



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

(11) (21) PI 0506400-7 A



(22) Data de Depósito: 08/12/2005  
(43) Data de Publicação: 29/08/2006  
**(RPI 1860)**

**(51) Int. Cl<sup>7</sup>:**  
A61P 31/06  
C07D 215/22  
C07D 215/36  
C07D 215/48  
C07D 401/06  
C07D 401/12  
C07D 405/04  
C07D 405/06  
C07D 409/04  
C07D 409/06  
C07D 471/04  
C07D 521/00

**(54) Título: TRATAMENTO DE TUBERCULOSE LATENTE**

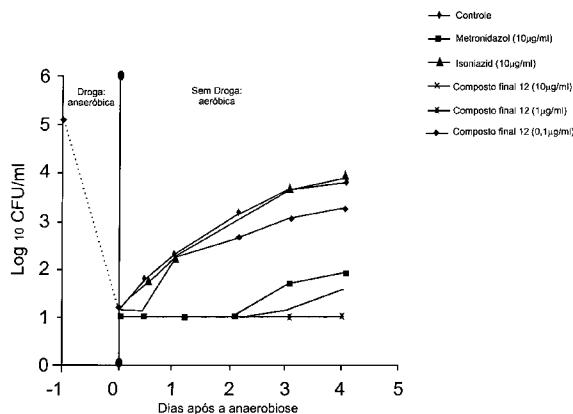
(30) Prioridade Unionista: 24/12/2004 EP 04 078529.7;  
08/06/2005 EP 05 105008.6

(71) Depositante(s): Janssen Pharmaceutica N.V. (BE)

(72) Inventor(es): Koenraad Jozef Lodewijk Marcel Andries, Anil Koul

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

(57) Resumo: "TRATAMENTO DE TUBERCULOSE LATENTE". A presente invenção refere-se ao uso de um composto de fórmula (la) ou (lb) para a fabricação de um medicamento para o tratamento de tuberculose latente, em que o composto de fórmula (a) ou (b) é um sal farmaceuticamente aceitável, uma amina quaternária, um N-óxido, uma forma tautomérica ou uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, em que R<sup>1</sup> é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloxyalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila; p é 1, 2, 3 ou 4; R<sup>2</sup> é hidrogênio, hidróxi, mercapto, alquilóxi, alquiloxyalquilóxi, alquiltio, mono ou di(alquil)amino ou um radical de fórmula ; R<sup>3</sup>m é alquila, Ar, Ar-alquila, Het ou Het-alquila; q é zero, 1, 2, 3 ou 4; R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> cada um independentemente, são hidrogênio, alquila ou benzila; ou R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> podem ser considerados juntos incluindo o N ao qual eles estão ligados; R<sup>6</sup> é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloxyalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila; ou dois radicais R<sup>6</sup> vizinhos podem ser considerados juntos para formar um radical bivalente -CH=CH-CH=CH-; r é 1, 2, 3, 4 ou 5; R<sup>7</sup> é hidrogênio, alquila, Ar ou Het; R<sup>8</sup> é hidrogênio ou alquila; R<sup>9</sup> é oxo; ou R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> juntos formam o radical =NCH=CH-.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "TRATAMENTO DE TUBERCULOSE LATENTE".

A presente invenção refere-se ao uso de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) para o tratamento de tuberculose latente.

5 Antecedentes da Invenção

A *Mycobacterium tuberculosis* resulta em mais do que 2 milhões de mortes por ano e é a causa principal de mortalidade em pessoas infectadas com o HIV<sup>1</sup>. Apesar de décadas de programas de controle da tuberculose (TB), aproximadamente 2 bilhões de pessoas são infectadas pela *M. tuberculosis*, embora de modo assintomático. Cerca de 10% destes indivíduos estão correndo risco de desenvolverem a TB ativa durante a sua vida<sup>2</sup>. A epidemia global de TB é estimulada por infecção dos pacientes tendo HIV com a TB e aumento das cepas de TB resistentes a múltiplas drogas (MDR-TB). A reativação da TB latente é um alto fator de risco para o desenvolvimento da doença e é responsável por 32% de mortes em indivíduos infectados com o HIV<sup>1</sup>. Para controlar a epidemia de TB, a necessidade é descobrir novas drogas que possam matar os bacilos de TB inativa ou latente. A TB inativa pode tornar-se reativada para causar doença por diversos fatores, como a supressão da imunidade do hospedeiro por utilização de agentes imunossupressores, como os anticorpos contra o fator de necrose tumoral  $\alpha$  ou o interferon- $\gamma$ . No caso dos pacientes com HIV positivos, o único tratamento profilático disponível para a TB latente é regimes de rifampicina, pirazinamida por dois a três meses<sup>3,4</sup>. A eficácia do regime de tratamento ainda não está clara e, além disso, a duração do tratamento é um obstáculo importante em ambientes com recursos limitados. Portanto, há uma necessidade drástica de identificar novas drogas, as quais possam atuar como agentes quimioprofiláticos para indivíduos que abrigam os bacilos de TB latente.

Os bacilos da tuberculose entram nos indivíduos saudáveis por inalação; eles são fagocitados pelos macrófagos alveolares dos pulmões. Isto resulta em resposta imune potente e formação de granulomas, que consistem em macrófagos infectados com *M. tuberculosis* circundada por células T. Após um período de 6-8 semanas, a resposta imune do hospedeiro

causa a morte das células infectadas por necrose e o acúmulo de material caseoso com certos bacilos extracelulares, circundado por macrófagos, células epitelioides e camadas de tecido linfóide na periferia<sup>5</sup>. No caso dos indivíduos saudáveis, a maior parte das micobactérias é morta nestes ambientes, porém uma pequena proporção de bacilos ainda sobrevive e acredita-se existir em um estado hipometabólico, de não replicação, e é tolerante à morte por drogas anti-TB como o isoniazid<sup>6</sup>. Estes bacilos podem permanecer nos ambientes fisiológicos alterados até pelo tempo de vida do indivíduo sem mostrar quaisquer sintomas clínicos de doença. Entretanto, em 10% dos casos, estes bacilos latentes reativam-se para causar doença. Uma das hipóteses sobre o desenvolvimento destas bactérias persistentes é o ambiente pato-fisiológico nas lesões humanas, a saber, a tensão de oxigênio reduzida, a limitação de nutrientes, e o pH acídico<sup>7</sup>. Estes fatores têm sido postulados tornarem estas bactérias fenotipicamente tolerantes às drogas antimicobacterianas principais<sup>7</sup>.

O WO 2004/011436 descreve derivados de quinolina substituídos, úteis para o tratamento de doenças micobacterianas. O dito documento divulga a propriedade antimicobacteriana dos derivados de quinolina substituídos contra as cepas de *Mycobacterium* suscetíveis, sensíveis, porém está silencioso sobre a sua atividade contra as micobactérias persistentes, inativas, latentes.

Agora descobriu-se que os compostos do WO 2004/011436, em particular os compostos de fórmulas (Ia) e (Ib) como definidos aqui abaixo, têm propriedades esterilizantes; são eficazes em matar micobactérias persistentes, latentes, inativas, em particular a *Mycobacterium tuberculosis*, e podem, consequentemente, ser usados para tratar a TB latente. Eles, portanto, aumentarão muito o arsenal para combater a TB.

#### Descrição das Figuras

Figura 1 : O efeito de diversas drogas sobre a *M. bovis* inativa, testado por contagens de Luciferase (RLU : unidades de luminescência relativa) (as bactérias foram suspensas em meio sem droga, por 5 dias, após 7 dias de anaerobiose).

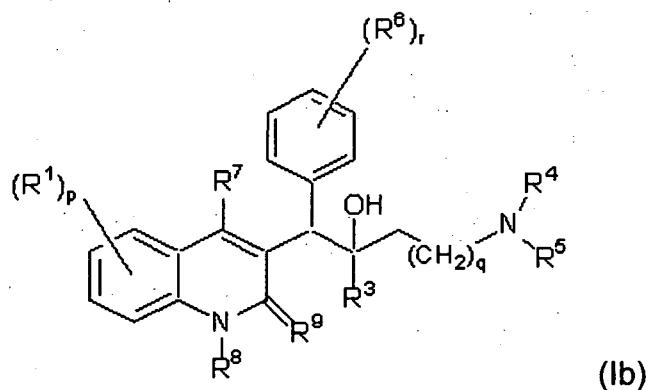
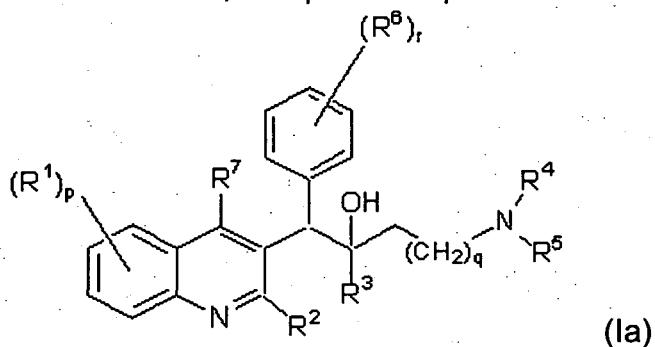
Figura 2A) : O efeito de diversas drogas sobre a *M. bovis* inativa (CFU : unidades formadoras de colônias) (são descritas as CFU determinadas 2 dias após a anaerobiose).

5 Figura 2B) : O efeito de diversas drogas sobre a *M. bovis* inativa (CFU : unidades formadoras de colônias) (são descritas as CFU determinadas 5 dias após a anaerobiose).

Figura 3 : O efeito de diversas drogas sobre a *M. tuberculosis* inativa (modelo de Wayne)

#### Invenção

10 Assim, a presente invenção relaciona-se ao uso de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) para a fabricação de um medicamento para o tratamento de tuberculose latente, em que o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) é



um sal de adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma amina quaternária do mesmo, um *N*-óxido do mesmo, uma forma tau-  
15 tomérica do mesmo ou uma forma estereoquimicamente isomérica do mes-  
mo, em que

$R^1$  é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquilogoxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila;  
 $p$  é um número inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;

$R^2$  é hidrogênio, hidróxi, mercapto, alquilóxi, alquioxalquilóxi,



alquiltio, mono ou di(alquil)amino ou um radical de fórmula  $\text{N}(\text{R}^3)^r$ , em que  $Y$  é  $\text{CH}_2$ , O, S, NH ou N-alquila;

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

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

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

$R^4$  e  $R^5$  juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados podem formar um radical selecionado a partir do grupo de pirrolidinila, 2-pirrolinila,

10 3-pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piridinila, piperazinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, morfolinila e tiomorfolinila, cada um dos ditos sistemas de anéis opcionalmente substituído com alquila, halo, haloalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono- ou dialquilamino, alquiltio, alquioxalquila, alquiltioalquila e pirimidinila;

$R^6$  é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquioxalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila; ou dois radicais  $R^6$  vizinhos podem ser considerados juntos para formar um radical bivalente de fórmula  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ;

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

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

$R^8$  é hidrogênio ou alquila;

$R^9$  é oxo; ou

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

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

Ar é um homociclo selecionado a partir do grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetrahidronaftila, cada homociclo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado a partir do grupo de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquila-  
5 mino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquiloglicarbonila, aminoglicarbonila, morfolinila e mono- ou dialquilaminoglicarbonila;

Het é um heterociclo monocíclico selecionado a partir do grupo de *N*-fenoxipiperidinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado a partir 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 ou bicíclico pode opcionalmente ser substituído com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir do grupo de halo, hidróxi, alquila, alquilóxi ou Ar-carbonila;  
10  
15

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

haloalquila é um radical de hidrocarboneto saturado reto ou ramificado, tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical de hidrocarboneto saturado cíclico, tendo de 3 a 6 átomos de carbono, em que um ou mais átomos de carbono são substituídos com um ou mais halo-átomos.  
20  
25

A presente invenção também se relaciona a um método de tratar um paciente, incluindo um ser humano, com TB latente, o qual compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a invenção.

Os compostos de acordo com as fórmulas (Ia) e (Ib) estão inter-relacionados pelo fato de que, por exemplo, um composto de acordo com a fórmula (Ib), com R<sup>9</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 de ceto-enol).  
30

Na estrutura deste pedido, a alquila é um radical de hidrocarbo-

neto saturado reto ou ramificado, tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cílico, tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cílico tendo de 3 a 6 átomos de carbono, ligado a um radical de hidrocarboneto saturado reto ou

5 ramificado, tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído com halo, hidróxi, alquilóxi ou oxo. De preferência, a alquila é a metila, a etila ou a ciclohexilmetila.

Na estrutura deste pedido, Ar é um homociclo selecionado a partir do grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetrahidronaftila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado a partir do grupo de hidróxi, halo, ciano, nitro, amônio, mono- ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquilocarbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono- ou dialquilaminocarbonila. De preferência, Ar é naftila ou fenila, cada uma opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes de halo.

Na estrutura deste pedido, Het é um heterociclo monocíclico selecionado a partir do grupo de *N*-fenoxipiperidinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado a partir 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 ou bicíclico pode opcionalmente ser substituído com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir do grupo de halo, hidróxi, alquila, alquilóxi ou Ar-carbonila. De preferência, Het é tienila.

Na estrutura deste pedido, halo é um substituinte selecionado a partir do grupo de flúor, cloro, bromo e iodo e haloalquila é um radical de hidrocarboneto saturado, reto ou ramificado, tendo de 1 a 6 átomos de carbono, ou um radical de hidrocarboneto saturado cílico, tendo de 3 a 6 átomos de carbono, em que um ou mais átomos de carbono são substituídos com um ou mais halo-átomos. De preferência, o halo é o bromo, o flúor ou o cloro e, preferivelmente, a haloalquila é a polihaloC<sub>1-6</sub>alquila, que é definida

como mono- ou polihaloC<sub>1-6</sub>alquila substituída, por exemplo, a metila com um ou mais átomos de flúor, por exemplo, a difluormetila ou a trifluormetila, a 1,1-diflúor-etila e similares. No caso de mais do que um átomo de halogênio estar ligado a um grupo alquila, dentro da definição de polihaloC<sub>1-6</sub>alquila,

5       eles podem ser iguais ou diferentes. A C<sub>1-6</sub>alquila é um radical de hidrocarboneto saturado, reto ou ramificado, tendo de 1 a 6 átomos de carbono, tal como, por exemplo, a metila, a etila, a propila, a 2-metil-etila, a pentila, a hexila e similares.

Na definição de Het, ou quando R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> forem considerados juntos, pretende-se incluir todas as formas isoméricas possíveis dos heterocíclos, por exemplo, a pirrolila compreende a 1*H*-pirrolila e a 2*H*-pirrolila.

O Ar ou o Het listado nas definições dos substituintes dos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) (ver, por exemplo, R<sup>3</sup>), conforme mencionado aqui antes ou nas partes que se seguem, pode estar ligado ao restante da molécula de fórmula (Ia) ou (Ib) através de qualquer carbono ou heteroátomo do anel, conforme apropriado, se não for de outro modo especificado. Assim, por exemplo, quando Het for imidazolila, ela pode ser a 1-imidazolila, a 2-imidazolila, a 4-imidazolila e similares.

As linhas desenhadas a partir dos substituintes até os sistemas de anéis indicam que a ligação pode estar ligada a quaisquer dos átomos dos anéis adequados.

Quando dois radicais R<sup>6</sup> vizinhos são considerados juntos para formar um radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-, isto significa que os dois radicais R<sup>6</sup> vizinhos formam, juntamente com o anel de fenila ao qual 25       eles estão ligados, uma naftila.

Para uso terapêutico, os sais dos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) são aqueles onde o contra-íon é farmaceuticamente aceitável. Entretanto, os sais de ácidos e bases que são não farmaceuticamente aceitáveis podem também encontrar uso, por exemplo, na preparação ou na purificação 30       de um composto farmaceuticamente aceitável. Todos os sais, sejam farmaceuticamente aceitáveis ou não, estão incluídos no âmbito da presente invenção.

Os sais de adição farmaceuticamente aceitáveis, conforme mencionado aqui acima ou nas partes que se seguem, são pretendidos compreender as formas dos sais de adição de ácidos não tóxicas, terapeuticamente ativas, as quais os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) são capazes de formar.

- 5   Estas podem ser convenientemente obtidas tratando-se a forma de base com tais ácidos apropriados como os ácidos inorgânicos; por exemplo, os ácidos halídricos, por exemplo, clorídrico, bromídrico e similar; o ácido sulfúrico; o ácido nítrico; o ácido fosfórico e similar; ou os ácidos orgânicos, por exemplo, acético, propanóico, hidroxiacético, 2-hidroxipropanóico, 2-oxopropanóico, oxálico, malônico, succínico, maléico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidróxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, 4-metil-benzenossulfônico, ciclohexanossulfônico, 2-hidroxibenzóico, 4-amino-2-hidroxibenzóico e ácidos similares. Inversamente, a forma de sal pode ser convertida, por tratamento com álcali, na forma de base livre.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) contendo prótons acídicos podem ser convertidos em suas formas de sais de adição de metais ou aminas não tóxicas, terapeuticamente ativas, por tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. As formas de sais de bases apropriadas compreendem, por exemplo, os sais de amônio, os sais de metais alcalinos e alcalino-terrosos, por exemplo, os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio e similares, os sais com bases orgânicas, por exemplo, as aminas alifáticas e aromáticas primárias, secundárias e terciárias, tais como os sais de metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, dos quatro isômeros de 25   butilamina, de dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripripilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, da benzatina, de *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, hidrabamina, e os sais com aminoácidos, tais como, por exemplo, a arginina, 30   a lisina e similares. Inversamente, a forma de sal pode ser convertida, por tratamento com ácido, na forma de ácido livre.

