poderão compreender peroxiácidos tais como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxóico ou ácido benzenocarboperoxóico substituído com halogeno, *e.g.* ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, ácidos peroxoalcanóicos, *e.g.* ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, *e.g.* *tert*-butilhidro-peróxido. Os solventes adequados são, por exemplo, água, álcoois inferiores, *e.g.* etanol e os semelhantes, hidrocarbonetos, *e.g.* tolueno, cetonas, *e.g.*

2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, e.g. diclorometano, e misturas de tais solventes.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 representa halogeno, e.g. bromo, podem ser convertidos num composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R' representa Het, por reacção com Het-B(OH)_2 na presença de um catalisador adequado, tal como por exemplo Pd(OAc)_2 ou $\text{Pd(PPh}_3)_4$, na presença de uma base adequada, tal como por exemplo K_3PO_4 ou Na_2CO_3 , e um solvente adequado, tal como por exemplo tolueno ou 1,2-dimetoxietano (DME).

Semelhantemente, os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 é halogeno, por exemplo bromo, poderão ser convertidos nos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 é alquilo, por exemplo metilo, por tratamento com um agente alquilante adequado tal como $\text{CH}_3\text{B(OH)}_2$ ou $(\text{CH}_3)_4\text{Sn}$ na presença de um catalisador adequado, tal como por exemplo $\text{Pd(PPh}_3)_4$, num solvente adequado tal como por exemplo tolueno ou 1,2-dimetoxietano (DME).

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 é halogeno, em particular bromo, podem ser convertidos num composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 é hidrogénio, por reacção com HCOONH_4 na presença de um catalisador adequado tal como por exemplo paládio sobre carvão, e na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo um álcool, e.g. metanol. Podem ser utilizadas as mesmas condições reaccionais para converter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^4 ou R^5 é benzilo num composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^4 ou R^5 é hidrogénio.

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

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 representa $\text{C}_2\text{-}_6$ alcenilo, podem ser preparados através da reacção de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 é halogeno, e.g. bromo e os semelhantes, com tributil($\text{C}_2\text{-}_6$ alcenil)estanho, tal como por exemplo tributil(vinil)estanho, na presença de um catalisador adequado, tal como por exemplo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo *N,N*-dimetilformamida. Esta reacção é preferencialmente realizada a temperatura elevada.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 representa $\text{R}^{5a}\text{R}^{4a}\text{N-}$, podem ser preparados a partir de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 é halogeno, e.g. bromo e os semelhantes, por reacção com $\text{R}^{5a}\text{R}^{4a}\text{NH}$ na presença de um catalisador adequado, tal como por exemplo tris(dibenzilideneacetona)paládio, um ligando adequado, tal como por exemplo 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo, uma base adequada, tal como por exemplo *t*-butóxido de sódio, e um solvente adequado, tal como por exemplo tolueno.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 representa $-\text{C=N-OR}^{11}$, podem ser preparados a partir de um composto de

fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 é formilo, através da reacção com cloridrato de hidroxilamina ou cloridrato de C_{1-6} alcoxilamina na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo piridina.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 representa $-CH_2-NH_2$, podem ser preparados a partir de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 é formilo, por redução na presença de H_2 , um catalisador adequado, tal como por exemplo paládio sobre carvão, e um solvente adequado, tal como por exemplo NH_3 /álcool, e.g. NH_3 /metanol. Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 representa $-CH_2-NH_2$ podem ser convertidos num composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 representa $-CH_2-N(C_{1-6}alquil)_2$ por reacção com um reagente aldeído ou cetona adequado, tal como por exemplo paraformaldeído ou formaldeído, na presença de cianoborohidreto de sódio, ácido acético e um solvente adequado, tal como por exemplo acetonitrilo.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 representa $R^{5a}R^{4a}N-CH_2-$, podem ser preparados através da reacção de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 é formilo, com um reagente de fórmula $R^{5a}R^{4a}N-H$ adequado na presença de um agente de redução adequado, tal como por exemplo BH_3CN , um solvente adequado, tal como por exemplo acetonitrilo e tetrahidrofurano, e um ácido adequado, tal como por exemplo ácido acético.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 representa amino, podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 é carboxilo, com uma azida adequada, tal como por exemplo difenilfosforilazida (DPPA), e uma base adequada, tal como por exemplo trietilamina, num

solvente adequado, tal como por exemplo tolueno. O produto obtido sofre uma reacção de Curtius, e por adição de trimetilsililetanol é formado um carbamato intermediário. Num próximo passo, este intermediário é sujeito a reacção com brometo de tetrabutylamónio (TBAB) num solvente adequado, tal como por exemplo tetrahydrofurano para se obter o derivado amino.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 representa aminocarbonilo, mono ou di(alquil)aminocarbonilo ou $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-$, podem ser preparados através da reacção de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 é carboxilo, com uma amina adequada, um reagente de acoplamento adequado tal como por exemplo hidroxibenzotriazole, um reagente de activação adequado tal como por exemplo 1,1'-carbonyldiimidazole ou N,N'-dicyclohexylcarbodiimide ou 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide, uma base adequada, tal como por exemplo triethylamine, e um solvente adequado, tal como por exemplo tetrahydrofurano e cloreto de metileno.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 representa arilcarbonilo, podem ser preparados através da reacção num primeiro passo (a) de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^1 é halogeno, e.g. bromo e os semelhantes, com um arilaldeído adequado na presença de $nBuLi$ e um solvente adequado, tal como por exemplo tetrahydrofurano. Esta reacção é preferencialmente realizada a baixa temperatura tal como por exemplo $-70\text{ }^{\circ}C$. Num próximo passo (b), o produto obtido no passo (a) é oxidado com um oxidante adequado, tal como por exemplo óxido de manganês, na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo cloreto de metileno.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^4 e R^5 representam uma unidade anelar substituída com alquilcarbonilo, podem ser preparados a partir do composto correspondente em que a unidade anelar não é substituída através da reacção com um cloreto de acilo adequado, e.g. cloreto de acetilo, na presença de uma base adequada, tal como por exemplo trietilamina, e um solvente adequado, tal como por exemplo cloreto de metileno.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^4 e R^5 representam uma unidade anelar não substituída, podem ser preparados a partir do composto correspondente em que a unidade anelar é substituída com arilalquilo, por reacção com formato de amónio na presença de um catalisador adequado, tal como por exemplo paládio sobre carvão, e um solvente adequado, tal como por exemplo um álcool, e.g. metanol.

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

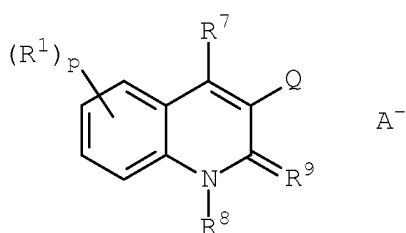
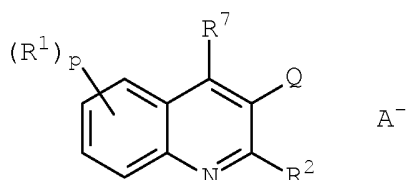
Um composto de fórmula (Ia) em que R^2 representa metoxi, pode ser convertido no composto correspondente de fórmula (Ib) em que R^8 é hidrogénio e R^9 é oxo, por hidrólise na presença de um ácido adequado, tal como por exemplo ácido

clorídrico, e um solvente adequado, tal como por exemplo dioxano.

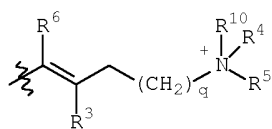
Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R^4 e R^5 são tomados conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados para formar 1,1-dióxido-tiomorfolinilo, podem ser preparados a partir do derivado tiomorfolina correspondente por reacção com um peróxido orgânico ou inorgânico adequado. Os peróxidos inorgânicos adequados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogénio, peróxidos de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, e.g. peróxido de sódio, peróxido de potássio; peróxidos orgânicos adequados poderão compreender peroxiácidos tais como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxóico ou ácido benzenocarboperoxóico substituído com halogeno, e.g. ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, ácidos peroxoalcanóicos, e.g. ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, e.g. terc-butil-hidro-peróxido. Os solventes adequados são, por exemplo, água, álcoois inferiores, e.g. etanol e os semelhantes, hidrocarbonetos, e.g. tolueno, cetonas, e.g. 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, e.g. diclorometano, e misturas de tais solventes.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) podem também ser convertidos numa amina quaternária por reacção com um agente de quaternização adequado, tal como, por exemplo, um halogeneto de C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído, halogeneto de aril C_{1-6} alquilo, halogeneto de C_{1-6} alquilcarbonilo, halogeneto de arilcarbonilo, halogeneto de Het¹ C_{1-6} alquilo ou halogeneto de Het¹carbonilo, e.g. iodeto de metilo ou iodeto de benzilo, na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo acetona em que Het¹ representa furanilo ou tienilo; ou um heterociclo bicíclico

seleccionado a partir de benzofuranilo ou benzotienilo; cada heterociclo monocíclico e bicíclico poderá opcionalmente ser substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente seleccionado a partir do grupo de halogeno, C₁₋₆alquilo e arilo. As referidas aminas quaternárias são representadas pela fórmula adiante em que R¹⁰ representa C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, arilC₁₋₆alquilo, arilcarbonilo, Het¹C₁₋₆alquilo ou Het¹carbonilo e em que A⁻ representa um contra-íão farmacêuticamente aceitável, tal como por exemplo iodeto.

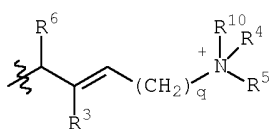


em que Q representa um radical de fórmula



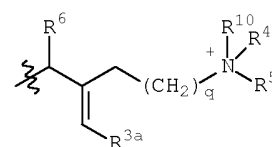
(a-1)

ou



(a-2)

ou



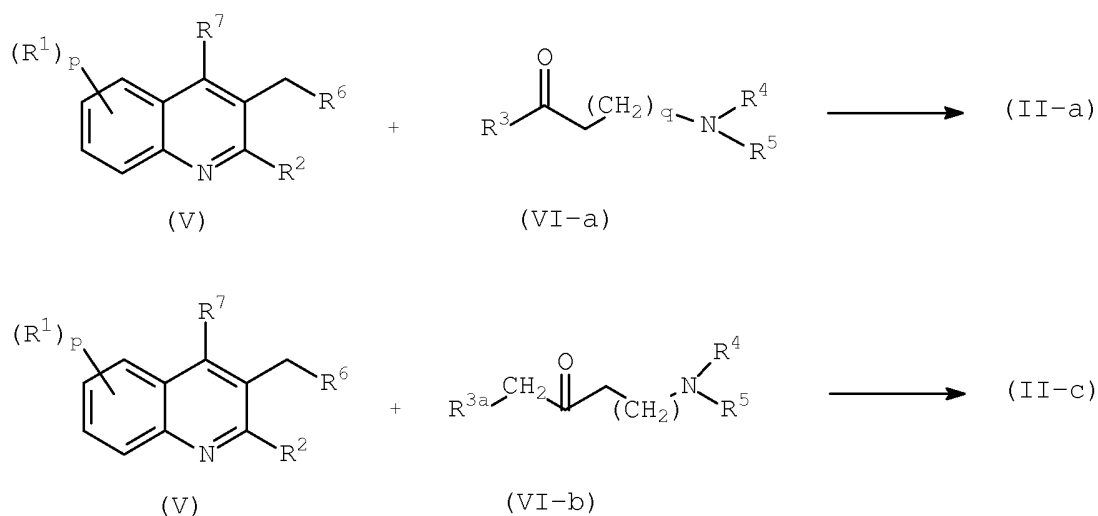
(a-3)

É evidente que no que se segue e nas reacções seguintes, os produtos reaccionais poderão ser isolados a partir do meio reaccional e, se necessário, adicionalmente purificados de acordo com metodologias geralmente conhecidas na técnica, tais como extracção, cristalização e cromatografia. É adicionalmente evidente que os produtos de reacção que

existem em mais do que uma forma enantiomérica, poderão ser isolados a partir da sua mistura por técnicas conhecidas, em particular cromatografia preparativa, tal como HPLC preparativa, cromatografia quiral. Os diastereoisómeros individuais ou enantiómeros individuais podem também ser obtidos por Cromatografia com Fluido Supercrítico (SCF).

Os materiais de partida e os intermediários são compostos que estão quer disponíveis comercialmente ou que poderão ser preparados de acordo com procedimentos reaccionais convencionais geralmente conhecidos na técnica. Por exemplo, os intermediários de fórmula (IIa) a (IIId) podem ser preparados de acordo com os métodos descritos em WO2004/011436, WO2005/070924, WO2005/070430 ou WO2005/075428, os conteúdos das quais são aqui incorporados por referência.

Em particular, os intermediários de fórmula (IIa) e (IIc) podem ser preparados através da reacção de um intermediário de fórmula (V) com um intermediário de fórmula (VI-a) ou (VI-b) de acordo com o seguinte esquema reaccional (1):

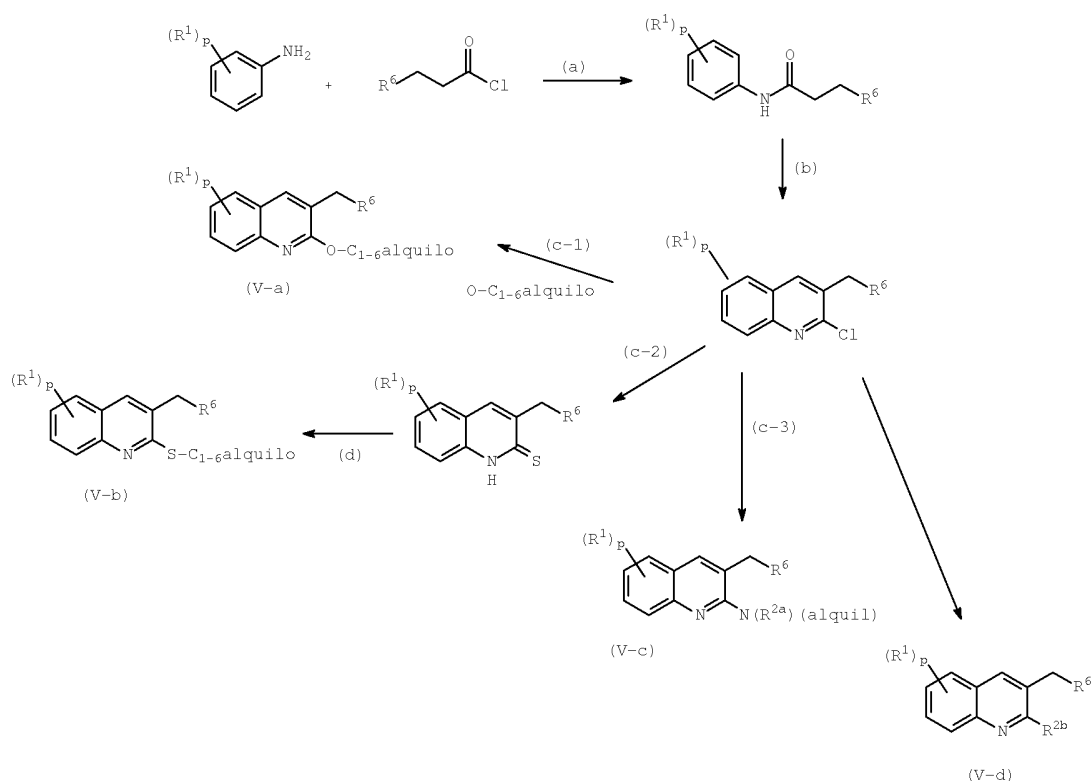


utilizando $n\text{BuLi}$ numa mistura de diisopropilamina e tetrahidrofurano, em que todas as variáveis são definidas como na fórmula (Ia). A agitação poderá aumentar a velocidade da reacção. A reacção poderá convenientemente ser levada a cabo a uma temperatura variando entre -20 e -70 °C.

Pode ser utilizado o mesmo procedimento reaccional para sintetizar os compostos de fórmula (IIb) ou (IIc) partindo de intermediários de fórmula (V').

Os intermediários de fórmula (V) poderão ser preparados de acordo com o seguinte esquema reaccional (2):

Esquema 2



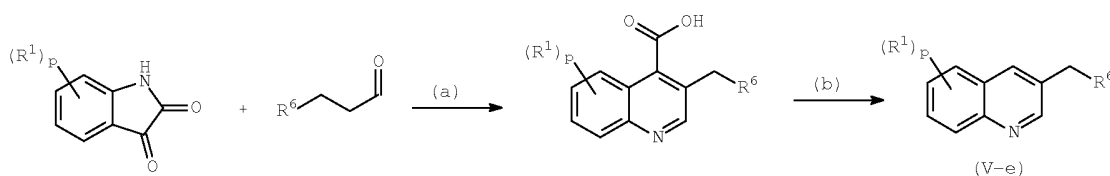
em que todas as variáveis são definidas como na fórmula (Ia). O esquema reaccional (2) compreende o passo (a) no qual uma anilina adequadamente substituída é sujeita a reacção com um cloreto de acilo adequado tal como por

exemplo cloreto de 3-fenilpropionilo, cloreto de 3-fluorobenzenepropionilo ou cloreto de *p*-clorobenzenopropionilo, na presença de uma base adequada, tal como trietilamina, e um solvente inerte na reacção adequado, tal como cloreto de metileno ou dicloreto de etileno. A reacção poderá ser convenientemente levada a cabo a uma temperatura variando entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo. Num próximo passo (b) o aducto obtido no passo (a) é sujeito a reacção com cloreto de fosforilo (POCl_3) na presença de *N,N*-dimetilformamida (formilação de Vilsmeier-Haack seguida por ciclização). A reacção poderá ser convenientemente levada a cabo a uma temperatura variando entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo. Num próximo passo (c-1), é introduzido um grupo R^2 específico, em que R^2 é por exemplo um radical C_{1-6} alquilo através da reacção do composto intermediário obtido no passo (b) com $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alquilo na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo $\text{HO}-\text{C}_{1-6}$ alquilo. O intermediário obtido no passo (b) pode também ser convertido num intermediário em que R^2 é por exemplo um radical C_{1-6} alquiltio através da reacção com $\text{S}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo um álcool, e.g. etanol, ou uma mistura álcool/água, opcionalmente na presença de uma base adequada, tal como por exemplo KOH, (ver o passo (c-2)) seguido por reacção com C_{1-6} alquil-I na presença de uma base adequada, tal como por exemplo K_2CO_3 e um solvente adequado, tal como por exemplo 2-propanona (ver o passo (d)). O intermediário obtido no passo (b) pode também ser convertido num intermediário em que R^2 é $-\text{N}(\text{R}^{2a})$ (alquilo) em que R^{2a} é hidrogénio ou alquilo, através da reacção com um sal de $\text{NH}(\text{R}^{2a})$ (alquilo) adequado na presença de uma base adequada, tal como por exemplo carbonato de potássio, e um

solvente adequado, tal como por exemplo acetonitrilo (passo (c-3)). O intermediário obtido no passo (b) pode também ser convertido num intermediário em que R^2 é C_{1-6} alquiloxi C_{1-6} alquiloxi opcionalmente substituído com C_{1-6} alquiloxi, o referido R^2 sendo representado por R^{2b} , por reacção com C_{1-6} alquiloxi C_{1-6} alquilOH opcionalmente substituído com C_{1-6} alquiloxi, na presença de NaH e um solvente adequado, tal como por exemplo tetrahidrofurano (passo (c-4)).

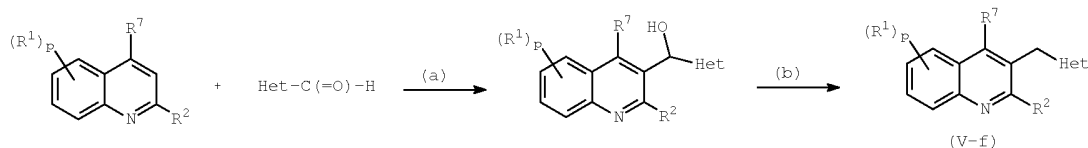
Os intermediários de fórmula (V) em que R^2 e R^7 representam hidrogénio, sendo os referidos intermediários representados pela fórmula (V-e), poderão ser preparados de acordo com o seguinte esquema reaccional (3), em que num primeiro passo (a) uma indole-2,3-diona substituída é sujeita a reacção com um 3-fenilpropionaldeído opcionalmente substituído na presença de uma base adequada tal como hidróxido de sódio (reacção de Pfitzinger), após o que o composto ácido carboxílico é num passo seguinte (b) a temperatura elevada na presença de um solvente inerte para a reacção adequado tal como éter difenílico.

Esquema 3



Os intermediários de fórmula (V) em que R^6 representa Het, sendo os referidos intermediários representados pela fórmula (V-f), podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema reaccional 3a.

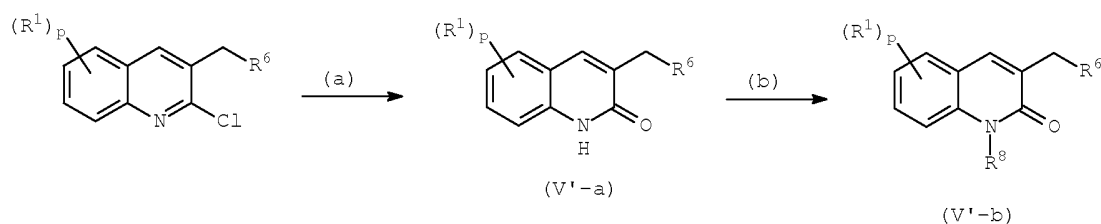
Esquema 3a



O esquema reaccional (3a) compreende o passo (a) no qual uma unidade quinolina adequada é sujeita a reacção com Het-C(=O)-H utilizando $n\text{BuLi}$ numa mistura de uma base adequada, tal como por exemplo 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, e um solvente adequado, tal como por exemplo tetrahidrofurano. A agitação poderá aumentar a velocidade da reacção. A reacção poderá ser convenientemente levada a cabo a uma temperatura variando entre -20 e -70 °C. Num próximo passo (b), o produto obtido no passo (a) é convertido num intermediário de fórmula (V-f) através da reacção com um ácido adequado, tal como por exemplo ácido trifluoroacético, e triisopropilsilano, na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo cloreto de metileno.

Os intermediários de fórmula (V'), em particular (V'-a) ou (V'-b), podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema reaccional (4).

Esquema 4

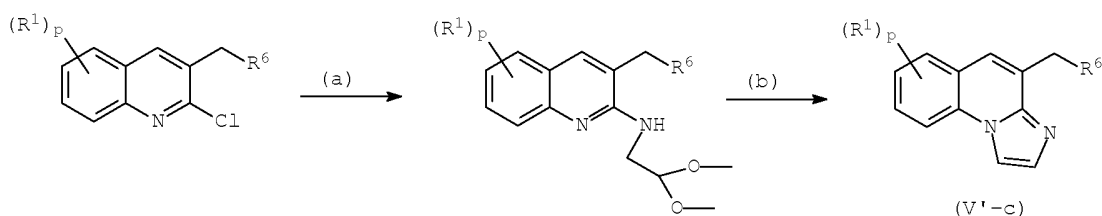


O esquema reaccional (4) compreende o passo (a) no qual a unidade quinolina é convertida na unidade quinolinona por reacção com um ácido adequado, tal como por exemplo ácido clorídrico. Num próximo passo (b), é introduzido um substituinte R^8 através da reacção do intermediário obtido no passo (a) com um agente alquilante adequado, tal como por exemplo iodeto de alquilo, e.g. iodeto de metilo, na

presença de uma base adequada, tal como por exemplo NaOH ou cloreto de benziltriethylamônio, um solvente adequado, tal como por exemplo tetrahydrofurano.

Os intermediários de fórmula (V') em que o R^8 e o R^9 são tomados conjuntamente para formar o radical $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$, sendo os referidos intermediários representados pela fórmula (V'-c), podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema reaccional (5).

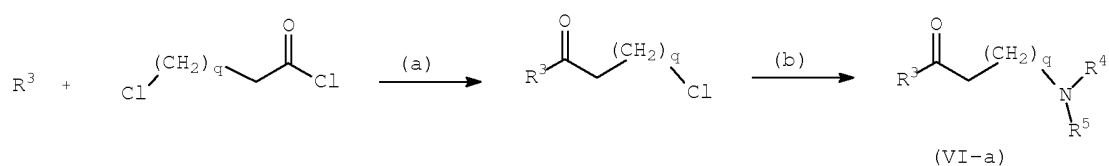
Esquema 5



O esquema reaccional (5) compreende o passo (a) em que o intermediário é sujeito a reacção com $\text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$. Num próximo passo (b), a unidade imidazolilo fundida é formada por reacção com ácido acético na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo xileno.

