

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

(21) **PI0614122-6 A2**



(22) Data de Depósito: 26/07/2006
(43) Data da Publicação: 09/03/2011
(RPI 2096)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 215/227
C07D 215/12
C07D 215/48
C07D 401/04
C07D 401/06
C07D 401/12
C07D 401/14
C07D 405/06
C07D 405/12
C07D 413/06
C07D 417/06
A61K 31/47
A61P 31/00

(54) Título: **COMPOSTO DERIVADO DE QUINOLINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DO REFERIDO COMPOSTO**

(30) Prioridade Unionista: 28/07/2005 EP 05 106962.3

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

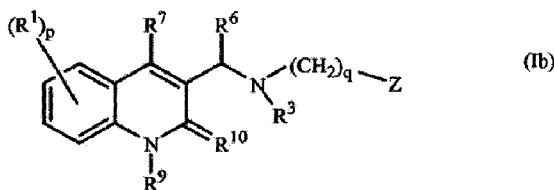
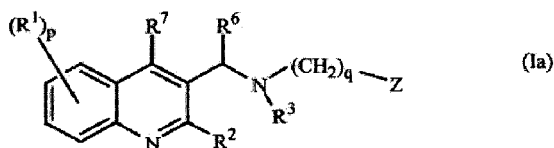
(72) Inventor(es): Anil Koul, David Francis Alain Lancois, Elisabeth Théréèse Jeanne Pasquier, Jérôme Emile Georges Guillemont, Koenraad Jozef Lodenwijk Marcel Andries

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006064656 de 26/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/014885 de 08/02/2007

(57) Resumo: COMPOSTO DERIVADO DE QUINOLINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DO REFERIDO COMPOSTO. A presente invenção se refere a novos derivados de quinolina substituídos, de acordo com as fórmulas gerais (1a) ou (1b): a 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, uma forma de N-óxido do mesmo ou um pró-fármaco do mesmo. Os compostos reivindicados são de utilidade no tratamento de uma doença bacteriana, particularmente, as doenças provocadas pela micobactéria patogênica, tal como, Mycobacterium tuberculosis, M. bovis, M. avium e M. marinum. Também é reivindicada uma composição que compreende um veículo farmacêuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapêuticamente eficaz dos compostos reivindicados, o uso dos compostos ou das composições reivindicadas para a fabricação de um medicamento destinado ao tratamento de doenças bacterianas e um processo para a preparação dos compostos reivindicados.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTO DERIVADO DE QUINOLINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DO REFERIDO COMPOSTO**".

A presente invenção se refere a novos derivados de quinolina substituídos, de utilidade no tratamento de doenças bacterianas, incluindo, sem que seja a isso limitado, doenças causadas por micobactérias patogênicas, tais como, *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* e *M. marinum*.

Antecedentes da Invenção

A *Mycobacterium tuberculosis* é o agente causador da tuberculose (TB), uma grave e potencialmente fatal infecção com ampla difusão em todo o mundo. As estimativas da World Health Organization (Organização Mundial de Saúde) indicam que mais de 8 milhões de pessoas contraem a TB a cada ano e 2 milhões de pessoas morrem de tuberculose anualmente. Na última década, os casos de TB cresceram 20% em todo o mundo, com um maior índice nas comunidades mais pobres. Se essas tendências continuarem, a incidência de TB irá aumentar mais de 41% nos próximos vinte anos. Cinquenta anos após a introdução de uma eficaz quimioterapia, a TB permanece, depois da AIDS, como a causa infecciosa líder de mortalidade adulta no mundo. A complicação da TB epidêmica proporciona a tendência de surgimento de cepas resistentes a múltiplos fármacos e a mortal simbiose com o HIV. As pessoas que são portadoras do HIV e infectadas com TB apresentam uma probabilidade 30 vezes maior de desenvolverem a TB ativa do que as pessoas que são de HIV negativo, sendo a TB responsável pela morte de uma entre três pessoas com HIV/AIDS em todo o mundo.

As abordagens para o tratamento da tuberculose também envolvem a combinação de múltiplos agentes. Por exemplo, o regime recomendado pelo Serviço de Saúde Pública dos USA é uma combinação de isoniazid, rifampicina e pirazinamida por dois meses, seguido de isoniazid e rifampicina apenas por mais quatro meses. Esses fármacos são continuados por mais sete meses nos pacientes infectados com HIV. Para os pacientes infectados com cepas de *M. tuberculosis* resistentes a múltiplos fármacos, certos agentes, tais como, etambutol, estreptomicina, canamicina, amicacina, ca-

preomicina, etionamida, cicloserina, ciprofoxacina e ofloxacina são adicionados às terapias combinatórias. Não existe nenhum agente único que seja efetivo no tratamento clínico da tuberculose nem qualquer combinação de agentes que ofereça a possibilidade de terapia de prazo inferior a seis meses de duração.

Assim, existe uma grande necessidade médica para novos fármacos que melhorem o atual tratamento, possibilitando regimes que facilitem o paciente e proporcionem aceitação. Regimes mais curtos e também aqueles que requerem menos supervisão são considerados como a melhor maneira de se alcançar o referido objetivo. A maior parte do benefício do tratamento se consegue nos 2 primeiros meses, durante a fase bactericida intensiva, quando quatro fármacos são administrados em conjunto; a carga bacteriana é acentuadamente reduzida e os pacientes se tornam não-infecciosos. A continuação do quarto ao sexto mês, ou fase de esterilização, se faz necessária, para eliminar os bacilos persistentes e minimizar o risco de reincidência. Um potente fármaco esterilizadora, que pudesse encurtar o tratamento para 2 meses ou menos, seria extremamente benéfico. Os fármacos que facilitam a aceitação por necessitarem uma menor supervisão, são também necessários. Obviamente, um composto que pudesse reduzir a duração total do tratamento e a frequência da administração do fármaco proporcionaria o benefício mais alto.

O fator que complica a TB epidêmica é a crescente incidência de cepas resistentes a múltiplos fármacos ou MDR-TB. Um percentual de até 4% de todos os casos ocorridos no mundo são considerados MDR-TB – aqueles resistentes aos fármacos mais eficazes do padrão de 4 fármacos, isoniazid e rifampin. A MDR-TB é letal quando não é tratada e não pode ser adequadamente tratada através de terapia padrão, assim, o tratamento chega a precisar de até 2 anos de fármacos de "segunda linha". Estes fármacos são normalmente tóxicos, caras e marginalmente eficazes. Na ausência de uma terapia eficaz, os pacientes de MDR-TB infecciosa continuam a difundir a doença, produzindo novas infecções com cepas de MDR-TB. Portanto, existe uma acentuada necessidade médica para um novo fármaco com um

novo mecanismo de ação, que, provavelmente, demonstre atividade contra resistência ao fármaco, em particular, as cepas de MDR.

O termo "resistente a fármaco" conforme usado anteriormente ou daqui em diante, é um termo bem-entendido por um especialista versado na técnica de microbiologia. Uma *Mycobacterium* resistente a fármaco é uma *Mycobacterium* que não é mais sensível a pelo menos uma fármaco anteriormente eficaz, tendo desenvolvido a capacidade de suportar o ataque anti-biótico de pelo menos um fármaco anteriormente eficaz. Uma cepa resistente a fármaco pode suprir esta capacidade de suportar para a sua progênie. A referida resistência pode ser devida a mutações genéticas aleatórias na célula bacteriana que alteram sua sensibilidade a um único fármaco ou a diferentes fármacos.

A tuberculose MDR é uma forma específica de tuberculose resistente a fármaco, devido a uma bactéria resistente a pelo menos isoniazid e rifampicina (com ou sem resistência a outros fármacos), que estão presentes nos dois mais potentes fármacos anti-TB. Dessa forma, sempre que usado o termo "resistente a fármaco", conforme anteriormente e daqui em diante, deverá se entender como resistente a múltiplos fármacos.

Outro fator no controle da TB epidêmica é o problema da TB latente. Apesar de décadas de programas de controle de tuberculose, cerca de 2 bilhões de pessoas são infectadas por *M. tuberculosis*, embora de forma assintomática. Cerca de 10% desses indivíduos se encontram em risco de desenvolver a TB ativa durante seu ciclo de vida. A epidemia global de TB é abastecida pela infecção de pacientes de HIV com TB e cresce com a participação de cepas de TB resistentes a múltiplos fármacos (MDR-TB). A reativação da TB latente é um fator de alto risco para o desenvolvimento da doença, sendo responsável por 32% das mortes em indivíduos infectados com o HIV. Para controlar a TB epidêmica, é necessário se descobrir novos fármacos que possam matar o bacilo inativo ou latente. A TB inativa pode se tornar reativada, provocando a doença por diversos fatores, como a supressão da imunidade do hospedeiro mediante uso de agentes imunossupressores, como os anticorpos contra o fator α de necrose de tumor ou interferon- γ .

No caso de pacientes de HIV positivo, o único tratamento profilático disponível para a TB latente consiste em dois ou três meses de regime de rifampicina e pirazinamida. A eficácia do regime de tratamento ainda não é clara e, além disso, a duração dos tratamentos é uma importante limitação nos ambientes de recursos limitados.

Em consequência, existe uma drástica necessidade de se identificar novos fármacos que possam atuar como agentes quimioprofiláticos em indivíduos portadores do bacilo de TB latente.

Os bacilos de tubérculo (causadores da tuberculose) entram nos indivíduos saudáveis através de inalação; eles são fagocitados pelos macrófagos alveolares dos pulmões. Isto leva a uma potente resposta imune e à formação de granulomas, os quais consistem de macrófagos infectados pelo *M. tuberculosis* envolvido de células T. Após um período de 6-8 semanas, a resposta imune do hospedeiro causa a morte das células infectadas por necrose e o acúmulo de material caseoso com certos bacilos extracelulares, envolvidos pelos macrófagos, células epiteloídes e camadas de tecido linfóide na periferia. No caso de indivíduos saudáveis, a maior parte das micobactérias são mortas nesses ambientes, mas uma pequena proporção de bacilos ainda sobrevive e são imaginados de existir em um estado hipometabólico não-duplicativo, sendo tolerantes à morte pelos fármacos anti-TB, como a isoniazid. Estes bacilos podem permanecer em ambientes fisiológicos alterados, mesmo durante a vida dos indivíduos, sem mostrar qualquer sintoma clínico da doença. Entretanto, em 10% dos casos, esses bacilos latentes podem ser reativados, provocando a doença. Uma das hipóteses sobre o desenvolvimento dessas bactérias persistentes é o ambiente patofisiológico que ocorre nas lesões humanas, a saber, reduzida tensão de oxigênio, limitação de nutriente e pH ácido. Esses fatores foram postulados para tornar essas bactérias fenotipicamente tolerantes às principais fármacos antimicobacterianas.

Além de se cuidar da TB epidêmica, ocorre o problema emergente da resistência aos agentes antibióticos de primeira linha. Alguns exemplos importantes incluem o *Streptococcus pneumoniae* resistente à pe-

nicilina, o *Enterococci* resistente à vancomicina, o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina e a *Salmonellae* multirresistente.

As conseqüências da resistência aos agentes antibióticos são graves. As infecções causadas pelos micróbios resistentes falham em responder ao tratamento, resultando em uma prolongada doença e maior risco de morte. As falhas do tratamento também proporcionam longos períodos de infectividade, o que aumenta o número de pessoas infectadas em movimento na comunidade, dessa forma, expondo a população geral ao risco de contrair uma infecção de cepa resistente. Os hospitais constituem um componente crítico do problema de resistência antimicrobiana em todo o mundo. A combinação de pacientes altamente sensíveis e uso intenso e prolongado de fármacos antimicrobianos, além da infecção cruzada, tem resultado em infecções com patógenos bacterianos altamente resistentes.

A automedicação com agentes antimicrobianos é outro grande fator que contribui para a resistência. Os agentes antimicrobianos automedicados podem ser desnecessários, são normalmente inadequadamente dosados ou podem não conter adequadas quantidades do fármaco ativo.

A aceitação do paciente ao tratamento recomendado é outro grande problema. Os pacientes se esquecem de tomar a medicação, interrompem seu tratamento quando começam a se sentir melhor ou são incapazes de sustentar um curso de tratamento completo, criando, dessa forma, um ambiente ideal para os micróbios se adaptarem, ao invés de serem mortos.

Devido à resistência emergente a múltiplos antibióticos, os médicos são defrontados com infecções para as quais não existe uma terapia eficaz. A morbidade, mortalidade e custos financeiros de tais infecções impõem uma crescente responsabilidade para os sistemas de saúde pública em todo o mundo.

Portanto, existe uma grande necessidade de novos compostos para tratamento de infecções bacterianas, especialmente, infecções micobacterianas, incluindo as infecções resistentes a fármaco e micobacterianas latentes e também outras infecções bacterianas, especialmente aquelas

causadas por cepas bacterianas resistentes.

Os documentos de patentes WO 2004/011436, WO 2005/070924, WO 2005/070430 e WO 2005/075428 descrevem certos derivados de quinolina substituídos, os quais apresentam atividade contra *Mycobacteria*, em particular, contra *Mycobacterium tuberculosis*. Um composto particular desses derivados de quinolina substituídos é descrito na publicação *Science* (2005), 307, 223-227.

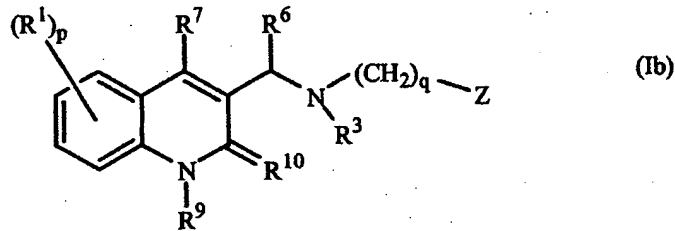
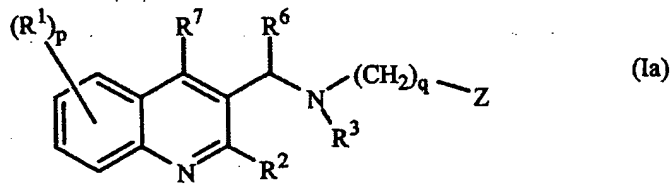
Outras quinolinas substituídas são divulgadas na Patente U.S. Nº 5,965,572, para tratamento de infecções resistentes a antibióticos e no documento de patente WO 00/34265, para inibir o crescimento de microorganismos bacterianos.

O objetivo da presente invenção é de proporcionar novos compostos, em particular, derivados de quinolina substituídos, tendo a propriedade de inibir o crescimento bacteriano, especialmente, de micobactérias, dessa forma, sendo de utilidade no tratamento de doenças micobacterianas, particularmente, aquelas doenças causadas por micobactérias patogênicas, tais como, *Mycobacterium tuberculosis* (incluindo a doença latente e as cepas de *M. tuberculosis* resistentes a fármacos), *M. bovis*, *M. avium* e *M. marinum*. Os compostos são também de utilidade no tratamento de outras infecções bacterianas, conforme descrito abaixo.

Os compostos de acordo com a presente invenção são caracterizados pela presença de um átomo de nitrogênio terciário na posição alfa, na cadeia lateral fixada na posição 3 do núcleo da quinolina e, assim, apresentam uma estrutura básica diferente dos derivados de quinolina descritos no acima mencionado documento de patente WO 2004/011436, ao quais apresentam um átomo de carbono assimétrico nessa posição. Os compostos de acordo com a presente invenção, portanto, possuem a vantagem de serem capazes de formar menos enantiômeros que os compostos do documento WO 2004/011436,

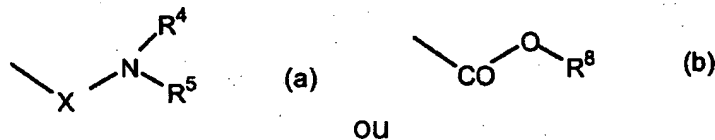
30 Sumário da Invenção

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



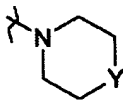
sais de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, aminas quaternárias dos mesmos, formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, formas tautoméricas dos mesmos, formas de N-óxido dos mesmos ou pró-fármacos dos mesmos, em que:

- 5
- p é um inteiro igual a 0, 1, 2, 3 ou 4;
 - q é um inteiro igual a 0, 1, 2 ou 3;
 - Z é um radical selecionado das fórmulas:



- R¹ é ciano, halo, alquila, haloalquila, hidróxi, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, arilalquila, di(aril)alquila, arila ou Het;

- 10
- R² é hidrogênio, alquilóxi, arila, arilóxi, hidróxi, mercapto, alquiloalquilóxi, alquiltio, mono- ou di(alquil)amino, pirrolidino ou um radical de

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

- R³ é alquila, arilalquila, arila, mono- ou di-alquilaminoalquila, Het ou Het-alquila;

- 15
- R⁴ e R⁵, cada qual independentemente, é hidrogênio; alquila; alquiloalquila; arilalquila; Het-alquila; mono- ou dialquilaminoalquila; Het; ou arila; ou

- R⁴ e R⁵ juntos com o átomo de nitrogênio ao qual se encontram

fixados formam um radical selecionado do grupo que consiste em pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-diidroisoindol-1-ila, tiazolidin-3-ila, 1,2,3,6-tetraidropiridila, 1,4-diazacicloeptila, 1-aza-4-oxacicloeptila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-ila, 2H-pirrolila, pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, 5 piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila e triazinila, opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, cada substituinte independentemente selecionado de alquila, haloalquila, halo, arilalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono- ou dialquilamino, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, arila, piridila ou pirimidinila;

10 - R⁶ é arila ou Het;
 - R⁷ é hidrogênio, halo, alquila, arila ou Het;
 - R⁸ é um radical hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada, tendo de 1 a 6 átomos de carbono;

15 - R⁹ é hidrogênio ou alquila;
 - R¹⁰ é oxo; e
 - X é -CH₂- ou -CO-;
 - Alquila é um radical hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 to 6 átomos de carbono fixado a um radical hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído por ciano, hidróxi, alquilóxi ou oxo;

25 - Arila é um homociclo selecionado de fenila, naftila, acenaftila ou tetraidronaftila, cada qual sendo opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte sendo independentemente selecionado de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, carboxila, alquiloalquila, aminocarbonila, morfolinila ou mono- ou dialquilaminocarbonila;

30 - Het é um heterociclo monocíclico selecionado de N-fenoxipiperidinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila,

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

- Halo é um substituinte selecionado de flúor, cloro, bromo ou iodo; e

- Haloalquila é um radical hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono fixado a um radical hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que um ou mais átomos de carbono são substituídos por um ou mais átomos de halogênio.

A menos que indicado em contrário, os compostos acima de acordo com a Fórmula (Ia) ou Fórmula (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, as formas de N-óxido dos mesmos ou os pró-fármacos dos mesmos, serão referidos, daqui em diante, como os compostos de acordo com a invenção.

Os compostos de acordo com as Fórmulas (Ia) e (Ib) são intercorrelacionados em que, por exemplo, um composto de acordo com a Fórmula (Ib), com R^{10} igual a oxo, é o equivalente tautomérico de um composto de acordo com a Fórmula (Ia), com R^2 igual a hidróxi (tautomerismo cetoenólico).

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

O grupo arila ou Het listado nas definições dos substituintes dos

compostos de Fórmulas (Ia) ou (Ib) (ver, por exemplo, R³), conforme mencionado anteriormente ou daqui em diante, podem ser fixados ao restante da molécula de Fórmulas (Ia) ou (Ib) através de qualquer carbono ou heteroátomo do anel, se apropriado, caso não especificado em contrário. Assim, por exemplo, quando Het for imidazolila, poderá ser 1-imidazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila e similares.

As linhas traçadas de substituintes dentro dos sistemas de anéis indicam que a ligação pode ser fixada a quaisquer átomos do anel adequados.

Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis são definidos como compreendendo as formas de sais de adição de ácido terapeuticamente ativos e não-tóxicos que os compostos de acordo com as Fórmulas (Ia) ou (Ib) são capazes de formar. Os referidos sais de adição de ácido podem ser obtidos mediante tratamento da forma de base dos compostos de acordo com as Fórmulas (Ia) ou (Ib) com apropriados ácidos, por exemplo, ácidos inorgânicos, tais como, os ácidos hidroalcoólicos, 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-aminosalicílico e ácido pamóico.

Os compostos de acordo com as Fórmulas (Ia) ou (Ib) contendo prótons ácidos podem também ser convertidos nas suas formas de sal de adição de base terapeuticamente ativos e não-tóxicos, através de tratamento com apropriadas bases orgânicas e inorgânicas. As formas apropriadas de sais de base compreendem, por exemplo, os sais de amônio, os sais de metal alcalino e metal alcalino terroso, em particular, os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio e cálcio, os sais com bases orgânicas, por exemplo, benzatina, N-metil-D-glicamina, os sais de hibramina e os sais com aminoácidos, por exemplo, arginina e lisina.

Inversamente, as ditas formas de sal de adição de ácido ou de base podem ser convertidas em formas livres mediante tratamento com uma base ou ácido apropriados.

O termo sal de adição, conforme usado na estrutura do presente pedido de patente, também compreende os solvatos que os compostos de acordo com as Fórmulas (Ia) ou (Ib), assim como, os sais dos mesmos, são capazes de formar. Esses solvatos são, por exemplo, os hidratos e alcoo-

tos.

O termo "amina quaternária" conforme usado anteriormente, define os sais de amônio quaternário que os compostos de Fórmulas (Ia) ou (Ib) são capazes de formar, mediante reação entre um nitrogênio básico de um composto de Fórmulas (Ia) ou (Ib) com um agente de quaternização, tal como, por exemplo, um alquil-halogeneto, arilalquil-halogeneto, alquilcarbonil-halogeneto, Ar-carbonil-halogeneto, Het-alquil-halogeneto ou Het-carbonil-halogeneto opcionalmente substituídos, por exemplo, metiliodeto ou benziliodeto. Preferivelmente, Het representa um heterociclo monocíclico selecionado de furanila ou tienila; ou um heterociclo bicíclico selecionado de benzofuranila ou benzotienila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode, opcionalmente, ser substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo de halo, alquila e Ar. Preferivelmente, o agente de quaternização é um alquil-halogeneto. Outros reagentes com satisfatórios grupos de saída podem também ser usados, tais como, alquil-trifluorometanossulfonatos, alquil-metanossulfonatos e alquil-p-toluenossulfonatos. Uma amina quaternária possui um nitrogênio carregado positivamente. Os íons de carga contrária farmacologicamente aceitáveis incluem cloro, bromo, iodo, trifluoroacetato, acetato, triflato, sulfato, sulfonato. Preferivelmente, o íon de carga contrária é iodo. O íon de carga contrária de escolha pode ser introduzido usando resinas trocadoras de íons.