O termo sal de adição também compreende os hidratos e as

formas de adição de solventes, que os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) são capazes de formar. Os exemplos de tais formas são, por exemplo, os hidratos, os alcoolatos e similares.

O termo "amina quaternária", como usado aqui antes, define os sais de amônio quaternário que os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) são capazes de formar, por reação entre um nitrogênio básico de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) e um agente de quaternização apropriado, tal como, por exemplo, um halogeneto de alquila opcionalmente substituído, halogeneto de arila, halogeneto de alquilcarbonila, halogeneto de arilcarbonila, ou halogeneto de arilalquila, por exemplo, o iodeto de metila ou o iodeto de benzila. Também podem ser usados outros reagentes com bons grupos de saída, tais como os trifluormetanossulfonatos de alquila, os metanossulfonatos de alquila, e os *p*-toluenossulfonatos de alquila. Uma amina quaternária tem um nitrogênio positivamente carregado. Os contra-íons farmaceuticamente aceitáveis incluem o cloro, o bromo, o iodo, o trifluoracetato, o acetato, o triflato, o sulfato, o sulfonato. O contra-íon de escolha pode ser introduzido usando resinas trocadoras de íons.

Os compostos de quaisquer das fórmulas (Ia) e (Ib) e alguns dos compostos intermediários invariavelmente têm pelo menos dois centros estereogênicos em sua estrutura, o que pode resultar em pelo menos 4 estruturas estereoquimicamente diferentes.

O termo "formas estereoquimicamente isoméricas", como usado aqui antes ou nas partes que se seguem, define todas as formas estereoisoméricas possíveis que os compostos de fórmulas (Ia) e (Ib), e as suas aminas quaternárias, *N*-óxidos, sais de adição ou derivados fisiologicamente funcionais podem possuir. A não ser que de outro modo mencionado ou indicado, a designação química dos compostos significa a mistura de todas as formas estereoquimicamente isoméricas possíveis, as ditas misturas contendo todos os diastereoisômeros e enantiômeros da estrutura molecular básica.

Em particular, os centros estereogênicos podem ter a configuração R ou S; os substituintes nos radicais (parcialmente) saturados, cíclicos,

bivalentes, podem ter a configuração *cis* ou *trans*. Os compostos que incluem ligações químicas podem ter uma estereoquímica E (entgegen) ou Z zusammen na dita ligação dupla. Os termos *cis*, *trans*, R, S, E e Z são bastante conhecidos para uma pessoa versada na técnica.

5 As formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos de fórmulas (Ia) e (Ib) são, obviamente, pretendidas serem incluídas no escopo desta invenção.

Seguindo as convenções de nomenclatura CAS, quando dois centros estereogênicos de configuração absoluta conhecida estiverem presentes em uma molécula, é atribuído um termo *R* ou *S* (com base na regra da seqüência de Cahn-Ingold-Prelog) ao centro quiral de número mais baixo, o centro de referência. A configuração do segundo centro estereogênico é indicada usando termos relativos [ $R^*,R^*$ ] ou [ $R^*,S^*$ ], onde  $R^*$  é sempre especificado como o centro de referência e [ $R^*,R^*$ ] indica os centros com a mesma quiralidade e [ $R^*,S^*$ ] indica os centros de quiralidade diferente. Por exemplo, se o centro quiral de número mais baixo na molécula tiver uma configuração *S* e o segundo centro for *R*, o estereo termo seria especificado como *S-[R\*,S\*]*. Se "α" e "β" forem usados: a posição do substituinte de maior prioridade sobre o átomo de carbono assimétrico, no sistema de anel tendo o mais baixo número do anel, está arbitrariamente sempre na posição "α" do plano médio determinado pelo sistema de anel. A posição do substituinte de maior prioridade sobre o outro átomo de carbono assimétrico no sistema de anel, em relação à posição do substituinte de maior prioridade sobre o átomo de referência, é denominada "α", se ela estiver sobre o mesmo lado do plano médio determinado pelo sistema de anel, ou "β", se ela estiver sobre o outro lado do plano médio determinado pelo sistema de anel.

Quando uma forma estereoisomérica específica for indicada, isto significa que a dita forma está substancialmente livre, isto é, associada com menos do que 50 %, preferivelmente menos do que 20 %, mais preferivelmente menos do que 10%, ainda mais preferivelmente menos do que 5%, mais preferivelmente menos do que 2% e mais preferivelmente de todos menos do que 1% do(s) outro(s) isômero(s). Assim, quando um composto de

fórmula (I) for, por exemplo, especificado como ( $\alpha S, \beta R$ ), isto significa que o composto está substancialmente livre do isômero ( $\alpha R, \beta S$ ).

Os compostos de quaisquer das fórmulas (Ia) e (Ib) podem ser sintetizados na forma de misturas racêmicas de enantiômeros, que podem ser separados um do outro seguindo procedimentos de resolução conhecidos na técnica. Os compostos racêmicos de quaisquer das fórmulas (Ia) e (Ib) podem ser convertidos nas formas de sais diastereoisoméricas correspondentes por reação com um ácido quiral adequado. As ditas formas de sais diastereoisoméricas são subsequentemente separadas, por exemplo, através de cristalização seletiva ou fracionária e os enantiômeros são liberados das mesmas por álcali. Uma maneira alternativa de separar as formas enantioméricas dos compostos de quaisquer das fórmulas (Ia) e (Ib) envolve a cromatografia líquida usando uma fase estacionária quiral. As ditas formas estereoquimicamente isoméricas puras também podem ser derivadas das formas estereoquimicamente isoméricas puras correspondentes dos materiais de partida apropriados, desde que a reação ocorra de modo estereoespecífico. De preferência, se for desejado um estereoisômero específico, o dito composto será sintetizado por métodos estereoespecíficos de preparação. Estes métodos vantajosamente empregarão os materiais de partida enantiometricamente puros.

As formas tautoméricas dos compostos de quaisquer das fórmulas (Ia) e (Ib) são pretendidas compreender aqueles compostos de quaisquer das fórmulas (Ia) e (Ib) onde, por exemplo, um grupo enol é convertido em um grupo ceto (tautomerismo de ceto-enol).

As formas de *N*-óxido dos compostos de acordo com quaisquer das fórmulas (Ia) e (Ib) são pretendidas compreender aqueles compostos de quaisquer das fórmulas (Ia) e (Ib) onde um ou diversos átomos de nitrogênio terciários são oxidados no assim chamado *N*-óxido.

Os compostos de fórmulas (Ia) e (Ib) podem ser convertidos nas formas de *N*-óxido correspondentes seguindo procedimentos conhecidos na técnica para converter um nitrogênio trivalente em sua forma de *N*-óxido. A dita reação de *N*-oxidação pode geralmente ser efetuada reagindo o material

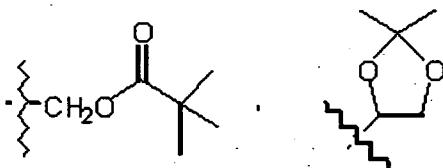
de partida de fórmulas (Ia) e (Ib) com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Os peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, o peróxido de hidrogênio, os peróxidos de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, por exemplo, o peróxido de sódio, o peróxido de potássio; 5 os peróxidos orgânicos apropriados podem compreender os peróxi ácidos, tais como, por exemplo, o ácido benzenocarboperoxóico ou o ácido benzenocarboperoxóico substituído com halo, por exemplo, o ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, os ácidos peroxyalcanóicos, por exemplo, o ácido peroxyacético, os hidroperóxidos de alquila, por exemplo, o hidroperóxido de t.butila. Os solventes adequados são, por exemplo, a água, os álcoois inferiores, por exemplo, o etanol e similares, os hidrocarbonetos, por exemplo, o tolueno, as cetonas, por exemplo, a 2-butanona, os hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, o diclorometano, e as misturas de tais solventes.

15 A invenção também compreende os compostos derivados (normalmente chamados "pró-medicamentos") dos compostos farmacologicamente ativos de acordo com a invenção, os quais são degradados *in vivo* para produzir os compostos de acordo com a invenção. Os pró-medicamentos são normalmente (porém nem sempre) de potência mais baixa no receptor-alvo do que os compostos até os quais eles são degradados. Os pró-medicamentos são particularmente úteis quando os compostos desejados tiverem propriedades químicas ou físicas que tornam a sua administração difícil ou ineficiente. Por exemplo, o composto desejado pode ser somente insatisfatoriamente solúvel, ele pode ser insatisfatoriamente transportado através do epitélio mucoso, ou ele pode ter uma meia-vida plasmática indesejavelmente curta. Uma discussão adicional sobre os pró-medicamentos pode ser encontrada em Stella, V. J. e col., "Prodrugs", *Drug Delivery Systems*, 1985, págs. 112-176, e *Drugs*, 1985, 29, págs. 455-473.

30 As formas de pró-medicamentos dos compostos farmacologicamente ativos de acordo com a invenção geralmente serão os compostos de acordo com quaisquer das fórmulas (Ia) e (Ib), os seus sais de adição de ácidos ou bases farmaceuticamente aceitáveis, as suas aminas quaterná-

rias, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas de *N*-óxido, tendo um grupo ácido que é esterificado ou amidado. Estão incluídos em tais grupos ácidos esterificados os grupos da fórmula -COOR<sup>x</sup>, onde R<sup>x</sup> é uma C<sub>1-6</sub>alquila, fenila, benzila ou um

5 dos seguintes grupos:

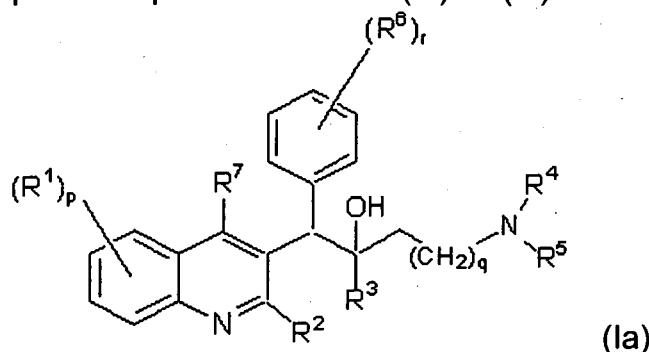


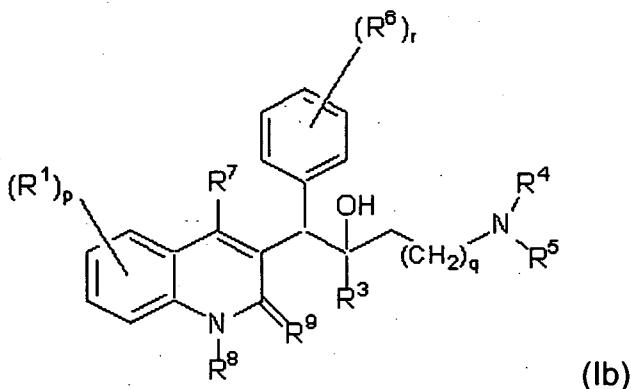
Os grupos amidados incluem os grupos da fórmula -CONR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, em que R<sup>y</sup> é H, C<sub>1-6</sub>alquila, fenila ou benzila e R<sup>z</sup> é -OH, H, C<sub>1-6</sub>alquila, fenila ou benzila.

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

Sempre que usado aqui, o termo "compostos de fórmula (Ia) ou  
15 (Ib)" é pretendido também incluir os seus sais de adição de ácidos ou bases farmaceuticamente aceitáveis, as suas aminas quaternárias, as suas formas de *N*-óxido, as suas formas tautoméricas ou as suas formas estereoquimicamente isoméricas. De especial interesse são aqueles compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) que são estereoquimicamente puros.

Uma primeira modalidade interessante da presente invenção  
20 relaciona-se ao uso, como aqui antes definido, dos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib), em que o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) é





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

- R<sup>1</sup> é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila,  
 5 alquilóxi, alquiltio, alquiloxyalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila;  
 p é um número inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;
- R<sup>2</sup> é hidrogênio, hidróxi, mercapto, alquilóxi, alquiloxyalquilóxi,  
 alquiltio, mono ou di(alquil)amino ou um radical de fórmula , em que  
 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;  
 q é um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;
- R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> cada um independentemente são hidrogênio, alquila ou benzila; ou  
 R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados podem  
 15 formar um radical selecionado a partir do grupo de pirrolidinila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piridinila, piperazinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, morfolinila e tiomorfolinila, cada  
 um dos ditos sistemas de anéis opcionalmente substituído com alquila, halo,  
 20 haloalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono- ou dialquilamino, alquiltio, alquiloxyalquila, alquiltioalquila e pirimidinila;
- R<sup>6</sup> é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloxyalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila; ou  
 dois radicais R<sup>6</sup> vizinhos podem ser considerados juntos para formar um ra-

dical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;

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

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

R<sup>8</sup> é hidrogênio ou alquila;

5 R<sup>9</sup> é oxo; ou

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

alquila é um radical de hidrocarboneto saturado reto ou ramificado, tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cíclico, tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono, ligado a 10 um radical de hidrocarboneto saturado reto ou ramificado, tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído com halo, hidróxi, alquilóxi ou oxo;

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

Het é um heterociclo monocíclico selecionado a partir do grupo de N-fenoxipiperidinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado a partir 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 ou bicíclico pode opcionalmente ser substituído com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir do grupo de halo, hidróxi, alquila, alquilóxi, ou Ar-carbonila;

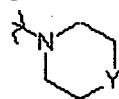
30 halo é um substituinte selecionado a partir do grupo de flúor, cloro, bromo e iodo; e

haloalquila é um radical de hidrocarboneto saturado reto ou ra-

mificado, tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical de hidrocarboneto saturado cíclico, tendo de 3 a 6 átomos de carbono, em que um ou mais átomos de carbono são substituídos com um ou mais halo-átomos.

Uma segunda modalidade interessante da presente invenção 5 relaciona-se ao uso, como aqui antes definido, dos compostos de fórmula (la) ou (lb) ou de qualquer subgrupo dos mesmos, como aqui antes mencionado como modalidade interessante, em que

$R^1$  é hidrogênio, halo, ciano, Ar, Het, alquila, e alquilóxi; 10  
 $p$  é um número inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4; em particular 1 ou 2;  
 $R^2$  é hidrogênio, hidróxi, alquilóxi, alquiloxyalquilóxi, alquiltio ou



um radical de fórmula , em que  $Y$  é O;

$R^3$  é alquila, Ar, Ar-alquila ou Het; 15  
 $q$  é um número inteiro igual a zero, 1, 2, ou 3;  
 $R^4$  e  $R^5$  cada um independentemente são hidrogênio, alquila ou benzila; ou

$R^4$  e  $R^5$  juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados podem formar um radical selecionado a partir do grupo de pirrolidinila, imidazolila, triazolila, piperidinila, piperazinila, pirazinila, morfolinila e tiomorfolinila, cada sistema de anel opcionalmente substituído com alquila ou pirimidinila;

20  $R^6$  é hidrogênio, halo ou alquila; ou dois radicais  $R^6$  vizinhos podem ser considerados juntos para formar um radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;

$r$  é um número inteiro igual a 1;

$R^7$  é hidrogênio;

25  $R^8$  é hidrogênio ou alquila;

$R^9$  é oxo; ou

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

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

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

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

Het é um heterociclo monocíclico selecionado a partir do grupo de *N*-fenoxipiperidinila, piperidinila, furanila, tienila, piridinila, pirimidinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado a partir do grupo de benzotienila, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode opcionalmente ser substituído com 1, 2 ou 3 substituintes de alquila ou Ar-carbonila; e

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

Em uma terceira modalidade interessante, os compostos de fórmula (la) ou (lb) ou qualquer subgrupo dos mesmos, como aqui antes mencionado como modalidade interessante, são aqueles compostos de acordo com quaisquer das fórmulas (la) e (lb), em que R<sup>1</sup> é hidrogênio, halo, Ar, alquila ou alquilóxi; preferivelmente, R<sup>1</sup> é halo; mais preferivelmente, R<sup>1</sup> é bromo.

Em uma quarta modalidade interessante, os compostos de fórmula (la) ou (lb) ou qualquer subgrupo dos mesmos, como aqui antes mencionado como modalidade interessante, são aqueles compostos de acordo com quaisquer das fórmulas (la) e (lb), em que p é igual a 1 e R<sup>1</sup> é diferente do hidrogênio.

Em uma quinta modalidade interessante, os compostos de fórmula (la) ou (lb) ou qualquer subgrupo dos mesmos, como aqui antes mencionado como modalidade interessante, são aqueles compostos de acordo com quaisquer das fórmulas (la) e (lb), em que R<sup>2</sup> é hidrogênio, alquilóxi ou alquiltio; preferivelmente, R<sup>2</sup> é alquilóxi, em particular C<sub>1-4</sub>alquilóxi; mais preferivelmente, R<sup>2</sup> é metilóxi.

A C<sub>1-4</sub>alquila é um radical de hidrocarboneto saturado reto ou ramificado, tendo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como, por exemplo, a metila, a etila, a propila, a 2-metil-etila e similares.