Os intermediários de fórmula (VI-a) são compostos que estão que disponíveis comercialmente ou que poderão ser preparados de acordo com procedimentos reaccionais convencionais geralmente conhecidos na técnica. Por exemplo, os intermediários de fórmula (VI-a) poderão ser preparados de acordo com o seguinte esquema reaccional (6):

Esquema 6

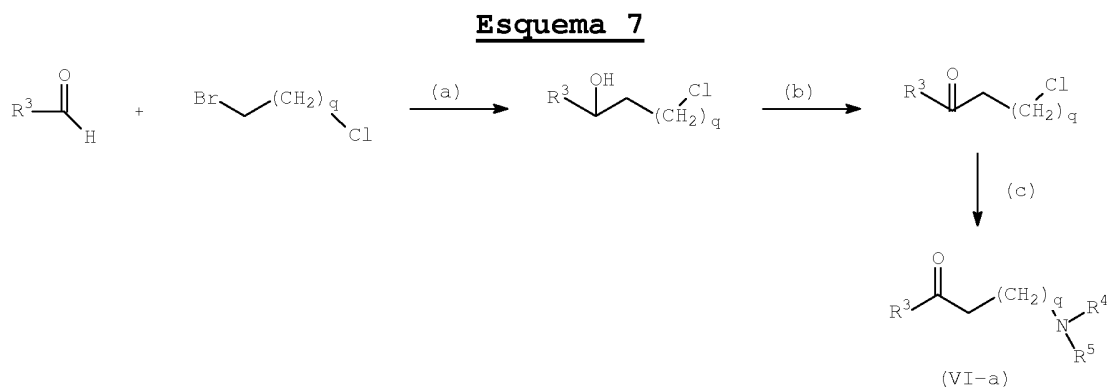


O esquema reaccional (6) compreende o passo (a) em que R^3 , em particular um arilo adequadamente substituído, mais em

particular um fenilo adequadamente substituído, é feito reagir por reacção Friedel-Craft com um cloreto de acilo adequado tal como cloreto de 3-cloropropionilo ou cloreto de 4-clorobutirilo, na presença de um ácido de Lewis adequado, tal como por exemplo AlCl_3 , FeCl_3 , SnCl_4 , TiCl_4 ou ZnCl_2 e um solvente inerte na reacção adequado, tal como cloreto de metileno ou dicloreto de etileno. A reacção poderá ser convenientemente levada a cabo a uma temperatura variando entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo.

Num próximo passo (b), é introduzido um grupo amina ($-\text{NR}^4\text{R}^5$) através da reacção do intermediário obtido no passo (a) com uma amina primária ou secundária (HNR^4R^5).

Os intermediários de fórmula (VI-a) poderão também ser preparados de acordo com o seguinte Esquema reaccional (7):

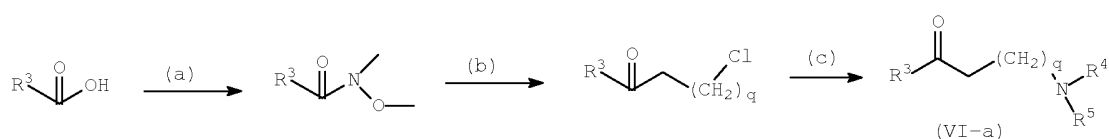


O esquema reaccional (7) compreende o passo (a) em que $\text{R}^3-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$, por exemplo um arilcarboxaldeído adequadamente substituído, mais em particular um fenil- ou naftil-carboxaldeído adequadamente substituído, é sujeito a reacção com um composto intermediário adequado tal como por exemplo 1-bromo-4-clorobutano, na presença de reagente de Grignard e um solvente adequado, tal como por exemplo éter

dietílico, tetrahydrofurano. A reacção poderá convenientemente ser levada a cabo a baixa temperatura por exemplo a 5 °C. Num próximo passo (b), é realizada uma oxidação na presença de reagente de Jones num solvente adequado, tal como por exemplo acetona. Num próximo passo (c), é introduzido um grupo amino ($-NR^4R^5$) através da reacção do composto intermediário obtido no passo (b) com uma amina primária ou secundária HNR^4R^5 na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo acetonitrilo, e uma base adequada, tal como por exemplo K_2CO_3 .

Alternativamente, os intermediários de fórmula (VI-a) poderão ser preparados de acordo com o seguinte esquema reaccional (8):

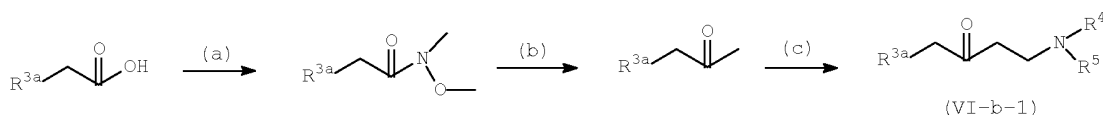
Esquema 8



O esquema reaccional (8) compreende o passo (a) em que por exemplo um ácido adequado é sujeito a reacção com $NH(CH_3)(OCH_3)$ na presença de 1,1'-carbonildiimidazole e um solvente adequado, tal como por exemplo CH_2Cl_2 . Num próximo passo (b), o produto obtido no passo (a) é sujeito a reacção com um reagente de Grignard adequado, e.g. brometo de 4-clorobutilmagnésio, na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo tetrahydrofurano. Num próximo passo (c), é introduzido um grupo amino ($-NR^4R^5$) através da reacção do intermediário obtido no passo (b) com uma amina primária ou secundária HNR^4R^5 na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo acetonitrilo, e uma base adequada, tal como por exemplo K_2CO_3 .

Os intermediários de fórmula (VI-b) são compostos que estão que disponíveis comercialmente ou que poderão ser preparados de acordo com procedimentos reaccionais convencionais geralmente conhecidos na técnica. Por exemplo, os intermediários de fórmula (VI-b) em que q representa 1, sendo os referidos intermediários representados pela fórmula (VI-b-1), poderão ser preparados de acordo com o seguinte esquema reaccional (9):

Esquema 9

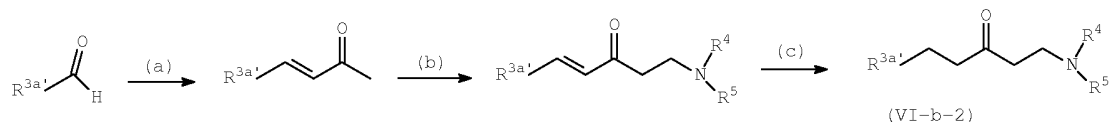


O esquema reaccional (9) compreende o passo (a) em que por exemplo um ácido adequado é sujeito a reacção com $\text{NH}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$ na presença de 1,1'-carbonildiimidazole e um solvente adequado, tal como por exemplo CH_2Cl_2 . Num próximo passo (b), o produto obtido no passo (a) é sujeito a reacção com o reagente de Grignard CH_3MgCl na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo tetrahydrofurano. Num próximo passo (c), é introduzido um grupo amino ($-\text{NR}^4\text{R}^5$) através da reacção do intermediário obtido no passo (b) com uma amina primária ou secundária HNR^4R^5 na presença de $\text{CH}_2(=\text{O})$, um ácido adequado, tal como por exemplo ácido clorídrico e os semelhantes, e um solvente adequado, tal como por exemplo um álcool, e.g. etanol.

Os intermediários de fórmula (VI-b) em que $\text{R}^{3a}-\text{CH}_2-$, representa $\text{R}^{3a'}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (que é possível para aqueles intermediários de fórmula (VI-b) em que R^{3a} representa alquilo, arilalquilo, aril-O-alquilo ou aril-alquil-O-

alquilo e $R^{3a'}$ é o mesmo que R^{3a} mas com menos 1 átomo de carbono na cadeia alquílica ligada a CH_2) e em que q representa 1, sendo os referidos intermediários representados pela fórmula (VI-b-2), podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema reaccional (10):

Esquema 10



o esquema reaccional 10 compreende o passo (a) em que um aldeído adequado é sujeito a reacção com acetona na presença de uma base adequada, tal como por exemplo hidróxido de sódio. Num próximo passo (b), o produto obtido no passo (a) é sujeito a reacção 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 os semelhantes, e um solvente adequado, tal como por exemplo um álcool, e.g. etanol. Num próximo passo (c), o produto obtido no passo (b) é hidrogenado (H_2) na presença de um catalisador adequado, tal como por exemplo paládio sobre carvão, e um solvente adequado, tal como por exemplo água e um álcool, e.g. etanol.

Os intermediários de fórmula (IV) em que R^3 representa um fenilo substituído com halogeno, poderão ser convertidos num intermediário de fórmula (IV) em que R^3 representa fenilo substituído com arilo, através da reacção com ácido arilborónico na presença de uma base adequada, tal como por exemplo fosfato de potássio, um catalisador adequado, tal como por exemplo acetato de paládio, e um ligando adequado, tal como por exemplo 2-diciclohexilfosfino-2',6'-

dimetoxibifenilo, num solvente adequado, tal como por exemplo tolueno.

Os intermediários de fórmula (IV) em que R^3 representa um fenilo substituído com halogeno, poderão também ser convertidos num intermediário de fórmula (IV) em que R^3 representa fenilo substituído com C_{2-6} alcenilo opcionalmente substituído com fenilo, através da reacção com um C_{2-6} alceno adequado, tal como por exemplo estireno, na presença de uma base adequada, tal como por exemplo trietilamina, um catalisador adequado, tal como por exemplo acetato de paládio, e um ligando adequado, tal como por exemplo tri-*o*-tolilfosfina, num solvente adequado, tal como por exemplo DMF.

No caso dos esquemas reaccionais acima, a amina HNR^4R^5 adequada representa 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo substituído, a referida amina pode ser preparada de acordo com o seguinte esquema reaccional (11):

Esquema 11

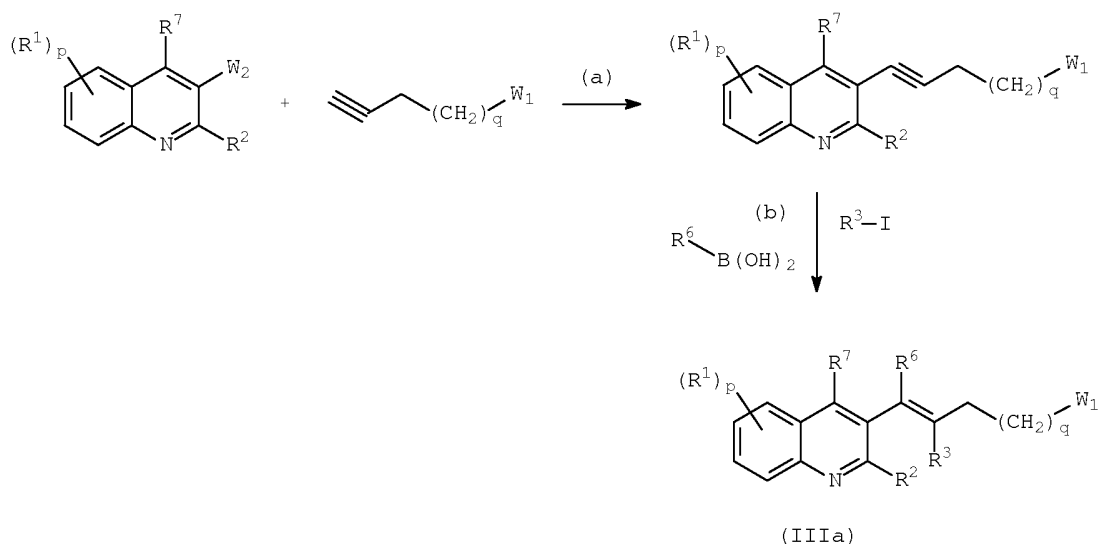


O esquema reaccional (11) compreende o passo de reagir um 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo adequadamente protegido em que P representa por exemplo *tert*-butiloxicarbonilo, com um reagente adequado de fórmula $W-R'$ em que W representa um grupo de saída adequado, tal como por exemplo halogeno, e.g. bromo e os semelhantes, e em que R' representa o substituinte a ser introduzido, na presença de base uma 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*-butilamónio, um solvente adequado, tal como por exemplo

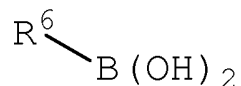
acetonitrilo, e opcionalmente KI para aumentar a velocidade da reacção. Num próximo passo (b), o grupo protector é removido por reacção com um ácido adequado, tal como por exemplo ácido trifluoroacético na presença de um solvente adequado, tal como por exemplo cloreto de metileno.

Os intermediários de fórmula (III-a) poderão ser preparados de acordo com o seguinte Esquema reaccional (12):

Esquema 12



O esquema reaccional (12) compreende o passo (a) em que um derivado de quinolina adequado, em que W_2 representa um grupo de saída adequado, tal como por exemplo halogeno, e.g. bromo, é sujeito a reacção com um derivado alcino adequado em que W_1 representa um grupo de saída adequado, tal como por exemplo halogeno, e.g. cloro, na presença de um catalisador adequado, tal como por exemplo $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$, um ligando adequado, tal como por exemplo X-PHOS, uma base adequada, tal como por exemplo Cs_2CO_3 , e um solvente adequado, tal como por exemplo *N,N*-dimetilformamida. Num próximo passo (b), o produto obtido no passo (a) é sujeito a reacção com

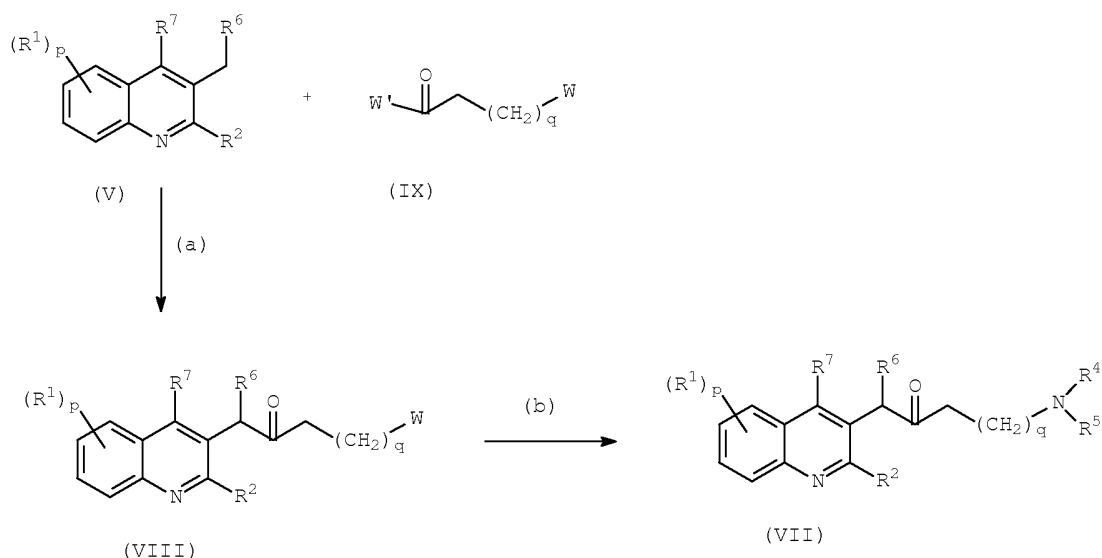


e R³-I na presença de um catalisador adequado, tal como por exemplo PdCl₂(PhCN)₂, uma base adequada, tal como por exemplo KHCO₃, e um solvente adequado, tal como por exemplo 1-metil-2-pirrolidinona e água.

Pode ser utilizado o mesmo procedimento reaccional para sintetizar os compostos de fórmula (IIIb).

Os intermediários de fórmula (VII) podem ser preparados de acordo com o esquema reaccional 13.

Esquema 13



No esquema reaccional 13, no passo (a) um intermediário de fórmula (V) é sujeito a reacção com um intermediário de fórmula (IX) em que W' representa um grupo de saída adequado, tal como por exemplo 1H-benzotriazole, e W representa um grupo de saída adequado, tal como por exemplo halogeno, e.g. cloro, na presença de *n*BuLi, uma base adequada, tal como por exemplo *N*-(1-metiletil)-2-propanamina, e um solvente adequado, tal como por exemplo tetrahidrofurano. A reacção poderá ser convenientemente levada a cabo a uma temperatura variando entre -20 e -70

°C. Num próximo passo (b), o intermediário resultante de fórmula (VIII) é sujeito a reacção 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 acetonitrilo.

Os seguintes exemplos ilustram a presente invenção sem a limitarem.

PARTE EXPERIMENTAL

A configuração estereoquímica absoluta dos átomo(s) de carbono estereogénicos ou a configuração na dupla ligação de alguns compostos ou intermediários daqui não foi determinada experimentalmente. Nesses casos a forma estereoquimicamente isomérica que foi primeiro isolada é designada como "A" e a segunda como "B", sem referência adicional à configuração estereoquímica actual. No entanto, as referidas formas isoméricas "A" e "B" podem ser caracterizadas sem ambiguidade por uma pessoa perita na técnica, utilizando métodos conhecidos na técnica tais como, por exemplo, difracção de raios X ou RMN. É considerado estar no âmbito do conhecimento da pessoa perita reconhecer o método mais adequado para determinar a configuração estereoquímica real.

No caso "A" e "B" serem misturas estereoisoméricas, em particular misturas de enantiómeros, podem ser separadas adicionalmente pelo que as respectivas primeiras fracções isoladas são designadas "A1" respectivamente "B1" e a segundas como "A2" respectivamente "B2", sem referência adicional à configuração estereoquímica real. No entanto, as referidas formas isoméricas "A1", "A2" e "B1", "B2", em particular as referidas formas enantioméricas "A1", "A2" e

"B1", "B2", podem ser caracterizadas sem ambiguidade por uma pessoa perita na técnica, utilizando métodos conhecidos na técnica tais como, por exemplo, difracção de raios-X ou RMN. Por exemplo, um intermediário de fórmula (II-a), (II-b), (II-c) ou (II-d) é indicado como um diastereoisómero particular (substancialmente livre dos outros diastereoisómero(s)). No caso do referido intermediário de fórmula (II-a), (II-b), (II-c) ou (II-d) possuir dois centros quirais isto significa que o intermediário é uma mistura, em particular uma mistura racémica dos enantiómeros (R,S) e (S,R) ou uma mistura racémica do enantiómero (R,R) e (S,S). Daqui em diante, as misturas de 2 enantiómeros são indicadas como diastereoisómero A ou B. Quer a mistura seja indicada como A ou B depende de quer ser a primeira isolada no protocolo de síntese (*i.e.* A) ou a segunda (*i.e.* B). Quando o referido intermediário é indicado como um enantiómero particular (substancialmente livre de outros enantiómeros), isto significa que o intermediário é o enantiómero (R,S), (S,R), (R,R) ou (S,S). Daqui em diante, os referidos enantiómeros particulares são indicados como A1, A2, B1 ou B2. Quer o enantiómero seja indicado como A1, A2, B1 ou B2 depende de quer ser o primeiro ou segundo isolado (1 ou 2) no protocolo de síntese e se é separado a partir do diastereoisómero A (A1, A2) ou B (B1, B2).

Nalguns casos, quando um intermediário, indicado como um diastereoisómero ou enantiómero particular, é convertido noutro intermediário, o último poderá herdar a indicação de diastereoisómero (A ou B) ou enantiómero (A1, A2, B1, B2) a partir do primeiro. Sempre que isto se aplique, isto também conta para o composto final.

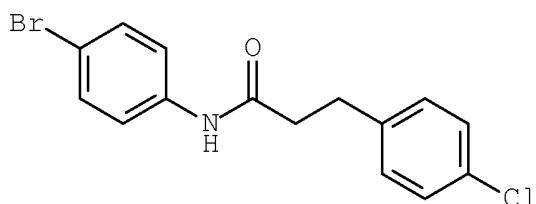
Daqui em diante, "DMF" é definido como *N,N*-dimetilformamida, "THF" é definido como tetrahidrofurano, "DIPE" é definido como éter diisopropílico, "DCM" é definido como diclorometano, "PPA" é definido como ácido polifosfórico.

Parte Experimental

A. Preparação dos compostos intermediários

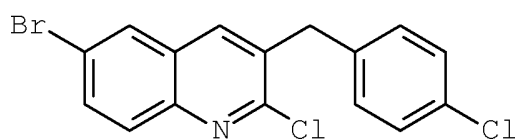
Exemplo A1

a. Preparação do intermediário 1



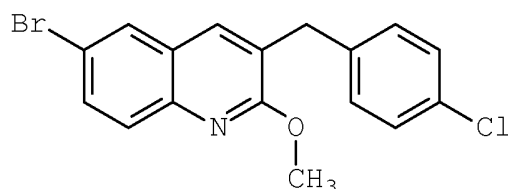
Foi adicionado cloreto de 4-clorobenzenopropanoilo (0,466 mol) lentamente a 5 °C a uma solução de 4-bromobenzenamina (0,388 mol) em Et₃N (70 mL) e CH₂Cl₂ (700 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Foi adicionada H₂O. O precipitado foi removido por filtração, lavado com H₂O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

b. Preparação do intermediário 2



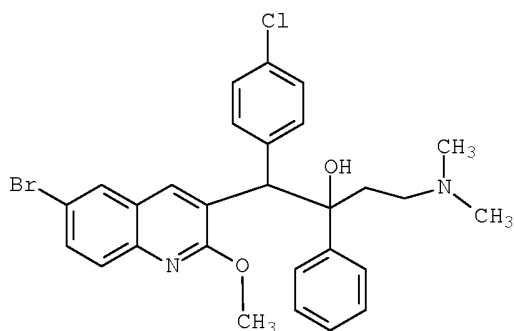
Foi adicionado lentamente POCl_3 (192,6 mL) a 5 °C a DMF (35,4 mL). Foi adicionado o **intermediário 1** (preparado de acordo com A 1.a) (0,296 mol). A mistura foi agitada a 80 °C durante 12 horas, deitada lentamente sobre gelo e extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O produto foi utilizado sem purificação adicional. Rendimento: 150 g do **intermediário 2**.

c. Preparação do intermediário 3



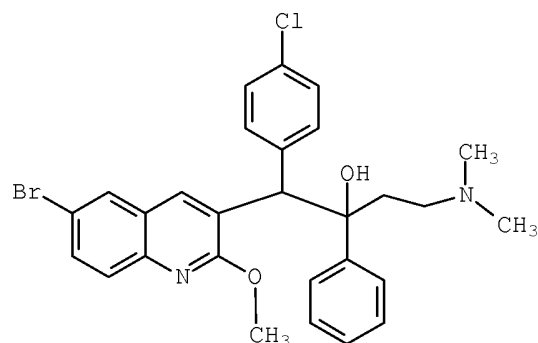
Uma mistura do **intermediário 2** (preparado de acordo com A1.b) (0,409 mol) em CH_3ONa (300 mL) e CH_3OH (300 mL) foi agitada e sujeita a refluxo durante 15 horas. A mistura foi deitada em gelo e extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (150 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: ciclohexano/ CH_2Cl_2 90/10; 35 - 70 μm). As fracções puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de éter dietílico. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 27 g do **intermediário 3** (18 %) (p.f. 100 °C).

d. Preparação dos intermediários 4 e 39



dia A

Intermediário 4



dia B

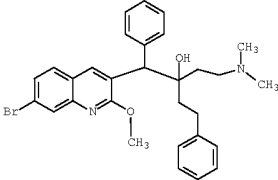
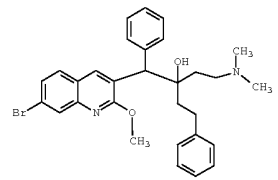
Intermediário 39

Foi adicionado lentamente $n\text{BuLi}$ 1,6 M (0,061 mol) a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a uma solução de N -(1-metiletil)-2-propanamina (0,061 mol) em THF (85 mL). A mistura foi agitada a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos e seguidamente arrefecida até $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Foi adicionada lentamente uma solução do **intermediário 3** (preparado de acordo com A1.c) (0,055 mol) em THF (200 mL). A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. Foi adicionada uma solução de 3-(dimetilamino)-1-fenil-1-propanona (0,066 mol) em THF (120 mL). A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora, seguidamente hidrolisada a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ com água gelada e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado.

