



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

**(11) PI 0614524-8 B1**



**(22) Data do Depósito: 31/07/2006**

**(45) Data de Concessão: 19/05/2020**

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

**(51) Int.Cl.:** A61K 31/47; A61P 31/04; C07D 215/22.

**(30) Prioridade Unionista:** 03/08/2005 EP 05 107159.5.

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

**(72) Inventor(es):** KOENRAAD JOZEF LODEWIJK MARCEL ANDRIES; JÉRÔME EMILE GEORGES GUILLEMONT; ANIL KOUL; ELISABETH THÉRÈSE JEANNE PASQUIER; DAVID FRANCIS ALAIN LANÇOIS.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2006064856 de 31/07/2006

**(87) Publicação PCT:** WO 2007/014940 de 08/02/2007

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 31/01/2008

**(57) Resumo:** USO DE UM COMPOSTO DERIVADO DE QUINOLINA, SUA COMBINAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DA REFERIDA COMBINAÇÃO, PRODUTO, E O REFERIDO COMPOSTO A presente invenção refere-se ao uso de um composto para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana desde que a infecção bacteriana seja diferente de uma infecção micobacterina, o referido composto sendo um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) um sal de adição de ácido ou de base farmacêuticamente aceitável do mesmo, uma amina quaternária do mesmo, uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma N-óxido do mesmo, em que R1 é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alqui- lóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di (Ar) alquila; p é 1, 2 ou 3; R<sup>2</sup> é hidrogênio; alquila; hidróxi; mercapto; alquilóxi opcionalmente substituído; alquiloalquilóxi; alquiltio; mono ou di (alquil) amino em que alquila pode ser opcionalmente substituída; Ar; Het ou um radical de fórmula (II); R<sup>3</sup> é alquila, Ar, Ar-alquila, Het ou Het-alquila; q é zero, 1, 2, 3 ou 4; X é uma ligação direta ou CH<sub>2</sub>; R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> cada independentemente são hidrogênio, alquila ou benzila; ou e R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> podem ser tomados juntos incluindo o N ao (...).

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

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

[002] A resistência aos agentes antibióticos de primeira linha é um problema emergente. Alguns exemplos importantes incluem *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, enterococos resistentes a vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina, e salmonella multi-resistente.

[003] As consequências de resistência aos agentes antibióticos são severas. As infecções causadas por micróbios resistentes deixam de responder a tratamento, resultando em doença prolongada e maior risco de morte. As falhas no tratamento também levam a períodos mais longos de infectividade, o que aumenta os números de pessoas infectadas se movimentando na comunidade e assim expondo a população em geral ao risco de contrair uma infecção por cepa resistente. Os hospitais são um componente crítico do problema de resistência antimicrobiana no mundo todo. A combinação de pacientes altamente susceptíveis, uso antimicrobiano intensivo e prolongado, e infecção cruzada tem resultado em infecções com patógenos bacterianos altamente resistentes.

[004] A auto-medicação com antimicrobianos é outro fator principal que contribui para a resistência. Os antimicrobianos auto-medicados podem ser desnecessários, são com frequência inadequadamente dosados, ou podem não conter quantidades adequadas de fármaco ativo.

[005] A adesão dos pacientes com o tratamento recomendado é

outro problema principal. Os pacientes se esquecem de tomar a medicação, interrompem seu tratamento quando começam a se sentir melhor, ou podem ser incapazes de dar um curso completo, assim criando um ambiente ideal para micróbios se adaptarem em vez de serem mortos.

[006] Devido à resistência emergente aos antibióticos múltiplos, os médicos estão se confrontando com infecções para os quais não se tem uma terapia efetiva. A morbidez, mortalidade e custos financeiros destas infecções impõem uma carga crescente para os sistemas de cuidado com a saúde em todo o mundo.

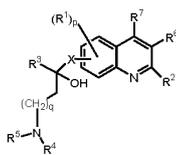
[007] Assim, existe uma necessidade importante para novos compostos para tratar infecções bacterianas, especialmente para o tratamento de infecções causadas por cepas resistentes.

[008] As quinolinas substituídas já foram descritas em US 5 965 572 (Estados Unidos da América) para o tratamento de infecções resistentes a antibióticos e em WO 00/34265 para inibir o crescimento de microorganismos bacterianos.

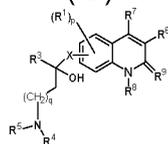
[009] WO 2004/011436, WO2005/070924, WO2005/070430 e WO2005/075428 descrevem os derivados de quinolina substituídos tendo uma atividade contra micobactérias, em particular contra *Mycobacterium tuberculosis*. Um composto particular destes derivados de quinolina substituída é descrito em Science (2005), 307, 223-227. Nenhuma das publicações descreve o uso dos presentes derivados de quinolina substituída de acordo com esta invenção.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0010] A presente invenção refere-se ao uso de um composto para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana, o referido composto sendo um composto de fórmulas (Ia) e (Ib)



(Ia)



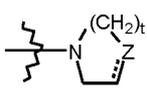
(Ib)

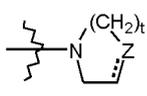
[0011] um sal de adição de ácido e de base farmacologicamente aceitável, uma amina quaternária do mesmo, uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma *N*-óxido do mesmo, em que

[0012]  $R^1$  é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di (Ar) alquila;

[0013]  $p$  é um número inteiro igual a 1, 2 ou 3;

[0014]  $R^2$  é hidrogênio; alquila; hidróxi; mercapto; alquilóxi opcionalmente substituído por amino ou mono ou di (alquil) amino ou

um radical de fórmula  em que Z é CH<sub>2</sub>, CH-R<sup>10</sup>, O, S, N-R<sup>10</sup> e t é um número inteiro igual a 1 ou 2 e a linha pontilhada representa uma ligação opcional; alquiloalquilóxi; alquiltio; mono ou di (alquil) amino em que a alquila pode ser opcionalmente substituída por um ou dois substituintes cada independentemente ser selecionada dentre alquilóxi ou Ar ou Het ou morfolinila ou 2-oxopirrolidinila; Ar; Het ou um

radical de fórmula  em que Z é CH<sub>2</sub>, CH-R<sup>10</sup>, O, S, N-R<sup>10</sup>; t é um número inteiro igual a 1 ou 2; e a linha pontilhada representa uma ligação opcional;

[0015]  $R^3$  é alquila, Ar, Ar-alquila, Het ou Het-alquila;

[0016]  $q$  é um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;

[0017] X é uma ligação direta ou CH<sub>2</sub>;

[0018]  $R^4$  e  $R^5$  cada independentemente são hidrogênio, alquila ou benzila; ou

[0019]  $R^4$  e  $R^5$  juntos e incluindo o N ao qual eles são fixados podem formar um radical selecionado dentre o grupo de pirrolidinila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, pirrolila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piridinila, piperazinila, imidazolidinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, morfolinila e tiomorfolinila, cada dos referidos anéis opcionalmente sendo substituídos por alquila, halo, haloalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono ou dialquilamino, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila ou pirimidinila;



[0020]  $R^6$  é hidrogênio ou um radical de fórmula  em que s é um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4; r é um número inteiro igual a 1, 2, 3, 4 ou 5; e  $R^{11}$  é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di (Ar) alquila; ou dois radicais  $R^{11}$  vicinais podem ser tomados juntos para formar juntos com o anel fenila ao qual eles são fixados uma naftila;

[0021]  $R^7$  é hidrogênio, alquila, Ar ou Het;

[0022]  $R^8$  é hidrogênio ou alquila;

[0023]  $R^9$  é oxo; ou

[0024]  $R^8$  e  $R^9$  juntos formam o radical  $-CH=CH-N=$ ;

[0025]  $R^{10}$  é hidrogênio, alquila, hidroxila, aminocarbonila, mono ou di(alquil) aminocarbonila, Ar, Het, alquila substituída por um ou dois Het, alquila substituída por um ou dois Ar, Het-C(=O)-, Ar-C(=O)-;

[0026] alquila é um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de

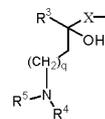
carbono fixado em um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído por hidróxi, alquilóxi ou oxo;

[0027] Ar é um homociclo selecionado dentre o grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetrahidronaftila, cada opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado dentre o grupo de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquilocarbonila, alquilcarbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono ou dialquilaminocarbonila;

[0028] Het é um heterociclo monocíclico selecionado dentre o grupo de N-fenoxipiperidinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado dentre o grupo de quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinila, quinoxalinila, indolila, indazolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico opcionalmente pode ser substituído em um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado dentre o grupo de halo, hidróxi, alquila ou alquilóxi;

[0029] halo é um substituinte selecionado dentre o grupo de flúor, cloro, bromo e iodo e haloalquila é um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono fixado em um radical hidrocarboneto reto ou ramificado

saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que um ou mais átomos de carbono são substituídos por um ou mais átomos halo;



desde que quando R<sup>7</sup> é hidrogênio então o radical também pode ser colocado na posição 4 do anel quinolina; e

[0030] desde que a infecção bacteriana seja diferente de uma infecção micobacteriana.

[0031] A presente invenção também refere-se a um método de tratar uma infecção bacteriana desde que a infecção bacteriana seja diferente de uma infecção micobacteriana, em um mamífero, em particular, um mamífero de sangue quente, mais em particular, um ser humano, compreendendo administrar uma quantidade efetiva de um composto da invenção para o mamífero.

[0032] Os compostos de acordo com as fórmulas (Ia) e (Ib) são inter-relacionados, por exemplo, um composto de acordo com a fórmula (Ib), com R<sup>8</sup> igual a oxo é o equivalente tautomérico de um composto de acordo com a fórmula (Ia) com R<sup>2</sup> igual a hidróxi (tautomerismo ceto-enol).

#### DESCRIÇÃO DETALHADA

[0033] Dentro do âmbito deste pedido, alquila é um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono fixado em um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído por hidróxi, alquilóxi ou oxo.

[0034] Preferivelmente, alquila é metila, etila ou ciclohexilmetila.

[0035] Uma modalidade interessante de alquila em todas as definições usadas aqui acima ou abaixo é C<sub>1-6</sub>alquila que representa

um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono como, por exemplo, metila, etila, propila, 2-metil-etila, pentila, hexila e outros. Um subgrupo preferido de C<sub>1-6</sub>alquila é C<sub>1-4</sub>alquila que representa um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 4 átomos de carbono como, por exemplo, metila, etila, propila, 2-metil-etila e outros.

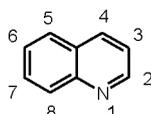
[0036] Dentro do âmbito deste pedido, Ar é um homociclo selecionado dentre o grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetrahidronaftila, cada opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado dentre o grupo de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquilocarbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono ou dialquilaminocarbonila. Preferivelmente, Ar é naftila ou fenila, cada opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes halo.

[0037] Dentro do âmbito deste pedido, Het é um heterociclo monocíclico selecionado dentre o grupo de N-fenoxipiperidinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado dentre o grupo de quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzoisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico opcionalmente pode ser substituído em um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado dentre o grupo de halo, hidróxi, alquila ou alquilóxi. Preferivelmente, Het é tienila ou furanila ou piridila, mais preferivelmente Het é furanila.

[0038] Dentro do âmbito deste pedido, halo é um substituinte selecionado dentre o grupo de flúor, cloro, bromo e iodo e haloalquila é

um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono fixado em um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que um ou mais átomos de carbono são substituídos por um ou mais átomos halo. Preferivelmente, halo é bromo, flúor ou cloro e preferivelmente, haloalquila é polihaloC<sub>1-6</sub>alquila que é definida como mono ou polihalo C<sub>1-6</sub>alquila substituída, por exemplo, metila com um ou mais átomos flúor, por exemplo, difluorometila ou trifluorometila, 1,1-difluor-etila e outros. No caso em que mais de um átomo halo é fixado em um grupo alquila dentro da definição de haloalquila ou polihaloC<sub>1-6</sub>alquila, eles podem ser iguais ou diferentes.

[0039] Dentro do âmbito deste pedido, o anel quinolina dos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) é numerado como a seguir:



[0040] O radical radical pode ser colocado em qualquer posição disponível da porção quinolina.

[0041] Na definição de Het, isto significa incluir todas as formas isoméricas possíveis dos heterociclos, por exemplo, pirrolila compreende 1*H*-pirrolila e 2*H*-pirrolila.

[0042] O Ar ou Het listados nas definições dos substituintes dos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) (ver, por exemplo, R<sup>3</sup>) como mencionados aqui acima ou abaixo podem ser fixados ao restante da molécula de fórmula (Ia) ou (Ib) através de qualquer carbono no anel ou heteroátomo como apropriado, salvo especificado em contrário. Assim, por exemplo, quando Het é imidazolila, ele pode ser 1-imidazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila e outros.

[0043] As linhas traçadas de substituintes nos sistemas de anel indicam que a ligação pode ser fixada em qualquer dos átomos de anel apropriados.

[0044] Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis são definidos para compreender as formas de sal de adição de ácido não-tóxico terapeuticamente ativo que os compostos de acordo com tanto a fórmula (Ia) como (Ib) são capazes de formar. Os referidos sais de adição de ácido podem ser obtidos por tratar a forma de base dos compostos de acordo com tanto a fórmula (Ia) como (Ib) com ácidos apropriados, por exemplo, ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido hidrocloreico, 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 malônico, ácido succínico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido ciclâmico, ácido salicílico, ácido p-aminossalicílico e ácido pamóico.

[0045] Os compostos de acordo com tanto a fórmula (Ia) como (Ib) contendo prótons ácidos também podem ser convertidos em suas formas de sal de adição de base não-tóxicas terapeuticamente ativas por tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. As formas de sais de base apropriadas compreendem, por exemplo, os sais de amônio, os sais de metal alcalino e alcalino terroso, em particular, sais de lítio, sódio, potássio, magnésio e cálcio, sais com bases orgânicas, por exemplo, a benzatina, *N*-metil-D-glucamina, sais de hibramina, e sais com aminoácidos, por exemplo, arginina e lisina.

[0046] Inversamente, as referidas formas de sal de adição de ácido ou de base podem ser convertidas nas formas livres por tratamento com uma base ou ácido apropriado.

[0047] O termo sal de adição como usado dentro do âmbito deste pedido também compreende os solvatos cujos compostos de acordo com tanto a fórmula (Ia) como (Ib) assim como os sais dos mesmos, são capazes de formar. Tais solvatos são, por exemplo, hidratos e alcoolatos.

[0048] O termo "amina quaternária" como usado aqui acima define os sais de amônio quaternário cujos compostos de fórmula (I) são capazes de formar por reação entre um nitrogênio básico de um composto de fórmula (I) e um agente quaternizante apropriado, como, por exemplo, um alquilhalogeneto opcionalmente substituído, arilalquilhalogeneto, alquilcarbonilhalogeneto, Arcarbonilhalogeneto, Hetalquilhalogeneto ou Hetcarbonilhalogeneto, por exemplo, metiliodeto ou benziliodeto. Preferivelmente, Het representa um heterociclo monocíclico selecionado dentre furanila ou tienila; ou um heterociclo bicíclico selecionado dentre benzofuranila ou benzotienila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico opcionalmente podem ser substituídos por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado dentre o grupo de halo, alquila e Ar. Preferivelmente, o agente quaternizante é alquilhalogeneto. Outros reagentes com bons grupos de saída também podem ser usados, como, trifluorometanossulfonatos de alquila, metanossulfonatos de alquila, e p-toluenossulfonatos de alquila. Uma amina quaternária tem um nitrogênio positivamente carregado. Os contra-íons farmacologicamente aceitáveis incluem cloro, bromo, iodo, trifluoroacetato, acetato, triflato, sulfato, sulfonato. Preferivelmente, o contra-íon é iodo. O contra-íon de escolha pode ser introduzido usando resinas de troca iônica.

[0049] Os compostos ou de fórmula (Ia) ou (Ib) e alguns dos compostos intermediários invariavelmente tem pelo menos um centro estereogênico em sua estrutura que pode levar a pelo menos 2

estruturas estereoquimicamente diferentes.

[0050] O termo "formas estereoquimicamente isoméricas" como usado aqui define todas as formas isoméricas possíveis que os compostos de ambas as fórmulas (Ia) ou (Ib) podem possuir. Salvo mencionado ou indicado em contrário, a designação química de compostos denota a mistura de todas as formas estereoquimicamente isoméricas possíveis, as referidas misturas contendo todos diastereômeros e enantiômeros da estrutura molecular básica. Mais em particular, centros estereogênicos podem ter a configuração R ou S; substituintes em radicais bivalentes cíclicos saturados (parcialmente) podem ser ambas as configurações cis ou trans. As formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos ou de fórmula (Ia) ou (Ib) são obviamente destinadas a serem englobadas dentro do escopo desta invenção.

[0051] Seguindo as convenções da nomenclatura CAS, quando dois centros estereogênicos de configuração absoluta conhecida estão presentes em uma molécula, um descritor R ou S é designado (com base na regra de seqüência de Cahn-Ingold-Prelog) para o centro quiral de menor número, o centro de referência. A configuração do segundo centro estereogênico é indicada usando descritores relativos  $[R^*,R^*]$  ou  $[R^*,S^*]$ , onde  $R^*$  é sempre especificado como o centro de referência e  $[R^*,R^*]$  indica centros com a mesma quiralidade e  $[R^*,S^*]$  indica centros de quiralidade diferente. Por exemplo, se o centro quiral de menor número na molécula tem uma configuração S e o segundo centro é R, o descritor estereo deve ser especificado como S- $[R^*,S^*]$ . Se " $\alpha$ " e " $\beta$ " são usados: a posição do substituinte de maior prioridade no átomo de carbono assimétrico no sistema de anel tendo o número de anel menor, é arbitrariamente sempre na posição " $\alpha$ " do plano médio determinado pelo sistema de anel. A posição do substituinte de maior prioridade no outro átomo de carbono assimétrico no sistema de

anel relativo a posição do substituinte de maior prioridade no átomo de referência é denominado " $\alpha$ ", se ele estiver do mesmo lado do plano médio determinado pelo sistema de anel, ou " $\beta$ ", se ele estiver do outro lado do plano médio determinado pelo sistema de anel.