Em uma sexta modalidade interessante, os compostos de fórmula (la) ou (lb) ou qualquer subgrupo dos mesmos, como aqui antes mencionado como modalidade interessante, são aqueles compostos de acordo com quaisquer das fórmulas (la) e (lb), em que R<sup>3</sup> é naftila, fenila ou tienila, cada uma opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes, este substituinte preferivelmente sendo um halo ou haloalquila, mais preferivelmente sendo um halo; preferivelmente, R<sup>3</sup> é naftila ou fenila, cada uma opcionalmente substituída com halo, preferivelmente o 3-flúor; mais preferivelmente, R<sup>3</sup> é naftila ou fenila; mais preferivelmente, R<sup>3</sup> é naftila.

Em uma sétima modalidade interessante, os compostos de fórmula (la) ou (lb) ou qualquer subgrupo dos mesmos, como aqui antes mencionado como modalidade interessante, são aqueles compostos de acordo com quaisquer das fórmulas (la) e (lb), em que q é igual a zero, 1 ou 2; preferivelmente, q é igual a 1.

Em uma oitava modalidade interessante, os compostos de fórmula (la) ou (lb) ou qualquer subgrupo dos mesmos, como aqui antes mencionado como modalidade interessante, são aqueles compostos de acordo com quaisquer das fórmulas (la) e (lb), em que R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup>, cada um independentemente, são hidrogênio ou alquila, em particular hidrogênio ou C<sub>1-4</sub>alquila, mais em particular C<sub>1-4</sub>alquila; preferivelmente hidrogênio, metila ou etila; mais preferivelmente ainda metila.

A C<sub>1-4</sub>alquila é um radical de hidrocarboneto saturado reto ou ramificado, tendo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como, por exemplo, a metila, a etila, a propila, a 2-metil-etila e similares.

Em uma nona modalidade interessante, os compostos de fórmula (la) ou (lb) ou qualquer subgrupo dos mesmos, como aqui antes mencionado como modalidade interessante, são aqueles compostos de acordo com quaisquer das fórmulas (la) e (lb), em que R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup>, juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados, formam um radical selecionado a partir do grupo de

imidazolila, triazolila, piperidinila, piperazinila e tiomorfolinila, opcionalmente substituído com alquila, halo, haloalquila, hidróxi, alquilóxi, alquiltio, alquilo-xialquila ou alquiltioalquila, preferivelmente substituído com alquila, mais preferivelmente substituído com metila ou etila.

5 Em uma décima modalidade interessante, os compostos de fórmula (la) ou (lb) ou qualquer subgrupo dos mesmos, como aqui antes mencionado como modalidade interessante, são aqueles compostos de acordo com quaisquer das fórmulas (la) e (lb), em que R<sup>6</sup> é hidrogênio, alquila ou halo; preferivelmente, R<sup>6</sup> é hidrogênio.

10 Em uma décima primeira modalidade interessante, os compostos de fórmula (la) ou (lb) ou qualquer subgrupo dos mesmos, como aqui antes mencionado como modalidade interessante, são aqueles compostos de acordo com quaisquer das fórmulas (la) e (lb), em que r é 1 ou 2.

15 Em uma décima segunda modalidade interessante, os compostos de fórmula (la) ou (lb) ou qualquer subgrupo dos mesmos, como aqui antes mencionado como modalidade interessante, são aqueles compostos de acordo com quaisquer das fórmulas (la) e (lb), em que R<sup>7</sup> é hidrogênio ou metila; preferivelmente R<sup>7</sup> é hidrogênio.

20 Em uma décima terceira modalidade interessante, os compostos de fórmula (la) ou (lb) ou qualquer subgrupo dos mesmos, como aqui antes mencionado como modalidade interessante, são aqueles compostos de acordo com quaisquer das fórmulas (la) e (lb), em que, para os compostos de acordo com a Fórmula (lb) somente, R<sup>8</sup> é alquila, preferivelmente metila, e R<sup>9</sup> é oxigênio.

25 Em uma décima quarta modalidade interessante, os compostos de fórmula (la) ou (lb) ou qualquer subgrupo dos mesmos, como aqui antes mencionado como modalidade interessante, são aqueles compostos de acordo com quaisquer das fórmulas (la) e (lb), em que o composto é um composto de acordo com a fórmula (la), um sal de adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma amina quaternária do mesmo, um N-óxido do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo.

Uma décima quinta modalidade interessante dos compostos de fórmula (la) ou (lb) são os compostos de acordo com a fórmula (la), os sais de adição de ácidos ou bases farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, as aminas quaternárias dos mesmos, as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, as formas tautoméricas dos mesmos ou as formas de N-óxido dos mesmos, nos quais R<sup>1</sup> é hidrogênio, halo, Ar, alquila ou alquilóxi; p = 1; R<sup>2</sup> é hidrogênio, alquilóxi ou alquiltio; R<sup>3</sup> é naftila, fenila ou tienila, cada uma opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo de halo e haloalquila; q = 0, 1, 2 ou 3; R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup>, cada um independentemente, são hidrogênio ou alquila ou R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados formam um radical selecionado a partir do grupo de imidazolila, triazolila, piperidinila, piperazinila e tiomorfolinila; R<sup>6</sup> é hidrogênio, alquila ou halo; r é igual a 1 e R<sup>7</sup> é hidrogênio.

Uma décima sexta modalidade interessante dos compostos de fórmula (la) ou (lb) são os compostos de fórmula (la) ou (lb) ou qualquer subgrupo dos mesmos, como aqui antes mencionado como modalidade interessante, ou os sais de adição de ácidos ou bases farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Uma décima sétima modalidade interessante dos compostos de fórmula (la) ou (lb) são os compostos de fórmula (la) ou (lb) ou qualquer subgrupo dos mesmos, como aqui antes mencionado como modalidade interessante, ou as aminas quaternárias dos mesmos.

Uma décima oitava modalidade interessante dos compostos de fórmula (la) ou (lb) são os compostos de fórmula (la) ou (lb) ou qualquer subgrupo dos mesmos, como aqui antes mencionado como modalidade interessante, ou os N-óxidos dos mesmos.

Uma décima nona modalidade interessante dos compostos de fórmula (la) ou (lb) são os compostos de fórmula (la) ou (lb) ou qualquer subgrupo dos mesmos, como aqui antes mencionado como modalidade interessante, ou as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos.

Uma vigésima modalidade interessante dos compostos de fórmula (la) ou (lb) são os compostos de fórmula (la) ou (lb) ou qualquer sub-

grupo dos mesmos, como aqui antes mencionado como modalidade interessante.

De preferência, nos compostos de fórmulas (Ia) e (Ib) ou qualquer subgrupo dos mesmos, como aqui antes mencionado como modalidade interessante, o termo "alquila" representa a C<sub>1-6</sub>alquila, em que a C<sub>1-6</sub>alquila é um radical de hidrocarboneto saturado reto ou ramificado, tendo de 1 a 6 átomos de carbono, tal como, por exemplo, a metila, a etila, a propila, a 2-metil-etila, a pentila, a hexila e similares.

De preferência, nos compostos de fórmulas (Ia) e (Ib) ou qualquer subgrupo dos mesmos, como aqui antes mencionado como modalidade interessante, o termo "haloalquila" representa a polihaloC<sub>1-6</sub>alquila, que é definida como mono- ou polihaloC<sub>1-6</sub>alquila substituída, por exemplo, a metila com um ou mais átomos de flúor, por exemplo, a difluormetila ou a trifluormetila, a 1,1-difluor-etila e similares. No caso de mais do que um átomo de halogênio estar ligado a um grupo alquila, dentro da definição de polihaloC<sub>1-6</sub>alquila, eles podem ser iguais ou diferentes. A C<sub>1-6</sub>alquila é um radical de hidrocarboneto saturado, reto ou ramificado, tendo de 1 a 6 átomos de carbono, tal como, por exemplo, a metila, a etila, a propila, a 2-metil-etila, a pentila, a hexila e similares.

De preferência, o composto é selecionado a partir de:

- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-2-(3,5-difluor-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol, que corresponde ao 6-bromo-α-[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi-α-1-naftalenil-β-fenil-3-quinolinaetanol;
- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-2-(2,5-difluor-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-2-(2,3-difluor-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-(2-fluor-fenil)-1-fenil-butan-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-p-

tolil-butan-2-ol;

- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-metilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-(3-flúor-fenil)-1-fenil-butan-2-ol; e
- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-fenil-1-fenil-butan-2-ol;

um sal de adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitável do mesmo, um *N*-óxido do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo.

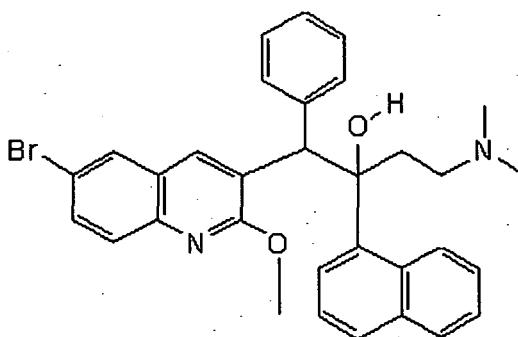
Mais preferivelmente, o composto é

- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-2-(2,3-difluor-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol; ou
- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol, que corresponde ao 6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)ethyl]-2-metóxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinaetanol;

um sal de adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitável do mesmo, um *N*-óxido do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo.

Ainda mais preferivelmente, o composto é o 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol, um sal de adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitável do mesmo, um *N*-óxido do mesmo, ou uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo.

Um nome químico alternativo para o 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol é 6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)ethyl]-2-metóxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinaetanol. O dito composto também pode ser representado como se segue:



Mais preferivelmente, o composto é um dos seguintes:

6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinaetanol, ou um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável do mesmo; ou

5 6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinaetanol, ou uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo; ou

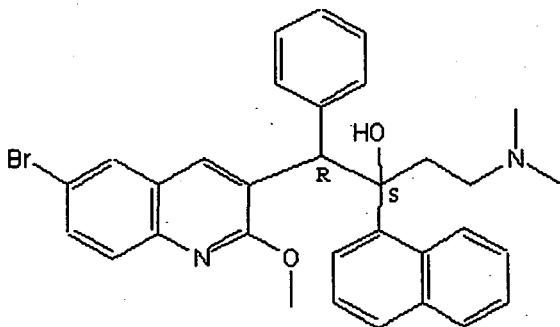
6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinaetanol, ou uma forma de *N*-óxido do mesmo; ou

10 uma mistura, em particular uma mistura racêmica, de ( $\alpha$ S,  $\beta$ R)-6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinaetanol e ( $\alpha$ R,  $\beta$ S)-6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinaetanol, ou um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo; isto é,

15 o composto 14 (diastereoisômero A); ou ( $\alpha$ S,  $\beta$ R)-6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinaetanol, isto é, o composto 12, ou um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável do mesmo; ou

( $\alpha$ S,  $\beta$ R)-6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinaetanol, isto é, o composto 12.

O composto mais preferido é o ( $\alpha$ S,  $\beta$ R)-6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinaetanol, que corresponde ao (1R,2S)-1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol. O dito composto também pode ser representado como se segue:

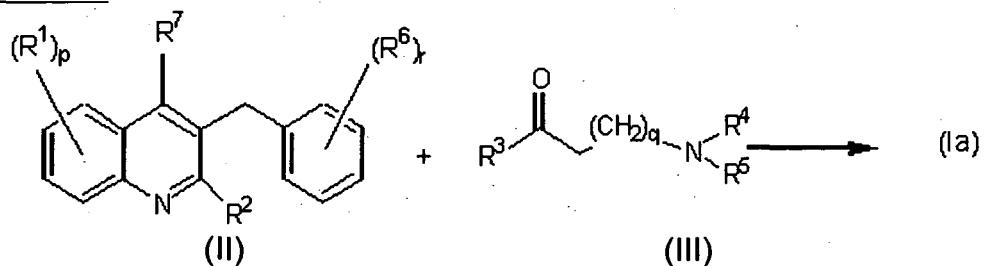


Um outro grupo interessante de compostos é o seguinte: os compostos 12, 71, 174, 75, 172, 79 e 125, como descritos nas partes que se seguem, nas Tabelas 1 a 6; em particular os compostos 12, 71, 174, 75, 172 e 79 ou os compostos 12, 71, 75, 172 e 125; mais em particular, os compostos 12, 71, 174 e 75 ou os compostos 12, 71, 75 e 172; ainda mais em particular, os compostos 12, 71 e 174 ou os compostos 12, 71 e 75; um sal de adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitável dos mesmos, um *N*-óxido dos mesmos, uma forma tautomérica dos mesmos ou uma forma estereoquimicamente isomérica dos mesmos.

Os compostos de fórmulas (Ia) e (Ib) podem ser preparados de acordo com os métodos descritos no WO 2004/011436, que é incorporado aqui por referência. Em geral, os compostos de acordo com a invenção podem ser preparados por uma sucessão de etapas, cada uma das quais é conhecida para a pessoa versada.

Em particular, os compostos de acordo com a fórmula (Ia) podem ser preparados por reação de um composto intermediário de fórmula (II) com um composto intermediário de fórmula (III), de acordo com o seguinte esquema de reação (1):

Esquema 1



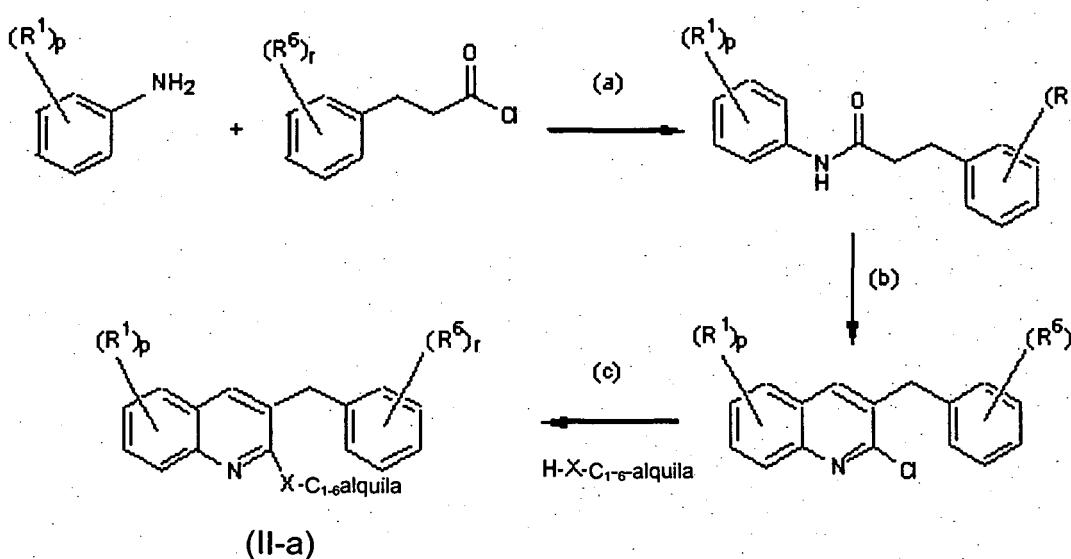
usando BuLi em uma mistura de diisopropil amina e tetrahidrofurano, e em que todas as variáveis são definidas como na fórmula (Ia). A agitação pode aumentar a taxa da reação. A reação pode convenientemente ser realizada

em uma temperatura variando entre -20 e -70 °C.

O mesmo procedimento de reação pode ser usado para sintetizar os compostos de fórmula (Ib).

- Os materiais de partida e os compostos intermediários de fórmulas (II) e (III) são compostos que estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com procedimentos de reação convencionais, geralmente conhecidos na técnica. Por exemplo, os compostos intermediários de fórmula (II-a) podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reação (2):

10

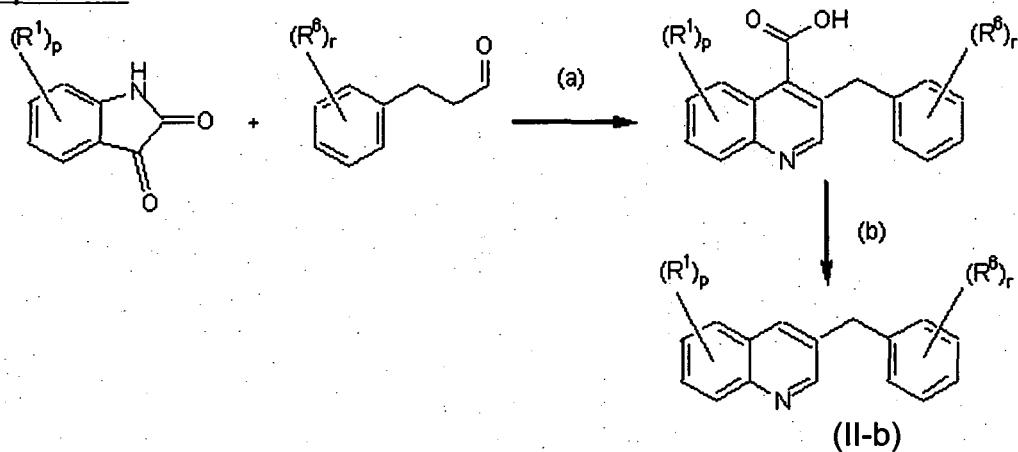
Esquema 2

- em que todas as variáveis são definidas como na fórmula (Ia). O esquema de reação (2) comprehende a etapa (a), na qual uma anilina apropriadamente substituída é reagida com um cloreto de acila apropriado, tal como o cloreto de 3-fenilpropionila, o cloreto de 3-fluorbenzenopropanoila ou o cloreto de *p*-clorobenzenopropanoila, na presença de uma base adequada, tal como a trietilamina, e um solvente inerte à reação adequado, tal como o cloreto de metileno ou o dicloreto de etileno. A reação pode convenientemente ser realizada em uma temperatura variando entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo. Em uma etapa (b) seguinte, o aduto obtido na etapa (a) é reagido com o cloreto de fosforila ( $\text{POCl}_3$ ), na presença da *N,N*-dimetilformamida (formilação de Vilsmeier-Haack seguida por ciclização). A reação pode convenientemente ser efetuada em uma temperatura variando

entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo. Em uma etapa (c) seguinte, um grupo R<sup>2</sup> específico, em que R<sup>2</sup> é, por exemplo, um radical C<sub>1-6</sub>alquilóxi ou C<sub>1-6</sub>alquiltio, é introduzido por reação do composto intermediário obtido na etapa (b) com um composto H-X-C<sub>1-6</sub>alquila, em que X é S ou O.