O resíduo (31 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99,5/0,5/0,05; 20 - 40 μm). Foram recolhidas três fracções puras e os seus solventes foram evaporados. Rendimento: 6,5 g da fracção 1, 2,4 g da fracção 2 e 2,4 g da fracção 3. A fracção 1 e a fracção 2 (a fracção 3 é uma mistura) foram recristalizadas a partir de éter dietílico. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 5,19 g do **intermediário 4**

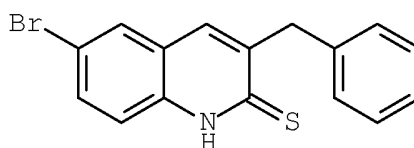
(diastereoisómero A) (17 %) e 1,8 g do **intermediário 39** (diastereoisómero B) (6 %).

Os seguintes intermediários foram preparados de acordo com o procedimento prévio e foram purificados como indicado.

Intermediários 40 e 41	<p>O resíduo (4,7 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 92/8/0,2; 15 - 40 µm). Foram recolhidas duas fracções e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,45 g da fracção 1 e 0,4 g da fracção 2. A fracção 1 e fracção 2 foram recristalizadas a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,367 g de intermediário 40 (diastereoisómero A) (p.f. 160 °C) e 0,298 g de intermediário 41 (diastereoisómero B) (p.f. 194 °C).</p>	 <p>dia A Intermediário 40</p>  <p>dia B Intermediário 41</p>
------------------------	---	--

Exemplo A2

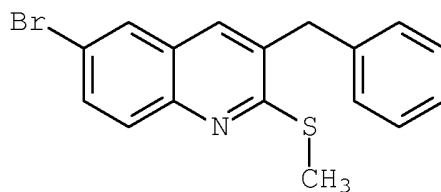
a. Preparação do intermediário 5



Uma mistura de 6-bromo-2-cloro-3-(fenilmetil)-quinolina (preparado de acordo com os ensinamentos em W02005/070924 cujo conteúdo é incorporado aqui por citação) (0,045 mol) e tioureia (0,05 mol) em etanol (150 mL) foi agitada e sujeita a refluxo durante 8 horas e seguidamente levada até à temperatura ambiente. Foi adicionada uma solução de KOH

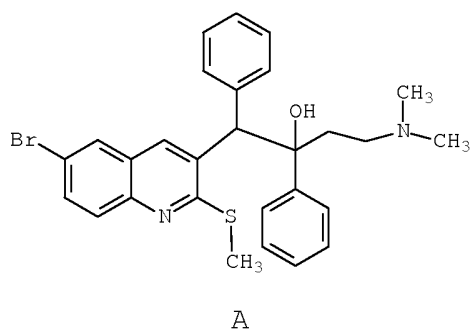
(0,068 mol) em H_2O (15 mL). A mistura foi agitada e sujeita a refluxo durante 1 hora e colocada em gelo. O precipitado foi removido por filtração, lavado com H_2O e seco. Rendimento: 11 g do **intermediário 5** (74 %).

b. Preparação do intermediário 6

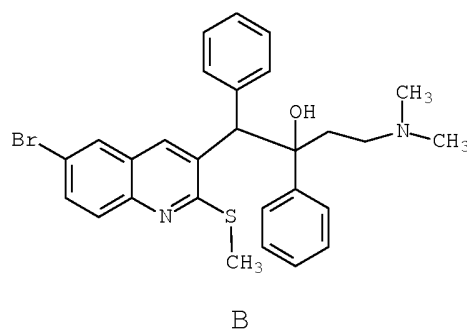


Foi adicionado lentamente CH_3I (0,037 mol) à temperatura ambiente a uma mistura do **intermediário 5** (preparado de acordo com A2.a) (0,033 mol) e K_2CO_3 (0,037 mol) em 2-propanona (150 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 8 horas, colocada em H_2O e extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 11,2 g de uma primeira fracção (97 %). Parte desta fracção (2 g) foi cristalizada a partir de éter dietílico. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 1,45 g do **intermediário 6** (70 %) (p.f. 88 °C).

c. Preparação dos intermediários 7 e 8



Intermediário 7

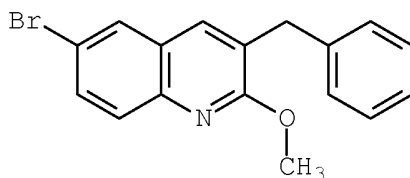


Intermediário 8

Foi adicionado lentamente *n*BuLi 1,6 M em hexano (0,027 mol) a -20 °C a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,027 mol) em THF (40 mL). A mistura foi arrefecida novamente até -70 °C. Foi adicionada lentamente uma solução do intermediário 6 (0,024 mol) em THF (100 mL). A mistura foi agitada a -70 °C durante 30 minutos. Foi adicionada lentamente uma solução de 3-(dimetilamino)-1-fenil-1-propanona (0,029 mol) em THF (60 mL). A mistura foi agitada a -70 °C durante 2 horas, hidrolizada a -20 °C com água gelada e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (13,2 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99,25/0,75/0,1; 20 - 45 μm). Foram recolhidas duas fracções puras e os seus solventes foram evaporados. A fracção I foi cristalizada a partir de éter dietílico. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 1 g do **intermediário 7** (8 %) (p.f. 208 °C). A fracção 2 foi cristalizada a partir de éter dietílico e DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 1,75 g do **intermediário 8** (13 %) (p.f. 196 °C).

Exemplo A3

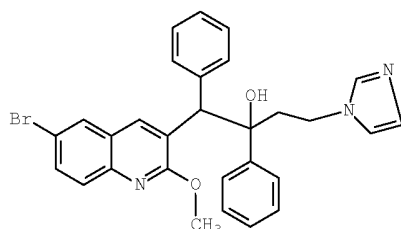
a. Preparação do intermediário 9



Uma mistura de 6-bromo-2-cloro-3-(fenilmetil)-quinolina (preparada de acordo com os ensinamentos em W02005/070924 cujo conteúdo é incorporado aqui por citação) (0,233 mol) em CH₃ONa a 30 % em CH₃OH (222,32 mL) e CH₃OH (776 mL) foi

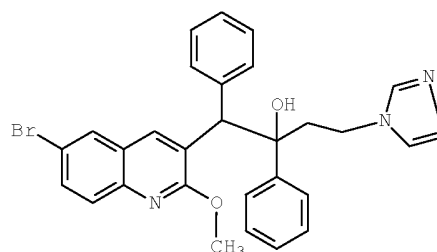
agitada e sujeita a refluxo durante a noite, seguidamente colocada sobre gelo e extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: CH_2Cl_2 /ciclohexano 20/80 e seguidamente 100/0; 20 - 45 μm). As fracções puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 25 g do **intermediário 9** (33 %).

b1. Preparação dos intermediários 10 e 11



A

Intermediário 10



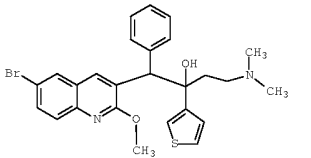
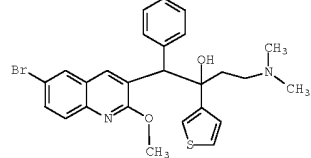
B

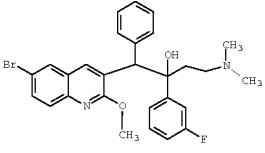
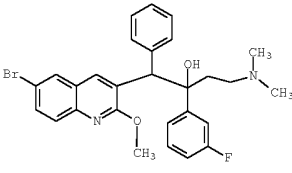
Intermediário 11

Foi adicionado lentamente $n\text{BuLi}$ 1,6 M em hexano (0,04 mol) a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,04 mol) em THF (60 mL). A mistura foi agitada a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 15 minutos e seguidamente arrefecida a $-60\text{ }^\circ\text{C}$. Foi adicionada lentamente uma solução de **intermediário 9** (preparado de acordo com A3.a) (0,037 mol) em THF (120 mL). A mistura foi agitada a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 minutos. Foi adicionada uma solução de 3-(1*H*-imidazol-1-il)-1-fenil-1-propanona (0,044 mol) em THF (90 mL). A mistura foi agitada a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora, seguidamente hidrolizada a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ com água gelada e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado.

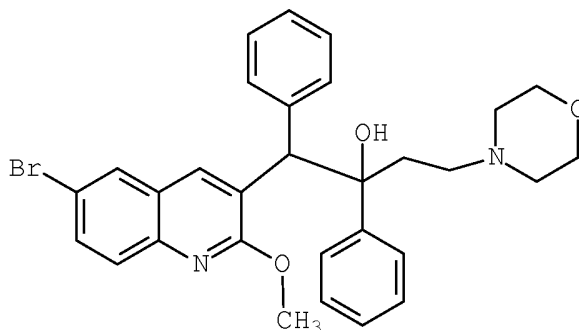
O resíduo (31 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; 20-45 μm). Foram recolhidas duas fracções puras e os seus solventes foram evaporados. Rendimento: 1,2 g da fracção 1 e 1,9 g da fracção 2. A fracção 1 foi cristalizada a partir de éter dietílico. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 1,05 g do **intermediário 10** (6 %) (p.f. 216 °C). A fracção 2 foi cristalizada a partir de 2-propanona e éter dietílico. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 1,64 g do **intermediário 11** (8,5 %) (p.f. 230 °C).

Os seguintes intermediários foram preparados de acordo com o procedimento prévio e foram purificados como indicado

Intermediários 42 e 43	<p>O resíduo (20 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1; 15 - 40 μm). Foram recolhidas duas fracções puras e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,7 g da fracção 1 e 3,8 g da fracção 2. A fracção 1 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 1,1 g do intermediário 42 (6 %). A fracção 2 foi cristalizada a partir do éter dietílico. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 2,2 g do intermediário 43 (12 %).</p>	<div data-bbox="1050 1173 1362 1397">  <p>dia A Intermediário 42</p> </div> <div data-bbox="1050 1442 1362 1666">  <p>dia B Intermediário 43</p> </div>
---------------------------	---	---

<p>Intermediários 44 e 45</p>	<p>O resíduo (20 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99,5/0,5/0,1; 15-40 m). Foram recolhidas três frações puras e os seus solventes foram evaporados. Rendimento: 2,8 g da fração 1, 3,4 g da fração 2 e 2,7 g da fração 3. A fração 1 e a fração 2 foram cristalizadas a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 1,45 g do intermediário 44 (7 %) e 1,55 g do intermediário 45 (8 %).</p>	<div data-bbox="1002 353 1295 564">  <p>dia A Intermediário 44</p> </div> <div data-bbox="1002 600 1295 833">  <p>dia B Intermediário 45</p> </div>
-------------------------------	--	---

b2. Preparação do intermediário 12

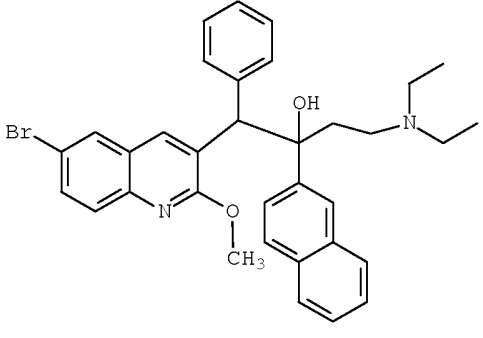
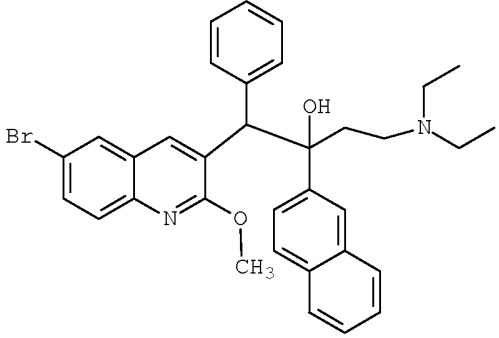


dia A + dia B: 60:40

Foi adicionado gota a gota *n*BuLi 1,6 M (0,007 mol) em hexano a -20 °C a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0069 mol) em THF (10 mL) sob corrente de N₂. A mistura foi agitada a 80 °C durante 20 minutos, seguidamente arrefecida até -70 °C. Foi adicionada uma solução de **intermediário 9** (preparado de acordo com A3.a) (0,006 mol) em THF (10 mL). A mistura foi agitada a -70 °C durante 2 horas. Foi adicionada uma solução de 3-(4-

morfolinil)-1-fenil-1-propanona (0,0091 mol) em THF (10 mL). A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas, seguidamente levada até $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, colocada em H_2O a 0°C e extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (4,1 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: CH_2Cl_2 100; 15 - 40 μm). As fracções puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,9 g do intermediário 12 (27 %).

b3. Preparação dos intermediários 17 e 18

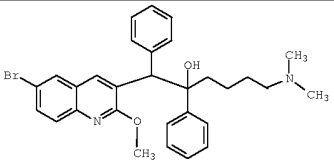
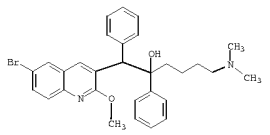
	
<p>dia A</p> <p>Intermediário 17</p>	<p>dia B</p> <p>Intermediário 18</p>

Foi adicionado gota a gota $n\text{BuLi}$ 1,6 M (0,008 mol) em hexano a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a uma solução de N -(1-metiletil)-2-propanamina (0,008 mol) em THF (16 mL) sob corrente de N_2 . A mistura foi agitada a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos, seguidamente arrefecida até $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Foi adicionada uma solução de **intermediário 9** (preparada de acordo com A3.a) (0,0067 mol) em THF (25 mL). A mistura foi agitada durante 1 hora e 30 minutos. Foi adicionada uma solução de 3-(dietilamino)-1-(2-naftalenil)-1-propanona (0,008 mol) em THF (25 mL). A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas, seguidamente colocada sobre gelo a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ e extraída

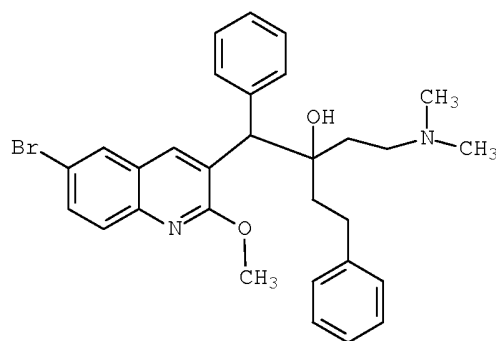
com EtOAc. A fase orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado.

O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; 15 - 40 μm). Foram recolhidas duas fracções e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,8 g da fracção 1 e 0,5 g da fracção 2. Ambas as fracções foram purificadas por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: ciclohexano/EtOAc 70/30; 15 - 40 μm). Foram recolhidas duas fracções e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,47 g da fracção A e 0,43 g da fracção B. Ambas as fracções foram cristalizadas a partir de DIPE/éter dietílico. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,32 g de **intermediário 17** (8,2 %) (p.f.: 134 °C) e 0,23 g de **intermediário 18** (5 %) (p.f.: 184 °C).

Os seguintes intermediários foram preparados de acordo com o procedimento prévio e foram purificados como indicado.

Intermediários 46 e 47	O resíduo (6 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 94/6/0,2; 15 - 40 μm). Foram recolhidas duas fracções e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,25 g do intermediário 46 (26 %) e 0,9 g do intermediário 47 (19 %).	 <p style="text-align: center;">Dia A Intermediário 46</p>  <p style="text-align: center;">Dia B Intermediário 47</p>
------------------------	--	---

b4. Preparação do intermediário 19

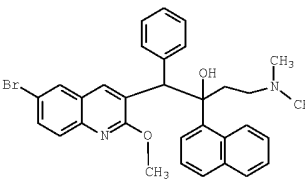


Foi adicionado gota a gota *n*BuLi 1,6 M (0,01 mol) em hexano a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,01 mol) em THF (15 mL) sob corrente de N_2 . A mistura foi agitada a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 minutos, seguidamente arrefecida até $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Foi adicionada gota a gota uma solução de **intermediário 9** (preparado de acordo com A3.a) (0,0009 mol) em THF (30 mL). A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. Foi adicionada uma solução de 1-(dimetilamino)-5-fenil-3-pentanona (0,0128 mol) em THF (15 mL). A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas, colocada a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ em gelo e extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado.

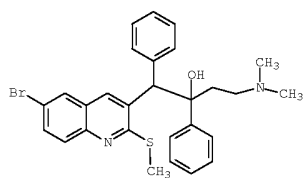
O resíduo (5,5 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15 – 40 μm). Foram recolhidas três fracções e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,8 g da fracção 1, 0,65 g da fracção 2 e 0,216 g da fracção 3.

A fracção 3 foi cristalizada a partir de éter de petróleo. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,136 g do **intermediário 19** (5 %).

Os seguintes intermediários foram preparados de acordo com o procedimento prévio:

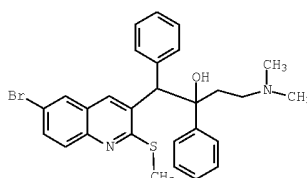
Intermediário 48	O resíduo (350 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: CH ₂ Cl ₂ /iPrOH /NH ₄ OH 99,5/0,5/0,2; 20 - 45 μm). Foram recolhidas três fracções e o solvente foi evaporado. Rendimento: 133 g do material de partida A, 20,1 g da fracção B (dia B) e 33 g da fracção C (dia B). A fracção C foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 25 g do intermediário 48 (B1).	 <p>(R*, R*) Intermediário 48 (B1)</p>
------------------	--	---

b5. Preparação dos intermediários 25, 26 e 27



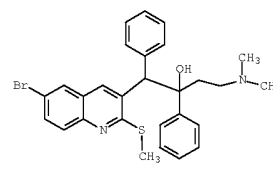
dia A

Intermediário 25



dia A

Intermediário 26



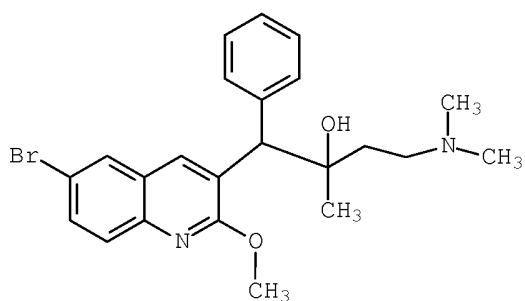
dia A + dia B

Intermediário 27

Foi adicionado gota a gota *n*BuLi 1,6 M (0,0686 mol) em hexano a -78 °C sob corrente de N₂ a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0686 mol) em THF (70 mL), e a mistura foi deixada aquecer até 0 °C. Foi adicionado gota a gota o **intermediário 9** (preparado de acordo com A3.a) (0,624 mol) em THF (205 mL) a -78 °C e a mistura foi agitada a -78 °C durante 1 hora. Foi adicionada 3-(dimetilamino)-1-fenil-1-propanona (0,0748 mol) em THF (133 mL), a mistura foi agitada a -78 °C durante uma hora e seguidamente deixada aquecer até 0 °C. A mistura foi colocada numa solução de NH₄Cl saturado, e extraída com

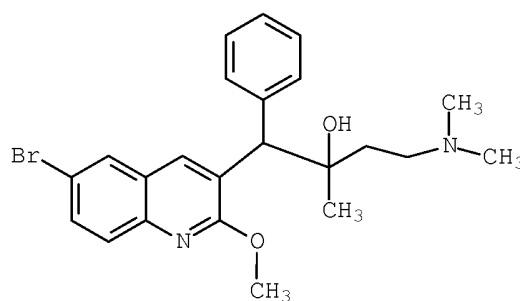
EtOAc. A fase orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1; 15 - 40 μm). Foram recolhidas duas fracções puras e os seus solventes foram evaporados. A fracção 1 (3,56 g) foi cristalizada a partir de 2-propanona e éter dietílico. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 1,14 g do **intermediário 25** (4 %). A fracção 2 (7,67 g) foi cristalizada a partir de 2-propanona e éter dietílico. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 2,65 g do **intermediário 26** (8 %). As fases mãe da fracção 1 e 2 foram combinadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 4,53 g do **intermediário 27**.

b6. Preparação dos intermediários 28 e 29



dia A

Intermediário 28



dia B

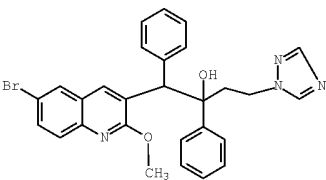
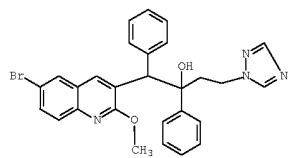
Intermediário 29

Foi adicionado gota a gota $n\text{BuLi}$ 1,6 M (0,04 mol) em hexano a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ sob corrente de N_2 a uma solução de N -(1-metiletil)-2-propanamina (0,04 mol) em THF (70 mL). A mistura foi levada até $0\text{ }^\circ\text{C}$ e seguidamente arrefecida de novo até $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Foi adicionada gota a gota uma solução de **intermediário 9** (preparado de acordo com A3.a) (0,0365 mol)

em THF (70 mL). A mistura foi agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. Foi adicionada uma solução de 4-(dimetilamino)-2-butanona (0,0438 mol) em THF (70 mL). A mistura foi agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora, levada até $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, colocada sobre gelo e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado.

O resíduo (17 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,2; 15 - 40 μm). Foram recolhidas duas fracções puras e os seus solventes foram evaporados. O resíduo foi cristalizado a partir de éter dietílico. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 1,2 g do intermediário 28 (9,2 %) e 1 g do intermediário 29 (7,4 %).

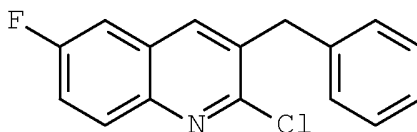
Os seguintes intermediários foram preparados de acordo com o procedimento prévio e foram purificados como indicado.