[0052] Quando uma forma estereoisomérica específica é indicada, isto significa que a referida forma é substancialmente livre, isto é, associada com menos do que 50%, preferivelmente menos do que 20%, mais preferivelmente menos do que 10%, ainda mais preferivelmente menos do que 5%, ainda preferivelmente menos do que 2% e mais preferivelmente menos do que 1% do outro isômero (s). Assim, quando um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) é, por exemplo, especificado como (S), isto significa que o composto é substancialmente livre do isômero (R).

[0053] Os compostos ou de fórmulas (Ia) e (Ib) podem ser sintetizados na forma de misturas racêmicas de enantiômeros que podem ser separados uns dos outros seguindo procedimentos de resolução conhecidos na técnica. Os compostos racêmicos de ou de fórmulas (Ia) e (Ib) podem ser convertidos nas formas de sal diastereoméricas correspondentes pela reação com um ácido quiral apropriado. As referidas formas de sal diastereoméricas são subsequente separadas, por exemplo, por cristalização seletiva ou fracional e os enantiômeros são liberados a partir do mesmo por álcali. Um modo alternativo de separar as formas enantioméricas dos compostos ou de fórmulas (Ia) e (Ib) envolve cromatografia líquida usando uma fase estacionária quiral. As referidas formas estereoquimicamente isoméricas puras também podem ser derivadas das formas estereoquimicamente isoméricas puras correspondentes dos materiais de partida apropriados, desde que a reação ocorra estereoespecificamente. Preferivelmente se um estereoisômero específico é desejado, o referido composto será sintetizado por

métodos estereoespecíficos de preparação. Estes métodos irão empregar vantajosamente materiais de partida enantiomericamente puros.

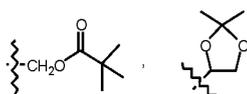
[0054] As formas tautoméricas dos compostos ou de fórmula (Ia) ou (Ib) significam compreender os compostos ou de fórmula (Ia) ou (Ib) em que, por exemplo, um grupo enol é convertido em um grupo ceto (tautomerismo ceto-enol).

[0055] As formas *N*-óxido dos compostos de acordo com tanto a fórmula (Ia) como (Ib) significam compreender os compostos ou de fórmula (Ia) ou (Ib) em que um ou vários átomos de nitrogênio são oxidados para o assim chamado *N*-óxido, particularmente os *N*-óxidos em que o nitrogênio do radical amina é oxidado.

[0056] A invenção também compreende compostos derivados (geralmente chamado "pró-fármacos") dos compostos farmacologicamente ativos de acordo com a invenção, que são degradados *in vivo* para dar os compostos de acordo com a invenção. Os pró-fármacos são geralmente (mas nem sempre) de menor potência no receptor alvo do que os compostos ao qual eles são degradados. Os pró-fármacos são particularmente utilizáveis quando o composto desejado tem propriedades químicas ou físicas que tornam sua administração difícil ou ineficiente. Por exemplo, o composto desejado pode ser somente fracamente solúvel, ele pode ser fracamente transportado através do epitélio mucosal, ou ele pode ter uma meia-vida no plasma indesejavelmente curta. Outra discussão sobre pró-fármacos pode ser encontrada em Stella, V. J. *et al.*, "Prodrugs", *Drug Delivery Systems*, 1985, pp. 112 - 176, e *Drugs*, 1985, **29**, pp. 455 - 473.

[0057] As formas pró-fármacos dos compostos farmacologicamente ativos de acordo com a invenção serão geralmente os compostos de acordo com ou as fórmulas (Ia) ou (Ib),

os sais de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, as formas tautoméricas dos mesmos e as formas *N*-óxido dos mesmos, tendo um grupo de ácido que é esterificado ou amidado. Incluído em tais grupos de ácido esterificados são grupos de fórmula  $-\text{COOR}^x$ , onde  $\text{R}^x$  é uma  $\text{C}_{1-6}$ alquila, fenila, benzila ou um dos seguintes grupos:



[0058] Grupos amidado incluem grupos da fórmula  $-\text{CONR}^y\text{R}^z$ , em que  $\text{R}^y$  é H,  $\text{C}_{1-6}$ alquila, fenila ou benzila e  $\text{R}^z$  é  $-\text{OH}$ , H,  $\text{C}_{1-6}$ alquila, fenila ou benzila.

[0059] Os compostos de acordo com a invenção tendo um grupo amino podem ser derivatizados com uma cetona ou um aldeído como formaldeído para formar uma base de Mannich. Esta base irá hidrolisar com a cinética de primeira ordem em solução aquosa.

[0060] Sempre que usado abaixo, o termo "compostos de fórmulas (Ia) ou (Ib)" significa também incluir suas formas *N*-óxido, seus sais, suas aminas quaternárias, suas formas tautoméricas ou suas formas estereoquimicamente isoméricas. De interesse especial são os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) que são estereoquimicamente puros.

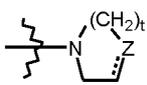
[0061] Uma modalidade interessante da presente invenção refere-se aos compostos de fórmulas (Ia) ou (Ib), os sais de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, as aminas quaternárias dos mesmos, as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, as formas tautoméricas dos mesmos e as formas *N*-óxido dos mesmos, em que

[0062]  $\text{R}^1$  é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di (Ar) alquila;

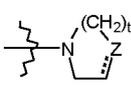
[0063]  $p$  é um número inteiro igual a 1, 2 ou 3;

[0064]  $\text{R}^2$  é hidrogênio; alquila; hidróxi; mercapto; alquilóxi

opcionalmente substituído por amino ou mono ou di (alquil) amino ou

um radical de fórmula  em que Z é CH<sub>2</sub>, CH-R<sup>10</sup>, O, S, N-R<sup>10</sup> e t é um número inteiro igual a 1 ou 2 e a linha pontilhada representa uma ligação opcional;

[0065] alquioxialquilóxi; alquiltio; mono ou di (alquil) amino em que a alquila pode ser opcionalmente substituída por um ou dois substituintes cada independentemente ser selecionado dentre alquilóxi ou Ar ou Het ou morfolinila ou 2-oxopirrolidinila; Het ou um radical de

fórmula  em que Z é CH<sub>2</sub>, CH-R<sup>10</sup>, O, S, N-R<sup>10</sup>; t é um número inteiro igual a 1 ou 2; e a linha pontilhada representa uma ligação opcional;

[0066] R<sup>3</sup> é alquila, Ar, Ar-alquila, Het ou Het-alquila;

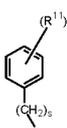
[0067] q é um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;

[0068] X é uma ligação direta;

[0069] R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> cada independentemente são hidrogênio, alquila ou benzila;

[0070] ou

[0071] R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> juntos e incluindo o N ao qual eles são fixados podem formar um radical selecionado dentre o grupo de pirrolidinila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, pirrolila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piridinila, piperazinila, imidazolidinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, morfolinila e tiomorfolinila, cada dos referidos anéis opcionalmente sendo substituídos por alquila, halo, haloalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono ou dialquilamino, alquiltio, alquioxialquila, alquiltioalquila e pirimidinila;

[0072] R<sup>6</sup> é um radical de fórmula  em que s é um número

inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4; r é um número inteiro igual a 1, 2, 3, 4 ou 5; e R<sup>11</sup> é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquioxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di (Ar) alquila; ou dois radicais R<sup>11</sup> vicinais podem ser tomados juntos para formar juntos com o anel fenila ao qual eles são fixados uma naftila;

[0073] R<sup>7</sup> é hidrogênio, alquila, Ar ou Het;

[0074] R<sup>8</sup> é hidrogênio ou alquila;

[0075] R<sup>9</sup> é oxo; ou

[0076] R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> juntos formam o radical –CH=CH-N=;

[0077] R<sup>10</sup> é hidrogênio, alquila, aminocarbonila, mono ou di (alquil) aminocarbonila, Ar, Het, alquila substituída por um ou dois Het, alquila substituída por um ou dois Ar, Het-C(=O)- ;

[0078] alquila é um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono fixado em um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído por hidróxi, alquilóxi ou oxo;

[0079] Ar é um homociclo selecionado dentre o grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetrahidronaftila, cada opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado dentre o grupo de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquilocarbonila, alquilcarbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono ou dialquilaminocarbonila;

[0080] Het é um heterociclo monocíclico selecionado dentre o grupo de N-fenoxipiperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, piridinila,

pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado dentre o grupo de quinolinila, quinoxalinila, indolila, indazolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico opcionalmente pode ser substituído em um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado dentre o grupo de halo, hidróxi, alquila ou alquilóxi;

[0081] halo é um substituinte selecionado dentre o grupo de flúor, cloro, bromo e iodo e haloalquila é um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono fixado em um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que um ou mais átomos de carbono são substituídos por um ou mais átomos halo.

[0082] Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que  $R^{11}$  é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila.

[0083] Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que quando  $R^6$  é diferente de hidrogênio então  $R^7$  é hidrogênio e quando  $R^7$  é diferente de hidrogênio então  $R^6$  é hidrogênio.

[0084] Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que

$R^6$  é diferente de hidrogênio e  $R^7$  é hidrogênio.

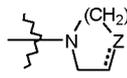
[0085] Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que  $R^7$  é diferente de hidrogênio e  $R^6$  é hidrogênio.

[0086] Preferivelmente, a invenção refere-se aos compostos de fórmulas (Ia) e (Ib) em que:

[0087]  $R^1$  é hidrogênio, halo, ciano, Ar, Het, alquila, e alquilóxi;

[0088]  $p$  é um número inteiro igual a 1, 2 ou 3;

[0089]  $R^2$  é hidrogênio; alquila; hidróxi; alquilóxi opcionalmente substituído por amino ou mono ou di (alquil) amino ou um radical de

fórmula  em que Z é  $CH_2$ ,  $CH-R^{10}$ , O, S,  $N-R^{10}$  e t é um número inteiro igual a 1 ou 2 e a linha pontilhada representa uma ligação opcional; alquiloalquilóxi; alquiltio; mono ou di (alquil) amino;

Ar; Het ou um radical de fórmula  em que Z é  $CH_2$ ,  $CH-R^{10}$ , O, S,  $N-R^{10}$ ; t é um número inteiro igual a 1 ou 2; e a linha pontilhada representa uma ligação opcional;

[0090]  $R^3$  é alquila, Ar, Ar-alquila ou Het ;

[0091]  $q$  é um número inteiro igual a zero, 1, 2, or 3

[0092] X é uma ligação direta ou  $CH_2$ ;

[0093]  $R^4$  e  $R^5$  cada independentemente são hidrogênio, alquila ou benzila;

[0094] ou

[0095]  $R^4$  e  $R^5$  juntos e incluindo o N ao qual eles são fixado podem formar um radical selecionado dentre o grupo de pirrolidinila, imidazolila, triazolila, piperidinila, piperazinila, pirazinila, morfolinila e tiomorfolinila, opcionalmente substituída por alquila e pirimidinila;



[0096]  $R^6$  é hidrogênio ou um radical de fórmula  $(CH_2)_s$  em que  $s$  é um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;  $r$  é um número inteiro igual a 1, 2, 3, 4 ou 5; e  $R^{11}$  é hidrogênio, halo, ou alquila; ou dois radicais  $R^{11}$  vicinais podem ser tomados juntos para formar juntos com o anel fenila ao qual eles são fixados uma naftila; preferivelmente  $R^{11}$  é hidrogênio, halo, ou alquila;

[0097]  $r$  é um número inteiro igual a 1;

[0098]  $R^7$  é hidrogênio ou Ar;

[0099]  $R^8$  é hidrogênio ou alquila;

[00100]  $R^9$  é oxo; ou

[00101]  $R^8$  e  $R^9$  juntos formam o radical  $-CH=CH-N=$ ;

[00102] alquila é um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono fixado em um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído por hidróxi;

[00103] Ar é um homociclo selecionado dentre o grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetrahidronaftila, cada opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado dentre o grupo de halo, haloalquila, ciano, alquilóxi e morfolinila;

[00104] Het é um heterociclo monocíclico selecionado dentre o grupo de N-fenoxipiperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado dentre o grupo de quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinila, quinoxalinila, indolila, indazolila,

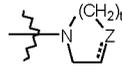
benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico opcionalmente pode ser substituído em um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes selecionado dentre o grupo de halo, hidróxi, alquila ou alquilóxi; e halo é um substituinte selecionado dentre o grupo de flúor, cloro e bromo.

[00105] haloalquila é um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono fixado em um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que um ou mais átomos de carbono são substituídos por um ou mais átomos halo.

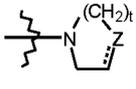
[00106] Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que  $R^1$  é hidrogênio, halo, Ar, Het, alquila ou alquilóxi. Mais preferivelmente,  $R^1$  é hidrogênio, halo, alquila ou Het. Ainda mais em particular,  $R^1$  é hidrogênio, halo ou Het. Mais preferivelmente,  $R^1$  é halo, em particular, bromo.

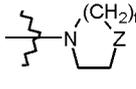
[00107] Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que p é igual a 1.

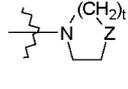
[00108] Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que  $R^2$  é hidrogênio; alquila; alquilóxi opcionalmente substituído por amino

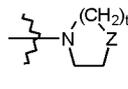
ou mono ou di (alquil) amino ou um radical de fórmula  em que

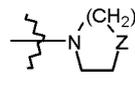
Z é CH<sub>2</sub>, CH-R<sup>10</sup>, O, S, N-R<sup>10</sup> e t é um número inteiro igual a 1 ou 2 e a linha pontilhada representa uma ligação opcional; mono ou di (alquil) amino em que a alquila pode ser opcionalmente substituída por um ou dois substituintes cada independentemente ser selecionado dentre

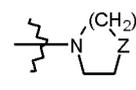
alquilóxi ou Ar; Ar; Het ou um radical de fórmula  em que Z é CH<sub>2</sub>, CH-R<sup>10</sup>, O, S, N-R<sup>10</sup>; t é um número inteiro igual a 1 ou 2; e a linha pontilhada representa uma ligação opcional. Mais preferivelmente, R<sup>2</sup> é alquilóxi; Het; Ar; alquila; mono ou di (alquil) amino em que a alquila pode ser opcionalmente substituída por um ou dois substituintes cada independentemente ser selecionado dentre

alquilóxi ou Ar; um radical de fórmula  em que Z é CH<sub>2</sub>, CH-R<sup>10</sup>, O, N-R<sup>10</sup>; t é um número inteiro igual a 1 ou 2; alquilóxi substituído por amino ou mono ou di (alquil) amino ou um radical de fórmula

 em que Z é CH<sub>2</sub>, CH-R<sup>10</sup>, O, N-R<sup>10</sup> e t é um número inteiro igual a 1 ou 2. Ainda mais preferivelmente, R<sup>2</sup> é alquilóxi; Het; Ar; mono ou di (alquil) amino em que a alquila pode ser opcionalmente substituída por um ou dois substituintes Ar; um radical de fórmula

 em que Z é N-R<sup>10</sup>; t é um número inteiro igual a 2; alquilóxi substituído por amino ou mono ou di (alquil) amino ou um radical de

fórmula  em que Z é CH<sub>2</sub> e t é um número inteiro igual a 2. Mais preferivelmente, R<sup>2</sup> é alquilóxi, por exemplo, metilóxi; Het ou um

radical de fórmula  em que Z é CH<sub>2</sub>, CH-R<sup>10</sup>, O, N-R<sup>10</sup> e t é 1 ou 2; em particular, R<sup>2</sup> é alquilóxi.

[00109] Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que

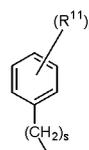
$R^3$  é naftila, fenila ou Het, cada opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes, este substituinte preferivelmente sendo um halo ou haloalquila, mais preferivelmente sendo um halo. Mais preferivelmente,  $R^3$  é naftila, fenila, 3,5-dihalofenila, 1,6-dihalofenila, tienila, furanila, benzofuranila, piridila. Ainda mais preferivelmente  $R^3$  é naftila, fenila, 3,5-dihalofenila, tienila, furanila ou benzofuranila. Mais preferivelmente,  $R^3$  é fenila opcionalmente substituída, por exemplo, 3,5-dihalofenila, ou naftila.

[00110] Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que  $q$  é igual a zero, 1 ou 2. Mais preferivelmente,  $q$  é igual a 1.

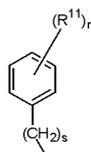
[00111] Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que  $R^4$  e  $R^5$  cada independentemente são hidrogênio ou alquila, mais preferivelmente hidrogênio, metila ou etila, mais preferivelmente metila.

[00112] Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que  $R^4$  e  $R^5$  juntos e incluindo o N ao qual eles são fixados formam um radical selecionado dentre o grupo de imidazolila, triazolila, piperidinila, piperazinila e tiomorfolinila, opcionalmente substituído por alquila, halo, haloalquila, hidróxi, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila ou alquiltioalquila, preferivelmente substituído por alquila, mais preferivelmente substituído por metila ou etila.