Os compostos intermediários de acordo com a fórmula (II-b) podem ser preparados em conformidade com o seguinte esquema de reação (3), 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 o hidróxido de sódio (reação de Pfitzinger), após o que o composto de ácido carboxílico resultante é descarboxilado em uma etapa (b) seguinte, em alta temperatura, na presença de um solvente inerte à reação adequado, tal como o éter difenílico.

### Esquema 3

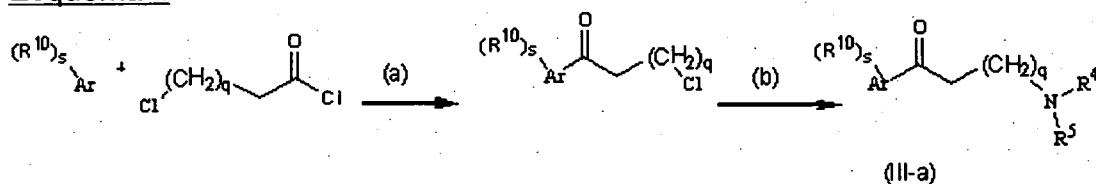


É evidente que, nas reações precedentes e nas que seguem, os produtos da reação podem ser isolados do meio de reação e, se necessário, purificados adicionalmente de acordo com metodologias em geral conhecidas na técnica, tais como a extração, a cristalização e a cromatografia. É, além disso, evidente que os produtos da reação, que existem em mais do que uma forma enantiomérica, podem ser isolados de sua mistura por técnicas conhecidas, em particular a cromatografia preparativa, tal como a HPLC preparativa. Tipicamente, os compostos de fórmula (I) podem ser separados em suas formas isoméricas.

Os compostos intermediários de fórmula (III) são compostos que estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com

procedimentos convencionais de reação em geral conhecidos na técnica. Por exemplo, os compostos intermediários de fórmula (III-a), na qual R<sup>3</sup> é Ar substituído com s substituintes R<sup>10</sup>, em que cada R<sup>10</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, C<sub>1-6</sub>alquila, polihaloC<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alquilóxi, polihaloC<sub>1-6</sub>alquilóxi, carboxila, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono- ou di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonila e s é um número inteiro igual a zero, 1, 2 ou 3, podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reação (4):

10 Esquema 4



O esquema de reação (4) compreende a etapa (a), na qual um Ar apropriadamente substituído, em particular uma fenila apropriadamente substituída, é reagido por reação de Friedel-Craft com um cloreto de acila apropriado, tal como o cloreto de 3-cloropropionila ou o cloreto de 4-clorobutirila, na presença de um ácido de Lewis adequado, tal como, por exemplo, o AlCl<sub>3</sub>, o FeCl<sub>3</sub>, o SnCl<sub>4</sub>, o TiCl<sub>4</sub> ou o ZnCl<sub>2</sub>, e um solvente inerte à reação adequado, tal como o cloreto de metíleno ou o dicloreto de etileno. A reação pode convenientemente ser realizada em uma temperatura variando entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo. Em uma etapa (b) seguinte, um grupo amino (-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>) é introduzido por reação do composto intermediário obtido na etapa (a) com uma amina primária ou secundária apropriada.

No que diz respeito à interpretação da presente invenção, a TB latente, a TB inativa ou a TB persistente são as mesmas (TB significa tuberculose).

Conforme já estabelecido acima, os compostos de fórmulas (Ia) e (Ib) podem ser usados para tratar a TB latente. A dosagem e a freqüência exatas de administração dos presentes compostos dependem do composto particular de fórmula (Ia) e (Ib) usado, da condição particular que está sendo

tratada, da gravidade da condição que está sendo tratada, da idade, peso, sexo, dieta, tempo de administração e condição física geral do paciente particular, do modo de administração, bem como da outra medicação que o indivíduo possa estar tomando, conforme é bem conhecido para aqueles versados na técnica. Além disso, é evidente que a quantidade diária eficaz pode ser diminuída ou aumentada, dependendo da resposta do paciente tratado e/ou dependendo da avaliação do médico que prescreve os compostos da presente invenção.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados em uma forma farmaceuticamente aceitável, opcionalmente em um veículo farmaceuticamente aceitável.

As composições farmacêuticas podem ter diversas formas farmacêuticas para propósitos de administração. Como composições apropriadas podem ser citadas todas as composições normalmente empregadas para drogas que se administram de maneira sistêmica. Para preparar as composições farmacêuticas, uma quantidade efetiva dos compostos particulares, opcionalmente na forma de sal de adição, como o ingrediente ativo, é combinada em mistura íntima com um veículo farmaceuticamente aceitável, veículo este que pode admitir uma ampla variedade de formas, dependendo da forma de preparação desejada para a administração. Estas composições farmacêuticas são desejáveis na forma de dosagem unitária, adequada, em particular, para a administração oralmente ou por injeção parenteral. Por exemplo, na preparação das composições na forma de dosagem oral, quaisquer dos meios farmacêuticos usuais podem ser empregados, tais como, por exemplo, a água, os glicóis, os óleos, os álcoois e similares, no caso de preparações líquidas orais, tais como as suspensões, os xaropes, os elixires, as emulsões e as soluções; ou veículos sólidos, tais como os amidos, os açúcares, o caulim, os diluentes, os lubrificantes, os ligantes, os agentes desintegrantes e similares, no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Por causa da sua facilidade na administração, os comprimidos e as cápsulas representam as formas de dosagem unitárias orais mais vantajosas, em cujo caso os veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Para

as composições parenterais, o veículo normalmente compreenderá a água estéril, pelo menos em grande parte, embora outros ingredientes, por exemplo, para auxiliar a solubilidade, possam ser incluídos. Podem ser preparadas, por exemplo, soluções injetáveis, nas quais o veículo compreende solução salina, solução de glicose ou uma mistura de salina e solução de glicose. Também podem ser preparadas suspensões injetáveis, em cujo caso podem ser empregados veículos líquidos, agentes de suspensão e similares apropriados. Também estão incluídas as preparações de formas sólidas, as quais são pretendidas para serem convertidas, brevemente antes do uso, 5 em preparações de formas líquidas.

Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica preferivelmente compreenderá de 0,05 a 99 % em peso, mais preferivelmente de 0,1 a 70 % em peso do ingrediente ativo, e, de 1 a 99,95 % em peso, mais preferivelmente de 30 a 99,9 % em peso de um veículo farmacologicamente aceitável, todas as porcentagens sendo baseadas na composição total.

A composição farmacêutica pode adicionalmente conter diversos outros ingredientes conhecidos na técnica, por exemplo, um lubrificante, agente estabilizante, agente de tamponamento, agente emulsificante, agente regulador da viscosidade, tensoativo, conservante, flavorizante ou colorante.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas antes mencionadas na forma de dosagem unitária, para a facilidade de administração e a uniformidade da dosagem. A forma de dosagem unitária, como usada aqui, refere-se às unidades fisicamente distintas, adequadas 20 como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo, calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico requerido. Os exemplos de tais formas de dosagens unitárias são os comprimidos (incluindo os comprimidos com marcas ou revestidos), as cápsulas, as pílulas, os pacotes 25 com pós, os wafers, os supositórios, as soluções ou as suspensões injetáveis e similares, e os seus múltiplos segregados. A dosagem diária do composto de acordo com a invenção, obviamente, variará com o composto em-

pregado, o modo de administração, o tratamento desejado e a doença micobacteriana indicada. Entretanto, em geral, serão obtidos resultados satisfatórios quando o composto de acordo com a invenção for administrado em uma dosagem diária não excedendo 1 ou 2 gramas, por exemplo, na faixa de 10

5 a 50 mg/kg de peso do corpo.

#### Parte Experimental

Conforme já estabelecido acima, os compostos de fórmulas (Ia) e (Ib) e a sua preparação são descritos no WO 2004/011436, que é incorporado aqui por referência.

10 Não foi experimentalmente determinada, de alguns compostos, a configuração estereoquímica absoluta do(s) átomo(s) de carbono estereogênico(s) nos mesmos. Nestes casos, a forma estereoquimicamente isomérica que foi primeiramente isolada é designada como "A" e a segunda como "B", sem referência adicional à configuração estereoquímica real. Entretanto, as

15 ditas formas isoméricas "A" e "B" podem ser caracterizadas de modo não equivocado por uma pessoa versada na técnica, usando métodos conhecidos na técnica, tais como, por exemplo, a difração por raios X.

No caso "A" e "B" serem misturas estereoisoméricas, elas podem ser adicionalmente separadas, pelo que as respectivas primeiras frações isoladas são designadas "A1", respectivamente "B1", e as segundas como "A2", respectivamente "B2", sem referência adicional à configuração estereoquímica real. Entretanto, as ditas formas isoméricas "A1, A2" e "B1, B2" podem ser caracterizadas de modo não equivocado por uma pessoa versada na técnica, usando métodos conhecidos na técnica, tais como, por

25 exemplo, a difração por raios X.

Os presentes compostos (ver as Tabelas 1 a 6) são numerados em conformidade com os compostos do WO 2004/011436 e podem ser preparados de acordo com os métodos descritos no WO 2004/011436. Os N<sup>os</sup> dos Exs. nas Tabelas abaixo se referem aos números dos Exemplos do WO

30 2004/011436, indicando de acordo com qual procedimento podem ser preparados os compostos.

Em particular, a preparação dos compostos 12, 13, 12a, 13a, 14

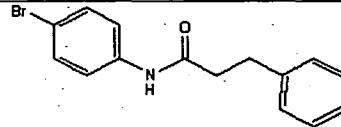
e 15 é descrita abaixo em detalhe.

Nas partes que se seguem, "DMF" é definido como *N,N*-dimetilformamida, "THF" é definido como tetrahidrofurano, "DIPE" é definido como éter diisopropílico.

## 5 Preparação dos compostos intermediários

### Exemplo A1

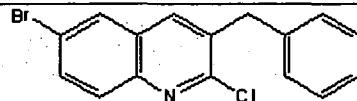
Preparação do composto intermediário 1



O cloreto de benzenopropanoíla (0,488 mol) foi adicionado, gota a gota, na 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 na temperatura ambiente, durante a noite. A mistura foi vertida 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 foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de éter dietílico. O resíduo (119,67 g) foi absorvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavado com HCl 1N. A camada orgânica foi secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada, e o solvente foi evaporado. Rendimento: 107,67 g de composto intermediário 1.

### Exemplo A2

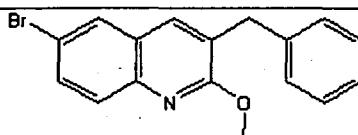
Preparação do composto intermediário 2



A reação foi efetuada duas vezes. O POCl<sub>3</sub> (1,225 mol) foi adicionado, gota a gota, a 10°C, à *N,N*-dimetilformamida (DMF) (0,525 mol). Então o composto intermediário 1 (preparado de acordo com A1) (0,175 mol) foi adicionado na temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante a noite a 80°C, vertida 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 foi evaporado. O produto foi usado sem purificação adicional. Rendimento: 77,62 g de composto intermediário 2 (67%).

## 25 Exemplo A3

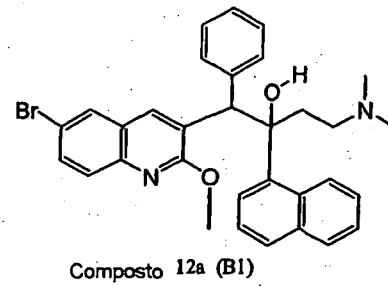
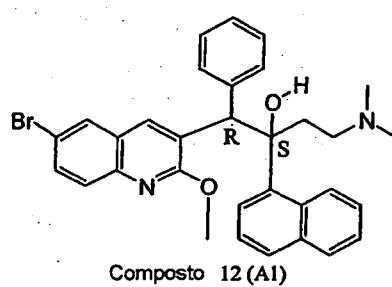
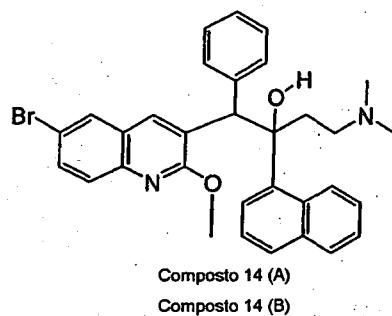
Preparação do composto intermediário 3



Uma mistura de composto intermediário 2 (preparado de acordo com A2) (0,233 mol) em CH<sub>3</sub>ONa (30%) em metanol (222,32 ml) e metanol (776 ml) foi agitada e refluxada durante a noite, então vertida sobre gelo e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ciclohexano 20/80 e então 100/0; 20-45 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 25 g de composto intermediário 3 (Rendimento = 33%; pf. 84°C) como um pó branco.

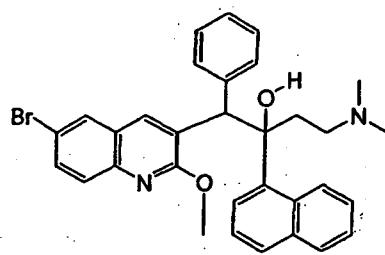
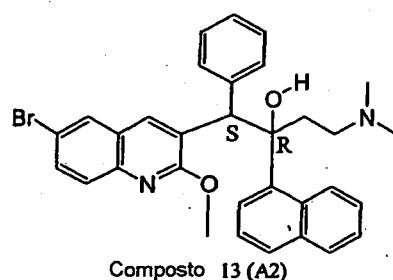
#### 10 Preparação dos compostos finais 12, 13, 12a, 13a, 14 e 15

Preparação dos compostos finais 12, 13, 12a, 13a, 14 e 15



$$[\alpha]_D^{20} = -166.98 \text{ (c=0.505g/100ml em DMF)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -42.56 \text{ (c=0.336g/100ml em DMF)}$$



$$[\alpha]_D^{20} = +167.60 \text{ (c=0.472g/100ml em DMF)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = +43.55 \text{ (c=0.349g/100ml em DMF)}$$

O nBuLi 1,6M (0,05 mol) foi adicionado lentamente, a -20°C, sob fluxo de N<sub>2</sub>, a uma solução de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,05 mol) em

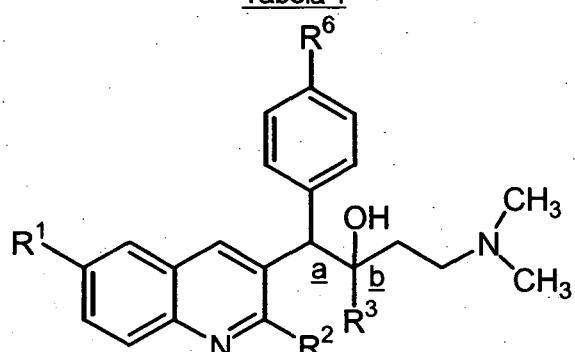
tetrahidrofurano (THF) (80 ml). A mistura foi agitada a -20°C por 15 minutos, então esfriada para -70°C. Uma solução de composto intermediário 3 (preparada de acordo com A3 descrito acima) (0,046 mol) em THF (150 ml) foi adicionada lentamente. A mistura foi agitada a -70°C por 30 minutos. Uma solução de 0,055 mol de 3-(dimetilamino)-1-(1-naftil)-1-propanona em THF (120 ml) foi adicionada lentamente. A mistura foi agitada a -70°C por 3 horas, hidrolisada a -30°C com água gelada e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (29 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ; 99,5/0,5/0,1; 15-35  $\mu\text{m}$ ). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado, produzindo 3 g de fração 1 e 4,4 g de fração 2. As frações 1 e 2 foram cristalizadas separadamente a partir de DiPE. O precipitado foi filtrado e secado, produzindo 2,2 g de diastereoisômero A, isto é, o composto final 14 (Rendimento: 9%; pf. 210°C), como um sólido branco e 4 g de diastereoisômero B, isto é, o composto final 15 (Rendimento: 16%; pf. 244°C), como um sólido branco. Para obter os enantiômeros correspondentes, o diastereoisômero A (composto final 14) foi purificado por cromatografia quiral sobre sílica-gel (chiralpack AD) (eluente: hexano/EtOH; 99,95/0,05). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,233 g de enantiômero A1 (composto final 12) (pf. 118°C,  $[\alpha]_D^{20} = -166,98^\circ$  ( $c = 0,505 \text{ g}/100 \text{ ml}$  em DMF)) como um sólido branco e 0,287 g de enantiômero A2 (composto final 13) (pf. 120°C,  $[\alpha]_D^{20} = +167,60^\circ$  ( $c = 0,472 \text{ g}/100 \text{ ml}$  em DMF)) como um sólido branco. O enantiômero A1 foi cristalizado a partir de EtOH para dar um sólido branco: pf. 184°,  $[\alpha]_D^{20} = -188,71^\circ$  ( $c = 0,621 \text{ g}/100 \text{ ml}$  em DMF). A cristalização do enantiômero A2 a partir de EtOH deu um sólido com pf. de 175°C.