Intermediários 49 e 50	<p>O resíduo (23 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1). Foram recolhidas duas fracções puras e o solvente foi evaporado. Rendimento: 2,5 g da fracção 1 e 2 g da fracção 2. A fracção 1 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 1,93 g do intermediário 49 (13 %) (p.f. $180\text{ }^{\circ}\text{C}$). A fracção 2 foi cristalizada a partir de EtOAc. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 1,23 g do intermediário 50 (10,6 %) (p.f. $142\text{ }^{\circ}\text{C}$).</p>	 <p>dia A Intermediário 49</p>  <p>dia B Intermediário 50</p>
	O resíduo (20,8 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$	

<p>Intermediários 51 e 52</p>	<p>99/1/0,1).</p> <p>Foram recolhidas duas fracções puras e os seus solventes foram evaporados. A fracção 1 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração. Rendimento: 1,21 g do intermediário 51 (7,3 %) (p.f. 150 °C). A fracção 2 foi cristalizada a partir de EtOAc. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 4,13 g do intermediário 52 (34 %) (p.f. 230 °C).</p>	<div data-bbox="1034 286 1356 448"> </div> <p>dia A Intermediário 51</p> <div data-bbox="1034 571 1356 728"> </div> <p>dia B Intermediário 52</p>
-------------------------------	--	---

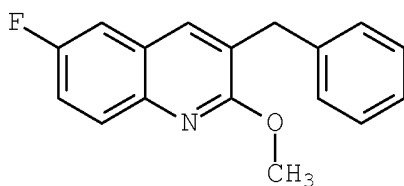
Exemplo A4

a. Preparação do intermediário 13



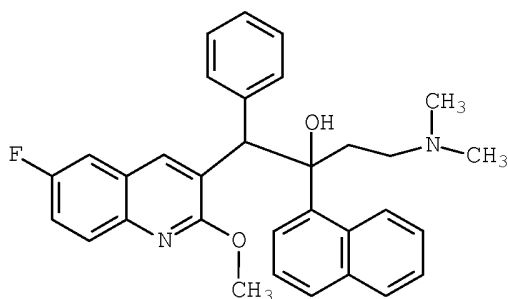
Foi adicionado lentamente POCl_3 (3,453 mol) a 5 °C a DMF (120 mL). Após completada a adição, foi adicionada 4'-fluoro-hidrocinamanilida (0,492 mol). A mistura foi agitada a 80 °C durante a noite, seguidamente levada até à temperatura ambiente e colocada sobre gelo. Foi adicionado EtOAc. A mistura foi agitada durante 1 hora enquanto foi adicionado gelo e seguidamente extraída com EtOAc. A fase 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



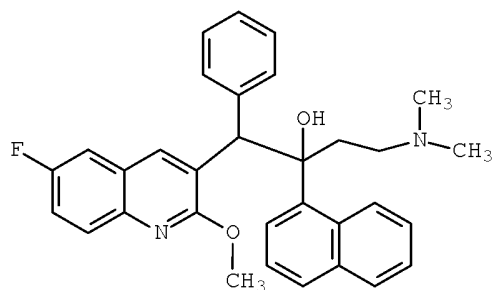
Uma mistura de **intermediário 13** (preparado de acordo com A4.a) (0,295 mol) em CH_3ONa a 30 % em CH_3OH (250 mL) e CH_3OH (250 mL) foi agitada a 80 °C durante a noite. A mistura foi levada até à temperatura ambiente, colocada sobre gelo e extraída com EtOAc . A fase orgânica foi separada, lavada com H_2O , seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (57 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ciclohexano}$ 20/80; 20 - 45 μm). As fracções puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 27 g do **intermediário 14** (34 %).

c. Preparação dos intermediários 15 e 16



dia A

Intermediário 15



dia B

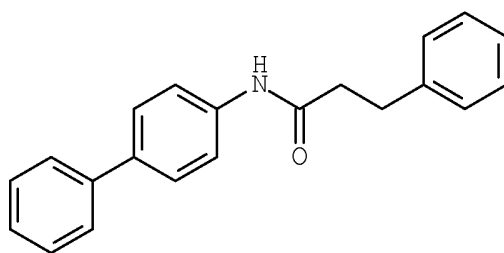
Intermediário 16

Foi adicionado gota a gota $n\text{BuLi}$ 1,6 M (0,067 mol) em hexano a -30 °C sob corrente 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 seguidamente arrefecida até -70 °C. Foi adicionada gota a gota uma solução de **intermediário 14** (preparado de acordo

com A4.b) (0,044 mol) em THF (50 mL). A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 45 minutos. Foi adicionada gota a gota uma solução de 3-(dimetilamino)-1-fenil-1-propanona (0,053 mol) em THF (50 mL). A mistura foi agitada a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas, hidrolizada com água gelada e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (22 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99,25/0,75/0,1; 15 - 40 μm). Foram recolhidas três frações puras e os seus solventes foram evaporados. Rendimento: 4 g da fração 1, 3 g da fração 2 e 1,3 g da fração 3. A fração 1 foi cristalizada a partir de EtOAc e éter dietílico. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 2,9 g do **intermediário 15** (14,8 %). A fração 2 foi cristalizada a partir de EtOAc e éter dietílico. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 1,5 g do **intermediário 16** (7,7 %).

Exemplo A5

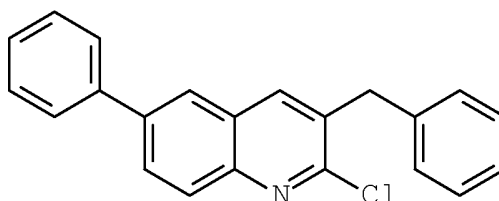
a. Preparação do intermediário 20



Foi adicionado lentamente cloreto de benzenopropanoílo (0,53 mol) a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob corrente 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 completada a adição, a mistura foi agitada a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora, à temperatura ambiente durante 2 horas e colocada em HCl 3 N e gelo. Foi adicionado CH_2Cl_2 . A mistura foi agitada à temperatura

ambiente durante 30 minutos e extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi separada, lavada com H_2O , seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi tomado em éter dietílico, removido por filtração e seco. Rendimento: 112 g do intermediário 20 (84 %).

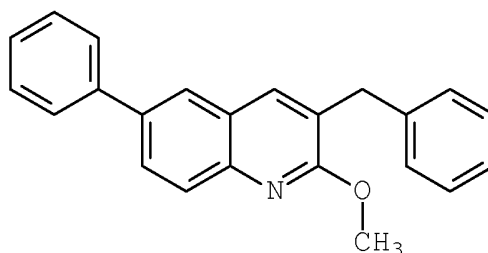
b. Preparação do intermediário 21



Foi adicionado gota a gota POCl_3 (2,24 mol) a 5 °C a DMF (76,8 mL). Foi adicionado o **Intermediário 20** (preparado de acordo com A5.a) (0,32 mol). A mistura foi agitada a 80 °C durante a noite, seguidamente colocada sobre gelo, agitada durante 30 minutos e extraída com EtOAc.

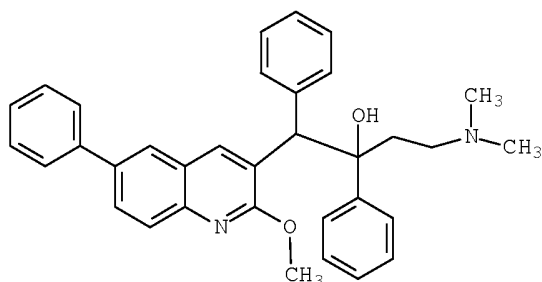
A fase orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (136 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: CH_2Cl_2 /ciclohexano 70/30; 20 - 45 μm). As fracções desejadas foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 26 g do **intermediário 21** (84 %).

c. Preparação do intermediário 22



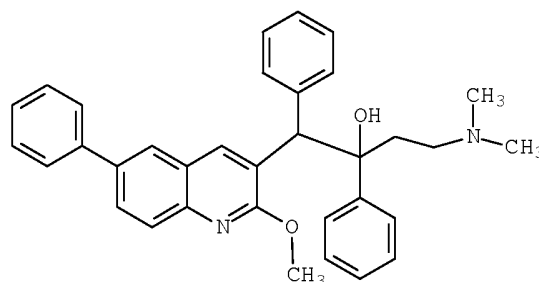
Uma mistura de **intermediário 21** (preparado de acordo com A5.b) (0,0788 mol) em CH_3ONa a 30 % em CH_3OH (50 mL) e CH_3OH (200 mL) foi agitada a 80 °C durante a noite. A mistura foi levada até à temperatura ambiente, colocada em água gelada e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi separada, lavada com H_2O , seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (30 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: CH_2Cl_2 /ciclohexano 70/30; 20 - 45 μm). As fracções puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 17 g do **intermediário 22** (66 %).

d1. Preparação dos intermediários 23 e 24



dia A

Intermediário 23



dia B

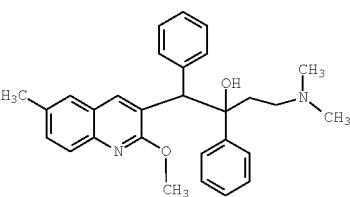
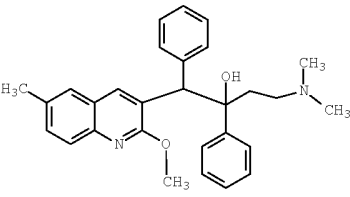
Intermediário 24

Foi adicionado gota a gota $n\text{BuLi}$ 1,6 M (0,055 mol) em hexano a -30 °C sob corrente 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 seguidamente arrefecida até -70 °C. Foi adicionada gota a gota uma solução de intermediário 22 (preparado de acordo com A5.c) (0,036 mol) em THF (50 mL). A mistura foi agitada a -70 °C durante 45 minutos. Foi adicionada gota a gota uma solução de 3-(dimetilamino)-1-fenil-1-propanona (0,044 mol) em THF (50 mL). A mistura foi agitada a -70 °C durante 2

horas, hidrolizada com água gelada e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado.

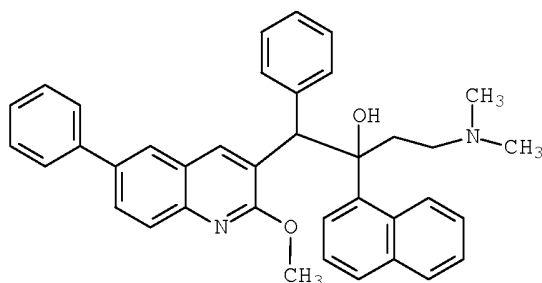
O resíduo (19 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99,5/0,5/0,1; 15 - 40 μm). Foram recolhidas duas fracções puras e os seus solventes foram evaporados. Rendimento: 1,3 g da Fracção 1 e 1,5 g da Fracção 2. A Fracção 1 foi cristalizada a partir de EtOAc e éter dietílico. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,85 g do **intermediário 23** (4,7 %) (p.f. 174 °C). A fracção 2 foi cristalizada a partir de éter dietílico e DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 1 g do **intermediário 24** (5,5 %) (p.f. 192 °C).

Os seguintes intermediários foram preparados de acordo com o procedimento prévio e foram purificados como indicado.

<p>Intermediários 53 e 54</p>	<p>O resíduo (21 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99,5/0,5/0,1; 20 - 45 μm). Foram recolhidas duas fracções puras e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,8 g da fracção 1 e 1,5 g da fracção 2. A fracção 1 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 1,7 g do intermediário 55 (8 %) (p.f. 148 °C). A fracção 2 foi cristalizada a partir de éter dietílico. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 1,1 g do intermediário 54 (7 %) (p.f. 165 °C).</p>	<div data-bbox="1034 1361 1385 1630">  <p>dia A Intermediário 53</p> </div> <div data-bbox="1034 1697 1385 1977">  <p>dia B Intermediário 54</p> </div>
-------------------------------	--	---

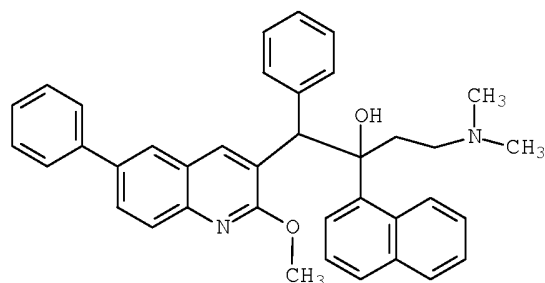
<p>Intermediários 55 e 56</p>	<p>O resíduo (23 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 9,5/0,5/0,1; 20 - 45 μm). Foram recolhidas duas fracções puras e os seus solventes foram evaporados. A fracção I foi cristalizada a partir de éter dietílico. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 1,8 g do intermediário 55 (8 %) (p.f. 165 °C). a fracção 2 foi cristalizada a partir de éter dietílico e DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 1,6 g do intermediário 56 (7 %) (p.f. 165 °C).</p>	<div data-bbox="1018 349 1366 524"> </div> <p>dia A Intermediário 55</p> <div data-bbox="1023 694 1370 869"> </div> <p>dia B Intermediário 556</p>
-------------------------------	--	--

d2. Preparação dos intermediários 36 e 37



dia A

Intermediário 36



dia B

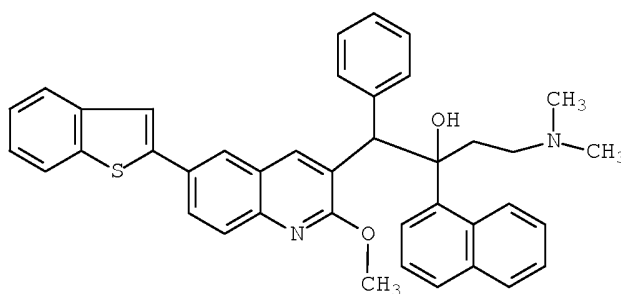
Intermediário 37

Uma mistura de cloridrato de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (1:1) (0,0102 mol) em THF (10 mL) foi agitada a -20 °C. Foi adicionado gota a gota *n*BuLi 1,6 M em hexano (0,0102 mol). A mistura foi mantida a esta temperatura durante 15 minutos, seguidamente arrefecida até -70 °C. Foi adicionada gota a gota uma solução de intermediário 22 (preparado de acordo com A5.c) (0,0092 mol) em THF (10 mL) a -70 °C. A mistura foi agitada a esta temperatura durante 30 minutos.

Foi adicionada gota a gota uma solução de 3-(dimetilamino)-1-(1-naftalenil)-1-propanona (0,0111 mol) em THF (10 mL). A mistura foi agitada a -70 °C durante 3 horas, seguidamente colocada em água gelada, NaCl e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. Rendimento: 6 g. Esta fracção foi purificada por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99/1/0,1; 15 - 40 μm). Foram recolhidas duas fracções e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,3 g da fracção 1 e 0,4 g da fracção 2. A fracção I foi cristalizada a partir de éter dietílico. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,1 g do **intermediário 36** (2 %) (p.f. 248 °C) (dia A). A fracção 2 foi cristalizada a partir de éter dietílico. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,28 g do **intermediário 37** (6 %) (p.f. 214 °C) (dia B).

Exemplo A6

Preparação do intermediário 32

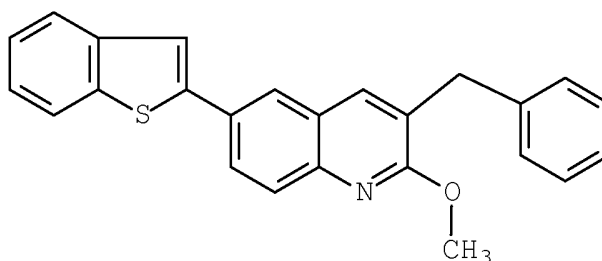


Foi adicionado metilbenzeno (2 mL) a uma mistura de ácido benzo[b]tien-2-ilborónico (0,0016 mol), Pd(OAc)₂ (0,002 g), K₃PO₄ (0,0021 mol) e diciclohexil(2',6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,008 g) sob corrente de N₂. A mistura foi agitada durante 5 minutos. Foi adicionada uma solução do composto 15 de WO2004/011436 (dia B) (0,00108 mol) em metilbenzeno (1 mL). A mistura foi agitada a 100 °C

durante 4 horas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1 seguidamente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,5; 10 μm). As fracções puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,125 g do **intermediário 32** (dia B) (19 %).

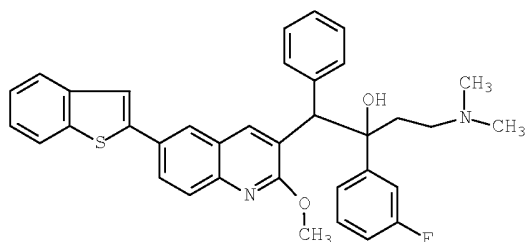
Exemplo A7

a. Preparação do intermediário 33



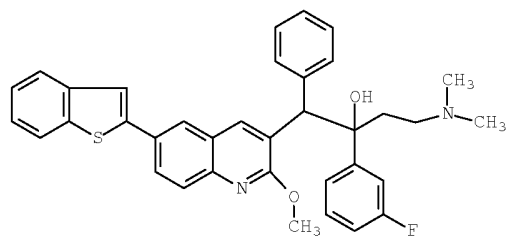
Uma mistura de **intermediário 9** (preparado de acordo com A3.a) (0,0076 mol), ácido benzo[b]tíen-2-ilborónico (0,009 mol), K_2CO_3 (0,02 mol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,0003 mol) em $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (2 mL) e tolueno (25 mL) foi agitada e sujeita a refluxo durante 16 horas, seguidamente arrefecida até à temperatura ambiente e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com NaCl aquoso saturado, seca (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (4 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ciclohexano}$ 30/70; 15 - 40 μm). As fracções puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,45 g do **intermediário 33**.

b. Preparação dos intermediários 34 e 35



dia A

Intermediário 34



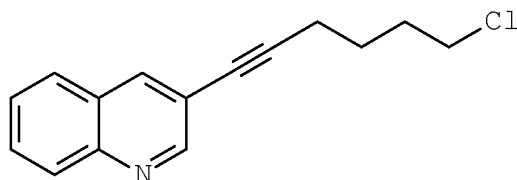
dia B

Intermediário 35

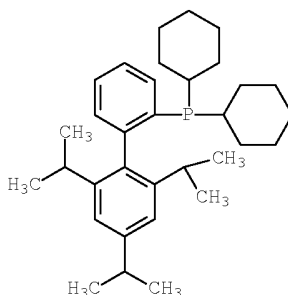
Foi adicionado *n*BuLi 1,6 M em hexano (0,0045 mol) a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a uma mistura de cloridrato de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (1:1) (0,0044 mol) em THF (10 mL). A mistura foi agitada a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos. Foi adicionada uma solução de **intermediário 33** (preparado de acordo com A7.a) (0,0037 mol) em THF (10 mL) a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. Foi adicionada uma solução de 3-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)-1-propanona (0,0037 mol) em THF (5 mL) a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. A mistura foi agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. Foi adicionado NH_4Cl a 10 %. A mistura foi extraída com EtOAc. A fase orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. Rendimento: 3 g. Esta fracção foi purificada por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1; 15 - 40 μm). Foram recolhidas duas fracções e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,35 g da fracção 1 e 0,38 g da fracção 2. A fracção 1 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,249 g do **intermediário 34** (ponto de fusão: $225\text{ }^{\circ}\text{C}$). A fracção 2 foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,303 g do **intermediário 35** (ponto de fusão: $216\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Exemplo A8

a. Preparação do intermediário 68



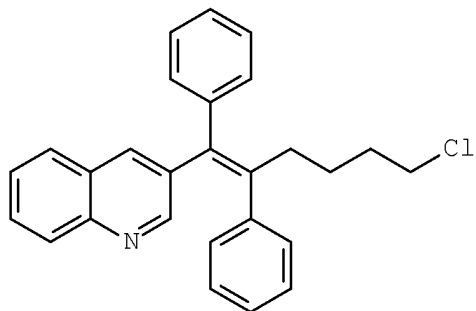
Uma suspensão de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (0,25 g, 0,00065 mol),



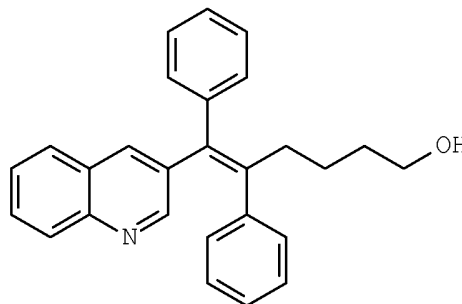
(X-phos) (0,002 mol) e Cs_2CO_3 (0,13 mol) em DMF (65 mL) foi purgada com N_2 . Foi adicionada 3-bromoquinolina (13,5 g, 0,065 mol) e a mistura foi agitada durante 10 minutos à temperatura ambiente. Seguidamente foi adicionado gota a gota 6-cloro-1-hexino (9,1 g, 0,078 mol) e a mistura foi agitada durante 6 horas a 80 °C. Foi adicionado mais 6-cloro-1-hexino (0,039 mol) e a mistura reaccional foi agitada durante mais uma hora a 80 °C, seguidamente durante 18 horas à temperatura ambiente. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e diluída com água (100 mL), seguidamente extraída com CH_2Cl_2 (3 x 200 mL). A fase orgânica foi separada, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e em seguida novamente separada. As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4), filtradas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alta eficiência de fase reversa (Coluna: Xterra Prep MS C18, comprimento: 10 cm, I.D.: 19 mm, tamanho da partícula: 5 mm; eluente: (gradiente NH_4HCO_3 a 0,2 % em H_2O)/ CH_3OH (opcional)/ CH_3CN). As fracções dos

produtos foram combinadas e o solvente foi evaporado para originar o intermediário 68 (9 g, 57 %).

b. Preparação dos intermediários 69 e 70



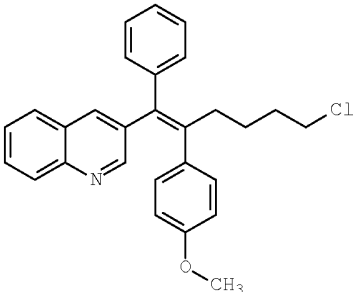
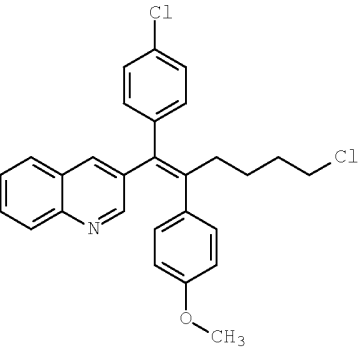
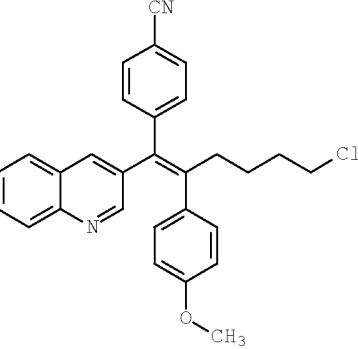
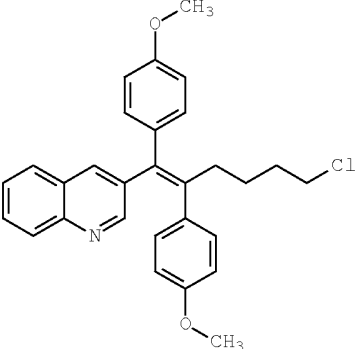
Intermediário 69

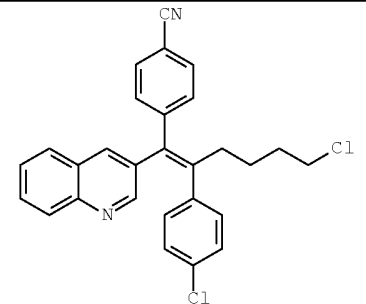
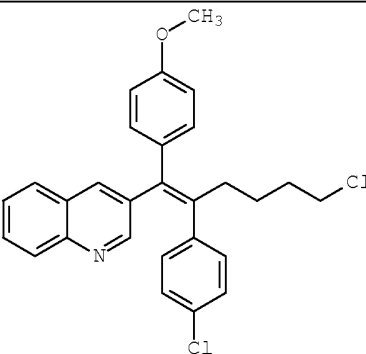
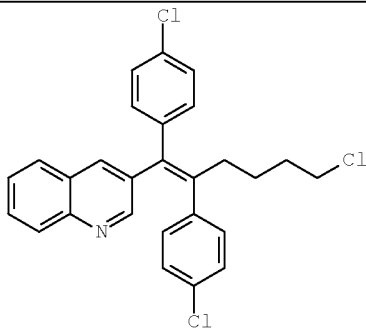
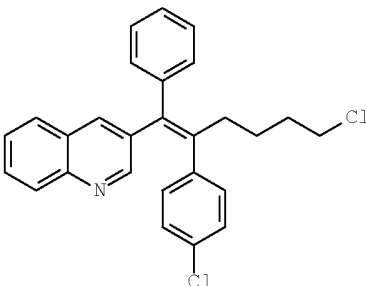
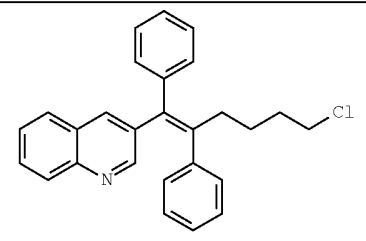


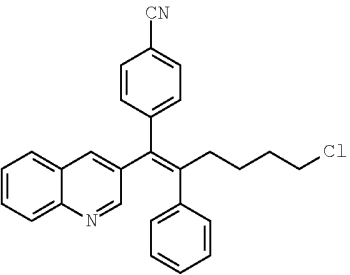
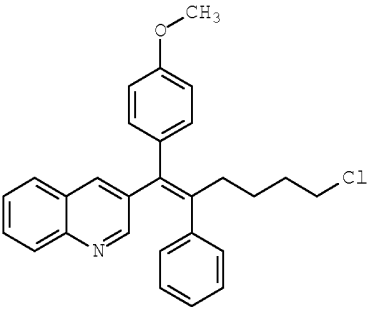
Intermediário 70

Uma mistura de **intermediário 68** (preparado de acordo com A8.a) (0,00205 mol), ácido (4-clorofenil)-borónico (0,0062 mol, 3 equiv.), iodobenzeno (0,0041 mol, 2 equiv.), KHCO_3 (0,0041 mol) em 1-metil-2-pirrolidinona (16 mL) e água (4 mL) foi agitada durante 10 minutos a 100 °C. Foi adicionada uma suspensão de $\text{PdCl}_2(\text{FCN})_2$ (0,000021 mol) em 1-metil-2-pirrolidinona (0,16 mL), e a mistura foi agitada durante 18 horas a 100 °C. O solvente foi seguidamente evaporado. O resíduo foi dividido entre água (1,5 mL) e CH_2Cl_2 (9 mL). Esta mistura foi agitada vigorosamente, e seguidamente filtrada através de um filtro Isolute, HM-N. O resíduo filtrado 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 por HPLC de fase reversa. Rendimento: **Intermediário 69** (53 mg) e **intermediário 70** (106 mg). Os seguintes intermediários sumariados na Tabela 1 (a configuração E/Z não determinada) foram preparados de acordo com o procedimento prévio:

