



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

**(11) PI 0507076-7 B1**



**(22) Data do Depósito: 21/01/2005**

**(45) Data de Concessão: 25/06/2019**

**(54) Título:** QUINOLINAS SUBSTITUÍDAS, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE AS COMPREENDE E SEU USO COMO INIBIDORES MICOBACTERIANOS

**(51) Int.Cl.:** C07D 413/06; C07D 413/14; A61K 31/5355; A61P 31/10.

**(30) Prioridade Unionista:** 23/01/2004 US 60/538,768.

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

**(72) Inventor(es):** JÉRÔME EMILE GEORGES GUILLEMONT; ELISABETH THÉRÈSE JEANNE PASQUIER.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2005050267 de 21/01/2005

**(87) Publicação PCT:** WO 2005/070924 de 04/08/2005

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 24/07/2006

**(57) Resumo:** QUINOLINAS SUBSTITUÍDAS E SEU USO COMO INIBIDORES MICOBACTERIANOS. A presente invenção refere-se a novos derivados de quinolina substituída de acordo com a fórmula geral (Ia) ou com a fórmula geral (Ib) bem como a sais, amina quaternárias, formas estereoquimicamente isoméricas, formas tautoméricas e formas de N-óxido desses derivados, onde R<sup>1</sup> é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alquilóxi, alquilito, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila; p é 1, 2, 3 ou 4; R<sup>2</sup> é hidrogênio, hidróxi, tio, alquilóxi, alquiloalquila, alquiltio, mono ou di(alquil) amino ou um radical de fórmula; R<sup>3</sup> é alquila, Ar, Ar-alquila, Het ou Het-alquila; R<sup>4</sup> é hidrogênio, alquila ou benzila; R<sup>5</sup> é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila; ou dois radicais vicinais R<sup>5</sup> poderão ser tornados juntos para formar juntamente com o anel fenila ao qual se ligam uma naftila; r é 1,2,3,4 ou 5; R<sup>6</sup> é hidrogênio, alquila, Ar ou Het; R<sup>7</sup> é hidrogênio ou alquila; R<sup>8</sup> é oxo; ou R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> tomados juntos formam o radical -CH<sub>154</sub>>CH-N<sub>154</sub>>; Z é CH- 2- ou C(154>O). Os compostos reivindicados são úteis para o tratamento de doenças micobacterianas, particularmente aquelas doenças causadas por (...).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para  
**"QUINOLINAS SUBSTITUÍDAS, SEU PROCESSO DE  
PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE AS  
COMPREENDE E SEU USO COMO INIBIDORES  
MICOBACTERIANOS".**

[001] A presente invenção refere-se a novos derivados de quinolina substituída úteis para o tratamento de doenças micobacterianas, particularmente aquelas doenças causadas por micobactérias patogênicas tais como *Mycobacterium (M.) tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* e *M. marinum*.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] *Mycobacterium tuberculosis* é o agente causador de tuberculose (TB), uma infecção grave e potencialmente fatal com uma distribuição mundial. Estimativas da Organização Mundial de Saúde indicam que mais de 8 milhões de pessoas contraem TB a cada ano, e 2 milhões de pessoas morrem de tuberculose anualmente. Na última década, casos de TB cresceram 20% em todo o mundo, com a mais alta incidência nas comunidades mais empobrecidas. Se essas tendências continuarem, a incidência de TB aumentará em torno de 41% nos próximos vinte anos. Cinquenta anos desde a introdução de uma quimioterapia eficaz, TB permanece, depois da AIDS, a principal causa infecciosa de mortalidade entre adultos no mundo. Como complicação da epidemia de TB está o crescente fluxo de cepas multirresistentes a drogas e a simbiose mortal com HIV. Pessoas que são HIV positivo e infectadas com TB são 30 vezes mais prováveis de desenvolver TB ativa do que pessoas que são HIV negativo, e TB é responsável pela morte de uma em cada três pessoas com HIV/AIDS no mundo.

[003] Abordagens existentes para o tratamento de tuberculose envolvem toda a combinação de agentes múltiplos. Por exemplo, o regime recomendado pelo Serviço de Saúde Pública dos Estados

Unidos é uma combinação de isoniazida, rifampicina e pirazinamida por dois meses, seguida de isoniazida e rifampicina isoladamente por quatro meses adicionais. Essas drogas são continuadas por sete meses adicionais em pacientes infectados com HIV. Para pacientes infectados com cepas de *M. tuberculosis* multirresistentes a drogas, agentes tais como etambutol, estreptomicina, canamicina, amicacina, capreomicina, etionamida, ciclosserina, ciprofoxacina e ofloxacina são adicionados às terapias de combinação. Não existe um agente único que seja eficaz no tratamento clínico de tuberculose, nem qualquer combinação de agentes que ofereça a possibilidade de terapia menor que seis meses de duração.

[004] Há uma grande necessidade médica de novas drogas que aperfeiçoem o tratamento corrente, possibilitando regimes que facilitem a complacência entre paciente e provedor. Regimes mais curtos e aqueles que exigem menos supervisão são a melhor maneira de obter esse resultado. A maior parte do benefício de tratamento aparece nos primeiros dois meses, durante a fase intensiva, ou bactericida, quando quatro drogas são dadas juntamente; a carga bacteriana é grandemente reduzida e os pacientes se tornam não-infecciosos. A fase de continuação, ou esterilização, de 4 a 6 meses é exigida para eliminar bacilos persistentes e minimizar o risco de recidiva. Uma potente droga de esterilização que encurte o tratamento para dois meses ou menos seria extremamente benéfica. Drogas que facilitem complacência exigindo menos supervisão intensiva também são necessárias. Obviamente, um composto que reduza tanto a extensão total de tratamento quanto a frequência de administração de drogas proporcionaria o maior benefício.

[005] Complicação da epidemia de TB é a crescente incidência de cepas multirresistentes a drogas ou TBMRD. Até quatro por cento de todos os casos mundiais são considerados TBMRD – aqueles

resistentes à maioria das drogas eficazes do padrão quatro drogas, isoniazida e rifampina. TBMRD é letal quando não-tratada e pode não ser adequadamente tratada através da terapia padrão, de modo que o tratamento exige até dois anos de drogas de "segunda linha". Essas drogas são frequentemente tóxicas, caras e marginalmente eficazes. Na ausência de uma terapia eficaz, pacientes com TBMRD infecciosa continuam a disseminar a doença, produzindo novas infecções com cepas de TBMRD. Há uma alta necessidade médica de uma nova droga com um novo mecanismo de ação, que seja provável demonstrar atividade contra cepas MRD.

[006] O termo "resistente a drogas", conforme usado acima ou daqui por diante, é um termo bem entendido por aqueles versados em microbiologia. Um *Mycobacterium* resistente a drogas é um *Mycobacterium* que não é mais suscetível a pelo menos uma droga anteriormente eficaz, o qual desenvolveu a capacidade de resistir a ataque com antibióticos por pelo menos uma droga anteriormente eficaz. Uma cepa resistente a drogas poderá transmitir essa capacidade de resistência à sua progênie. Essa resistência poderá ser devida a mutações genéticas aleatórias na célula bacteriana que altera sua sensibilidade a uma única droga ou a diferentes drogas. Tuberculose MRD é uma forma específica de tuberculose resistente a drogas devido a uma bactéria resistente a pelo menos isoniazida e rifampicina (com ou sem resistência a outras drogas), que são atualmente as duas mais poderosas drogas anti-TB.

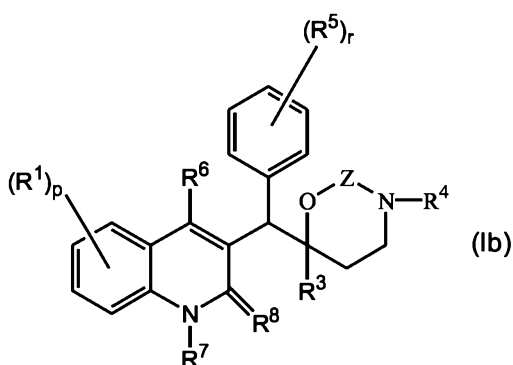
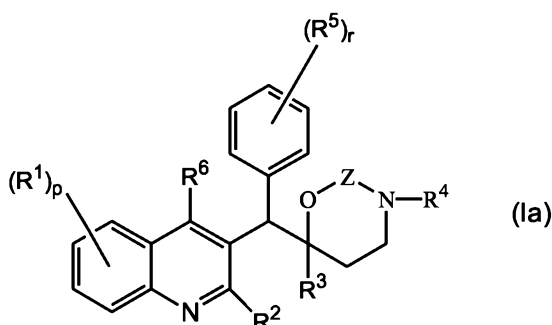
[007] O objetivo da presente invenção é proporcionar novos compostos, em particular derivados de quinolina substituída, que apresentam a propriedade de inibir crescimento de Micobactérias, incluindo Micobactérias resistentes a drogas ou multirresistentes a drogas, e, portanto, úteis para o tratamento de doenças micobacterianas, particularmente aquelas doenças causadas por

micobactérias patogênicas tais como *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. smegmatis* e *M. marinum*.

[008] Quinolinas substituídas já foram descritas na US 5.965.572 (Estados Unidos da América) para tratar infecções resistentes a antibióticos e no WO 00/34265 para inibir o crescimento de microorganismos bacterianos. Nenhuma dessas publicações descreve os derivados de quinolina substituída de acordo com a invenção.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[009] A presente invenção refere-se a novos derivados de quinolina substituída de acordo com as Fórmulas (Ia) e (Ib)

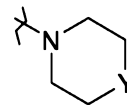


[0010] aos sais de adição de ácidos ou bases farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, às aminas quaternárias dos mesmos, às suas formas estereoquimicamente isoméricas, às suas formas tautoméricas e às suas formas de *N*-óxidos, onde:

[0011]  $R^1$  é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila;

[0012]  $p$  é um número inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;

[0013]  $R^2$  é hidrogênio, hidróxi, tio, alquilóxi, alquioxialquilóxi,



alquiltio, mono ou di(alquil)amino ou um radical de fórmula

onde Y é  $\text{CH}_2$ , O, S, NH ou N-alquila;

[0014]  $R^3$  é alquila, Ar, Ar-alquila, Het ou Het-alquila;

[0015]  $R^4$  é hidrogênio, alquila ou benzila;

[0016]  $R^5$  é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquioxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila; ou

[0017] dois radicais vicinais  $R^5$  poderão ser tomados juntamente para formar juntamente com o anel fenila ao qual se ligam uma naftila;

[0018]  $r$  é um número inteiro igual a 1, 2, 3, 4 ou 5; e

[0019]  $R^6$  é hidrogênio, alquila, Ar ou Het;

[0020]  $R^7$  é hidrogênio ou alquila;

[0021]  $R^8$  é oxo; ou

[0022]  $R^7$  e  $R^8$  juntamente formam o radical  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$ ;

[0023] Z é  $\text{CH}_2$  ou  $\text{C}(=\text{O})$ ;

[0024] alquila é um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado que apresenta de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado que apresenta de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado que apresenta de 3 a 6 átomos de carbono ligados a um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado que apresenta de 1 a 6 átomos de carbono; onde cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído com halo, hidróxi, alquilóxi ou oxo;

[0025] Ar é um homociclo selecionado do grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetraidronaftila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono ou dialquilamino,

alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquilocarbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono- ou dialquilaminocarbonila;

[0026] Heté um heterociclo monocíclico selecionado do grupo de N-fenoxipiperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado do grupo de quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico poderá opcionalmente ser substituído em um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados do grupo de halo, hidróxi, alquila ou alquilóxi;

[0027] halo é um substituinte selecionado do grupo de flúor, cloro, bromo e iodo e

[0028] haloalquila é um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado que apresenta de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado que apresenta de 3 a 6 átomos de carbono, onde um ou mais átomos de carbono são substituídos com um ou mais haloátomos.

[0029] Os compostos de acordo com as Fórmulas (Ia) e (Ib) inter-relacionam-se pelo fato de que, por exemplo, um composto de acordo com a Fórmula (Ib), com R<sup>8</sup> igual a oxo, é o equivalente tautomérico de um composto de acordo com a Fórmula (Ia) com R<sup>2</sup> igual a hidróxi (tautomerismo ceto-enólico).

#### DESCRIÇÃO DETALHADA

[0030] No contexto deste pedido, alquila é um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado que apresenta de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado que apresenta de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado que apresenta de 3 a 6 átomos de carbono ligados a

um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado que apresenta de 1 a 6 átomos de carbono; onde cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído com halo, hidróxi, alquilóxi ou oxo.

[0031] Preferencialmente, alquila é metila, etila ou cicloexilmetila.

[0032] No contexto deste pedido, Ar é um homociclo selecionado do grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetraidronaftila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquilocarbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono ou dialquilaminocarbonila. Preferencialmente, Ar é naftila ou fenila, cada uma opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituinteshalo.

[0033] No contexto deste pedido, Het é um heterociclo monocíclico selecionado do grupo de N-fenoxipiperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado do grupo de quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-diidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico poderá opcionalmente ser substituído em um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados do grupo de halo, hidróxi, alquila ou alquilóxi. Preferencialmente, Het é tienila ou furanila ou piridila, ainda mais preferencialmente Het é furanila.

[0034] No contexto deste pedido, halo é um substituinte selecionado do grupo de flúor, cloro, bromo e iodo, e haloalquila é um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado que apresenta de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado que apresenta de 3 a 6 átomos de carbono, onde um ou mais átomos de



carbono são substituídos com um ou mais haloátomos. Preferencialmente, halo é bromo, flúor ou cloro e, preferencialmente, haloalquila é trifluorometila.

[0035] Sempre que usado daqui por diante, o termo "compostos de fórmula (Ia) ou (Ib)" significa também incluir suas formas de *N*-óxidos, seus sais, suas aminas quaternárias, suas formas tautoméricas e suas formas estereoquimicamente isoméricas. De especial interesse são aqueles compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) que são estereoquimicamente puros.

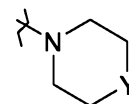
[0036] Uma modalidade de interesse da presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula (Ia) ou (Ib), aos sais de adição de ácidos ou bases farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, suas formas estereoquimicamente isoméricas, suas formas tautoméricas e às suas formas de *N*-óxido, onde

Z            é CH<sub>2</sub>;

[0037] R<sup>1</sup> é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquioxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila;

[0038] p é um número inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;

[0039] R<sup>2</sup> é hidrogênio, hidróxi, tio, alquilóxi, alquioxialquilóxi,



alquiltio, mono ou di(alquil)amino ou um radical de fórmula onde Y é CH<sub>2</sub>, O, S, NH ou N-alquila;

[0040] R<sup>3</sup> é alquila, Ar, Ar-alquila, Het ou Het-alquila;

[0041] R<sup>4</sup> é hidrogênio, alquila ou benzila;

[0042] R<sup>5</sup> é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquioxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila; ou

[0043] dois radicais vicinais R<sup>5</sup> poderão ser tomados juntamente para formar juntamente com o anel fenila ao qual se ligam uma naftila;

- [0044]  $r$  é um número inteiro igual a 1, 2, 3, 4 ou 5; e
- [0045]  $R^6$  é hidrogênio, alquila, Ar ou Het;
- [0046]  $R^7$  é hidrogênio ou alquila;
- [0047]  $R^8$  é oxo; ou
- [0048]  $R^7$  e  $R^8$  juntamente formam o radical  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$ ;
- [0049] alquila é um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado que apresenta de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado que apresenta de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado que apresenta de 3 a 6 átomos de carbono ligados a um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado que apresenta de 1 a 6 átomos de carbono; onde cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído com halo, hidróxi, alquilóxi ou oxo;
- [0050] Ar é um homociclo selecionado do grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetraidronaftila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquilocarbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono ou dialquilaminocarbonila;
- [0051] Het é a heterociclo monocíclico selecionado do grupo de N-fenoxipiperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado do grupo de quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-diidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico poderá opcionalmente ser substituído em um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados do grupo de halo, hidróxi, alquila ou alquilóxi;
- [0052] halo é um substituinte selecionado do grupo de flúor,

cloro, bromo e iodo e

[0053] haloalquila é um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado que apresenta de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado que apresenta de 3 a 6 átomos de carbono, onde um ou mais átomos de carbono são substituídos com um ou mais haloátomos.