0,2 g de diastereoisômero B (composto final 15) foi purificado por cromatografia quiral sobre sílica-gel (chiralpack AD) (eluente: EtOH/iPrOH/N-etil-etanamina; 50/50/0,1). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 78,2 mg de enantiômero B1 e 78,8 mg de enantiômero B2. O enantiômero B1 foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ; 99/1/0,1; 15-40

$\mu\text{m}$ ). Uma fração foi coletada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 57 mg de enantiômero B1 (composto final 12a) ( $[\alpha]_D^{20} = -42,56^\circ$  ( $c = 0,336 \text{ g}/100 \text{ ml}$  em DMF)). O enantiômero B2 foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ; 99/1/0,1; 15-40  $\mu\text{m}$ ). Uma fração foi coletada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 53 mg de enantiômero B2 (composto final 13a) ( $[\alpha]_D^{20} = +43,55^\circ$  ( $c = 0,349 \text{ g}/100 \text{ ml}$  em DMF)).

As Tabelas 1 a 6 listam os compostos de fórmulas (Ia) e (Ib).

Tabela 1

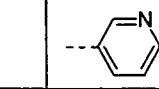
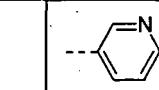
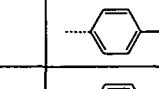
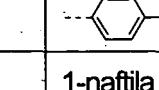
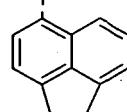


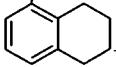
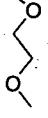
10

Nº do comp.	Nº do ex.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	Estereoquímica e pontos de fusão
1	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	fenila	H	(A1); 194°C
2	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	fenila	H	(A2); 191°C
3	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	fenila	H	(A); 200°C
4	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	fenila	H	(B); 190°C
16	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	4-clorofenila	H	(A); 200°C
17	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	4-clorofenila	H	(B); 190°C
20	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	2-tienila	H	(A); 96°C
21	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	2-tienila	H	(B); 176°C
22	B1	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	fenila	H	(A); 148°C
23	B1	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	fenila	H	(B); 165°C
24	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	3-tienila	H	(A); 162°C
25	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	3-tienila	H	(B); 160°C
26	B1	fenila	OCH <sub>3</sub>	fenila	H	(A); 174°C
27	B1	fenila	OCH <sub>3</sub>	fenila	H	(B); 192°C
28	B1	F	OCH <sub>3</sub>	fenila	H	(A); 190°C
29	B1	F	OCH <sub>3</sub>	fenila	H	(B); 166°C

Nº do comp.	Nº do ex.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	Estereoquímica e pontos de fusão
30	B1	Cl	OCH <sub>3</sub>	fenila	H	(A); 170°C
31	B1	Cl	OCH <sub>3</sub>	fenila	H	(B); 181°C
32	B1	Br	SCH <sub>3</sub>	fenila	H	(A); 208°C
33	B1	Br	SCH <sub>3</sub>	fenila	H	(B); 196°C
34	B1	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	fenila	H	(A); 165°C
35	B1	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	fenila	H	(B); 165°C
36	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	fenila	Cl	(A); 197°C
37	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	fenila	Cl	(B); 221°C
38	B9	Br	OCH <sub>3</sub>	3-fluorfenila	H	(A); 198°C
39	B9	Br	OCH <sub>3</sub>	3-fluorfenila	H	(B); 207°C
108	B9	Br	OCH <sub>3</sub>	3-fluorfenila	H	(A1); 160°C
109	B9	Br	OCH <sub>3</sub>	3-fluorfenila	H	(A2); 156°C
40	B1	H	OCH <sub>3</sub>	fenila	H	(A); 152°C
41	B1	H	OCH <sub>3</sub>	fenila	H	(B); 160°C
42	B1	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	(A); 140°C
43	B1	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	(B); 120°C
59	B1	Br	OH	fenila	H	(A); >260°C
60	B1	Br	OH	fenila	H	(B); 215°C
5	B2	Br	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	fenila	H	(A); 162°C
6	B2	Br	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	fenila	H	(B); 74°C
7	B3	Br	H	fenila	H	(A); 98°C
8	B3	Br	H	fenila	H	(B); 180°C
12	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	H	(A1); 118°C (espuma); <u>a</u> =R, <u>b</u> =S; [alfa] <sub>D</sub> <sup>20</sup> =-166,98 (c=0,505g/100ml em DMF)
13	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	H	(A2); 120°C (espuma); <u>a</u> =S, <u>b</u> =R; [alfa] <sub>D</sub> <sup>20</sup> =-167,60 (c=0,472g/100ml em DMF)
12a	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	H	(B1); [alpha] <sub>D</sub> <sup>20</sup> =

Nº do comp.	Nº do ex.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	Estereoquímica e pontos de fusão
						42,56 (c = 0,336 g/100 ml em DMF)
13a	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	H	(B2); [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> =+43,55 (c = 0,349 g/100 ml em DMF)
14	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	H	(A); 210°C
15	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	H	(B); 244°C
45	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	2-naftila	H	(A); 262°C
46	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	2-naftila	H	(B); 162°C
67	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,5-difluorfenila	H	(A); 60°C
68	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,5-difluorfenila	H	(B); 208°C
110	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,5-difluorfenila	H	(A1); 167°C
111	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,5-difluorfenila	H	(A2); óleo
69	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	2-fluorfenila	H	(A); óleo
70	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	2-fluorfenila	H	(B); óleo
71	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	CH <sub>3</sub>	(A); 174°C
72	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	CH <sub>3</sub>	(B); 178°C
73	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	Cl	(B); 174°C
74	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	Cl	(A); 110°C
75	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(A); 196°C
76	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(B); 130°C
77	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(A); 202°C
78	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(B); 202°C
79	B1	Br		1-naftila	H	(A); >250°C
80	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	4-cianofenila	H	(A); 224°C
81	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	4-cianofenila	H	(B); 232°C
82	B1	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	H	(A); 202°C
83	B1	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	H	(B); 198°C

Nº do comp.	Nº do ex.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	Estereoquímica e pontos de fusão
84	B1	fenila	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	H	(A); 248°C
85	B1	fenila	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	H	(B); 214°C
86	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(A); 184°C
87	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(B); 186°C
88	B1	Br	SCH <sub>3</sub>	1-naftila	H	(A); 240°C
89	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(A); 236°C
90	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(B); 206°C
91	B1	H	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	H	(A); 178°C
92	B1	H	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	H	(B); 160°C
93	B1	H	OCH <sub>3</sub>	3-fluorfenila	H	(A); 178°C
94	B1	H	OCH <sub>3</sub>	3-fluorfenila	H	(B); 182°C
95	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	2-feniletila	H	(A); 178°C
96	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	2-feniletila	H	(B); 146°C
97	B1	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	H	(A); 168°C
98	B1	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	H	(B); 154°C
113	B14	Br	OCH <sub>3</sub>	2,3-difluorfenila	H	(A); 128°C
114	B14	Br	OCH <sub>3</sub>	2,3-difluorfenila	H	(B); 213°C
115	B15	Br	OCH <sub>3</sub>	3,5-difluorfenila	H	(A); 192°C
116	B15	Br	OCH <sub>3</sub>	3,5-difluorfenila	H	(B); 224°C
117	B15	Br	OCH <sub>3</sub>	3,5-difluorfenila	H	(A1); 161°C
118	B15	Br	OCH <sub>3</sub>	3,5-difluorfenila	H	(A2); 158°C
119	B7	Cl	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	H	(A); 212°C
120	B7	Cl	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	H	(B); 236°C
122	B7	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(B); 227°C
127	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	5-bromo-2-naftila	H	(A); 226°C
130	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	5-bromo-2-naftila	H	(B); 220°C

Nº do comp.	Nº do ex.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	Estereoquímica e pontos de fusão
131	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(A); 206°C
134	B9	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	3-fluorfenila	H	(A); 172°C
135	B9	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	3-fluorfenila	H	(B); 182°C
143	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	3-bromo-1-naftila	H	(A); 234°C
150	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	3-bromo-1-naftila	H	(B); 212°C
159	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,5-difluorfenila	H	(A1); 208°C
160	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,5-difluorfenila	H	(A2); 167°C
162	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	6-metóxi-2-naftila	H	(A); 206°C
163	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	6-metóxi-2-naftila	H	(B); 206°C
164	B9	Br		3-fluorfenila	H	(A); 118°C
165	B9	Br		3-fluorfenila	H	(B); óleo
167	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,6-difluorfenila	H	(B); 180°C
174	B9		OCH <sub>3</sub>	3-fluorfenila	H	(A); 159°C
175	B9		OCH <sub>3</sub>	3-fluorfenila	H	(B); 196°C
176	B7	Br		1-naftila	H	(A); óleo
179	B9	CN	OCH <sub>3</sub>	3-fluorfenila	H	(A); 213°C
180	B9	CN	OCH <sub>3</sub>	3-fluorfenila	H	(B); 163°C
181	B9	Br	OCH <sub>3</sub>	4-fluorfenila	H	(A); 198°C
182	B9	Br	OCH <sub>3</sub>	4-fluorfenila	H	(B); 238°C
183	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	3-trifluor-metilfenila	H	(A); 170°C
188	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	1,4-pirimidin-2-ila	H	(A); 110°C
189	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	1,4-pirimidin-2-ila	H	(B); 145°C
195	B15	Br	OCH <sub>3</sub>	3,4-difluorfenila	H	(A); 250°C
196	B15	Br	OCH <sub>3</sub>	3,4-difluorfenila	H	(B); 184°C

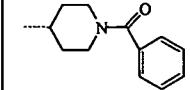
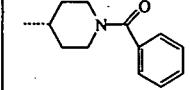
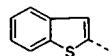
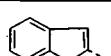
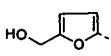
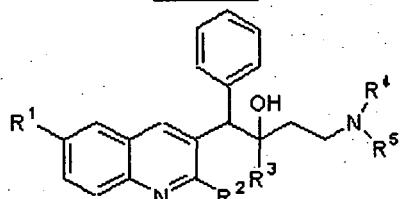
Nº do comp.	Nº do ex.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	Estereoquímica e pontos de fusão
201	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(A); 214°C
202	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(B); 246°C
203	B9		OCH <sub>3</sub>	3-fluorfenila	H	(A); 225°C
204	B9		OCH <sub>3</sub>	3-fluorfenila	H	(B); 216°C
205	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	F	(A); 213°C
206	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	F	(B); 213°C
207	B15	F	OCH <sub>3</sub>	3,5-difluorfenila	H	(A); 232°C
208	B15	F	OCH <sub>3</sub>	3,5-difluorfenila	H	(B); 188°C
212	B7		OCH <sub>3</sub>	1-naftila	H	(B); 220°C

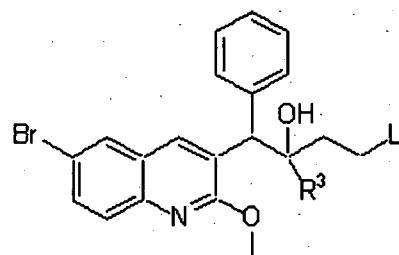
Tabela 2



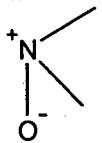
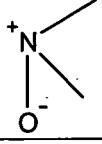
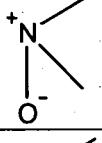
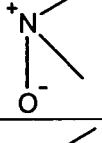
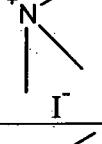
Nº do comp.	Nº do ex.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Dados físicos (sal/pontos de fusão) e estereoquímica
18	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	fenila	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	.etanodioato (2:3); (A); 230°C
19	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	fenila	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	.etanodioato (2:3), (B); 150°C
44	B4	Br	OCH <sub>3</sub>	fenila	H	H	(A); 190°C
9	B4	Br	OCH <sub>3</sub>	fenila	H	H	(B); 204°C
141	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	2-naftila	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(A); 188°C
142	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	2-naftila	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(B); 202°C
230	B12	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	CH <sub>3</sub>	benzila	/óleo
147	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(A); 168°C

No do comp.	Nº do ex.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Dados físicos (sal/pontos de fusão) e estereoquímica
148	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(B); 212°C
56	B13	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	CH <sub>3</sub>	H	(A); 204°C
214	B13	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftila	CH <sub>3</sub>	H	(B); 225°C

Tabela 3



No do comp.	Nº do ex.	R <sup>3</sup>	L	Estereoquímica e pontos de fusão
47	B1	fenila	1-piperidinila	(A); 190°C
48	B1	fenila	1-piperidinila	(B); 210°C
128	B1	2-naftila	1-piperidinila	(A); 254°C
129	B1	2-naftila	1-piperidinila	(B); 212°C
49	B1	fenila	1-imidazolila	(A); 216°C
50	B1	fenila	1-imidazolila	(B); 230°C
51	B1	fenila	1-(4-metil)piperazinila	(A); 150°C
52	B1	fenila	1-(4-metil)piperazinila	(B); 230°C
53	B1	fenila	1-(1,2,4-triazolila)	(A); 180°C
54	B1	fenila	1-(1,2,4-triazolila)	(B); 142°C
55	B1	fenila	tiomorfolinila	(A); óleo
57	B5	fenila	+N   -I- 	(A); 244°C
10	B5	fenila	+N   -I- 	(B); 198°C
58	B6	fenila	+N   -O- 	(A); 208°C

No do comp.	Nº do ex.	R <sup>3</sup>	L	Estereoquímica e pontos de fusão
11	B6	fenila		(B); 208°C
99	B11	1-naftila		(A1); 218°C
100	B6	1-naftila		(A2); 218°C
101	B6	1-naftila		(B); 175°C
102	B5	1-naftila		(A2); 210°C
103	B5	1-naftila		(B); >250°C
121	B5	1-naftila		(A1); 210°C
123	B1	fenila	morfolinila	(A); 226°C
124	B1	fenila	morfolinila	(B); 210°C
136	B7	2-naftila	4-metilpirazinila	(A); 188°C
137	B7	2-naftila	4-metilpirazinila	(B); 232°C
139	B7	2-naftila	morfolinila	(A); 258°C
140	B7	2-naftila	morfolinila	(B); 214°C
144	B7	2-naftila	pirrolidinila	(A); 238°C
145	B7	1-naftila	1-piperidinila	(A); 212°C
146	B7	1-naftila	1-piperidinila	(B); 220°C
149	B7	1-naftila	4-metilpirazinila	(B); 232°C
151	B7	3-bromo-1-naftila	4-metilpiperazinila	(A); 178°C
152	B7	3-bromo-1-naftila	4-metilpiperazinila	(B); 226°C
153	B7	6-bromo-2-naftila	4-metilpiperazinila	(A); 208°C

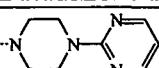
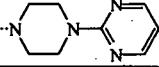
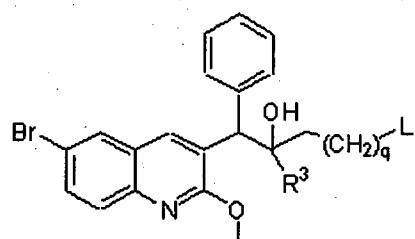
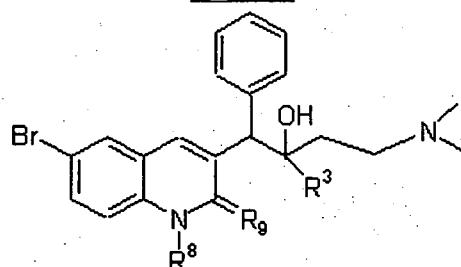
No do comp.	Nº do ex.	R <sup>3</sup>	L	Estereoquímica e pontos de fusão
154	B7	6-bromo-2-naftila	4-metilpiperazinila	(B); 254°C
155	B7	6-bromo-2-naftila	1-piperidinila	(A); 224°C
156	B7	1-naftila	4-metilpiperazinila	(A); 200°C
157	B7	6-bromo-2-naftila	1-pirrolidinila	(B); 220°C
158	B7	1-naftila	morfolinila	(B); 272°C
166	B7	6-bromo-2-naftila	1-piperidinila	(B); 218°C
170	B7	2-naftila	1-pirrolidinila	(A); 238°C
171	B7	2-naftila	1-pirrolidinila	(B); 218°C
172	B7	1-naftila	1,2,4-triazol-1-ila	/142°C
173	B7	1-naftila	1,2-imidazol-1-ila	(A); 222°C
177	B7	6-bromo-2-naftila	morfolinila	(A); 242°C
178	B7	6-bromo-2-naftila	morfolinila	(B); 246°C
187	B7	1-naftila	1,2-imidazol-1-ila	(B); 236°C
200	B7	2-naftila		(A); 254°C
209	B7	2-naftila		(B); 198°C