Tabela 1

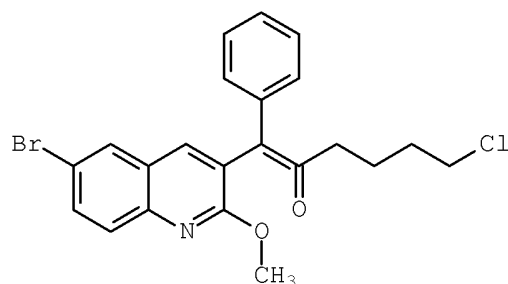
Intermediário No.	Estrutura
57	 <chem>ClCCCCC=C(c1ccc(O)cc1)c2cnc3ccccc3c2c4ccccc4</chem>
58	 <chem>ClCCCCC=C(c1ccc(Cl)cc1)c2cnc3ccccc3c2c4ccc(OC)cc4</chem>
59	 <chem>ClCCCCC=C(c1ccc(N#N)cc1)c2cnc3ccccc3c2c4ccc(OC)cc4</chem>
60	 <chem>ClCCCCC=C(c1ccc(OC)cc1)c2cnc3ccccc3c2c4ccc(OC)cc4</chem>

61	 <chem>ClCCCCC(=C(c1ccc(C#N)cc1)c2ccc(Cl)cc2)c3ccc4ccccc4n3</chem>
62	 <chem>COc1ccc(C(=C2C=CC=CC=C2N3C=CC=CC=C3)c4ccc(Cl)cc4)CCCl</chem>
63	 <chem>Clc1ccc(C(=C2C=CC=CC=C2N3C=CC=CC=C3)c4ccc(Cl)cc4)CCCl</chem>
64	 <chem>Clc1ccc(C(=C2C=CC=CC=C2N3C=CC=CC=C3)c4ccccc4)CCCl</chem>
65	 <chem>ClCCCCC(=C(c1ccccc1)c2ccccc2)c3ccc4ccccc4n3</chem>

66	
67	

Exemplo A9

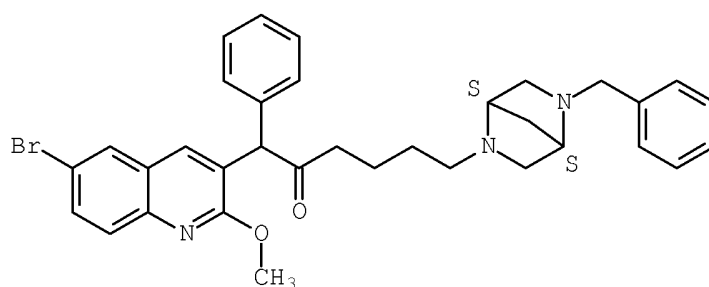
a. Preparação do intermediário 71



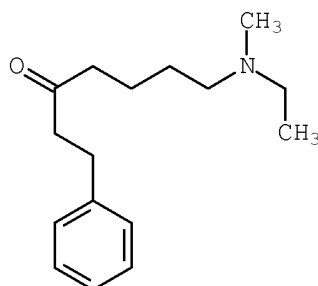
Foi adicionado gota a gota *n*BuLi 1,6 M em hexano (0,0346 mol) a -20 °C a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0346 mol) em THF (70 mL) sob corrente de N₂. A mistura foi agitada a -20 °C durante 20 minutos, seguidamente arrefecida até -70 °C. Foi adicionada uma solução de 6-bromo-2-metoxi-3-(fenilmetil)-quinolina (composto intermediário 3 (Ex. A3) de WO2004/011436 (0,029 mol) em THF (90 mL). A mistura foi agitada a -70 °C durante 1 hora. Foi adicionada uma solução de 1-(5-cloro-1-oxopentil)-1*H*-benzotriazole (0,0576 mol) em THF (100 mL). A mistura foi agitada a -70 °C durante 3 horas. Foi adicionada H₂O. A mistura foi extraída com EtOAc. A fase

orgânica foi lavada com H_2O , seguidamente com solução aquosa saturada de NaCl , seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (19 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: ciclohexano/ AcOEt 93/7; 20 - 45 μm). A fracção foi recolhida e o solvente foi evaporado. Rendimento: 3,85 g de resíduo bruto (30 %). Após cristalização a partir de DIPE, o precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 2,65 g do **intermediário 71** (21 %).

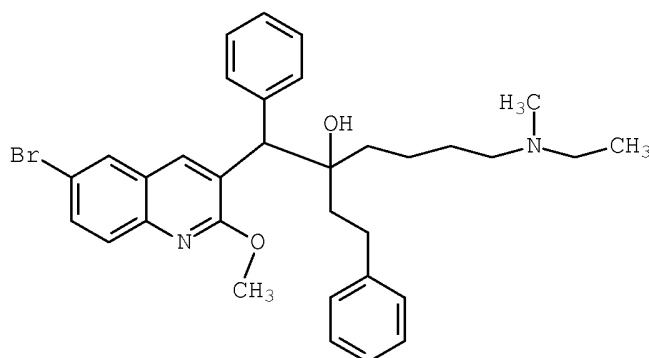
b. Preparação do intermediário 72



Uma mistura de **intermediário 71** (0,00224 mol), (1*S*,4*S*)-2-dibromidrato de benzil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (0,0045 mol) e carbonato de potássio (0,009 mol) em acetonitrilo (20 mL) foi agitada sob refluxo durante 24 horas e foi seguidamente arrefecida até à temperatura ambiente. Foi adicionada H_2O . A mistura foi extraída com EtOAc . A fase orgânica foi lavada com H_2O , seguidamente com solução aquosa saturada de NaCl , seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (1,55 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1; 15 - 40 μm). A fracção foi recolhida e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,1 g do **intermediário 72** (82 %).

Exemplo A10a. Preparação do intermediário 74

Uma mistura de 7-cloro-1-fenil-3-heptanona (preparada de acordo com os procedimentos de WO2007/000435) (3 g, 13,3 mmol), N-etilmetilamina (2,8 mL, 26,6 mmol) e K_2CO_3 (4,1 g, 29,3 mmol) em acetonitrilo (30 mL) foi agitada e sujeita a refluxo durante a noite. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, colocada em água e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi separada, lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre $MgSO_4$ e evaporada até à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 15 - 40 μm , eluente: DCM/MeOH/ NH_4OH aquoso: 97/3/0,1 a 95/5/0,5). As fracções puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado até à secura. Rendimento: 1,7 g de **intermediário 74**, 60 %.

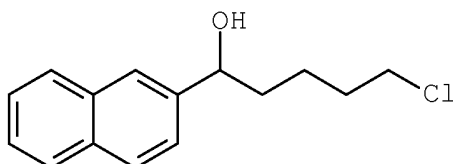
b. Preparação do intermediário 73

Intermediário 73 (mistura de diastereoisómeros)

Foi adicionado gota a gota *n*-BuLi (1,6 M em hexanos, 7,4 mL, 11,8 mmol) a uma solução de diisopropilamina (1,6 mL, 11,8 mmol) em THF (8 mL) a -20 °C sob azoto. A mistura reaccional foi agitada durante 30 minutos e foi seguidamente arrefecida até -78 °C. Foi adicionada gota a gota uma solução de 6-bromo-2-metoxi-3-(fenilmetil)-quinolina (composto intermediário 3 (Ex. A3) de WO2004/011436) (1,9 g, 5,9 mmol) em THF (10 mL) e foi seguidamente agitada durante 1 hora a -78 °C. Foi adicionada gota a gota uma solução de **intermediário 74** (1,9 g, 7,68 mmol) em THF (10 mL) seguidamente agitada durante 1 hora a -78 °C. Foram adicionados água e EtOAc, a fase orgânica foi separada, lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO₄ e evaporada até à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂ 15 - 40 µm, eluente: DCM/MeOH/NH₄OH aq: 97/3/0,5). As fracções puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado até à secura. A segunda fracção a partir da coluna originou o **intermediário 73** (0,22 g, 7 %) como uma mistura de diastereoisómeros.

Exemplo A11

a. Preparação do intermediário 75

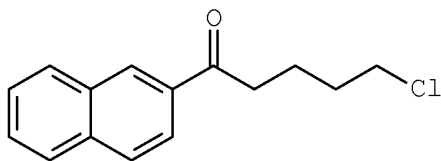


Foi adicionada gota a gota uma solução de 1-bromo-4-clorobutano (22,25 mL, 0,19 mol) em éter dietílico (100 mL) (sob atmosfera de N₂) a uma suspensão de aparas de Mg

ativado (4,67 g, 0,19 mol) em éter dietílico (100 mL). Foram também adicionados alguns cristais de iodo.

A temperatura no balão foi aumentada, e a cor alaranjada mudou para branca. Uma vez que a adição de 1-bromo-4-clorobutano for completada, a reacção foi arrefecida num banho de gelo e foi adicionado gota a gota 2-naftalenocarboxaldeído (20,00 g, 0,13 mol) como uma solução em THF (200 mL, seco). A mistura reaccional foi agitada num banho de gelo durante 4 horas. Seguidamente a mistura foi extinta com NH_4Cl 1 N. Ambas as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (eluente: n-hexano/EtOAc 20:1). As fracções desejadas foram recolhidas e o solvente foi evaporado, originando o **intermediário 75**.

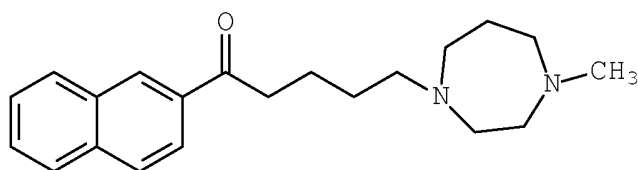
b. Preparação do intermediário 76



O **intermediário 75** (9,97 g, 0,04 mol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (120 mL) e o balão foi arrefecido num banho de gelo. Foi adicionado MnO_2 (34,85 g, 0,40 mol) e a mistura reaccional foi agitada num banho de gelo durante 1 hora e seguidamente durante a noite à temperatura ambiente. Na manhã seguinte, foi adicionada uma quantidade adicional de MnO_2 (10 equivalentes), e na tarde novamente foi adicionada uma quantidade adicional de MnO_2 (10 equivalentes). A

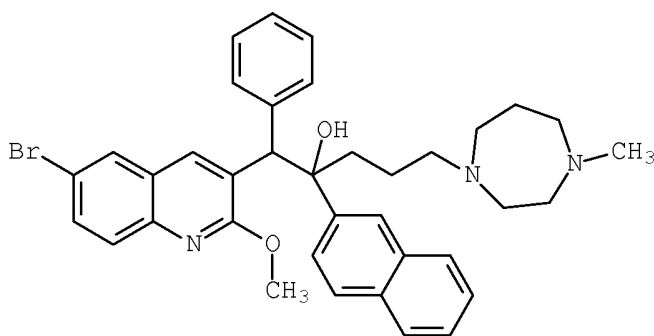
mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Seguidamente foi removido o MnO_2 por filtração sobre celite. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (eluente: n-hexano/EtOAc 40:1). Rendimento: 6,91 g de intermediário 76 (70 %).

c. Preparação do intermediário 77



Uma mistura de **intermediário 76** (1,00 g, 0,00405 mol), 1-metilhomopiperazina (1,01 mL, 0,0081 mol) e K_2CO_3 (1,68 g, 0,0081 mol) em CH_3CN (12,16 mL) foi sujeita a refluxo a 80 °C durante o fim de semana. Os sais inorgânicos foram removidos por filtração e os brutos foram purificados por cromatografia *flash* (eluente: n-hexano/EtOAc). As fracções desejadas foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,26 g do intermediário 77 (20 %).

d. Preparação do intermediário 78



Intermediário 78 (mistura de diastereoisómeros)

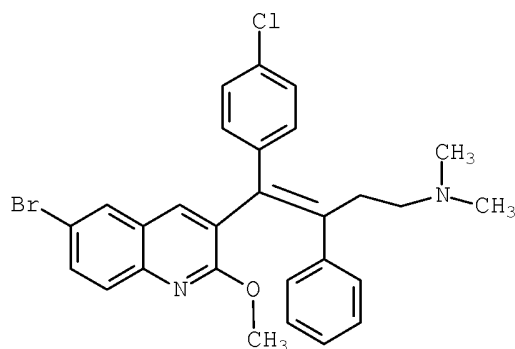
Foi dissolvida diisopropilamina de lítio (1,44 mL de uma solução 2 M em THF/heptanos; 0,00288 mol) em THF (9,61 mL; seco) e esta solução foi arrefecida até -70 °C. Foi

adicionada gota a gota 6-bromo-2-metoxi-3-(fenilmetil)-quinolina (composto intermediário 3 (Ex. A3) de WO2004/011436) (0,79 g, 0,0024 mol) como uma solução em THF (7,21 mL; seco) e a mistura foi agitada durante 2 horas a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Seguidamente foi adicionado gota a gota o **intermediário 77** (0,78 g, 0,0024 mol) como uma solução em THF (7,21 mL; seco) e a mistura reaccional foi agitada durante 3 horas a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Seguidamente foi adicionada H_2O (q.s.) (extinção a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$), seguido por EtOAc. As fracções foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash*. As fracções desejadas foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,429 g do **intermediário 78** como uma mistura de diastereoisómeros.

B. Preparação dos compostos finais

Exemplo B1

Preparação do composto 1

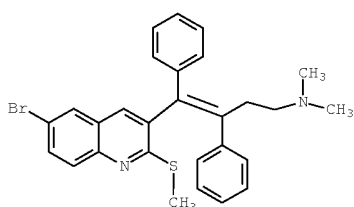


Uma mistura de **intermediário 4** (preparado de acordo com **A1.d**) (0,0003 mol) e PPA (1,6 g) foi agitada a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante a noite. Foram adicionados H_2O e K_2CO_3 . A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1 a 94/6/0,6; 3,5 μm).

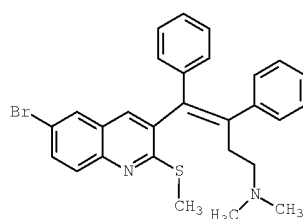
As fracções puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,13 g (84 %). Esta fracção foi purificada por cromatografia em coluna sobre C18 (eluente: CH₃OH/NH₄HCO₃ 0,5 % 85/15; 5 µm). As fracções puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,13 g de **composto 1**.

Exemplo B2

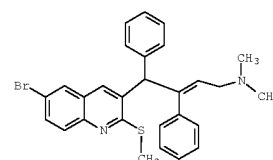
Preparação dos compostos 2, 3 e 4



Composto 2

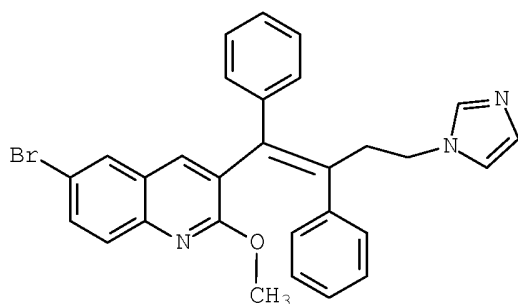


Composto 3

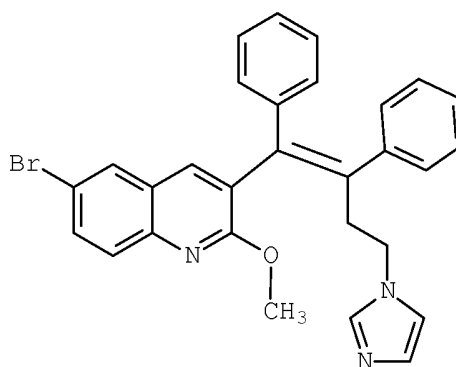


Composto 4

Uma mistura de **intermediário 7** (preparado de acordo com **A2.c**) (0,0002 mol) e PPA (1,3 g) foi agitada a 100 °C durante 18 horas, seguidamente arrefecida até à temperatura ambiente, colocada em H₂O, tornada básica com K₂CO₃ e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com NaCl aquoso saturado, seca (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre kromasil (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99/1/0,1 a 94/6/0,6; 5 µm). Foram recolhidas duas fracções e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,021 g da fracção 1 e 0,046 g da fracção 2. Cada fracção foi purificada por cromatografia em coluna sobre C18 (eluente: CH₃OH/NH₄HCO₃ 0,5% 85/15 a 80/20; 5 µm). A fracção 1 deu origem a 0,003 g do **composto 3** e 0,008 g do **composto 4**, e a fracção 2 originou 0,027 g do **composto 2**.

Exemplo B3Preparação dos compostos 5 e 6

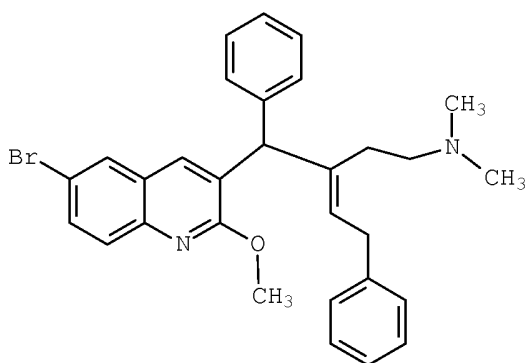
Composto 5



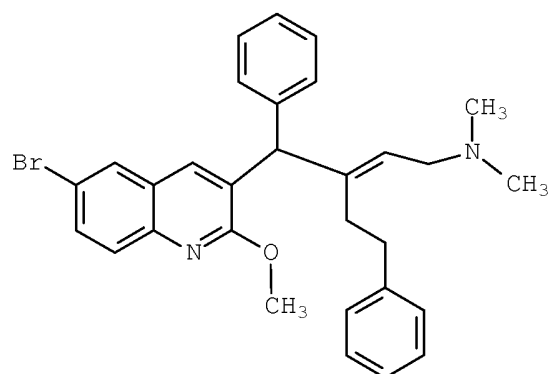
Composto 6

Uma mistura de **intermediário 11** (preparado de acordo com A3.b1) (0,0002 mol) e PPA (1,5 g) foi agitada a 100 °C durante a noite, seguidamente arrefecida até à temperatura ambiente, colocada em H₂O, tornada básica com K₂CO₃ e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com H₂O e NaCl aquoso saturado, seca (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,17 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre kromasil (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99/1/0,1 a 94/6/0,6; 5 μm). Foram recolhidas duas fracções e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,011 g do composto 5 (8 %) e 0,075 g do composto 6 (52 %).

Exemplo B4a. Preparação dos compostos 7 e 8



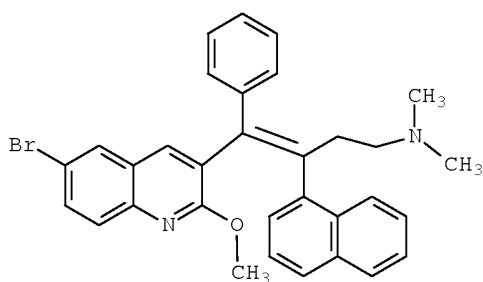
Composto 7



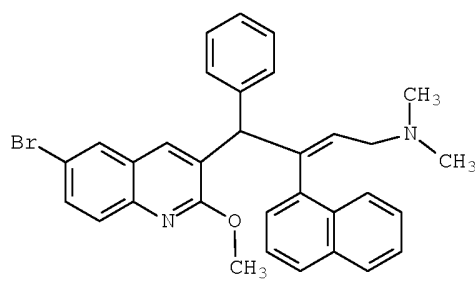
Composto 8

Uma mistura de intermediário 19 (0,00037 mol) e PPA (2 g) foi agitada a 100 °C durante a noite, seguidamente levada até à temperatura ambiente, colocada em H₂O, tornada básica com K₂CO₃ a 10 % e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,397 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre kromasil (eluente: CH₂Cl₂/CH₂OH/NH₄OH 97/3/0,1; 10 μm. Foram recolhidas duas fracções e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,1 g do composto 7 e 0,006 g do composto 8.

b. Preparação dos compostos 9 e 10



Composto 9



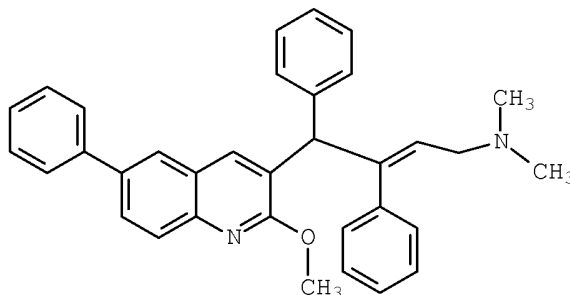
Composto 10

Uma mistura de intermediário 48 (preparado de acordo com A3.b4) (0,009 mol) e PPA (50 g) foi agitada a 100 °C durante 2 horas, colocada sobre gelo, tornada alcalina com

K_2CO_3 , e extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi separada, seca (MSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (5 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 97/3/0,1; 15-40 μm). Foram recolhidas duas fracções e o solvente foi evaporado. Rendimento: 2 g de fracção A e 0,9 g de fracção B. A fracção B foi colocada em DIPE. O precipitado foi removido por filtração, lavado com carvão activado em 2-propanona e seco. Rendimento: 0,27 g do **composto 9**. A fracção A foi purificada por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: $CH_2Cl_2/iPrOH/NH_4OH$ 97/3/0,2; 15 - 35 μm). As fracções desejadas foram recolhidas, o solvente foi evaporado e o resíduo foi seco. Rendimento: 0,3 g de **composto 10**.

Exemplo B5

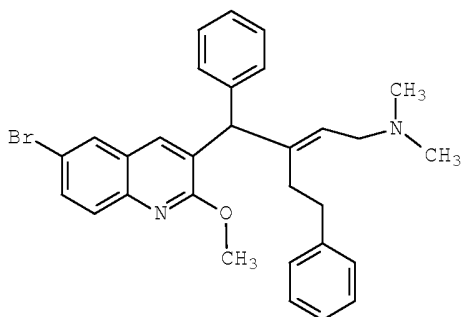
a. Preparação do composto 11



Foi adicionado gota a gota $SOCl_2$ (0,0002 mol) 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 2 horas, seguidamente agitada à temperatura ambiente durante a noite, diluída em H_2O e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com NaCl aquoso saturado, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre

kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1 a 94/6/0,6; 5 mm). As fracções puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,086 g do **composto 11** (68 %).

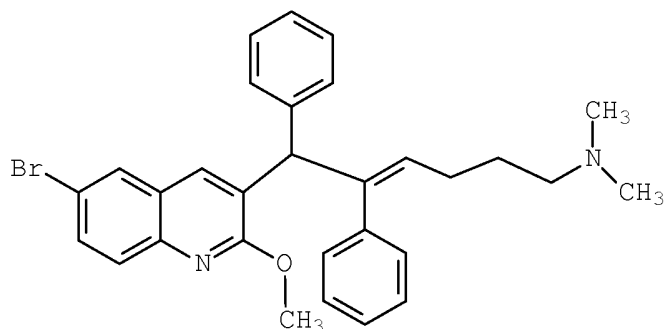
b. Preparação do composto 8



Foi adicionado SOCl_2 (0,0064 mol) a 0 °C a uma solução de **intermediário 19** (preparado de acordo com A3.b4) (0,0058 mol) em piridina (4,4 mL). A mistura foi agitada a 0 °C durante 1 hora, colocada em H_2O e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com NaCl saturado, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (2 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 15 - 40 μm). Rendimento: 1,7 g (57 %). A cristalização a partir de CH_3CN deu origem a 1,2 g do **composto 8** (40 %) (ponto de fusão: 128 °C).