O termo "formas estereoquimicamente isoméricas" conforme usado anteriormente e daqui em diante, define todas as possíveis formas estereoisoméricas que os compostos de Fórmulas (Ia) e (Ib) e seus N-óxidos, sais de adição ou derivados fisiologicamente funcionais podem pos-

- 5 suir. A menos que mencionado ou indicado em contrário, a designação química dos compostos indica a mistura de todas as possíveis formas estereoquimicamente isoméricas, as ditas misturas contendo todos os diastereômeros e enantiômeros de estrutura molecular básica. Em particular, os centros estereogênicos podem apresentar as configurações R ou S; os substituintes nos radicais bivalentes cíclicos saturados (parcialmente) podem apresentar a configuração *cis*- ou *trans*-. Os compostos compreendendo duplas ligações podem apresentar uma estereoquímica de E (*entgegen*) ou de Z (*zusammen*)
- 10 Na referida dupla ligação. Os termos *cis*, *trans*, R, S, E e Z são bem-conhecidos para um especialista versado na técnica. As formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos de Fórmulas (Ia) e (Ib) são obviamente idealizadas de serem abrangidas dentro do escopo da presente invenção.
- 15 Segundo as convenções de nomenclatura CAS, quando dois centros estereogênicos de configuração absolutamente conhecida estão presentes em uma molécula, é atribuído um descritor R ou S (baseado na regra de seqüência de Cahn-Ingold-Prelog) para o centro quirático de número mais baixo, 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 centro de referência e [R*,R*] indica os centros com a mesma quiralidade e [R*,S*] indica centros de quiralidade diferentes. Por exemplo, se o centro quirático de número mais baixo na molécula apresentar uma configuração S e o segundo centro for R, o descritor estereo seria especificado como S-[R*,S*]. Se "α" e "β" são usados: a posição do substituinte de mais alta prioridade no átomo de carbono assimétrico no sistema de anel tendo o número mais baixo de anéis, sempre é arbitrariamente na posição "α" do plano médio determinado pelo sistema de anel. A posição do substituinte de prioridade mais alta no outro átomo de carbono assimétrico no sistema de anel relativamente à posição do substituinte de mais alta prioridade no átomo de referência é denominada "α", se a mesma é no mesmo lado do plano médio determinado pelo sistema de anel ou "β" se a
- 20
- 25
- 30

mesma é no outro lado do plano médio determinado pelo sistema de anel.

Quando uma forma estereoisomérica específica é indicada, isso significa que a dita forma é substancialmente livre, isto é, é associada com menos de 50%, preferivelmente, menos de 20%, mais preferivelmente, menos de 10%, ainda mais preferivelmente, menos de 5%, mais ainda preferivelmente, menos de 2% e ainda mais preferivelmente, menos de 1% do(s) outro(s) isômero(s). Assim, quando um composto de Fórmula (I) é, por exemplo, especificado como (α S, β R), isso significa que o composto é substancialmente isento do isômero (α R, β S).

Os compostos de Fórmulas (Ia) e (Ib) podem ser sintetizados na forma de misturas racêmicas de enantiômeros que podem ser separados entre si, conforme procedimentos de decomposição bem-conhecidos. Os compostos racêmicos de Fórmulas (Ia) e (Ib) podem ser convertidos nas formas de sal diastereomérico correspondente através da reação com um adequado ácido quirálico. As ditas formas de sal diastereoméricas são subsequentemente separadas, por exemplo, mediante cristalização seletiva ou fracionária e os enantiômeros são liberados das mesmas por meio de álcali. Uma maneira alternativa de separação das formas enantioméricas dos compostos de Fórmulas (Ia) e (Ib) envolve o procedimento de cromatografia líquida, usando uma fase estacionária quirálica. As ditas formas isoméricas estereoquimicamente puras podem também ser derivadas das correspondentes formas isoméricas estereoquimicamente puras dos apropriados materiais de partida, desde que a reação ocorra estereoespecificamente. Preferivelmente, se for desejado um estereoisômero específico, o dito composto será sintetizado por métodos de separação estereoespecíficos. Esses métodos irão vantajosamente utilizar materiais de partida enantiomericamente puros.

As formas tautoméricas dos compostos de Fórmulas (Ia) ou (Ib) são idealizadas de compreender aqueles compostos de Fórmulas (Ia) ou (Ib) em que, por exemplo, um grupo enólico é convertido em um grupo ceto (tautomerismo cetoenólico).

As formas de N-óxidos dos presentes compostos são idealiza-

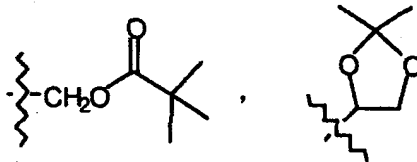
das de compreender os compostos de Fórmulas (Ia) ou (Ib), em que um ou diversos átomos de nitrogênio terciários são oxidados ao chamado N-óxido.

Os compostos de Fórmulas (Ia) e (Ib) podem ser convertidos às correspondentes formas de N-óxidos conforme procedimentos conhecidos na técnica para conversão de um nitrogênio trivalente na sua forma de N-óxido. A dita reação de N-oxidação, geralmente, pode ser realizada através da reação do material de partida de Fórmula (I) com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Apropriados peróxidos inorgânicos compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxidos de metal alcalino ou de metal alcalino terroso, por exemplo, peróxido de sódio, peróxido de potássio; apropriados peróxidos orgânicos podem compreender paroxiácidos, tais como,, por exemplo, ácido benzeno-carboperoxóico ou ácido benzeno-carboperoxóico substituído por halogênio, por exemplo, ácido 3-clorobenzeno-carboperoxóico, ácidos peroxoalcanóicos, por exemplo, ácido peroxoacético; alquil-hidroperóxidos, por exemplo, t-butil-hidroperóxido. Adequados solventes são, por exemplo, água, alcoóis inferiores, por exemplo, etanol e similares; hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno; cetonas, por exemplo, 2-butanona; hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano e misturas de tais solventes.

A invenção também compreende os compostos derivados (normalmente, chamados de "pró-fármacos") de compostos farmacologicamente ativos conforme a invenção, os quais são decompostos *in vivo*, de modo a produzir os compostos de acordo com a invenção. Os pró-fármacos são normalmente (mas, nem sempre) de atividade farmacológica inferior no receptor-alvo, relativamente aos compostos aos quais eles são decompostos. Os pró-fármacos são particularmente de utilidade quando o composto desejado apresenta propriedades químicas ou físicas que tornam a sua administração difícil ou ineficiente. Por exemplo, o composto desejado pode ser apenas fracamente solúvel, ser fracamente transportado através do epitélio da mucosa ou pode apresentar um tempo de meia vida de plasma indesejavelmente curto. Maiores detalhes sobre os pró-fármacos podem ser encontrados na publicação de Stella V. J. et al, "Prodrugs", Drug Delivery Systems,

1985, páginas 112-176, e Drugs, 1985, 29, páginas 455-473,

As formas de pró-fármacos dos compostos farmacologicamente ativos conforme a invenção, geralmente, serão os compostos de acordo com 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 de N-óxidos dos mesmos, apresentando um grupo ácido que é esterificado ou amidado. Incluído em tais grupos ácidos esterificados se encontram os grupos de fórmula $-\text{COOR}^x$, where R^x é C_{1-6} alquila, fenila, benzila ou um dos seguintes grupos:



Os grupos amidados incluem os grupos de fórmula $-\text{CONR}^y\text{R}^z$, onde R^y é H, C_{1-6} alquila, fenila ou benzila e R^z é $-\text{OH}$, H, C_{1-6} alquila, fenila ou benzila.

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

Preferivelmente, alquila é um radical hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada, tendo de 1 a 6 átomos de carbono, selecionados de metila, etila, propila ou butila; ou um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono selecionados de ciclopropila ou cicloexila, opcionalmente substituído por ciano. Ou alquila é C_{1-6} alquila. C_{1-6} alquila é um radical hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada, tendo de 1 a 6 átomos de carbono, tais como, por exemplo, metila, etila, propila, 2-metil-etila, pentila, hexila e similares. Um subgrupo preferido de C_{1-6} alquila é C_{1-4} alquila, o qual representa um radical hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada, tendo de 1 a 4 átomos de carbono, tais como, por exemplo, metila, etila, propila, 2-metil-etila e similares.

Preferivelmente, arila é naftila ou fenila, mais preferivelmente, fenila, cada qual opcionalmente substituída por um ou dois substituintes selecionados de halo, por exemplo, cloro; alquila, por exemplo, metila; ou alcóxi, por exemplo, metilóxi.

5 Preferivelmente, Het é furanila, piridila, pirimidila, quinolinila ou benzofuranila.

Preferivelmente, halo é bromo, flúor ou cloro.

Preferivelmente, haloalquila é trifluorometila;

10 Os compostos de Fórmula (Ia) são, de um modo geral, preferidos.

Preferivelmente, a presente invenção se refere a um composto de Fórmulas (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dos mesmos, conforme anteriormente mencionado como uma modalidade preferível, em que R^1 é halo, arila, alquila ou arilóxi; ou em que R^1 é halo, ciano, alquila ou Het. Mais preferivelmente, R^1 é halo. Ainda mais preferivelmente, R^1 é bromo.

Preferivelmente, a presente invenção se refere a um composto de Fórmulas (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dos mesmos, conforme anteriormente mencionado como uma modalidade preferível, onde p é igual a 0 ou 1,

20 Para os compostos de Fórmula (Ia), preferivelmente, a presente invenção se refere a um composto de Fórmula (Ia) ou qualquer subgrupo dos mesmos, conforme anteriormente mencionado como uma modalidade preferível, em que R^2 é alquilóxi, arila, arilóxi ou Het, em particular, alquilóxi, arila, asrilóxi ou pirrolidino. Mais preferivelmente, R^2 é alquilóxi ou arila. Mais preferivelmente, R^2 é metilóxi ou fenila.

Para os compostos de Fórmula (Ib), preferivelmente, a presente invenção se refere a um composto de Fórmula (Ib) ou qualquer subgrupo dos mesmos, conforme anteriormente mencionado como uma modalidade preferível, em que R^9 é alquila e R^{10} é oxo.

30 Preferivelmente, a presente invenção se refere a um composto de Fórmulas (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dos mesmos, conforme anteriormente mencionado como uma modalidade preferível, em que R^3 é alqui-

la, arilalquila, arila, mono- ou dialquilaminoalquila ou Het-alquila, por exemplo, furanil-, piridil- ou quinolinil-alquila, mais preferivelmente, Het-metila, mais preferivelmente, furanil-, piridil- ou quinolinil-metila.

5 Preferivelmente, a presente invenção se refere a um composto de Fórmulas (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dos mesmos, conforme anteriormente mencionado como uma modalidade preferível, onde q é igual a 1 ou 2, Mais preferivelmente, q é igual a 1,

10 Preferivelmente, a presente invenção se refere a um composto de Fórmulas (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dos mesmos, conforme anteriormente mencionado como uma modalidade preferível, onde Het na definição do substituinte R⁴ ou R⁵ é piridinila ou benzofuranila.

15 Para os compostos de Fórmulas (Ia) ou (Ib), nos quais Z é um radical de fórmula (a), preferivelmente, a presente invenção se refere a um composto de Fórmulas (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dos mesmos, conforme anteriormente mencionado como uma modalidade preferível, onde R⁴ e R⁵, cada qual independentemente, representam hidrogênio ou alquila, mais preferivelmente, hidrogênio, metila ou etila, mais ainda preferivelmente, metila.

20 Preferivelmente, a presente invenção se refere a um composto de Fórmulas (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dos mesmos, conforme anteriormente mencionado como uma modalidade preferível, em que R⁴ e R⁵ juntos com o átomo de nitrogênio ao qual se encontram fixados formam um radical selecionado de pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-diidroisoindol-1-ila, tiazolidin-3-ila, 1,2,3,6-tetraidropiridila, 1-
25 aza-4-oxacicloptila, 1,4-diazacicloptila, ou 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-ila, opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, mais preferivelmente, um substituinte, selecionado de alquila, arilalquila, arila, piridila ou pirimidinila.

30 Para os compostos de Fórmulas (Ia) ou (Ib), nos quais Z é um radical de fórmula (b), preferivelmente, a presente invenção se refere a um composto de Fórmulas (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dos mesmos, conforme anteriormente mencionado como uma modalidade preferível, onde R⁸

é um radical hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada, tendo de 1 a 4 átomos de carbono, preferivelmente, metila ou etila.

5 Preferivelmente, a presente invenção se refere a um composto de Fórmulas (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dos mesmos, conforme anteriormente mencionado como uma modalidade preferível, em que R^6 é fenila ou Het, por exemplo, benzofuranila ou piridinila, cada qual sendo opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halo ou alquila.

10 Preferivelmente, a presente invenção se refere a um composto de Fórmulas (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dos mesmos, conforme anteriormente mencionado como uma modalidade preferível, em que R^7 é hidrogênio ou halo, por exemplo, cloro.

15 Preferivelmente, a presente invenção se refere a um composto de Fórmulas (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dos mesmos, conforme anteriormente mencionado como uma modalidade preferível, em que R^9 é alquila, mais preferivelmente, C_{1-6} alquila, por exemplo, metila.

20 Preferivelmente, a presente invenção se refere a um composto de Fórmulas (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dos mesmos, conforme anteriormente mencionado como uma modalidade preferível, onde Z é um radical de fórmula (a).

Preferivelmente, a presente invenção se refere a um composto de Fórmulas (Ia) ou (Ib) ou qualquer subgrupo dos mesmos, conforme anteriormente mencionado como uma modalidade preferível, onde Z é um radical de fórmula (b).

25 Um grupo preferido de compostos são aqueles 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, as formas tautoméricas dos mesmos, as formas de N-óxido dos mesmos ou as pró-fármacos dos mesmos, em que p é 0 ou 1; R^2 é alquilóxi, arila, arilóxi ou Het; R^3 é alquila, arilalquila, arila, mono- ou di-alquilaminoalquila ou Het-alquila; q é igual
30 a 1 ou 2; R^4 e R^5 , cada qual independentemente, é hidrogênio; alquila; alqui-

loxialquila; arilalquila; Het-alquila; mono- ou di-alquilaminoalquila; Het; ou arila; ou R^4 e R^5 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual se encontram fixados formam um radical selecionado de pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-diidroisoindol-1-ila, tiazolidin-3-ila, 1,2,3,6-tetrahidropiridila, 1-aza-4-oxacicloheptila, 1,4-diazacicloheptila, ou 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-ila, opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, mais preferivelmente, um substituinte, selecionado de alquila, arilalquila, arila, piridila ou pirimidinila; R^6 é fenila ou Het; R^7 é hidrogênio ou halo; R^8 é um radical hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada, tendo de 1 a 4 átomos de carbono; R^9 é alquila; R^{10} é oxo.

Um grupo especialmente preferido de compostos são aqueles 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, as formas tautoméricas dos mesmos, as formas de N-óxido dos mesmos ou os pró-fármacos dos mesmos, em que p é 0 ou 1; R^1 é halo, especialmente bromo ou alquila, especialmente metila, preferivelmente, na posição 6; R^2 é alquilóxi, especialmente metilóxi ou arila, especialmente fenila; R^3 é arila, especialmente fenila, arilalquila, especialmente benzila ou Het-alquila, especialmente quinolino-5-ilmetila; q é 1; R^4 e R^5 , cada qual independentemente, é alquila, especialmente metila, etila ou isopropila, ou R^4 e R^5 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual se encontram fixados formam um radical de 4-tiomorfolino, piperidino ou piperazino, substituídos por alquila, especialmente metila, na posição 4, ou por arilalquila, especialmente benzila; R^6 é arila, especialmente fenila, opcionalmente substituído por um halogênio, especialmente flúor, preferivelmente, na posição 2 ou R^6 é benzofuranila; R^7 é hidrogênio; e R^8 é um radical hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada, tendo de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente etila.

Outro grupo especialmente preferido de compostos que apresentam atividade contra micobactérias são aqueles 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 for-

mas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, as formas tautoméricas dos mesmos, as formas de N-óxido dos mesmos ou os pró-fármacos dos mesmos, em que p é 1; Z é um radical de fórmula (a); R¹ é bromo ou metila, preferivelmente, na posição 6; R² é metilóxi ou fenila; R³ é fenila opcionalmente substituído por metilóxi ou benzila; q é 1; R⁴ e R⁵, cada qual independentemente, é metila, etila ou isopropila, ou R⁴ e R⁵ juntos com o átomo de nitrogênio ao qual se encontram fixados formam um radical de 4-tiomorfolino, um radical de piperidino, substituídos por metila, na posição 4, ou um radical de piperazino substituído por benzila na posição 4; R⁶ é fenila ou benzofuranila e R⁷ é hidrogênio.

Outro grupo especialmente preferido de compostos que apresentam atividade contra bactérias diferentes das micobactérias são aqueles compostos de acordo com a Fórmula (la), 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, as formas de N-óxido dos mesmos ou as pró-fármacos dos mesmos, em que p é 0 ou 1; R¹ é bromo ou metila, preferivelmente, na posição 6; R² é metilóxi ou fenila; R³ é fenila, benzila ou quinolino-5-ilmetila; q é 1; R⁴ e R⁵, cada qual independentemente, é metila, ou R⁴ e R⁵ juntos com o átomo de nitrogênio ao qual se encontram fixados formam um radical de piperazino substituído por metila na posição 4; R⁶ é fenila, opcionalmente substituído por flúor na posição 2; R⁷ é hidrogênio; e R⁸ é etila.

Mais preferivelmente, para atividade contra bactérias diferentes de micobactérias, os composto é selecionado de:

2-{benzil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-N-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida;

N-[(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3 -il)-fenil-metil] -N', N'-dimetil-N-fenil-etano-1,2-diamina;

N-benzil-N-[(6-bromo-2-fenil-quinolin-3 -il)-fenil-metil] -N', N'-dimetil-etano-1,2-diamina;

2-{benzil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-1-(4-metil-piperazin-

- 1-il)-etanona;
- 2-[[[(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-fenil-metil]-quinolin-5-ilmetil-amino]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona;
- 2-{benzil-[(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona;
- 5 N-benzil-N-[(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-(2-flúor-fenila)-metil]-N', N'-dimetil-etano-1,2-diamina;
- Éster etílico do ácido {benzil-[(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-acético; e
- 10 2-{benzil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-1-piperidin-1-il-etanona;
- e 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, as
- 15 formas de N-óxido dos mesmos ou os pró-fármacos dos mesmos.
- Mais preferivelmente, para atividade contra micobactérias, o composto é selecionado de:
- 2-{benzil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-1-(4-benzil-piperazin-1-il)-etanona;
- 20 N-[(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-fenil-metil]-N-(2-metóxi-fenil)-N',N-dimetil-etano-1,2-diamina;
- 2-{benzil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-N,N-dimetil-acetamida;
- N-benzil-N-[(6-bromo-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-N', N'-dimetil-etano-1,2-
- 25 diamina;
- 2-{benzil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-1-(4-metil-piperidin-1-il)-etanona;
- 2-{benzil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-N,N-dietil-acetamida;
- 30 2-{benzil-[(6-bromo-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-[[benzofuran-2-il-(2-fenil-quinolin-3-il)-metil]-benzil-amino]-N-isopropil-N-

metil-acetamida;

2-{benzil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-1-tiomorfolin-4-il-
etanona; e

5 2-{benzil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-N-isopropil-N-metil-
acetamida;

e os sais de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitáveis dos
mesmos, as aminas quaternárias dos mesmos, as formas estereoquímica-
mente isoméricas dos mesmos, as formas tautoméricas dos mesmos, as
formas de N-óxido dos mesmos ou os pró-fármacos dos mesmos.

10 Farmacologia

Os compostos de acordo com a invenção têm sido surpreenden-
tamente mostrados como sendo adequados para o tratamento de doenças
bacterianas, incluindo, especialmente as doenças micobacterianas, particu-
larmente, aquelas doenças causadas por micobactérias patogênicas, tais
15 como, *Mycobacterium tuberculosis* (incluindo a doença latente e as cepas de
M. tuberculosis resistentes a fármacos), *M. bovis*, *M. avium* e *M. marinum*. A
presente invenção também se refere a compostos de Fórmulas (Ia) ou (Ib),
conforme definido anteriormente, aos sais de adição de ácido ou de base
farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, às aminas quaternárias dos
20 mesmos, às formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, às for-
mas tautoméricas dos mesmos, às formas de N-óxido dos mesmos ou às
pró-fármacos dos mesmos, para uso como medicamento.

Além disso, a presente invenção se refere ao uso de um com-
posto de Fórmulas (Ia) ou (Ib), de sais de adição de ácido ou de base farma-
25 cologicamente aceitáveis dos mesmos, de aminas quaternárias dos mesmos,
de formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, de formas tauto-
méricas dos mesmos, de formas de N-óxido dos mesmos ou de pró-
fármacos dos mesmos, assim como, de quaisquer das composições farma-
cêuticas dos mesmos conforme descrito anteriormente ou adiante, na fabri-
30 cação de um medicamento para tratamento de uma doença bacteriana, in-
cluindo uma doença micobacteriana.

Conseqüentemente, em outro aspecto, a invenção proporciona

um método de tratamento de um paciente que sofre de ou se encontra em risco de contrair uma doença bacteriana, incluindo uma doença micobacteriana, cujo método compreende a administração ao paciente de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto ou composição farmacêutica de acordo com a invenção.

Além de sua atividade contra as micobactérias, os compostos de acordo com a invenção podem também ser ativos contra outras bactérias. Em geral, os patógenos bacterianos podem ser classificados como patógenos gram-positivos ou patógenos gram-negativos. Os compostos antibióticos com atividade contra os patógenos gram-positivos e gram-negativos são geralmente considerados como tendo um amplo espectro de atividade. Os compostos da presente invenção são considerados como ativos contra os patógenos bacterianos gram-positivos e/ou gram-negativos. Em particular, os presentes compostos são ativos contra pelo menos uma bactéria gram-positiva, preferivelmente, contra diversas bactérias gram-positivas, mais preferivelmente, contra uma ou mais bactérias gram-positivas e/ou uma ou mais bactérias gram-negativas.

Os presentes compostos apresentam atividade bactericida ou bacteriostática.

Exemplos de bactérias aeróbicas e anaeróbicas gram-positivas e gram-negativas incluem, os estafilococos, por exemplo, *S. aureus*; os enterococos, por exemplo, *E. faecalis*; os estreptococos, por exemplo, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; os bacilos, por exemplo, *Bacillus subtilis*; a listeria, por exemplo, *Listeria monocytogenes*; os hemófilos, por exemplo, *H. influenzae*; a moraxela, por exemplo, *M. catarrhalis*; os pseudomonas, por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa*; e a escherichia, por exemplo, *E. coli*. Os patógenos gram-positivos, por exemplo, estafilococos, enterococos e estreptococos são particularmente importantes devido ao desenvolvimento de cepas resistentes que são difíceis de tratar e difíceis de erradicar, por exemplo, de um ambiente de hospital, uma vez estabelecidas. Exemplos de tais cepas incluem *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), os estafilococos negativos de coagulase resistentes à meticilina (MRCNS), S-

Streptococcus pneumoniae resistente à penicilina e *Enterococcus faecium* multirresistente.

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

5 Os compostos da presente invenção são especialmente ativos contra *Staphylococcus aureus*, incluindo o *Staphylococcus aureus* resistente, tal como, por exemplo, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MR-SA) e *Streptococcus pneumoniae*

Em particular, os compostos da presente invenção são ativos
10 sobre aquelas bactérias das quais a viabilidade depende do funcionamento adequado da F1F0 ATP sintase. Sem que seja desejado se ligar a qualquer conceito teórico, é imaginado que a atividade dos presentes compostos reside na inibição da F1F0 ATP sintase, em particular, na inibição do complexo F0 da F1F0 ATP sintase, mais em particular, na inibição da subunidade "c"
15 do complexo F0 da F1F0 ATP sintase, levando à morte da bactéria por depleção dos níveis de ATP celular da bactéria.

As infecções bacterianas que podem ser tratadas pelos presentes compostos incluem, por exemplo, as infecções do sistema nervoso central, infecções do ouvido externo, infecções do ouvido intermediário, tal como, a membrana de otite aguda, infecções das cavidades craniais, infecções
20 dos olhos, infecções da cavidade oral, tais como, infecções dos dentes, da gengiva e da mucosa, infecções do trato respiratório superior, infecções do trato respiratório inferior, infecções geniturinárias, infecções gastrointestinais, infecções ginecológicas, septicemia, infecções dos ossos e juntas, infecções
25 de pele e estrutura da pele, endocardite bacteriana, queimaduras, profilaxia antibacteriana de cirurgia e profilaxia antibacteriana em pacientes imunossuppressivos, tais como, os pacientes que receberam quimioterapia de câncer ou pacientes de transplante de órgãos.