[0054] Preferencialmente,  $R^5$  é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquioxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila.

[0055] Preferencialmente, a invenção refere-se a compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) onde:

[0056]  $R^1$  é hidrogênio, halo, ciano, Ar, Het, alquila e alquilóxi;

[0057]  $p$  é um número inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;

[0058]  $R^2$  é hidrogênio, hidróxi, alquilóxi, alquioxialquilóxi, alquiltio

ou um radical de fórmula  onde Y é O;

[0059]  $R^3$  é alquila, Ar, Ar-alquila ou Het;

[0060]  $R^4$  é hidrogênio, alquila ou benzila;

[0061]  $R^5$  é hidrogênio, halo ou alquila; ou

[0062] dois radicais vicinais  $R^5$  poderão ser tomados juntamente para formar juntamente com o anel fenila ao qual se ligam uma naftila;

[0063]  $r$  é um número inteiro igual a 1; e

[0064]  $R^6$  é hidrogênio;

[0065]  $R^7$  é hidrogênio ou alquila;

[0066]  $R^8$  é oxo; ou

[0067]  $R^7$  e  $R^8$  juntamente formam o radical  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$ ;

[0068] alquila é um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado que apresenta de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado que apresenta de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado que apresenta

de 3 a 6 átomos de carbono ligados a um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado que apresenta de 1 a 6 átomos de carbono; onde cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído com halo ou hidróxi;

[0069] Ar é um homociclo selecionado do grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetraidronaftila, cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo de halo, haloalquila, ciano, alquilóxi e morfolinila;

[0070] Het é um heterociclo monocíclico selecionado do grupo de N-fenoxipiperidinila, furanila, tienila, piridinila, pirimidinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado do grupo de benzotienila, 2,3-diidrobenczo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico poderá opcionalmente ser substituído em um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes alquila; e

[0071] halo é um substituinte selecionado do grupo de flúor, cloro e bromo.

[0072] Para compostos de acordo com Fórmula (Ia) ou (Ib), preferencialmente, R<sup>1</sup> é hidrogênio, halo, Ar, Het, alquila ou alquilóxi. Mais preferencialmente, R<sup>1</sup> é halo. Ainda mais preferencialmente, R<sup>1</sup> é bromo.

[0073] Preferencialmente, p é igual a 1.

[0074] Preferencialmente, R<sup>2</sup> é hidrogênio, alquilóxi ou alquiltio. Mais preferencialmente, R<sup>2</sup> é alquilóxi. Ainda mais preferencialmente, R<sup>2</sup> é metilóxi.

[0075] Preferencialmente, R<sup>3</sup> é naftila, fenila ou Het, cada um opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes, esses substituintes preferencialmente sendo um halo ou haloalquila, ainda mais preferencialmente sendo um halo. Mais preferencialmente, R<sup>3</sup> é naftila ou fenila. Ainda mais preferencialmente, R<sup>3</sup> é naftila.

[0076] Preferencialmente, R<sup>4</sup> é hidrogênio ou alquila, mais

preferencialmente alquila, tais como metila ou etila. Ainda mais preferencialmente, R<sup>4</sup> é metila.

[0077] Preferencialmente, R<sup>5</sup> é hidrogênio, alquila ou halo. Ainda mais preferencialmente, R<sup>5</sup> é hidrogênio.

[0078] Preferencialmente, r é 1 ou 2.

[0079] Preferencialmente, R<sup>6</sup> é hidrogênio ou metila. Ainda mais preferencialmente, R<sup>6</sup> é hidrogênio.

[0080] Preferencialmente, Z é CH<sub>2</sub>.

[0081] Preferencialmente, Z é C(=O).

[0082] Para compostos de acordo com a Fórmula (Ib) apenas, preferencialmente, R<sup>7</sup> é alquila, preferencialmente metila, e R<sup>8</sup> é oxigênio.

[0083] Um grupo de compostos de interesse são os compostos de fórmula (Ia), os sais de adição de ácidos ou bases farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, suas aminas quaternárias, suas formas estereoquimicamente isoméricas, suas formas tautoméricas e suas formas de *N*-óxido.

[0084] Um grupo de compostos de interesse são aqueles compostos de acordo com a Fórmula (Ia), os sais de adição de ácidos ou bases farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, suas aminas quaternárias, suas formas estereoquimicamente isoméricas, suas formas tautoméricas e suas formas de *N*-óxido, em que R<sup>1</sup> é hidrogênio, halo, Ar, Het, alquila ou alquilóxi; p = 1; R<sup>2</sup> é hidrogênio, alquilóxi ou alquiltio; R<sup>3</sup> é naftila, fenila ou Het, cada um opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo de halo e haloalquila; R<sup>4</sup> é hidrogênio ou alquila; R<sup>5</sup> é hidrogênio, alquila ou halo; r é igual a 1 e R<sup>6</sup> é hidrogênio.

[0085] Um grupo de compostos de interesse são aqueles compostos de acordo com a Fórmula (Ia) onde R<sup>1</sup> é hidrogênio; halo, por exemplo bromo; alquila, por exemplo metila; ou Het, por exemplo

furanila; R<sup>2</sup> é alquilóxi, por exemplo metilóxi; R<sup>3</sup> é naftila, fenila ou Het, cada um opcionalmente substituído com halo, por exemplo fenila opcionalmente substituída com halo, naftila ou furanila; R<sup>4</sup> é alquila, por exemplo metila ou etila; R<sup>5</sup> é hidrogênio ou halo, por exemplo cloro; R<sup>6</sup> é hidrogênio; Z é CH<sub>2</sub> ou C(=O).

[0086] Os sais de adição de ácidos farmacologicamente aceitáveis são definidos de modo a compreender as formas de sais de adição de ácidos não-tóxicos terapeuticamente ativos que os compostos de acordo com Fórmula (Ia) ou (Ib) são capazes de formar. Esses sais de adição de ácidos podem ser obtidos tratando a forma base dos compostos de acordo com Fórmula (Ia) ou (Ib) com ácidos apropriados, por exemplo ácidos inorgânicos, por exemplo ácido clorídrico, em particular ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico e ácido fosfórico; ácidos orgânicos, por exemplo ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanóico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido ciclâmico, ácido salicílico, ácido p-aminossalicílico e ácido pamóico.

[0087] Os compostos de acordo com Fórmula (Ia) ou (Ib) que contêm prótons ácidos poderão também ser convertidos em suas formas de sais de adição de bases não-tóxicos terapeuticamente ativos mediante tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. Formas de sais de bases apropriadas compreendem, por exemplo, os sais de amônio, os sais de metais alcalinos e de metais alcalino-terrosos, em particular sais de lítio, sódio, potássio, magnésio e cálcio, sais com bases orgânicas, por exemplo os sais de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, sais de hibramina e sais com aminoácidos, por exemplo arginina e lisina.

[0088] Contrariamente, essas formas de sais de adição de ácidos ou bases podem ser convertidas nas formas livres mediante tratamento com uma base ou ácido apropriados.

[0089] O termo sal de adição conforme usado no contexto deste pedido também compreende os solvatos que os compostos de acordo com Fórmula (Ia) ou (Ib), bem como os sais desses compostos, são capazes de formar. Tais solvatos são, por exemplo, hidratos e alcoolatos.

[0090] O termo "amina quaternária", conforme usado acima, define os sais de amônio quaternário que os compostos de Fórmula (Ia) ou (Ib) são capazes de formar mediante reação entre um nitrogênio básico de um composto de Fórmula (Ia) ou (Ib) e um agente de quaternização apropriado, tais como, por exemplo, um haleto de alquila, haleto de arila ou haleto de arilalquila opcionalmente substituídos, por exemplo iodeto de metila ou iodeto de benzila. Outros reagentes com bons grupos de saída poderão também ser usados, tais como alquiltrifluorometanossulfonatos, alquilmetanossulfonatos e alquil-p-toluenossulfonatos. Uma amina quaternária possui um nitrogênio positivamente carregado. Contra-íons farmacologicamente aceitáveis incluem cloro, bromo, iodo, trifluoracetato e acetato. O contra-íon de escolha pode ser introduzido usando resinas de troca iônica.

[0091] O termo "formas estereoquimicamente isoméricas", conforme usado aqui, define todas as formas isoméricas possíveis que os compostos de Fórmula (Ia) ou (Ib) poderão possuir. A não ser que mencionado ou indicado, a designação química de compostos denota a mistura de todas as formas estereoquimicamente isoméricas possíveis, contendo essas misturas todos os diastereômeros e enantiômeros da estrutura molecular básica. Mais particularmente, centros estereogênicos poderão apresentar a configuração R ou S; substituintes em radicais bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados poderão

apresentar a configuração cis ou trans. Pretende-se que formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos de Fórmula (Ia) ou (Ib) sejam obviamente abrangidas no escopo desta invenção.

[0092] Segundo convenções de nomenclatura CAS, quando dois centros estereogênicos de configuração absoluta conhecida estão presentes em uma molécula, um descritor *R* ou *S* é atribuído (com base na regra de sequências de Cahn-Ingold-Prelog) ao centro quiral de número mais baixo, o centro de referência. A configuração do segundo centro estereogênico é indicado usando descritores relativos [*R*<sup>\*</sup>,*R*<sup>\*</sup>] ou [*R*<sup>\*</sup>,*S*<sup>\*</sup>], onde *R*<sup>\*</sup> é sempre especificado como o centro de referência, e [*R*<sup>\*</sup>,*R*<sup>\*</sup>] indica centros com a mesma quiralidade e [*R*<sup>\*</sup>,*S*<sup>\*</sup>] indica centros de quiralidade diferente. Por exemplo, se o centro quiral de número mais baixo na molécula apresenta uma configuração *S* e o segundo centro é *R*, o descritor estéreo seria especificado como *S*-[*R*<sup>\*</sup>,*S*<sup>\*</sup>]. Se " $\alpha$ " e " $\beta$ " são usados: a posição do substituinte de prioridade mais alta no átomo de carbono assimétrico no sistema de anéis que apresenta o número mais baixo no anel está arbitrariamente sempre na posição " $\alpha$ " do plano médio determinado pelo sistema de anéis. A posição do substituinte de prioridade mais alta no átomo de carbono assimétrico no sistema de anéis em relação à posição do substituinte de prioridade mais alta no átomo de referência é denominada " $\alpha$ ", se está do mesmo lado do plano médio determinado pelo sistema de anéis, ou " $\beta$ ", se está do outro lado do plano médio determinado pelo sistema de anéis.

[0093] Compostos de Fórmula (Ia) ou (Ib) e alguns dos compostos intermediários invariavelmente apresentam pelo menos dois centros estereogênicos em sua estrutura que poderão conduzir a pelo menos 4 estruturas estereoquimicamente diferentes.

[0094] Os compostos de Fórmula (Ia) ou (Ib) conforme preparados nos processos descritos abaixo poderão ser sintetizados na forma de misturas racêmicas de enantiômeros que podem ser separados uns dos



outros seguindo procedimentos de separação conhecidos no estado da técnica. Os compostos racêmicos de Fórmula (Ia) ou (Ib) poderão ser convertidos nas formas de sais diastereoméricas correspondentes através de reação com um ácido quiral ácido adequado. Tais formas de sais diastereoméricas são subsequentemente separadas, por exemplo, por cristalização seletiva ou fracionada e os enantiômeros são liberados através de álcali. Uma maneira alternativa de separar as formas enantioméricas dos compostos de Fórmula (Ia) ou (Ib) envolve cromatografia líquida, usando uma fase quiral estacionária. Essas formas estereoquimicamente isoméricas puras poderão também ser derivadas das formas estereoquimicamente isoméricas puras correspondentes dos materiais de partida apropriados, contanto que a reação ocorra estereoespecificamente. Preferencialmente, se um estereoisômero específico é desejado, o composto será sintetizado por meio de métodos estereoespecíficos de preparação. Esses métodos empregarão vantajosamente materiais de partida enantiomericamente puros.

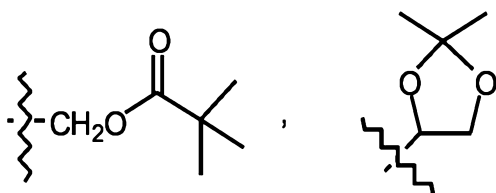
[0095] As formas tautoméricas dos compostos de Fórmula (Ia) ou (Ib) significam compreender aqueles compostos de Fórmula (Ia) ou (Ib) onde, por exemplo, um grupo enol é convertido em um grupo ceto (tautomerismo ceto-enólico).

[0096] As formas *N*-óxido dos compostos de acordo com Fórmula (Ia) ou (Ib) significam compreender aqueles compostos de Fórmula (Ia) ou (Ib) onde um ou diversos átomos de nitrogênio são oxidados no chamados *N*-óxidos, particularmente aqueles *N*-óxidos onde o nitrogênio do radical amina é oxidado.

[0097] A invenção também compreende compostos derivados (usualmente chamados "pró-drogas") dos compostos farmacologicamente ativos de acordo com a invenção, que são degradados *in vivo* para produzir os compostos de acordo com a

invenção. Pró-drogas são usualmente (mas nem sempre) de menor potência no receptor-alvo do que os compostos aos quais são degradadas. Pró-drogas são particularmente úteis quando o composto desejado apresenta propriedades químicas ou físicas que tornam sua administração difícil ou ineficiente. Por exemplo, o composto desejado poderá ser apenas pobremente solúvel, poderá ser pobremente transportado através do epitélio mucoso ou poderá ter uma meia-vida plasmática indesejavelmente curta. Discussão adicional sobre pró-drogas poderá ser encontrada em Stella, V. J. e outros, "*Prodrugs*", *Drug Delivery Systems*, 1985, pp. 112-176, e *Drugs*, 1985, 29, pp. 455-473.

[0098] Formas de pró-drogas dos compostos farmacologicamente ativos de acordo com a invenção serão geralmente compostos de acordo com Fórmula (Ia) ou (Ib), os sais de adição de ácidos ou bases farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, suas formas estereoquimicamente isoméricas, suas formas tautoméricas e suas formas de *N*-óxido, apresentando um grupo ácido que é esterificado ou amidado. Incluídos em tais grupos ácidos esterificados estão grupos de fórmula  $-\text{COOR}^x$ , onde  $\text{R}^x$  é uma  $\text{C}_{1-6}$ alquila, fenila, benzila, ou um dos seguintes grupos:



[0099] Grupos amidados incluem grupos de fórmula  $-\text{CONR}^y\text{R}^z$ , onde  $\text{R}^y$  é H,  $\text{C}_{1-6}$ alquila, fenila ou benzila e  $\text{R}^z$  é  $-\text{OH}$ , H,  $\text{C}_{1-6}$ alquila, fenila ou benzila.

[00100] Compostos de acordo com a invenção que apresentam um grupo amino poderão ser derivatizados com uma cetona ou um aldeído tal como formaldeído para formar uma base de Mannich. Essa base hidrolisará com cinética de primeira ordem em solução aquosa.