Exemplo B6

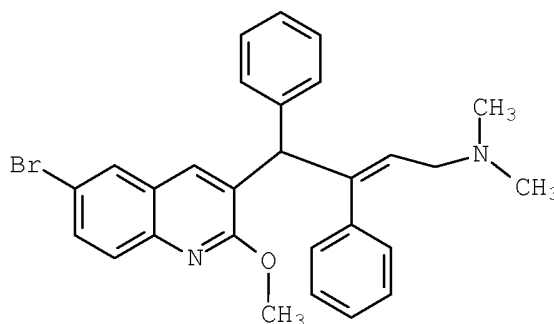
Preparação do composto 12



Foi adicionado gota a gota SOCl_2 (0,0011 mol) a 0 °C a uma solução de **intermediário 46** (preparado de acordo com A3.b3) (0,001 mol) em piridina (6 mL). A mistura foi agitada a 0 °C durante 2 horas, seguidamente agitada à temperatura ambiente durante 24 horas, colocada em K_2CO_3 a 10 % (aquoso) e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com H_2O , seguidamente com NaCl aquoso saturado, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (1 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,5; 15 - 40 μm). As fracções puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,15 g) foi cristalizado a partir de éter dietílico. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,052 g do **composto 12** (10 %) (ponto de fusão: 145 °C).

Exemplo B7

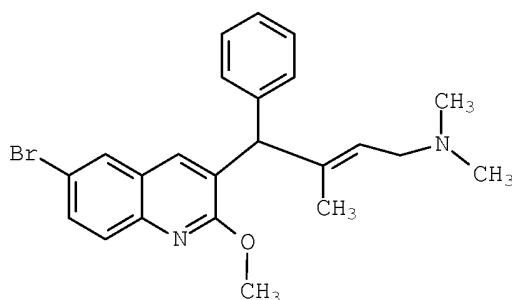
Preparação do composto 13



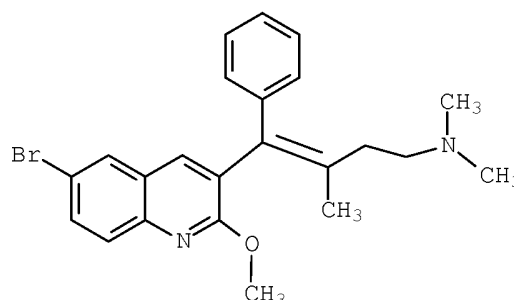
Foi adicionado gota a gota SOCl_2 (0,0108 mol) a uma solução de **intermediário 27** (preparado de acordo com A3.b5) (0,0098 mol) em piridina (50 mL). A mistura foi deixada em gelo e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi separada, lavada com uma solução de K_2CO_3 a 10 %, seca sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (4,5 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1). As frações puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 3,6 g (73,4 %). Parte desta fração (2 g) foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 1,6 g do composto 13.

Exemplo B8

Preparação dos compostos 14 e 15



Composto 14



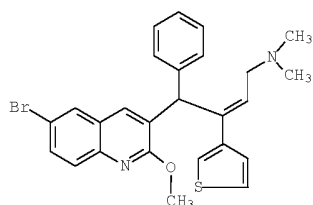
Composto 15

Foi adicionado gota a gota SOCl_2 (0,0004 mol) a 5 °C a uma solução de **intermediário 28** (preparado de acordo com A3.b6) (0,0003 mol) em piridina (1,8 mL). A mistura foi agitada a 5 °C durante 2 horas, seguidamente agitada à temperatura ambiente durante a noite, diluída em H_2O e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com NaCl aquoso saturado, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1 a 94/6/0,6; 5

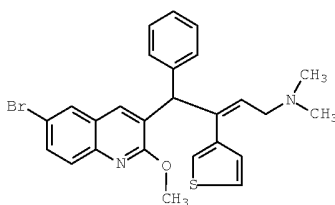
μm). As fracções puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre C18 (eluente: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 0,5 % 85/15; 5 μm). As fracções puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,021 g do **composto 15** (11 %) e 0,036 g do **composto 14** (19 %).

Exemplo B9

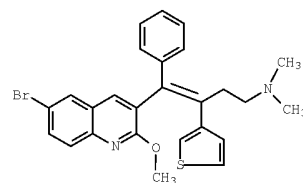
Preparação dos compostos 16, 17 e 18



Composto 16
(E)

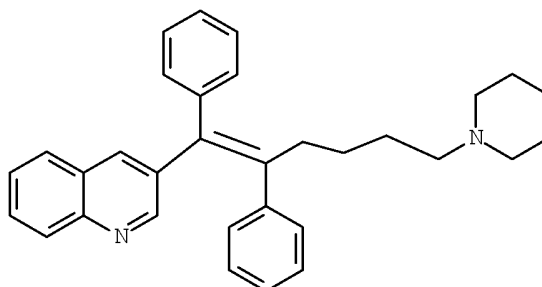


Composto 17
(Z)



Composto 18
(Z)

Foi adicionado lentamente SOCl_2 (0,0003 mol) a 5 °C a uma solução de **intermediário 43** (preparado de acordo com A3.b1) (0,0002 mol) em piridina (1,3 mL). A mistura foi agitada a 5 °C durante 2 horas, seguidamente agitada à temperatura ambiente durante a noite. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 10 μm). Foram recolhidas três fracções e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,073 g de fracção A, 0,012 g de fracção B e 0,012 g de **composto 16** (8 %). A fracção A e a fracção B foram purificadas por cromatografia em coluna sobre C18 (eluente: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$; 0,5 % 85/15; 5 μm). Foram recolhidas duas fracções e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,048 g de **composto 17** (33 %) e 0,01 g de **composto 18** (7 %).

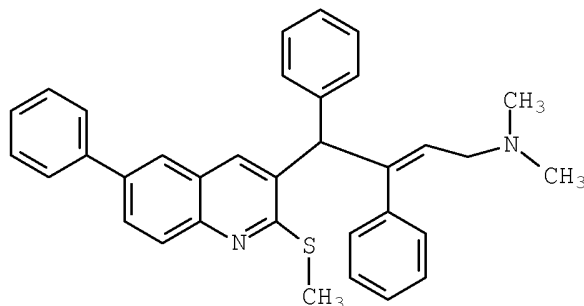
Exemplo B10Preparação do composto 49

Foi adicionada piperidina (3 equiv) a uma suspensão de **intermediário 69** (preparado de acordo com A8.b) (0,0001 mol) e Na_2CO_3 (2 equiv) em CH_3OH (3 mL). A mistura reaccional foi sujeita a refluxo durante 18 horas. A mistura foi seguidamente arrefecida. O solvente foi evaporado. Foram adicionados CH_2Cl_2 (9 mL) e H_2O (1 mL). A mistura bifásica foi agitada vigorosamente durante 10 minutos, seguidamente filtrada através de um filtro HM-N Isolute. O resíduo filtrado foi lavado com CH_2Cl_2 (3 x 3 mL) e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2 mL), seguidamente purificado utilizando uma Cartridge de sílica Vac 6cc Sep-Pak (1 g; catálogo da Waters # WAT036910; a coluna foi pré-humedecida com CH_2Cl_2 (5 mL); foi carregada uma solução da amostra em 2 mL de CH_2Cl_2 ; eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 (7,5 mL), 99/1 (15 mL), 95/5 (10 mL); 0/100 (10 mL)). Foram recolhidas as fracções do produto e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,033 g de **composto 49**.

O Composto 19 foi preparado de acordo com um procedimento análogo.

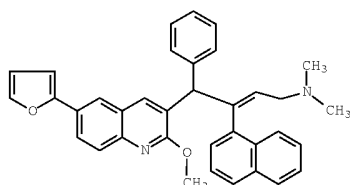
Exemplo B11

a. Preparação do composto 20

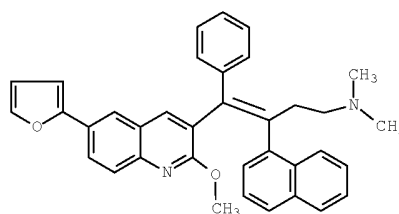


Uma mistura de **composto 4** (preparado de acordo com B2) (0,154 mol), ácido fenilborónico (0,232 mol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,0003 g), K_3PO_4 (0,308 mol) e 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (0,0013 g) em metilbenzeno (1 mL) foi agitada a 100 °C durante 4 horas sob corrente de N_2 , seguidamente diluída em H_2O e extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 94/6/0,6; 5 μm). As fracções puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,019 g (24 %). Esta fracção foi purificada por cromatografia em coluna sobre C18 (eluente: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 90/10; 5 μm). As fracções puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,009 g do **composto 20**.

b. Preparação dos compostos 21 e 22



Composto 21

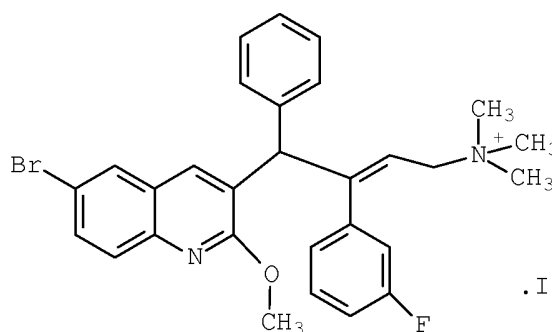


Composto 22

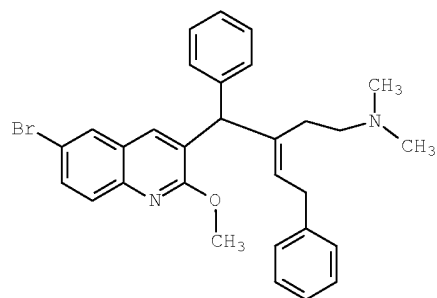
Uma mistura de **composto 10** (preparado de acordo com B4.b) (0,0005 mol), ácido 2-furanil-borónico (0,0011 mol) e $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,0022 mol) em Na_2CO_3 2 M (16 mL) foi agitada a 80 °C durante a noite, seguidamente diluída em H_2O e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com H_2O , seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,38 g) foi purificado duas vezes por cromatografia em coluna sobre kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 10 μm , seguidamente $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ a 0,5 % 93/7; 5 μm). Foram recolhidas duas fracções e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,013 g de **composto 22** (4 %) e 0,109 g de fracção 1. A fracção 1 foi purificada por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 80/20; 5 μm). Foram recolhidas três fracções e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,041 g de **composto 21** (primeira fracção) (as duas outras fracções foram misturas dos compostos 21 e 22).

Exemplo B12

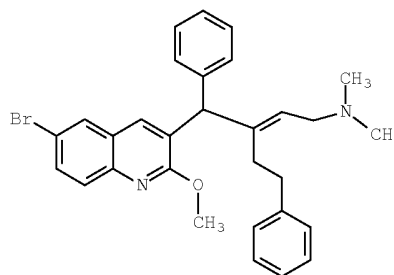
Preparação do composto 23



Uma mistura de **composto 25** (preparado de acordo com B5) (0,0002 mol) e CH_3I (0,0003 mol) em $\text{CH}_3\text{-C(=O)-CH}_3$ (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 14 horas, seguidamente evaporada. Rendimento: 0,107 g de **composto 23** (83 %).

Exemplo B13Preparação dos compostos 7 e 8

Composto 7

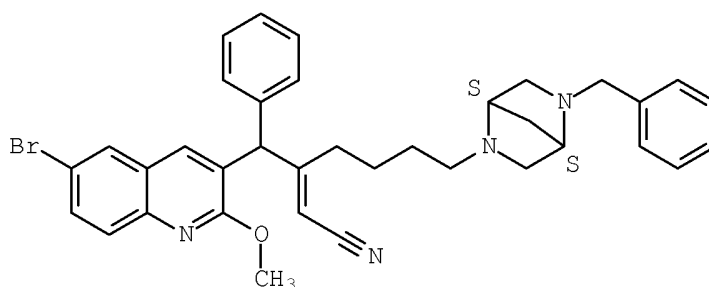


Composto 8

Foi adicionado SOCl_2 (0,14 mL) a 0 °C a uma solução de **intermediário 19** (preparado de acordo com A3.b4) (0,0016 mol) em piridina (1,33 mL). A mistura foi agitada a 0 °C durante 1 hora, seguidamente agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos, colocada em H_2O e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com NaCl saturado, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 10 μm). Foram recolhidas três fracções e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,6 g da fracção A (69 %), 0,015 g da fracção B e 0,12 g do **composto 7** (14 %). A fracção A foi cristalizada a partir de DIPE/ CH_3CN . O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 0,31 g de **composto 8** (36 %) (ponto de fusão: 128 °C).

Ver também B4a e B5.b

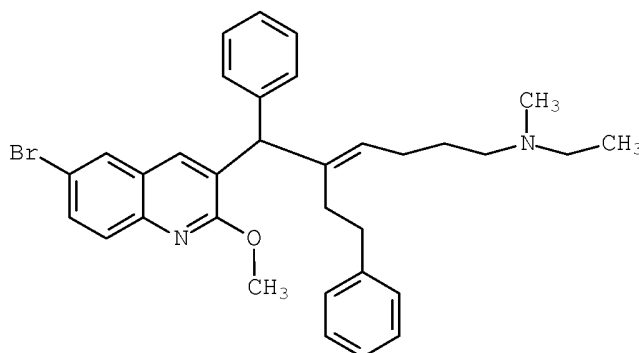
Exemplo B14Preparação do composto 60



Uma solução de cianometilacetato dietílico (0,0005 mol) em THF (4 mL) foi agitada e arrefecida a 0 °C. Foi adicionado uma só vez hidreto de sódio (60 % em óleo mineral) (0,0005 mol) seguidamente agitado durante 30 minutos a 0 °C. O **intermediário 72** (preparado de acordo com A9.b) em THF (2 mL) foi adicionado a 0 °C e seguidamente a mistura foi agitada durante 18 horas à temperatura ambiente. Foi adicionada H₂O. A mistura foi extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com H₂O, seguidamente com solução aquosa saturada de NaCl, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,22 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre kromasil (eluente: CH₂Cl₂/CH/OH/NH₄OH 98/2/0,2 seguidamente CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 90/10/1; 3 - 5 μm). A fracção foi recolhida e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,06 g de **composto 60** (30 %).

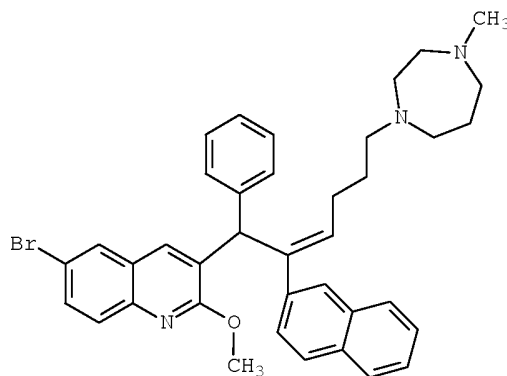
Exemplo B15

a. Preparação do composto 61



Foi adicionado gota a gota cloreto de tionilo (0,0004 mol) a 0 °C a uma solução de **intermediário 73** (0,0003 mol) em piridina (0,4 mL). A mistura foi agitada a 0 °C durante 1 hora. Foi adicionada H₂O. A mistura foi extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com H₂O, seguidamente com solução aquosa saturada de NaCl, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre kromasil (eluente: CH₂Cl₂ seguidamente CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 92/8/0,8; 3 - 5 μm). A fracção foi recolhida e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,02 g de **composto 61** (isómero E) (13 %).

b. Preparação do composto 62

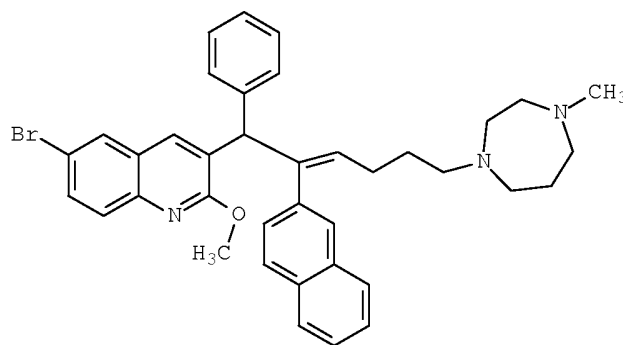


Composto 62 (sal de fumarato)

O **composto 62** foi preparado de acordo com o Exemplo B15.a, mas partindo do **intermediário 78**. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre kromasil (eluente: CH₂Cl₂ seguidamente CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 94/6/0,5; 10 μm). Foram recolhidas duas fracções e o solvente foi evaporado F1 (0,07 g) e F2 (0,084 g). F1 foi purificada de novo por cromatografia em coluna sobre kromasil (eluente: CH₂Cl₂ seguidamente CH₂Cl₂/CH₂OH/NH₄OH 94/6/0,6; 250 x 30 μm). F1.1 (0,037g) foi colocada em etanol/acetona (5/95) e foi adicionado 1 eq. de ácido fumárico em acetona à

temperatura ambiente. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,019 g de **composto 62** (3 %; isómero E; sal de ácido fumárico), pf °C: 204.

c. Preparação do composto 63



Composto 63 (sal fumarato)

Foi adicionado gota a gota trifluoreto de dietilaminoenxofre (0,0015 mol) a 0 °C a uma solução de **intermediário 78** (0,0015 mol) e THF (90 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 dias. A mistura foi extinta com Na₂CO₃ seguidamente extraída com EtOAc. A fase orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,96 g) foi pré-purificado por cromatografia em coluna sobre kromasil (eluente: CH₂Cl₂ seguidamente CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,5; 15 - 40 μm). A nova fracção (0,63 g) foi purificada por cromatografia em coluna sobre Xbridge (eluente: gradiente de CH₃OH/NH₄HCO₃, 5 %: 18 - 5 μm). A fracção 1 (0,08 g) foi colocada em etanol/acetona (5/95) e foi adicionado 1 equivalente de ácido fumárico em acetona à temperatura ambiente. O precipitado foi removido por filtração e seco. Rendimento: 0,07 g do composto 63 (isómero Z; sal de ácido fumárico) (6 %), pf °C: 179.

As tabelas 2 a 9 listam os compostos de fórmula (1a) que foram preparados de acordo com uma das amostras acima (Ex. No.)

Para um número de compostos, os pontos de fusão foram obtidos com uma placa de aquecimento de Kofler, consistindo de uma placa aquecida com um gradiente de temperatura linear, uma escala de temperaturas em graus célsius.

Tabela 2

Comp. 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

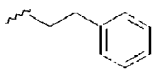
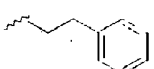
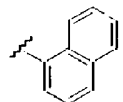
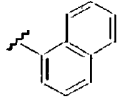





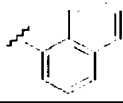



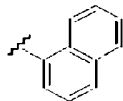


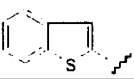
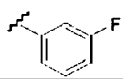
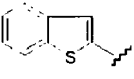
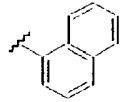
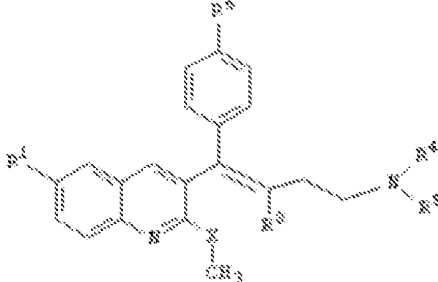










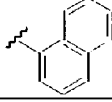
8	B5.a	-Br	O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	E p.f. 128 °C
61	B15.a	-Br	O	-H		3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	E
10	B5.b	-Br	O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Razão de isómeros 75/25
28	B8	-Br	O	-H		1	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	Z
29	B5	-Br	O	-F		1	-CH ₃	-CH ₃	Z
4	B1	-Br	S	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Z
30	B5	-CH ₃	O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Z
31	B5	-OCH ₃	O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Z
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	Razão de isómeros 60/40
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	Razão de isómeros 60/40 p.f. 122°C

Tabela 3

								
Comp. 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	Razão de isômeros 75/25
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 ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	Z
38	B1	-Br	O	-H		-CH ₃	-CH ₃	Z
9	B5.b	-Br	O	-H		-CH ₃	-CH ₃	Z
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




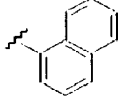
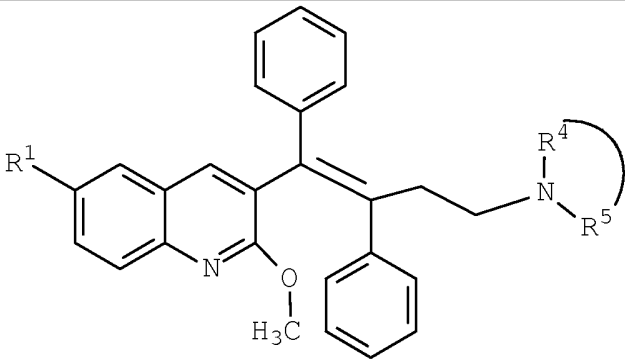
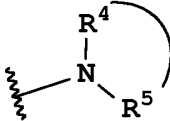
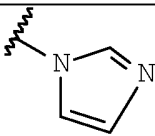
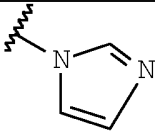
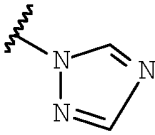
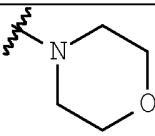
40	B11.a		S	-H		-CH ₃	-CH ₃	E ou Z
41	B11.b		O	-H		-CH ₃	-CH ₃	Z p.f. 176°C

Tabela 4

				
Comp. 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

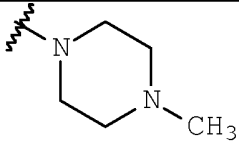
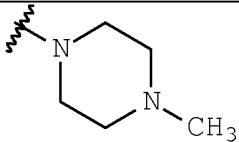
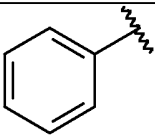
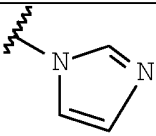
44	B8	-Br		Z/E 60/40
45	B1	-Br		Z/E 90/10
46	B11.a			Z

Tabela 5

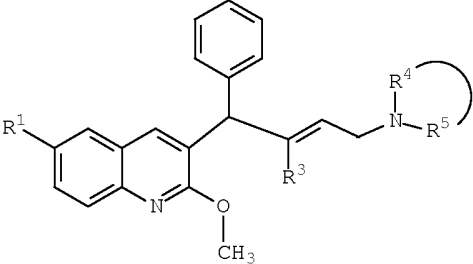
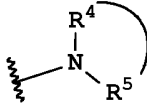
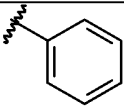
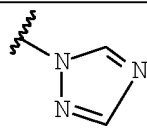
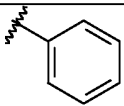
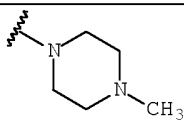
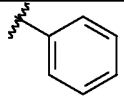
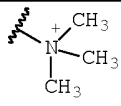
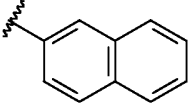
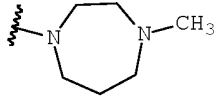
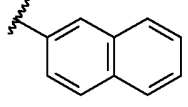
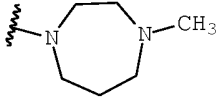
					
Comp. No.	Exp. No.	R ¹	R ³		Propriedades
47	B8	-Br			E
48	B8	-Br			Z
23	B12	-Br			Z sal iodeto
62	B15.b	-Br			E .fumarato p.f. 204°C
63	B15.c	-Br			

Tabela 6

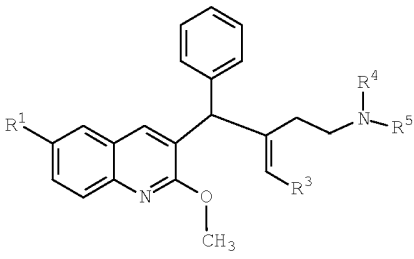
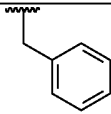
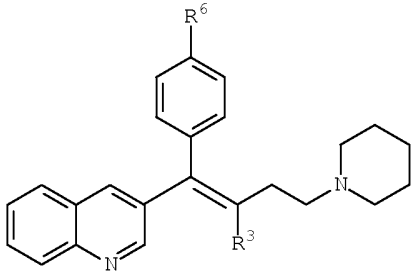
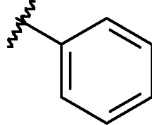
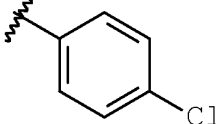
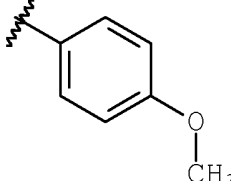
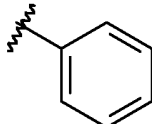
						
Comp. No.	Exp. No.	R¹	R³	R⁴	R⁵	Propriedades
7	B5.a	-Br		-CH₃	-CH₃	E/Z 75/25

Tabela 7

				
Comp. No.	Exp. No.	R⁶	R⁶	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.