[00113] Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que



$R^6$  é hidrogênio ou um radical de fórmula  $(CH_2)_s$  em que  $s$  é um número inteiro igual a zero, 1 ou 2, preferivelmente zero ou 1;  $r$  é um número inteiro igual a 1 ou 2, preferivelmente 1; e  $R^{11}$  é hidrogênio, halo, ou alquila, preferivelmente hidrogênio ou alquila. Mais preferivelmente,  $R^6$



é um radical de fórmula  $(CH_2)_s$ . Mais preferivelmente,  $R^6$  é benzila ou fenila. Preferivelmente  $r$  é 1 e  $R^{11}$  é hidrogênio.

[00114] Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que  $R^7$  é hidrogênio, alquila ou Ar. Mais preferivelmente hidrogênio ou Ar, em particular, hidrogênio ou fenila. Mais preferivelmente  $R^7$  é hidrogênio.

[00115] Para os compostos de acordo com a fórmula (Ib) somente, preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que  $R^8$  é alquila ou hidrogênio, preferivelmente hidrogênio, e  $R^9$  é oxigênio.

[00116] Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que  $R^{10}$  é hidrogênio, alquila, hidroxila, alquila substituída por um ou dois Het, alquila substituída por um ou dois Ar, Het-C(=O)-. Mais preferivelmente,  $R^{10}$  é alquila ou Ar. Mais preferivelmente  $R^{10}$  é hidroxila, Het, alquila substituída por um Het, alquila substituída por um Ar.

[00117] Preferivelmente, os compostos da presente invenção ou

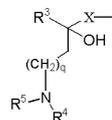
qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante são os compostos de acordo com a fórmula (Ia), os sais de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, as aminas quaternárias dos mesmos, as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, como as formas tautoméricas dos mesmos ou as formas *N*-óxido dos mesmos.

[00118] Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que X é uma ligação direta.

[00119] Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que X é CH<sub>2</sub>.

[00120] Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que R<sup>3</sup> é diferente de fenila não substituída quando R<sup>2</sup> é Het.

[00121] Preferivelmente, a invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante em que o

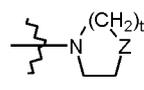


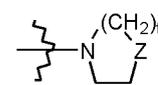
radical é colocado na posição 4, 5 ou 8, em particular, 8.

[00122] Um grupo interessante de compostos são os compostos de acordo com as fórmulas (Ia) ou (Ib), preferivelmente (Ia), os sais de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, as aminas quaternárias dos mesmos, as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, como as formas tautoméricas dos mesmos e as formas *N*-óxido dos mesmos, em que R<sup>1</sup> é hidrogênio, halo, Ar, alquila ou alquilóxi; p = 1; R<sup>2</sup> é hidrogênio,

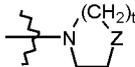
alquilóxi ou alquiltio;  $R^3$  é naftila, fenila ou tienila, cada opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados dentre o grupo de halo e haloalquila;  $q = 0, 1, 2$  ou  $3$ ;  $R^4$  e  $R^5$  cada independentemente são hidrogênio ou alquila ou  $R^4$  e  $R^5$  juntos e incluindo o N ao qual eles são fixados formam um radical selecionado dentre o grupo de imidazolila, triazolila, piperidinila, piperazinila e tiomorfolinila;  $R^6$  é hidrogênio, alquila ou halo;  $r$  é igual a 1 e  $R^7$  é hidrogênio.

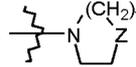
[00123] Também um grupo interessante de compostos são os compostos de acordo com as fórmulas (Ia) ou (Ib), preferivelmente (Ia), os sais de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, as aminas quaternárias dos mesmos, as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, como as formas tautoméricas dos mesmos ou as formas *N*-óxido dos mesmos, em que  $R^1$  é hidrogênio, halo, alquila ou Het, em que Het é preferivelmente piridila;  $R^2$  é alquila, alquilóxi opcionalmente substituída por mono ou di

(alquil) amino ou um radical de fórmula  em que Z é  $CH_2$ ,  $CH-R^{10}$ , O,  $N-R^{10}$ , preferivelmente Z é  $CH_2$ , t é um número inteiro igual a 1 ou 2, e  $R^{10}$  é hidrogênio, alquila, hidroxila, alquila substituída por um ou dois Het, alquila substituída por um ou dois Ar,  $Het-C(=O)-$ , preferivelmente  $R^{10}$  é hidrogênio; Ar; Het; um radical de fórmula

 em que Z é  $CH_2$ ,  $CH-R^{10}$ , O,  $N-R^{10}$ , t é um número inteiro igual a 1 ou 2, em que  $R^{10}$  é hidrogênio, alquila, hidroxila, alquila substituída por um ou dois Het, alquila substituída por um ou dois Ar,  $Het-C(=O)-$ ;  $R^3$  é Ar, preferivelmente fenila ou naftila, ou Het, preferivelmente tienila, furanila, piridila, benzofuranila, cada do referido Ar ou Het opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes, este substituinte preferivelmente sendo um halo;  $R^4$  e  $R^5$  são cada alquila, preferivelmente metila;  $R^6$  é hidrogênio, fenila, benzila ou 4-metilbenzila;  $R^7$  é hidrogênio ou fenila;  $R^8$  é hidrogênio;  $R^9$  é oxo.

[00124] Em particular, os compostos de acordo com as fórmulas (Ia) ou (Ib), preferivelmente (Ia), os sais de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, as aminas quaternárias dos mesmos, as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, as formas tautoméricas dos mesmos ou as formas *N*-óxido dos mesmos, em que R<sup>1</sup> é hidrogênio, halo ou Het, em que Het é preferivelmente piridila; R<sup>2</sup> é alquilóxi opcionalmente substituído por

mono ou di (alquil) amino ou um radical de fórmula  em que Z é CH<sub>2</sub>, t é um número inteiro igual a 2; mono ou di (alquil) amino em que alquila é opcionalmente substituída por um ou dois Ar; um radical

de fórmula  em que Z é N-R<sup>10</sup>, t é um número inteiro igual a 2; ou Het; R<sup>3</sup> é Ar, preferivelmente fenila ou naftila, ou Het, preferivelmente tienila, furanila, ou benzofuranila, cada do referido Ar ou Het opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes, este substituinte preferivelmente sendo um halo; R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são cada alquila, preferivelmente metila; R<sup>6</sup> é hidrogênio, fenila ou benzila, em particular, fenila ou benzila; R<sup>7</sup> é hidrogênio.

[00125] Uma modalidade interessante é o uso de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção com uma bactéria gram-positiva e/ou uma gram-negativa.

[00126] Uma modalidade interessante é o uso de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção com uma bactéria gram-positiva.

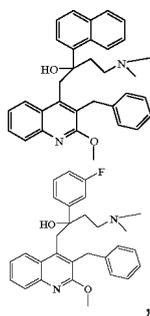
[00127] Uma modalidade interessante é o uso dos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como

mencionado aqui acima como uma modalidade interessante para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção com uma bactéria gram-negativa.

[00128] Uma modalidade interessante é o uso de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui acima como uma modalidade interessante para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana em que o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) tem um  $IC_{90} < 15 \mu\text{l/ml}$  contra pelo menos uma bactéria, em particular, uma bactéria gram-positiva, preferivelmente um  $IC_{90} < 10 \mu\text{l/ml}$ , mais preferivelmente um  $IC_{90} < 5 \mu\text{l/ml}$ ; o valor  $IC_{90}$  sendo determinado como descrito abaixo.

[00129] Os compostos preferidos da presente invenção são os compostos 64, 8, 46, 12, 10, 24, 9, 13, 22, 33, 20, 65, 19, 59, 54, 26, 66, 67, 49, 48, 70, 71, 21, 6, 45, 2, 5, 4, 1, 3 como descrito abaixo na parte experimental, um sal de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitável do mesmo, uma amina quaternária do mesmo, uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma *N*-óxido do mesmo.

[00130] A presente invenção também refere-se aos seguintes compostos:



[00131] um sal de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitável, uma amina quaternária do mesmo, uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma *N*-óxido do mesmo.

[00132] Em geral, os patógenos bacterianos podem ser

classificados como patógeno gram-positivo ou gram-negativo. Os compostos antibióticos com atividade contra tanto os patógenos gram-positivos como os gram-negativos são geralmente considerados como tendo um espectro amplo de atividade. Os compostos da presente invenção são considerados como ativos contra patógenos bacterianos gram-positivos e/ou gram-negativos. Em particular, os compostos presentes são ativos contra pelo menos uma bactéria gram-positiva, preferivelmente contra várias bactérias gram-positivas, mais preferivelmente contra uma ou mais bactérias gram-positiva e/ou uma ou mais bactérias gram-negativa. Também intermediários de fórmula (II) em que  $W_1$  representa halo, mostra atividade antibacteriana.

[00133] Os compostos presentes têm atividade bactericida ou bacteriostática.

[00134] Exemplos de bactérias aeróbica e anaeróbica gram-positiva e gram-negativa incluem Staphylococci, por exemplo, *S. aureus*; Enterococci, por exemplo, *E. faecalis*; Streptococci, por exemplo, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; Bacilli, por exemplo, *Bacillus subtilis*; Listeria, por exemplo, *Listeria monocytogenes*; Haemophilus, por exemplo, *H. influenza*; Moraxella, por exemplo, *M. catarrhalis*; Pseudomonas, por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa*; e Escherichia, por exemplo, *E. coli*. Os patógenos gram-positivos, por exemplo, Staphylococci, Enterococci e Streptococci são particularmente importantes devido ao desenvolvimento de cepas resistentes que são tanto difíceis de tratar como difíceis de erradicar de, por exemplo, um ambiente hospitalar uma vez estabelecidas. Exemplos de tais cepas são *Staphylococcus aureus* (MRSA) resistente a metilina, estafilococos coagulase negativos resistentes a metilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina e *Enterococcus faecium* resistente múltiplo.

[00135] Os compostos da presente invenção também mostram

atividade contra cepas bacterianas resistentes.

[00136] Os compostos da presente invenção são especialmente ativos contra *Staphylococcus aureus*, incluindo *Staphylococcus aureus* resistente como, por exemplo, *Staphylococcus aureus* (MRSA) resistente a meticilina, e *Streptococcus pneumoniae*.

[00137] Em particular, os compostos da presente invenção são ativos sobre as bactérias cuja viabilidade depende do funcionamento apropriado F1F0 ATP sintase. Sem ser limitado por qualquer teoria, ensina-se que a atividade dos compostos presentes se baseia na inibição da F1F0 ATP sintase, em particular, a inibição do complexo de F0 da F1F0 ATP sintase, mais particularmente, a inibição de subunidade c do complexo F0 da F1F0 ATP sintase, levando à morte das bactérias por depleção dos níveis de ATP celular das bactérias.

[00138] Sempre que usado aqui acima ou abaixo, que os compostos podem tratar uma infecção bacteriana, isto significa que os compostos podem tratar uma infecção com uma ou mais cepas bacterianas. Sempre que usada aqui acima ou abaixo, que a infecção bacteriana é diferente de uma infecção micobacteriana, isto significa que a infecção bacteriana é diferente de uma infecção com uma ou mais cepas micobactérias.

[00139] A dosagem exata e freqüência de administração dos compostos presentes dependem do composto particular de fórmula (Ia) ou (Ib) usado, a condição particular sendo tratada, a gravidade da condição sendo tratada, a idade, peso, sexo, dieta, tempo de administração e condição física geral do paciente em particular, o modo de administração assim como outra medicação que o indivíduo possa estar tomando, como é bem-conhecido do versado na técnica. Além disso, é evidente que a quantidade diária efetiva pode ser diminuída ou aumentada dependendo da resposta do indivíduo tratado e/ou dependendo da avaliação do médico prescrevendo os compostos

da presente invenção.

[00140] O composto da presente invenção pode ser administrado em uma forma farmacologicamente aceitável opcionalmente em um veículo farmacologicamente aceitável. Os compostos e composições compreendendo os compostos podem ser administrados por vias como topicamente, localmente ou sistemicamente. A aplicação sistêmica inclui qualquer método de introduzir o composto nos tecidos do corpo, por exemplo, administração intratecal, epidural, intramuscular, transdérmica, intravenosa, intraperitoneal, subcutânea, sublingual, retal, e oral. A dosagem específica de antibacteriano para ser administrado, assim como a duração do tratamento, pode ser ajustada como necessário.

[00141] As infecções bacterianas que podem ser tratadas pelos compostos presentes incluem, por exemplo, infecções do sistema nervoso central, infecções do ouvido externo, infecções do ouvido médio, como otite aguda média, infecções dos sinos cranianos, infecções da vista, infecções da cavidade oral, como infecções dos dentes, gomas e mucosa, infecções do trato respiratório superior, infecções do trato respiratório inferior, infecções geniturinárias, infecções gastrointestinais, infecções ginecológicas, infecções de septicemia, osso e juntas, infecções de pele e estrutura da pele, endocardite bacteriana, queimaduras, profilaxia antibacteriana de cirurgia, e profilaxia antibacteriana em pacientes imunossuprimidos, como pacientes recebendo quimioterapia de câncer, ou pacientes de transplante de órgão.

[00142] Dado o fato de que os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) são ativos contra infecções bacterianas, os compostos presentes podem ser combinados com outros agentes antibacterianos a fim de efetivamente combater infecções bacterianas.

[00143] Assim, a presente invenção também refere-se a uma

combinação de (a) um composto de fórmulas (Ia) ou (Ib), e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos desde que um ou mais outros agentes antibacterianos sejam diferentes dos agentes antimicobacterianos.

[00144] A presente invenção também refere-se a uma combinação de (a) um composto de fórmulas (Ia) ou (Ib), e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos desde que um ou mais outros agentes antibacterianos sejam diferentes dos agentes antimicobacterianos, para uso como um remédio.

[00145] Uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmacologicamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente efetiva de (a) um composto de fórmulas (Ia) ou (Ib), e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos desde que um ou mais outros agentes antibacterianos sejam diferentes dos agentes antimicobacterianos, também é compreendida pela presente invenção.

[00146] A presente invenção também refere-se ao uso de uma combinação ou composição farmacêutica como definido acima para o tratamento de uma infecção bacteriana.

[00147] A composição farmacêutica presente pode ter várias formas farmacêuticas para propósitos de administração. Como composições apropriadas, podem-se citar todas as composições geralmente empregadas para a administração sistêmicas de fármacos. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade efetiva dos compostos particulares, opcionalmente, além disso, forma de sal, como o ingrediente ativo é combinado em mistura íntima com um veículo farmacologicamente aceitável, cujo veículo pode tomar uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas são desejáveis na forma de dosagem unitária

apropriada, em particular, para administração oralmente ou por injeção parenteral. Por exemplo, em preparar as composições na forma de dosagem oral, qualquer meio farmacêutico comum pode ser empregado como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e outros no caso de preparações líquidas orais como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou veículos sólidos como amidos, açúcares, caulim, diluentes, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e outros no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Devido à sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam as formas de dosagem de unidade oral mais vantajosas, em cujo caso os veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Para as composições parenterais, o veículo geralmente irá compreender água estéril, pelo menos em parte grande, apesar de outros ingredientes, por exemplo, para auxiliar a solubilidade, poderem ser incluídos. Soluções injetáveis, por exemplo, podem ser preparadas em que o veículo compreende solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e glicose. Suspensões injetáveis também podem ser preparadas em que caso de veículos líquidos apropriados, agentes de colocação em suspensão e outros podem ser empregados. Também incluídos são preparações de forma sólida que são destinadas a serem convertidas, logo antes do uso, em preparações de forma líquida.

[00148] Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica preferivelmente irá compreender de 0,05 a 99% em peso, mais preferivelmente de 0,1 a 70% em peso dos ingredientes ativos, e, de 1 a 99,95% em peso, mais preferivelmente de 30 a 99,9% em peso de um veículo farmacêuticamente aceitável, todas as percentagens sendo baseadas na composição total.

[00149] O peso para relação em peso do composto de fórmula (Ia) ou (Ib) e (b) o outro agente (s) antibacteriano quando dado como uma

combinação podem ser determinados pelo versado na técnica. A referida relação e a dosagem exata e freqüência de administração dependem do composto de fórmula (Ia) ou (Ib) e o outro agente (s) antibacteriano usado, a condição particular sendo tratada, a gravidade da condição sendo tratada, a idade, peso, sexo, dieta, tempo de administração e condição física geral do paciente em particular, o modo de administração assim como outra medicação que o indivíduo possa estar tomando, como é bem-conhecido do versado na técnica. Além disso, é evidente que a quantidade diária efetiva pode ser diminuída ou aumentada dependendo da resposta do indivíduo tratado e/ou dependendo da avaliação do médico prescrevendo os compostos da presente invenção.

[00150] Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) e o um ou mais outros agentes antibacterianos podem ser combinados em uma preparação única ou eles podem ser formulados nas preparações separadas de modo que eles possam ser administrados simultaneamente, separadamente ou seqüencialmente. Assim, a presente invenção também refere-se a um produto contendo (a) um composto de fórmulas (Ia) ou (Ib), e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos desde que um ou mais de outros agentes antibacterianos sejam diferentes dos agentes antimicobacterianos, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial no tratamento de uma infecção bacteriana.

[00151] A composição farmacêutica pode adicionalmente conter vários outros ingredientes conhecidos na técnica, por exemplo, um lubrificante, agente estabilizante, agente tampão, agente emulsificante, agente regulador da viscosidade, tensoativo, conservante, aromatizante ou colorante.