Conforme citado anteriormente ou daqui em diante, que os compostos podem ser usados para tratar uma infecção bacteriana, deverá ser
30 entendido que os compostos possam tratar uma infecção com uma ou mais cepas bacterianas.

Conforme citado anteriormente ou daqui em diante, que a infecção bacteriana é diferente de uma infecção Micobacteriana, deverá ser entendido que a infecção bacteriana é diferente de uma infecção com uma ou mais Micobactérias.

- 5 A invenção também se refere a uma composição que compreende um veículo farmacêuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a invenção. Os compostos de acordo com a invenção podem ser formulados em diversas formas farmacêuticas para fins de administração. Como composições adequadas, podem ser citadas todas as composições normalmente empregadas para administração sistêmica de fármacos. Para preparar as
- 10 composições farmacêuticas da presente invenção, uma quantidade eficaz do composto em particular, opcionalmente, na forma de um sal de adição como ingrediente ativo, é combinada em mistura íntima com um veículo farmacêuticamente aceitável, cujo veículo pode tomar uma ampla variedade de formas, dependendo da forma de preparação desejada para administração. Essas composições farmacêuticas são desejáveis em adequada forma de dosagem unitária, em particular, para administração oral ou injeção parenteral. Por exemplo, na preparação das composições na forma de dosagem
- 15 oral, qualquer meio farmacêutico usual pode ser utilizado, tal como, por exemplo, água, glicóis, óleos, alcoóis e similares no caso de preparações orais líquidas, tais como, suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou veículos sólidos, tais como, amidos, açúcares, caulim, diluentes, lubrificantes, aglutinantes, agentes de desintegração e similares, no caso de pós,
- 20 pílulas, cápsulas e comprimidos. Devido à facilidade de administração, os comprimidos e as cápsulas representam as formas de dosagem unitárias orais mais vantajosas, em cujo caso, os veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Para as composições parenterais, o veículo irá normalmente compreender água esterilizada, pelo menos na maior parte, embora outros ingredientes, por exemplo, para auxiliar a solubilidade, possam ser incluídos. As soluções injetáveis, por exemplo, podem ser preparadas com o veículo compreendendo uma solução salina, solução de glicose
- 25
- 30

ou uma mistura de solução salina e solução de glicose. As suspensões injetáveis podem também ser preparadas, em cujo caso, veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e similares, podem ser empregados. Também incluídas são as preparações de forma sólida, as quais são idealizadas de serem convertidas, rapidamente antes de uso, em preparações de forma líquida.

Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica irá preferivelmente compreender de 0,05 a 99% em peso, mais preferivelmente, de 0,1 a 70% em peso de ingrediente ativo 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 no peso total da composição.

A composição farmacêutica pode ainda conter diversos outros ingredientes conhecidos no segmento da técnica, por exemplo, um lubrificante, um agente de esterilização, um agente de tamponamento, um agente emulsificante, um agente regulador de viscosidade, um tensoativo, um conservante, um aromatizante ou um corante.

É especialmente vantajoso se formular as composições farmacêuticas acima mencionadas na forma de dosagem unitária, para facilidade da administração e uniformidade da dosagem. O termo forma de dosagem unitária, conforme aqui usado, se refere a unidades fisicamente distintas, adequadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma determinada quantidade de ingrediente ativo, calculada para produzir o desejado efeito terapêutico, em associação com o requerido veículo farmacêutico. Exemplos de tais formas de dosagem unitárias são os comprimidos (incluindo os comprimidos marcados ou revestidos), cápsulas, pílulas, saquinhos de pó, folhados, supositórios, soluções injetáveis ou suspensões e similares e derivações múltiplas dos mesmos. A dosagem diária do composto de acordo com a invenção, logicamente, irá variar conforme o composto empregado, o modo de administração, o tratamento desejado e a doença micobacteriana indicada. Entretanto, em geral, resultados satisfatórios serão obtidos quando o composto de acordo com a invenção é administrado em uma dose diária

não superior a 1 grama, por exemplo, na faixa de 10 a 50 mg/kg de peso do corpo.

Pelo fato de que os compostos de Fórmulas (Ia) ou (Ib) serem ativos contra as infecções bacterianas, os presentes compostos podem ser combinados com outros agentes antibacterianos a fim de eficazmente combater as infecções bacterianas.

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

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

A presente invenção também se refere ao uso de uma combinação ou composição farmacêutica, conforme definido acima, para tratamento de uma infecção bacteriana.

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

A proporção em peso de (a) o composto de acordo com a invenção e (b) o(s) outro(s) agente(s) antibacteriano(s) quando fornecido(s) como uma combinação, pode ser determinada pelo versado na técnica. A referida proporção e a exata dosagem e frequência da administração, depende do particular composto de acordo com a invenção e o(s) outro(s) agente(s) antibacteriano(s) usado(s), do particular condicionamento que está sendo tratado, da gravidade do condicionamento que está sendo tratado, da idade, do peso, do sexo, do regime, tempo de administração e condicionamento físico geral do particular paciente, do modo de administração, assim como de outra medicação que o indivíduo possa estar tomando, como é bem conhecido pelos versados na técnica. Além disso, é evidente que a quantidade diária eficaz pode ser diminuída ou aumentada, dependendo da resposta do sujeito

tratado e/ou dependendo da avaliação do médico que prescreve os compostos da presente invenção.

Os compostos de acordo com a invenção e um ou mais outros agentes antibacterianos podem ser combinados em uma preparação única ou podem ser formulados em preparações separadas, de modo que possam ser administrados simultaneamente, separadamente ou em seqüência. Assim, a presente invenção também se refere a um produto contendo (a) um composto de acordo com a invenção, e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos, na forma de uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou seqüencial no tratamento de uma infecção bacteriana.

Os outros agentes antibacterianos que podem ser combinados com os compostos de Fórmulas (Ia) ou (Ib) são agentes antibacterianos conhecidos na técnica. Os outros agente antibacterianos compreendem antibióticos do grupo β -lactama, tais como, penicilinas naturais, penicilinas semissintéticas, cefalosporinas naturais, cefalosporinas semissintéticas, cefamicinas, 1-oxacefem, ácidos clavulânicos, penem, carbapenem, nocardicinas, monobactamas; tetraciclina, anidrotetraciclina, antraciclina; aminoglicosídeos; nucleosídeos, tais como, N-nucleosídeos, C-nucleosídeos, nucleosídeos carbocíclicos, blasticidina S; macrolídeos, tais como, macrolídeos de anel de 12 membros, macrolídeos de anel de 14 membros, macrolídeos de anel de 16 membros, ansamicinas; peptídeos, tais como, bleomicinas, gramicinas, polimixinas, bacitracinas, antibióticos de peptídeo de anel grande contendo ligações de lactona, actinomicinas, anfomicina, capreomicina, distamicina, enduracidinas, micamicina, neocarzinostatina, estendomicina, viomicina, virginiamicina; cicloheximida; ciclosserina; variotina, sarcomicina A, novobiocina, griseofulvina, cloranfenicol, mitomicinas; fumagilina; monensinas; pirrolnitrina; fosfomicina; ácido flusídico; D-(p-hidroxifenil)glicina; D-fenilglicina; enedunas.

Antibióticos específicos que podem ser combinados com os presentes compostos de Fórmulas (Ia) ou (Ib) são, por exemplo, benzilpenicilina (potássio, procaína, benzatina), fenoximetilpenicilina (potássio), feneticilina potássica, propicilina, carbenicilina (dissódica, fenil-sódica, indanil-sódica),

sulbenicilina, ticarcilina dissódica, meticilina sódica, oxacilina sódica, cloxacilina sódica, dicloxacilina, flucloxacilina, ampicilina, mezlocilina, piperacilina sódica, amoxicilina, ciclacilina, hecetilina, sulbactam sódico, cloridrato de talampicilina, cloridrato de bacampicilina, pivmecilinam, cefalexina, ceflacor,

5 cefaloglicina, cefadroxil, cefradina, cefroxadina, cefapirina sódica, cefalotina sódica, cefacetil sódico, cefsulodina sódica, cefaloridina, cefatrizina, cefoperazona sódica, cefamandol, cloridrato de vefotiam, cefazolina sódica, ceftizoxima sódica, cefotaxima sódica, cloridrato de cefmenoxima, cefuroxima, ceftriaxona sódica, ceftazidima sódica, cefoxitina, cefmetazol, cefotetana, laticlaxina,

10 imipenem, aztreonam, tetraciclina, cloridrato de clortetraciclina, dimetilclortetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, dioxidociclina, rolitetraciclina, minociclina, cloridrato de daunorrubicina, doxorubicina, aclarubicina, sulfato de canamicina, becanamicina, tobramicina, sulfato de gentamicina, dibecacina, amicacina, micronomicina, ribostamicina, sulfato de

15 neomicina, sulfato de paromomicina, sulfato de estreptomicina, diidroestreptomicina, destomicina A, higromicina B, apramicina, sisomicina, sulfato de netilmicina, cloridrato de espectinomicina, sulfato de astromicina, validamicina, casugamicina, polioxina, blasticidina S, eritromicina, estolato de eritromicina, fosfato de oleandomicina, tracetiloleandomicina, quitasamicina, josamicina,

20 espiramicina, tilosina, ivermectina, midecamicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, gramicidina S, polimixina B, bacitracina, sulfato de colistina, colistinmetanosulfonato sódico, enramicina, micamicina, virginiamicina, sulfato de capreomicina, viomicina, enviomicina, vancomicina, actinomicina D, neocarzinostatina, bestatina, pepstatina, monensina, lasalocid,

25 salinomicina, anfotericina B, nistatina, natamicina, tricomicina, mitramicina, lincomicina, clindamicina, cloridrato de palmitato de clindamicina, flavofosfolipol, ciclosserina, pecilocina, griseofulvina, palmitato de cloranfenicol, mitomicina C, pirrolnitrina, fosfomicina, ácido flusídico, bicozamicina, tiamulina, sicanina.

30 Outros agentes micobacterianos que podem ser combinados com os compostos de Fórmulas (Ia) ou (Ib) são, por exemplo, rifampicina (=rifampina); isoniazid; pirazinamida; amicacina; etionamida; moxifloxacina;

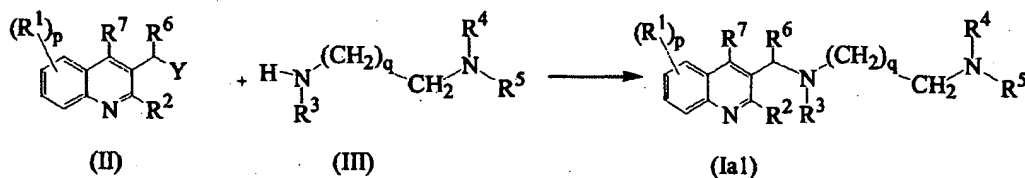
etambutol; estreptomicina; ácido p-aminossalicílico; ciclosserina; capreomicina; canamicina; tioacetazona; PA-824; quinolonas/fluoroquinolonas, tais como, por exemplo, ofloxacino, ciprofloxacino, esparfloxacino; macrolídeos, tais como, por exemplo, claritromicina, clofazimina, amoxicilina com ácido clavulânico; rifamicinas; rifabutina; rifapentina.

Preparação Geral

Os compostos de acordo com a invenção, geralmente, podem ser preparados através de uma sucessão de etapas, cada uma delas sendo conhecida por um versado na técnica.

Os compostos de Fórmula (Ia) em que Z é um radical de fórmula (a), na qual X é $-\text{CH}_2-$, representado pela Fórmula (Ia1) abaixo, podem ser preparados mediante reação de um composto de Fórmula (II) com um composto de Fórmula (III), de acordo com o Esquema Reacional 1, abaixo:

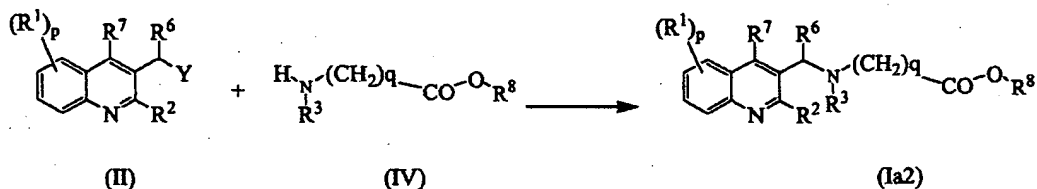
Esquema 1



(em que Y é um grupo de saída, tal como, bromo, cloro, hidroxila, p-toluenossulfonilóxi ou metanossulfonilóxi). Quando Y é bromo, a reação é geralmente efetuada na presença de uma base, tal como, carbonato de potássio, carbonato de sódio, Et_3N e em um adequado solvente, tal como, acetonitrila, dimetilformamida, N-metilpirrolidona ou diglima. Quando Y é hidróxi, a reação é geralmente efetuada na presença de $\text{P}(\text{Ph}_3)$ e diisopropilazodicarboxilato (DIAD) ou dietilazodicarboxilato (DEAD) em um adequado solvente, tal como, tetraidrofurano.

Os compostos de Fórmula (Ia) em que Z é um radical de fórmula (b), representado pela Fórmula (Ia2) abaixo, podem ser preparados mediante reação de um composto de Fórmula (II) com um composto de Fórmula (IV), de acordo com o Esquema Reacional 2, abaixo:

Esquema 2

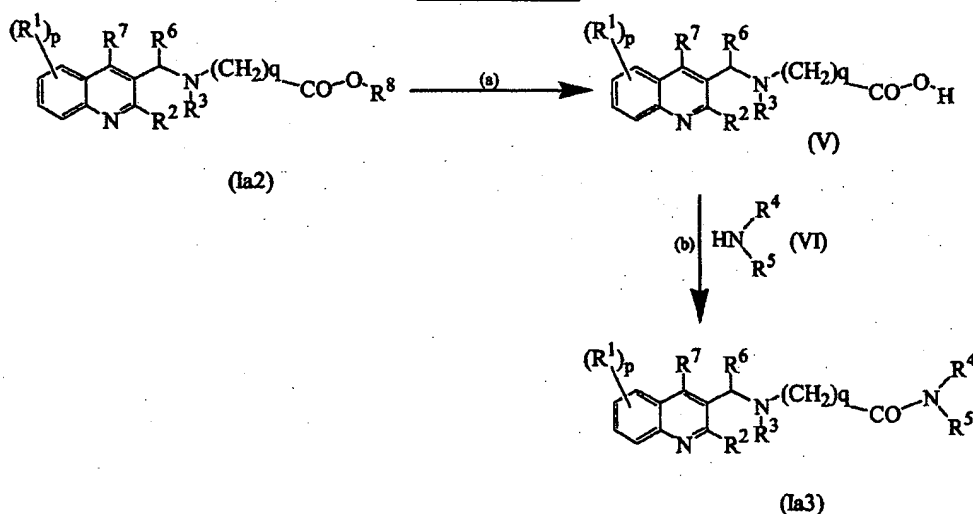


A reação pode ser efetuada sob condições análogas às descritas para o Esquema Reacional 1, acima.

- Os compostos de Fórmula (Ia2) podem ser convertidos em compostos intermediários de Fórmula (V), os quais, subseqüentemente, podem ser reagidos com um composto de Fórmula (VI) e convertidos em compostos de Fórmula (Ia), em que Z é um radical de Fórmula (a), onde X é -CO-, representado pela Fórmula (Ia3) abaixo, conforme descrito no Esquema Reacional 3, abaixo.

10

Esquema 3

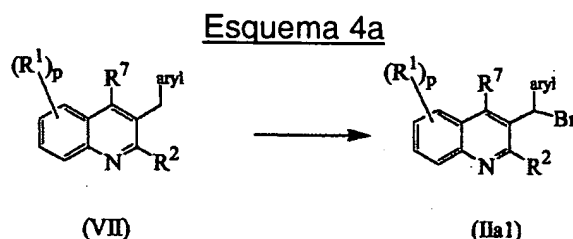


15

No estágio (a), o composto de Fórmula (Ia2) pode ser hidrolisado, por exemplo, mediante tratamento com hidróxido de lítio aquoso em um solvente orgânico, tal como, tetraidrofurano. No estágio (b) o composto intermediário de Fórmula (V) é reagido com um composto de amina de Fórmula (VI), por exemplo, na presença de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) e 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), na presença de uma base, tal como, trietilamina e em um adequado solvente, tal como, diclorometano e/ou tetraidrofurano.

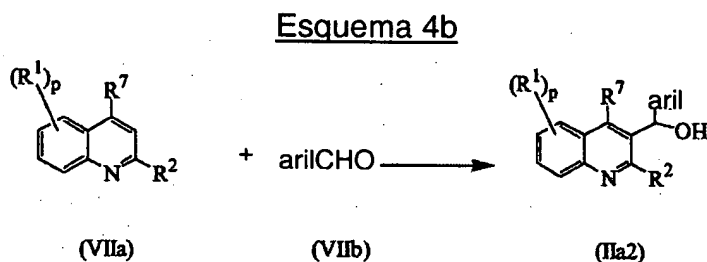
O composto intermediário de Fórmula (II), no qual R⁶ é arila e Y

é bromo, representado pela Fórmula (IIa1) abaixo, pode ser preparado mediante brominação de um composto de Fórmula (VII), conforme o Esquema Reacional 4a, abaixo:

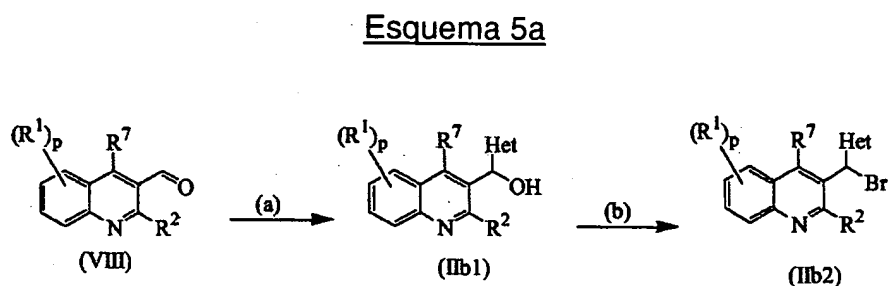


5 A brominação do composto de Fórmula (VII) pode ser efetuada, por exemplo, mediante tratamento com N-bromossuccinimida (NBS) e peróxido de dibenzoíla em um solvente adequado, tal como, tetracloreto de carbono. O composto correspondente de Fórmula (II) no qual Y é cloro, pode ser preparado de modo análogo.

10 O composto intermediário de Fórmula (II), em que R⁶ é arila e Y é hidróxi, representado pela Fórmula (IIa2) abaixo, pode ser preparado mediante reação de um composto de Fórmula (VIIa) com um composto de Fórmula (VIIb), conforme o Esquema Reacional 4b, abaixo:



15 O composto intermediário de Fórmula (II), em que R⁶ é arila e Het é Y e hidróxi ou bromo, representado respectivamente pelas Fórmulas (IIb1) e (IIb2) abaixo, pode ser preparado conforme o Esquema Reacional 5a, abaixo:

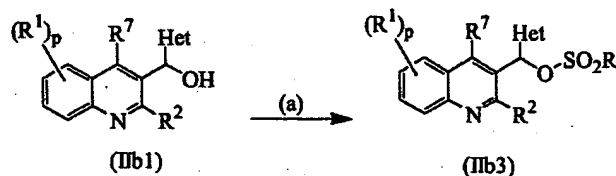


20 No estágio (a), um composto de fórmula (VIII) é reagido com um

composto Het-H, por exemplo, usando n-butil-lítio em um adequado solvente, tal como, tetraidrofurano ou Et₂O, para efetuar a introdução do radical Het. No estágio (b), a conversão do radical hidróxi em um radical de bromo pode ser efetuada, por exemplo, mediante tratamento do composto de fórmula (IIb1) com um agente de bromação, tal como, tribrometo de fósforo ou ácido bromídrico aquoso, em um adequado solvente, tal como, diclorometano. O correspondente composto de fórmula (II), em que Y é cloro, pode ser preparado de uma maneira análoga.

O composto intermediário de fórmula (II), em que R⁶ é Het e Y é p-toluenossulfonilóxi ou metanossulfonilóxi, representado abaixo por RSO₂O, dito composto intermediário representado pela fórmula (IIb3) abaixo, pode ser preparado de acordo com o Esquema Reacional 5b abaixo:

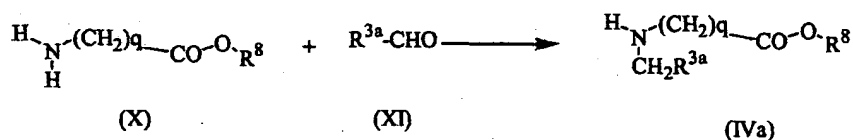
Esquema 5b



A conversão do radical hidróxi no radical de éster de mesilato ou tossilato pode ser efetuada, por exemplo, mediante tratamento do composto (IIb1) com, respectivamente, cloreto de metanossulfonila ou cloreto de p-toluenossulfonila, na presença de uma base, tal como, trietilamina e em um adequado solvente, tal como, diclorometano.

O composto intermediário de fórmula (IV), em que R³ é arilmetila ou Het-metila, representado pela fórmula (IVa) abaixo, em que R^{3a} é arila ou Het, pode ser preparado mediante reação de um composto de fórmula (X) com um composto de fórmula (XI), de acordo com o Esquema Reacional 6, abaixo:

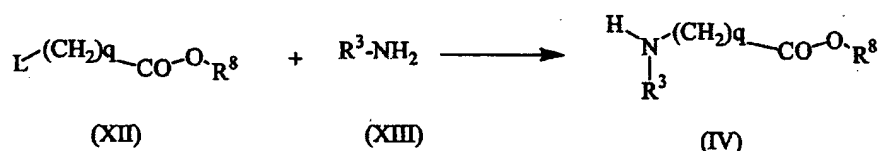
Esquema 6



A reação do composto de fórmula (X) com o composto de fórmula (XI) é geralmente efetuada usando cianoboroidreto de sódio na presença de um ácido, tal como, ácido acético, em um adequado solvente, tal como, metanol.

- 5 Alternativamente, o composto intermediário de fórmula (IX) pode ser preparado mediante reação de um composto de fórmula (XII) com um composto de fórmula (XIII), de acordo com o Esquema reacional 7, Abaixo:

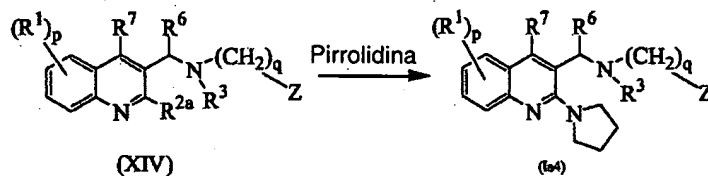
Esquema 7



- 10 No composto de fórmula (XII) no Esquema acima, L é um adequado grupo de saída, tal como, cloro e a reação é geralmente efetuada na presença de uma base, tal como, carbonato de potássio ou carbonato de sódio, na presença de um adequado solvente, tal como, acetonitrila, dimetilformamida, N-metilpirrolidona ou diglima.