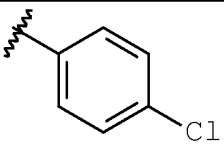
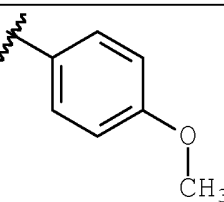
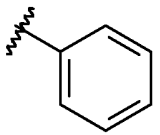
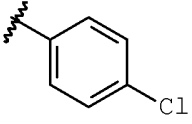
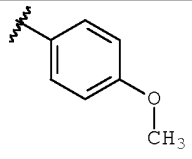
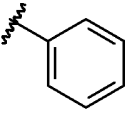
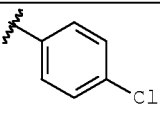
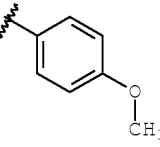
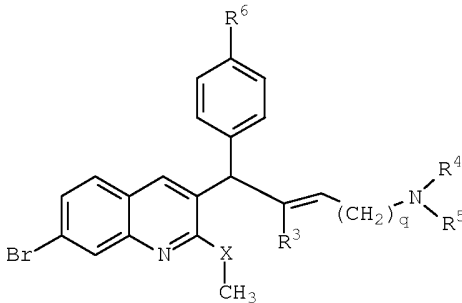
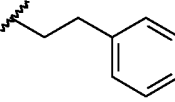
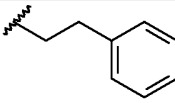
52	B10	-Cl		E/Z n.d.
53	B10	-Cl		E/Z n.d.
54	B10	-CN		E/Z n.d.
55	B10	-CN		E/Z n.d.
56	B10	-CN		E/Z n.d.
57	B10	-OCH ₃		E/Z n.d.
58	B10	-OCH ₃		E/Z n.d.
59	B10	-OCH ₃		E/Z n.d.

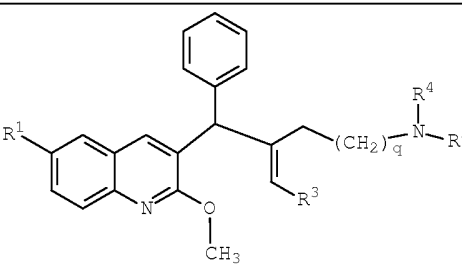
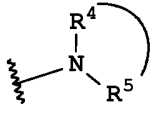
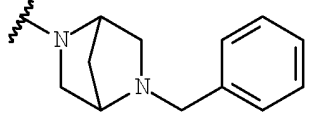
Tabela 8

									
Comp. 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

Quando "E" ou "Z" é indicado nas tabelas acima isto significa que o composto é um isômero puro, mas a configuração absoluta não é determinada.

quando "E/Z n.d." é indicado nas tabelas acima significa que a configuração não foi determinada.

Tabela 9

						
Comp. No.	Exp. No.	R ¹	R ³	q		Propriedades
60	B14	-Br	-CN	3		E

Condições de LCMS

Procedimento geral A

A medição por LC foi realizada utilizando um sistema de UPLC Acquity (Waters) compreendendo uma bomba binária, um organizador de amostras, um aquecedor de coluna (regulado a 55 °C), um detector de díodos (DAD) e uma coluna como especificado nos respectivos métodos adiante. O fluxo a partir da coluna foi dividido para um espectrómetro de massa MS. O detector de MS foi configurado com uma fonte de ionização por aspersão electrónica. Os espectros de massa foram adquiridos por varrimento desde 100 até 1000 em 0,18 segundos utilizando um tempo de residência de 0,02 segundos. A tensão da agulha capilar foi de 3,5 kV e a temperatura da fonte foi mantida a 140 °C. Foi utilizado azoto como o gás nebulizador. A aquisição de dados foi realizada com um sistema de dados Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimento geral B

A medição por HPLC foi realizada utilizando um sistema Alliance HT 2795 (Waters) compreendendo uma bomba quaternária com desgaseificador, um amostrador automático, um detector de díodos (DAD) e uma coluna como especificado nos respectivos métodos adiante, a coluna é mantida à temperatura de 30 °C. O fluxo a partir da coluna foi dividido para um espectrómetro de massa MS. O detector de MS foi configurado com uma fonte de ionização por aspersão electrónica. A tensão da agulha capilar foi de 3 kV e a temperatura da fonte foi mantida a 100 °C no espectrómetro

de massa LCT (Tempo de Voo Zspray™ da Waters - para o método 1), e 3,15 kV a 110 °C no espectrómetro de massa ZQ™ (quadrupólo simples Zspray™ da Waters - para os métodos 3 e 4). Foi utilizado azoto como o gás nebulizador. A aquisição de dados foi realizada com um sistema de dados Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimento geral C

A medição de LC foi realizada utilizando um sistema UPLC (Cromatografia Líquida de Eficiência Ultra) Acquity (Waters) compreendendo uma bomba binária com degaseificador, um amostrador automático, um detector de díodos (DAD) e uma coluna como especificado nos respectivos métodos adiante, a coluna é mantida à temperatura de 40 °C. O fluxo da coluna é levado até um detector de MS. O detector de MS foi configurado com uma fonte de ionização por aspersão electrónica. A tensão da agulha capilar foi de 3 kV e a temperatura da fonte foi mantida a 130 °C no Quattro (espectrómetro de massa quadrupólo triplo da Waters). Foi utilizado azoto como o gás nebulizador. A aquisição de dados foi realizada com um sistema de dados Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método 1

Em adição ao procedimento geral B: foi levada a cabo HPLC de fase reversa numa coluna C18 Kromasil (5 mm, 4,6 x 150 mm) com um caudal de 1,0 mL/min. Foram empregues três fases móveis (fase móvel A: 100 % de acetato de amónio 7 mM; fase móvel B: 100 % de acetonitrilo; fase móvel C: 0,2 % de ácido fórmico + 99,8 % de água ultra-pura) para executar uma condição de gradiente desde 30 % de A, 40 %

de B e 30 % de C (mantida durante 1 minuto) até 100 % de B em 4 minutos, 100 % de B durante 5 minutos e re-equilibrado com as condições iniciais durante 3 minutos. Foi utilizado um volume de injeção de 5 μ L. A tensão de cone foi de 20 V para o modo de ionização positivo. Os espectros de massa foram adquiridos por varrimento desde 100 até 900 em 0,8 segundos utilizando um atraso entre varrimentos de 0,08 segundos.

Método 2

Em adição ao procedimento geral A: foi levada a cabo UPLC (Cromatografia Líquida de Eficiência Ultra) de fase reversa numa coluna C18 com ponte de etilsiloxano/sílica (BEH) híbrida (1,7 mm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) com um caudal de 0,8 mL/min. Foram empregues duas fases móveis (fase móvel A: 0,1 % de ácido fórmico em H₂O/metanol 95/5; fase móvel B: metanol) para executar uma condição de gradiente desde 95 % de A e 5 % de B até 5 % de A e 95 % de B em 1,3 minutos e mantido durante 0,2 minutos. Foi utilizado um volume de injeção de 0,5 μ L. A tensão de cone foi de 10 V para o modo de ionização positivo e 20 V para o modo de ionização negativo.

Método 3

Em adição ao procedimento geral B: foi levada a cabo HPLC de fase reversa numa coluna C18 Sunfire (3,5 mm, 4,6 x 100 mm) com um caudal inicial de 0,8 mL/min. Foram empregues duas fases móveis (fase móvel A: 25 % de acetato de amónio 7 mM + 50 % de acetonitrilo + 25 % de ácido fórmico (2 mL/L); fase móvel B: 100 % de acetonitrilo) para executar uma condição de gradiente desde 100 % de A (mantida durante

1 minuto) até 100 % de B em 4 minutos, mantida a 100 % de B a um caudal de 1,2 mL/min durante 4 minutos e re-equilibrado com as condições iniciais durante 3 minutos). Foi utilizado um volume de injeção de 10 μ L. A tensão de cone foi de 20 V para os modos de ionização positivo e negativo. Os espectros de massa foram adquiridos por varrimento desde 100 até 1000 em 0,4 segundos utilizando um atraso entre varrimentos de 0,3 segundos.

Método 4

Em adição ao procedimento geral B: foi levada a cabo HPLC de fase reversa numa coluna C18 Xterra-MS (3,5 mm, 4,6 x 100 mm) com um caudal de 0,8 ml/min. Foram empregues duas fases móveis (fase móvel A: 100 % de acetato de amónio 7 mM; fase móvel B: 100 % de acetonitrilo; para executar uma condição de gradiente desde 80 % de A, 20 % de B (mantida durante 0,5 minutos) até 10 % de A, 90 % de B em 4,5 minutos, mantida a 10 % de A e 90 % de B durante 4 minutos e re-equilibrado com as condições iniciais durante 3 minutos. Foi utilizado um volume de injeção de 10 μ L. A tensão de cone foi de 20 V para os modos de ionização positivo e negativo. Os espectros de massa foram adquiridos por varrimento desde 100 até 1000 em 0,4 segundos utilizando um atraso entre varrimentos de 0,3 segundos.

Método 5

Para o composto (51) foi apenas registado o espectro de massa (sem R(t)). O detector de MS foi configurado com uma fonte de ionização por aspersão electrónica. Os espectros de massa foram adquiridos por varrimento desde 100 até 1000 num segundo utilizando um tempo de residência de 0,1

segundos. A tensão da agulha capilar foi de 3 kV e a temperatura da fonte foi mantida a 140 °C. Foi utilizado azoto como o gás nebulizador. A aquisição de dados foi realizada com um sistema de dados Waters-Micromass MassLynx-Openlynx. A tensão de cone foi de 10 V para o modo de ionização positivo.

Método 6

Em adição ao procedimento geral C: foi levada a cabo UPLC de fase reversa numa coluna C18 Waters Acquity BEH (híbrida com ponte de etilsiloxano/sílica) (1,7 mm, 2,1 x 100 mm) com um caudal de 0,35 mL/min. Foram empregues duas fases móveis (fase móvel A: 95 % de acetato de amónio 7 mM / 5 % de acetonitrilo; fase móvel B: 100 % de acetonitrilo) para executar uma condição de gradiente desde 90 % de A e 10 % de B (mantida durante 0,5 minutos) até 8 % de A e 92 % de B em 3,5 minutos, mantida durante 2 min e voltando às condições iniciais em 0,5 min, mantida durante 1,5 minutos. Foi utilizado um volume de injeção de 2 µL. A tensão de cone foi de 20 V para os modos de ionização positivo e negativo. Os espectros de massa foram adquiridos por varrimento desde 100 até 1000 em 0,2 segundos utilizando um atraso entre varrimentos de 0,1 segundos.

Método 7

Em adição ao procedimento geral C: foi levada a cabo UPLC de fase reversa numa coluna C18 Waters Acquity BEH (híbrida com ponte de etilsiloxano/sílica) (1,7 mm, 2,1 x 100 mm) com um caudal de 0,35 mL/min. Foram empregues duas fases móveis (fase móvel A: 95 % de acetato de amónio 7 mM / 5 % de acetonitrilo; fase móvel B: 100 % de acetonitrilo) para

executar uma condição de gradiente desde 90 % de A e 10 % de B (mantida durante 0,5 minutos) até 8 % de A e 92 % de B em 3,5 minutos, mantida durante 2 min e voltando às condições iniciais em 0,5 min, mantida durante 1,5 minutos. Foi utilizado um volume de injeção de 2 µL. As tensões de cone foram de 20, 30, 45, 60 V para o modo de ionização positivo. Os espectros de massa foram adquiridos por varrimento desde 100 até 1000 em 0,2 segundos utilizando um atraso entre varrimentos de 0,1 segundos.

Método 8

Em adição ao procedimento geral B: foi levada a cabo HPLC de fase reversa numa coluna C18 Sunfire (3,5 mm, 4,6 x 100 mm) com um caudal inicial de 0,8 mL/min. Foram empregues duas fases móveis (fase móvel A: 35 % de acetato de amónio 6,5 mM + 30 % de acetonitrilo + 35 % de ácido fórmico (2 mL/L); fase móvel B: 100 % de acetonitrilo) para executar uma condição de gradiente desde 100 % de A (mantida durante 1 minuto) até 100 % de B em 4 minutos, mantida a 100 % de B a um caudal de 1,2 mL/min durante 4 minutos e re-equilibrado com as condições iniciais durante 3 minutos. Foi utilizado um volume de injeção de 10 µL. O modo de ionização positivo foi utilizado com quatro tensões de cone diferentes (20, 40, 50, 55 V). Os espectros de massa foram adquiridos por varrimento desde 100 até 1000 em 0,4 segundos utilizando um atraso entre varrimentos de 0,1 segundos.

Método 9

Em adição ao procedimento geral B: foi levada a cabo HPLC de fase reversa numa coluna C18 Sunfire (3,5 mm, 4,6 x 100

mm) com um caudal inicial de 0,8 ml/min. Foram empregues duas fases móveis (fase móvel A: 35 % de acetato de amónio 6,5 mM + 30 % de acetonitrilo + 35 % de ácido fórmico (2 ml/l); fase móvel B: 100 % de acetonitrilo) para executar uma condição de gradiente desde 100 % de A (mantido durante 1 minuto) até 100 % de B em 4 minutos, mantida a 100 % de B a um caudal de 1,2 ml/min durante 4 minutos e re-equilibrado com as condições iniciais durante 3 minutos. Foi utilizado um volume de injeção de 10 µL. A tensão de cone foi de 20 V para os modos de ionização positivo e negativo. Os espectros de massa foram adquiridos por varrimento desde 100 até 1000 em 0,4 segundos utilizando um atraso entre varrimentos de 0,3 segundos.

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

Tabela 10: Dados analíticos (R(t) significa tempo de retenção em minutos; MH(+) significa ião molecular protonado (da base livre); procedimento refere-se ao método utilizado para LCMS).

LCMS			
Comp. Nr.	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
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
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*.

As placas de microtitulação de plástico, de fundo plano, de 96 poços, estéreis foram cheias com 100 µL de meio de caldo

Middlebrook (1 x). Subsequentemente, foram adicionadas soluções-mãe (10 x concentração final de teste) de compostos em volumes de 25 µL a uma série de poços em duplicado na coluna 2 de modo a permitir a avaliação dos seus efeitos no crescimento bacteriano. Foram realizadas diluições em série de cinco vezes directamente nas placas de microtitulação desde a coluna 2 até à 11 utilizando um sistema *robot* personalizado (Zymark Corp., Hopkinton, MA). As pontas das pipetas foram mudadas após cada 3 diluições para minimizar os erros pipetagem com compostos altamente hidrofóbicos. As amostras de controlo não tratadas com (coluna 1) e sem (coluna 12) inóculo foram incluídas em cada placa de microtitulação. Foram adicionados aproximadamente 5000 CFU por poço de *Mycobacterium tuberculosis* (estirpe H37RV), num volume de 100 µL em meio de caldo de Middlebrook (1 x), às linhas A a H, excepto na coluna 12. Foi adicionado o mesmo volume de meio de caldo sem inóculos à coluna 12 nas linhas A até H. As culturas foram incubadas a 37 °C durante 7 dias numa atmosfera humidificada (incubador com válvula aberta para o ar e ventilação contínua). Um dia antes do final da incubação, 6 dias após a inoculação, foi adicionado Resazurina (1:5) a todos os poços num volume de 20 µL e as placas foram incubadas durante outras 24 horas a 37 °C. No dia 7 o crescimento bacteriano foi quantificado fluorimetricamente.

A fluorescência foi lida num fluorímetro controlado por computador (Espectrosmax Gemini EM, Molecular Devices) a um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm. A percentagem de inibição de crescimento conseguida pelos compostos foi calculada de acordo com métodos comuns e expressa como valores de IC₉₀

(mg/mL) (90 % da concentração inibidora do crescimento bacteriano).

D.2. Método *in-vitro* para testar compostos relativamente à actividade anti-bacteriana contra a estirpe *M. Smegmatis* ATCC607.

As placas de microtitulação de plástico, de fundo plano, de 96 poços, estéreis foram cheias com 180 µL de água desionizada estéril, suplementada com BSA a 0,25 %. Subsequentemente, foram adicionadas soluções mãe (7,8 x concentração final de teste) de compostos em volumes de 45 µL a uma série de poços em duplicado na coluna 2 de modo a permitir a avaliação dos seus efeitos no crescimento bacteriano. Foram realizadas diluições em série de cinco vezes (45 µL em 180 µL) directamente nas placas de microtitulação desde a coluna 2 até à 11 utilizando um sistema robot personalizado (Zymark Corp., Hopkinton, MA). As pontas das pipetas foram mudadas após cada 3 diluições para minimizar os erros pipetagem com compostos altamente hidrofóbicos. As amostras de controlo não tratadas com (coluna 1) e sem (coluna 12) inóculo foram incluídas em cada placa de microtitulação. Foram adicionados aproximadamente 250 CFU por poço de inóculo de bactérias, num volume de 100 µL em 2,8 x meio de caldo de Middlebrook, às linhas A a H, excepto na coluna 12. Foi adicionado o mesmo volume de meio de caldo sem inóculo à coluna 12 nas linhas A até H. As culturas foram incubadas a 37 °C durante 48 horas numa atmosfera de CO₂ humidificada a 5 % (incubador com válvula aberta para o ar e ventilação contínua). No final da incubação, dois dias após a inoculação, o crescimento bacteriano foi quantificado fluorimetricamente. Consequentemente foi adicionado Alamar

Blue (10 x) a todos os poços num volume de 20 μ L e as placas foram incubadas durante outras 2 horas a 50 °C.

A fluorescência foi lida num fluorímetro controlado por computador (Cytofluor, Biosearch) a um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm (ganho de 30). A percentagem de inibição de crescimento conseguida pelos compostos foi calculada de acordo com métodos comuns e expressa como IC₉₀ (mg/mL) que define 90 % da concentração inibidora do crescimento bacteriano). Os resultados são exibidos na Tabela 11.

Tabela 11: Resultados de um *rastreio in vitro* dos compostos de acordo com a invenção relativamente a *M. smegmatis* (IC₉₀ (mg/mL)) .

Co. No.	<i>M. smegmatis</i> IC ₉₀ (μ g/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 relativamente à actividade anti-bacteriana contra várias estirpes não micobacterianas

Preparação de suspensões bacterianas para testar a susceptibilidade:

As bactérias utilizadas neste estudo foram cultivadas durante a noite em balões contendo 100 µL de Caldo Mueller-Hinton (Becton Dickinson - cat. no. 275730) em água desionizada estéril, com agitação, a 37 °C. Os stocks (0,5 mL/tubo) foram armazenados a -70 °C até à sua utilização. As titulações de bactérias foram realizadas em placas de microtitulação para detectar a TCID₅₀, em que TCID₅₀

representa a diluição que origina o crescimento bacteriano em 50 % das culturas inoculadas.

Em geral, foi utilizado um nível de inóculo de aproximadamente 100 TCID₅₀ para testar a susceptibilidade.

Teste de Susceptibilidade Anti-bacteriana: determinação de IC₉₀

Ensaio de placa de microtitulação

As placas de microtitulação de plástico, de fundo plano, de 96 poços, estéreis foram cheias com 180 µL de água desionizada estéril, suplementada com 0,25 % de BSA. Subsequentemente, as soluções-mãe (7,8 x concentração de teste final) de compostos foram adicionadas em volumes de 45 µL na coluna 2. Foram feitas diluições em série de cinco vezes (45 µL em 180 µL) directamente nas placas de microtitulação desde a coluna 2 até atingir a coluna 11. As amostras de controlo não tratadas com (coluna 1) e sem (coluna 12) inóculo foram incluídas em cada placa de microtitulação. Dependendo do tipo de bactérias, foi adicionado aproximadamente 10 até 60 CFU por poço de inóculo de bactérias (100 TCID₅₀), num volume de 100 µL em 2,8 x meio de caldo de Mueller-Hinton, às linhas A até H, excepto na coluna 12. O mesmo volume de meio de caldo sem inóculo foi adicionado à coluna 12 na linha A a H. As culturas foram incubadas a 37 °C durante 24 horas sob uma atmosfera normal (incubador com válvula aberta para o ar e ventilação contínua). No final da incubação, um dia após a inoculação, o crescimento bacteriano foi quantificado fluorimetricamente. Consequentemente foi adicionada resazurina (0,6 mg/mL) num volume de 20 µL a todos os poços 3 horas após a inoculação, e as placas foram re-incubadas

durante a noite. Uma variação na cor de azul para cor de rosa indicou o crescimento de bactérias. A fluorescência foi lida num fluorímetro controlado por computador (Cytofluor Biosearch) a um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm. A % de inibição de crescimento conseguida pelos compostos foi calculada de acordo com métodos comuns. O IC₉₀ (expresso em mg/mL) foi definido como a concentração inibidora de 90 % de crescimento bacteriano. Os resultados são mostrados na Tabela 12.

Método de diluição em agár.

Os valores de MIC₉₉ (a concentração mínima para se obter 99 % de inibição de crescimento bacteriano) podem ser determinados através da realização do método comum de diluição em agár de acordo com padrões NCCLS* em que os meios usados incluem agár Mueller-Hinton.

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

Ensaio de tempo de morte

A actividade bactericida ou bacteriostática dos compostos poderá ser determinada num ensaio de tempo de morte utilizando o método de microdiluição de caldo*. Num ensaio de tempo de morte em *Staphylococcus aureus* e *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), o inóculo inicial de *S. aureus* e MRSA é 10⁶ CFU/mL em caldo de Muller Hinton. Os compostos antibacterianos são usados na concentração de 0,1 até 10 vezes o MIC (*i.e.* IC₉₀ como determinado no ensaio de

placa de microtitulação). Os poços que não recebem 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 de contagens viáveis por diluição em série (10^{-1} até 10^{-6}) em PBS estéril e colocadas (200 mL) em agár de Mueller Hinton. As placas são incubadas a 37 °C durante 24 h e é determinado o número de colônias. As curvas de morte podem ser construídas através da representação gráfica do \log_{10} de CFU por mL versus o tempo. Um efeito bactericida é comumente definido como o decréscimo de $3\text{-}\log_{10}$ no número de CFU por mL quando comparado com o inóculo não tratado. O efeito de potencial arrastamento dos fármacos é removido através de diluições em série e contagem das colônias na maior diluição utilizada para a incubação.

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

Determinação dos níveis celulares de A TP

De modo a se analisar a variação na concentração de ATP celular total (utilizando o *Kit* de bioluminescência de ATP, Roche), os ensaios são levados a cabo através da cultivação de um *stock* de uma cultura de *S. aureus* (ATCC29213) em balões de 100 mL de Mueller Hinton e incubados num incubador com agitação durante 24 h a 37 °C (300 rpm). Medir OD₄₀₅ nm e calcular o CFU/mL. Diluir as culturas até 1×10^6 CFU/mL (concentração final para a medição de ATP: 1×10^5 CFU/100 mL por poço) e adicionar o composto de teste a 0,1 até 10 vezes o MIC (*i.e.* IC₉₀ como

determinado no ensaio de placa de microtitulação). Incubar estes tubos durante 0, 30 e 60 minutos a 300 rpm e 37 °C. Utilizar 0,6 mL de suspensão bacteriana dos tubos de tampa de pressão e adicionar a novos tubos *eppendorf* de 2 mL. Adicionar 0,6 mL de reagente de lise celular (*kit* da Roche), sujeitar a vórtice à velocidade máxima e incubar durante 5 minutos à temperatura ambiente. Arrefecer em gelo. Deixar o luminómetro aquecer até 30 °C (Luminoskan Ascent Labsystems com injector). Encher uma coluna (= 6 poços) com 100 µL da mesma amostra. Adicionar 100 µL de reagente de Luciferase a cada poço através da utilização do sistema injector. Medir a luminescência durante 1 seg.

Tabela 12: Valores de IC₉₀ (µg/mL) determinados de acordo com o ensaio de placa de Microtítulo.