[00152] É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas anteriormente mencionadas na forma de dosagem única

para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A forma de dosagem única como usada aqui refere-se a unidades fisicamente discretas apropriadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico requerido. Exemplos de tais formas de dosagem única são comprimidos (incluindo comprimidos divididos ou revestidos), cápsulas, pílulas, embalagens em pó, hóstias, supositórios, soluções injetáveis ou suspensões e outros, e múltiplos segregados dos mesmos. A dose diária do composto de acordo com como evidente irá variar com o composto empregado, o modo de administração, o tratamento desejado e a doença bacteriana indicada.

[00153] Os outros agentes antibacterianos que podem ser combinados com os compostos de fórmula (I) são agentes antibacterianos conhecidos na técnica. Os outros agentes antibacterianos compreendem antibióticos do grupo  $\beta$ -lactama como penicilinas naturais, penicilinas semi-sintéticas, cefalosporinas naturais, cefalosporinas semi-sintéticas, cefamicinas, 1-oxacefemos, ácidos clavulânicos, penemos, carbapenemos, nocardinas, monobactamas; tetraciclina, anhidrotetraciclina, antraciclina; aminoglicosídeos; nucleosídeos como *N*-nucleosídeos, *C*-nucleosídeos, nucleosídeos carbocíclicos, blasticidina S; macrolídeos como macrolídeos de anel de 12 membros, macrolídeos de anel de 14 membros, macrolídeos de anel de 16 membros; ansamicinas; peptídeos como bleomicinas, gramicidinas, polimixinas, bacitracinas, antibióticos de peptídeo de anel grande contendo ligações de lactona, actinomicinas, anfomicina, capreomicina, distamicina, enduracidinas, micamicina, neocarzinostatina, stendomicina, viomicina, virginiamicina; cicloheximida; cicloserina; variotina; sarcomicina A; novobiocina; griseofulvina; cloranfenicol; mitomicinas; fumagilina; monensinas;

pirrolnitrina; fosfomicina; ácido fusídico; D-(*p*-hidroxifenil) glicina; D-fenilglicina; enediinas.

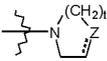
[00154] Os antibióticos específicos que podem ser combinados com os compostos presentes de fórmula (Ia) ou (Ib) são, por exemplo, benzilpenicilina (potássio, procaína, benzatina), fenoximetilpenicilina (potássio), feneticilina de potássio, propicilina, carbenicilina (dissódio, fenil sódico, indanil sódico), sulbenicilina, ticarcilina dissódica metecilina sódica, oxacilina sódica, cloxacilina sódica, dicloxacilina, flucloxacilina, ampicilina, mezlocilina, piperacilina sódica, amoxicilina, ciclacilina, hectacilina, sulbactama sódica, cloridrato de talampicilina, cloridrato de bacampicilina, pivmecilinam, cefalexina, cefaclor, cefaloglicina, cefadroxila, cefradina, cefroxadina, cefapirin sódico, cefalotin sódico, cefacetril sódico, cefsulodin sódico, cefaloridina, cefatrizina, cefoperazona sódica, cefamandol, cloridrato de vefotiam, cefazolin sódico, ceftizoxima sódica, cefotaxima sódica, cloridrato de cefmenoxima, cefuroxima, ceftriaxona sódica, ceftazidima, cefoxitina, cefmetazol, cefotetan, latamoxef, ácido clavulânico, imipenem, aztreonam, tetraciclina, cloridrato de clortetraciclina, demetilclortetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, rolitetraciclina, minociclina, cloridrato de daunorrubicina, doxorubicina, aclarrubicina, sulfato de canamicina, becanamicina, tobramicina, sulfato de gentamicina, dibecacina, amicacina, micronomicina, ribostamicina, sulfato de neomicina, sulfato de paromomicina, sulfato de estreptomicina, dihidroestreptomicina, destomicina A, higromicina B, apramicina, sisomicina, sulfato de netilmicina, cloridrato de espectinomicina, sulfato de astromicina, validamicina, casugamicina, polioxina, blasticidina S, eritromicina, estolato de eritromicina, fosfato de oleandomicina, tracetilolandomicina, quitasamicina, josamicina, espiramicina, tilosina, ivermectina, midecamicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, gramicidina S, polimixina B,

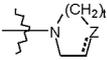
bacitracina, sulfato de colistina, colistinmetanossulfonato sódico, enramicina, micamicina, virginiamicina, sulfato de capreomicina, viomicina, enviomicina, vancomicina, actinomicina D, neocarzinostatina, bestatina, pepstatina, monensina, lasalocid, salinomicina, anfotericina B, nistatina, natamicina, tricomicina, mitramicina, lincomicina, clindamicina, cloridrato de palmitato de clindamicina, flavofosfolipol cicloserina, pecilocina, griseofulvina, cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, mitomicina C, pirrolnitrina, fosfomicina, ácido fusídico, bicozamicina, tiamulina, sicanina.

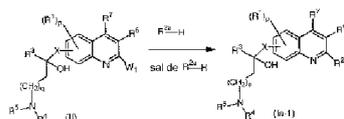
### PREPARAÇÃO GERAL

[00155] Os compostos de acordo com a invenção geralmente podem ser preparados por uma sucessão de etapas, cada de que é conhecido do versado na técnica.

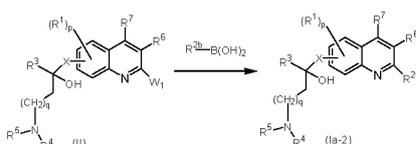
[00156] Os compostos de fórmula (Ia) em que R<sup>2</sup> representa alcóxi;

um radical de fórmula  em que t e Z são definidos como acima;

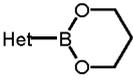
alquilóxi substituído por um radical de fórmula  em que t e Z são definidos como acima; mono ou di (alquil) amino em que a alquila pode ser opcionalmente substituída por um ou dois substituintes cada independentemente é selecionado dentre alquilóxi ou Ar ou Het ou morfolinila ou 2-oxopirrolidinila, o referido R<sup>2</sup> sendo representado por R<sup>2a</sup>, e os referidos compostos sendo representados pela fórmula (Ia-1), podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (II), em que W<sub>1</sub> representa um grupo de saída apropriado, como, por exemplo, halo, por exemplo, cloro e outros, com H-R<sup>2a</sup> ou com uma forma de sal apropriada de R<sup>2a</sup>-H opcionalmente na presença de um solvente apropriado, como, por exemplo, um álcool, por exemplo, metanol e outros, acetonitrila, e opcionalmente na presença de uma base apropriada, como, por exemplo, KOH, carbonato de dipotássio.

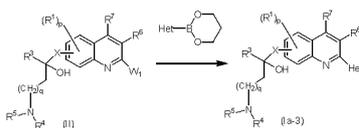


[00157] Os compostos de fórmula (Ia) em que  $R^2$  representa Het ou alquila, o referido  $R^2$  sendo representados pela fórmula  $R^{2b}$  e os referidos compostos sendo representados pela fórmula (Ia-2), podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (II) com  $R^{2b}$ -B(OH)<sub>2</sub>, na presença de um catalisador apropriado, como, por exemplo, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, um solvente apropriado, como, por exemplo, éter dimetílico ou um álcool, por exemplo, metanol e outros, e uma base apropriada, como, por exemplo, carbonato de dissódio ou carbonato de dipotássio.



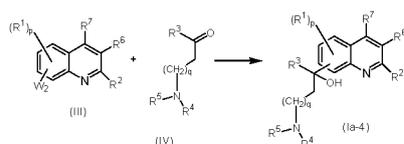
[00158] Os compostos de fórmula (Ia) em que  $R^2$  representa Het, por exemplo piridila, o referido  $R^2$  sendo representado por Het e os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (Ia-3), podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (II)

com , na presença de um catalisador apropriado, como, por exemplo, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, um solvente apropriado, como, por exemplo, éter dimetílico ou um álcool, por exemplo, metanol e outros, e uma base apropriada, como, por exemplo, carbonato de dissódio ou carbonato de dipotássio.

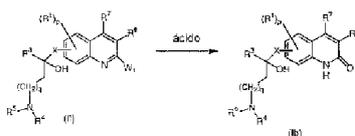


[00159] Os compostos de fórmula (Ia) em que X é uma ligação direta, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (Ia-4), podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (III) em que W<sub>2</sub> representa um grupo de saída apropriado, como, por exemplo, halo, por exemplo, bromo, cloro e outros, com um

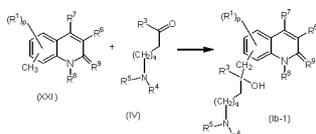
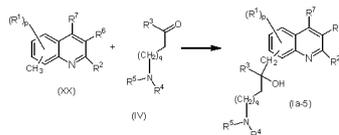
intermediário de fórmula (IV) na presença de um agente de copulação apropriado, como, por exemplo, *n*-butil lítio, *sec*BuLi, e na presença de um solvente apropriado, como, por exemplo, tetrahydrofurano, e opcionalmente na presença de uma base apropriada, como, por exemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina,  $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ , *N,N*-diisopropilamina ou trimetiletilenodiamina.



[00160] Os compostos de fórmula (Ib) em que  $\text{R}^9$  representa oxo podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (II) com um ácido apropriado, como, por exemplo, HCl, na presença de um solvente apropriado, como, por exemplo, tetrahydrofurano.



[00161] Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que X representa  $\text{CH}_2$ , os referidos compostos sendo representados pelas fórmulas (Ia-5) ou (Ib-1), podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (XX) ou (XXI) com um intermediário de fórmula (IV) na presença de um agente de copulação apropriado, como *n*BuLi, *sec*BuLi, e na presença de um solvente apropriado, como, por exemplo, tetrahydrofurano, e opcionalmente uma base apropriada, como, por exemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina,  $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ , *N,N*-diisopropilamina ou trimetiletilenodiamina.



[00162] Nas reações acima, o composto obtido de fórmula (Ia) ou (Ib) pode ser isolado, e, se necessário, purificado de acordo com as

metodologias geralmente conhecidas na técnica como, por exemplo, extração, cristalização, destilação, trituração e cromatografia. No caso do composto de fórmula (Ia) ou (Ib) cristalizar, ele pode ser isolado por filtração. De outra forma, a cristalização pode ser causada pela adição de um solvente apropriado, como, por exemplo, água; acetonitrila; um álcool, como, por exemplo, metanol, etanol; e combinações dos referidos solventes. Alternativamente, a mistura de reação também pode ser evaporada até *secura*, seguido por purificação do resíduo por cromatografia (por exemplo, HPCL de fase reversa, cromatografia cintilante e outros). A mistura de reação também pode ser purificada por cromatografia sem previamente evaporar o solvente. O composto de fórmula (Ia) ou (Ib) também pode ser isolado por evaporação do solvente seguido por recristalização em um solvente apropriado, como, por exemplo, água; acetonitrila; um álcool, como, por exemplo, metanol; e combinações dos referidos solventes.

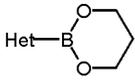
[00163] O versado na técnica irá reconhecer qual método deve ser usado, qual solvente é o mais apropriado de usar ou se ele pertence a uma experimentação de rotina para encontrar o método de isolamento mais apropriado.

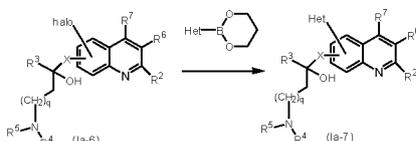
[00164] Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) podem ainda ser preparados por converter os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em cada outro de acordo com o grupo de reações de transformação conhecido na técnica.

[00165] Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) podem ser convertidos para as formas *N*-óxido correspondentes seguindo os procedimentos conhecidos na técnica para converter um nitrogênio trivalente em sua forma *N*-óxido. A referida reação de *N*-oxidação pode geralmente ser realizada por reagir o material de partida de fórmula (Ia) ou (Ib) com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Os peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por

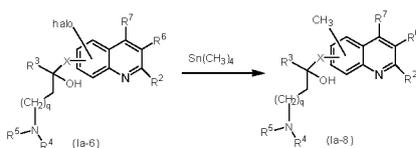
exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxidos de metal alcalino ou metal alcalino terroso, por exemplo, peróxido de sódio, peróxido de potássio; os peróxidos orgânicos apropriados podem compreender ácidos peróxi como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxóico ou ácido benzenocarboperoxóico halo substituído, por exemplo, ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, ácidos peroxoalcanóicos, por exemplo, ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por exemplo, hidro-peróxido de t.butila. Os solventes apropriados são, por exemplo, água, álcoois inferiores, por exemplo, etanol e outros, hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno, cetonas, por exemplo, 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano, e misturas de tais solventes.

[00166] Os compostos de fórmula (Ia) em que R<sup>1</sup> representa halo, os referidos compostos sendo representados pela fórmula (Ia-6), podem ser convertidos em um composto de fórmula (Ia) em que R<sup>1</sup> representa Het, por exemplo, piridila, os referidos compostos sendo

representados pela fórmula (Ia-7), pela reação com , na presença de um catalisador apropriado, como, por exemplo, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, um solvente apropriado, como, por exemplo, éter dimetílico ou um álcool, por exemplo, metanol e outros, e uma base apropriada, como, por exemplo, carbonato de dissódio ou carbonato de dipotássio.



[00167] Os compostos de fórmula (Ia-6) também podem ser convertidos em um composto de fórmula (Ia) em que R<sup>1</sup> representa metila, o referido composto sendo representado pela fórmula (Ia-8), pela reação com Sn(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub> na presença de um catalisador apropriado, como, por exemplo, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, um solvente apropriado, como, por exemplo, tolueno.



[00168] Alguns dos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) e alguns dos intermediários da presente invenção podem consistir em uma mistura de formas estereoquimicamente isoméricas. As formas estereoquimicamente isoméricas puras dos referidos compostos e os referidos intermediários podem ser obtidos pela aplicação dos procedimentos conhecidos na técnica. Por exemplo, os diastereoisômeros podem ser separados por métodos físicos como cristalização seletiva ou técnicas cromatográficas, por exemplo, distribuição em contra-corrente, cromatografia líquida e outros métodos. Os enantiômeros podem ser obtidos a partir das misturas racêmicas por primeiro converter as referidas misturas racêmicas com agentes de resolução apropriados como, por exemplo, ácidos quirais, para misturas de sais diastereoméricos ou compostos; então fisicamente separar as referidas misturas de sais diastereoméricos ou compostos por, por exemplo, cristalização seletiva ou técnicas cromatográficas, por exemplo, cromatografia líquida e outros métodos; e finalmente converter os referidos sais diastereoméricos separados ou compostos nos enantiômeros correspondentes. As formas estereoquimicamente isoméricas puras também podem ser obtidas das formas estereoquimicamente isoméricas puras dos intermediários apropriados e materiais de partida, desde que as reações intervenientes ocorram estereoespecificamente.

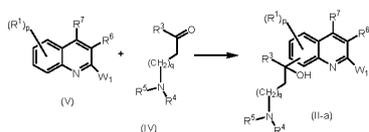
[00169] Um modo alternativo de separar as formas enantioméricas dos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) e intermediários envolve a cromatografia líquida, em particular, cromatografia líquida usando uma fase estacionária quiral.

[00170] Deve-se entender que nas preparações acima ou nas seguintes, os produtos de reação podem ser isolados de um meio de

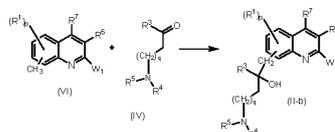
reação e, se necessário, ainda purificado de acordo com as metodologias geralmente conhecidas na técnica como, por exemplo, extração, cristalização, destilação, trituração e cromatografia.

[00171] Alguns dos intermediários e os materiais de partida são compostos conhecidos e podem ser comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os procedimentos conhecidos na técnica ou procedimentos descritos em WO 2004/011436 ou WO 2005/070430, que é incorporado aqui por referência.

[00172] Os intermediários de fórmula (II) em que X é uma ligação direta, tais intermediários sendo representados pela fórmula (II-a), podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (V) em que  $W_1$  é como definido acima, com um intermediário de fórmula (IV) na presença de um agente de copulação apropriado, como nBuLi, secBuLi, e na presença de um solvente apropriado, como, por exemplo, tetrahydrofurano, e uma base apropriada, como, por exemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina,  $NH(CH_2CH_2CH_3)_2$ , *N,N*-diisopropilamina ou trimetiletilenodiamina.

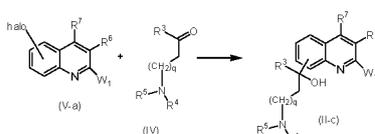


[00173] Os intermediários de fórmula (II) em que X representa  $CH_2$ , os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (II-b), podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (VI) com um intermediário de fórmula (IV) na presença de um agente de copulação apropriado, como nBuLi, secBuLi, e na presença de um solvente apropriado, como, por exemplo, tetrahydrofurano, e uma base apropriada, como, por exemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina,  $NH(CH_2CH_2CH_3)_2$ , *N,N*-diisopropilamina ou trimetiletilenodiamina.

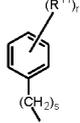


[00174] Os intermediários de fórmula (II) em que  $R^1$  é hidrogênio, os

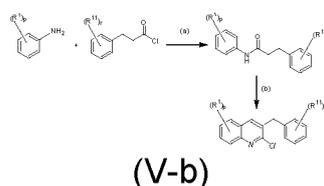
referidos intermediários sendo representados pela fórmula (II-c), podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (V) em que R<sup>1</sup> é halo, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (V-a), com um intermediário de fórmula (IV), na presença de uma base forte apropriada, como, por exemplo, nBuLi, secBuLi, e na presença de um solvente apropriado, como, por exemplo, tetrahidrofurano.