- 15 O composto de fórmula (Ia) em que R² é pirrolidino, representado pela fórmula (Ia4), pode ser preparado mediante reação de um composto de fórmula (XIV), em que R^{2a} é halo, por exemplo, cloro, com pirrolidina, de acordo com o Esquema Reacional 8, abaixo:

Esquema 8



- 20 Os materiais de partida de fórmula (XIV) podem ser preparados de maneira análoga à descrita para a preparação dos compostos de fórmula (I), conforme mostrado no Esquema 1.

Os compostos de fórmula (I) em que R¹ é halo, por exemplo, bromo, podem ser convertidos nos correspondentes compostos de fórmula (I) em que R¹ é alquila, por exemplo, metila, mediante tratamento com um

apropriado agente de alquilação, tal como, $\text{CH}_3\text{B}(\text{OH})_2$ ou $(\text{CH}_3)_4\text{Sn}$, na presença de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ em um adequado solvente, tal como, tolueno ou 1,2-dimetoxietano (DME). Similarmente, os compostos de fórmula (I) em que R^1 é halo, por exemplo, bromo, podem ser convertidos nos correspondentes compostos de fórmula (I) em que R^1 é piridila, mediante tratamento com 3-(1,3,2-dioxaborinan-2-il)-piridina, na presença de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e uma base, tal como, carbonato de sódio em um adequado solvente, tal como, DME.

Os compostos de fórmula (Ib) podem ser preparados de maneira análoga à descrita acima para os compostos de fórmula (Ia).

Os compostos de Fórmulas (Ia) ou (Ib) podem ser convertidos em seus correspondentes N-óxidos de maneira convencional, por exemplo, mediante tratamento com ácido 3-cloroperbenzóico, em um adequado solvente, tal como, diclorometano.

É evidente que nas reações anteriores e seguintes os produtos reacionais podem ser isolados do meio de reação e, se necessário, posteriormente purificados de acordo com metodologias geralmente conhecidas na técnica, tais como, extração, cristalização e cromatografia. É ainda evidente que os produtos reacionais que existem em mais de uma forma enantiomérica podem ser isolados de sua mistura por técnicas conhecidas, em particular, cromatografia preparatória, tal como HPLC preparatória. Tipicamente, os compostos de Fórmulas (Ia) ou (Ib) podem ser separados nas suas formas isoméricas.

Os Exemplos seguintes ilustram a presente invenção, sem que sejam limitativos da mesma.

25 Parte Experimental

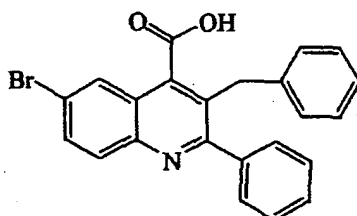
Doravante, "DME" é definido como 1,2-dimetoxietano, "NBS" é definido como N-bromossuccinimida, "DMF" é definido como N,N-dimetilformamida, "THF" é definido como tetraidrofurano, "DIPE" é definido como éter diidopropílico, "BTEAC" é definido como cloreto de benziltriethylamônio, "EDCI" é definido como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.HCl, "HOBT" é definido como 1-hidroxibenzotriazol, "DIAD" é definido como diisopropilazodicarboxilato e "NCO polimerlab" é definido co-

mo metiliscianato-poliestireno.

A. Preparação de Compostos Intermediários

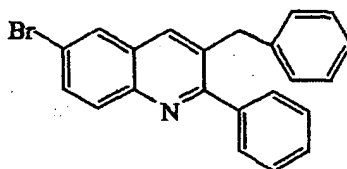
Exemplo A1

a) Preparação do Intermediário 1



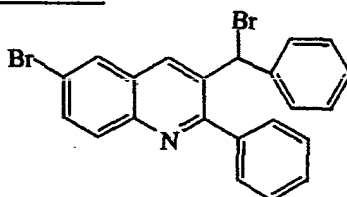
- 5 Uma mistura de 5-bromo-1H-indol-2,3-diona (0,066 mol) em NaOH 3N (150 mL) foi agitada à temperatura de 80°C durante 30 minutos, depois, trazida para a temperatura ambiente e foi adicionado o composto de 1,3-difenil-1-propanona (0,066 mol), a mistura sendo novamente aquecida à temperatura de 80°C durante a noite, depois, resfriada e acidificada para um
- 10 pH 5 com ácido acético. O precipitado foi filtrado, lavado com água e éter diisopropílico e seco. Produção > 15 g do Intermediário 1 (55%).

b) Preparação do Intermediário 2



- 15 Uma mistura do intermediário 1 (15 g) em éter difenílico (150 mL) foi agitada à temperatura de 300°C durante a noite. A mistura resultante foi purificada por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: ciclohexano:100). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 3,0 g do Intermediário 2 (22%).

c) Preparação do Intermediário 3

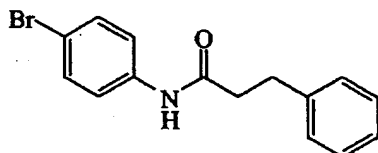


- 20 Uma mistura do intermediário 2 (0,0027 mol), 1-bromo-2,5-pirolidinodiona (0,0027 mol) e peróxido de dibenzoíla (0,00005) em CCl₄ (10 mL) foi agitada e submetida ao refluxo por 1 hora, depois, derramada em

água e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada, e o solvente evaporado. Produção: 1 g do Intermediário 3 (80%).

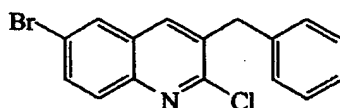
Exemplo A2

5 a) Preparação do Intermediário 4



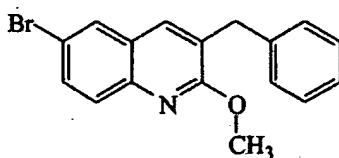
Cloreto de benzeno-propanoíla (0,488 mol) foi adicionado em gotas à temperatura ambiente a uma solução de 4-bromobenzenamina (0,407 mol) em Et_3N (70 mL) e CH_2Cl_2 (700 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi derramada em água e concentrada com NH_4OH , depois, extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de éter dietílico. O resíduo (119,67 g) foi tomado em CH_2Cl_2 e lavado com HCl 1N. A camada orgânica foi seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. Produção: 107,67 do Intermediário 4 (87%).

15 b) Preparação do Intermediário 5



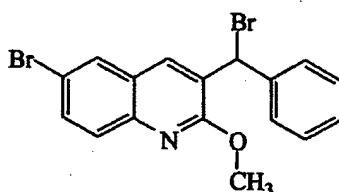
A reação foi realizada duas vezes. Em seguida, foi adicionado POCl_3 (1,225 mol) em gotas, à temperatura de 10°C , em DMF (0,525 mol). O intermediário 4 (0,175 mol) foi adicionado à temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante a noite à temperatura de 80°C , derramada em gelo e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O produto foi usado sem qualquer purificação posterior. Produção: 77,62 g do Intermediário 5 (67%).

c) Preparação do Intermediário 6



Uma mistura do intermediário 5 (0,233 mol) em CH_3ONa a 30% em CH_3OH (222,32 mL) e CH_3OH (776 mL) foi agitada e submetida ao refluxo durante a noite, depois, derramada em gelo e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada, e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ciclohexano}$, 20/80, e depois 100/0; 20-45 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 25 g do Intermediário 6 (33%).

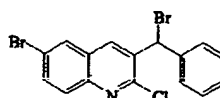
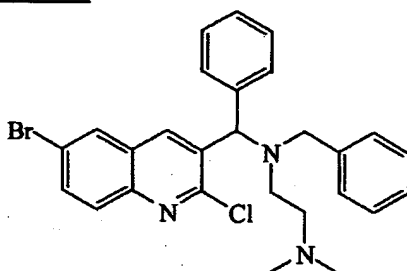
d) Preparação do Intermediário 7



10 Uma mistura do intermediário 6 (0,03 mol), 1-bromo-2,5-pirrolidinodiona (0,03 mol) e peróxido de dibenzoíla (0,1 g) em CCl_4 (100 mL) foi agitada e submetida ao refluxo durante uma hora, depois, foi adicionado K_2CO_3 a 10% e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada, e o solvente evaporado. Produção: 12,2 g do Intermediário 7 (98%).

Exemplo A3

Preparação do Intermediário 8

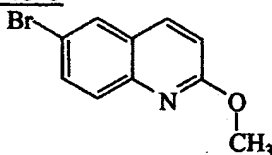


20 Uma mistura do intermediário 6-bromo-3-(bromo-fenil-metil)-2-cloro-quinolina (preparado de maneira análoga ao Exemplo A2d) (0,0036 mol), N,N -dimetil- N' -(fenilmetil)-1,2-etanodiamina (0,0036 mol) e K_2CO_3 (0,0036 mol) em CH_3CN (20 mL) foi agitada à temperatura de 80°C durante 12 horas. O solvente foi evaporado. A mistura foi ex-

traída com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada, e o solvente evaporado. O resíduo (2,3 g) foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 98/2; 70-200 μm). A fração desejada foi coletada e o solvente foi evaporado. Produção: 0,4 g do Intermediário 8.

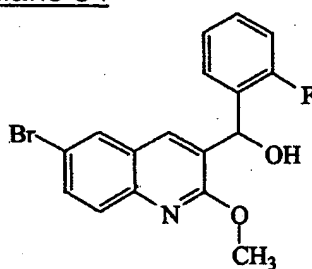
Exemplo A4

a) Preparação do Intermediário 9



Uma mistura de 6-bromo-2-cloroquinolina (0,06 mol) em CH_3ONa a 30% em CH_3OH (70 mL) e CH_3OH (140 mL) foi agitada e submetida ao refluxo durante a noite, depois, derramada em água e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada, e o solvente evaporado. O resíduo (12,6 g) foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{cicloexano}$, 40/60; 15-35 μm). A fração desejada foi coletada e o solvente foi evaporado. Produção: 7,5 g do Intermediário 9.

b) Preparação do Intermediário 34

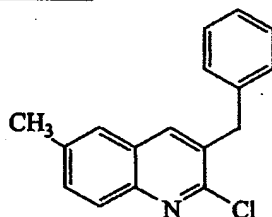


$n\text{-BuLi}$ 1,6M (0,03 mol) foi adicionado em gotas a uma temperatura entre -20°C e -10°C a uma solução de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,03 mol) em THF (90 mL) sob um fluxo de nitrogênio. A mistura foi agitada à temperatura de -20°C durante 20 minutos, depois, resfriada para a temperatura de -70°C . Uma solução do intermediário 9 (0,025 mol) em THF (39,6 mL) foi adicionada em gotas. A mistura foi agitada à temperatura de -70°C durante 1 hora. Em seguida, foi adicionada uma solução de 2-fluorobenzaldeído (0,03 mol) em THF (11,1 mL), na forma de gotas. A mistu-

ra foi agitada à temperatura de -70°C durante 3 horas e 30 minutos, depois, trazida para a temperatura ambiente, agitada à temperatura ambiente durante a noite, derramada em água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaCl saturado, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. Produção: 9,96 g. Esta fração foi purificada por cromatografia de coluna em sílica-gel (gradiente eluente: ciclohexano/ CH_2Cl_2 , 50/50 a 100/0; 15-40 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 2,52 g da fração A e 0,75 g da fração 2. Uma terceira fração foi obtida através de lavagem da coluna com CH_3OH . O solvente foi evaporado. Produção: 4,10 g do Intermediário 34 (45%).

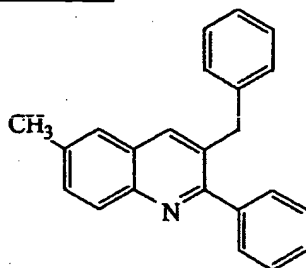
Exemplo A5

a) Preparação do Intermediário 10



POCl_3 (327 mL) foi adicionado lentamente sob a temperatura de 5°C a DMF (120 mL). Após completar a adição, foi adicionado N-(4-metilfenil)benzenopropanamida (0,501 mol). A mistura foi agitada à temperatura de 80°C durante a noite, depois, trazida para a temperatura ambiente e derramada em gelo. Em seguida, foi adicionado EtOAc. A mistura foi agitada por 1 hora, enquanto se adicionava gelo e depois foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, lavada com água, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. Produção: 182,2 g do Intermediário 10.

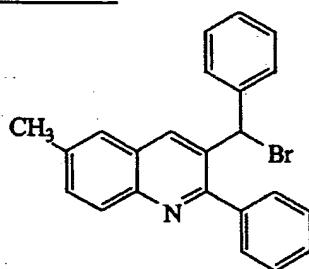
b) Preparação do Intermediário 11



Uma mistura do intermediário 10 (0,0112 mol), ácido fenilborônico (0,034 mol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,0011 mol) e Na_2CO_3 2M (0,056 mol) em DME

(50 mL) foi agitada à temperatura de 90°C, derramada em água e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e seco. Produção: 1 g (29%). Essa fração foi purificada por
 5 cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: ciclohexano/EtOAc, 90/10; 15-0 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 2 g do Intermediário 11 (58%).

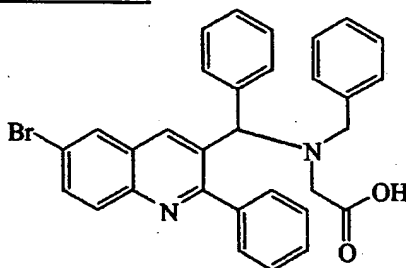
c) Preparação do Intermediário 12



Uma mistura do intermediário 11 (0,0088 mol) e NBS (0,0098
 10 mol) em 1,2-dicloroetano (50 mL) foi agitada e submetida ao refluxo por 3 horas, derramada em água e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. Produção: 3,6 g do Intermediário 12.

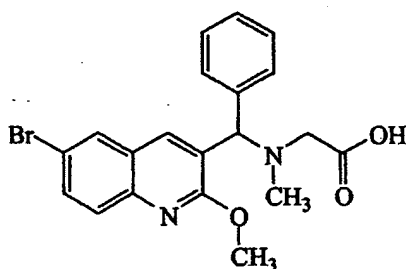
Exemplo A6

15 a) Preparação do Intermediário 13



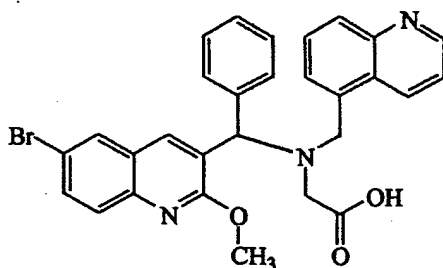
Hidróxido de lítio e água (0,0035 mol) foram adicionados a uma mistura do composto final 146, (preparado de acordo com B1.a) (0,0018 mol) em THF (10 mL) e H₂O (10 mL). A mistura foi agitada à temperatura de 60°C durante a noite. O THF foi evaporado e foi adicionado HCl 3N. O precipitado
 20 foi filtrado e seco. Produção: 1 g do Intermediário 13 (100%).

b) Preparação do Intermediário 14



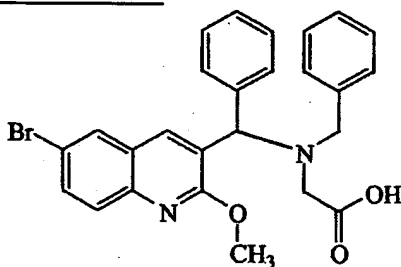
O intermediário 14 foi preparado de maneira análoga ao intermediário 13, mas, partindo do composto final 131 (preparado de acordo com B2.a). Produção: Intermediário 14 (86%).

c) Preparação do Intermediário 15



- 5 Uma mistura do composto final 145 (preparado de acordo com B2.c) (0,0008 mol) e LiOH, H₂O (0,0026 mol) em THF (8 mL) e H₂O (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 12 horas, depois, agitada à temperatura de 60°C por 12 horas e derramada em água. Foi adicionado HCl 5N até o pH ser estabelecido em 5. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂. A camada
- 10 orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. Produção: 0,45 g do Intermediário 15 (97%).

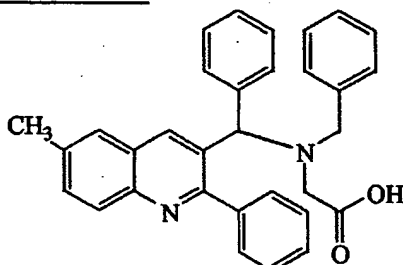
d) Preparação do Intermediário 16



- 15 Uma mistura do composto final 137 (preparado de acordo com B2.b) (0,0069 mol) e LiOH, H₂O (0,0143 mol) em THF (20 mL) e H₂O (20 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 12 horas, depois, agitada à temperatura de 60°C por 24 horas. O THF foi evaporado. O resíduo foi tomado em H₂O/HCl 3N. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi

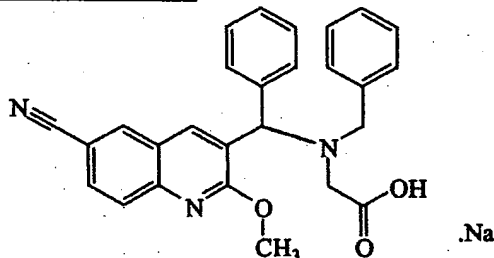
separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. Produção: 3 g do Intermediário 16 (56%).

e) Preparação do Intermediário 17



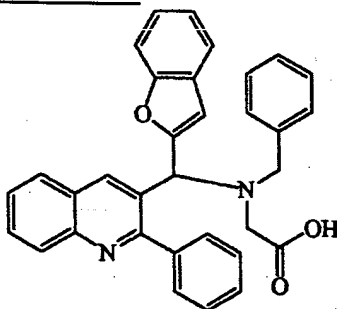
5 Uma mistura do composto final 150 (preparado de acordo com B1.b) (0,0007 mol) e LiOH , H_2O (0,0023 mol) em THF (10 mL) e H_2O (10 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 12 horas, depois, derramada em água e foi adicionado HCl 3N. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. Produção: 0,3 g do Intermediário 17.

10 f) Preparação do Intermediário 18



15 Uma mistura do composto final 151 (preparado de acordo com B2.d) (0,0038 mol) e LiOH , H_2O (0,0077 mol) em H_2O (20 ml) e THF (20 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 4 dias. H_2O e EtOAc foi adicionado. NaOH 3N foi adicionado. A camada orgânica foi lavada com NaCl saturado, secada (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. Produção: 1,6g do intermediário 18 (90%).

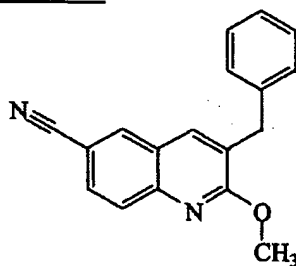
g) Preparação do Intermediário 37



Uma mistura do composto final 130 (preparado de acordo com B2.h) (0,0015 mol) e LiOH, H₂O (0,0045 mol) em THF (8 mL) e H₂O (8 mL) foi agitada à temperatura de 65°C por 24 horas, depois, resfriada para a temperatura ambiente. Foi adicionado HCl 3N. A mistura foi evaporada até a secura. Produção: 0,85 g do Intermediário 37 (100%).

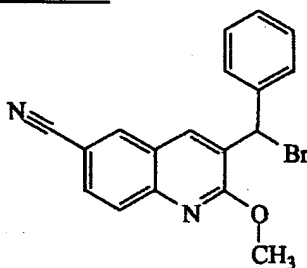
Exemplo A7

a) Preparação do Intermediário 19



Uma mistura do intermediário 6 (preparado de acordo com A2.c) (0,0076 mol) e CuCN (0,028 mol) em DMF (25 mL) foi agitada e submetida a refluxo por 16 horas, depois, resfriada para a temperatura ambiente e derramada em água gelada. O precipitado foi filtrado, tomado em H₂O/etilenodiamina e extraído com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi lavada com NaCl saturado, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. A mistura foi filtrada sobre sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂). A mistura foi evaporada até a secura. Produção: 1,1 g do Intermediário 19 (53%).

b) Preparação do Intermediário 20

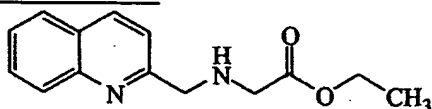


Uma mistura do intermediário 19 (0,0066 mol), NBS (0,0066 mol) e peróxido de dibenzoíla (0,0003 mol) em 1,2-dicloroetano (30 mL) foi agitada à temperatura de 80°C durante 3 horas, depois, resfriada para a temperatura ambiente. Foram adicionados H₂O e CH₂Cl₂. A camada orgânica foi lavada com H₂O, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (3,5 g) foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: cicloexano/EtOAc 92/8; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o sol-

vente foi evaporado. Produção: 1,9 g do Intermediário 20 (81%).

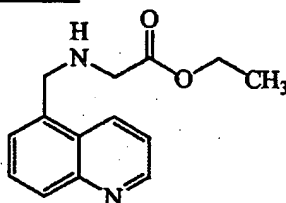
Exemplo A8

a) Preparação do Intermediário 21



Uma mistura de 2-quinolino-carboxaldeído (0,0019 mol), cloridra-
 5 to de etil ésterglicínico (0,002 mol) e NaBH_3CN (0,0028 mol) em CH_3OH (1 mL) e CH_3COOH (20 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas, derramada em H_2O e K_2CO_3 a 10% e extraída com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente:
 10 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 98/20/0,1; 15-40 μm). Duas frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 1,7 g do Intermediário 21 (37%).

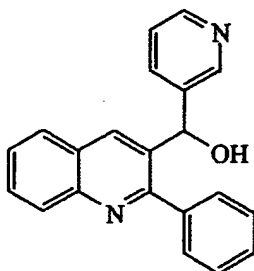
b) Preparação do Intermediário 27



Cianoboroidreto de sódio (0,0334 mol) foi adicionado em por-
 15 ções a uma mistura de 5-quinolino-carboxaldeído (0,0223 mol), cloridrato de etil ésterglicínico (0,0245 mol) e ácido acético (0,5 mL) em metanol (80 mL) à temperatura de 0°C. A mistura foi agitada por 4 horas à temperatura ambiente, depois, derramada em K_2CO_3 a 10% e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi evapo-
 20 rado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 97,5/2,5/0,1). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 2,3 g do Intermediário 27 (43%).

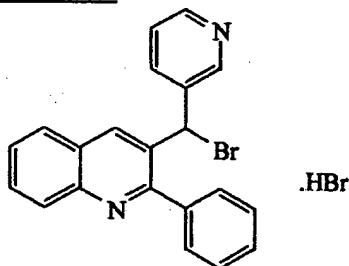
Exemplo A9

a) Preparação do Intermediário 22



n-BuLi 1,6M em hexano (0,0103 mol) foi adicionado à temperatura de -70°C a uma solução de 3-bromopiridina (0,0103 mol) em éter dietílico (20 mL) sob um fluxo de nitrogênio. A mistura foi trazida para a temperatura de -45°C , depois, resfriada novamente para -70°C . Uma solução de 2-fenil-3-quinolino-carboxaldeído (0,0008 mol) em THF (20 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada de -70°C para a temperatura ambiente durante 2 horas. Em seguida, foi adicionado água e a mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaCl saturado, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi tomado em éter dietílico. A mistura foi filtrada, lavada com éter dietílico e seca à temperatura de 50°C sob vácuo. Produção: 2,1 g do Intermediário 22 (79%).

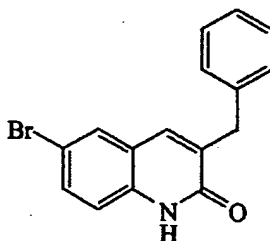
b) Preparação do Intermediário 23



Uma mistura do intermediário 22 (0,0046 mol) em PBr_3 (3 mL) e tolueno (45 mL) foi agitada e submetida a refluxo por uma hora e meia, depois, resfriada para a temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado, lavado com éter dietílico e seco sob temperatura de 60°C a vácuo. Produção: 2,4 g do Intermediário 23 ($>100\%$) (ponto de fusão: 161°C).