	IC ₉₀ (µg/mL)						
	STA	SPN	EFA	SPY	PAE	STA	STA
Comp.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
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		

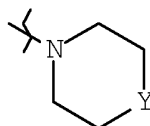
15	33,79	6,74					
16	7,82	1,56					
17	15,6	7,82	39,2	19,65	43,98		
18	17,51	8,78					
20	1,58	1,41					
21	41,68	23,44					
22	20,89	20,89					
23	1,65	1,85		1,65	6,55		23
24	33,88	1,51					
25	22,58	8,01	40,15	17,93	40,15	25	22,58
26	3,65	2,05					
27	8,17	4,59					
28	8,96	2,01					
29	8,27	1,85					
30	6,7	1,34	11,91	6,7	13,36	30	6,7
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		
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					
60	1,97	2,48					
61	1,76	1,76					
62	22,52						
63	2,25						

STA 29213 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); SPN 6305 significa *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); EFA 29212 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); SPY 8668 significa *Streptococcus pyogenes* (ATCC8668); PAE 27853 significa *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); STA RMETH significa *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) (um isolado clínico da Universidade de Antuérpia); STA 25923 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC25923). ATCC significa tipo de tecido de cultura Americano.

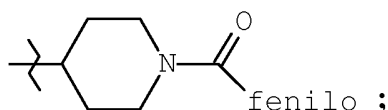
Lisboa, 28 de Julho de 2010

R^2 é hidrogénio, alquilo, arilo, arilo, hidroxi, mercapto, alquilo, alquilo, alquilo, alquilo, mono ou di(alquilo) amino, pirrolidino ou um radical de fórmula



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

R^3 é alquilo, arilalquilo, aril-O-alquilo, aril-alquil-O-alquilo, arilo, aril-arilo, Het, Het-alquilo, Het-O-alquilo, Het-alquil-O-alquilo ou



R^{3a} é hidrogénio, ciano, alquilo, arilalquilo, aril-O-alquilo, aril-alquil-O-alquilo, arilo, aril-arilo, Het, Het-alquilo, Het-O-alquilo, ou Het-alquil-O-alquilo;

R^4 e R^5 cada um independentemente é hidrogénio; alquilo; alquilo, alquilo; arilalquilo; Het-alquilo; mono- ou dialquilaminoalquilo; biciclo[2.2.1]heptilo; Het; arilo; ou $-C(=NH)-NH_2$; ou

R^4 e R^5 juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um radical seleccionado a partir do grupo constituído por pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 1,1-dióxido-tiomorfolinilo, azetidino, 2,3-dihidroisoindol-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, hexahidro-1H-azepinilo, hexahidro-1H-1,4-diazepinilo, hexahidro-1,4-oxazepinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo,

piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo e triazinilo, cada radical opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, cada substituinte independentemente seleccionado a partir de alquilo, halogenoalquilo, alquilcarbonilo, halogeno, arilalquilo, hidroxilo, alquilo, amina, mono- ou dialquilamino, aminoalquilo, mono- ou dialquilaminoalquilo, alquiltio, alquiltioalquilo, arilo, piridilo, pirimidinilo, piperidinilo opcionalmente substituído com alquilo ou pirrolidinilo opcionalmente substituído com arilalquilo;

R^{4a} e R^{5a} juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um radical seleccionado a partir do grupo constituído por pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-dihidroisoindol-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, hexahidro-1H-azepinilo, hexahidro-1H-1,4-diazepinilo, hexahidro-1,4-oxazepinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-ilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo e triazinilo, cada radical opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, cada substituinte independentemente seleccionado a partir de alquilo, halogenoalquilo, halogeno, arilalquilo, hidroxilo, alquilo, amina, mono- ou dialquilamino, alquiltio, alquiltioalquilo, arilo, piridilo ou pirimidinilo;

R^6 é arilo¹ ou Het;

R^7 é hidrogénio, halogeno, alquilo, arilo ou Het;

R^8 é hidrogénio ou alquilo;

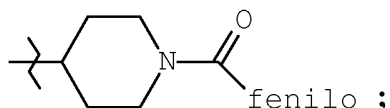
R^9 é oxo; ou

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

R^{11} é hidrogénio ou alquilo;

2. Um composto de acordo com reivindicação 1 em que

R^3 é alquilo, arilalquilo, aril-O-alquilo, aril-alquil-O-alquilo, arilo, aril-arilo, Het, Het-alquilo, Het-O-alquilo, Het-alquil-O-alquilo ou



R^{3a} é hidrogénio, ciano, alquilo, arilalquilo, aril-O-alquilo, aril-alquil-O-alquilo, arilo, aril-arilo, Het, Het-alquilo, Het-O-alquilo, ou Het-alquil-O-alquilo;

R^4 e R^5 cada um independentemente é hidrogénio; alquilo; alquiloxialquilo; arilalquilo; Het-alquilo; mono- ou dialquilaminoalquilo; biciclo[2.2.1]heptilo; Het; arilo; ou $-C(=NH)-NH_2$; ou

R^4 e R^5 juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um radical seleccionado a partir do grupo constituído por pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 1,1-dióxido-tiomorfolinilo, azetidínio, 2,3-dihidroisoindol-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, hexahidro-1H-azepínio, hexahidro-1H-1,4-diazepínio, hexahidro-1,4-oxazepínio, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptilo, pirrolínio, pirrolilo, imidazolidínio, pirazolidínio, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidínio, pirazinilo e triazinilo, cada radical opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, cada substituinte independentemente seleccionado a partir de alquilo, halogenoalquilo, alquilcarbonilo, halogeno, arilalquilo, hidroxilo, alquiloxi, amino, mono- ou dialquilamino, aminoalquilo, mono- ou

dialquilaminoalquilo, alquiltio, alquiltioalquilo, arilo, piridilo, pirimidinilo, piperidinilo opcionalmente substituído com alquilo ou pirrolidinilo opcionalmente substituído com arilalquilo;

arilo é um homociclo seleccionado a partir de fenilo, naftilo, acenaftilo ou tetrahidronaftilo, cada um sendo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte sendo independentemente seleccionado a partir de hidroxí, halogénio, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquilo, C₂₋₆alcenilo opcionalmente substituído com fenilo, halogénio, alquiloxi, halogenoxi, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo ou mono- ou dialquilaminocarbonilo.

3. Um composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2 em que alquilo representa C₁₋₆alquilo.

4. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em que R¹ é hidrogénio, halogénio, arilo, Het, C₁₋₆alquilo ou C₁₋₆alquiloxi.

5. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em que p é igual a 1.

6. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em que R² é hidrogénio, C₁₋₆alquiloxi ou C₁₋₆alquiltio.

7. Um composto de acordo com a reivindicação 6 em que R² é metiloxi.

8. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em que R^3 é C_{1-6} alquilo, aril C_{1-6} alquilo, arilo, ou Het.

9. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 em que R^{3a} é ciano, C_{1-6} alquilo ou aril C_{1-6} alquilo.

10. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em que q é igual a 1, 2 ou 3.

11. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em que R^4 e R^5 representam C_{1-6} alquilo ou em que R^4 e R^5 são tomados juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados e formam um radical seleccionado a partir do grupo constituído por piperidino, piperazino, morfolino, imidazolilo, triazolilo, cada um dos referidos anéis opcionalmente substituído com C_{1-6} alquilo.

12. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10 em que R^4 e R^5 juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um radical seleccionado a partir do grupo constituído por 1,1-dióxido-tiomorfolinilo, azetidinilo, 2,3-dihidroisoindol-1-ilo, tiazoldin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, hexahidro-1*H*-azepinilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo, hexahidro-1,4-oxazepinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, cada um dos referidos anéis opcionalmente substituído com C_{1-6} alquilo ou aril C_{1-6} alquilo.

13. Um composto de acordo com a reivindicação 12 em que R^4 e R^5 juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados

formam um radical seleccionado a partir do grupo constituído por hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo ou 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, cada um dos referidos anéis opcionalmente substituído com C₁₋₆alquilo ou arilC₁₋₆alquilo.

14. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em que R⁶ é fenilo opcionalmente substituído com halogeno, ciano ou C₁₋₆alquiloxi.

15. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em que R⁷ é hidrogénio.

16. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em que o composto é um composto de fórmula (Ia).

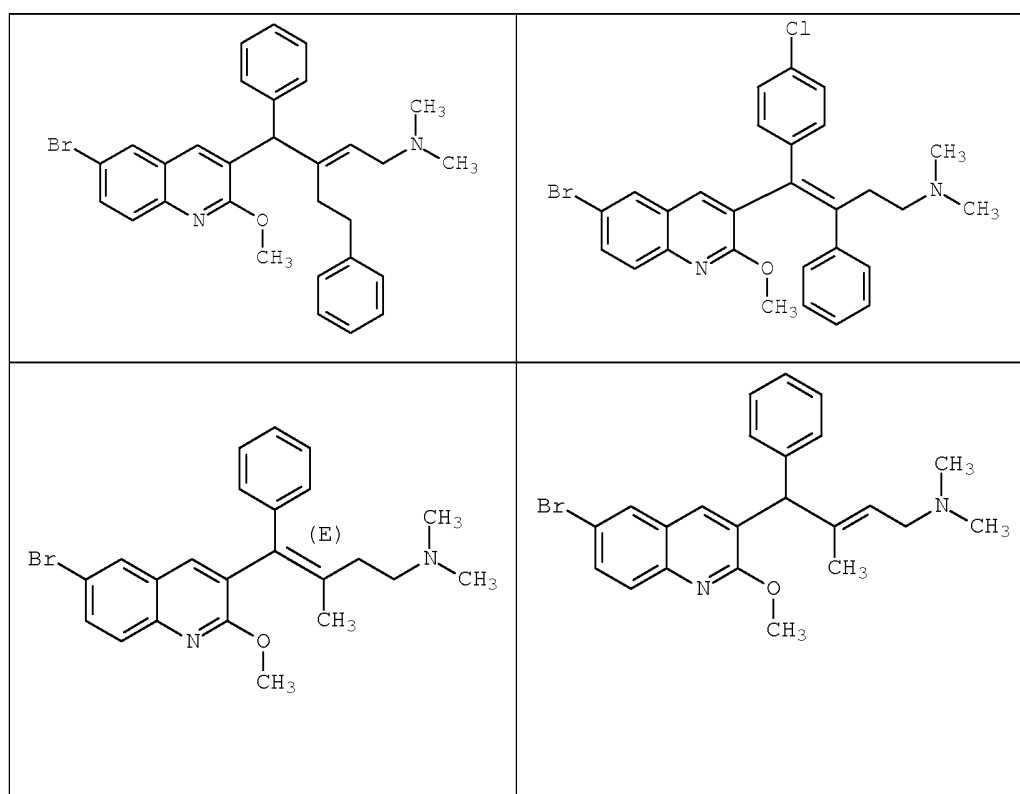
17. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em que Q é um radical de fórmula (a-1).

18. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16 em que Q é um radical de fórmula (a-2).

19. Um composto de acordo com a reivindicação 1 em que R¹ é hidrogénio, halogeno, arilo, Het, C₁₋₆alquilo ou C₁₋₆alquiloxi; R² é hidrogénio, C₁₋₆alquiloxi ou C₁₋₆alquiltio; R³ é C₁₋₆alquilo, arilC₁₋₆alquilo, arilo, ou Het; R⁴ e R⁵ são C₁₋₆alquilo; ou R⁴ e R⁵ juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um radical seleccionado a partir do grupo constituído por piperidino, piperazino, morfolino, imidazolilo, triazolilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo, ou

2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, cada um dos referidos anéis opcionalmente substituído com C₁₋₆alquilo ou arilC₁₋₆alquilo; R⁶ é fenilo opcionalmente substituído com halogeno, ciano ou C₁₋₆alquiloxi; R⁷ é hidrogénio; q é 1, 2 ou 3; p é 1; Q é um radical de fórmula (a-1), (a-2) ou (a-3).

20. Um composto de acordo com a reivindicação 1 em que o composto é seleccionado a partir de



um seu sal farmacêuticamente aceitável, uma sua forma de N-óxido ou um seu solvato.

21. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes para utilizar como uma medicina.

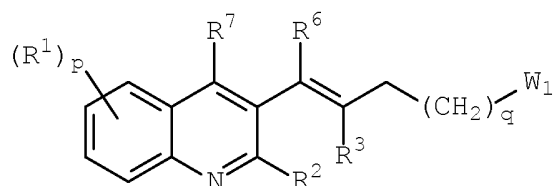
22. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20 para utilizar como uma medicina para o tratamento de uma infecção bacteriana.

23. Uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmacêuticamente aceitável e, como componente activo, uma quantidade terapeuticamente efectiva de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 20.

24. Um composto de acordo com a reivindicação 22 em que a infecção bacteriana é uma infecção com uma bactéria gram-positiva.

25. Um composto de acordo com a reivindicação 24 em que a bactéria gram-positiva é *Streptococcus pneumonia* ou *Staphylococcus aureus*.

26. Um composto de fórmula



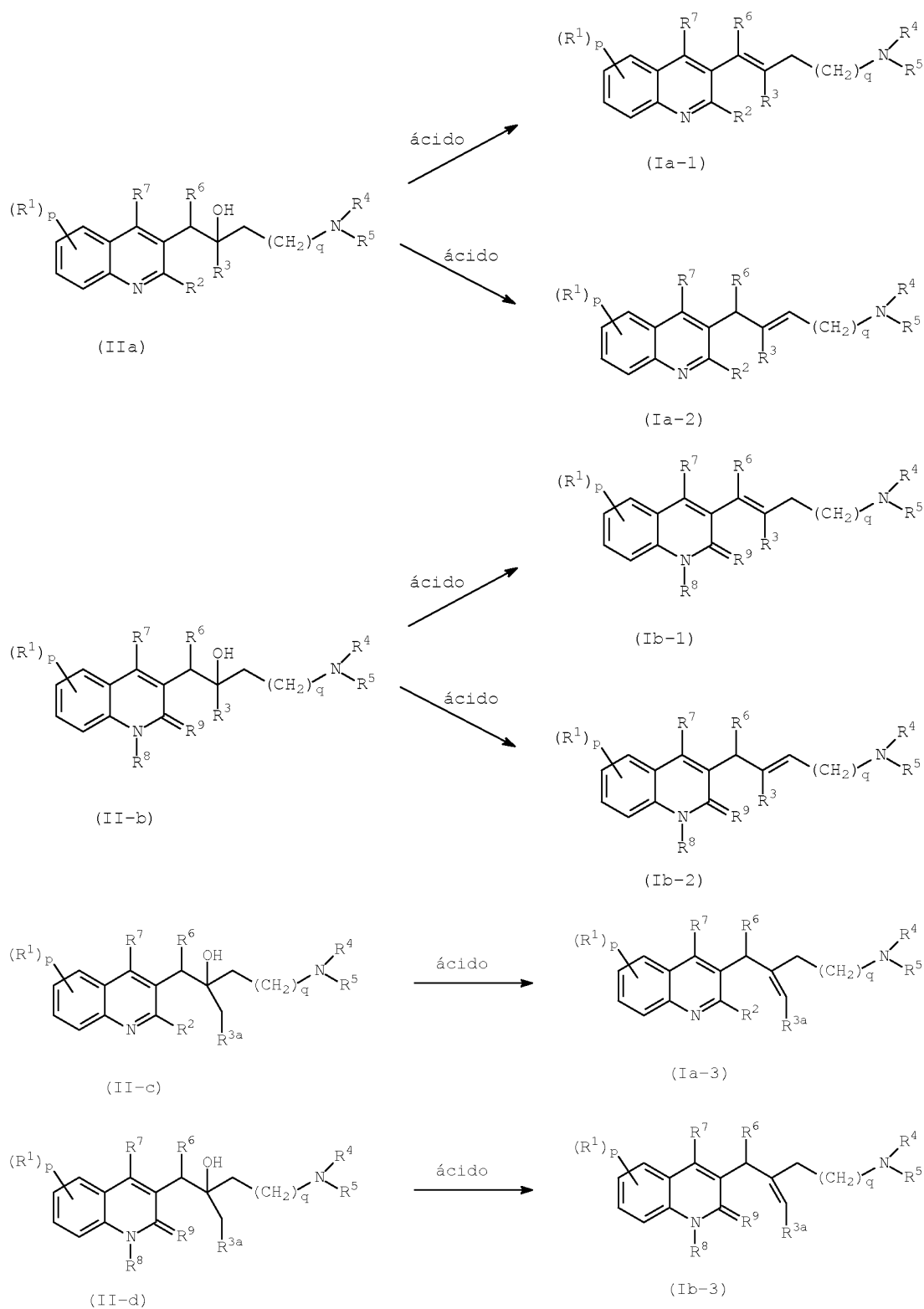
(IIIa)

um seu sal farmacêuticamente aceitável, uma sua forma de *N*-óxido ou um seu solvato;

em que W_1 representa um de grupo saída adequado e em que as variáveis são como definido na reivindicação 1.

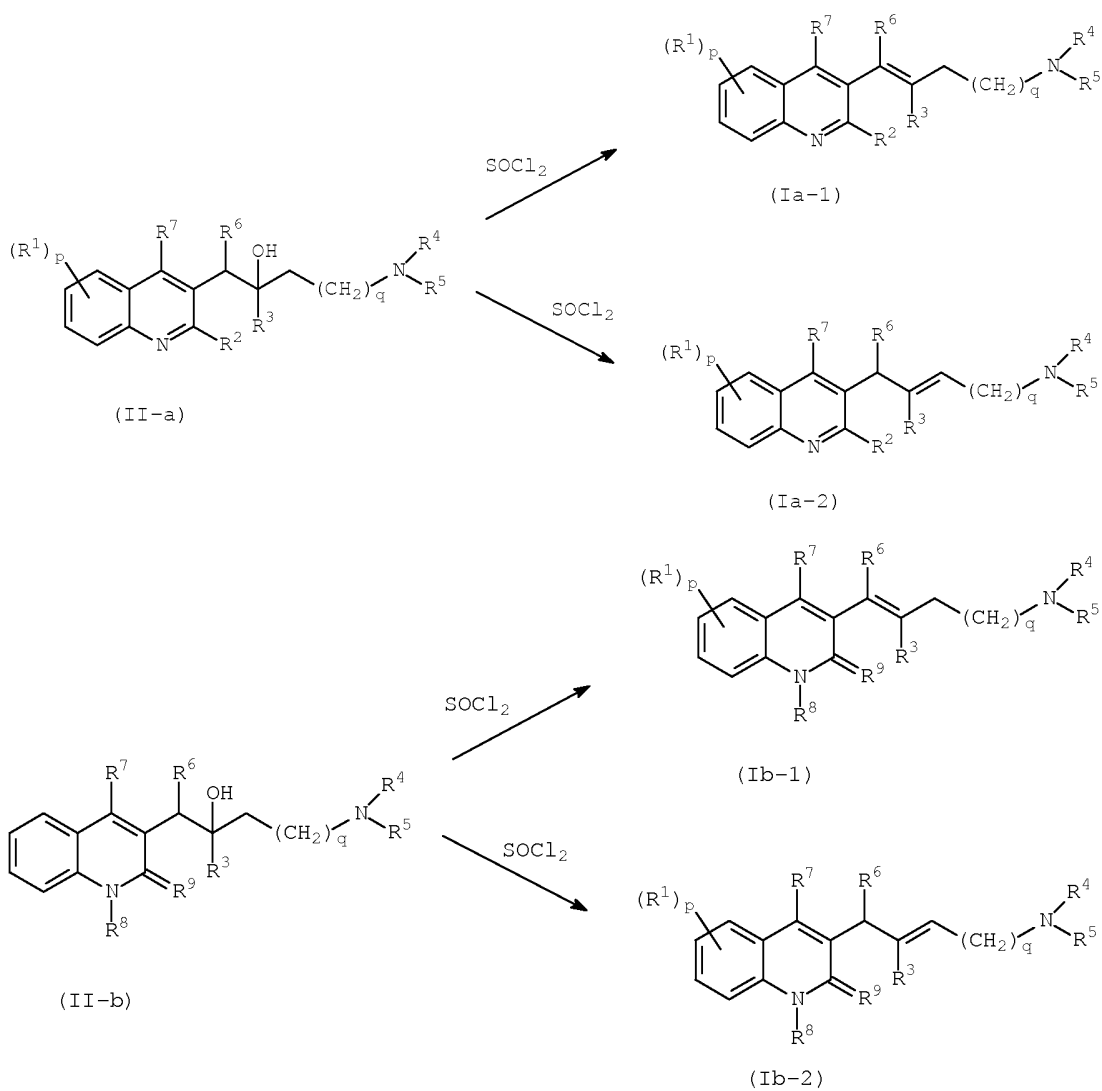
27. Um processo para preparar um composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por

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



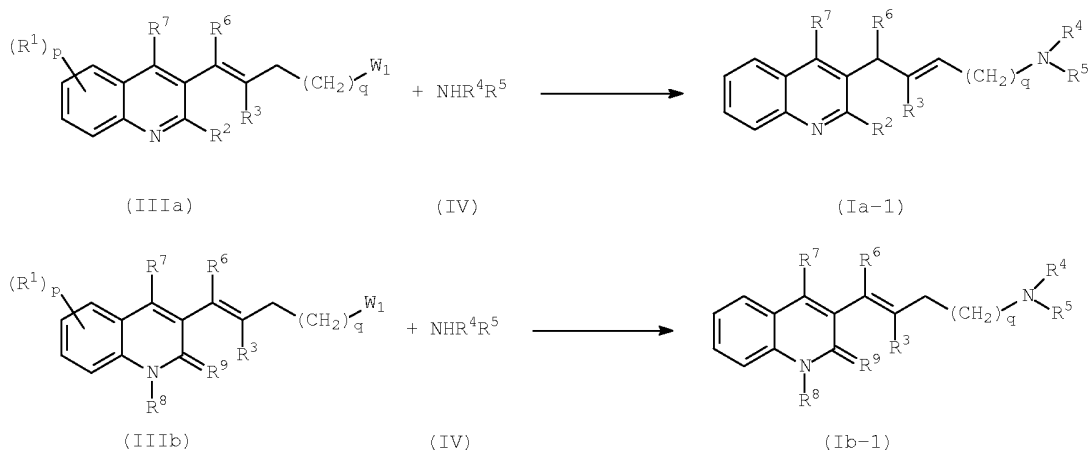
em que R^1 , R^2 , R^3 , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , p e q são como definido na reivindicação 1;

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



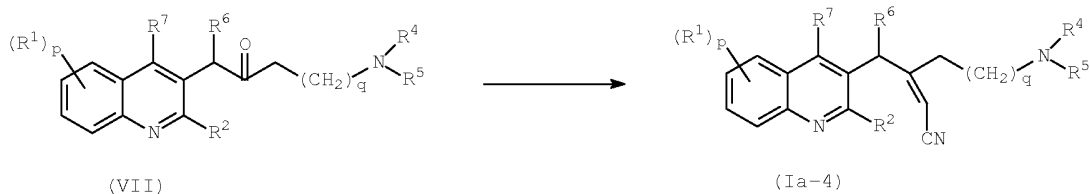
em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , p e q são como definido na reivindicação 1;

c) reagir um intermediário de fórmula (IIIa) ou (IIIb) com um intermediário de fórmula (IV) na presença de uma base adequada e 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 definido na reivindicação 1 e em que W_1 representa um de grupo saída adequado;

d) reagir um intermediário de fórmula (VII) com cianometilacetato de dietilo na presença de hidreto de sódio 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 definido na reivindicação 1;

ou, se desejado, converter os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) um no outro seguindo as transformações conhecidas na técnica, e adicionalmente, se desejado, converter os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib), num sal de adição de ácido não tóxico terapeuticamente activo por tratamento com um ácido, ou num sal de adição de base não tóxico terapeuticamente activo por tratamento com a base, ou contrariamente, converter a forma de sal de adição de ácido na base livre por tratamento com *alkali*, ou converter o sal de adição de base no ácido livre por tratamento com ácido; e, se desejado, preparar suas formas

estereoquimicamente isoméricas, formas de aminas quaternárias ou de *N*-óxido.

28. Uma combinação de (a) um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, e (b) um ou mais de outros agentes antibacterianos.

29. Um produto contendo (a) um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, e (b) um ou mais de outros agentes antibacterianos, como uma preparação combinada para utilização simultânea, separada ou sequencial no tratamento de uma infecção bacteriana.

30. Um composto de acordo com a reivindicação 25 em que a bactéria gram-positiva é *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

Lisboa, 28 de Julho de 2010