[00175] Os intermediários de fórmula (V) são os compostos que são ou comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os procedimentos de reação convencionais geralmente conhecidos na técnica. Por exemplo, os intermediários de fórmula (V)

em que R<sup>7</sup> é hidrogênio, R<sup>6</sup> é um radical de fórmula  em que s é um número inteiro igual a 1 e W<sub>1</sub> é cloro, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (V-b) podem ser preparados de acordo com o seguinte o esquema de reação (1):

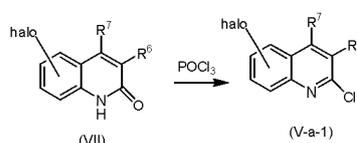
### Esquema 1



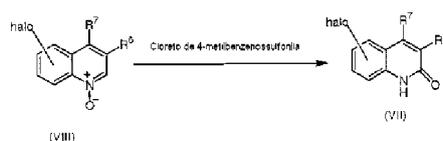
[00176] em que todas variáveis são definidas como na fórmula (Ia). O esquema de reação (1) compreende a etapa (a) em que uma anilina apropriadamente substituída é reagida com um cloreto de acila apropriado como, cloreto de 3-fenilpropionila, cloreto de 3-fluorobenzenopropionila ou cloreto de p-clorobenzenopropionila, na presença de uma base apropriada, como trietilamina e um solvente inerte de reação apropriado, como, cloreto de metileno ou dicloreto de

etileno. A reação pode convenientemente ser realizada em uma temperatura na faixa entre temperatura ambiente e temperatura de refluxo. Em uma próxima etapa (b), o aduto obtido na etapa (a) é reagido com cloreto de fosforila ( $\text{POCl}_3$ ) na presença de um solvente apropriado, como, por exemplo, *N,N*-dimetilformamida (formilação Vilsmeier-Haack seguido por ciclização). A reação pode convenientemente ser realizada em uma temperatura na faixa entre temperatura ambiente e temperatura de refluxo. É evidente que nas reações acima e nas seguintes, os produtos de reação podem ser isolados de um meio de reação e, se necessário, ainda purificado de acordo com as metodologias geralmente conhecidas na técnica, como extração, cristalização e cromatografia. É ainda evidente que os produtos de reação que existem em mais do que uma forma enantiomérica, podem ser isolados da sua mistura por técnicas conhecidas, em particular, cromatografia preparativa, como HPLC preparativo. Tipicamente, os compostos de fórmulas (Ia) e (Ib) podem ser separados em suas formas isoméricas.

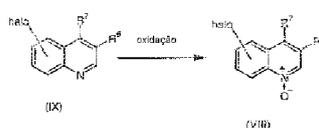
[00177] Os intermediários de fórmula (V-a) em que  $W_1$  representa cloro, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (V-a-1), podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (VII) com  $\text{POCl}_3$ .



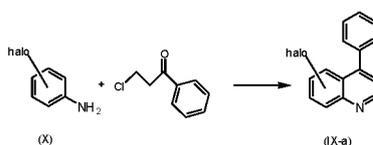
[00178] Os intermediários de fórmula (VII) podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (VIII) com cloreto de 4-metilbenzenossulfonila na presença de um solvente apropriado, como, por exemplo, cloreto de metileno, e uma base apropriada, como, por exemplo, carbonato de dipotássio.



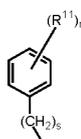
[00179] Os intermediários de fórmula (VIII) podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (IX) com um agente oxidante apropriado, como, por exemplo, ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, na presença de um solvente apropriado, como, por exemplo, cloreto de metileno.



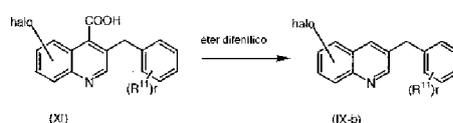
[00180] Os intermediários de fórmula (IX) em que R<sup>6</sup> é hidrogênio e R<sup>7</sup> é fenila, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (IX-a), podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (X) com 3-cloro-1-fenil-1-propanona na presença de um ácido apropriado, como, por exemplo, ácido clorídrico, cloreto de ferro hexaidratado, cloreto de zinco e um solvente apropriado, como, por exemplo, éter dietílico e um álcool apropriado, por exemplo, etanol.



[00181] Os intermediários de fórmula (IX) em que R<sup>7</sup> é hidrogênio e

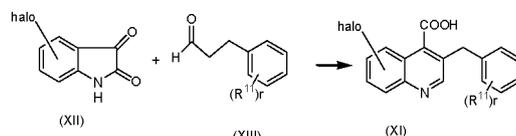


R<sup>6</sup> é um radical de fórmula  $(\text{CH}_2)_s$  em que s é um número inteiro igual a 1, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (IX-b), podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (XI) na presença de éter difenílico.



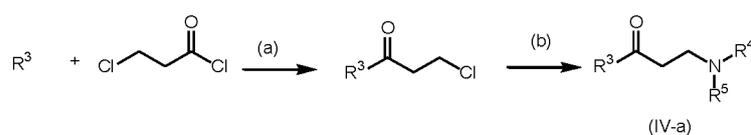
[00182] Os intermediários de fórmula (XI) podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (XII) com um intermediário

de fórmula (XIII) na presença de uma base apropriada, como, por exemplo, hidróxido de sódio.



[00183] Os intermediários de fórmula (IV) são os compostos que são ou comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os procedimentos de reação convencionais geralmente conhecidos na técnica. Por exemplo, os compostos intermediários de fórmula (IV) em que q é igual a 1, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (IV-a), podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reação (2):

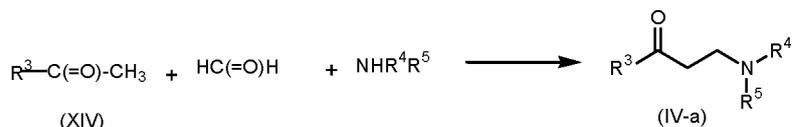
### Esquema 2



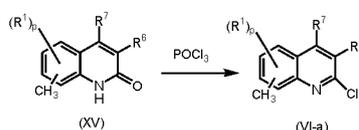
[00184] O esquema de reação (2) compreende a etapa (a) em que um R<sup>3</sup> apropriado é reagido pela reação de Friedel-Craft com um cloreto de acila apropriado como, cloreto de 3-cloropropionila ou cloreto de 4-clorobutirila, na presença de um ácido de Lewis apropriado, como, AlCl<sub>3</sub>, FeCl<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub>, TiCl<sub>4</sub> ou ZnCl<sub>2</sub> e um solvente inerte de reação apropriado, como, cloreto de metileno ou dicloreto de etileno. A reação pode convenientemente ser realizada em uma temperatura na faixa entre temperatura ambiente e temperatura de refluxo. Em uma próxima etapa (b) um grupo amino (por exemplo, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>) é introduzido por reagir o composto intermediário obtido na etapa (a) com uma amina HNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> apropriada.

[00185] Os intermediários de fórmula (IV-a) também podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (XIV) com HC(=O)H e um grupo amino HNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> apropriado, como, por exemplo, NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.HCl na presença de um solvente apropriado, como, por exemplo, um álcool, por exemplo, metanol, etanol e outros, e um ácido

apropriado, como, por exemplo, ácido clorídrico.



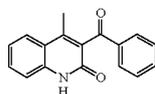
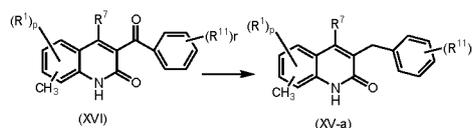
[00186] Os intermediários de fórmula (VI) em que  $W_1$  representa cloro, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (VI-a) podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (XV) com  $\text{POCl}_3$  na presença de cloreto de benziltriethylamônio (agente de transferência de fase) e um solvente apropriado, como, por exemplo, acetonitrila.



[00187] Os intermediários de fórmula (XV) em que  $R^6$  representa



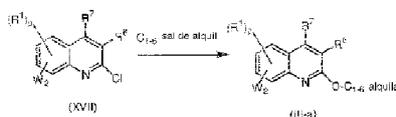
um radical de fórmula  $(\text{CH}_2)_5$  em que  $s$  é um número inteiro igual a 1, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (XV-a), podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (XVI) com  $\text{NH}_2\text{-NH}_2$  na presença de uma base apropriada, como, por exemplo, hidróxido de potássio e um solvente apropriado, como, por exemplo, 1,2-etanodiol.



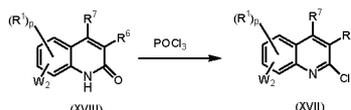
[00188] que é um intermediário de fórmula (XVI) podem ser preparados por reagir 1-(2-aminofenil) etanona e éster etílico de ácido  $\beta$ -oxobenzenopropanóico.

[00189] Os intermediários de fórmula (III) em que  $R^2$  representa  $\text{C}_{1-6}$ alquilóxi, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (III-a), podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (XVII) com o sal  $\text{C}_{1-6}$ alquila apropriado na presença de um solvente apropriado, como, por exemplo, o  $\text{C}_{1-6}$ alquilOH

correspondente.



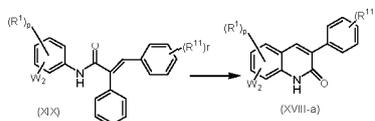
[00190] Os intermediários de fórmula (XVII) podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (XVIII) com  $\text{POCl}_3$ .



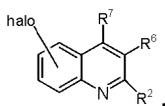
[00191] Os intermediários de fórmula (XVIII) em que  $R^7$  é hidrogênio



e  $R^6$  representam um radical de fórmula em que  $s$  é um número inteiro igual a 0, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (XVIII-a), podem ser preparados por ciclização de um intermediário de fórmula (XIX) na presença de  $\text{AlCl}_3$  e um solvente apropriado, como, por exemplo, clorobenzeno.



[00192] Nos intermediários de fórmula (III) o substituinte  $R^1$  pode representar halo e então este substituinte halo pode tomar o lugar do grupo de saída  $W_2$ . Os referidos intermediários de fórmula (III) sendo



representados pela fórmula

[00193] Os intermediários de fórmula (XX) em que  $R_2$  representa  $\text{C}_{1-6}$ -alquilóxi, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (XX-a), podem ser preparados por reação de um intermediário de fórmula (VI-a) com  $\text{C}_{1-6}$ -alquilóxi Na, em um álcool apropriado, como  $\text{C}_{1-6}$ -alquilOH.

[00194] Os seguintes exemplos ilustram a presente invenção sem ser limitada aos mesmos.

#### PARTE EXPERIMENTAL

[00195] Em alguns dos compostos, a configuração estereoquímica

absoluta do átomo de carbono (s) estereogênico não foi experimentalmente determinada. Nestes casos, a forma estereoquimicamente isomérica que foi primeiro isolada é designada como "A" e a segunda como "B", sem outra referência na configuração estereoquímica real. No entanto, as referidas formas isoméricas "A" e "B" podem ser caracterizadas de modo não ambíguo por um versado na técnica, usando métodos conhecidos na técnica como, por exemplo, difração de raios X. O método de isolamento é descrito em detalhe abaixo.

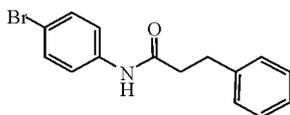
[00196] Para a síntese dos compostos presentes, a referência é feita a WO 2005/070430, que é incorporado aqui por referência.

[00197] Abaixo, o termo 'P.F.' significa ponto de fusão, 'DIPE' significa éter diisopropílico, 'DMF' significa *N,N*-dimetilformamida, 'THF' significa tetrahidrofurano, 'EtOAc' significa acetato de etila, 'DCM' significa diclorometano.

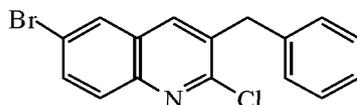
#### A. Preparação dos intermediários

##### Exemplo A1

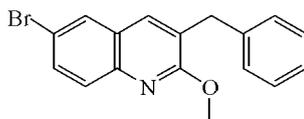
##### Preparação de intermediário 1



[00198] Cloreto de benzenopropanoíla (0,488 mol) foi adicionado em gotas em temperatura ambiente a uma solução de 4-bromo benzenamina (0,407 mol) em Et<sub>3</sub>N (70 ml) e DCM (700 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi despejada em água e NH<sub>4</sub>OH concentrado, e extraída com DCM. A camada orgânica foi secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado de éter dietílico. O resíduo (119,67g) foi tomado em DCM e lavado com 1N de HCl. A camada orgânica foi secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada, e o solvente foi evaporado, dando 107,67g de intermediário 1 (87%).

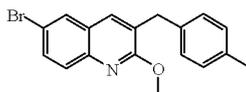
Exemplo A2Preparação de intermediário 2

[00199] Tricloreto fosfórico (1,225 mol) foi adicionado em gotas a 10°C a DMF (0,525 mol). Então o intermediário 1 (0,175 mol) foi adicionado em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante a noite a 80°C, despejada em gelo e extraída com DCM. A camada orgânica foi secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada, e o solvente foi evaporado. O produto foi usado sem outra purificação, dando 77,62 g de intermediário 2 (67%).

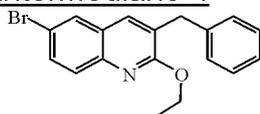
Exemplo A3a) Preparação de intermediário 3

[00200] Uma mistura de intermediário 2 (0,233 mol) em 30% de MeONa em uma solução de MeOH (222,32 ml) e MeOH (776 ml) foi agitada e refluxada durante a noite, então despejada em gelo e extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/ciclohexano 20/80 e então 100/0; 20-45 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, dando 25 g de intermediário 3 (33%).

[00201] O seguinte intermediário foi preparado de acordo com o método descrito acima.



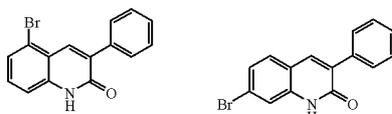
intermediário 29

b) Preparação de intermediário 4

[00202] Uma mistura de intermediário 2 (0,045 mol) em EtONa a 21% em uma solução de EtOH (50 ml) e EtOH (150 ml) foi agitada e refluxada durante 12 horas. A mistura foi despejada em gelo e extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado, dando 15,2 g de intermediário 4 (98%).

#### Exemplo A4

##### a) Preparação de intermediário 5



[00203] Cloreto de alumínio (1,31 mol) foi adicionado em temperatura ambiente em uma mistura de *N*-(3-bromofenil)- $\alpha$ -(fenilmetileno) benzenoacetamida (0,1311 mol) em clorobenzeno (500 ml). A mistura foi agitada e refluxada durante 3 horas, então resfriada em temperatura ambiente, despejada em água gelada e filtrada. O filtrado foi lavado com  $\text{H}_2\text{O}$ , então com ciclohexano e secado, dando 35,5 g de intermediário 5 (95%).

##### b) Preparação de intermediário 6 e intermediário 7

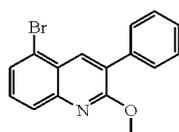


intermediário 6

intermediário 7

[00204] Uma mistura de intermediário 5 (0,2815 mol) em tricloreto fosfórico (320 ml) foi agitada e refluxada durante 1 hora, então resfriada em temperatura ambiente e o solvente foi evaporado até secar. O resíduo foi tomado em  $\text{H}_2\text{O}$ . A mistura foi extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada, e o solvente foi evaporado até secar. O resíduo (58,2 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: tolueno/ciclohexano 80/20; 15-35  $\mu\text{m}$ ). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado, dando 21 g de intermediário 6 e 34,5 g de intermediário 7.

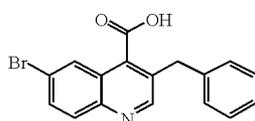
##### c) Preparação de intermediário 8



[00205] Uma mistura de intermediário 6 (0,0659 mol) e MeONa a 30% em uma solução de MeOH (0,329 mol) em MeOH (300 ml) foi agitada e refluxada durante 2 dias, então resfriada em temperatura ambiente, despejada em água gelada e filtrada. O filtrado foi lavado com H<sub>2</sub>O e secado, dando 19 g de intermediário 8 (92%).

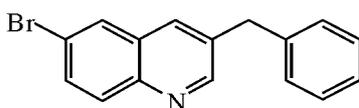
### Exemplo A5

#### a) Preparação de intermediário 9



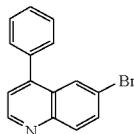
[00206] Uma mistura de 5-bromo-1H-indol-2,3-diona (0,28 mol) em 3N de NaOH (650 ml) foi agitada e aquecida a 80°C durante 30 minutos, então resfriada em temperatura ambiente. Benzenopropanal (0,28 mol) foi adicionado e a mistura foi agitada e refluxada durante a noite. A mistura foi deixada resfriar em temperatura ambiente e acidificada até pH 5 com HOAc. O precipitado foi filtrado, lavado com H<sub>2</sub>O e secado (vácuo), dando 50 g de intermediário 9 (52%).

#### b) Preparação de intermediário 10

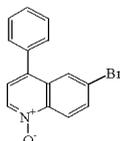


[00207] Uma mistura de intermediário 9 (0,035 mol) em 1,1'-oxibisbenzeno (100 ml) foi agitada e aquecida a 300°C durante 8 horas, então deixada resfriar em temperatura ambiente. Este procedimento foi realizado quatro vezes. As quatro misturas foram combinadas e então purificadas por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/MeOH 100/0, então 99/1). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, dando 25,6 g de intermediário 10 (61%).