Tabela 4

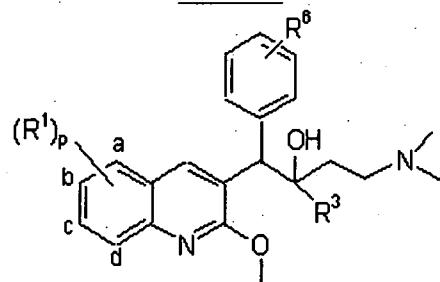


No do comp.	Nº do ex.	R <sup>3</sup>	Q	L	Estereoquímica e pontos de fusão
61	B1	fenila	0	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 220°C
62	B1	fenila	0	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(B); 194°C
63	B1	fenila	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 150°C
64	B1	fenila	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(B); 220°C
125	B7	2-naftila	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 229°C
126	B7	2-naftila	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(B); 214°C
65	B1	fenila	3	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 130°C
66	B1	fenila	3	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(B); 170°C
132	B7	2-naftila	2	pirrolidinila	(A); 227°C
133	B7	2-naftila	2	pirrolidinila	(B); 222°C

No do comp.	Nº do ex.	R <sup>3</sup>	Q	L	Estereoquímica e pontos de fusão
161	B7	2-naftila	2	morfolinila	(B); 234°C
186	B7	1-naftila	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 187°C
190	B7	2-naftila	3	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 170°C
191	B7	2-naftila	3	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(B); 145°C
192	B7	2-naftila	2	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 90°C
193	B7	2-naftila	2	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(B); 202°C
194	B7	1-naftila	2	pirrolidinila	(B); 206°C
197	B7	1-naftila	3	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 160°C
198	B7	2-naftila	2	morfolinila	(A); 215°C
199	B7	1-naftila	2	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 185°C
210	B7	1-naftila	2	morfolinila	(B); 222°C
211	B7	1-naftila	2	morfolinila	(A); 184°C

Tabela 5

No do comp.	Nº do ex.	R <sup>3</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	Estereoquímica e pontos de fusão
104	B1	fenila	-CH=CH-N=		(A); 170°C
105	B1	fenila	-CH=CH-N=		(B); 150°C
106	B1	fenila	CH <sub>3</sub>	=O	(A); 224°C
107	B1	fenila	CH <sub>3</sub>	=O	(B); 180°C
138	B7	1-naftila	H	=O	(A1); >260°C

Tabela 6

No do comp.	Nº do ex.	$R^1$				$R^3$	$R^6$	Estereoquímica e pontos de fusão
		a	b	c	d			
215	B9	H	Br	$CH_3$	H	3-fluorfenila	H	(A); 197°C
216	B9	H	Br	$CH_3$	H	3-fluorfenila	H	(B); 158°C
217	B7	H	H	Br	H	1-naftila	H	(A); 212°C
218	B7	H	H	Br	H	1-naftila	H	(B); 172°C
219	B9	H	Br	H	$CH_3$	3-fluorfenila	H	(A); 220°C
220	B9	H	Br	H	$CH_3$	3-fluorfenila	H	(B); 179°C
221	B7	Br	H	H	H	1-naftila	H	(A); 170°C
224	B7	Br	H	H	H	1-naftila	H	/205°C
222	B7	H	Br	H	H	1-naftila		(A); 155°C
223	B7	H	Br	H	H	1-naftila		(B); 205°C
225	B7	H	Br	$CH_3$	H	1-naftila	H	(A); 238°C
226	B7	H	Br	$CH_3$	H	1-naftila	H	(B); 208°C
227	B15	H	Br	$CH_3$	H	3,5-difluorfenila	H	(A); 195°C
228	B15	H	Br	$CH_3$	H	3,5-difluorfenila	H	(B); 218°C
229	B7	H	$CH_3$	$CH_3$	H	1-naftila	H	(A); 238°C

### Parte Farmacológica

#### A. Estudo do efeito do composto final 12 em matar *Mycobacterium bovis* inativa

##### Cepas bacterianas e Meio de cultura

5 Os BCG de *Mycobacterium bovis* foram obtidos de Tibotec Virco (TB0087 - (Bélgica)). Os BCG de *M. bovis*, expressando o gene de luciferase no plasmídio pSMT1 (uma gentil doação do Dr. Kris Huygen no Instituto Pasteur, Brussles<sup>8</sup>), foram cultivados em meio 7H9 de Middlebrook (Difco, BD271310) com 0,05% de Tween-80 (Sigma), em fase log, por um período de 3-4 dias, antes do início do experimento.

10 Para preparar o meio de crescimento com suplementos: dissolver 4,7 g do pó de Middlebrook em 895 ml de água destilada e adicionar 5 ml de Glicerol, 200 µl de Tween 80 e autoclaravar a 121°C por 15 minutos. Adicionar assepticamente 100 ml de enriquecimento de OADC de Middlebrook

ao meio quando esfriado para 45 °C. Armazenar a 4°C por 1 mês no máximo. Pré-incubar todo o meio 2 dias, a 37°C, para checar quanto à contaminação. Adicionar 50 µg/ml de higromicina para a cepa BCG de *M. bovis* expressando o gene de luciferase (BCG-pSMT1).

5    I. Estudo com BCG de *Mycobacterium bovis*

Ensaio de inativação

500 µl de estoque de BCG de *Mycobacterium bovis* foram adicionados a 100 ml de caldo de 7H9 de Middlebrook com suplementos, em um frasco Duran estéril de 250 ml com um bastão de agitação magnético. A

10    incubação foi feita sobre um agitador magnético elétrico por 7 dias, a 37 °C (500 rpm). Alíquotas de 5 ml de cultura de fase log ( $DO_{600nm} = 0,5$  a 0,8) foram transferidas para tubos falcon com tampa, de rosca, de 15 ml. As diversas drogas foram adicionadas aos tubos individuais até uma concentração final de 10 µg/ml. Após a adição das drogas, todos os tubos foram fechados

15    frouxamente e colocados dentro de uma jarra anaeróbica (BBL). Foram usados envoltórios de geração de gás anaeróbica para obter condições anaeróbicas na jarra e tiras anaeróbicas para monitorar as condições anaeróbicas. A adição das drogas individuais e o início da anaerobiose dentro da jarra foram feitos de modo extremamente rápido, conforme anteriormente descrito<sup>9</sup>. A jarra foi incubada por 7 dias, a 37 °C.

Ensaio de CFU

Após 7 dias de anaerobiose, as culturas inativas foram coletadas por centrifugação em baixa velocidade (2000 rpm por 10 minutos). As células foram lavadas duas vezes com meio 7H9, de modo a remover as drogas,

25    e suspensas novamente em meio sem drogas. As CFU das culturas tratadas e não tratadas foram determinadas preparando-se em placas no dia 0, 2, e dia 5 para avaliar a atividade bactericida.

II. Estudo com BCG de *M. bovis*, expressando o gene de luciferase no plasmídio pSMT1

30    Ensaio de inativação

500 µl de estoque de BCG de *Mycobacterium bovis* luciferase (pSMT1) foram adicionados a 100 ml de caldo de 7H9 de Middlebrook com

suplementos, em um frasco Duran estéril de 250 ml com um bastão de agitação magnético. A incubação foi feita sobre um agitador magnético elétrico por 7 dias, a 37 °C (500 rpm). Alíquotas de 5 ml de cultura de fase log ( $DO_{600nm} = 0,5$  a 0,8) foram transferidas para tubos falcon com tampa, de 5 rosca, de 15 ml. As diversas drogas foram adicionadas aos tubos individuais até uma concentração final de 10 µg/ml. Após a adição das drogas, todos os tubos foram fechados frouxamente e colocados muito rapidamente dentro de uma jarra anaeróbica (BBL) conforme anteriormente descrito<sup>9</sup>. Foram usados envoltórios de geração de gás anaeróbica para obter condições anaeróbicas na jarra e tiras anaeróbicas para monitorar as condições anaeróbicas. 10 A jarra foi incubada por 7 dias, a 37 °C.

#### Ensaio de Luciferase

Após 7 dias de anaerobiose, as culturas inativas foram coletadas por centrifugação em baixa velocidade (2000 rpm por 10 minutos). As células foram lavadas duas vezes com meio 7H9, de modo a remover as drogas, e suspensas novamente em meio sem drogas. Após a lavagem, 250 µl do BCG de *M. bovis* inativo luciferase (pSMT1) foram adicionados a 5 microplacas diferentes (dia 0 até dia 5). Cada amostra foi diluída em microplacas (diluições de 5 vezes) no meio e incubada novamente por 37 °C de 0 a 5 dias. 20 40 µl de amostras e diluições foram adicionados a 140 µl de PBS. 20 µl de substrato de luciferase (1% de n-decil aldeído em etanol) foram adicionados. A luminescência foi medida por 10 segundos para seguir o crescimento das bactérias viáveis, em cada dia, a partir de 0 a 5 dias (Usar Luminoskan Ascent Labsystems com injetor).

#### 25 Organização experimental:

Número da amostra	Cepa de <i>M. Bovis</i>	Amostra/composto	Micrograma
1-2	BCG	Controle	
3	BCG	Metronidazol	10
4	BCG	Isoniazid	10
5-6	BCG	Composto final 12	10
7-8	BCG	Composto final 12	1

Número da amostra	Cepa de M. Bovis	Amostra/composto	Micrograma
9-10	BCG	Composto final 12	0,1
11-12	BCG/pSMT1	Controle	
13	BCG/pSMT1	Metronidazol	10
14	BCG/pSMT1	Isoniazid	10
15-16	BCG/pSMT1	Composto final 12	10
17-18	BCG/pSMT1	Composto final 12	1
19-20	BCG/pSMT1	Composto final 12	0,1

### Resultados e Discussão

Um modelo de inativação *in vitro* de inativação foi desenvolvido com base no método de Wayne de criar bactérias inativas por redução de oxigênio<sup>9,10</sup>. No modelo de Wayne, como as micobactérias põem-se ao fundo do frasco, elas geram um gradiente de oxigênio, criando condições anaeróbicas no fundo do frasco. Esta transição para concentrações baixas de oxigênio faz com que as micobactérias se tornem inativas e isto resulta na expressão supra-regulada de diversos genes, incluindo a isocitrato liase e a glicina desidrogenase<sup>7</sup>. Estas enzimas são responsáveis pela produção de energia na ausência de oxigênio e os receptores de elétrons terminais são o nitrato, os sulfatos etc. em comparação com o oxigênio molecular no caso da respiração aeróbica. A energia dos substratos reduzidos gera um gradiente químico de elétrons.

Neste experimento, foi usada uma adaptação do modelo de Wayne na configuração experimental envolvendo o uso de jarras anaeróbicas gaspak, em que o oxigênio é reduzido na câmara por meio de uma reação química<sup>9</sup>. As jarras gaspak são adaptadas com uma tampa contendo um catalisador. Um envoltório de chapa Gaspak contendo substâncias que geram hidrogênio e CO<sub>2</sub> é colocado na jarra com as culturas bacterianas. O envoltório é aberto, e 10 ml de água da torneira são pipetados nele. Quando a jarra é fechada (a tampa é apertada firmemente), o hidrogênio desprendido combina-se com o oxigênio, através da mediação do catalisador, para formar a água. Isto resulta na redução gradual do oxigênio presente na câmara e,

como tal, cria o gradiente de oxigênio. Além disso, uma fita indicadora na jarra contém azul de metileno, que se torna incolor na ausência de oxigênio. A mudança de cor na fita indicadora significa que a condição atmosférica adequada foi atingida.

5 Para a análise rápida do efeito do composto sobre as bactérias inativas, foi usado o BCG de *M. bovis* transformado com a construção de luciferase. O BCG de *M. bovis* tinha sido usado em experimentos anteriores como um substituto para copiar a inativação em micobactérias em geral e na *M. tuberculosis* em particular<sup>11,12</sup>. As cepas relatoras de luciferase têm sido  
10 estudas bem freqüentemente para acessar a viabilidade das bactérias<sup>13,14</sup>. O BCG de *M. bovis* é transformado com o plasmídio relator pSMT1, que é um vetor em vaivém contendo a origem de replicação de *E. coli* e micobacté-  
rias<sup>8</sup>. Os genes luminescentes de *Vibro harveyi* (luz A e B) estão sob o con-  
trole do promotor hsp60 de BCG e produzem luz na presença de ATP ou  
15 mononucleotídeo de Flavina (FMNH<sub>2</sub>). As células mortas não são capazes de produzir estes cofatores, assim correspondendo ao declínio na lumines-  
cência.

A atividade do composto final 12 neste ensaio de inativação foi analisada bem como a atividade das outras drogas, incluindo o metronidazol  
20 e o Isoniazid. As bactérias inativas não são mortas pelo Isoniazid e, até certa proporção, também são resistentes à rifampicina, porém são suscetíveis à morte pelo metronidazol, um antibiótico para patógenos anaeróbicos<sup>15,16</sup>. O Isoniazid atua como um agente bactericida inicial e a sua atividade está limi-  
tada à matança de bacilos de replicação, porém não tem uma atividade este-  
25 rilizante significativa sobre os bacilos inativos<sup>17</sup>.

Após 7 dias de anaerobiose, as bactérias foram suspensas em meio sem drogas, por 5 dias, e foi testado o efeito dos diferentes compostos sobre a viabilidade bacteriana por contagens de Luciferase. Conforme mos-  
trado na Figura 1, o Isoniazid não teve nenhum efeito sobre estas bactérias  
30 inativas e estas bactérias tiveram características de crescimento quase simi-  
lares, em comparação com o controle, demonstrando a situação inativa ou de não replicação dos bacilos cultivados. Em contraste, o metronidazol foi

claramente efetivo em matar os bacilos inativos durante um período de tempo, com redução de  $2 \log_{10}$  em comparação com o controle. O composto final 12 afeta a sobrevivência das bactérias inativas em um modo dependente da concentração. Na concentração de 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de composto final 12,

5 houve aproximadamente uma redução de  $4 \log_{10}$  na sobrevivência bacteriana, em comparação com o controle não tratado. Em 0,1 e 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  do composto, a matança correspondente das bactérias inativas foi aproximadamente  $0,5 \log_{10}$  e  $2 \log_{10}$ , respectivamente.

Para correlacionar os efeitos do composto final 12 sobre a matança de bactérias em termos de unidades de luminescência relativa (RLU/ml) versus unidades formadoras de colônias (CFU/ml), as contagens bacterianas também foram medidas em placas de 7H10. Foi observada uma razão similar de unidades RLU com as contagens de CFU após a preparação das amostras do dia 2 e do dia 4 sobre as placas de 7H10. A redução das contagens de CFU comparada com aquela do controle não tratado mostrou que o composto final 12, a 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  e 0,1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , reduziu a viabilidade em aproximadamente 4, 2,3, e  $0,5 \log_{10}$  no dia 2 e aproximadamente 6, 4,7 e  $1,1 \log_{10}$  no dia 5, respectivamente. A Figura 2 (A e B) descreve os dados de CFU. Uma correlação próxima foi observada entre a luminescência e a CFU durante os diversos estágios do experimento. De modo interessante, houve uma redução acentuada nas RLUs no ponto de tempo 0 em comparação com as contagens de CFU, principalmente porque a concentração de ATP dentro destas células é muito baixa, que tem sido mostrado ser as características do estado metabólico dos bacilos inativos<sup>8</sup>.

25 A atividade do composto final 12 sobre as micobactérias inativas (não multiplicativas) é uma descoberta extremamente importante, visto que auxiliará na luta contra a tuberculose por erradicação da doença em indivíduos que estão correndo risco de desenvolverem a TB.

30 B. Estudo do efeito dos presentes compostos em matar a *Mycobacterium tuberculosis* inativa de acordo com o modelo de inativação de Wayne\*  
Cepa bacteriana e Meio de cultura

A *Mycobacterium tuberculosis* (H37RV) foi cultivada em meio de

Middlebrook com 0,05% de Tween.

Para preparar o Caldo de 7H9 de Middlebrook (1X) (BD 271310) com suplementos: dissolver 4,7 g do pó de Middlebrook em 895 ml de água destilada e adicionar 5 ml de Glicerol, 200 µl de Tween 80 e autoclarvar a

- 5 121 °C por 15 minutos. Adicionar assepticamente 100 ml de Enriquecimento de OADC de Middlebrook (BD 211886) ao meio quando esfriado para 45 °C. Armazenar a 4 °C por 1 mês no máximo. Pré-incubar todo o meio 2 dias, a 37 °C, para checar quanto à contaminação.

\* Wayne L. G. e col.; Infection and Immunity 64 (6), 2062-2069 (1996)

10 Estudo com *Mycobacterium tuberculosis* (H37RV)

Ensaio de inativação

1000 µl de estoque de *Mycobacterium tuberculosis* (cultura pré-via) foram adicionados a 100 ml de caldo de 7H9 de Middlebrook com suplementos, em um frasco Duran estéril de 250 ml com um bastão de agitação magnético. A incubação foi feita sobre um agitador magnético elétrico por 7 dias, a 37 °C (500 rpm). Alíquotas de 17 ml de cultura de fase log (DO<sub>600nm</sub> calculada = 0,01) foram transferidas para tubos de 25 ml. Os tubos foram firmemente fechados com tampas com septos de borracha e incubados sobre uma placa de agitação magnética para criar anaerobiose por redução de oxigênio. A agitação nos tubos foi obtida com barra de agitação de teflon de 8 mm. Os tubos foram incubados por 22 dias, a 37 °C, em uma incubadora, sobre uma placa de agitação magnética (120 rpm) até a anaerobiose (o azul de metileno (1,5 mg/litro) fica incolor). Após 14 dias, diversas drogas (concentração final de 100, 10, 1 e 0,1 µg/ml) foram adicionadas aos tubos individuais. O metronidazol foi adicionado como controle para matar as bactérias inativas (adicionado no início). O Isoniazid foi adicionado como controle para mostrar que ele não tem qualquer efeito sobre o crescimento e a viabilidade das bactérias inativas.

20 25

Ensaio de CFU

- 30
- Após 22 dias, as culturas foram coletadas por centrifugação em baixa velocidade (2000 rpm por 10 minutos). As células foram lavadas duas vezes com meio sem drogas e as células foram suspensas novamente em

meio sem drogas e incubadas. A redução na CFU, em comparação com as culturas de controle não tratadas, foi determinada preparando-se em placas após a anaerobiose, para avaliar a atividade bactericida.

#### Organização experimental

Número da amostra	Amostra / Composto	$\mu\text{g}/\text{ml}$
1-2	Controle	-
3-4	Metronidazol	100
5-6	Isoniazid	10
7-8	Moxifloxacina	10
9-10		1
11-12	Composto final 12	10
13-14		1
15-16	Rifampicina	10
17-18		1

#### 5 Resultados e Discussão:

O efeito do composto final 12 sobre as bactérias inativas é demonstrado (ver a Figura 3) usando o modelo de inativação de Wayne. Como já indicado acima, ele é um modelo de redução de oxigênio *in vitro*, que desencadeia uma resposta de inativação nas bactérias<sup>18-23</sup>. No modelo de Wayne, as culturas da bactéria são submetidas à redução gradual de oxigênio por incubação em tubos vedados agitados. Com a mudança lenta das bactérias em crescimento aeróbico para condições anaeróbicas, a cultura é mais capaz de adaptar-se e sobreviver à anaerobiose por mudança para um estado de persistência anaeróbica. O modelo de Wayne é um modelo *in vitro* bastante caracterizado para inativação.

Na concentração de 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de composto final 12, foi observada uma redução de mais do que 2  $\log_{10}$  das bactérias inativas, conforme também vista no caso de moxifloxacina e rifampina. Na concentração de 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , foi observada uma redução de 1,41  $\log_{10}$  para o composto 12. Os compostos 71, 75, 172 e 125 também foram testados no mesmo teste. Na concentração de 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , foi observada uma redução de mais do que 2  $\log_{10}$  das bactérias inativas para o composto 71; foi observada uma redução de 1,14  $\log_{10}$  para o composto 75; foi observada uma redução de 0,98  $\log_{10}$

para o composto 172; foi observada uma redução de  $0,23 \log_{10}$  para o composto 125. Na concentração de 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , foi observada uma redução de  $1,55 \log_{10}$  para o composto 71; foi observada uma redução de  $0,87 \log_{10}$  para o composto 75; foi observada uma redução de  $0,29 \log_{10}$  para o composto

5 172.

O Isoniazid não teve nenhum efeito sobre as bactérias inativas, ao passo que o composto de controle, metronidazol, mostrou boa eficácia.

#### Listagem de Referências

1. Corbett,E.L. et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch. Intern. Med* **163**, 1009-1021 (2003).
- 10 2. Dye,C., Scheele,S., Dolin,P., Pathania,V. e Raviglione,M.C. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* **282**, 677-686 (1999).
- 15 3. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Este informe oficial da American Thoracic Society ("Sociedade Americana Torácica") foi adotado pelo ATS Board of Directors ("Conselho Diretor da ATS"), julho de 1999. Este é um Joint Statement ("Informe Conjunto") da American Thoracic Society (ATS) e dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ("Centros para o Controle e a Prevenção de Doenças"). Este informe foi endossado pelo Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA) ("Conselho da Sociedade da América de Doenças Infecciosas"), setembro de 1999, e as seções deste informe. *Am J Respir. Crit Care Med* **161**, S221-S247 (2000).
- 20 4. Halsey,N.A. e col. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet* **351**, 786-792 (1998).
- 25 5. Mitchison,D.A. e Coates,A.R. Predictive in vitro models of the sterilizing activity of anti-tuberculosis drugs. *Curr. Pharm. Des* **10**, 3285-3295 (2004).
- 30 6. Karakousis,P.C. e col. Dormancy phenotype displayed by ex-

intracellular *Mycobacterium tuberculosis* within artificial granulomas in mice. *J Exp. Med.* **200**, 647-657(2004).

7. Gomez,J.E. e McKinney,J.D. M. tuberculosis persistence, latency, and drug tolerance. *Tuberculosis. (Edinb.)* **84**, 29-44 (2004).

5 8. Snewin,V.A. e col. Assessment of immunity to mycobacterial infection with luciferase reporter constructs. *Infect. Immun.* **67**, 4586-4593 (1999).

9. Stover, C.K. e col. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature* **405**, 962-966 (2000).

10. Wayne,L.G. Synchronized replication of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Immun.* **17**, 528-530 (1977).

11. Boon,C. e Dick,T. *Mycobacterium bovis* BCG response regulator essential for hypoxic dormancy. *J Bacteriol.* **184**, 6760-6767 (2002).

12. Hutter,B. e Dick,T. Up-regulation of narX, encoding a putative 'fused nitrate reductase' in anaerobic dormant *Mycobacterium bovis* BCG. *FEMS Microbiol. Lett.* **178**, 63-69 (1999).

13. Andrew,P.W. e Roberts,I.S. Construction of a bioluminescent mycobacterium and its use for assay of antimycobacterial agents. *J Clin Microbiol.* **31**, 2251-2254 (1993).

20 14. Hickey,M.J. e col. Luciferase in vivo expression technology: use of recombinant mycobacterial reporter strains to evaluate antimycobacterial activity in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* **40**, 400-407 (1996).

15 15. Wayne,L.G. e Sramek,H.A. Metronidazole is bactericidal to dormant cells of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **38**, 2054-2058 (1994).

16. Wayne,L.G. Dormancy of *Mycobacterium tuberculosis* and latency of disease. *Eur. J Clin Microbiol. Infect. Dis* **13**, 908-914 (1994).

30 17. Lalande,V., Truffot-Pernot,C., Paccaly-Moulin,A., Grosset,J. e Ji,B. Powerful bactericidal activity of sparfloxacin (AT-4140) against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* **37**, 407-413 (1993).

18. Zhang,Y. Persistent and dormant tubercle bacilli and latent

tuberculosis. *Front Biosci.* **9**, 1136-1156 (2004).

19. Boon,C. e Dick,T. Mycobacterium bovis BCG response regulator essential for hypoxic dormancy. *J Bacteriol.* **184**, 6760-6767 (2002).

5 20. Peh,H.L., Toh,A., Murugasu-Oei,B. e Dick,T. In vitro activities of mitomycin C against growing and hypoxic dormant tubercle bacilli. *Antimicrob. Agents Chemother.* **45**, 2403-2404 (2001).

21. Hutter,B. e Dick,T. Increased alanine dehydrogenase activity during dormancy in *Mycobacterium smegmatis*. *FEMS Microbiol. Lett.* **167**, 7-11 (1998).

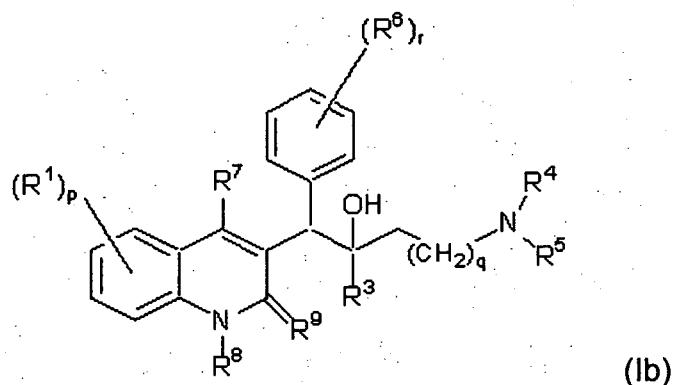
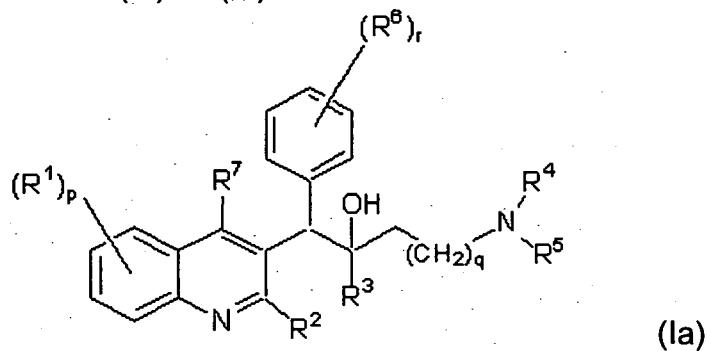
10 22. Wayne,L.G. e Hayes,L.G. An in vitro model for sequential study of shiftdown of *Mycobacterium tuberculosis* through two stages of non-replicating persistence. *Infect. Immun.* **64**, 2062-2069 (1996).

15 23. Antia,R., Koella,J.C. e Perrot,V. Models of the within-host dynamics of persistent mycobacterial infections. *Proc. Biol. Sci.* **263**, 257-263 (1996).

# PROBLEMA

## REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) para a fabricação de um medicamento para o tratamento de tuberculose latente, em que o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) é



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

10       $R^1$  é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquioxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila;  $p$  é um número inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;

$R^2$  é hidrogênio, hidróxi, mercapto, alquilóxi, alquioxialquilóxi, alquiltio, mono ou di(alquil)amino ou um radical de fórmula  $\begin{array}{c} \nearrow \\ \text{N} \\ \swarrow \\ \text{C}_2\text{H}_4\text{Y} \end{array}$ , em que  $Y$  é  $\text{CH}_2$ ,  $\text{O}$ ,  $\text{S}$ ,  $\text{NH}$  ou *N*-alquila;

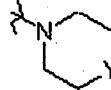
15       $R^3$  é alquila, Ar, Ar-alquila, Het ou Het-alquila,  $q$  é um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;  $R^4$  e  $R^5$  cada um independentemente são hidrogênio, alquila ou

benzila; ou

- R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados podem formar um radical selecionado a partir do grupo de pirrolidinila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piridinila, piperazinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, morfolinila e tiomorfolinila, cada um dos ditos sistemas de anéis opcionalmente substituído com alquila, halo, haloalquila, hidróxi, alquilóxi, amina, mono- ou dialquilamino, alquiltio, alquioxialquila, alquiltioalquila e pirimidinila;
- 10 R<sup>6</sup> é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquioxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila; ou dois radicais R<sup>6</sup> vizinhos podem ser considerados juntos para formar um radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;
- r é um número inteiro igual a 1, 2, 3, 4 ou 5;
- 15 R<sup>7</sup> é hidrogênio, alquila, Ar ou Het;
- R<sup>8</sup> é hidrogênio ou alquila;
- R<sup>9</sup> é oxo, ou
- R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> juntos formam o radical =N-CH=CH-;
- alquila é um radical de hidrocarboneto saturado reto ou ramificado, tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cíclico, tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono, ligado a um radical de hidrocarboneto saturado reto ou ramificado, tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído com halo, hidróxi, alquilóxi ou oxo;

20 Ar é um homociclo selecionado a partir do grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetrahidronaftila, cada homociclo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado a partir do grupo de hidróxi, halo, ciano, nitro, amina, mono- ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquioxalicarbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono- ou dialquilaminocarbonila;

25 Het é um heterociclo monocíclico selecionado a partir do grupo

- de *N*-fenoxipiperidinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado a partir 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 ou bicíclico pode opcionalmente ser substituído com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir do grupo de halo, hidróxi, alquila, alquilóxi ou Ar-carbonila;
- halo é um substituinte selecionado a partir do grupo de flúor, cloro, bromo e iodo; e
- haloalquila é um radical de hidrocarboneto saturado reto ou ramificado, tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical de hidrocarboneto saturado cílico, tendo de 3 a 6 átomos de carbono, em que um ou mais átomos de carbono são substituídos com um ou mais halo-átomos.
2. Uso de acordo com a reivindicação 1 em que
- $R^1$  é hidrogênio, halo, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, e alquilóxi;  $p$  é um número inteiro igual a 1 ou 2;
- $R^2$  é hidrogênio, hidróxi, alquilóxi, alquiloxyalquilóxi, alquiltio ou
- um radical de fórmula  , em que  $Y$  é O;
- $R^3$  é alquila, Ar, Ar-alquila ou Het;
- $q$  é um número inteiro igual a zero, 1, 2, ou 3;
- $R^4$  e  $R^5$  cada um independentemente são hidrogênio, alquila ou benzila; ou
- $R^4$  e  $R^5$  juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados podem formar um radical selecionado a partir do grupo de pirrolidinila, imidazolila, triazolila, piperidinila, piperazinila, pirazinila, morfolinila e tiomorfolinila, cada sistema de anel opcionalmente substituído com alquila ou pirimidinila;
- $R^6$  é hidrogênio, halo ou alquila; ou
- dois radicais  $R^6$  vizinhos podem ser considerados juntos para formar um radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;

r é um número inteiro igual a 1;

R<sup>7</sup> é hidrogênio;

R<sup>8</sup> é hidrogênio ou alquila;

R<sup>9</sup> é oxo; ou

5 R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> juntos formam o radical =N-CH=CH-;

alquila é um radical de hidrocarboneto saturado reto ou ramificado, tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cílico, tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical de hidrocarboneto saturado cílico tendo de 3 a 6 átomos de carbono, ligado a 10 um radical de hidrocarboneto saturado reto ou ramificado, tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído com halo ou hidróxi;

15 Ar é um homociclo selecionado a partir do grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetrahidronaftila, cada homociclo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado a partir do grupo de halo, haloalquila, ciano, alquilóxi e morfolinila;

20 Het é um heterociclo monocíclico selecionado a partir do grupo de N-fenoxipiperidinila, piperidinila, furanila, tienila, piridinila, pirimidinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado a partir do grupo de benzotienila, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode opcionalmente ser substituído com 1, 2 ou 3 substituintes de alquila ou Ar-carbonila; e

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

25 3. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2 em que na fórmula (la) ou (lb) R<sup>1</sup> é hidrogênio, halo, Ar, alquila ou alquilóxi.

4. Uso de acordo com a reivindicação 3 em que R<sup>1</sup> é halo.

5. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em que na fórmula (la) ou (lb) p é igual a 1.

30 6. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em que na fórmula (la) ou (lb) R<sup>2</sup> é hidrogênio, alquilóxi ou alquiltio.

7. Uso de acordo com a reivindicação 6 em que R<sup>2</sup> é alquilóxi.

8. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em que na fórmula (la) ou (lb)  $R^3$  é naftila, fenila ou tienila, cada uma opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo de halo e haloalquila.

5 9. Uso de acordo com a reivindicação 8 em que  $R^3$  é naftila.

10 10. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em que na fórmula (la) ou (lb) q é igual a 1.

11. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em que na fórmula (la) ou (lb)  $R^4$  e  $R^5$ , cada um independentemente, são hidrogênio ou alquila ou  $R^4$  e  $R^5$  juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados formam um radical selecionado a partir do grupo de imidazolila, triazolila, piperidinila, piperazinila e tiomorfolinila.

12. Uso de acordo com a reivindicação 11 em que na fórmula (la) ou (lb)  $R^4$  e  $R^5$ , cada um independentemente, são hidrogênio ou alquila.

15 13. Uso de acordo com a reivindicação 12 em que  $R^4$  e  $R^5$  são  $C_{1-4}$ alquila.

14. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em que na fórmula (la) ou (lb)  $R^6$  é hidrogênio, alquila ou halo.

20 15. Uso de acordo com a reivindicação 14 em que  $R^6$  é hidrogênio.

16. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em que na fórmula (la) ou (lb) r é igual a 1.

17. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em que na fórmula (la) ou (lb)  $R^7$  é hidrogênio.

25 18. Uso de acordo com a reivindicação 1 em que na fórmula (la) ou (lb)  $R^1$  é hidrogênio, halo, Ar, alquila ou alquilóxi; p = 1;  $R^2$  é hidrogênio, alquilóxi ou alquiltio;  $R^3$  é naftila, fenila ou tienila, cada uma opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo de halo e haloalquila; q = 0, 1, 2 ou 3;  $R^4$  e  $R^5$ , cada um independentemente, são hidrogênio ou alquila ou  $R^4$  e  $R^5$  juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados formam um radical selecionado a partir do grupo de imidazolila, triazolila, piperidinila, piperazinila e tiomorfolinila;  $R^6$  é hidrogênio, alquila ou halo; r é

igual a 1 e R<sup>7</sup> é hidrogênio.

19. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em que a alquila representa a C<sub>1-6</sub>alquila.

5 20. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em que a haloalquila representa a polihaloC<sub>1-6</sub>alquila.

21. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado a partir do grupo consistindo em:

° 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-2-(3,5-difluor-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol;

10 ° 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol;

° 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-2-(2,5-difluor-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol;

° 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-2-(2,3-difluor-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol;

15 ° 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-(2-fluor-fenil)-1-fenil-butan-2-ol;

° 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-p-tolil-butan-2-ol;

20 ° 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-metilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol;

° 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-(3-fluor-fenil)-1-fenil-butan-2-ol; e

25 ° 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-fenil-1-fenil-butan-2-ol;

um sal de adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitável do mesmo, um N-óxido do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo.

30 22. Uso de acordo com a reivindicação 1 em que o composto é selecionado a partir do grupo consistindo em

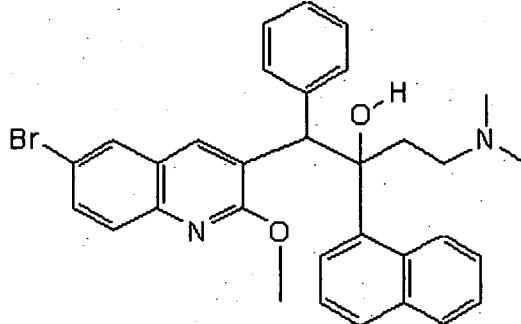
° 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-2-(2,3-difluor-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol;

- ° 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenilbutan-2-ol.

um sal de adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitável do mesmo,  
um *N*-óxido do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo ou uma forma

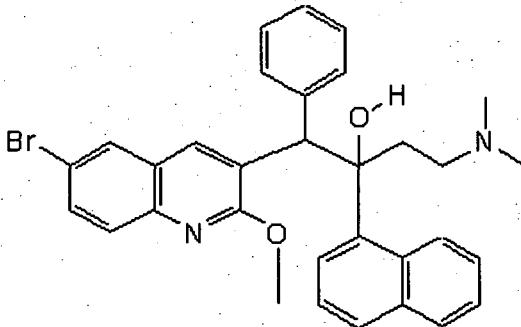
5 estereoquimicamente isomérica do mesmo.

23. Uso de acordo com a reivindicação 1 em que o composto é



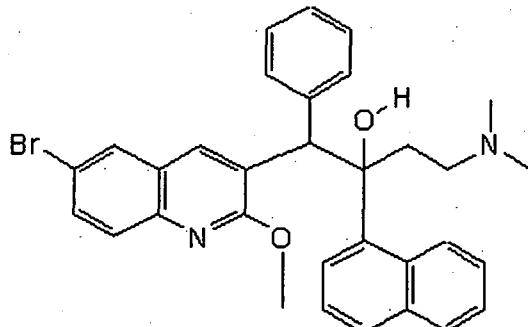
um sal de adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitável do mesmo,  
um *N*-óxido do mesmo, ou uma forma estereoquimicamente isomérica do  
mesmo.

10 24. Uso de acordo com a reivindicação 23 em que o composto é



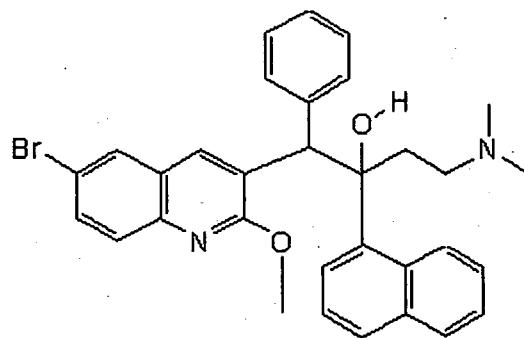
ou um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável do mesmo.

25. Uso de acordo com a reivindicação 23 em que o composto é



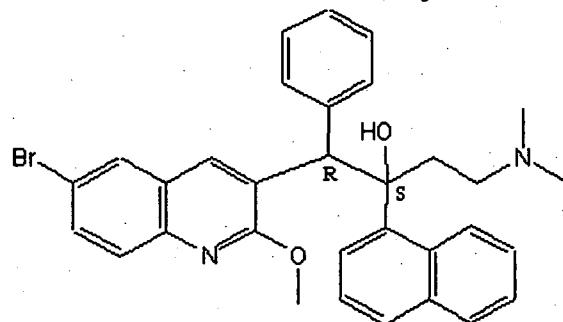
ou uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo.

26. Uso de acordo com a reivindicação 23 em que o composto é



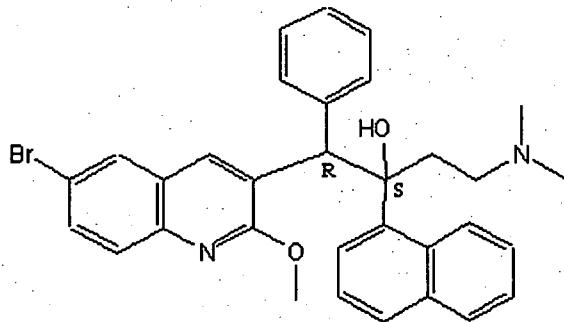
ou uma forma de *N*-óxido do mesmo.

27. Uso de acordo com a reivindicação 23 em que o composto é



ou um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável do mesmo.

28. Uso de acordo com a reivindicação 27 em que o composto é



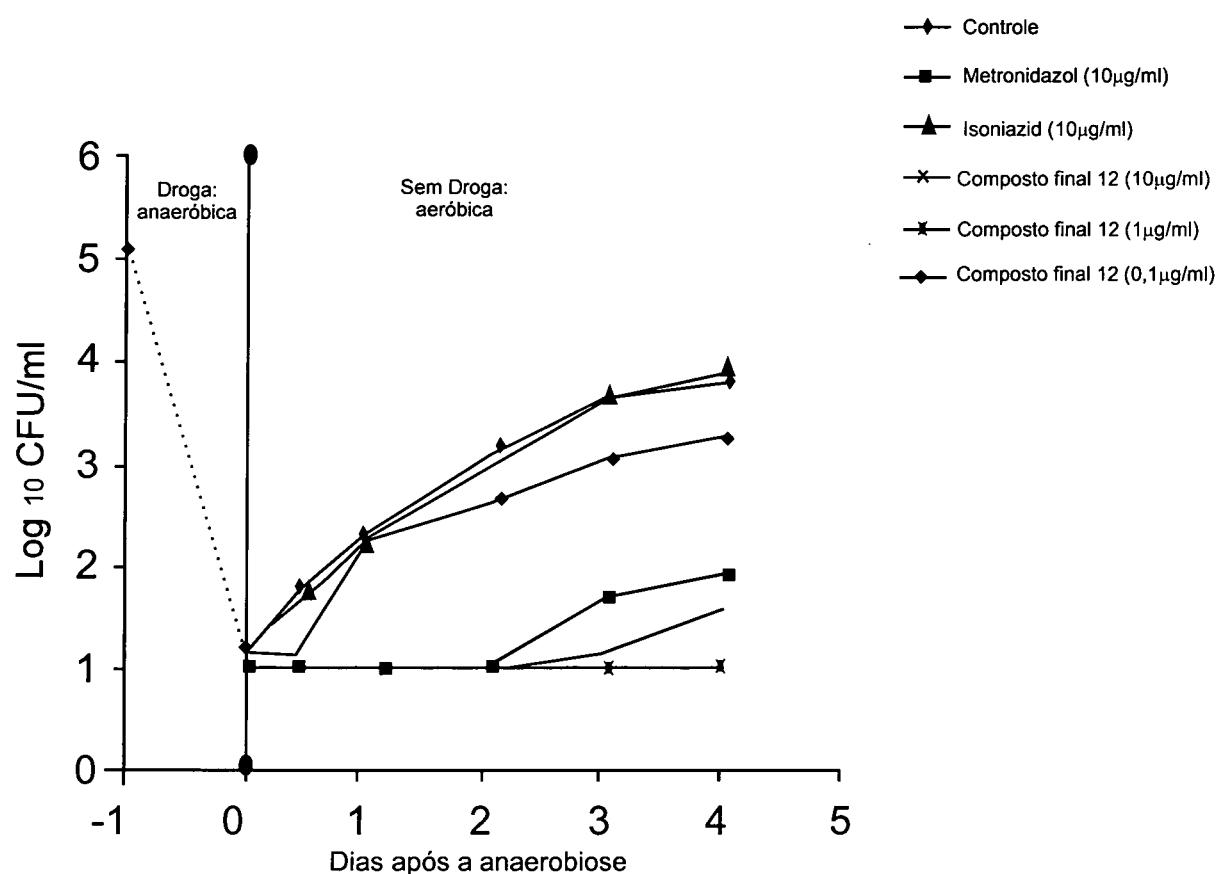
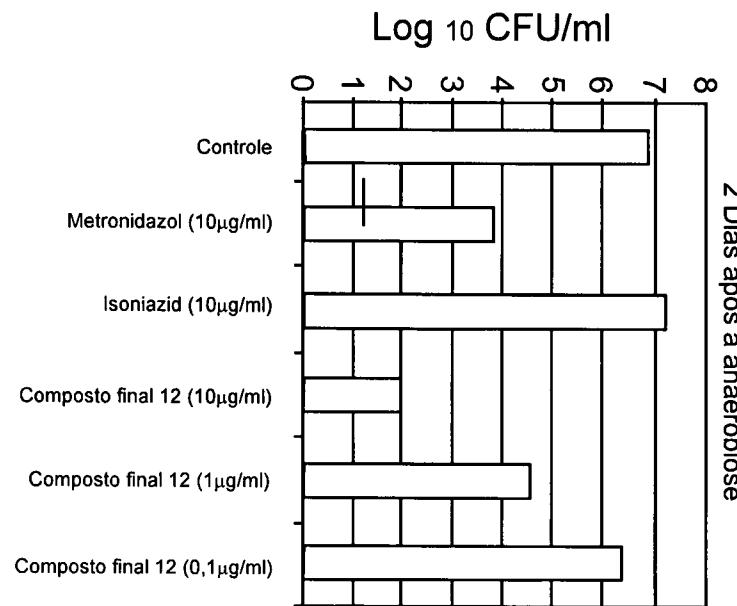
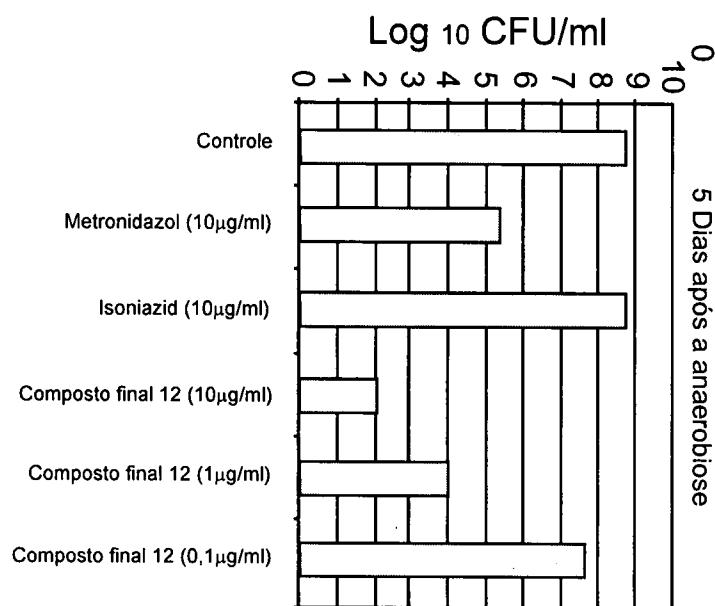
**Fig. 1**

Fig. 2

A)

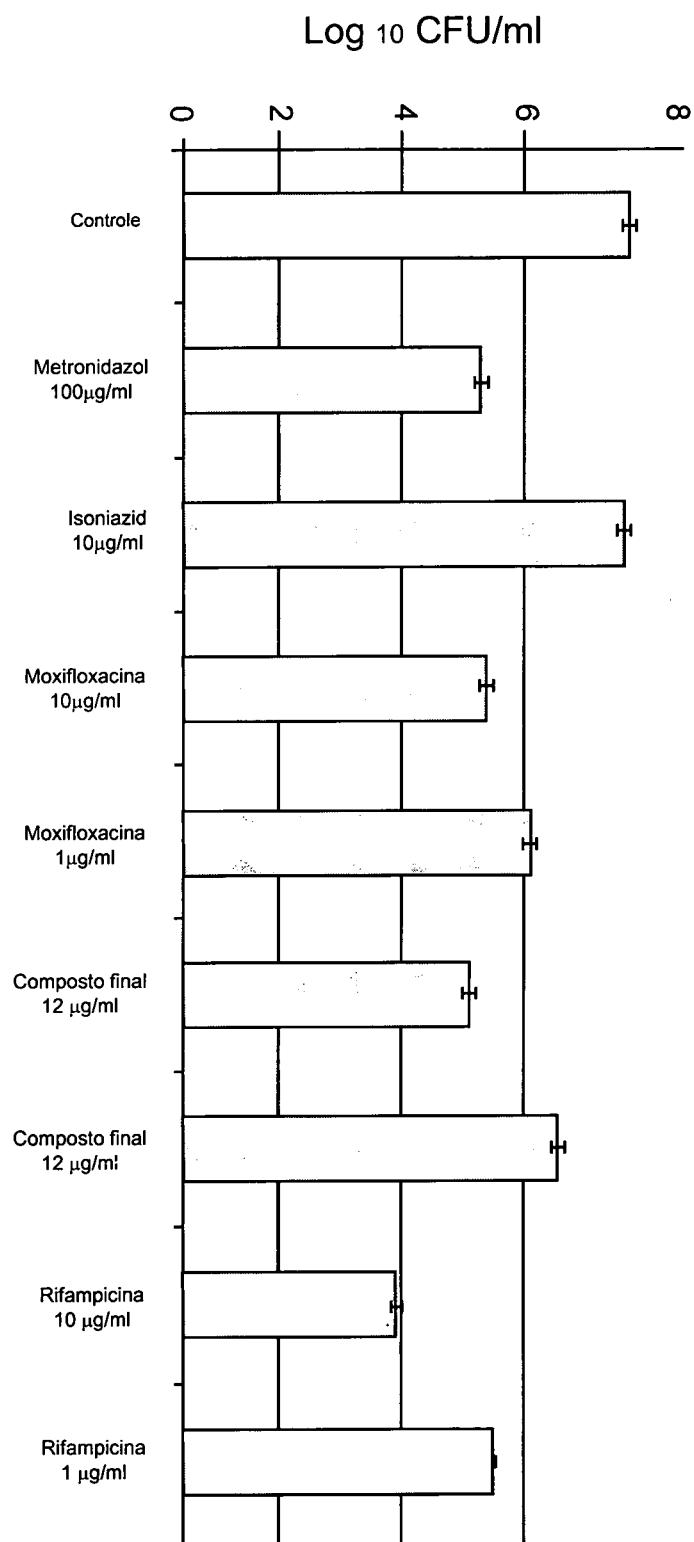


B)



*Fig.3*

Efeito de diversas drogas sobre *M. Tuberculosis* inativa (modelo de Wayne); n=2;

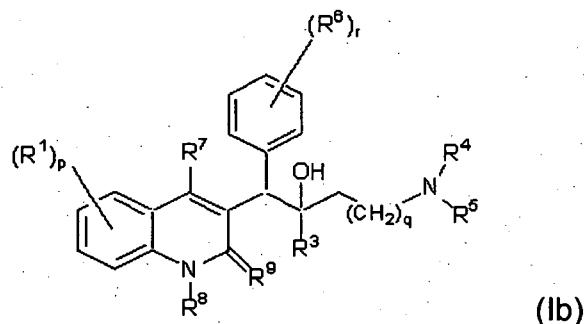
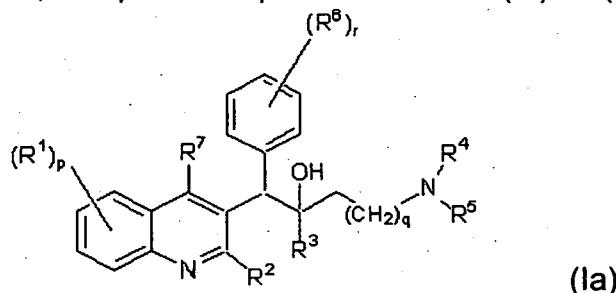


# PROSPECTO

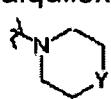
## RESUMO

Patente de Invenção: "TRATAMENTO DE TUBERCULOSE LATENTE".

- A presente invenção refere-se ao uso de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) para a fabricação de um medicamento para o tratamento de  
5 tuberculose latente, em que o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) é



- um sal farmaceuticamente aceitável, uma amina quaternária, um N-óxido, uma forma tautomérica ou uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, em que R<sup>1</sup> é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquioxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila; p é 1, 2, 3 ou 4; R<sup>2</sup> é hidrogênio, hidróxi, mercapto, alquilóxi, alquioxialquilóxi, alquiltio, mono ou di(alquil)amino ou um radical de fórmula



; R<sup>3</sup> é alquila, Ar, Ar-alquila, Het ou Het-alquila; q é zero, 1, 2, 3 ou 4; R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup>, cada um independentemente, são hidrogênio, alquila ou benzila; ou R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> podem ser considerados juntos incluindo o N ao qual eles estão ligados; R<sup>6</sup> é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquioxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila; ou dois radicais R<sup>6</sup> vizinhos podem ser considerados juntos para formar um radical bivalente -CH=CH-CH=CH-; r é 1, 2, 3, 4 ou 5; R<sup>7</sup> é hidrogênio, alquila, Ar ou Het; R<sup>8</sup> é hidrogênio ou alquila; R<sup>9</sup> é oxo; ou R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> juntos formam o radical =N-CH=CH-.  
20