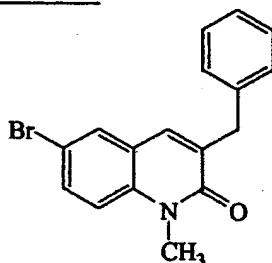
Exemplo A10

a) Preparação do Intermediário 24



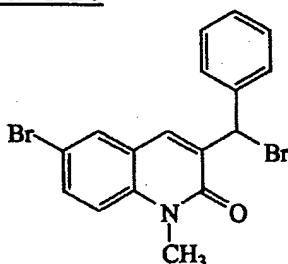
Uma mistura do intermediário 5 (preparado de acordo com A2.b) (0,009 mol) em HCl 6N (50 mL) foi agitada e submetida a refluxo durante a noite. O precipitado foi filtrado, lavado com água, depois, com DIPE e seco. Produção: 2,8 g do Intermediário 24.

5 b) Preparação do Intermediário 25



Uma mistura do intermediário 24 (0,0089 mol), ICH3 (0,026 mol) e BTEAC (0,0044 mol) em NaOH (40 mL) e THF (30 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Em seguida, foi adicionado água. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. Produção: 1,5 g do Intermediário 25 (79%).

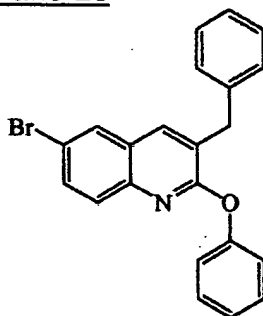
10 c) Preparação do Intermediário 26



Uma mistura do intermediário 25 (0,0043 mol) e NBS (0,0048 mol) em 1,2-dicloroetano (25 mL) foi agitada e submetida a refluxo por 3 horas, depois, derramada em água. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. Produção: 2 g do Intermediário 26.

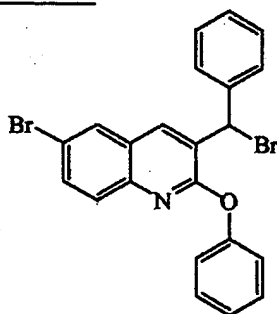
15 Exemplo A11

a) Preparação do Intermediário 28



Fenol (0,066 mol) foi adicionado em porções a uma mistura de NaH a 60% (0,069 mol) em 1,4-dioxano (200 mL) e DMF (80 mL), depois, o intermediário 5 (preparado de acordo com A2.b) foi adicionado e a suspensão foi aquecida sob refluxo por 20 horas. A mistura foi resfriada e derramada em K_2CO_3 a 10% e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: cicloexano/ CH_2Cl_2 : 70/30). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 7,3 g do Intermediário 28 (57%) (ponto de fusão: 111°C).

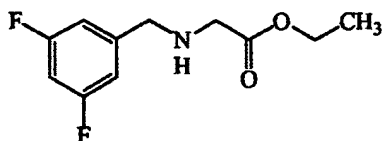
b) Preparação do Intermediário 29



Uma mistura do intermediário 28 (0,0026 mol), NBS (0,0028 mol) e peróxido de dibenzoíla (0,00005 mol) foi agitada à temperatura de 80°C durante 3 horas, depois, derramada em água e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. Produção: 1,3 g do Intermediário 29 (100%) (ponto de fusão: 110°C).

Exemplo A12

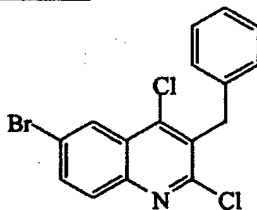
Preparação do Intermediário 30



Uma mistura de 3,5-difluorobenzilamina (4,2 mmols), cloroacetato de etila (4,2 mmols) e carbonato de potássio (4,2 mmols) em acetonitrila (7 mL) foi agitada à temperatura de 80°C durante 18 horas. A mistura foi resfriada e derramada em água e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi evaporado. Produção: 0,58 g do Intermediário 30 (60%).

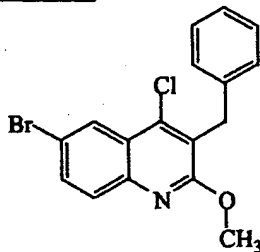
Exemplo A13

a) Preparação do Intermediário 31



Uma mistura de 4-bromoanilina (0,011 mol), ácido benzilmalônico (0,011 mol) e oxiclreto de fósforo (10 mL) foi aquecida por 5 horas à temperatura de 80°C e depois evaporada até a secura. O resíduo foi tomado em água e CH₂Cl₂, basificado, extraído com CH₂Cl₂, seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e o solvente evaporado. Produção: 2,48 g do Intermediário 31 (62%).

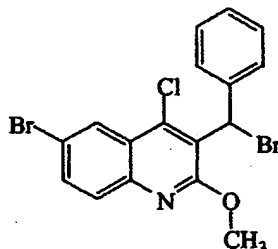
b) Preparação do Intermediário 32



Uma mistura do intermediário 31 (0,011 mol) e metóxido de sódio (30% em MeOH, 0,011 mol) em MeOH foi aquecida sob refluxo por 3 horas e depois resfriada para a temperatura ambiente e derramada em gelo/água. O precipitado foi filtrado, seco e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: cicloexano/CH₂Cl₂: 70/30). As frações puras fo-

ram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 1,6 g do Intermediário 32 (40%).

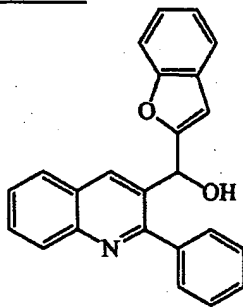
c) Preparação do Intermediário 33



5 Uma mistura do intermediário 32 (0,0053 mol) e peróxido de di-
benzoíla (0,0002 mol) em trifluorotolueno (31 mL) foi agitada à temperatura
de 80°C por 5 horas, depois resfriada para a temperatura ambiente. Em se-
guida, foram adicionados água e CH₂Cl₂. A camada orgânica foi lavada com
10 água, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (2,68 g)
foi cristalizado a partir de éter dietílico. O precipitado foi filtrado e seco. Pro-
dução: 2,4 g do Intermediário 33 (85%) (ponto de fusão: 117°C).

Exemplo A14

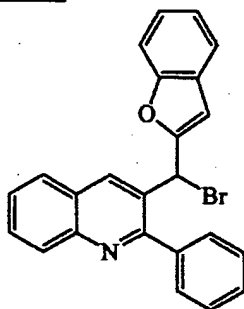
a) Preparação do Intermediário 35



15 n-BuLi 1,6M em hexano (0,0257 mol) foi adicionado à temperatu-
ra de -70°C a uma solução de benzofurano (0,0257 mol) em THF (30 mL)
sob um fluxo de nitrogênio. A mistura foi agitada à temperatura de -70°C por
3 horas. Uma solução de 2-fenil-3-quinolino-3-carbaldeído (preparado de
acordo com os ensinamentos da publicação do Pedido de Patente U.S. No.
2004/009976, cujo inteiro teor é aqui incluído) (0,0129 mol) em THF (30 mL)
foi adicionada. A mistura foi agitada à temperatura de -70°C por 3 horas, de-
20 pois, derramada em gelo à temperatura de -20°C e extraída com EtOAc. A
camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaCl,
seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a

partir de éter dietílico. O precipitado foi filtrado e seco. Produção: 3,75 g do Intermediário 35 (83%) (ponto de fusão: 184°C).

b) Preparação do Intermediário 36

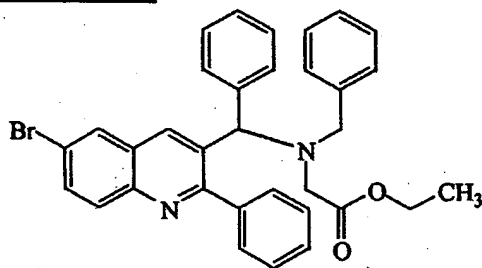


- 5 PBr_3 (0,0006 mol) foi adicionado em gotas à temperatura ambiente a uma solução do intermediário 35 (0,0005 mol) em CH_2Cl_2 (5 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos e evaporada à secura. Produção: Intermediário 36.

B. Preparação dos Compostos Finais

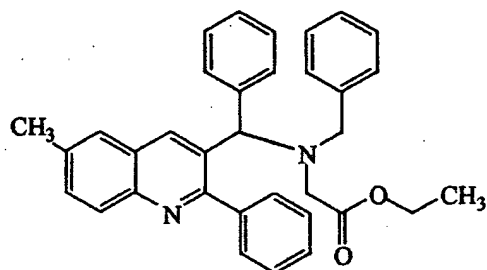
Exemplo B1

- 10 **a) Preparação do Composto 146**



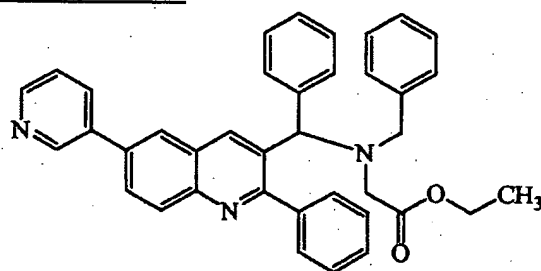
- 15 Uma mistura do intermediário 3 (preparado de acordo com A1.c) (0,0004 mol), etil éster N-(fenilmetil)glicínico (0,0008 mol) e K_2CO_3 (0,0013 mol) em CH_3CN (6 mL) foi agitada à temperatura de 80°C durante a noite. Em seguida, foi adicionado água e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,3 g) foi purificado por cromatografia em coluna de Kromasil (eluente: cicloexano/EtOAc, 90/10; 10 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 0,165 g do composto final 146 (66%).

b) Preparação do Composto 150



Uma mistura do composto final 146 (preparado de acordo com B1.a) (0,0007 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0,00007 mol) e $(\text{CH}_3)_4\text{Sn}$ (0,0014 mol) em tolueno (8 mL) foi agitada e submetida ao refluxo por 2 horas, derramada em água e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: cicloexano/EtOAc, 90/10; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 0,109 g do composto final 150 (31%).

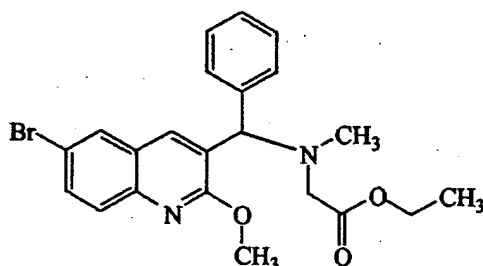
c) Preparação do Composto 152



Uma mistura do composto final 146 (preparado de acordo com B1.a) (0,53 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,053 mmol), éster cíclico do ácido 1,3-propanodiol piridino-borônico (0,0016 mol) e carbonato de sódio aquoso 2M (0,0027 mol) em dimetilglicol (7 mL) foi agitada à temperatura de 90°C , depois, derramada em água e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95/5). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 62 mg do composto final 152 (21%).

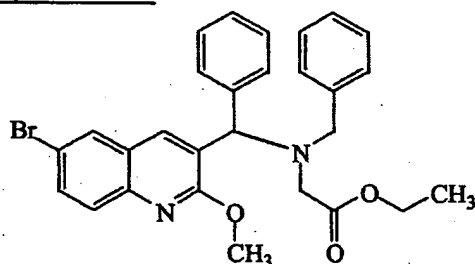
Exemplo B2

a) Preparação do Composto 131



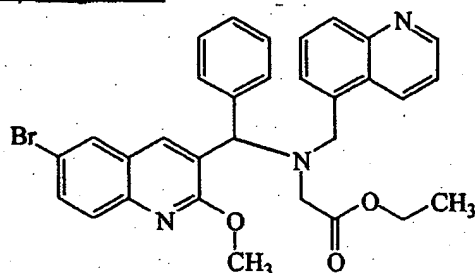
Uma mistura do intermediário 7 (preparado de acordo com A2.d) (0,24 mmol), cloridrato do etil éster-sarcosina (0,24 mmol) e K_2CO_3 (0,24 mmol) em CH_3CN (5 mL) foi agitada à temperatura de $80^\circ C$ por 18 horas. A mistura foi resfriada e derramada em água, depois, extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de éter diisopropílico. O precipitado foi filtrado e seco. Produção: composto final 137 (100%).

b) Preparação do Composto 137



Uma mistura do intermediário 7 (preparado de acordo com A2.d) (0,004 mol), éster etil N-(fenil-metil)glicínico (0,0009) e K_2CO_3 (0,0014 mol) em CH_3CN (8 mL) foi agitada à temperatura de $80^\circ C$ durante a noite. A mistura foi derramada em água, depois, extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,3 g) foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: cicloexano/EtOAc, 90/10; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 0,054 g do composto final 137 (21%).

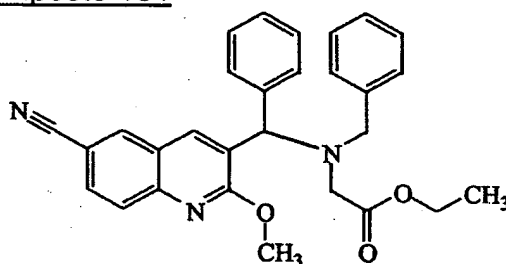
c) Preparação do Composto 145



Uma mistura do intermediário 7 (preparado de acordo com A2.d)

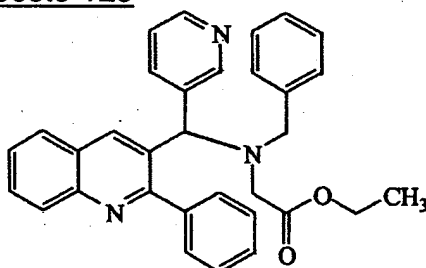
(0,0098 mol), intermediário 27 (preparado de acordo com A8.b) (0,0098 mol) e K_2CO_3 (0,0108 mol) em CH_3CN (80 mL) foi agitada à temperatura de $80^\circ C$ durante 12 horas. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2/H_2O . A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (5,4 g) foi purificado duas vezes por cromatografia de coluna em sílica-gel (gradiente eluente: CH_2Cl_2/CH_3OH , 98/2 a 99/1; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 0,66 g do composto final 145 (12%) (ponto de fusão: $96^\circ C$).

d) Preparação do Composto 151



Uma mistura do intermediário 20 (preparado de acordo com A7.b) (0,0053 mol), etil éster N-(fenil-metil)glicínico (0,008 mol) e K_2CO_3 (0,008 mol) em CH_3CN (20 mL) foi agitada e submetida a refluxo por 18 horas, depois, foi resfriada para a temperatura ambiente e derramada em água e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaCl saturado, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (3 g) foi cristalizado a partir de éter dietílico. O precipitado foi filtrado e seco. Produção: 1,85 g do composto final 151 (74%) (ponto de fusão: $148^\circ C$).

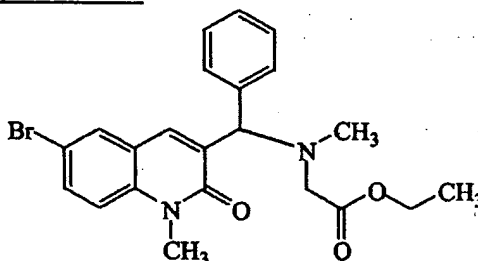
e) Preparação do Composto 129



Uma solução do intermediário 23 (preparado de acordo com A9.b) (0,0037 mol) em etil éster N-(fenil-metil)glicínico (7 mL) foi agitada à temperatura de $125^\circ C$ por 6 horas, depois, resfriada para a temperatura ambiente, derramada em água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi

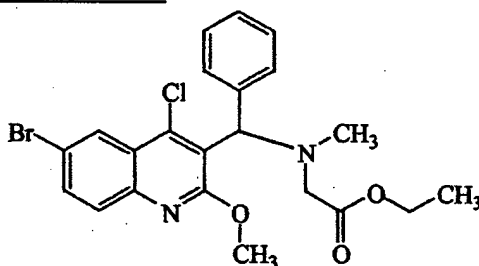
lavada com água, depois, com uma solução aquosa saturada de NaCl, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. Produção: 0,4 g. Essa fração foi purificada por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: ciclohexano/EtOAc, 60/40; 15-40 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 2,65 g da fração 1 e 0,35 g da fração 2 (19%). A fração 1 foi tomada em CH₂Cl₂/NCO polimerlab. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, depois, filtrada e o filtrado foi evaporado. Produção: 0,32 g do composto final 129 (18%).

f) Preparação do Composto 153



Uma mistura do intermediário 26 (preparado de acordo com A10.c) (0,0012 mol), cloridrato de etil éster N-metilglicínico (0,0019 mol) e K₂CO₃ (0,0024 mol) em CH₃CN (15 mL) foi agitada à temperatura de 80°C durante 6 horas. O solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi tomado em H₂O e CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. Produção: 0,46 g do composto final 153.

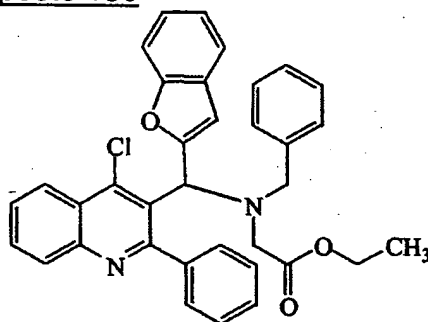
g) Preparação do Composto 132



Uma mistura do intermediário 33 (preparado de acordo com A13.c) (0,0027 mol), cloridrato de etil éster N-metilglicínico (0,0027 mol) e K₂CO₃ (0,004 mol) em CH₃CN (12 mL) foi agitada e submetida a refluxo por 23 horas. Em seguida, foram adicionados cloridrato de etil éster N-metilglicínico (1 equivalente) e K₂CO₃ (1 equivalente). A mistura foi agitada e submetida a refluxo por 24 horas, depois, resfriada para a temperatura am-

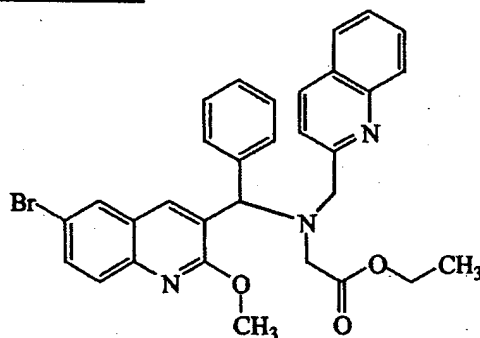
biente, derramada em água e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaCl saturado, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (1,15 g) foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: cicloexano/EtOAc, 95/5; 15-40 μm). A fração desejada foi coletada e o solvente foi evaporado. Produção: 0,68 g do composto final 132 (52%).

h) Preparação do Composto 130



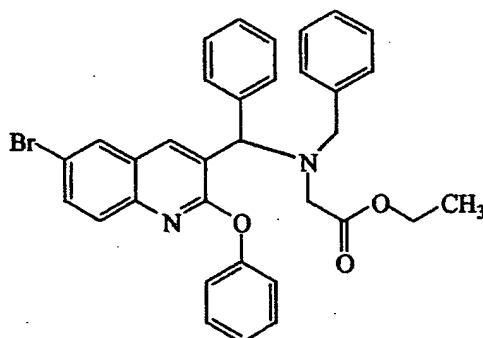
Uma mistura do intermediário 36 (preparado de acordo com A14.b) (0,0056 mol), etil éster N-(fenilmetil)glicínico (0,0171 mol) e K_2CO_3 (0,0171 mol) em CH_3CN (50 mL) foi agitada e submetida a refluxo por 18 horas depois, derramada em água e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi lavada com NaCl saturado, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (5 g) foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: cicloexano/EtOAc, 90/10). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 0,79 g do composto final 130 (27%).

15 i) Preparação do Composto 143



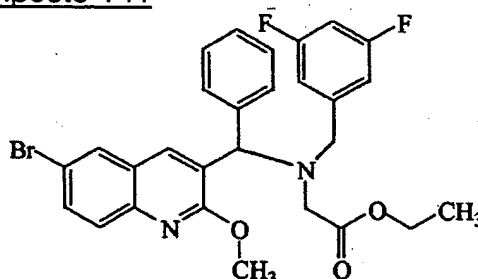
O composto final 143 foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo B2.c, partindo do intermediário 21.

j) Preparação do Composto 148



O composto final 148 foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo B2.c, partindo do intermediário 29.

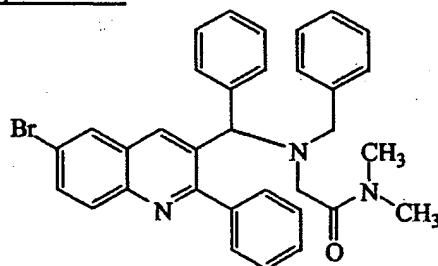
k) Preparação do Composto 141



O composto final 141 foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo B2.c, partindo do intermediário 30.

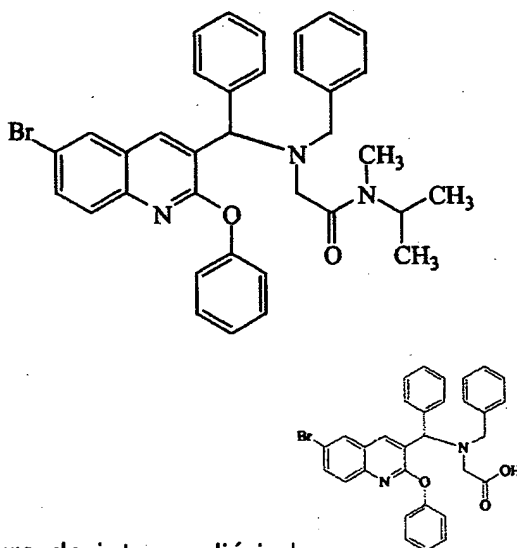
Exemplo B3

a) Preparação do Composto 53



Uma mistura do intermediário 13 (preparado de acordo com A6.a) (0,0003 mol), dietilamina (0,0005 mol), EDCI (0,0005 mol), HOBT (0,0005 mol) e Et₃N (0,0005 mol) em CH₂Cl₂/THF (8 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas, derramada em água e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,2 g) foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e seco. Produção: 0,053 g do composto final 53 (ponto de fusão: 110°C).

b) Preparação do Composto 30



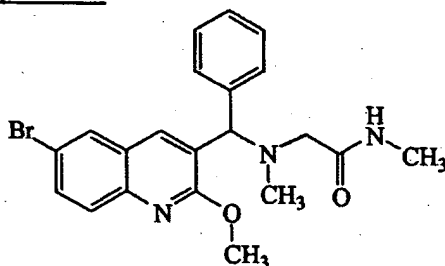
Uma mistura do intermediário :

{ácido benzil-[(6-

bromo-2-fenóxi-quinolin-3-il)-fenil-metil]amino}acético} (preparado de maneira análoga ao Exemplo A6.c) (0,0002 mol), cloridrato de N-metil-2-propanamina (0,0003 mol), EDCI (0,0004 mol) e HOBT (0,0004 mol) em

- 5 CH_2Cl_2 (3 mL) e THF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 12 horas, depois, derramada em água e CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,25 g) foi purificado por cromatografia em coluna de Kromasil (15 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: composto final 30
- 10 (37%).

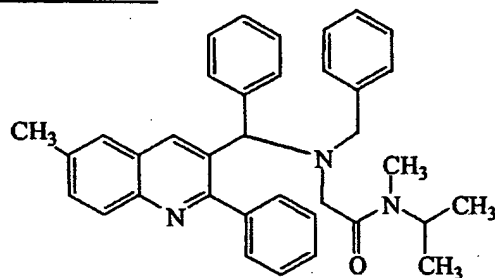
c) Preparação do Composto 3



- Uma mistura do intermediário 14 (preparado de acordo com A6.b) (0,0002 mol), cloridrato de metilamina (0,0002 mol), EDCI (0,0003 mol) e HOBT (0,0003 mol) em CH_2Cl_2 (2 mL), THF (2 mL) e trietilamina (0,1 mL)
- 15 foi agitada à temperatura ambiente por 12 horas, depois, derramada em água e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,15 g) foi purificado por cromatografia em coluna de Kromasil (eluente: CH_2Cl_2 , 100, para

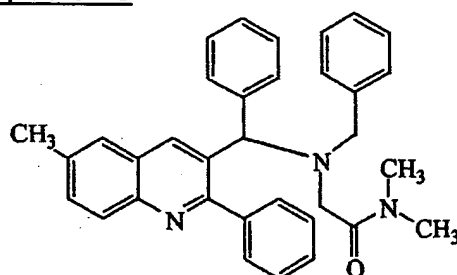
CH₂Cl₂/CH₃OH, 90/10; 5 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 0,063 g do composto final 3 (62%) (ponto de fusão: 190°C).

d) Preparação do Composto 41



- 5 Uma mistura do intermediário 17 (preparado de acordo com A6.e) (0,0008 mol), N-metil-2-propanamina (0,001 mol), EDCI (0,0012 mol) e HOBT (0,0012 mol) em CH₂Cl₂ (5 mL) e THF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 12 horas, depois, derramada em água e CH₂Cl₂, e ainda agitada por mais 5 minutos. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄),
- 10 filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,42 g) foi purificado por cromatografia em coluna de Kromasil (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH, 99/1; 5 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 0,14 g da fração 1 e 0,064 g da fração 2. A fração 1 foi cristalizada a partir de DIPE/éter dietílico. O precipitado foi filtrado e seco. Produção: 0,138 g do com-
- 15 posto final 41 (31%) (ponto de fusão: 126°C).

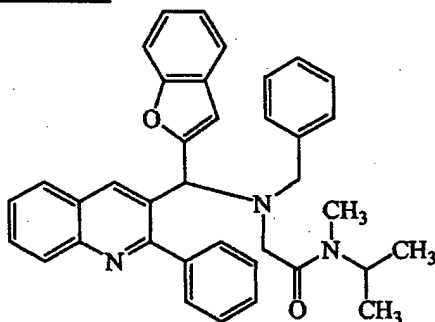
e) Preparação do Composto 45



- 20 Uma mistura do intermediário 17 (preparado de acordo com A6.e) (0,0002 mol), dimetilamina (0,0003 mol), Et₃N (0,0004 mol), EDCI (0,0003 mol) e HOBT (0,0003 mol) em CH₂Cl₂ (2 mL) e THF (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 12 horas, depois, derramada em água e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,1 g) foi purificado por cromatografia

em coluna de Kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 99/1; 10 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 0,056 g da fração A e 0,1 g da fração B. A fração A foi tomada em éter dietílico. A mistura foi evaporada. Produção: 0,055 g do composto final 45 (52%).

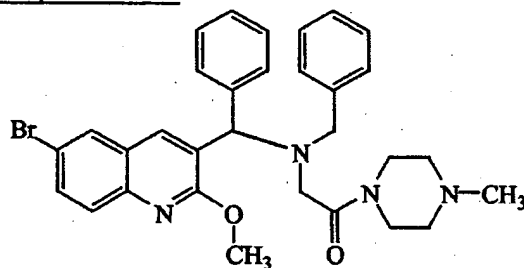
5 f) Preparação do Composto 36



Uma mistura do intermediário 37 (preparado de acordo com A6.g) (0,0004 mol), N-metil-2-propanamina (0,0004 mol), EDCI (0,0006 mol) e HOBT (0,0006 mol) em CH_2Cl_2 (5 mL) e THF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas e foi adicionado água. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 e depois filtrada. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,12 g) foi purificado por cromatografia em coluna de Kromasil (gradiente eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 100/0 a 98/2; 5 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 0,073 g do composto final 36 (33%).

15 Exemplo B4

a) Preparação do Composto 104

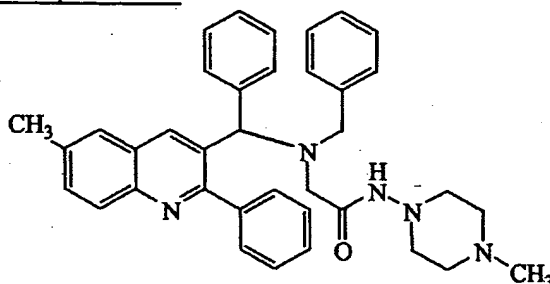


Uma mistura do intermediário 16 (preparado de acordo com A6.d) (0,0006 mol), 1-metil-piperazina (0,0009 mol), EDCI (0,0009 mol) e HOBT (0,0009 mol) em CH_2Cl_2 (8 mL) e THF (8 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora, depois, derramada em água e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi eva-

porado. O resíduo (0,4 g) foi purificado por cromatografia em coluna de Kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 95/5; 5 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE/éter dietílico. O precipitado foi filtrado e seco. Produção: 0,107 g do composto final 104 (31%) (ponto de fusão: 152°C).

5

b) Preparação do Composto 69

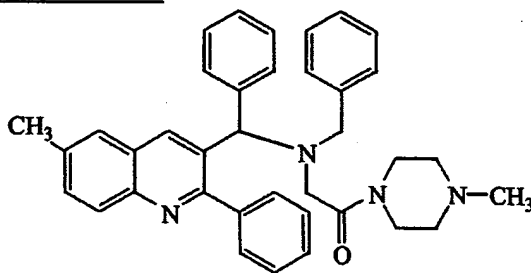


Uma mistura do intermediário 17 (preparado de acordo com A6.e) (0,0002 mol), 4-metil-piperazinoamina (0,0002 mol), EDCI (0,0003 mol) e HOBT (0,0003 mol) em CH_2Cl_2 (3 mL) e THF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 12 horas, depois, evaporada até a secura. O resíduo foi tomado em EtOH. O precipitado foi filtrado e seco. Produção: 0,3 g. Esta fração foi purificada por cromatografia em coluna de Kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 95/5/0,1; 10 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 0,082 g da fração A (34%) e 0,03 g da fração B. A fração A foi purificada por cromatografia em coluna de Kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 98/2/0,2; 3,5 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 0,05 g do composto final 69 (21%).

10

15

c) Preparação do Composto 72

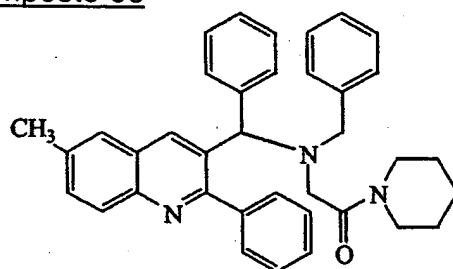


20

Uma mistura do intermediário 17 (preparado de acordo com A6.e) (0,0021 mol), N-metilpiperazina (0,0003 mol), EDCI (0,0033 mol) e HOBT (0,0033 mol) em CH_2Cl_2 (2 mL) e THF (2 mL) foi agitada à temperatu-

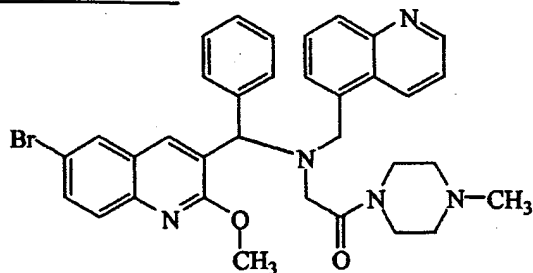
ra ambiente por 12 horas, depois, derramada em água e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,1 g) foi purificado por cromatografia em coluna de Kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 99/4/0,1; 10 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 0,06 g da fração A e 0,007 g da fração B. A fração A foi dissolvida em éter dietílico. A mistura foi evaporada. Produção: 0,056 g do composto final 72 (48,5%).

d) Preparação do Composto 66



Uma mistura do intermediário 17 (preparado de acordo com A6.e) (0,0008 mol), piperidina (0,001 mol), EDCI (0,0012 mol) e HOBT (0,0012 mol) em CH_2Cl_2 (5 mL) e THF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 12 horas, depois, derramada em água e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,46 g) foi purificado por cromatografia em coluna de Kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 99/1; 5 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 0,094 g da fração A e 0,048 g da fração B. A fração A foi cristalizada a partir de DIPE/éter dietílico. O precipitado foi filtrado e seco. Produção: 0,094 g do composto final 66 (21%) (ponto de fusão: 78°C).

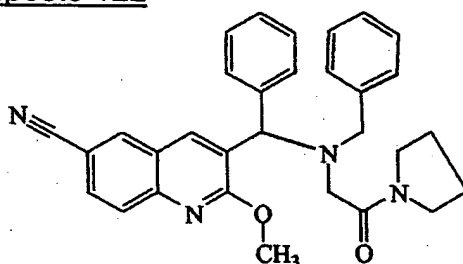
e) Preparação do Composto 114



Uma mistura do intermediário 15 (preparado de acordo com A6.c) (0,0001 mol), N-metilpiperazina (0,0002 mol), EDCI (0,0002 mol) e HOBT (0,0002 mol) em CH_2Cl_2 (3 mL) e THF (3 mL) foi agitada à temperatu-

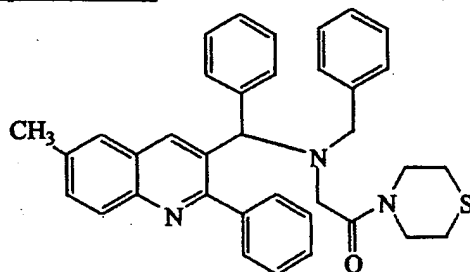
ra ambiente por 12 horas, depois, derramada em H₂O/CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,11 g) foi purificado por cromatografia em coluna de Kromasil (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH, 95/5; 5 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi seco com éter dietílico. Produção: 0,062 g do composto final 114 (55%).

f) Preparação do Composto 122



Uma mistura do intermediário 18 (preparado de acordo com A6.f) (0,0004 mol), pirrolidina (0,0006 mol), EDCI (0,0006 mol) e HOBT (0,0006 mol) em CH₂Cl₂ (4 mL) e THF (4 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas, foram adicionados água e CH₂Cl₂, a mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de Kromasil (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH, 95/5; 10 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,14 g) foi cristalizado a partir de éter dietílico. O precipitado foi filtrado e seco à temperatura de 50°C sob vácuo. Produção: 0,068 g do composto final 122 (32%) (ponto de fusão: 161°C).

g) Preparação do Composto 70



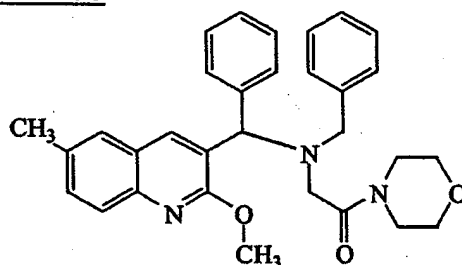
Uma mistura do intermediário 17 (preparado de acordo com A6.e) (0,0008 mol), tiomorfolina (0,001 mol), EDCI (0,0012 mol) e HOBT (0,0012 mol) em CH₂Cl₂ (5 mL) e THF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 12 horas, depois, derramada em água e CH₂Cl₂, e ainda agitada por 5 minutos. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e o

solvente foi evaporado. O resíduo (0,48 g) foi purificado por cromatografia em coluna de Kromasil (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH, 99/1; 5 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,117 g) foi cristalizado a partir de DIPE/éter dietílico. O precipitado foi filtrado e seco.

5 Produção: 0,029 g do composto final 70 (25%) (ponto de fusão: 144°C).

Exemplo B5

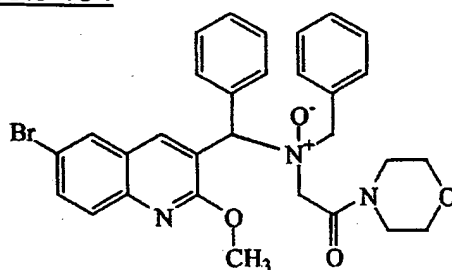
Preparação do Composto 59



Uma mistura do composto final 105 (preparado de maneira análoga ao Exemplo B4.a) (0,0002 mol), ácido metilborônico (0,0005 mol), Pd(PPh₃)₄ (0,00002) e Na₂CO₃ 2M (0,0011 mol) em DME (2,9 mL) foi agitada à temperatura de 90°C por 6 horas, depois, resfriada para a temperatura ambiente e adicionado água. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado, produzindo 0,238 g. A fração foi purificada por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH, 99/1; 10 µm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 0,08 g da fração A e 0,06 g da fração B. A fração B foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e seco. Produção: 0,047 g do composto final 59 (33%) (ponto de fusão: 126°C).

20 Exemplo B6

Preparação do Composto 154

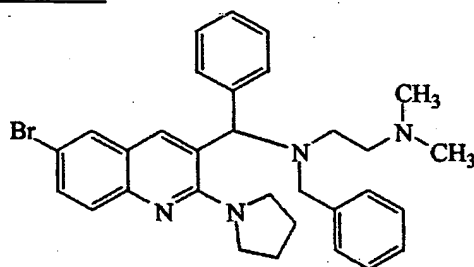


Ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico (0,0005 mL) foi adicionado à temperatura de 5°C a uma solução do composto final 105 (preparado de

- maneira análoga ao Exemplo B4.a) (0,0005 mol) em CH_2Cl_2 (7 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas, depois, derramada em água e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi lavada com água, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,3 g) foi purificado por cromatografia em coluna de Kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 100/0 a 98/2; 5 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 0,07 g da fração A e 0,013 g do composto final 154 (4%).

Exemplo B7

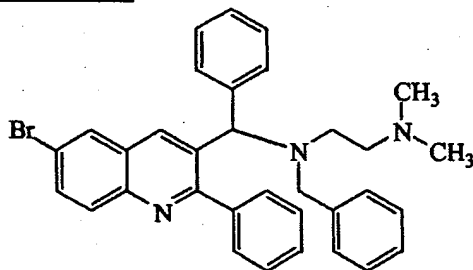
Preparação do Composto 29



- 10 Uma mistura do intermediário 8 (preparado de acordo com A3.a) (0,0002 mol) em pirrolidina (0,5 mL) foi agitada à temperatura de 140°C por 12 horas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de Kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 98/2/0,1; 10 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi tomado em éter dietílico
- 15 e seco. Produção: 0,08 g do composto final 29 (58%).

Exemplo B8

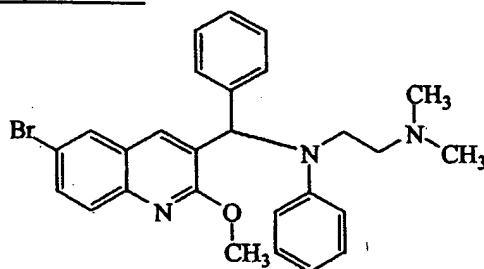
a) Preparação do Composto 51



- Uma mistura do intermediário 3 (preparado de acordo com A1.c) (0,0006 mol), N,N-dimetil-N'-(fenilmetil)-1,2-etanodiamina (0,0009 mol) e
- 20 K_2CO_3 (0,0009 mol) em CH_3CN (6 mL) foi agitada à temperatura de 80°C durante a noite, derramada em água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resí-

duo (0,44 g) foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 98/2/0,5; 20 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 0,17 g do composto final 51 (47%).

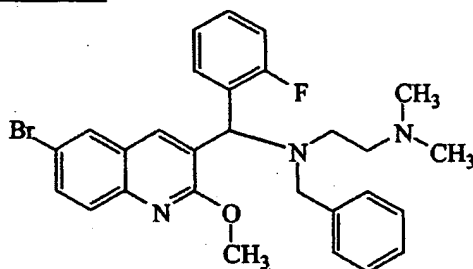
b) Preparação do Composto 18



- 5 Uma mistura do intermediário 7 (preparado de acordo com A2.d) (0,0012 mol), N,N-dimetil-N'-fenil-1,2-etanodiamina (0,0018 mol) e K_2CO_3 (0,0018 mol) em CH_3CN (10 mL) foi agitada à temperatura de 80°C durante a noite, derramada em gelo e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,86
- 10 g) foi purificado por cromatografia em coluna de Kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 97/3/0,1; 15-40 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 0,64 g da fração A e 0,01 g da fração B. A fração A foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e seco. Produção: 0,03 g do composto final 18 (ponto de fusão: 120°C).

15 **Exemplo B9**

Preparação do Composto 22

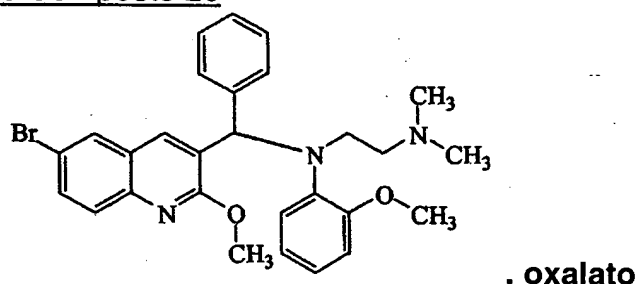


- DIAD (0,0027 mol) foi adicionado em gotas sob a temperatura de 0°C a uma mistura do intermediário 34 (preparado de acordo com A4.b) (0,0014 mol), N,N-dimetil-N'-(fenilmetil)-1,2-etanodiamina (0,0027 mol) e PPh_3 (0,0027 mol) em THF (15 mL) sob um fluxo de nitrogênio. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, derramada em água e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada
- 20

e o solvente foi evaporado. O resíduo (2,6 g) foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH, 97/3/0,1; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,086 g) foi purificado por cromatografia em coluna de Kromasil (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH, 98/2/0,1; 10 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: 0,05 g do composto final 22 (7%).

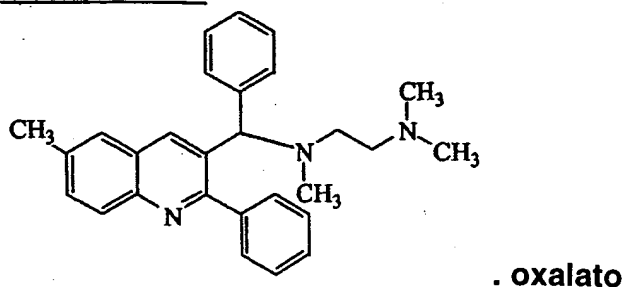
Exemplo B10

a) Preparação do Composto 20



Uma mistura do intermediário 7 (preparado de acordo com A2.d) (0,0013 mol) e N,N-dimetil-N'-(2-metoxifenil)-1,2-etanodiamina (0,0026 mol) foi agitada à temperatura de 90°C por 2 horas, depois, tomada em água e CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,5 g) foi purificado por cromatografia em coluna de Kromasil (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH, 95/5/0,1; 10 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,84 g) foi dissolvido em CH₃COCH₃ e convertido no sal de ácido etanodióico. O precipitado foi filtrado e seco. Produção: 0,099 g do composto final 20 (18%) (ponto de fusão: 142°C).

b) Preparação do Composto 37

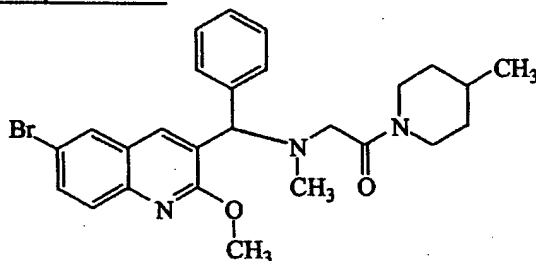


Uma mistura do intermediário 12 (preparado de acordo com A5.c) (0,0013 mol) e N,N,N'-trimetil-1,2-etanodiamina (0,0026 mol) foi agitada à temperatura de 90°C por 2 horas, depois, tomada em água e CH₂Cl₂. A

camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,5 g) foi purificado por cromatografia em coluna de Kromasil (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 95/5/0,1; 10 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,84 g) foi dissolvido em CH_3COCH_3 e convertido no sal de ácido etanodióico. O precipitado foi filtrado e seco. Produção: 0,099 g do composto final 37 (18%) (ponto de fusão: 142°C).

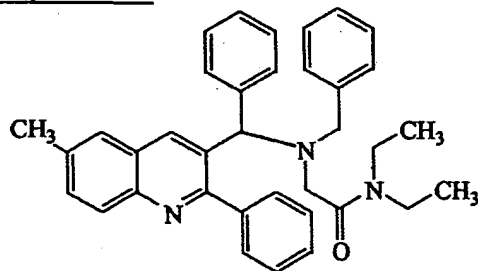
Exemplo B11

a) Preparação do Composto 83



Uma mistura do intermediário 14 (preparado de acordo com A6.b) (0,17 mmol), 4-metil-piperidina (0,255 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,255 mmol) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,03 g, 0,255 mmol) em $\text{THF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1,4 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 12 horas. A mistura foi derramada em água e a camada orgânica foi separada. O produto foi purificado por cromatografia em sílica-gel (Kromasil 5 μm , 250x20 mm; CH_2Cl_2 : 100 a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: composto final 83 (58%).

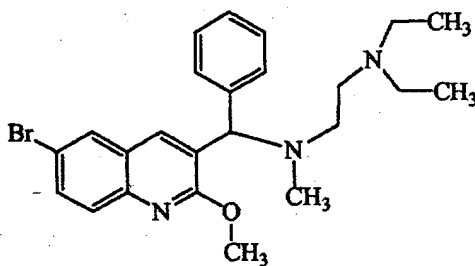
b) Preparação do Composto 47



Uma mistura do intermediário 17 (preparado de acordo com A6.e) (0,15 mmol), dietilamina (0,225 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,225 mmol) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,225 mmol) em $\text{THF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1,4 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 12

horas. A mistura foi derramada em água e a camada orgânica foi separada. O produto foi purificado por cromatografia em sílica-gel (Kromasil 5 μm , 250x20 mm; CH_2Cl_2 : 100 para $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: composto final 47 (44%).

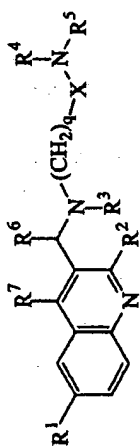
5 c) Preparação do Composto 2



Uma mistura do intermediário 7 (preparado de acordo com A2.d) (0,25 mmol), N,N-dietil-N'-metiletilenodiamina (0,25 mmol) e carbonato de potássio (0,25 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi agitada à temperatura de 80°C por 18 horas. A mistura foi derramada em água e a camada orgânica foi separada. O produto foi purificado por cromatografia em sílica-gel (Kromasil 5 μm , 250x20 mm; CH_2Cl_2 : 100 para $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produção: composto final 2 (69%).



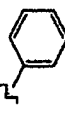
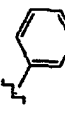
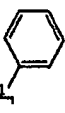
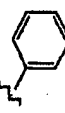

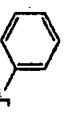
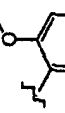
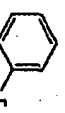
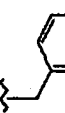
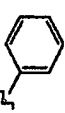
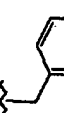
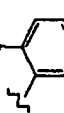
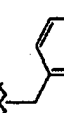

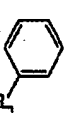


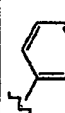
15 As Tabelas 1-6 relacionam os compostos que foram preparados de maneira análoga a dos Exemplos acima (Exemplo N°).