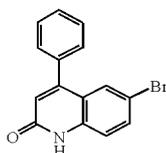
### Exemplo A6

a) Preparação de intermediário 11

[00208] HCl/éter dietílico (30 ml) foi adicionado em uma solução de 4-bromobenzenamina (0,139 mol) em EtOH (250 ml) e a mistura foi agitada durante 30 minutos. cloreto de ferro hexaidratado (0,237 mol) e então cloreto de zinco (0,014 mol) foram adicionados e a mistura foi agitada a 80°C durante 30 minutos. 3-Cloro-1-fenil-1-propanona (0,146 mol) foi adicionado e a mistura foi agitada a 80°C durante uma noite. A mistura foi despejada em água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, então com 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e evaporada. O resíduo (25 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/MeOH 100/0 e então 97/3) (35-70 μm). As frações puras foram coletadas e evaporadas, dando 17,5 g de intermediário 11 (44%).

b) Preparação de intermediário 12

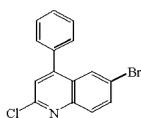
[00209] Ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico (0,12 mol) foi adicionado em porções em temperatura ambiente em uma solução de intermediário 11 (0,0598 mol) em DCM (200 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante uma noite. 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> foi adicionado, a camada orgânica foi decantada, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e evaporada até um volume de 150 ml de intermediário 12 ser deixado.

c) Preparação de intermediário 13

[00210] Cloreto de 4-metilbenzenossulfonila (0,075 mol) foi

adicionado em porções em temperatura ambiente em uma solução de intermediário 12 (0,0598 mol) em uma solução de  $K_2CO_3$  a 10% (150 ml) e DCM (150 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante uma noite. Éter dietílico foi adicionado e filtrado. O precipitado foi lavado com éter dietílico e evaporado até secar, dando 14 g de intermediário 13 (78%).

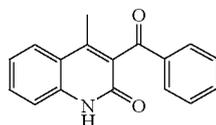
d) Preparação de intermediário 14



[00211] Uma mistura de intermediário 13 (0,047 mol) em tricloreto fosfórico (150 ml) foi agitada e refluxada durante 48 horas. A mistura foi evaporada, o resíduo foi tomado em  $NH_4OH$  e extraída com DCM. A camada orgânica foi secada ( $MgSO_4$ ), filtrada e evaporada, dando 13 g de intermediário 14 (87%).

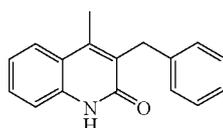
Exemplo A7

a) Preparação de intermediário 15



[00212] Uma mistura de 1-(2-aminofenil) etanona (0,37 mol) e éster etílico de ácido  $\beta$ -oxobenzenopropanóico (1,48 mol) foi agitada a  $180^\circ C$  durante a noite. A mistura foi levada a temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado, lavado com éter dietílico e secado. O resíduo foi cristalizado de DIPE. O precipitado foi filtrado e secado, dando 56,6 g de intermediário 15 (58%).

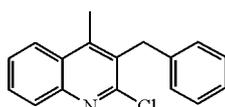
b) Preparação de intermediário 16



[00213] Uma mistura de intermediário 15 (0,076 mol) e hidrazina (0,76 mol) em 1,2-etanodiol (240 ml) foi agitada a  $100^\circ C$  durante 1 hora.  $KOH$  (0,266 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada a  $180^\circ C$

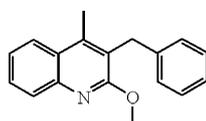
durante a noite. H<sub>2</sub>O foi adicionada. A mistura foi acidificada e extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (12,05 g) foi cristalizado de DIPE. O precipitado foi filtrado e secado, dando 4,74 g de intermediário 16.

#### c) Preparação de intermediário 17



[00214] Tricloreto fosfórico (0,057 mol) foi adicionado lentamente a 80°C em uma mistura de intermediário 16 (0,019 mol) e cloreto de benziltriethylamônio (0,0532 mol) em acetonitrila (50 ml). A mistura foi agitada durante a noite. O solvente foi evaporado. A mistura foi despejada em gelo e 10% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada, e o solvente foi evaporado, dando 4,08 g de intermediário 17.

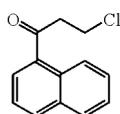
#### d) Preparação de intermediário 17a



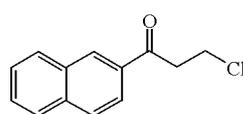
[00215] Uma mistura de intermediário 17 (0,0153 mol) e metóxido de sódio (30% de uma solução em MeOH, 7 ml) em MeOH (35 ml) foi agitada a 80°C durante 24 horas. Água foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi evaporado até secar. O resíduo foi cristalizado de éter diisopropílico. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 2,77 g de intermediário 17a (69%).

#### Exemplo A8

#### a) Preparação de intermediário 18 e intermediário 19



intermediário 18

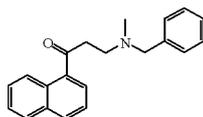


intermediário 19

[00216] Uma mistura de cloreto de alumínio (0,257 mol) e cloreto de

3-cloropropanoíla (0,234 mol) em 1,2-dicloroetano (100 ml) foi agitada a 0°C. Uma solução de naftaleno (0,234 mol) em 1,2-dicloroetano (100 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada a 0°C durante 1 hora e despejada em água gelada. A camada orgânica foi separada, secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (56 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/DCM 60/40; 20-45  $\mu\text{m}$ ). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado, dando 2 frações, 31 g de fração 1 como intermediário 18 (61%) e 14 g de fração 2. A fração 2 foi tomada em DIPE, então o precipitado resultante foi filtrado e secado, dando 8,2 g de intermediário 19.

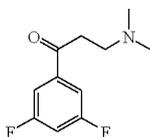
#### b) Preparação de intermediário 20



[00217] Uma mistura de intermediário 18 (0,0137 mol), *N*-metilbenzenometanamina (0,015 mol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 g) em acetonitrila (100 ml) foi agitada a 80°C durante 2 horas.  $\text{H}_2\text{O}$  foi adicionada. A mistura foi extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada, e o solvente foi evaporado, dando 4,2 g de intermediário 20 (100%).

#### Exemplo A9

#### Preparação de intermediário 21

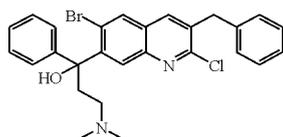


[00218] Uma mistura de 1-(3,5-difluorofenil) etanona (0,013 mol), formaldeído (0,05 mol) e cloridrato de *N*-metilmetanamina (0,052 mol) em HCl concentrado (0,1ml) em EtOH (20 ml) foi agitada a 80°C durante 20 horas, então resfriada em temperatura ambiente. O solvente foi evaporado até secar. O resíduo foi tomado em 3N de HCl. A mistura foi lavada com éter dietílico, basificada com  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e

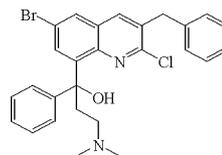
extraída com éter dietílico. A camada orgânica foi separada, secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada, e o solvente foi evaporado, dando 2 g de intermediário 21.

### Exemplo A10

#### a) Preparação de intermediário 22 e intermediário 23



intermediário 22



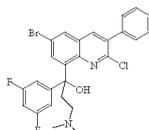
intermediário 23

[00219] 1,6 M de Butil lítio (0,12 mol) foi adicionado em gotas a  $-10^\circ\text{C}$  sob fluxo de  $\text{N}_2$  em uma solução de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,12 mol) em THF (200 ml). A mistura foi agitada a  $-10^\circ\text{C}$  durante 20 minutos e então resfriada a  $-70^\circ\text{C}$ . Uma mistura de intermediário 2 (0,1 mol) em THF (100 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a  $-70^\circ\text{C}$  durante 45 minutos. Uma solução de 3-(dimetilamino)-1-fenil-1-propanona (0,1 mol) em THF (100 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada a  $-70^\circ\text{C}$  durante 1 hora, levada a  $-50^\circ\text{C}$  e hidrolisada.  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml) foi adicionada a  $-50^\circ\text{C}$ . A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi tomado em EtOAc. O precipitado foi filtrado, lavado com EtOAc e éter dietílico e secado a vácuo, dando 4 g de intermediário 23 (8%). A camada mãe foi evaporada. O resíduo (26 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  97/3/0,1; 15-40  $\mu\text{m}$ ). As frações desejadas foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado de éter dietílico. O precipitado foi filtrado e secado, dando 1 g de intermediário 22.

[00220] Os seguintes intermediários foram preparados de acordo com o método descrito acima.

intermediário 30	
intermediário 31	

### b) Preparação de intermediário 24

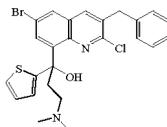


[00221] 1,6 M de Butil lítio (0,0094 mol) foi adicionado em gotas a  $-20^{\circ}\text{C}$  em uma mistura de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,0094 mol) em THF (20 ml) sob fluxo de  $\text{N}_2$ . A mistura foi agitada a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos, então resfriada a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Uma solução de 6-bromo-2-cloro-3-fenilquinolina (0,0062 mol) em THF (40 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. Uma solução de intermediário 21 (0,0094 mol) em THF (25 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada de  $-70^{\circ}\text{C}$  em temperatura ambiente durante 18 horas.  $\text{H}_2\text{O}$  e EtOAc foram adicionados. A camada orgânica foi lavada com NaCl saturado, secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (4,3 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  97/3/0,1; 10  $\mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, dando 0,77 g de intermediário 24 (23%).

[00222] Os seguintes intermediários foram preparados de acordo com o método descrito acima.

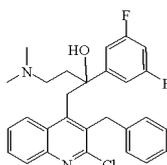
intermediário 32	
intermediário 33	
intermediário 34	

c) Preparação de intermediário 28



[00223] 1,6 M de Butil lítio (0,029 mol) foi adicionado a  $-10^{\circ}\text{C}$  em uma solução de *N*-propil-1-propanamina (0,029 mol) em THF (50 ml) sob fluxo de  $\text{N}_2$ . A mistura foi agitada durante 20 minutos, então resfriada a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Uma solução de intermediário 2 (0,024 mol) em THF (30 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. Uma solução de 3-(dimetilamino)-1-(2-tienil)-1-propanona (0,029 mol) em THF (20 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora, então levada a  $-20^{\circ}\text{C}$  e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  96/4/0,1; 20-45  $\mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (4,65 g) foi cristalizado de DIPE. O precipitado foi filtrado e secado, dando 2,7 g de intermediário 28 (P.F.:  $168^{\circ}\text{C}$ ). A camada mãe foi evaporada, dando outro 1,7 g de intermediário 28.

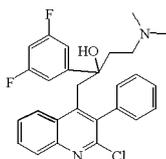
d) Preparação de intermediário 25



[00224] 1,6 M de Butil lítio (0,0112 mol) foi adicionado em gotas a  $-20^{\circ}\text{C}$  em uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0112 mol) em THF (20 ml) sob fluxo de  $\text{N}_2$ . A mistura foi agitada a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos, então resfriada a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Uma solução de intermediário 17 (0,0094 mol) em THF (20 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada durante 45 minutos. Uma solução de intermediário 21 (0,0112 mol) em THF (10 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas, despejada em  $\text{H}_2\text{O}$  a  $-30^{\circ}\text{C}$  e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada, e o solvente foi

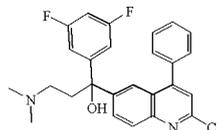
evaporado. O resíduo (4 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/MeOH 98/2; 15-40  $\mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (3 g) foi cristalizado de DIPE. O precipitado foi filtrado e secado, dando 1,94 g de intermediário 25 (43%) (P.F.: 140°C).

e) Preparação de intermediário 26



[00225] 1,6 M de Butil lítio (0,013 mol) foi adicionado em gotas a  $-30^{\circ}\text{C}$  em uma mistura de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,013 mol) em THF (20 ml) sob fluxo de  $\text{N}_2$ . A mistura foi agitada a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos, então resfriada a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Uma solução de 2-cloro-4-metil-3-fenilquinolina (0,011 mol) em THF (20 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada durante 45 minutos. Uma solução de intermediário 21 (0,013 mol) em THF (10 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas, despejada em  $\text{H}_2\text{O}$  e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (5 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/MeOH 98/2; 15-40  $\mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, dando 4 g de intermediário 26 (78%).

f) Preparação de intermediário 27



[00226] 1,6 M de Butil lítio em hexano (0,0075 mol) foi adicionado em gotas a  $-70^{\circ}\text{C}$  em uma mistura de intermediário 14 (0,0062 mol) em THF (20 ml) sob fluxo de  $\text{N}_2$ . A mistura foi agitada a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. Uma solução de intermediário 21 (0,0075 mol) em THF (10 ml) foi adicionada a  $-70^{\circ}\text{C}$ . A mistura foi agitada em  $-70^{\circ}\text{C}$  em temperatura ambiente então agitada durante 18 horas.  $\text{H}_2\text{O}$  foi

adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaCl saturado, secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (3 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  97/3/0,1; 15-40  $\mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, dando 1,1 g de intermediário 27 (39%).

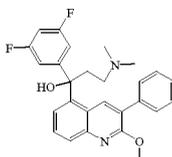
[00227] Os seguintes intermediários foram preparados de acordo com o método descrito acima.

intermediário 35	
intermediário 36	
intermediário 37	
intermediário 38	
intermediário 39	
intermediário 40	

## B. Preparação dos compostos finais

### Exemplo B1

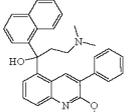
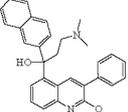
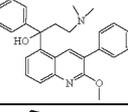
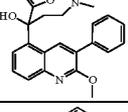
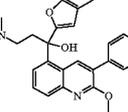
#### a) Preparação de composto 1



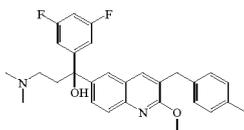
[00228] 1,6 M de butil lítio (0,0019 mol) foi adicionado em gotas a –70°C em uma mistura de intermediário 8 (0,0016 mol) em THF (5 ml) sob fluxo de  $\text{N}_2$ . A mistura foi agitada a –70°C durante 1 hora. Uma solução de intermediário 21 (0,0019 mol) em THF (2 mL) foi adicionada.  $\text{H}_2\text{O}$  foi adicionada. A mistura foi extraída com DCM. A

camada orgânica foi separada, secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente:  $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  98/2/0,1; 10  $\mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, dando 0,2 g de composto 1 (28%,  $\text{MH}^+$ : 449).

[00229] Os seguintes compostos finais foram preparados de acordo com o método descrito acima.

composto 2 ( $\text{MH}^+$ : 463)	
composto 3 ( $\text{MH}^+$ : 463)	
composto 4 (P.F.: 173°C)	
composto 5 ( $\text{MH}^+$ : 403)	
composto 6 ( $\text{MH}^+$ : 453)	

### b) Preparação de composto 7

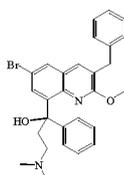


[00230] Butil lítio (0,0035 mol) foi adicionado em gotas a  $-20^\circ\text{C}$  em uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0034 mol) em THF (10 ml) sob fluxo de  $\text{N}_2$ . A mistura foi agitada a  $-20^\circ\text{C}$  durante 20 minutos, então resfriada a  $-70^\circ\text{C}$ . Uma solução de intermediário (0,0029 mol) em THF (10 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a  $-70^\circ\text{C}$  durante 2 horas. Uma solução de intermediário 21 (0,0032 mol) em THF (10 ml) foi adicionada a  $-70^\circ\text{C}$ . A mistura foi agitada a  $-70^\circ\text{C}$  durante 3 horas, despejada em água gelada e extraída com  $\text{DCM}$ . A camada orgânica foi separada, secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada, e o solvente

foi evaporado. O resíduo (1,4 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 99/1/0,1; 15-40 µm). A fração desejada foi coletada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,968 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0,2; 15-40 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi secado, dando 0,151g de composto 7 (11%, óleo, estrutura confirmada por RMN).

### Exemplo B2

#### a) Preparação de composto 8



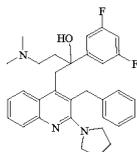
[00231] Uma solução de MeONa a 30% (2 ml) foi adicionada em temperatura ambiente em uma mistura de intermediário 23 (0,002 mol) em MeOH (2 ml). A mistura foi agitada e refluxada durante a noite, despejada em gelo e extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,62 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0,5; 15-40 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo obtido (0,39 g) foi cristalizado de DIPE. O precipitado foi filtrado e secado, dando 0,15 g de composto 8 (P.F.: 66°C).

[00232] Os seguintes compostos finais foram preparados de acordo com o método descrito acima.

composto 9 (P.F.: 170°C)	
composto 10 (P.F.: 138°C)	

composto 11 (P.F.: 215°C) como um sal de ácido etanodióico (1:1)	
composto 12 (P.F.: 160°C) (foi preparado como ácido etano dióico)	
composto 13 (P.F.: 60°C)	
composto 14 (P.F.: 144°C)	
composto 15 (MH+: 403)	
composto 16 (P.F.: 132°C) como um sal de ácido etanodióico (1:1)	

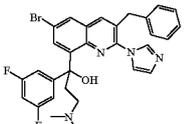
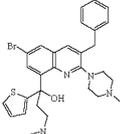
#### b.) Preparação de composto 17



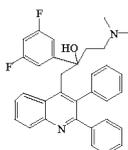
[00233] Uma mistura de intermediário 25 (0,0004 mol) e pirrolidina (0,0021 mol) foi agitada a 90°C durante a noite, então despejada em H<sub>2</sub>O e extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,18 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0,1; 10 µm). A fração desejada foi coletada e o solvente foi evaporado, dando 0,043 g de composto 17 (20%, MH+: 516).