[00101] Os compostos de acordo com a invenção mostraram surpreendentemente ser adequados para o tratamento de doenças micobacterianas, particularmente aquelas doenças causadas por micobactérias patogênicas, incluindo micobactérias resistentes a drogas e micobactérias multirresistentes a drogas, tais como *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. smegmatis* e *M. marinum*. A presente invenção, assim, também se refere a compostos de Fórmula (Ia) ou (Ib) conforme definidos acima, aos sais de adição de ácidos ou bases farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, suas formas estereoquimicamente isoméricas, suas formas tautoméricas e suas formas de *N*-óxido, para uso como medicamento.

[00102] A invenção também se refere a uma composição que compreende um veículo farmacologicamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a invenção. Os compostos de acordo com a invenção poderão ser formulados em várias formas farmacêuticas para fins de administração. Como composições apropriadas poderão ser citadas todas as composições usualmente empregadas para administração sistêmica de drogas. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz do composto particular, opcionalmente em forma de sal de adição, como ingrediente ativo, é combinada em mistura íntima com um veículo farmacologicamente aceitável, veículo este que poderá tomar uma ampla variedade de formas, dependendo da forma de preparação desejada para administração. Essas composições farmacêuticas são desejáveis em forma unitária de dosagens adequada, em particular, para administração oral ou por injeção parenteral. Por exemplo, na preparação das composições em forma de dosagem oral, qualquer dos meios farmacêuticos usuais poderá ser empregado, tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e similares no caso de

preparações líquidas orais, tais como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou veículos sólidos tais como amidos, açúcares, caulim, diluentes, lubrificantes, aglutinantes, agentes de desintegração e similares no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Devido à sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam as formas unitárias de dosagem oral mais vantajosas em cujo caso veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Para composições parenterais, o veículo compreenderá usualmente água estéril, pelo menos em grande parte, embora outros ingredientes, por exemplo para ajudar na solubilidade, possam ser incluídos. Poderão ser preparadas soluções injetáveis, por exemplo, em que o veículo compreende solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e solução de glicose. Poderão também ser preparadas suspensões injetáveis em cujo caso veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e similares poderão ser empregados. Também são incluídas preparações em forma sólida que se destinam a serem convertidas, imediatamente antes do uso, em preparações de forma líquida.

[00103] Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica compreenderá preferencialmente de 0,05 a 99% em peso, mais preferencialmente de 0,1 a 70% em peso, do ingrediente ativo de fórmula (Ia) ou (Ib), e, de 1 a 99,95% em peso, mais preferencialmente de 30 a 99,9% em peso, de um veículo farmacêuticamente aceitável, sendo todas as porcentagens baseadas na composição total.

[00104] Uma composição farmacêutica poderá adicionalmente conter vários outros ingredientes conhecidos no estado da técnica, por exemplo um lubrificante, agente de estabilização, agente de tamponamento, agente de emulsificação, agente regulador de viscosidade, tensoativo, conservante, aromatizante ou corante.

[00105] É especialmente vantajoso formular as composições

farmacêuticas acima mencionadas em forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Forma de dosagem unitária, conforme usada aqui, refere-se a unidades fisicamente separadas adequadas como dosagens unitárias, contendo cada unidade uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico exigido. Exemplos de tais formas de dosagem unitárias são comprimidos (incluindo comprimidos estriados ou revestidos), cápsulas, pílulas, envelopes contendo pó, "wafers", supositórios, soluções injetáveis ou suspensões e similares, e múltiplos dos mesmos isolados. A dosagem diária do composto de acordo com a invenção variará, naturalmente, com 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 sob uma dosagem diária que não excede 1 grama, por exemplo na faixa de 10 a 50 mg/kg de peso corporal.

[00106] Adicionalmente, a presente invenção também se refere ao uso de um composto de Fórmula (Ia) ou (Ib), aos sais de adição de ácidos ou bases farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, suas formas estereoquimicamente isoméricas, suas formas tautoméricas e suas formas de *N*-óxido, bem como a qualquer das composições farmacêuticas dos mesmos acima mencionadas, para a produção de um medicamento para a prevenção ou o tratamento de doenças micobacterianas.

[00107] Conseqüentemente, em um outro aspecto, a invenção proporciona um método de tratamento de um paciente que sofre de, ou em risco de, uma doença micobacteriana, método este que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto ou composição farmacêutica de acordo com a invenção.

[00108] Os compostos da presente invenção poderão também ser combinados com um ou mais outros agentes antimicobacterianos.

[00109] Portanto, a presente invenção também se refere a uma combinação de (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) e (b) um ou mais outros agentes antimicobacterianos.

[00110] A presente invenção também se refere a uma combinação de (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) e (b) um ou mais outros agentes antimicobacterianos para uso como medicamento.

[00111] Uma composição farmacêutica que compreende um veículo farmacologicamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapêuticamente eficaz de (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) e (b) um ou mais outros agentes antimicobacterianos é também compreendida pela presente invenção.

[00112] Os outros agentes antimicobacterianos que poderão ser combinados com os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) são, por exemplo, rifampicina (=rifampina); isoniazida; pirazinamida; amicacina; etionamida; moxifloxacina; etambutol; estreptomicina; ácido para-aminossalicílico; ciclosserina; capreomicina; canamicina; tioacetazona; PA-824; quinolonas/fluorquinolonas tais como, por exemplo, ofloxacina, ciprofloxacina, esparfloxacina; macrolidas tais como, por exemplo, claritromicina, clofazimina, amoxicilina com ácido clavulânico; rifamicinas; rifabutina; rifapentina.

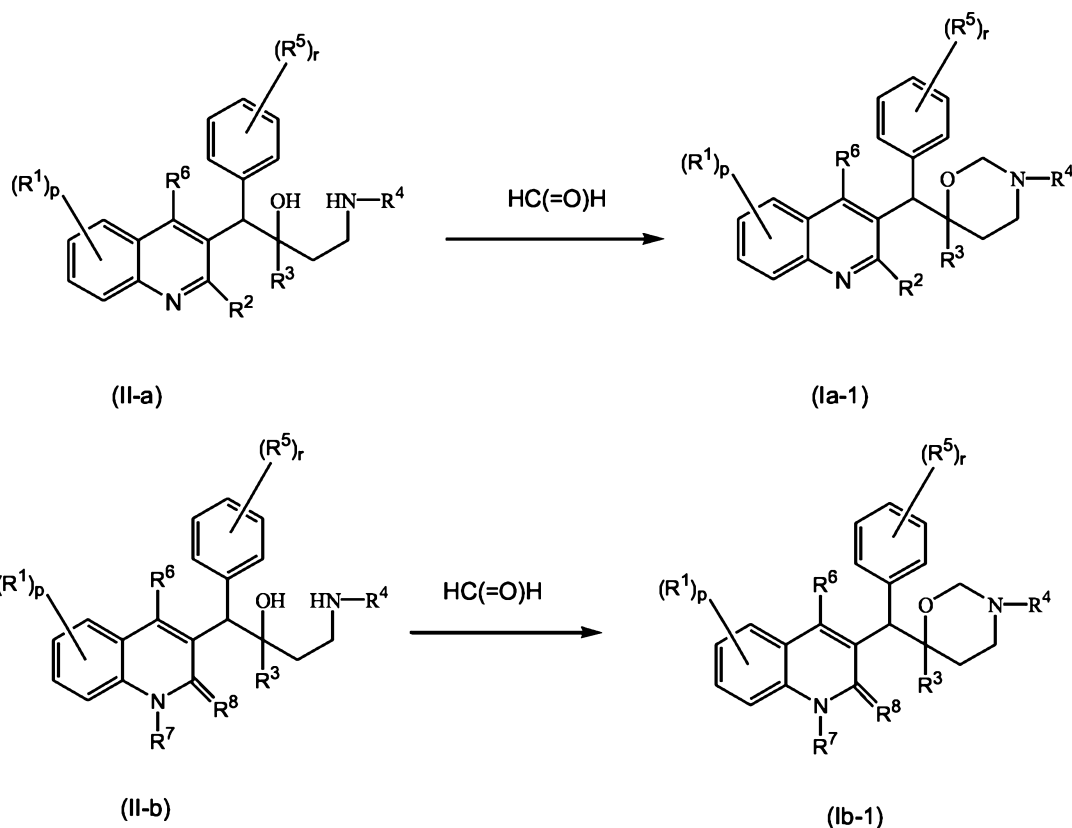
[00113] Preferencialmente, os presentes compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) são combinados com rifapentina e moxifloxacina.

#### PREPARAÇÃO GERAL

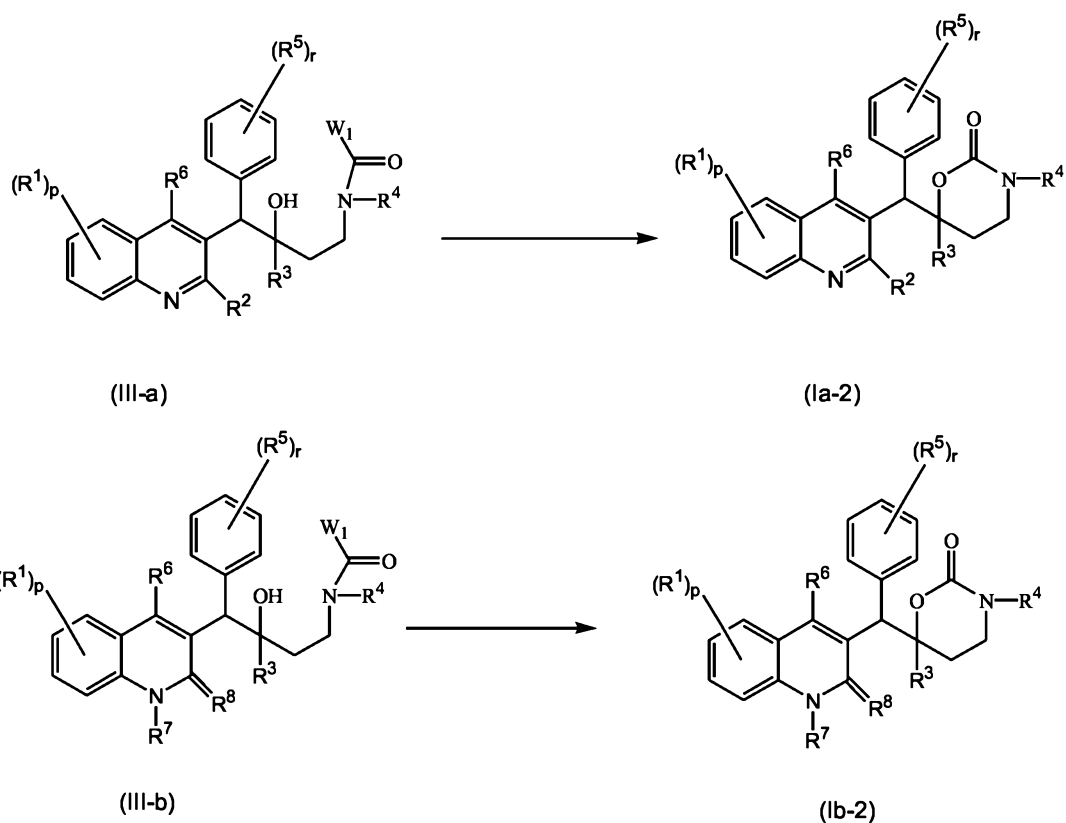
[00114] Os compostos de acordo com a invenção podem geralmente ser preparados através de uma sucessão de etapas, cada uma das quais é conhecida daqueles versados na técnica.

[00115] Compostos de fórmula (Ia) e (Ib) onde Z é CH<sub>2</sub>, sendo esses compostos representados por fórmula (Ia-1) e (Ib-1), podem ser

preparados reagindo um intermediário de fórmula (II-a) e (II-b) com para-formaldeído em um solvente adequado, tal como, por exemplo, tolueno.



[00116] Compostos de fórmula (Ia) e (Ib) onde Z é C(=O), sendo esses compostos representados por fórmula (Ia-2) e (Ib-2), podem ser preparados reagindo um intermediário de fórmula (III-a) e (III-b) onde  $W_1$  representa um grupo de saída adequado, tal como, por exemplo, imidazol, grupos alcóxi, por exemplo metóxi, com uma base adequada, tais como, por exemplo, hidreto de sódio, tertibutilato de potássio, em um solvente adequado, tais como, por exemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano.



[00117] Nas reações acima, o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) obtido pode ser isolado, e, se necessário, purificado de acordo com metodologias geralmente conhecidas na técnica tais como, por exemplo, extração, cristalização, destilação, trituração e cromatografia. No caso de o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) cristalizar-se, ele pode ser isolado por filtração. De outro modo, cristalização pode ser causada pela adição de um solvente apropriado, tal como, por exemplo, água; acetonitrila; um álcool, tal como, por exemplo, metanol, etanol; e combinações desses solventes. Alternativamente, a mistura reacional pode também ser evaporada até *secura*, seguida de purificação do resíduo por cromatografia (por exemplo, HPLC em fase inversa, cromatografia instantânea e similares). A mistura reacional pode também ser purificada por cromatografia sem evaporar previamente o solvente. O composto de fórmula (Ia) ou (Ib) pode também ser isolado por evaporação do solvente seguida de recristalização em um solvente apropriado, tal como, por exemplo, água; acetonitrila; um álcool, tal



como, por exemplo, metanol; e combinações desses solventes.

[00118] Aquele versado no estado da técnica reconhecerá que método deverá ser utilizado, que solvente é o mais apropriado para usar ou pertence a experimentação de rotina para encontrar o método de isolamento mais adequado.

[00119] Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) poderão adicionalmente ser preparados convertendo compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) uns nos outros de acordo com reações de transformação de grupos conhecidas no estado da técnica.

[00120] Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) poderão ser convertidos nas formas de *N*-óxido correspondentes seguindo procedimentos conhecidos no estado da técnica para converter um nitrogênio trivalente em sua forma de *N*-óxido. Essa reação de *N*-oxidação poderá geralmente ser realizada reagindo o material de partida de fórmula (Ia) ou (Ib) com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxidos de metais alcalinos ou de metais alcalino-terrosos, por exemplo peróxido de sódio, peróxido de potássio; peróxidos orgânicos apropriados poderão compreender peroxiácidos tais como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxóico ou ácido benzenocarboperoxóico halossustituído, por exemplo ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, ácidos peroxoalcanóicos, por exemplo ácido peroxoacético, alquil-hidroperóxidos, por exemplo hidroperóxido de t.butila. Solventes adequados são, por exemplo, água, álcoois inferiores, por exemplo etanol e similares, hidrocarbonetos, por exemplo tolueno, cetonas, por exemplo 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo diclorometano, e misturas desses solventes.

[00121] Compostos de fórmula (Ia) ou (Ib), onde  $R^4$  é alquila, poderão ser convertidos em uma amina quaternária adequada mediante reação com um agente de quaternização adequado, tal como, por exemplo, um

haletos de alquila opcionalmente substituído, por exemplo  $\text{ICH}_3$ , na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, acetona.

[00122] Alguns dos compostos de fórmula (I) e alguns dos intermediários na presente invenção poderão consistir em uma mistura de formas estereoquimicamente isoméricas. Formas estereoquimicamente isoméricas puras desses compostos e desses intermediários podem ser obtidas pela aplicação de procedimentos conhecidos no estado da técnica. Por exemplo, diastereoisômeros podem ser separados por métodos físicos tais como cristalização seletiva ou técnicas cromatográficas, por exemplo distribuição contracorrente, cromatografia líquida e métodos similares. Enantiômeros podem ser obtidos de misturas racêmicas convertendo primeiro essas misturas racêmicas com agentes de separação adequados tais como, por exemplo, ácidos quirais, em misturas de sais ou compostos diastereoméricos; em seguida separando fisicamente essas misturas de sais ou compostos diastereoméricos por, por exemplo, cristalização seletiva ou técnicas cromatográficas, por exemplo cromatografia líquida e métodos similares; e finalmente convertendo esses sais ou compostos diastereoméricos separados nos enantiômeros correspondentes. Formas estereoquimicamente isoméricas puras poderão também ser obtidas das formas estereoquimicamente isoméricas puras dos intermediários e materiais de partida apropriados, contanto que as reações secundárias ocorram estereoespecificamente.

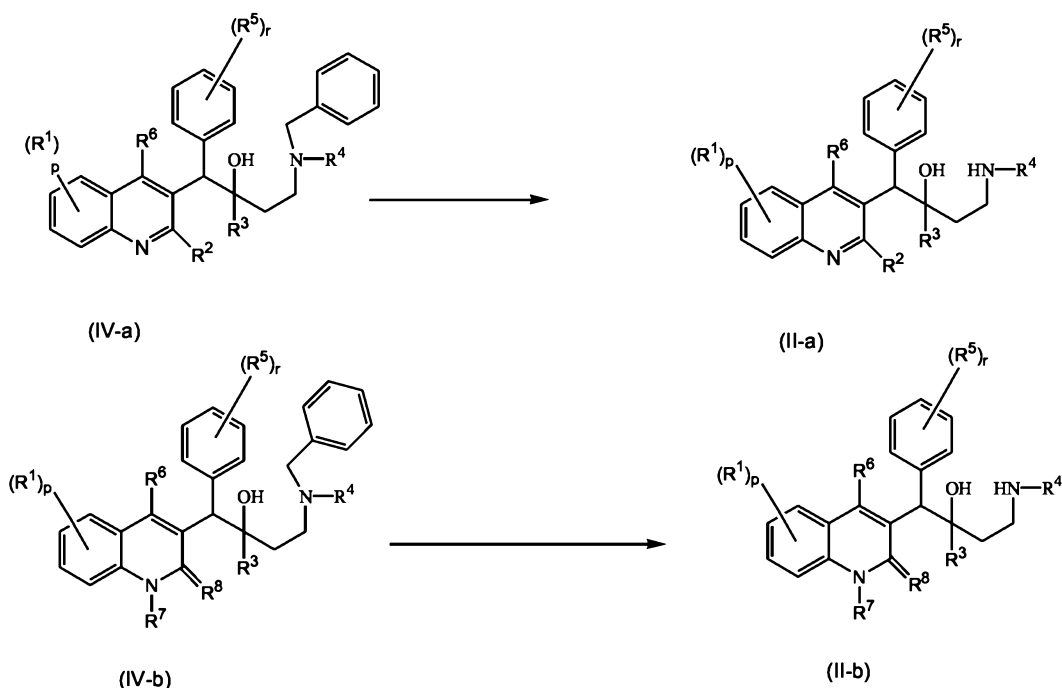
[00123] Uma maneira alternativa de separar as formas enantioméricas dos compostos de fórmula (I) e intermediários envolve cromatografia líquida, em particular cromatografia líquida usando uma fase estacionária quiral.

[00124] Deve-se entender que nas preparações acima ou seguintes, os produtos de reação poderão ser isolados do meio reacional e, se

necessário, adicionalmente purificados de acordo com metodologias geralmente conhecidas no estado da técnica tais como, por exemplo, extração, cristalização, destilação, trituração e cromatografia.

[00125] Alguns dos intermediários e materiais de partida são compostos conhecidos e poderão ser comercialmente disponíveis ou poderão ser preparados de acordo com procedimentos conhecidos no estado da técnica.

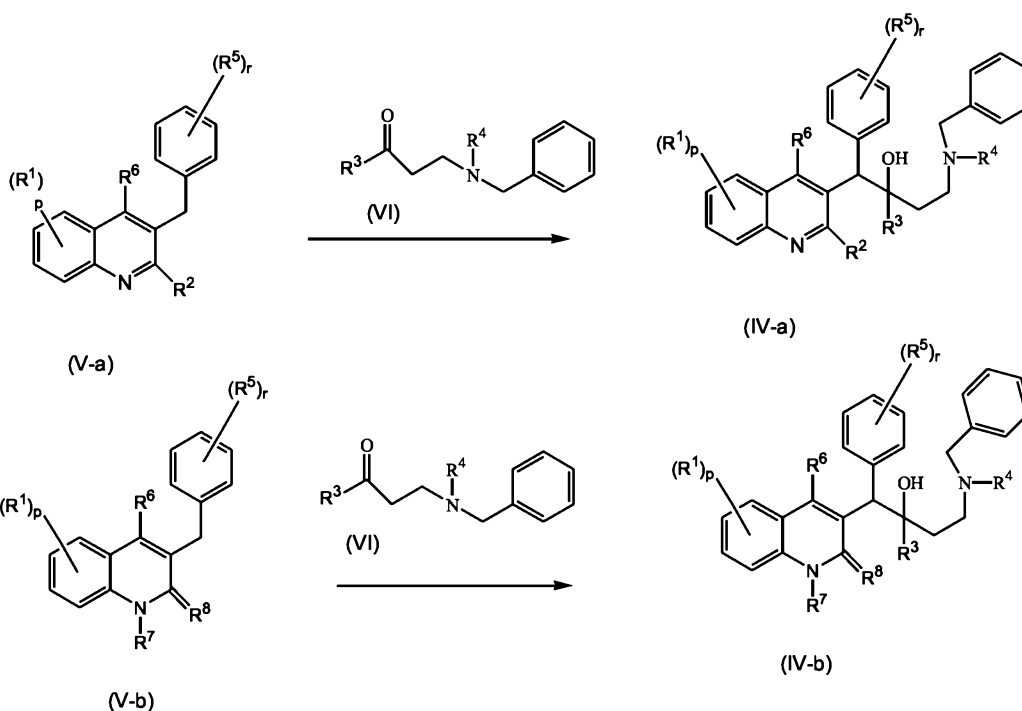
[00126] Intermediários de fórmula (II-a) e (II-b) podem ser preparados reagindo um intermediário de fórmula (IV-a) e (IV-b) com um agente de desproteção adequado, tal como, por exemplo, cloroformiato de 1-cloroetila, em um solvente adequado, tal como, por exemplo, 1,2-dicloroetano e um álcool adequado, tais como, por exemplo, metanol e similares.



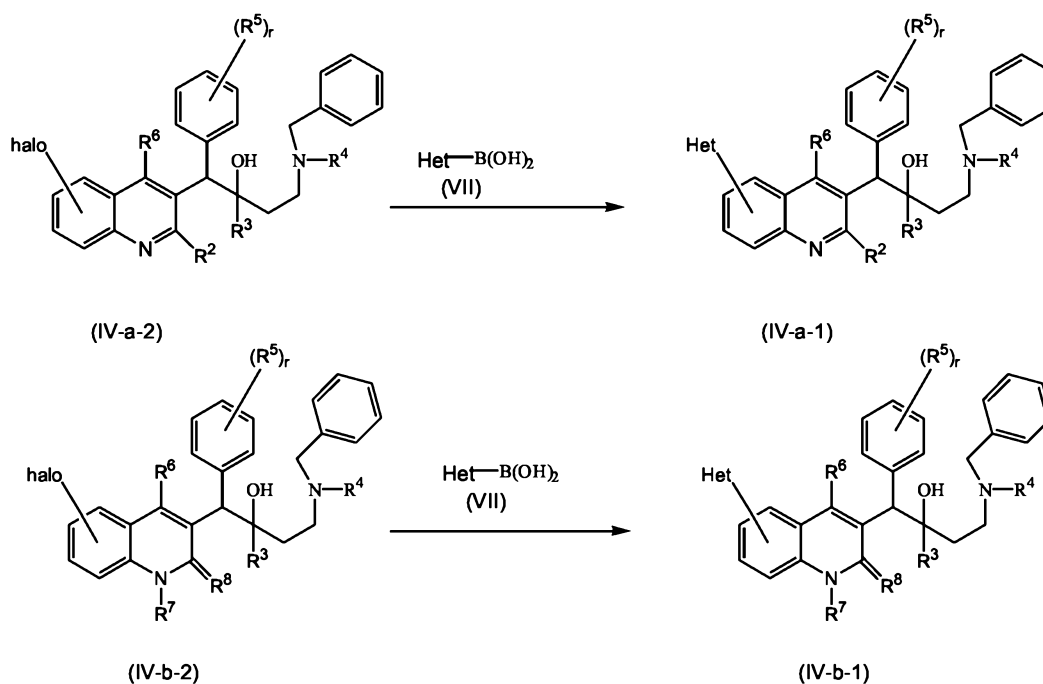
[00127] Intermediários de fórmula (II-a) ou (II-b) podem também ser preparados reagindo um intermediário de fórmula (IV-a) ou (IV-b) com formiato de amônio na presença de paládio sobre carvão vegetal e na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo metanol. Intermediários de fórmula (IV-a) ou (IV-b), onde R<sup>1</sup> é halo, podem soltar esse halossobstituinte durante sua

transformação em intermediários de fórmula (II-a) ou (II-b).

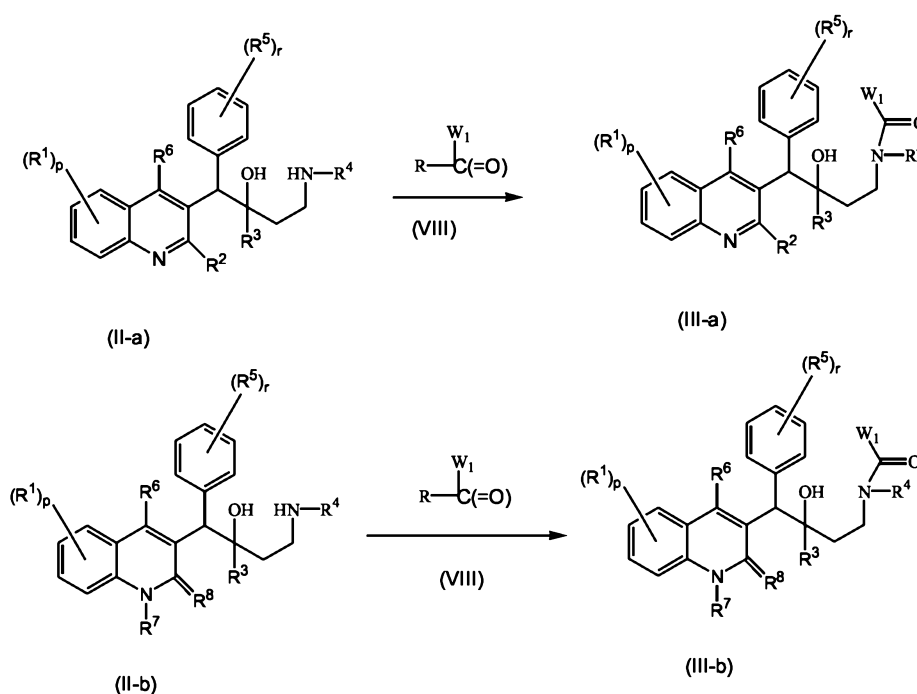
[00128] Intermediários de fórmula (IV-a) e (IV-b) podem ser preparados reagindo um intermediário de fórmula (V-a) e (V-b) com um intermediário de fórmula (VI) na presença de um agente redutor adequado, tal como, por exemplo, *n*-BuLi, na presença de uma base adequada, tal como, por exemplo, *N,N*-diisopropilamina, e na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetrahidrofurano.



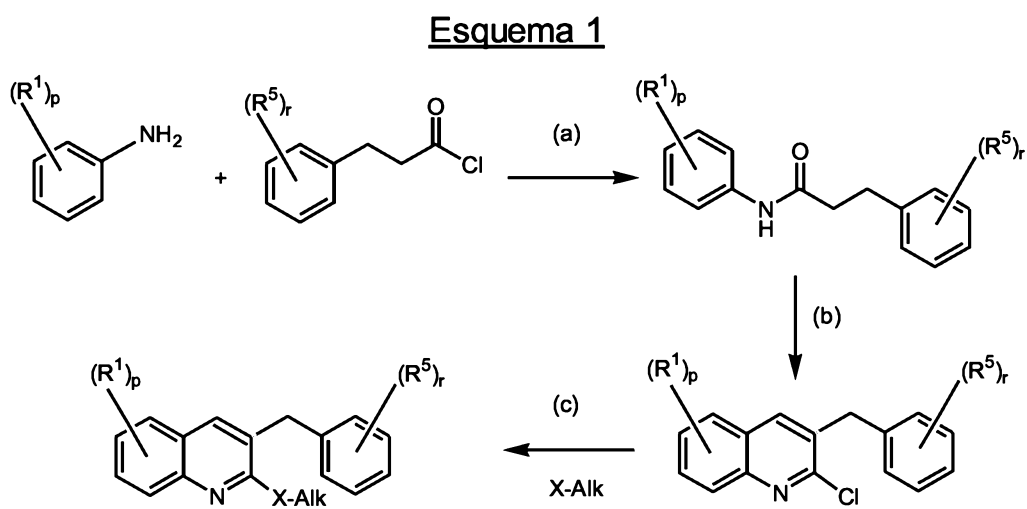
[00129] Intermediários de fórmula (IV-a) ou (IV-b) onde  $R^1$  representa Het e  $p$  é 1, sendo esses intermediários representados por fórmula (IV-a-1) ou (IV-b-1), podem ser preparados reagindo um intermediário de fórmula (IV-a) ou (IV-b), onde  $R^1$  representa halo, sendo esses intermediários representados por fórmula (IV-a-2) ou (IV-b-2), com um intermediário de fórmula (VII) na presença de um catalisador adequado, tal como, por exemplo,  $Pd(PPh_3)_4$ , uma base adequada, tal como, por exemplo,  $K_2CO_3$ , e um solvente adequado tal como, por exemplo, éter dimetílico e um álcool adequado, tais como, por exemplo, metanol e similares.



[00130] Intermediários de fórmula (III-a) ou (III-b) podem ser preparados reagindo um intermediário de fórmula (II-a) ou (II-b) com um intermediário de fórmula (VIII) onde  $W_1-C(=O)$  representa o grupo que tem de ser introduzido e R representa o restante do intermediário, tais como, por exemplo, 1,1'-carbonilbis-1*H*-imidazol, cloroformiato de metila ou cloroformiato de etila, na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetrahydrofurano.



[00131] Os compostos intermediários de fórmula (V-a) ou (V-b) são compostos que são comercialmente disponíveis ou poderão ser preparados de acordo com procedimentos de reação convencionais geralmente conhecidos no estado da técnica. Por exemplo, intermediários de fórmula (V-a-1) poderão ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reação (1):

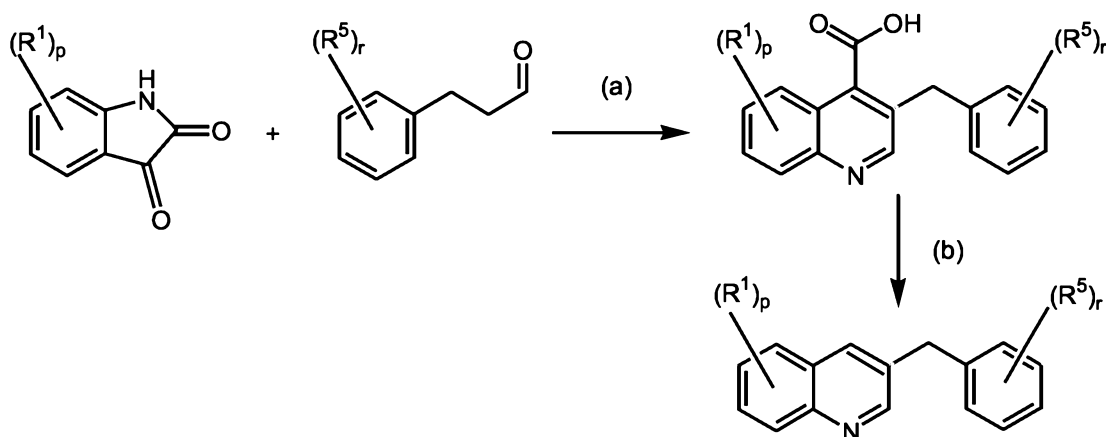


[00132] onde todas as variáveis são definidas como nas Fórmulas (Ia) e (Ib). O esquema de reação (1) compreende etapa (a) em que uma anilina apropriadamente substituída é reagida com um cloreto de acila apropriado tais como cloreto de 3-fenilpropionila, cloreto de 3-fluorobenzenopropionila ou cloreto de p-clorobenzenopropionila, na presença de uma base adequada, tal como trietilamina, e um solvente inerte a reação adequado, tal como cloreto de metileno ou dicloreto de etileno. A reação poderá convenientemente ser realizada a uma temperatura que varia entre temperatura ambiente e temperatura de refluxo. Em uma etapa seguinte (b), o aducto obtido na etapa (a) é reagido com cloreto de fosforila ( $\text{POCl}_3$ ) na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, *N,N*-dimetilformamida (formilação de Vilsmeier-Haack seguida de ciclização). A reação poderá convenientemente ser realizada a uma temperatura que varia entre

temperatura ambiente e temperatura de refluxo. Em uma etapa seguinte (c), um grupo específico  $R^2$ , onde  $R^2$  é um radical alquilóxi ou alquiltio é introduzido mediante reação do composto intermediário obtido na etapa (b) com um composto  $-X-Alk$ , onde  $X=S$  ou  $O$  e  $Alk$  é um grupo alquila conforme definido na Fórmula (1a) e (1b), tal como, por exemplo, metanolato de sódio, na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo metanol.

[00133] Intermediários de acordo com a Fórmula (V-a-2) poderão ser preparados de acordo com o esquema de reação (2) seguinte, onde em uma primeira etapa (a) uma indol-2,3-diona substituída é reagida com um 3-fenilpropionaldeído substituído na presença de uma base adequada tal como hidróxido de sódio (reação de Pfitzinger), após o que o composto ácido carboxílico em uma próxima etapa (b) é descarboxilado a alta temperatura na presença de um solvente inerte a reação adequado tal como éter difenílico.

### Esquema 2



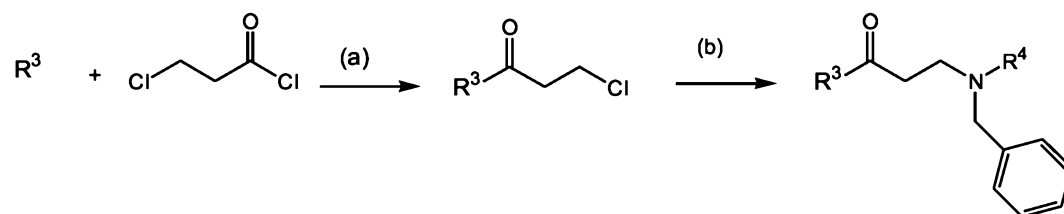
### (V-a-2)

[00134] É evidente que nas reações precedentes e nas reações seguintes, os produtos de reação poderão ser isolados do meio reacional e, se necessário, adicionalmente purificados de acordo com metodologias geralmente conhecidas no estado da técnica, tais como extração, cristalização e cromatografia. É adicionalmente evidente que produtos de reação que existem em mais de uma forma enantiomérica

poderão ser isolados de sua mistura por meio de técnicas conhecidas, em particular cromatografia preparativa, tal como HPLC preparativa. Tipicamente, compostos de fórmula (1a) e (1b) poderão ser separados em suas formas isoméricas.

[00135] Os intermediários de fórmula (VI) são compostos que são comercialmente disponíveis ou poderão ser preparados de acordo com procedimentos de reação convencionais geralmente conhecidos no estado da técnica. Por exemplo, compostos intermediário de Fórmula (VI) poderão ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reação (3):

Esquema 3



[00136] O esquema de reação (3) compreende etapa (a) em que R<sup>3</sup>, por exemplo uma fenila, naftila ou Het apropriadamente substituído, é reagido através de reação de Friedel-Craft com um cloreto de acila apropriado tal como cloreto de 3-cloropropionila ou cloreto de 4-clorobutirila, na presença de um ácido de Lewis adequado, tal como AlCl<sub>3</sub>, FeCl<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub>, TiCl<sub>4</sub> ou ZnCl<sub>2</sub>, e opcionalmente um solvente inerte a reação adequado, tais como cloreto de metileno ou cloreto de etileno. A reação poderá convenientemente ser realizada a uma temperatura que varia entre temperatura ambiente e temperatura de refluxo. Em uma etapa seguinte (b), um grupo amino (-NR<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)) é introduzido mediante reação do composto intermediário obtido na etapa (a) com uma amina primária ou secundária, na presença de um solvente adequado, tal como, por exemplo, acetonitrila, e opcionalmente na presença de uma base adequada, tal como, por exemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

[00137] Os exemplos seguintes ilustram a presente invenção sem se

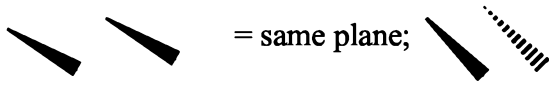



limitar a eles.

### PARTE EXPERIMENTAL

[00138] De alguns compostos, a configuração estereoquímica absoluta do(s) átomo(s) de carbono estereogênico não foi (foram) experimentalmente determinado(s). Nesses casos, a forma estereoquimicamente isomérica de que foi primeiro isolado é designada como "A" e a segunda, como "B", sem referência adicional à efetiva configuração estereoquímica. Entretanto, essas formas isoméricas "A" e "B" podem ser inequivocamente caracterizadas por aquele versado no estado da técnica, usando métodos conhecidos no estado da técnica, tal como, por exemplo, difração de raios X. O método de isolamento é descrito em detalhes abaixo.

[00139] Para alguns dos intermediários e alguns dos compostos finais, configurações estereoquímicas são indicadas nas estruturas. Essas configurações são configurações relativas que indicam que os grupos considerados localizam-se no mesmo plano ou no plano oposto

da molécula (  = same plane;  = opposite plane )

[*same plane* = mesmo plano; *opposite plane* = plano oposto]

\*R significa que o centro quiral é R absoluto ou S absoluto.

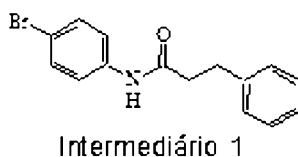
\*S significa que o centro quiral é R absoluto ou S absoluto.

### Parte experimental

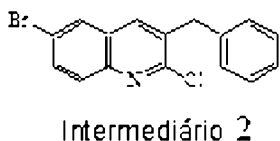
[00140] Daqui por diante, o termo 'P.F.' significa ponto de fusão, 'THF' significa tetrahydrofurano, 'EtOAc' significa acetato de etila, 'MeOH' significa metanol, 'DME' significa éter dimetílico, 'DIPE' significa éter diisopropílico, 'DMF' significa N,N-dimetilformamida, 'Et<sub>3</sub>N' significa trietilamina, 'Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>' significa tetraquis(trifenilfosfina)paládio, 'CDI' significa 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol.

### A. Preparação dos intermediários

#### Exemplo A1

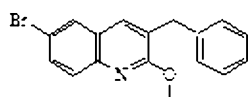
**Preparação de intermediário 1**

[00141] Cloreto de benzenopropanoíla (0,488 mol) foi adicionado gota a gota sob temperatura ambiente a uma solução de 4-bromobenzenamina (0,407 mol) em Et<sub>3</sub>N (70 ml) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (700 ml) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente da noite para o dia. A mistura foi derramada em água e NH<sub>4</sub>OH concentrado, e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de éter dietílico. O resíduo (119,67 g) foi extraído em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavado com HCl 1 N. A camada orgânica foi secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente evaporado. Rendimento: 107,67 g de intermediário 1.

**Exemplo A2****Preparação de intermediário 2**

[00142] A reação foi realizada duas vezes. POCl<sub>3</sub> (1,225 mol) foi adicionado gota a gota sob 10°C a DMF (0,525 mol). Em seguida, intermediário 1 (0,175 mol) foi adicionado sob temperatura ambiente. A mistura foi agitada da noite para o dia a 80°C, derramada sobre gelo e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente evaporado, rendendo 77,62 g (67%) de intermediário 2. O produto foi usado sem purificação adicional.

**Exemplo A3****Preparação de intermediário 3**

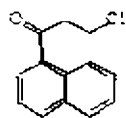


Intermediário 3

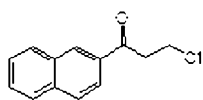
[00143] Uma mistura de intermediário 2 (0,233 mol) em  $\text{CH}_3\text{ONa}$  (30%) em MeOH (222,32 ml) e MeOH (776 ml) foi agitada e submetida a refluxo da noite para dia, em seguida derramada sobre gelo e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A camada orgânica foi separada, secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ciclohexano 20/80 e em seguida 100/0; 20–45  $\mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado. Rendimento: 25 g (33%) de intermediário 3 (P.F.: 84°C).

#### Exemplo A4

##### **a) Preparação de intermediários 4 e 5**



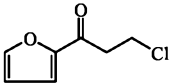
Intermediário 4



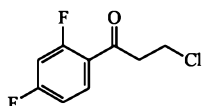
Intermediário 5

[00144] Uma mistura de cloreto de alumínio (34,3 g, 0,257 mol) e cloreto de 3-cloropropanoíla (29,7 g, 0,234 mol) em 1,2-dicloroetano (150 ml) foi agitada a 0°C. Uma solução de naftaleno (30 g, 0,234 mol) em 1,2-dicloroetano (50 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 5°C por 2 horas e derramada em água gelada. A camada orgânica foi separada, secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente evaporado. O resíduo (56 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 60/40; 20–45  $\mu\text{m}$ ). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado para fornecer o intermediário 4 (31 g, 61%) como um óleo. A segunda fração (14 g) foi extraída em DIPE para fornecer intermediário 5 (8,2 g, 16%; P.F.: 68°C) como um sólido amarelo-pálido.

[00145] O intermediário seguinte foi preparado de acordo com o procedimento anterior:

Intermediário 41	<i>O resíduo (20,0 g) foi usado para a etapa seguinte sem purificação adicional.</i>	 Intermediário 41
------------------	--	---

### b) Preparação de intermediário 6

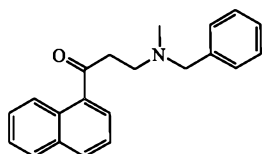


Intermediário: 6

[00146] Cloreto de alumínio (0,3 mol) foi adicionado cuidadosamente a 1,3-difluorbenzeno (0,26 mol) e aquecido com agitação vigorosa a 50°C. Cloreto de 3-cloropropanoíla (0,26 mol) foi adicionado gota a gota por um período de 15 minutos sob 40°C (resfriado sobre gelo) e a mistura foi agitada a 50°C. A mistura foi derramada em água (250 ml), gelo (250 g) e HCl (25 ml) e agitada por 20 minutos. O precipitado formado foi filtrado e extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e água. Rendimento: 40 g de intermediário 6 (75%).

### Exemplo A5

#### a) Preparação de intermediário 7

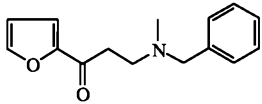


Intermediário 7

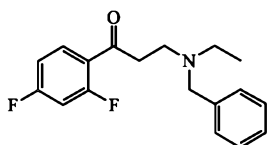
[00147] Uma mistura de intermediário 4 (3 g; 0,0137 mol) e N-benzilmetilamina (2 ml; 0,0150 mol) em acetonitrila (100 ml) foi agitada a 80°C por 2 horas. A temperatura ambiente, água foi adicionada. A mistura foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi separada e secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente evaporado. O resíduo (6 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 97/3; 20-45 µm) para fornecer um óleo. Rendimento: 4,2 g de intermediário 7.

[00148] O intermediário seguinte foi preparado de acordo com o

procedimento anterior:

Intermediário 42	O resíduo (22,5 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH: 98/2; 20-45 µm) para fornecer um óleo. Rendimento: 5,1 g de intermediário 42 (17%).	 <p>Intermediário 42</p>
------------------	---	--

### b) Preparação de intermediário 8

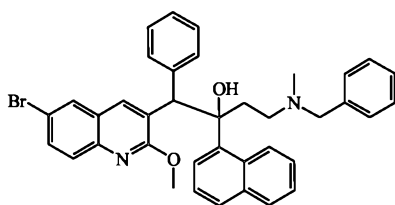


Intermediário 8

[00149] Uma mistura de intermediário 6 (0,015 mol), N-etilbenzenometanamina (0,016 mol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,016 mol) em acetonitrila (30 ml) foi agitada a 70°C por 2 horas, derramada em H<sub>2</sub>O e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente evaporado. Rendimento: 4 g de intermediário 8 (88%).

### Exemplo A6

### a) Preparação de intermediário 9

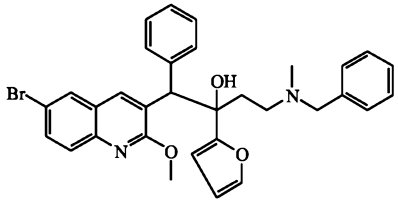


Intermediário 9

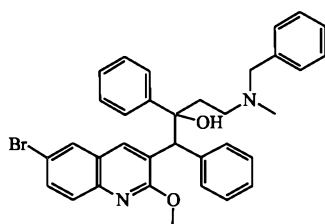
[00150] n-Butil lítio (0,0075 mol) foi adicionado sob -20°C a uma solução de diisopropilamina (0,0075 mol) em THF (50 ml). A mistura foi resfriada a -70°C. Intermediário 3 (0,0062 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada a -70°C por 1 hora e 30 minutos. Intermediário 7 (0,0075 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 1 hora e 30 minutos. H<sub>2</sub>O foi adicionado. A mistura foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica

foi separada, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente evaporado. O resíduo (3 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/EtOAc 90/10; 15–40 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado. Rendimento: 1,5 g de uma mistura de dois diastereoisômeros (38%), isto é, intermediário 9.

[00151] O intermediário seguinte foi preparado de acordo com o procedimento anterior:

<p>Intermediário 43</p>	<p>O resíduo (7,5 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/EtOAc 92/8; 15–40 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado. Rendimento: 3,25 g de intermediário 43, uma mistura de dois diastereoisômeros (55%, mistura de diastereoisômeros: 65/35).</p>	 <p>Intermediário 43</p>
-----------------------------	--	---

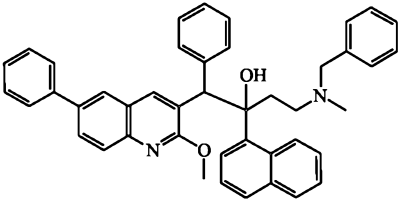
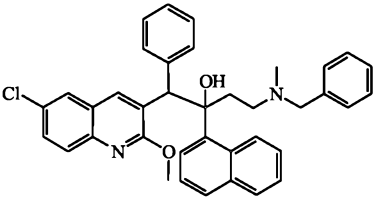
### b) Preparação de intermediário 10

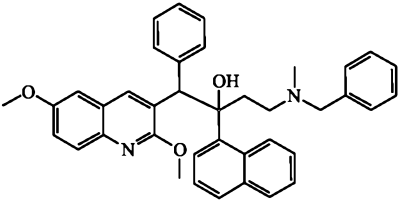
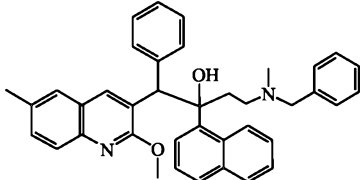
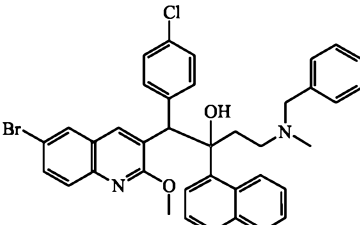


Intermediário 10

[00152] n-Butil lítio (0,0075 mol) foi adicionado sob –20°C a uma solução de diisopropilamina (0,0075 mol) em THF (50 ml). A mistura foi resfriada a –70°C. Intermediário 3 (0,0061 mol) foi adicionado. A mistura

foi agitada a  $-70^{\circ}\text{C}$  por 1 hora e 30 minutos. 4-[metil(fenilmetil)amino]-1-fenil-1-butanona (0,0073 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 1 hora e 30 minutos.  $\text{H}_2\text{O}$  foi adicionado. A mistura foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A camada orgânica foi separada, secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente evaporado. O resíduo (4,9 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 100%; 15-40  $\mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado, produzindo: 1,43 g de um intermediário 10 (40%, mistura de diastereoisômeros: 60/40). [00153] Os intermediários seguintes foram preparados de acordo com o procedimento anterior:

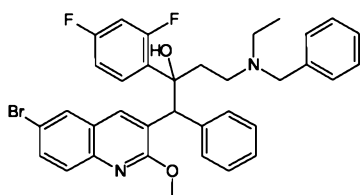
Intermediário 19	O resíduo (6.4 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ciclohexano 85/15; 15-40 $\mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado, produzindo 0,81 g do intermediário com uma mistura de diastereoisômeros (44/56) (17%).	 <p style="text-align: center;">Intermediário 19</p>
Intermediário 20	O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/EtOAc 95/5; 15-40 $\mu\text{m}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado. Rendimento: 0,55 g do intermediário com uma mistura de diastereoisômeros (12%).	 <p style="text-align: center;">Intermediário 20</p>

<p>Intermediário 21</p>	<p>O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/ EtOAc 95/5; 15-40 <math>\mu</math>m). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado, para fornecer 0,34 g do intermediário com uma mistura de diastereoisômeros (7%).</p>	 <p>Intermediário 21</p>
<p>Intermediário 22</p>	<p>O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/ EtOAc 95/5; 15-40 <math>\mu</math>m). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado, produzindo 0,80 g do intermediário com uma mistura de diastereoisômeros (13 %).</p>	 <p>Intermediário 22</p>
<p>Intermediário 23</p>	<p>O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/ EtOAc 80/20; 15-40 <math>\mu</math>m). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado. O resíduo (1,3 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: acetonitrila/<math>\text{NH}_4\text{CO}_3</math> a 0,5% 95/5; <i>kromasil</i>). As frações</p>	 <p>Intermediário 23</p>



	<p>puras foram coletadas e o solvente evaporado, fornecendo 0,61 g do intermediário com uma mistura de diastereoisômeros (41/59) (18%).</p>	
--	---	--

### c) Preparação de intermediários 11 e 12

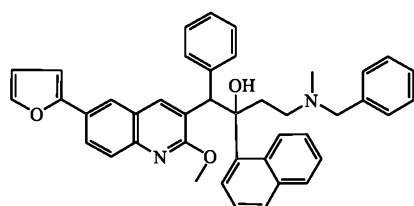


Intermediário 11 (dia A) e  
Intermediário 12 (dia B)

[00154] n-Butil lítio (0,0075 mol) foi adicionado sob  $-20^{\circ}\text{C}$  a uma solução de diisopropilamina (0,0075 mol) em THF (50 ml). A mistura foi resfriada a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Intermediário 3 (0,00824 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada a  $-70^{\circ}\text{C}$  por 1 hora e 30 minutos. Intermediário 8 (0,0099 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 1 hora e 30 minutos.  $\text{H}_2\text{O}$  foi adicionado. A mistura foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A camada orgânica foi separada, secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente evaporado. O resíduo (5.4 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ciclohexano}$  60/40; 15-40  $\mu\text{m}$ ). Duas frações foram coletadas e o solvente evaporado. Rendimento: 0,95 g de intermediário 11 como diastereoisômero A (15%, P.F.:  $171^{\circ}\text{C}$ ) e 0,83g de intermediário 12 como diastereoisômero B (13%,  $\text{MH}^+$ : 631).

### Exemplo A7

#### Preparação de intermediário 17



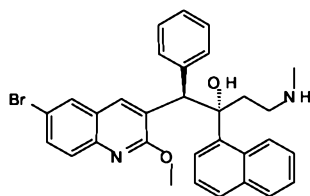
Intermediário 17

[00155] Intermediário 9 (1,58 mmol), ácido 2-furanoborônico (2,69

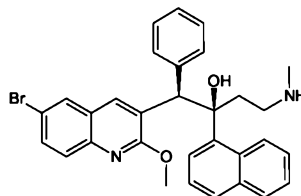
mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,158 mmol), DME (30 ml), MeOH (10 ml) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,6 ml) foram aquecidos sob microondas (300 W, 68°C) por 10 minutos. A mistura foi resfriada, derramada em água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente evaporado. O resíduo (1,4 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/EtOAc 90/10; 15-40 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado. Rendimento: 0,47 g de intermediário 17 com uma mistura de diastereoisômeros (60/40) (41%).

### Exemplo A8

#### a-1) Preparação de intermediários 13 e 14



Intermediário 13 (diastereoisômero) A)

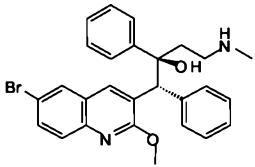
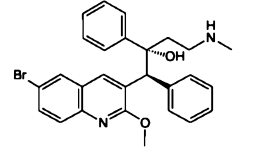
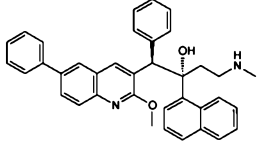
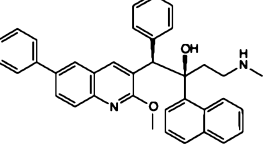


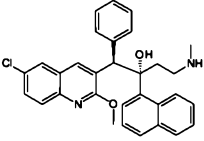
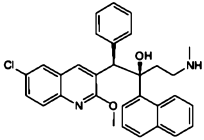
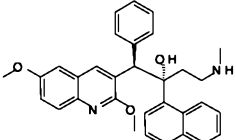
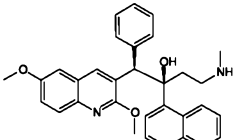
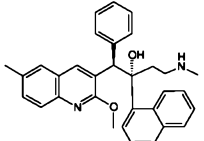
Intermediário 14 (diastereoisômero) B)

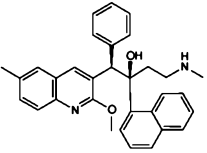
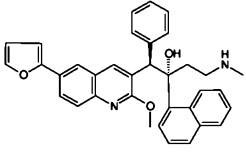
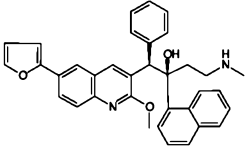
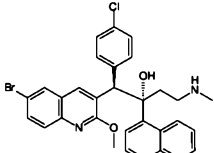
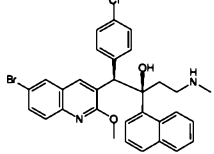
[00156] Cloroformiato de 1-cloroetila (15 ml) foi adicionado sob temperatura ambiente a uma mistura de intermediário 9 (0,0023 mol) em 1,2-dicloroetano (30 ml). A mistura foi agitada a 80°C por 1 hora. O solvente foi evaporado. MeOH (15 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada e submetida a refluxo por 30 minutos. O solvente foi evaporado. O resíduo (\*) (1,49 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 97/3/0,1; 15-40 µm). Duas frações foram coletadas e o solvente evaporado. O primeiro resíduo (0,23 g) foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e secado, produzindo: 0,168 g (13%) de intermediário 13 (diastereoisômero A) (P.F.: 204°C). O segundo resíduo (0,32 g) foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 0,298 g (23%) de intermediário 14 (diastereoisômero B)

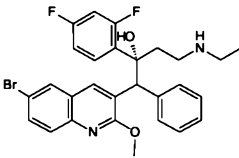
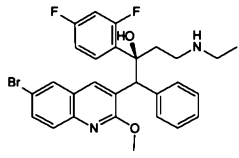
(P.F.: 225°C).

[00157] Os intermediários seguintes foram preparados de acordo com o procedimento acima. A purificação do resíduo resultante (\*) é indicada para cada intermediário separadamente.

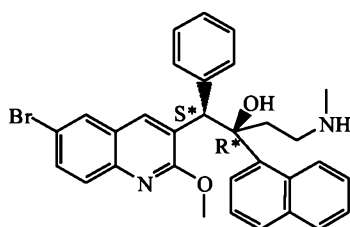
<p>Intermediário 25 e Intermediário 26</p>	<p>O resíduo (1,2 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0,1; 15-40 µm). Duas frações foram coletadas e o solvente evaporado.</p> <p>Rendimento: 0,047 g de intermediário 25 (diastereoisômero A) (6%, MH<sup>+</sup>: 491).</p> <p>O segundo resíduo (0,08 g, 10%) foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 0,031 g de intermediário 26 (diastereoisômero B) (4%, P.F.: 197°C).</p>	 <p>Intermediário 25 (diastereoisômero A)</p>  <p>Intermediário 26 (diastereoisômero B)</p>
<p>Intermediário 27 e Intermediário 28</p>	<p>O resíduo (1,0 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 96/4/0,1; 15-40 µm). Duas frações foram coletadas e o solvente evaporado.</p> <p>Rendimento: 0,105 g de intermediário 27 (diastereoisômero A) (15%, MH<sup>+</sup>: 539) e 0,11 g de intermediário 28 (diastereoisômero B) (16%,</p>	 <p>Intermediário 27 (diastereoisômero A)</p>  <p>Intermediário 28 (diastereoisômero B)</p>

<p>Intermediário 29 e Intermediário 30</p>	<p>P.F.: 222°C).</p> <p>O resíduo (0,5g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 97/3/0,1; 10 µm). Duas frações foram coletadas e o solvente evaporado.</p> <p>Rendimento: 0,11 g de intermediário 29 (diastereoisômero A) (24%, MH+: 497) e 0,10 g de intermediário 30 (diastereoisômero B) (22%, MH+: 497).</p>	 <p>Intermediário 29 (diastereoisômero A)</p>  <p>Intermediário 30 (diastereoisômero B)</p>
<p>Intermediário 31 e Intermediário 32</p>	<p>O resíduo (0,32 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 97/3/0,1; 10 µm). Duas frações foram coletadas e o solvente evaporado.</p> <p>Rendimento: 0,10 g de intermediário 31 (diastereoisômero A) (35%, MH+: 493) e 0,04 g de intermediário 32 (diastereoisômero B) (14%, MH+: 493).</p>	 <p>Intermediário 31 (diastereoisômero A)</p>  <p>Intermediário 32 (diastereoisômero B)</p>
<p>Intermediário 33 e Intermediário 34</p>	<p>O resíduo (0,9 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0,1; 10 µm). Duas frações foram coletadas e o</p>	 <p>Intermediário 33 (diastereoisômero A)</p>

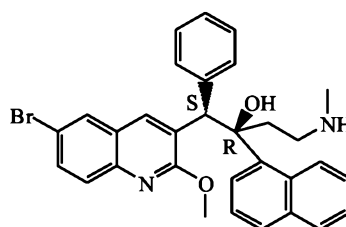
	<p>solvente evaporado.</p> <p>Rendimento: 0,09 g de intermediário 33 (diastereoisômero A) (15%, MH+: 477) e 0,08 g de intermediário 34 (diastereoisômero B) (13%, MH+: 477).</p>	 <p><b>Intermediário 34</b> (diastereoisômero B)</p>
<p>Intermediário 35 e Intermediário 36</p>	<p>O resíduo (0,45 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 96/4/0,1; 10 µm). Duas frações foram coletadas e o solvente evaporado.</p> <p>Rendimento: 0,09 g de intermediário 35 (diastereoisômero A) (22%, MH+: 529) e 0,12 g de intermediário 36 (diastereoisômero B) (30%, MH+: 529).</p>	 <p><b>Intermediário 35</b> (diastereoisômero A)</p>  <p><b>Intermediário 36</b> (diastereoisômero B)</p>
<p>Intermediário 37 e Intermediário 38</p>	<p>O resíduo (0,63 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0,1; 15-40 µm). Duas frações foram coletadas e o solvente evaporado.</p> <p>Rendimento: 0,08 g de intermediário 37 (diastereoisômero A) (15%, MH+: 575) e 0,06 g de intermediário 38</p>	 <p><b>Intermediário 37</b> (diastereoisômero A)</p>  <p><b>Intermediário 38</b> (diastereoisômero B)</p>

	(diastereoisômero B) (12%, MH+: 575).	
Intermediário 39	O resíduo (0,92 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH 95/5; 15-40 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado. Rendimento: 0,4g de intermediário 39 (diastereoisômero A) (56%, MH+: 541).	 <p>Intermediário 39 (diastereoisômero A)</p>
Intermediário 40	O resíduo (0,49 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 96/4/0,1; 15-40 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado. Rendimento: 0,265g de intermediário 40 (diastereoisômero B) (66%, MH+: 541).	 <p>Intermediário 40 (diastereoisômero B)</p>

### a-2) Preparação de intermediários 15 e 16



Intermediário 15

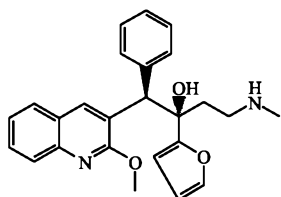


Intermediário 16

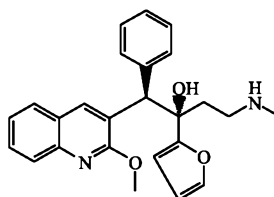
[00158] Intermediário 13 (diastereoisômero A) (0,9 g) foi purificado por cromatografia quiral sobre sílica-gel (eluente: 100% etanol). Duas frações foram coletadas e o solvente evaporado. Rendimento: 0,420 g

de intermediário 15 (enantiômero A1) (P.F.: 161°C, MH+: 541) e 0,397g de intermediário 16 (enantiômero A2) (P.F.: 158°C, MH+: 541).

### a-3) Preparação de intermediários 44 e 45



Intermediário 44

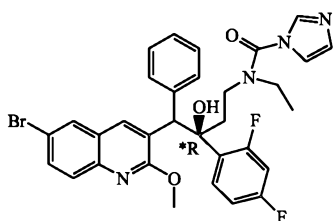


Intermediário 45

[00159] Uma mistura de intermediário 43 (preparado de acordo com A6.a) (1,5 g, 2,62 moles), formiato de amônio (0,83 g, 0,013 mol) e paládio sobre carvão vegetal (10%, 1,5 g) em metanol (30 ml) foi aquecida sob refluxo por 1 hora. A mistura foi resfriada e filtrada em uma camada (pad) curta de celite. Água foi adicionada. A camada orgânica foi extraída com acetato de etila, separada, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente evaporado. O resíduo (1,3 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: MeOH/AcNH<sub>4</sub>: 60/40, *kromasil C<sub>18</sub>*, 5 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado, produzindo duas frações. Rendimento: 0,14 g de intermediário 44 como diastereoisômero A (12%) e 0,26 g de intermediário 45 como diastereoisômero B (22%).

### Exemplo A9

#### Preparação de intermediário 18



Intermediário 18

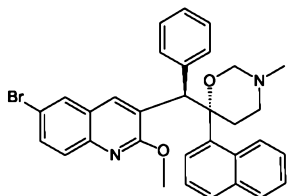
[00160] Uma mistura do intermediário 39 preparado de acordo com o exemplo A8.a-1) (0,0002 mol) e CDI (0,0003 mol) em THF (7 ml) foi agitada e submetida a refluxo por 2 horas, derramada em H<sub>2</sub>O e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada

e o solvente evaporado. Rendimento: 0,15 g de intermediário 18 (diastereoisômero A) (84%).

## B. Preparação dos compostos

### Exemplo B1

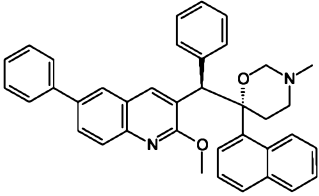
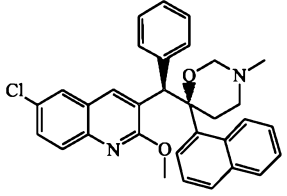
#### **Preparação de composto 1**



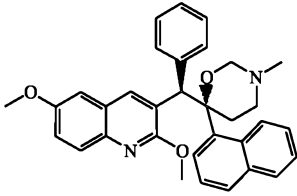
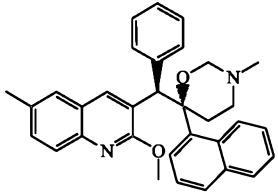
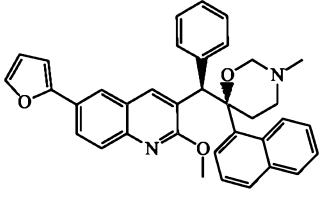
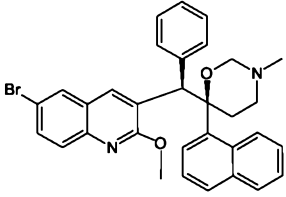
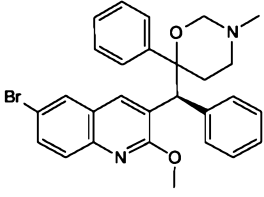
**Composto 1**

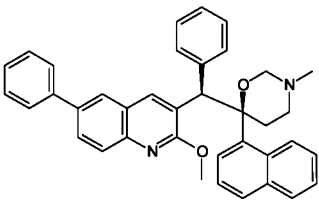
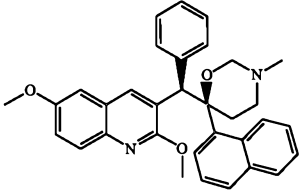
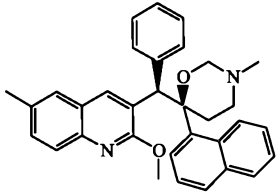
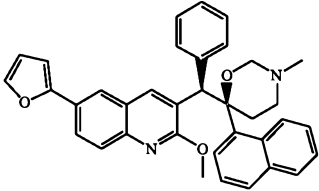
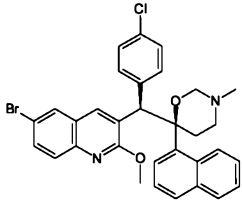
[00161] Uma mistura de intermediário 13 (preparado de acordo com o exemplo A8. a-1) (0,00009 mol) e paraformaldeído (0,0001 mol) em tolueno (5 ml) foi agitada a 80°C. A mistura foi evaporada. O resíduo (\*) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99/1; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado. Rendimento: 0,025 g de composto 1 (diastereoisômero A) (49%, P.F.: 112°C).

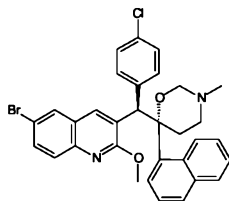
[00162] Os compostos seguintes foram preparados de acordo com o procedimento acima. A purificação do resíduo (\*) é indicada se diferente da purificação descrita acima.

<p>Composto 6</p>	<p>0,068 g de diastereoisômero A (69 %, MH+: 551)</p>	 <p>Composto 6 (diastereoisômero A)</p>
<p>Composto 7</p>	<p>0,11 g de diastereoisômero A (98 %, MH+: 509)</p>	 <p>Composto 7 (diastereoisômero A)</p>

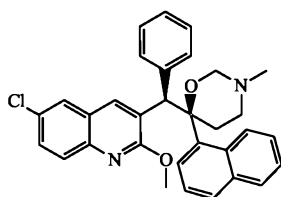


Composto 8	0,08 g de diastereoisômero A (80 %, MH+: 505)	 <p>Composto 8 (diastereoisômero A)</p>
Composto 9	0,082 g de diastereoisômero A (100 %, MH+: 489)	 <p>Composto 9 (diastereoisômero A)</p>
Composto 10	0,082 g de diastereoisômero A (89 %, MH+: 541)	 <p>Composto 10 (diastereoisômero A)</p>
Composto 11	O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH 99/1; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado. Rendimento: 0,036 g de diastereoisômero B (71%, P.F.: 108°C).	 <p>Composto 11 (diastereoisômero B)</p>
Composto 12	0,045 g de diastereoisômero B (88 %, P.F.: 168°C)	 <p>Composto 12 (diastereoisômero</p>

		<b>B)</b>
Composto 13	0,077 g de diastereoisômero B (61 %, MH <sup>+</sup> : 551).	 <p>Composto 13 (diastereoisômero B)</p>
Composto 14	0,040 g de diastereoisômero B (100 %, MH <sup>+</sup> : 505).	 <p>Composto 14 (diastereoisômero B)</p>
Composto 15	0,044 g de diastereoisômero B (72 %, MH <sup>+</sup> : 489).	 <p>Composto 15 (diastereoisômero B)</p>
Composto 16	0,12 g de diastereoisômero B (98 %, MH <sup>+</sup> : 541).	 <p>Composto 16 (diastereoisômero B)</p>
Composto 17	0,034 g de diastereoisômero B (90 %, MH <sup>+</sup> : 587).	 <p>Composto 17 (diastereoisômero B)</p>

Exemplo B2**Preparação de composto 2****Composto 2**

[00163] Uma mistura de intermediário 37 (diastereoisômero A preparado de acordo com o exemplo A8.a-1) (0,00009 mol) e paraformaldeído (0,0001 mol) em tolueno (5 ml) foi agitada a 80°C. A mistura foi evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99/1; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado. O resíduo (0,06 g, 92%) foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 0,026 g de composto 2 (diastereoisômero A ) (40%, P.F.: 201°C).

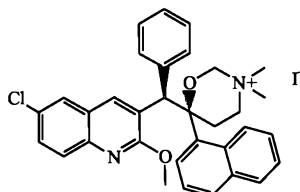
Exemplo B3**Preparação de composto 3****Composto 3**

[00164] Uma mistura de intermediário 30 (diastereoisômero B preparado de acordo com o exemplo A8.a-1) (0,00009 mol) e paraformaldeído (0,0001 mol) em tolueno (5 ml) foi agitada a 80°C. A mistura foi evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99/1; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado. O resíduo (0,11 g, 100%) foi cristalizado a partir de éter dietílico. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 0,033 g de composto 3 (diastereoisômero B)

(33%, P.F.: 189°C).

#### Exemplo B4

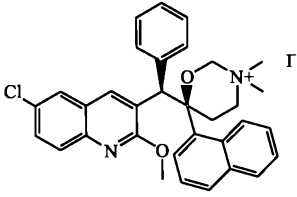
#### **Preparação de composto 4**



**Composto 4**

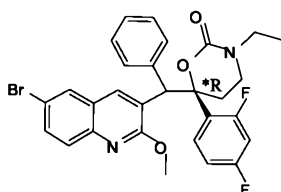
[00165] Uma mistura de composto 7 (diastereoisômero A preparado de acordo com o exemplo B1) (0,1 mmol) e iodometano (0,1 mmol) em acetona (2 ml) foi agitada a temperatura ambiente por 2,5 horas. O precipitado foi filtrado, lavado com acetona e secado. Rendimento: 0,031 g de composto 4 como um iodidrato (diastereoisômero A ) (48%, P.F.: 211°C)

[00166] O composto seguinte foi preparado de acordo com o procedimento acima:

<p><b>Composto 18</b></p>	<p>0,046 g de diastereoisômero B como um iodidrato (71%, P.F.: 195°C).</p>	 <p><b>Composto 18 (diastereoisômero B)</b></p>
---------------------------	--	---

#### Exemplo B5

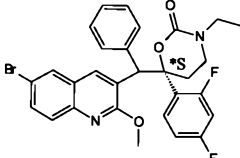
#### **Preparação de composto 5**



**Composto 5**

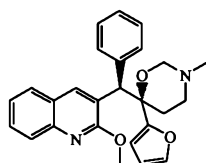
[00167] Hidreto de sódio (0,011 g) foi adicionado sob 0°C a uma mistura de intermediário 18 (preparado de acordo com o exemplo A9)

(0,0001 mol) em THF (10 ml) sob fluxo de N<sub>2</sub>. A mistura foi agitada a 0°C por 30 minutos, derramada em H<sub>2</sub>O e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano/EtOAc 80/20; 15-40 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado. O resíduo (0,09 g, 67%) foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e secado. Rendimento: 0,034 g de composto 5 (diastereoisômero A) (P.F.: 192°C). [00168] O composto seguinte foi preparado de acordo com o procedimento anterior:

Composto 19	0,047g de diastereoisômero B (P.F.: 216°C).	 <p>Composto 19 (diastereoisômero B)</p>
-------------	---	---

### Exemplo B6

#### **Preparação de composto 20**

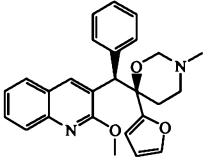


#### **Composto 20**

[00169] Uma mistura de intermediário 44 (diastereoisômero A preparado de acordo com o exemplo A8a-3) (0,12 g, 0,298 mmol) e paraformaldeído (0,358 mmol) em tolueno (5 ml) foi agitada a 80°C por 2 horas. Água foi adicionada sob temperatura ambiente e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila, separada, secada (MgS<sub>4</sub>O), filtrada e o solvente evaporado. O resíduo (0,13 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH: 99/1/0,1, 10 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente evaporado. Rendimento: 0,075 g de composto

20 (diastereoisômero A ) (61%, MH+: 415).

[00170] O composto seguinte foi preparado de acordo com o procedimento anterior, mas sem a cromatografia de coluna:

Composto 21	0,095 g de diastereoisômero B (93%, MH+: 415).	 <p>Composto 21 (diastereoisômero B)</p>
-------------	--	--

### C. Métodos analíticos

[00171] A massa dos compostos foi registrada com LCMS (cromatografia líquida-espectrometria de massa). Foram usados três métodos que são descritos abaixo. Os dados são reunidos na tabela 1 abaixo.

#### LCMS - método 1

[00172] Análise de LCMS foi realizada (ionização por eletropulverização em modo varredura positivo de 100 a 900 uma) em uma coluna *Kromasil C18* (*Interchim, Montluçon, FR*; 5 µm, 4,6 x 150 mm) com uma vazão de 1 ml/minuto. 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) foram empregadas para operar uma corrida em gradiente de 100% de A por 1 minuto a 100% de B em 4 minutos, 100% de B por 5 minutos a 100% de A em 3 minutos, e reequilibradas com 100% de A por 2 minutos.

#### LCMS - método 2

[00173] Análise de LCMS foi realizada (ionização por eletropulverização em modo de varredura tanto positivo quanto negativo (pulsado) de 100 a 1.000 amu) em uma coluna *Kromasil C18* (*Interchim, Montluçon, FR*; 3,5 µm, 4,6 x 100 mm) com uma vazão de 0,8 ml/minuto. 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) foram empregadas para operar uma corrida em

gradiente de 100% de A por 1 minuto a 100% de B em 4 minutos, 100% de B sob uma vazão de 1,2 ml/minuto por 4 minutos a 100% de A sob 0,8 ml/minuto em 3 minutos, e reequilíbrio com 100% de A por 1,5 minuto.

#### LCMS - método 3

[00174] Análise de LCMS foi realizada (ionização por eletropulverização em modo de varredura tanto positivo quanto negativo (pulsado) de 100 a 1.000 uma) em uma coluna *Sunfire C18* (*Waters, Millford*, EUA; 3,5 µm, 4,6 x 100 mm) com uma vazão de 0,8 ml/minuto. 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) foram empregadas para operar uma corrida gradiente de 100% de A por 1 minuto a 100% de B em 4 minutos, 100% de B sob uma vazão de 1,2 ml/minuto por 4 minutos a 100% de A sob 0,8 ml/minuto em 3 minutos, e reequilíbrio com 100% de A por 1,5 minuto.

#### LCMS - método 4

[00175] Análise de LCMS foi realizada (ionização por eletropulverização em modo de varredura tanto positivo quanto negativo (pulsado) de 100 a 1.000 uma) em uma coluna de *Sunfire C18* (*Waters, Millford*, EUA; 3,5 µm, 4,6 x 100 mm) com uma vazão de 0,8 ml/minuto. Duas fases móveis (fase móvel A: 25% de acetato de amônio 6,5 mM + 50% de acetonitrila + 25% de ácido fórmico (2 ml/l); fase móvel B: 100% de acetonitrila) foram empregadas para operar uma corrida em gradiente de 100% de A por 1 minuto a 100% de B em 4 minutos, 100% de B sob uma vazão de 1,2 ml/minuto por 4 minutos a 100% de A sob 0,8 ml/minuto em 3 minutos, e reequilíbrio com 100% de A por 1,5 minuto.

**TABELA 1: Picos Relacionados de LCMS**

<b>Nº.</b>	<b>LCMS - método</b>
Intermediário 11	1
Intermediário 12	1
Intermediário 26	1
Intermediário 27	3
Intermediário 28	3
Intermediário 33	1
Intermediário 34	1
Intermediário 37	3
Intermediário 39	1
Intermediário 44	2
Intermediário 45	2
Composto 1	1
Composto 2	3
Composto 3	2
Composto 4	1
Composto 5	1
Composto 6	3
Composto 7	2
Composto 8	2
Composto 9	3
Composto 10	3
Composto 12	1
Composto 13	3
Composto 14	2
Composto 15	3
Composto 16	3
Composto 17	3
Composto 18	1
Composto 19	1



N°.	LCMS - método
Composto 20	4
Composto 21	4

#### D. Exemplos farmacológicos

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

[00176] Placas plásticas estéreis de microtitulação de fundo plano de 96 cavidades foram enchidas com 100 µl de meio de caldo de Middlebrook (1x). Subsequentemente, soluções de estoque (10 x concentração de teste final) de compostos foram adicionadas em volumes de 25 µl a uma série de cavidades em duplicata na coluna 2 de modo a permitir avaliação de seus efeitos sobre crescimento bacteriano. Diluições em série cinco vezes foram efetuadas diretamente nas placas de microtitulação das colunas 2 a 11 usando um sistema robótico sob encomenda (*Zymark Corp., Hopkinton, MA*). As pontas das pipetas foram trocadas após cada 3 diluições para minimizar erros de pipetagem com compostos altamente hidrofóbicos. Amostras de controle não-tratadas com (coluna 1) e sem (coluna 12) inóculo foram incluídas em cada placa de microtitulação. Aproximadamente 5.000 CFU por cavidade de *Mycobacterium tuberculosis* (cepa H37RV), em um volume de 100 µl em meio de caldo de Middlebrook (1x), foram adicionadas às linhas A a H, exceto coluna 12. O mesmo volume de meio de caldo sem inóculo foi adicionado à coluna 12 nas linhas A a H. As culturas foram incubadas a 37°C por 7 dias em uma atmosfera umidificada (incubadora com válvula de ar aberta e ventilação contínua). Um dia antes do fim de incubação, 6 dias após inoculação, Resazurina (1:5) foi adicionada a todas as cavidades em um volume de 20 µl e as placas foram incubadas por outras 24 horas a 37°C. No 7º dia, o crescimento bacteriano foi fluorimetricamente quantificado.

[00177] A fluorescência foi lida em um fluorímetro controlado por computador (*Spectramax Gemini EM, Molecular Devices*) sob um

comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm. A inibição percentual de crescimento atingida pelos compostos foi calculada de acordo com métodos padrão e dados de MIC (representando CI90's expressos em micrograma/ml) foram calculados.

D.2. Método *in vitro* para testar compostos em relação à atividade antibacteriana contra cepa *M. smegmatis* ATCC607

[00178] Placas plásticas estéreis de microtitulação de fundo plano de 96 cavidades foram enchidas com 180 µl de água desionizada estéril, suplementada com BSA a 0,25%. Subsequentemente, soluções de estoque (7,8 x concentração de teste final) de compostos foram adicionadas em volumes de 45 µl a uma série de cavidades em duplicata na coluna 2 de modo a permitir avaliação de seus efeitos sobre crescimento bacteriano. Diluições em série cinco vezes (45 µl em 180 µl) foram efetuadas diretamente nas placas de microtitulação das colunas 2 a 11 usando um sistema robótico sob encomenda (*Zymark Corp., Hopkinton, MA*). As pontas das pipetas foram trocadas após cada 3 diluições para minimizar erros de pipetagem com compostos altamente hidrofóbicos. Amostras de controle não-tratadas com (coluna 1) e sem (coluna 12) inóculo foram incluídas em cada placa de microtitulação. Aproximadamente 250 CFU por cavidade de inóculo bacteriano, em um volume de 100 µl em meio de caldo de Mueller-Hinton 2,8x, foram adicionadas às linhas A a H, exceto coluna 12. O mesmo volume de meio de caldo sem inóculo foi adicionado à coluna 12 nas linhas A a H. As culturas foram incubadas a 37°C por 48 horas em uma atmosfera umidificada com CO<sub>2</sub> a 5% (incubadora com válvula de ar aberta e ventilação contínua). No fim da incubação, dois dias após inoculação, o crescimento bacteriano foi fluorimetricamente quantificado. Portanto, Azul de Alamar (10x) foi adicionado em todas as cavidades em um volume de 20 µl e as placas foram incubadas por

outras 2 horas a 50°C.

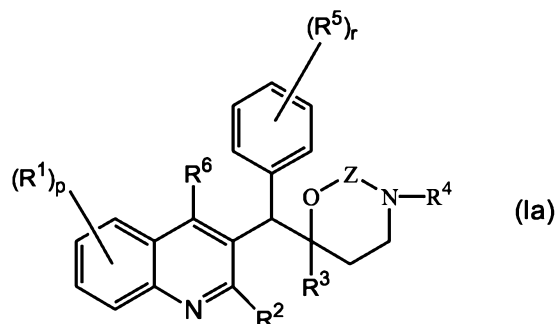
[00179] A fluorescência foi lida em um fluorímetro controlado por computador (*Cytofluor, Biosearch*) sob um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm (ganho de 30). A inibição percentual de crescimento atingida pelos compostos foi calculada de acordo com métodos padrão. A  $pI_{C_{50}}$  foi definida como a concentração inibitória de 50% de crescimento bacteriano. Os resultados são mostrados na Tabela 2.

**TABELA 2: Resultados de seleção *in vitro* dos compostos de acordo com a invenção para *M. smegmatis* ( $pI_{C_{50}}$ ).**

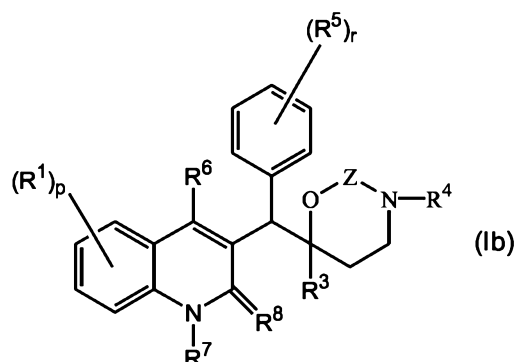
Nº. do Composto	$pI_{C_{50}}$
1	8,5
2	7,2
3	5,1
5	4,7
6	7,6
7	7,9
8	7,2
11	6,5
12	6,8
13	6,5
14	6,5
16	6,5
17	6,5

## REIVINDICAÇÕES

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



ou



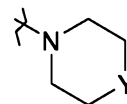
os sais de adição de ácidos ou bases farmacologicamente aceitáveis do mesmo, suas aminas quaternárias, suas formas estereoquimicamente isoméricas, suas formas tautoméricas e suas formas de *N*-óxido, onde:

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

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

$R^2$  é hidrogênio, hidróxi, tio, alquilóxi, alquiloalquilóxi,

alquiltio, mono ou di(alquil)amino ou um radical de fórmula onde Y é CH<sub>2</sub>, O, S, NH ou N-alquila;



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

R<sup>4</sup> é hidrogênio, alquila ou benzila;

R<sup>5</sup> é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila; ou

dois radicais vicinais R<sup>5</sup> poderão ser tomados juntos para formar juntamente com o anel fenila ao qual se ligam uma naftila;

r é um número inteiro igual a 1, 2, 3, 4 ou 5; e

R<sup>6</sup> é hidrogênio;

R<sup>7</sup> é hidrogênio ou alquila;

R<sup>8</sup> é oxo; ou

R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> juntos formam o radical  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$ ;

Z é CH<sub>2</sub> ou C(=O);

alquila é um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado que apresenta de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado que apresenta de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado que apresenta de 3 a 6 átomos de carbono ligados a um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado que apresenta de 1 a 6 átomos de carbono; onde cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído com halo, hidróxi, alquilóxi ou oxo;

Ar é um homociclo selecionado do grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetraidronaftila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquiloxicarbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono- ou dialquilaminocarbonila;

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

oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado do grupo de quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-diidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico poderá opcionalmente ser substituído em um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados do grupo de halo, hidróxi, alquila ou alquilóxi;

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

haloalquila é um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado que apresenta de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado que apresenta de 3 a 6 átomos de carbono, onde um ou mais átomos de carbono são substituídos com um ou mais haloátomos.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Z é CH<sub>2</sub>.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R<sup>5</sup> é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila.

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

R<sup>1</sup> é hidrogênio, halo, ciano, Ar, Het, alquila, e alquilóxi;

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

R<sup>2</sup> é hidrogênio, hidróxi, alquilóxi, alquiloxialquilóxi,

alquiltio ou um radical de fórmula  onde Y é O;

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

R<sup>4</sup> é hidrogênio, alquila ou benzila;

$R^5$  é hidrogênio, halo ou alquila; ou  
dois radicais vicinais  $R^5$  poderão ser tomados juntos para  
formar juntamente com o anel fenila ao qual se ligam uma naftila;

$r$  é um número inteiro igual a 1; e

$R^6$  é hidrogênio;

$R^7$  é hidrogênio ou alquila;

$R^8$  é oxo; ou

$R^7$  e  $R^8$  juntos formam o radical  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$ ;

alquila é um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado que apresenta de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado que apresenta de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado que apresenta de 3 a 6 átomos de carbono ligados a um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado que apresenta de 1 a 6 átomos de carbono; onde cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído com halo ou hidróxi;

Ar é um homociclo selecionado do grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetraidronaftila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo de halo, haloalquila, ciano, alquilóxi e morfolinila;

Het é a heterociclo monocíclico selecionado do grupo de N-fenoxipiperidinila, furanila, tienila, piridinila, pirimidinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado do grupo de benzotienila, 2,3-diidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico poderá opcionalmente ser substituído em um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 alquila substituintes; e

halo é um substituinte selecionado do grupo de flúor, cloro e bromo.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o composto é um

composto de fórmula (Ia) e em que R<sup>1</sup> é hidrogênio, halo, Ar, Het, alquila ou alquilóxi; p = 1; R<sup>2</sup> é hidrogênio, alquilóxi ou alquiltio; R<sup>3</sup> é naftila, fenila ou Het, cada um opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo de halo e haloalquila; R<sup>4</sup> é hidrogênio ou alquila; R<sup>5</sup> é hidrogênio, alquila ou halo; r é igual a 1 e R<sup>6</sup> é hidrogênio.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3, 4 e 5, caracterizado pelo fato de que o composto é um composto de acordo com a Fórmula (Ia) em que R<sup>1</sup> é hidrogênio, halo, alquila, ou Het; R<sup>2</sup> é alquilóxi; R<sup>3</sup> é naftila, fenila ou Het, cada um opcionalmente substituído com halo; R<sup>4</sup> é alquila; R<sup>5</sup> é hidrogênio ou halo; R<sup>6</sup> é hidrogênio; Z é CH<sub>2</sub> ou C(=O).

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento.

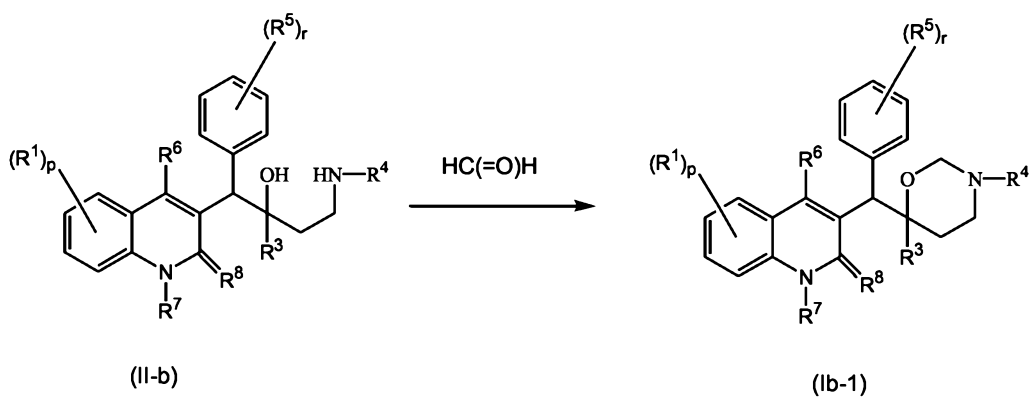
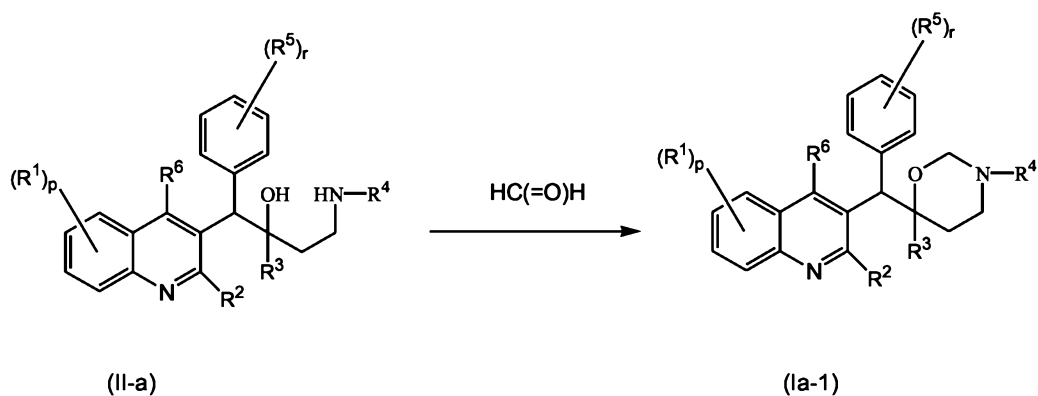
8. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um veículo farmacêuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6.

9. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6 ou uma composição como definida na reivindicação 8, caracterizado pelo fato de ser para a produção de um medicamento para o tratamento de doenças micobacterianas.

10. Processo para a preparação de um composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de

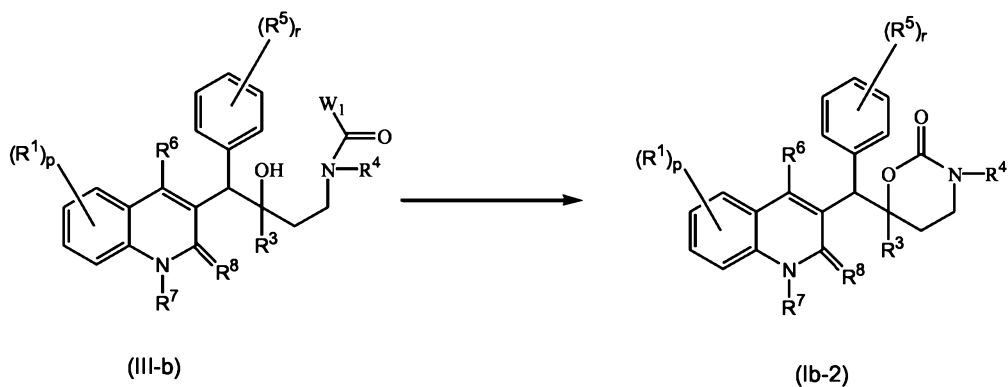
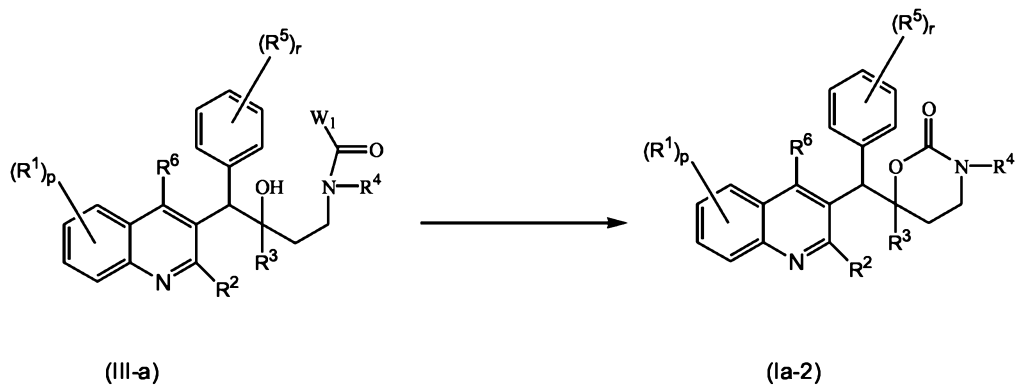
a) reagir um intermediário de fórmulas (II-a) e (II-b) com paraformaldeído em um solvente adequado





com  $R^1$  a  $R^8$ ,  $p$  e  $r$  conforme definidos na reivindicação 1;

b) reagir um intermediário de fórmulas (III-a) e (III-b) com uma base adequada em um solvente adequado,



com R<sup>1</sup> a R<sup>8</sup>, p e r conforme definidos na reivindicação 1 e W<sub>1</sub> representando um grupo de saída adequado;

ou, se desejado, converter compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) uns nos outros seguindo transformações conhecidas na técnica, e, adicionalmente, se desejado, converter os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em um sal de adição de ácido não-tóxico terapeuticamente ativo mediante tratamento com um ácido, ou em um sal de adição de base não-tóxico terapeuticamente ativo mediante tratamento com uma base, ou, contrariamente, converter a forma sal de adição de ácido na base livre por meio de tratamento com álcali, ou converter o sal de adição de base no ácido livre por meio de tratamento com ácido; e, se desejado, preparar formas estereoquimicamente isoméricas, amina quaternárias, formas tautoméricas ou formas de *N*-óxido do composto.