Tabela 1



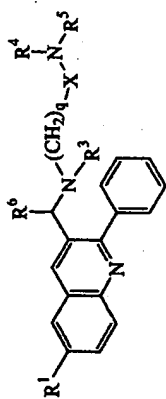
Composto nº	Exemplo nº	R^1	R^2	R^3	R^7	q	X	R^4	R^5	R^6	Dados Físicos: Ponto de Fusão ($^{\circ}C$)
1	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
2	B11.c	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		
3	B3.c	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-H	-CH ₃		190 $^{\circ}C$
4	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃	-CH ₃		
5	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
6	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		

Com- posto nº	E- xem- plo nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Dados Físicos: Ponto de Fusão (°C)
7	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃	-CH ₂ CN		
8	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃			
9	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃			
10	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃			
11	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		
12	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₂ CH ₃			
13	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		
14	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			-CH ₂ CH ₂ CN		
15	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-Cl	1		-CH ₃	-CH ₃		130°C

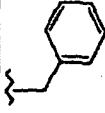
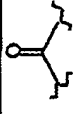

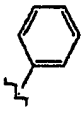
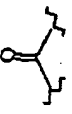
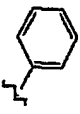
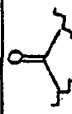
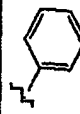

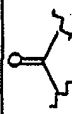
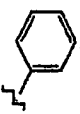
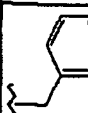
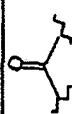
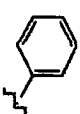
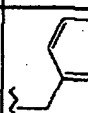
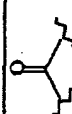

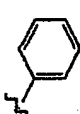
Com- pos- to	E- xem- plo nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Dados Físicos: Ponto de Fusão (°C)
16	B3	-Br	-OCH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
17	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
18	B8.b	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		120°
19	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		192°C
20	B10.a	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		oxalato; 148°C
21	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
22	B9	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
23	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-H	-CH ₃		172°C
24	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		66°C

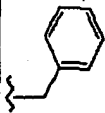
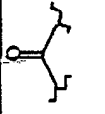

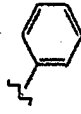
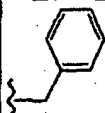
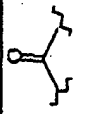

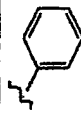
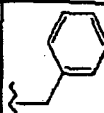
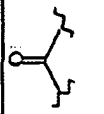
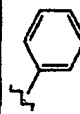
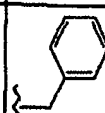
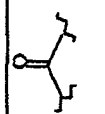
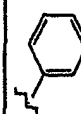
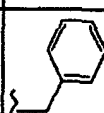
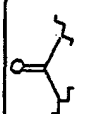
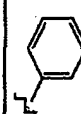
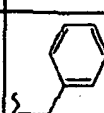
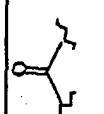
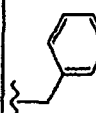
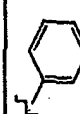
Com- pos- to	E- xem- plo n°	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Dados Físicos: Ponto de Fusão (°C)
25	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		
26	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		86°C
27	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	2	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
28	B3	-Br	-OCH ₃		-H	2	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
29	B7	-Br			-H	1	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃		
30	B3.b	-Br			-H	1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
31	B11	-CN	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		191°C

Tabela 2



Com- pos- to	Exem- plo nº	R ¹	R ³	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Dados Físicos: Ponto de Fusão (°C)
32	B4	-H		1		-CH ₃	-CH ₃		86°C
33	B4	-H		1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
34	B3	-H		1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
35	B3	-H		1		-CH ₃	-CH ₃		

Com- pos- ito	Exem- plo nº	R ¹	R ³	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Dados Físicos: Ponto de Fusão (°C)
36	B3.f	-H		1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
37	B10.b	-CH ₃	-CH ₃	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		oxalato; 142°C
38	B10	-CH ₃	-CH ₃	1		-H	-CH ₃		
39	B10	-CH ₃	-CH ₃	1		-CH ₃	-CH ₃		
40	B4	-CH ₃		1		-H	-CH ₃		
41	B3.d	-CH ₃		1		-H	-CH(CH ₃) ₂		126°C
42	B4	-CH ₃		1		-H			

Com- pos- to	Exem- plo nº	R ¹	R ³	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Dados Físicos: Ponto de Fusão (°C)
43	B4	-CH ₃		1		-H			
44	B4	-CH ₃		1		-H			
45	B3.e	-CH ₃		1		-CH ₃	-CH ₃		
46	B3	-CH ₃		1		-CH ₃	-CH ₂ CN		
47	B11.b	-CH ₃		1		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		
48	B11	-CH ₃		1		-CH ₂ CH ₃			

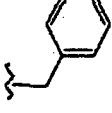
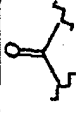
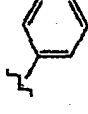
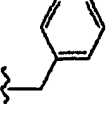
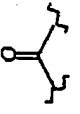
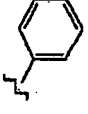
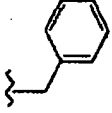
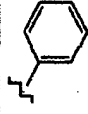
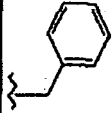
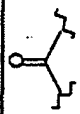
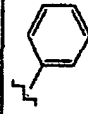
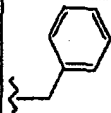
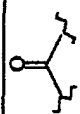
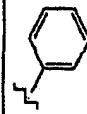
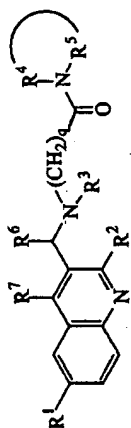
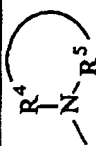
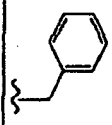


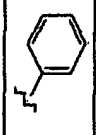

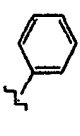
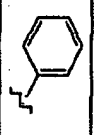

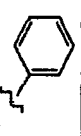
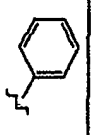
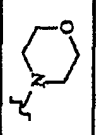
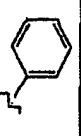
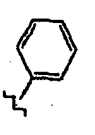
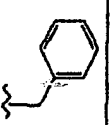

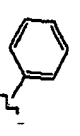
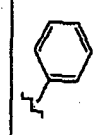
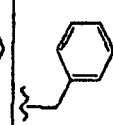

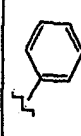
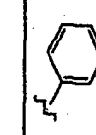
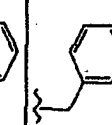
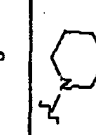
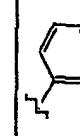
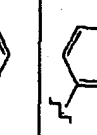
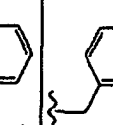
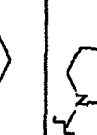
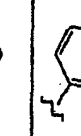
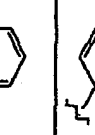
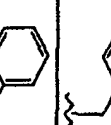

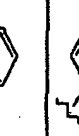
Com- pos- to	Exem- plo nº	R ¹	R ³	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Dados Físicos: Ponto de Fusão (°C)
49	B11	-CH ₃		1		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃		
50	B11	-CH ₃		1		-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		
51	B8.a	-Br		1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
52	B3	-Br		1		-H	-CH ₃		
53	B3.a	-Br		1		-CH ₃	-CH ₃		110°C

Tabela 3

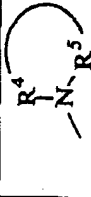
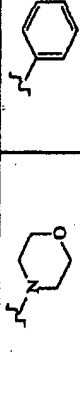













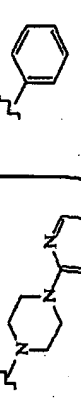





Composto	Exemplo nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	Dados Físicos: Ponto de Fusão (°C)
54	B3	-CH ₃		-CH ₃	-H	1			
55	B3	-H			-H	1			96°C
56	B3	-H			-H	1			
57	B3	-H			-H	1			
58	B3	-H			-H	1			
59	B5	-CH ₃	-OCH ₃		-H	1			126°C

Composto	Exemplo nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	Dados Físicos: Ponto de Fusão (°C)
60	B3	-CH ₃	-OCH ₃		-H	2			
61	B4	-CH ₃		-CH ₃	-H	1			
62	B4	-CH ₃		-CH ₃	-H	1			
63	B4	-CH ₃		-CH ₃	-H	1			
64	B4	-CH ₃			-H	1			
65	B4	-CH ₃			-H	1			
66	B4.d	-CH ₃			-H	1			78°C
67	B4	-CH ₃			-H	1			
68	B4	-CH ₃			-H	1			

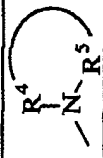
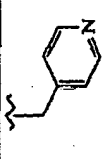

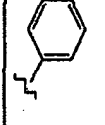
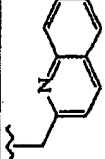

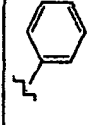
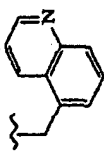

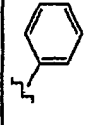
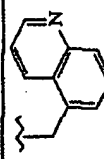

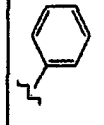
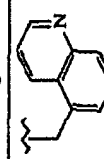

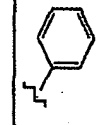
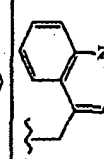

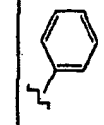
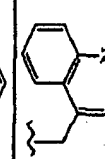

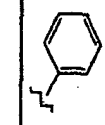
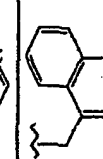

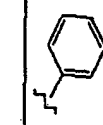
Composto	Exemplo nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	R ⁴	R ⁶	Dados Físicos: Ponto de Fusão (°C)
69	B4.b	-CH ₃			-H	1			
70	B4.g	-CH ₃			-H	1			144°C
71	B4	-CH ₃			-H	1			
72	B4.c	-CH ₃			-H	1			
73	B4	-CH ₃			-H	1			
74	B4	-CH ₃			-H	1			
75	B4	-CH ₃			-H	1			
76	B4	-CH ₃			-H	1			

Com- posto	Exem- plo nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	R ⁴ N-R ⁵	R ⁶	Dados Físicos: Pon- to de Fusão (°C)
77	B4	-CH ₃			-H	1			
78	B4	-CH ₃			-H	1			
79	B4	-CH ₃			-H	1			
80	B4	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			88°C
81	B4	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
82	B4	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
83	B11.a	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
84	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
85	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			

Composto	Exemplo nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	Dados Físicos: Ponto de Fusão (°C)
86	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
87	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
88	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
89	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			138°C
90	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
91	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
92	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
93	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
94	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			

Composto	Exemplo nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	R ⁴ N-R ⁵	R ⁶	Dados Físicos: Ponto de Fusão (°C)
95	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
96	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-Cl	1			68°C
97	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-Cl	1			
98	B11	-Br	-OCH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-H	1			
99	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			195°C
100	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			208°C
101	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			
102	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			138°C
103	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			142°C

Composto	Exemplo nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	R ⁴	R ⁶	Dados Físicos: Ponto de Fusão (°C)
104	B4.a	-Br	-OCH ₃		-H	1			152°C
105	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			160°C
106	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			168°C
107	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			136°C
108	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			90°C
109	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			198°C
110	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			156°C
111	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			

Com- posto	Exem- plo nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	Dados Físicos: Pon- to de Fusão (°C)
112	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			126°C
113	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			
114	B4.e	-Br	-OCH ₃		-H	1			
115	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			
116	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			
117	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			
118	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			
119	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			

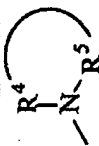
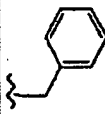

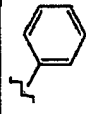
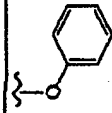
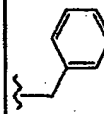

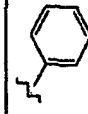
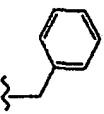

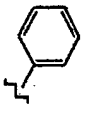
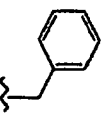
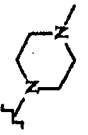
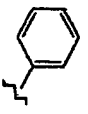
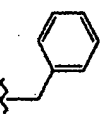

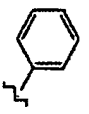
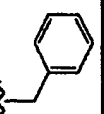

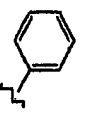
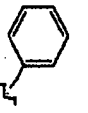
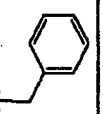

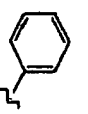
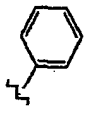
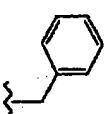

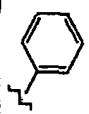
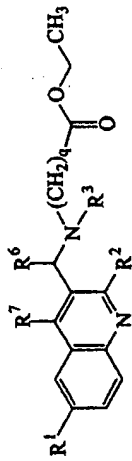
Com- posto	Exem- plo nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	R ⁴ 	R ⁶	Dados Físicos: Pon- to de Fusão (°C)
120	B4	-Br	-OCH ₃		-H	2			
121	B4	-Br			-H	1			
122	B4.f	-CN	-OCH ₃		-H	1			161°C
123	B4	-CN	-OCH ₃		-H	1			158°C
124	B4	-CN	-OCH ₃		-H	1			140°C
125	B4	-CN	-OCH ₃		-H	1			193°C
126	B4	-H			-H	1			
127	B4	-H			-H	1			

Tabela 4



Composto	Exemplo nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	q	R ⁷	Dados Físicos: Ponto de Fusão (°C)
128	B2	-H				1	-H	
129	B2.e	-H				1	-H	
130	B2.h	-H				1	-H	
131	B2.a	-Br	-OCH ₃	-CH ₃		1	-H	
132	B2.g	-Br	-OCH ₃	-CH ₃		1	-Cl	
133	B2	-Br	-OCH ₃			1	-H	
134	B2	-Br	-OCH ₃			1	-H	

Composto	Exemplo nº	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	Dados Físicos: Ponto de Fusão (°C)
135	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	98°C
136	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	120°C
137	B2.b	-Br	-OCH ₃		1		-H	
138	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	
139	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	
140	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	
141	B2.k	-Br	-OCH ₃		1		-H	
142	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	

Composto	Exemplo nº	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	Dados Físicos: Ponto de Fusão (°C)
143	B2.i	-Br	-OCH ₃		1		-H	220°C
144	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	128°C
145	B2.c	-Br	-OCH ₃		1		-H	96°C
146	B1.a	-Br			1		-H	
147	B1	-Br			2		-H	
148	B2.j	-Br			1		-H	
149	B1	-CH ₃		-CH ₃	1		-H	
150	B1.b	-CH ₃			1		-H	

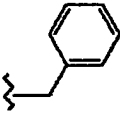
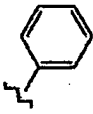
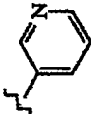
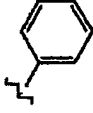
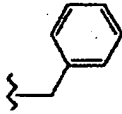
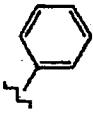
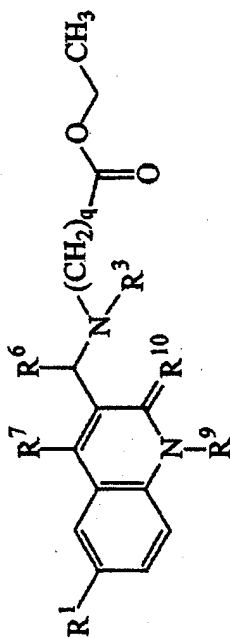
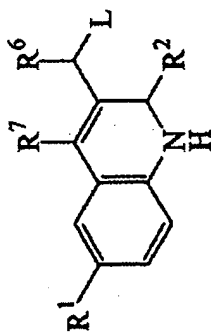
Com- posto	Exem- plo nº	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	Dados Físicos: Ponto de Fusão (°C)
151	B2.d	-CN	-OCH ₃		1		-H	148°C
152	B1.c				1		-H	

Tabela 5



Composto	Exemplificação nº	R ¹	R ³	q	R ⁶	R ⁷	R ⁹	R ¹⁰	Dados Físicos: Ponto de Fusão (°C)
153	B2.f	-Br	-CH ₃	1		-H	-CH ₃	O	

Tabela 6



Composto	Exemplo nº	R ¹	R ²	R ⁶	R ⁷	L	Dados Físicos: Ponto de Fusão (°C)
154	B6	-Br	-OCH ₃		-H		

C. Dados Analíticos

Para um determinado número de compostos, foram registrados os dados de ponto de fusão ou de LCMS.

1. Pontos de Fusão

5 Se possível, os pontos de fusão (ou faixas) foram obtidos em um banco de dados Leica VMHB Koffler. Os pontos de fusão não são corrigidos.

2. Condições de LCMS

Método 1:

10 O Método de LCMS foi realizado (ionização por eletropulverização em modo positivo, modo de escaneamento de 100 a 900 amu) em uma coluna Kromasil C18 (Interchim, Montluçon, França), 5 µm, 4,6 x 150 mm), com vazão de 1 mL/minuto. Foram utilizadas duas fases móveis (fase móvel A: 30% de acetato de amônio 6,5 mM + 40% de acetonitrila + 30% de ácido fórmico (2 mL/L); fase móvel B: 100% de acetonitrila) para processar uma
15 condição de gradiente de 100% de A por 1 minuto para 100% de B em 4 minutos, 100% de B por 5 minutos para 100% de A em 3 minutos e reequilibrar com 100% de A por 2 minutos).

Método 2:

20 O Método de LCMS foi realizado (ionização por eletropulverização em modo positivo e modo negativo (pulsado) em uma coluna Kromasil C18 (Interchim, Montluçon, França), 5 µm, 4,6 x 100 mm), com vazão de 0,8 mL/minuto. Foram utilizadas duas fases móveis (fase móvel A: 35% de acetato de amônio 6,5 mM + 30% de acetonitrila + 35% de ácido fórmico (2 mL/L); fase móvel B: 100% de acetonitrila) para processar uma condição de
25 gradiente de 100% de A por 1 minuto para 100% de B em 4 minutos, 100% de B a uma vazão de 1,2 mL/minuto por 4 minutos para 100% de A em uma vazão de 0,8 mL/minuto em 3 minutos e reequilibrar com 100% de A por 1,5 minuto).

Método 3:

30 O Método de LCMS foi realizado (ionização por eletropulverização em modo positivo e modo negativo (pulsado), modo de escaneamento de 100 a 1000 amu) em uma coluna Sunfire C18 (Waters, Millford, USA), 3,5

5 μm , 4,6 x 100 mm), com vazão de 0,8 mL/minuto. Foram utilizadas duas fases móveis (fase móvel A: 35% de acetato de amônio 6,5 mM + 30% de acetonitrila + 35% de ácido fórmico (2 mL/L); fase móvel B: 100% de acetonitrila) para processar uma condição de gradiente de 100% de A por 1 minuto para 100% de B em 4 minutos, 100% de B a uma vazão de 1,2 mL/minuto por 4 minutos para 100% de A em uma vazão de 0,8 mL/minuto em 3 minutos e reequilibrar com 100% de A por 1,5 minuto).

Método 4:

10 O Método de LCMS foi realizado (ionização por eletropulverização em modo positivo, modo de escaneamento de 100 a 900 amu) em uma coluna Xterra MS C18 (Waters, Millford, USA), 3,5 μm , 3,9 x 150 mm), com vazão de 1 mL/minuto. Foram utilizadas duas fases móveis (fase móvel A: 85% de acetato de amônio 6,5 mM + 15% de acetonitrila; fase móvel B: 20% de acetato de amônio 6,5 mM + 80% de acetonitrila) para processar um gradiente de 100% de A por 3 minutos para 100% de B em 5 minutos, 100% de B por 6 minutos para 100% de A em 3 minutos e reequilibrar com 100% de A por 3 minutos).

Tabela 7: Pico de Origem de LCMS

Composto Nº	Pico de Origem de LCMS (MH ⁺)	Método de LCMS
1	428	1
2	456	2
4	442	1
5	470	1
6	484	1
7	467	1
8	499	1
9	513	1
10	518	1
11	470	1
12	533	1
13	530	1
14	558	1
16	470	1

Composto Nº	Pico de Origem de LCMS (MH ⁺)	Método de LCMS
17	484	4
21	504	1
22	522	1
25	569	1
27	442	2
28	513	2
29	543	1
30	608	1
33	514	2
34	515	1
35	526	1
36	554	1
38	410	1
39	424	1
40	486	1
42	526	1
43	554	1
44	557	1
45	500	1
46	525	1
47	528	1
48	590	1
49	556	1
50	588	1
51	550	1
52	550	4
54	450	1
56	545	1
57	552	1
58	584	1
60	510	1
61	482	1
62	479	1
63	466	1

Composto Nº	Pico de Origem de LCMS (MH ⁺)	Método de LCMS
64	526	1
65	544	1
67	554	1
68	542	1
69	286	3
71	570	1
72	555	1
73	574	1
74	588	1
75	618	1
76	619	1
77	614	1
78	631	1
79	630	1
81	486	1
82	482	1
83	496	1
84	511	1
85	480	1
86	484	1
87	512	1
88	500	1
90	572	1
91	573	1
92	561	1
93	235	1
94	556	1
95	516	1
97	536	1
98	512	1
101	550	1
111	561	1
113	627	1
114	624	1

Composto Nº	Pico de Origem de LCMS (MH ⁺)	Método de LCMS
115	627	1
116	611	1
117	627	1
118	611	1
119	334	1
120	574	1
121	620	1
126	526	1
127	544	1
128	487	1
129	488	1
130	527	1
131	443	1
132	477	1
133	471	1
134	485	1
137	519	1
138	520	1
139	520	1
140	520	1
141	555	1
142	555	1
146	565	1
147	533	1
148	581	1
149	425	1
150	501	1
152	564	1
153	443	1
154	576	1

D. Exemplos Farmacológicos

D.1. Método *in vitro* para Testar Compostos contra *M. tuberculosis*

Placas de microtitulação esterilizadas de plástico, de 96 cavida-

des e base plana foram enchidas com 100 μL de um meio de caldo de Middlebrook (1 vez). Subseqüentemente, soluções estoques (10 x a concentração final do teste) dos compostos foram adicionadas em volumes de 25 μL a uma série de cavidades duplicados na coluna 2, de modo a permitir a avaliação de seus efeitos sobre o crescimento bacteriano. Foram feitas 5 diluições em série diretamente nas placas de microtitulação das colunas 2 a 11, usando um sistema de robô customizado (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Pontas de pipeta foram modificadas após cada 3 diluições para minimizar os erros de pipetagem com compostos de alta hidrofobicidade. As amostras de controle não-tratadas com inóculo (coluna 1) e sem inóculo (coluna 12) foram incluídas em cada placa de microtitulação. Aproximadamente 5000 CFU por cavidade de *Mycobacterium tuberculosis* (cepa H37RV), em um volume de 100 μL no meio de caldo de Middlebrook (1 vez), foram adicionados às filas A a H, exceto na coluna 12. O mesmo volume de meio de caldo sem inóculo foi adicionado à coluna 12 nas filas A a H. As culturas foram incubadas à temperatura de 37°C por 7 dias em uma atmosfera umidificada (incubadora com válvula de ar aberta e ventilação contínua). Um dia antes do final da incubação, 6 dias após a inoculação, foi adicionado Resazurina (1:5) a todos os cavidades em um volume de 20 μL e as placas foram incubadas por mais 24 horas à temperatura de 37°C. No dia 7, o crescimento bacteriano foi quantificado fluorometricamente.

A fluorescência foi lida em um fluorômetro controlado por computador (Spectramax Gemini EM, Molecular Devices) em um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm. O percentual de inibição de crescimento obtido pelos compostos foi calculado de acordo com métodos padrões e expresso como valores de pIC_{50} . Os resultados são mostrados na Tabela 8.

D.2. Método *in vitro* para Testar Compostos quanto à Atividade Antibacteriana contra cepas de *M. smegmatis*, ATCC607.

Placas de microtitulação esterilizadas de plástico, de 96 cavidades e base plana foram enchidas com 180 μL de água deionizada esterilizada, suplementado com BSA 0,25%. Subseqüentemente, soluções estoques

(7,8 x a concentração final do teste) dos compostos foram adicionadas em volumes de 45 μ L a uma série de cavidades duplicados na coluna 2, de modo a permitir a avaliação de seus efeitos sobre o crescimento bacteriano. Foram feitas 5 diluições em série (45 μ L em 180 μ L), diretamente nas placas de microtitulação das colunas 2 a 11, usando um sistema de robô customizado (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Pontas de pipeta foram modificadas após cada 3 diluições para minimizar os erros de pipetagem com compostos de alta hidrofobicidade. As amostras de controle não-tratadas com inóculo (coluna 1) e sem inóculo (coluna 12) foram incluídas em cada placa de microtitulação. Aproximadamente 250 CFU por cavidade de inóculo de bactéria, em um volume de 100 μ L no meio de caldo de Mueller-Hinton (2,8 vezes), foram adicionados às filas A a H, exceto na coluna 12. O mesmo volume de meio de caldo sem inóculo foi adicionado à coluna 12 nas filas A a H. As culturas foram incubadas à temperatura de 37°C por 48 horas em uma atmosfera umidificada com CO₂ a 5% (incubadora com válvula de ar aberta e ventilação contínua). Ao final da incubação, 2 dias após a inoculação, o crescimento bacteriano foi quantificado fluorometricamente. Além disso, Alamar Blue (10 vezes) foi adicionado a todos os cavidades em um volume de 20 μ L e as placas foram incubadas por mais 2 horas à temperatura de 50°C.

A fluorescência foi lida em um fluorômetro controlado por computador (Cytofluor, Biosearch) em um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm (ganho de 30). O percentual de inibição de crescimento obtido pelos compostos foi calculado de acordo com métodos padrões e expresso como valores de pIC₅₀. Os resultados são mostrados na Tabela 8.

Tabela 8 – Resultados de uma seleção *in vitro* dos compostos de acordo com a invenção para *M. smegmatis* (pIC₅₀) e *M. tuberculosis* (pIC₅₀).

Composto Nº	<i>M. smegmatis</i> (pIC ₅₀)	<i>M. tuberculosis</i> (pIC ₅₀)
21	5,8	5,1
1	5,1	-
18	5,7	-
2	5,7	-

Composto Nº	<i>M. smegmatis</i> (pIC ₅₀)	<i>M. tuberculosis</i> (pIC ₅₀)
27	5,5	-
131	6,0	4,5
28	5,1	-
146	6,3	4,3
51	6	5,1
150	6,4	4,4
152	5,6	-
53	6,5	4,7
4	5,1	-
86	4,9	-
80	5,1	-
89	5	-
88	4,9	4,05
3	4,05	<4
52	5,8	-
122	4,2	-
123	5,2	-
82	4,4	-
11	5,1	-
5	5,1	-
14	5,2	-
7	4,9	-
8	5,1	-
85	5,1	-
6	5,1	-
124	5,05	-
91	4,1	-
84	5,1	-
13	4,6	-
83	5,6	-

Composto N°	<i>M. smegmatis</i> (pIC ₅₀)	<i>M. tuberculosis</i> (pIC ₅₀)
95	4,9	-
10	4,7	-
12	5,1	-
81	5	-
87	5,1	-
92	5,1	-
9	5	-
133	5,7	4,4
16	4,4	-
17	5,3	-
15	4,8	-
96	5,2	-
97	4,4	4,2
24	5,1	-
105	6,0	-
104	5,8	-
106	6,4	<4
103	4,5	-
32	5,7	-
55	6,0	4,3
98	5,3	-
111	5,8	-
139	4,3	-
107	5,8	-
54	5,0	-
61	5,1	-
62	5,1	-
63	5,1	-
39	4,5	-
38	4,5	-

Composto Nº	<i>M. smegmatis</i> (pIC ₅₀)	<i>M. tuberculosis</i> (pIC ₅₀)
154	5,4	-
108	5,9	4,0
64	6,5	5,0
68	6,5	5,1
113	4,5	-
115	4,8	-
114	4,7	-
116	5,3	-
25	5,4	-
20	5,9	-
117	4,3	-
118	5,6	-
26	5,7	-
119	5,5	-
101	4,9	-
59	5,8	-
110	5,2	-
145	4,5	-
136	4,4	-
37	4,7	-
120	5,6	-
22	5,8	-
102	5,8	-
60	5,3	-
74	5,2	5,0
66	5,6	4,4
41	7,0	5,2
46	5,8	5,0
75	4,0	5,4
49	5,2	4,6

Composto N°	<i>M. smegmatis</i> (pIC ₅₀)	<i>M. tuberculosis</i> (pIC ₅₀)
77	4,0	-
78	4,0	6,05
79	4,0	5,7
67	6,0	5,7
73	4,0	4,5
65	6,5	5,0
71	5,7	5,1
76	4,0	5,0
70	6,6	5,5
47	6,5	5,2
48	4,0	4,1
50	5,8	-
40	5,6	-
72	5,8	-
45	6,0	5,0
112	5,8	-
30	6,2	-
33	6,5	-
127	6,5	-
126	6,4	-
42	5,8	-
44	5,1	-
43	5,2	-
34	5,8	-
56	5,8	-
129	5,8	-
36	6,5	-
58	6,1	-
35	5,6	-
57	5,9	-

Composto Nº	<i>M. smegmatis</i> (pIC ₅₀)	<i>M. tuberculosis</i> (pIC ₅₀)
69	5,8	-

D.3. Método *in vitro* para Testar Compostos quanto à Atividade Antibacteriana contra diversas cepas não-micobacterianas.

Preparação de Suspensões bacterianas para teste de sensibilidade

As bactérias usadas nesse estudo foram cultivadas durante a
 5 noite em frascos contendo 100 mL de caldo de Mueller-Hinton (Becton Dickinson, Catálogo Nº 275730) em água deionizada esterilizada com agitação, à temperatura de 37°C. Estoques (0,5 mL/tubo) foram armazenados à temperatura de -70°C até o uso. As titulações das bactérias foram realizadas em
 10 placas de microtitulação para detectar o TCID₅₀, onde TCID₅₀ representa a diluição que proporciona o surgimento do crescimento bacteriano em 50% de culturas inoculadas.

Em geral, um nível de inóculo de aproximadamente 100 TCID₅₀ foi usado para o teste de sensibilidade.

Teste de Sensibilidade Antibacteriana: Determinação de IC₉₀

15 Ensaio de Placa de Microtitulação

Placas de microtitulação esterilizadas de plástico, de 96 cavidades e base plana foram enchidas com 180 µL de água deionizada esterilizada, suplementado com BSA 0,25%. Subseqüentemente, soluções estoques (7,8 x a concentração final do teste) dos compostos foram adicionadas em
 20 volumes de 45 µL na coluna 2, Foram feitas 5 diluições em série (45 µL em 180 µL), diretamente nas placas de microtitulação das colunas 2 a 11, As amostras de controle não-tratadas com inóculo (coluna 1) e sem inóculo (coluna 12) foram incluídas em cada placa de microtitulação. Dependendo do tipo de bactéria, aproximadamente 10 a 60 CFU por cavidade de inóculo de
 25 bactéria (100 TCID₅₀), em um volume de 100 µL no meio de caldo de Mueller-Hinton (2,8 vezes), foram adicionados às filas A a H, exceto na coluna 12, O mesmo volume de meio de caldo sem inóculo foi adicionado à coluna 12 nas filas A a H. As culturas foram incubadas à temperatura de 37°C por 24 horas em uma atmosfera normal (incubadora com válvula de ar aberta e
 30 ventilação contínua). Ao final da incubação, um dia após a inoculação, o

crescimento bacteriano foi quantificado fluorometricamente. Em seguida, foi adicionado Resazurina (0,6 mg/mL) em um volume de 20 μ L a todas as cavidades, 3 horas após a inoculação e as placas foram novamente incubadas durante a noite. Uma mudança de cor de azul para rosa indicou o crescimento da bactéria. A fluorescência foi lida em um fluorômetro controlado por computador (Cytofluor Biosearch) em um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm. O % de inibição de crescimento obtido pelos compostos foi calculado de acordo com métodos padrões. O IC₉₀ (expresso em μ g/mL) foi definido como 90% da concentração inibidora do crescimento bacteriano. Os resultados são mostrados na Tabela 9.

Método de Diluição em Ágar.

Valores de MIC₉₉ (concentração mínima para obtenção de 99% de inibição do crescimento bacteriano) podem ser determinados mediante realização do método de diluição em Ágar, conforme os padrões NCCLS*, onde o meio usado incluiu ágar de Mueller-Hinton.

* Instituto Padrão de Laboratório Clínico (2005). Métodos para diluição de Testes de Sensibilidade Antimicrobiana, para bactérias que crescem aerobicamente; padrão aprovado – 6a. Edição.

Ensaio de Eliminação no decorrer do Tempo

A atividade bactericida ou bacteriostática dos compostos pode ser determinada em um ensaio de eliminação no decorrer do tempo usando o método de microdiluição de caldo*. Em um ensaio de eliminação no decorrer do tempo relativo ao *Staphylococcus aureus* e *S. aureus* resistentes à metilicina (MRSA), o inóculo de partida de *S. aureus* e MRSA é 10⁶ CFU/mL no caldo de Mueller-Hinton. Os compostos antibacterianos são usados na concentração de 0,1 a 10 vezes MIC (isto é, IC₉₀, conforme determinado no ensaio de placa de microtitulação). Os cavidades que não recebem o agente antibacteriano constituem o controle do crescimento da cultura. As placas contendo o microorganismo e os compostos de teste são incubadas à temperatura de 37°C. Após 0, 4, 24 e 48 horas de incubação, as amostras são removidas para determinação de contagens viáveis por diluição em série

(10^{-1} a 10^{-6}) em PBS estéril e plaqueamento (200 μ L) em ágar de Mueller-Hinton. As placas são incubadas à temperatura de 37°C durante 24 horas e o número de colônias é determinado. As curvas referentes à eliminação podem ser construídas mediante plotagem de \log_{10} CFU/mL versus tempo. Um efeito bactericida é comumente definido como uma redução de 3- \log_{10} no número de CFU por mL, quando comparado ao inóculo não-tratado. O potencial efeito de manutenção dos fármacos é removido por diluição em série e contagem das colônias na diluição mais alta usada para plaqueamento.

5
10 * 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 Celulares ATP

A fim de analisar a mudança na concentração celular total ATP (usando o Kit de bioluminescência ATP, Roche) os ensaios são realizados mediante crescimento de uma cultura de um estoque de *S. aureus* (ATCC29213) em frascos de 100 mL de Mueller-Hinton e incubados em uma incubadora com agitação durante 24 horas à temperatura de 37°C (300 rpm). É feita a medição de OD405 nm e calculado o CFU/mL. Diluir as culturas para 1×10^6 CFU/mL (concentração final para medição de ATP: 1×10^5 CFU/100 μ l por cavidade) e adicionar o composto de teste de 0,1 a 10 vezes o MIC (isto é, IC_{90} conforme determinado no ensaio de placa de microtitulação). Esses tubos são incubados por 0, 30 e 60 minutos a 300 rpm e temperatura de 37°C. São usados 0,6 mL da suspensão bacteriana dos tubos de tampa de pressão e adicionados a novos tubos de 2 mL de eppendorf. Adiciona-se 0,6 mL do reagente de lise celular (Kit Roche), vórtice em velocidade máxima e incubação por 5 minutos à temperatura ambiente. Em seguida é feito resfriamento em gelo. Depois, deixa-se aquecer o luminômetro para a temperatura de 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems, com injetor). Enche-se uma coluna (= 6 cavidades) com 100 μ l da mesma amostra. Adiciona-se 100 μ l do reagente de Luciferase a cada cavidade mediante uso do sistema injetor. Medir a luminescência durante 1 segundo.

15
20
25
30

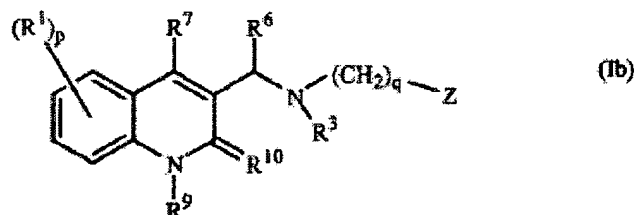
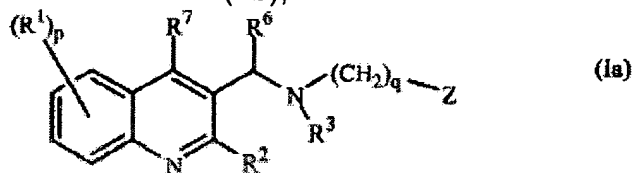
BSU 43639 significa *Bacillus subtilis* (ATCC43639); ECO 25922 significa *Escherichia coli* (ATCC25922); EFA 14506 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC14506); EFA 29212 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); LMO 49594 significa *Listeria monocytogenes* (ATCC49594);

5 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);

10 STA 29213 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); STA RMETH significa *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) (um isolado clínico da Universidade de Antwerp). ATCC significa cultura de tecido tipo Americano.

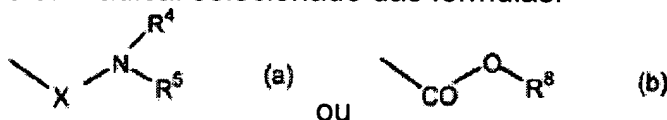
REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula Geral (1a) ou Fórmula Geral (1b),




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, uma forma de N-óxido do mesmo ou um pró-fármaco do mesmo, em que:

- p é um inteiro igual a 0, 1, 2, 3 ou 4;
- q é um inteiro igual a 1, 2 ou 3;
- Z é um radical selecionado das fórmulas:



- R¹ é ciano, halo, alquila, haloalquila, hidróxi, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, arilalquila, di(aril)alquila, arila ou Het;
- R² é hidrogênio, alquilóxi, arila, arilóxi, hidróxi, mercapto, alquiloalquilóxi, alquiltio, mono ou di(alquil)amino, pirrolidino ou um radical de

15 fórmula  em que Y é CH₂, O, S, NH ou N-alquila;

- R³ é alquila, arilalquila, arila, mono- ou di-alquilaminoalquila, Het ou Het-alquila;
- R⁴ e R⁵, cada qual independentemente, é hidrogênio; alquila; alquiloalquila; arilalquila; Het-alquila; mono- ou dialquilaminoalquila; Het; ou

20 - R⁴ e R⁵ juntos com o átomo de nitrogênio ao qual se encontram fixados formam um radical selecionado do grupo que consiste em pirrolidino,

- piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-diidroisoindol-1-ila, tiazolidin-3-ila, 1,2,3,6-tetraidropiridila, 1,4-diazacicloeptila, 1-aza-4-oxacicloeptila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-ila, 2H-pirrolila, pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila e triazinila, opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, cada substituinte independentemente selecionado de alquila, haloalquila, halo, arilalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono- ou dialquilamino, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, arila, piridila ou pirimidinila;
- 5
- 10 - R⁶ é arila ou Het;
 - R⁷ é hidrogênio, halo, alquila, arila ou Het;
 - R⁸ é um radical hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada, tendo de 1 a 6 átomos de carbono;
 - R⁹ é hidrogênio ou alquila;
- 15 - R¹⁰ é oxo; e
 - X é -CH₂- ou -CO-;
 - Alquila é um radical hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono fixado a um radical hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído por ciano, hidróxi, alquilóxi ou oxo;
- 20
- 25 - Arila é um homociclo selecionado de fenila, naftila, acenaftila ou tetraidronaftila, cada qual sendo opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte sendo independentemente selecionado de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, carboxila, alquiloalquila, aminocarbonila, morfolinila ou mono- ou dialquilaminocarbonila;
- 30 - Het é um heterocíclico monocíclico selecionado de N-fenoxipiperidinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila ou

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

5 - Halo é um substituinte selecionado de flúor, cloro, bromo ou iodo; e

10 - Haloalquila é um radical hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono fixado a um radical hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que um ou mais átomos de carbono são substituídos por um ou mais átomos de halogênio.

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

20 - p é 0 ou 1; R¹ é halo ou alquila; R² é alquilóxi ou arila; R³ é arila, arilalquila ou Het-alquila; q é 1; R⁴ e R⁵, cada qual independentemente, representam alquila ou R⁴ e R⁵ juntos com o átomo de nitrogênio ao qual se encontram fixados formam um radical de 4-tiomorfolino, piperidino ou piperazino, substituído por alquila ou arilalquila; R⁶ é arila opcionalmente substituído por halo, ou R⁶ é benzofuranila; R⁷ é hidrogênio; e R⁸ é radical hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada tendo 1 a 4 átomos de carbono.

25 3. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo fato de que p é 1; Z é um radical de fórmula (a); R¹ é bromo ou metila; R² é metilóxi ou fenila; R³ é fenila opcionalmente substituído por metilóxi, ou benzila; q é 1; R⁴ e R⁵, cada qual representa metila, etila ou isopropila, ou R⁴ e R⁵ juntos com o átomo de nitrogênio ao qual se encontram fixados formam um radical de 4-tiomorfolino, um radical piperidino substituído por metila na posição 4 ou um radical piperazino substituído por ben-

zila na posição 4; R⁶ é fenila ou benzofuranila; e R⁷ é hidrogênio.

4. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que p é 0 ou 1; R¹ é bromo ou metila; R² é metilóxi ou fenila; R³ é fenila, benzila ou quinolino-5-ilmetila; q é 1; R⁴ e R⁵, cada qual representa metila ou R⁴ e R⁵ juntos com o átomo de nitrogênio ao qual se encontram fixados formam um radical piperazino substituído por metila na posição 4; R⁶ é fenila opcionalmente substituído por flúor na posição 2; R⁷ é hidrogênio; e R⁸ é etila.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado de:

- 2-{benzil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-N-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida;
 N-[(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-fenil-metil]-N', N'-dimetil-N-fenil-etano-1,2-diamina;
 15 N-benzil-N-[(6-bromo-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-N', N'-dimetil-etano-1,2-diamina;
 2-{benzil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 2-[(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-fenil-metil]-quinolin-5-ilmetil-amino}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 20 2-{benzil-[(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 N-benzil-N-[(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-(2-flúor-fenila)-metil]-N', N'-dimetil-etano-1,2-diamina;
 25 Éster etílico do ácido {benzil-[(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-acético; e
 2-{benzil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-1-piperidin-1-il-etanona;

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, uma forma de N-óxido do mesmo ou um pró-fármaco do mesmo.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado de:

- 2-{benzil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-1-(4-benzil-piperazin-1-il)-etanona;
- 5 N-[(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-fenil-metil]-N-(2-metóxi-fenil)-N',N-dimetil-etano-1,2-diamina;
- 2-{benzil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-N,N-dimetil-acetamida;
- N-benzil-N-[(6-bromo-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-N', N'-dimetil-etano-1,2-
- 10 diamina;
- 2-{benzil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-1-(4-metil-piperidin-1-il)-etanona;
- 2-{benzil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-N,N-dietil-acetamida;
- 15 2-{benzil-[(6-bromo-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-[[benzofuran-2-il-(2-fenil-quinolin-3-il)-metil]-benzil-amino]-N-isopropil-N-metil-acetamida;
- 2-{benzil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-1-tiomorfolin-4-il-
- 20 etanona; e
- 2-{benzil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-N-isopropil-N-metil-acetamida;

um sal de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitável do mesmo, uma amina quaternária do mesmo, uma forma estereoisomericamente isomérica do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo, uma

25 forma de N-óxido do mesmo ou um pró-fármaco do mesmo.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que se destina ao uso como medicamento.

8. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um

30 veículo farmacologicamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6.

9. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6 ou de uma composição como definida na reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana.

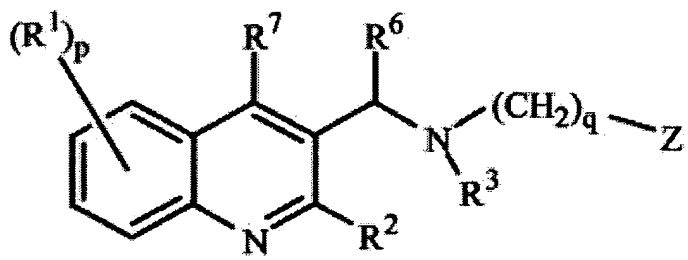
5 10. Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção com *Staphylococci*, *Enterococci* ou *Streptococci*.

10 11. Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção com *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA), estafilococos negativos de coagulase resistentes a metilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina ou *Enterococcus faecium* múltiplo resistente.

15 12. Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção com *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pneumoniae*.

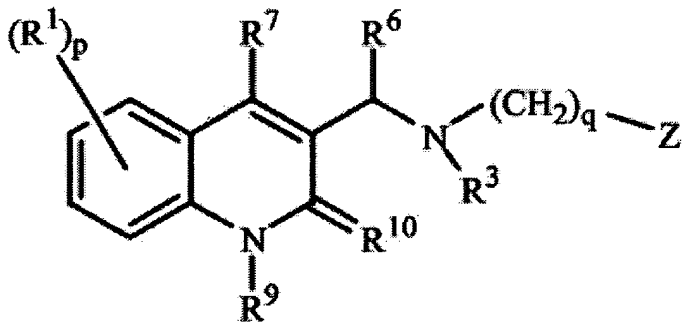
13. Uso de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção com *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA).

20 14. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6 ou de uma composição como definida na reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença bacteriana causada por *Mycobacterium tuberculosis*.



(Ia)

P10614122-f

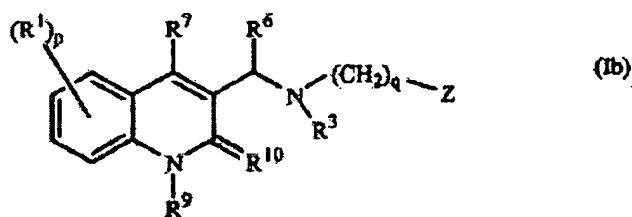
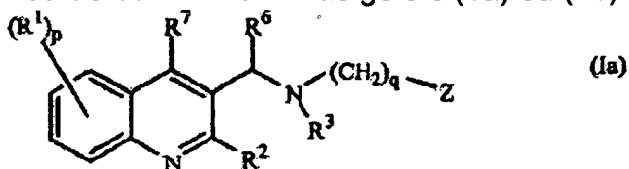


(Ib)

RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTO DERIVADO DE QUINOLINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DO REFERIDO COMPOSTO".

A presente invenção se refere a novos derivados de quinolina substituídos, de acordo com as fórmulas gerais (1a) ou (1b):



a 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, uma forma de N-óxido do mesmo ou um pró-fármaco do mesmo. Os compostos reivindicados

10 são de utilidade no tratamento de uma doença bacteriana, particularmente, as doenças provocadas pela micobactéria patogênica, tal como, *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* e *M. marinum*. Também é reivindicada uma composição que compreende um veículo farmacêuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz dos

15 compostos reivindicados, o uso dos compostos ou das composições reivindicadas para a fabricação de um medicamento destinado ao tratamento de doenças bacterianas e um processo para a preparação dos compostos reivindicados.