[00234] Os seguintes compostos finais foram preparados de acordo com o método descrito acima.

composto 18 (MH+: 532)	
------------------------	--

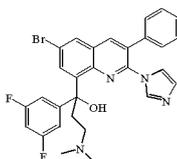
composto 19 (P.F.: 195°C)	
composto 20 (MH+: 579)	

### c) Preparação de composto 21



[00235] Uma mistura de intermediário 26 (0,0006 mol), ácido fenil borônico (0,0019 mol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,00006 mol) e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,0032 mol) em éter dimetílico (10ml) foi agitada a 90°C durante a noite, despejada em H<sub>2</sub>O e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,48g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 99/1; 10 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,054 g de composto 21 (16%, P.F.: 173°C).

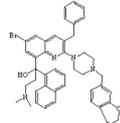
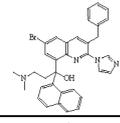
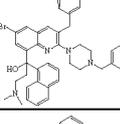
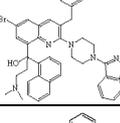
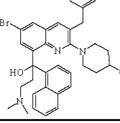
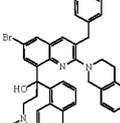
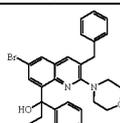
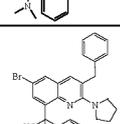
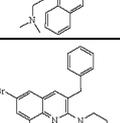
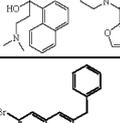
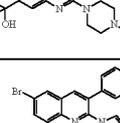
### d) Preparação de composto 22

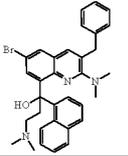
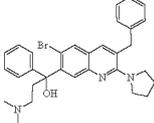
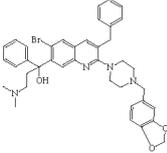
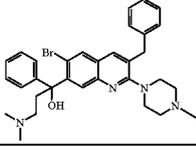
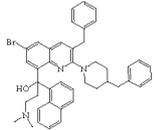
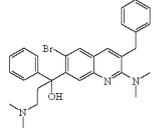
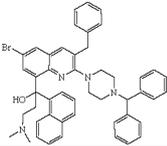
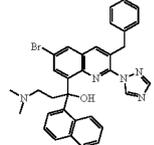


[00236] Uma mistura de intermediário 24 (0,0003 mol), imidazol (0,0018 mol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,0011 mol) em acetonitrila (10 ml) foi agitada e refluxada durante 48 horas, então resfriada em temperatura ambiente. H<sub>2</sub>O foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com uma solução de NaCl aquoso saturado, secado (MgSO<sub>4</sub>), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,23 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 97/3/0,1). As frações puras foram coletadas e

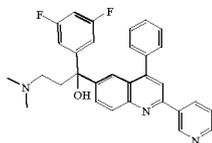
o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,09 g de composto 22 (42%)  
(ponto de fusão: 136°C).

[00237] Os seguintes compostos finais foram preparados de acordo com o método descrito acima.

composto 23 (MH+: 743)	
composto 24 (P.F.: 200°C)	
composto 25 (MH+: 699)	
composto 26 (MH+: 725)	
composto 27 (MH+: 624)	
composto 28 (MH+: 656)	
composto 29 (MH+: 610)	
composto 30 (MH+: 594)	
composto 31 (MH+: 703)	
composto 32 (MH+: 649)	
composto 33 (P.F.: 167°C)	

composto 34 (MH+: 568)	
composto 35 (MH+: 544)	
composto 36 (MH+: 693)	
composto 37 (MH+: 573)	
composto 38 (MH+: 698)	
composto 39 (MH+: 518)	
composto 40 (MH+: 775)	
composto 41 (P.F.: 217°C)	

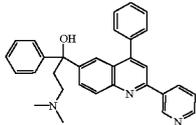
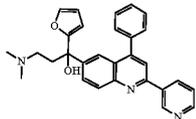
#### e) Preparação de composto 42



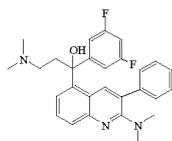
[00238] Uma mistura de intermediário 27 (0,0005 mol), 3-(1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridina (0,0008 mol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,0005 mol) e uma solução 2M de  $K_2CO_3$  (0,0027 mol) em éter dimetílico (7 ml) e MeOH (3 ml) foi agitada a 100°C durante 18 horas sob fluxo de  $N_2$ , então resfriada em temperatura ambiente.  $H_2O$  foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi

lavada com uma solução de NaCl aquoso saturado, secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,34 g) foi tomado em 2-propanona (6 ml). Ácido oxálico foi adicionado. A mistura foi agitada. O precipitado foi filtrado e secado a  $60^\circ\text{C}$  sob um vácuo, dando 0,29 g de composto 42 como um sal de ácido etanodióico (1:2) (80%, P.F.:  $151^\circ\text{C}$ ).

[00239] Os seguintes compostos finais foram preparados de acordo com o método descrito acima.

composto 43 ( $\text{MH}^+$ : 460)	
composto 44 ( $\text{MH}^+$ : 450)	

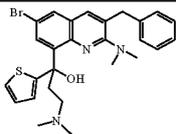
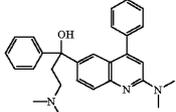
#### f) Preparação de composto 45



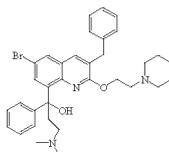
ácido etanodióico (1:2,5)

[00240] Uma mistura de intermediário 37 (0,0007 mol) em *N*-metilmetanamina (10 ml) e acetonitrila (10 ml) foi agitada a  $90^\circ\text{C}$  durante 12 horas, despejada em  $\text{H}_2\text{O}/\text{K}_2\text{CO}_3$  e extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada, e o solvente foi evaporado. A fração obtida (0,25 g) foi agitada a  $90^\circ\text{C}$  durante 72 horas e purificada por cromatografia de coluna sobre kromasil (eluente: DCM/MeOH 99/1;  $10\ \mu\text{m}$ ). A fração do produto desejado foi coletada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,08 g) foi dissolvido em ácido oxálico/2-propanol e convertido no sal de ácido etanodióico (1:2,5). O precipitado foi filtrado e secado, dando 0,07 g de composto 45 (14%, P.F.:  $136^\circ\text{C}$ ).

[00241] Os seguintes compostos finais foram preparados de acordo com o método descrito acima.

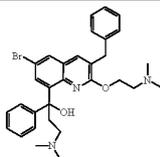
composto 46 (MH+: 524)	
composto 47 (MH+: 426)	

### g) Preparação de composto 48

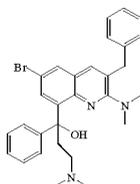


[00242] Uma mistura de KOH (0,0011 mol) em 1-piperidinaetanol (2 ml) foi agitada a 80°C até KOH desaparecer. Intermediário 23 (0,0009 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 80°C durante a noite, despejada em gelo e extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (2,49 g) foi cristalizado de DIPE. O precipitado foi filtrado e secado, dando 0,308 g de composto 48 (P.F.: 131°C).

[00243] O seguinte composto final foi preparado de acordo com o método descrito acima.

composto 49 (P.F.: 141°C)	
---------------------------	--

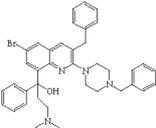
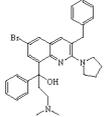
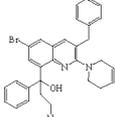
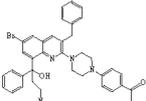
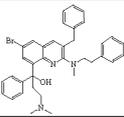
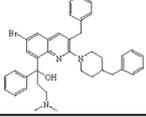
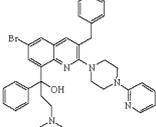
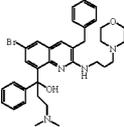
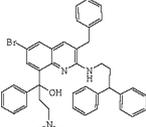
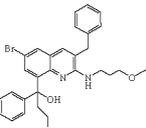
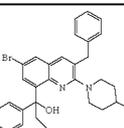
### h) Preparação de composto 50



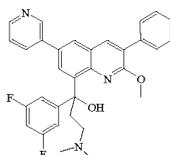
[00244] Uma mistura de intermediário 23 (0,000137 mol), *N*-metilmetanamina (0,000412 mol, 3 equiv.) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 equiv.) em acetonitrila (2 ml) foi agitada a 80°C durante 12 horas, despejada em H<sub>2</sub>O e extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada, e o solvente foi evaporado. A fração obtida foi

purificada por cromatografia de coluna sobre sílica-gel, então a fração do produto desejado foi coletada e o solvente foi evaporado, dando 0,07 g de composto 50 (54,79%, MH+: 518).

[00245] Os seguintes compostos finais foram preparados de acordo com o método descrito acima.

composto 51 (MH+: 649)	
composto 52 (MH+: 544)	
composto 53 (MH+: 556)	
composto 54 (MH+: 677)	
composto 55 (MH+: 608)	
composto 56 (MH+ 648)	
composto 57 (MH+: 636)	
composto 58 (MH+: 617)	
composto 59 (MH+: 684)	
composto 60 (MH+: 562)	
composto 61 (MH+: 572)	

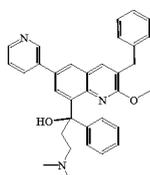
composto 62 (MH+: 615)	
composto 63 (MH+: 601)	

**Exemplo B3****a) Preparação de composto 64**

[00246] Uma mistura de composto 9 (0,0003 mol), 3-(1,3,2-dioxaborinan-2-il) piridina (0,0006 mol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,00003 mol) e uma solução 2M de  $K_2CO_3$  (0,0015 mol) em éter dimetílico (6 ml) e MeOH (2 ml) foi agitada a  $100^\circ C$  durante 18 horas sob fluxo de  $N_2$ , então resfriada em temperatura ambiente.  $H_2O$  foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaCl saturado, secada ( $MgSO_4$ ), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,14 g) foi tomado em 2-propanona (2 ml). Ácido oxálico (2 equivalentes) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 10 minutos. O precipitado foi filtrado, lavado com 2-propanona e secado a  $70^\circ C$  sob um vácuo, dando 0,077 g de composto 64 como um sal de ácido etanodióico (1:1,5) (38%, P.F.:  $156^\circ C$ ).

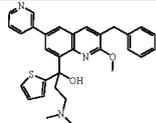
[00247] O seguinte composto final foi preparado de acordo com o método descrito acima.

composto 65 (P.F.: $177^\circ C$ )	
------------------------------------	--

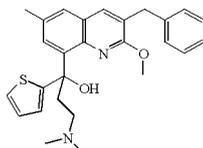
**b) Preparação de composto 66**

[00248] Uma mistura de composto 8 (0,0003 mol), tetraquis(trifenilfosfina)-paládio (0,00003 mol), uma solução 2M de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,0019 mol) e 3-(1,3,2-dioxaborinan-2-il) piridina (0,0011 mol) em éter dimetílico (6 ml) foi agitada a  $100^\circ\text{C}$  durante a noite, então despejada em  $\text{H}_2\text{O}$  e extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre kromasil (eluente: tolueno/2-propanol/ $\text{NH}_4\text{OH}$  80/20/1;  $10\ \mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,1 g, 51%) foi cristalizado de DIPE/acetonitrila. O precipitado foi filtrado e secado, dando 0,057 g de composto 66 (P.F.:  $180^\circ\text{C}$ ).

[00249] O seguinte composto final foi preparado de acordo com o método descrito acima.

composto 67 (P.F.: $199^\circ\text{C}$ )	
--	---

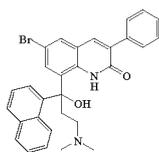
### c) Preparação de composto 68



[00250] Uma mistura de composto 10 (0,0007 mol), tetraquis(trifenilfosfina)-paládio (0,00007 mol) e tetrametilestanano (0,0016 mol) em tolueno (6 ml) foi agitada e refluxada durante a noite.  $\text{H}_2\text{O}$  foi adicionada. A mistura foi extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  95/5/0,3;  $20\ \mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, dando 0,038 g de composto 68 (11%,  $\text{MH}^+$ : 447).

### Exemplo B4

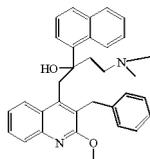
### Preparação de composto 69



[00251] Uma mistura de intermediário 32 (0,0016 mol) em 6N HCl (5 ml) e THF (10 ml) foi agitada a 80°C durante 48 horas, então resfriada em temperatura ambiente, despejada em uma solução a 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaCl saturado, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado de éter dietílico/2-propanona. O precipitado foi filtrado e secado. Parte desta fração (0,3 g de 0,6 g (44%)) foi tomada em 2-propanona quente. O precipitado foi filtrado e secado, dando 0,2 g de composto 69 (15%, P.F.: 190°C).

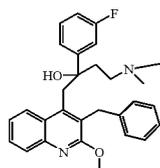
#### Exemplo B5

##### a) Preparação de composto 70



[00252] n-Butil lítio (0,0022 mol) foi adicionado lentamente a -20°C em uma mistura de diisopropil amina (0,0022 mol) em THF (10 ml) sob N<sub>2</sub>. A mistura foi agitada durante 20 minutos e então resfriada a -70°C. Uma solução de intermediário 17a (0,0019 mol) em THF (10 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada durante 1 hora. Uma solução de 3-(dimetilamino)-1-(1-naftalenil)-1-propanona, (0,0028 mol) em THF (10 ml) foi adicionada a -70°C. A mistura foi agitada durante 1 hora. H<sub>2</sub>O foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (1,13 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/iPrOH/NH<sub>4</sub>OH 96/4/0,2; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,04 g de composto 70 (4%; MH<sup>+</sup>:491).

##### b) Preparação de composto 71



[00253] Este composto foi preparado de acordo com B5a).

[00254] O resíduo (1g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 99/1/0.1; 15-40 $\mu$ m). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,32 g, 37% foi cristalizado de éter diisopropílico. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 0,133 g de composto 71. (15, ponto de fusão: 123°C).

### C. Métodos analíticos

[00255] A massa dos compostos foi registrada com LCMS (espectrometria de massa de cromatografia de líquido. Três métodos foram usados que são descritos abaixo. Os dados são reunidos na tabela 1 abaixo.

#### LCMS- método 1

[00256] A análise LCMS foi realizada (ionização de eletropulverização em modo positivo, modo de varredura de 100 a 900 amu) em uma coluna Kromasil C18 (Interchim, Montluçon, FR; 5  $\mu$ m, 4,6 x 150 mm) com uma taxa de fluxo de 1 ml/minuto. Duas fases móveis (fase móvel A: 30% 6,5 mM acetato de amônio + 40% acetonitrila + 30% ácido fórmico (2ml/l); fase móvel B: 100% acetonitrila) foram empregadas para ciclar uma condição de gradiente de 100% A durante 1 minuto a 100% B em 4 minutos, 100% B durante 5 minutos a 100% A em 3 minutos, e reequilibrar com 100% A durante 2 minutos.

#### LCMS-método 2

[00257] A análise LCMS foi realizada (ionização de eletropulverização em varredura de modo tanto positivo como negativo (pulsado) de 100 a 1000 amu) em uma coluna Kromasil C18 (Interchim, Montluçon, FR; 3,5  $\mu$ m, 4,6 x 100 mm) com uma taxa de fluxo de 0,8 ml/minuto. Duas fases móveis (fase móvel A: 35% 6,5mM acetato de

amônio + 30% acetonitrila + 35% ácido fórmico (2ml/l); fase móvel B: 100% acetonitrila) foram empregadas para ciclar uma condição de gradiente de 100% A durante 1 minuto a 100% B em 4 minutos, 100% B a uma taxa de fluxo de 1,2 ml/minuto durante 4 minutos a 100% A a 0,8 l/minuto em 3 minutos, e reequilibrar com 100% A durante 1,5 minuto.

### LCMS-método 3

[00258] A análise LCMS foi realizada (ionização de eletropulverização em varredura de modo tanto positivo como negativo (pulsado) de 100 a 900 amu) em uma coluna Xterra MS C18 (Waters, Milford, MA 5 µm, 4,6 x 150 mm) com uma taxa de fluxo de 1 ml/minuto. Duas fases móveis, (fase móvel A: 85% 6,5mM acetato de amônio + 15% acetonitrila; fase móvel B: 10% 6,5 mM acetato de amônio + 80% acetonitrila ) foram empregadas para ciclar uma condição de gradiente de 100% A durante 3 minutos a 100% B em 5 minutos, 100% B a uma taxa de fluxo de 1,2 ml/minuto durante 6 minutos a 100% A a 0,8 ml/minutos em 3 minutos, e reequilibrar com 100% A durante 3 minutos.

### Tabela 1 - Método analítico usado

Composto N°	Método LC/GC/MS
1	1
68	2
2	1
3	1
5	1
6	1
15	1
17	3
18	1
20	1
23	2
25	2
26	2
27	2
28	2

Composto N°	Método LC/GC/MS
29	2
30	2
31	2
32	1
34	2
35	1
36	1
37	1
38	2
39	1
40	2
43	3
44	3
46	1
47	3
50	1
51	1
52	1
53	1
54	1
55	1
56	1
57	1
58	1
59	1
60	1
61	1
62	1
63	1
70	1

### Exemplos farmacológicos

#### Preparação de suspensões bacterianas para testes de susceptibilidade

[00259] As bactérias usadas neste estudo foram cultivadas durante a noite em frascos contendo 100 ml de caldo Mueller-Hinton (Becton Dickinson - cat. no. 275730) em água deionizada estéril, com agitação a

37 °C, As cargas (0,5 ml/tubo) foram armazenadas a -70 °C até uso. As titulações das bactérias foram realizadas em placas de microtitulação e as unidades de formação de colônia (CFUs) foram determinadas. Geralmente, um nível de inóculo de aproximadamente 100 CFUs foi usado para testes de susceptibilidade.

Testes de susceptibilidade antibacterianos: determinação de IC<sub>90</sub>

Ensaio de placa de microtitulação

[00260] As placas de microtitulação de plástico, com 96 cavidades, estéreis, de fundo plano, foram cheias com 180 µl de água deionizada estéril suplementados com 0,25% BSA. Subseqüentemente, as soluções de carga (7,8 x concentração de teste final) de compostos foram adicionadas em volumes de 45 µl em coluna 2. As diluições de cinco vezes em série (45 µl em 180 µl) foram feitas diretamente nas placas de microtitulação da coluna 2 para alcançar a coluna 11. As amostras de controle não-tratadas com (coluna 1) e sem (coluna 12) inóculo foram incluídas em cada placa de microtitulação. Dependendo do tipo de bactéria, aproximadamente 10 a 60 CFU por cavidade de inóculo de bactéria (100 TCID<sub>50</sub>) em um volume de 100 µl em meio 2,8x Mueller Hinton, foram adicionados às fileiras A a H, exceto coluna 12. O mesmo volume de meio de caldo sem inóculo foi adicionado à coluna 12 na fileira A a H. As culturas foram incubadas a 37 °C durante 24 h sob uma atmosfera normal (incubador com válvula de ar aberta e ventilação contínua). No final da incubação, um dia após a inoculação, o crescimento bacteriano foi quantificado de modo fluorométrico. Assim, resazurin (0,6 mg/ml) foi adicionado em um volume de 20 µl para todas as cavidades 3 h após a inoculação, e as placas reincubadas durante a noite. Uma mudança em cor de azul para rosa indicou o crescimento de bactérias. A fluorescência foi lida em um fluorômetro controlado por computador (Cytofluor Biosearch) a um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de

onda de emissão de 590 nm. A% de inibição de crescimento obtida pelos compostos foi calculada de acordo com os métodos padrões. O IC<sub>90</sub> expressado em µg/ml) foi definido como 90% de concentração inibitória para crescimento bacteriano. Os resultados são mostrados na tabela 2.

#### Método de diluição em ágar

[00261] Os valores MIC<sub>99</sub> (a concentração mínima para obter 99% de inibição de crescimento bacteriano) podem ser determinados por realização de método de diluição Ágar padrão de acordo com os padrões NCCLS \* em que os meios usados incluem ágar Mueller- Hinton.

\* Clinical laboratory standard institute. 2005. Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically: approved standard -6a. ed.

#### Ensaio de morte com tempo

[00262] A atividade bactericida ou bacteriostática dos compostos pode ser determinada em um ensaio de morte com tempo usando o método de microdiluição de caldo \*. Em um ensaio de morte com tempo em *Staphylococcus aureus* e *S. aureus* resistente a metilicina (MRSA), o inóculo de partida de *S. aureus* e MRSA é 10<sup>6</sup> CFU/ml em caldo Muller Hinton. Os compostos antibacterianos são usados na concentração de 0,1 a 10 vezes o MIC (isto é, o IC<sub>90</sub> como determinado em ensaio de placa de microtitulação). As cavidades não recebendo agente antibacteriano constituem o controle de crescimento de cultura. As placas contendo os microorganismos 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<sup>-1</sup> a 10<sup>-6</sup>) em PBS estéril e colocação em placa (200 µl) em ágar de Muller Hinton. As placas são incubadas a 37 °C durante 24 h e o número de colônias determinado. As curvas de mortes podem ser construídas por gráfico do log<sub>10</sub> CFU por ml versus

tempo. Um efeito bactericida é comumente definido como 3- $\log_{10}$  diminuição em número de CFU por ml como comparado com o inóculo não-tratado. O efeito de transporte potencial dos fármacos é removido pelas diluições em série e contagem das colônias em uma maior diluição usada para colocação em placas. Não foi observado efeito de transporte na diluição de  $10^{-2}$  usada para a colocação em placa. Isto resulta em limite de detecção  $5 \times 10^2$  CFU/ml ou  $<2,7$  log CFU/ml.

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

#### Determinação de níveis de ATP celulares

[00263] A fim de analisar a mudança em concentração de APT celular total (usando kit ATP bioluminescence, Roche), ensaios foram realizados por cultivo de uma cultura de *S. aureus* (ATCC29213) em frascos Mueller Hinton de 100 ml e incubar em um agitador-incubador durante 24 horas a 37 °C (300 rpm). Medir o OD<sub>405</sub> nm e calcular o CFU/ml. Diluir as culturas a  $1 \times 10^6$  CFU/ml (concentração final para medida de ATP:  $1 \times 10^5$  CFU/100  $\mu$ l por cavidade) e adicionar o composto de teste a 0,1 a 10 vezes o MIC (isto é, IC<sub>90</sub> como determinada em um teste de placa de microtitulação). Incubar estes tubos durante 0, 30 e 60 minutos a 300 rpm e 37°C. Usar 0,6 ml de suspensão bacteriana de tubos de tampa de encaixe e adicionar tubos eppendorf novos de 2 ml. Adicionar 0,6 ml de reagente de lise de células (kit Roche), submeter a vórtice em velocidade máxima e incubar 5 minutos a temperatura ambiente. Resfriar em gelo. Deixar o luminômetro aquecer até 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems com injetor). Encher uma coluna (= 6 cavidades) com 100  $\mu$ l da mesma amostra. Adicionar 100  $\mu$ l reagente Luciferase a cada cavidade usando o sistema injetor. Medir a luminescência durante 1 segundo.

**Tabela 2: Valores IC<sub>90</sub> (µg/ml) determinados de acordo com o teste de placa de microtitulação**

Comp No,	IC90 (µg/ml)														
	STA 29213	SPN 6305	SPY 8668	SMU 33402	EFA 29212	LMO 49594	BSU 43639	ECO 35218	PAE 27853	STA RMETHIC	STA 25923	STA 43300	EFA 14506	ECO 1403	ECO 25922
64	8,3	10,5	2,1	2,1	13,2	13,2	8,3		13,2	11,8	6,6		10,5		
8	10,1	11,3	10,1	10,1		40,2	12,7		12,7	11,3	11,3		11,3		
46	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5		10,5	9,3	11,7	10,5	10,5		
12	10,8	12,1	10,8	10,8	13,6	13,6	13,6		10,8	12,1	12,1	10,8	10,8		
10	12,9	11,5	10,2	10,2	10,2	10,2			12,9	10,2	11,5	12,9			
24	11,8	14,9	11,8	11,8	14,9	14,9	11,8		14,9	14,9	13,2		11,8		
9	10,5	13,3	10,5	10,5	10,5	10,5			10,5	11,8	11,8	13,3	11,8		
13	12,1	10,8	12,1		12,1	12,1	12,1		12,1	12,1	12,1				
22	14,2	12,6	11,2	11,2	14,2	14,2			14,2	14,2	12,6				
33	14,5	14,5	11,5	11,5	14,5	14,5	11,5		14,5	14,5	14,5		46,0		
20	11,6	14,6	11,6	14,6	14,6	14,6	14,6	11,6	14,6	46,0	13,0			13,0	14,6
65	13,5	13,5	13,5	13,5	13,5	13,5	13,5		13,5	13,5	13,5				
19	14,5	14,5	11,5	11,5	14,5	14,5	14,5		14,5	14,5	12,9	11,5			
59	15,3	17,2	15,3	15,3	17,2	10,9	10,9	15,3	17,2	54,4	54,4	17,2	54,4		
54	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0				17,0						
26	16,3	3,6	2,9	2,9	3,6	3,6	14,5		2,9	18,2	7,3		14,5		
66	40,0	50,4	40,0	40,0	50,4	50,4	50,4		40,0	50,4	50,4				
67	51,0	22,8	51,0		51,0	51,0	51,0		51,0	51,0	51,0				
49	44,7	56,3	22,4	44,7	56,3	56,3	56,3		56,3	56,3	56,3				56,3
48	53,7	60,3	47,9	47,9	60,3	60,3	60,3		47,9	60,3	53,7				
70	12,3	12,3	9,8	9,8	49,1	39,0	12,3		9,8	12,3	12,3				
71	11,5	11,5	9,2	9,2	11,5	9,2	11,5		11,5	11,5	11,5				
21	12,8	12,8	12,8		12,8	12,8	12,8		12,8	12,8	12,8				
6	9,0	11,4	9,0	9,0	11,4	11,4	11,4		9,0	10,1	11,4	9,0			
45	9,2	11,6	9,2	9,2	11,6	11,6	9,2		11,6	46,2	10,3		10,3		

Tabela 2 (continuação)

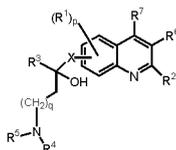
2	9,2	11,6	9,2	9,2	11,6	11,6	9,2		9,2	11,6	11,6	9,2	8,2		
5	10,1	10,1	10,1		10,1	10,1	10,1		10,1	9,0	10,1				
4	10,4	10,4	10,4		10,4	10,4	10,4		10,4	10,4	10,4				
1	11,3	11,3	9,0	9,0	11,3	11,3	11,3		11,3	11,3	11,3		11,3		
3	11,6	5,2	9,2	9,2	11,6	11,6	11,6		9,2	11,6	11,6	9,2			
7	9,5	12,0	12,0		10,7	7,6	37,9		10,7	37,9	7,6				
11	11,3	11,3	9,0		11,3	11,3	11,3		11,3	11,3	11,3				
14	10,4	10,4	10,4		10,4	10,4	10,4		10,4	10,4	10,4				
15	10,1	10,1	10,1		10,1	10,1	10,1		10,1	10,1	10,1				
16	10,4	10,4	10,4		10,4	10,4	10,4		10,4	10,4	10,4				
42	39,4	12,5	12,5		12,5	39,4	12,5		12,5	49,6	9,9				
43	11,5	11,5	11,5		11,5				11,5						
44	11,3	11,3	11,3		11,3	11,3	11,3		11,3	11,3	11,3				
47	10,7	10,7	10,7		10,7	10,7	10,7		10,7	10,7	10,7				
69	13,3	13,3	13,3		13,3	41,9	52,8		13,3	52,8	52,8				

BSU 43639 significa *Bacillus subtilis* (ATCC43639); ECO 25922 significa *Escherichia coli* (ATCC25922); ECO 35218 significa *Escherichia coli* (ATCC35218); ECO 1403 significa *Escherichia coli* (ATCC1403); EFA 14506 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC14506); EFA 29212 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); LMO 49594 significa *Listeria monocytogenes* (ATCC49594); PAE 27853 significa *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); SMU 33402 significa *Streptococcus mutans* (ATCC33402); SPN 6305 significa *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); SPY 8668 significa *Streptococcus pyogenes* (ATCC8668); STA 43300 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC43300); STA 25923 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC25923); STA 29213 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); STA RMETH significa *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA) (um isolado clínico da University of Antwerp).

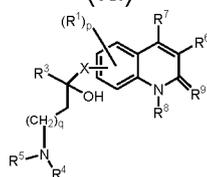
ATCC significa American type tissue culture.

## REIVINDICAÇÕES

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



(Ia)



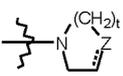
(Ib)

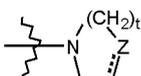
um sal de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitável do mesmo, uma amina quaternária do mesmo, uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma N-óxido do mesmo, em que

R<sup>1</sup> é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di (Ar) alquila;

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

R<sup>2</sup> é hidrogênio; alquila; hidróxi; mercapto; alquilóxi opcionalmente substituído com amino ou mono ou di (alquil) amino ou

um radical de fórmula  em que Z é CH<sub>2</sub>, CH-R<sup>10</sup>, O, S, N-R<sup>10</sup> e t é um número inteiro igual a 1 ou 2 e a linha pontilhada representa uma ligação opcional; alquiloalquilóxi; alquiltio; mono ou di (alquil) amino em que a alquila pode ser opcionalmente substituída com um ou dois substituintes cada independentemente ser selecionado dentre alquilóxi ou Ar ou Het ou morfolinila ou 2-oxopirrolidinila; Ar; Het ou um

radical de fórmula  em que Z é CH<sub>2</sub>, CH-R<sup>10</sup>, O, S, N-R<sup>10</sup>; t é

um número inteiro igual a 1 ou 2; e a linha pontilhada representa uma ligação opcional;

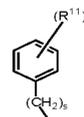
$R^3$  é Ar, Ar-alquila, Het ou Het-alquila;

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

$X$  é uma ligação direta ou  $CH_2$ ;

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

$R^4$  e  $R^5$  juntos e incluindo o N ao qual eles são fixados podem formar um radical selecionado do grupo de imidazolila, triazolila, piperidinila, piperazinila, e tiomorfolinila,



$R^6$  é hidrogênio ou um radical de fórmula  $(CH_2)_s$  em que  $s$  é um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;  $r$  é um número inteiro igual a 1, 2, 3, 4 ou 5; e  $R^{11}$  é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di (Ar) alquila; ou dois radicais  $R^{11}$  vicinais podem ser tomados juntos para formar juntos com o anel fenila ao qual eles são fixados uma naftila;

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

$R^8$  é hidrogênio ou alquila;

$R^9$  é oxo; ou

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

$R^{10}$  é hidrogênio, alquila, hidroxila, aminocarbonila, mono- ou di (alquil) aminocarbonila, Ar, Het, alquila substituída com um ou dois Het, alquila substituída com um ou dois Ar, Het-C(=O)-, Ar-C(=O)-;

alquila é um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono fixado em um radical hidrocarboneto reto ou ramificado

saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído com hidróxi, alquilóxi ou oxo;

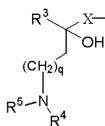
Ar é um homociclo selecionado dentre o grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetrahidronaftila, cada opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado dentre o grupo de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquilocarbonila, alquilcarbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono- ou dialquilaminocarbonila;

Het é um heterociclo monocíclico selecionado dentre o grupo de N-fenoxipiperidinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado dentre o grupo de quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinila, quinoxalinila, indolila, indazolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico opcionalmente pode ser substituído em um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado dentre o grupo de halo, hidróxi, alquila ou alquilóxi;

halo é um substituinte selecionado dentre o grupo de flúor, cloro, bromo e iodo e

haloalquila é um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono fixado em um radical hidrocarboneto reto ou ramificado

saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que um ou mais átomos de carbono são substituídos por um ou mais átomos halo;



desde que quando R<sup>7</sup> é hidrogênio então o radical também pode ser colocado na posição 4 do anel quinolina; e desde que a infecção bacteriana seja diferente de uma infecção micobacteriana.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R<sup>1</sup> é hidrogênio, halo ou Het.

3. Uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R<sup>1</sup> é halo.

4. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que p é igual a 1.

5. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R<sup>2</sup> é alquilóxi; Het; Ar; mono ou di (alquil) amino em que a alquila pode ser opcionalmente substituída por

um ou dois substituintes Ar; um radical de fórmula em que Z é N-R<sup>10</sup>; t é um número inteiro igual a 2; alquilóxi substituído por amino ou

mono ou di (alquil) amino ou um radical de fórmula em que Z é CH<sub>2</sub> e t é um número inteiro igual a 2.

6. Uso de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que R<sup>2</sup> é alquilóxi.

7. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R<sup>3</sup> é naftila, fenila ou Het, cada opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes.

8. Uso de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R<sup>3</sup> é naftila, fenila, 3,5-dihalofenila, tienila, furanila ou benzofuranila.

9. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a

8, caracterizado pelo fato de que  $q$  é igual a 1.

10. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que  $R^4$  e  $R^5$  cada independentemente são alquila.

11. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que  $R^6$  é benzila ou fenila.

12. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que  $R^7$  é hidrogênio.

13. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que  $X$  é uma ligação direta.

14. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que  $X$  é  $CH_2$ .

15. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que o composto é um composto de fórmula (Ia).

16. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção com uma bactéria gram-positiva.

17. Combinação, caracterizada pelo fato de que é de (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, e (b) um ou mais de outros agentes antibacterianos desde que um ou mais de outros agentes antibacterianos sejam diferentes dos agentes antimicobacterianos, em que a combinação é para uso no tratamento de infecção bacteriana desde que a infecção bacteriana seja diferente de uma infecção micobacteriana.

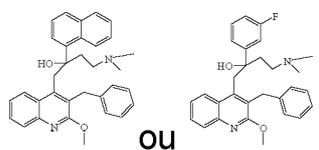
18. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um veículo farmacêuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente efetiva de (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) como definido em qualquer uma das

reivindicações 1 a 15, e (b) um ou mais de outros agentes antibacterianos desde que um ou mais de outros agentes antibacterianos sejam diferentes dos agentes antimicobacterianos, em que a combinação é para uso no tratamento de infecção bacteriana desde que a infecção bacteriana seja diferente de uma infecção micobacteriana.

19. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que é para o tratamento de uma infecção bacteriana desde que a infecção bacteriana seja diferente de uma infecção micobacteriana.

20. Produto, caracterizado pelo fato de que contém (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, e (b) um ou mais de outros agentes antibacterianos desde que um ou mais de outros agentes antibacterianos sejam diferentes dos agentes antimicobacterianos, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial no tratamento de uma infecção bacteriana desde que a infecção bacteriana seja diferente de uma infecção micobacteriana.

21. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado dentre



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

22. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, combinação de acordo com a reivindicação 17, composição de acordo com a reivindicação 18, composto de acordo com a reivindicação 18 ou produto de acordo com a reivindicação 20,

caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção com *Staphylococci*, *Enterococci* ou *Streptococci*.

23. Uso de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção com *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), estafilococos negativos de coagulase resistentes a meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina ou *Enterococcus faecium* múltiplo resistente.

24. Uso de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção com *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pneumoniae*.

25. Uso de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção com *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA).