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

(11) (21) **PI 0506121-0 A**

(22) Data de Depósito: 08/12/2005
(43) Data de Publicação: **13/02/2007**
(RPI 1884)

(51) Int. Cl^7.:
C07D 215/02
A61K 31/47
A61K 31/4709
A61P 31/04

(54) Título: **DERIVADOS DE QUINOLINA COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS**

(30) Prioridade Unionista: 08/06/2005 EP 05 105023.5

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

(72) Inventor(es): Koenraad Jozef Lodewijk Marcel Andries, Anil Koul, Jérôme Emile Georges Guillemont, Elisabeth Therese Jeanne Pasquier

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

(57) Resumo: "DERIVADOS DE QUINOLINA COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS". A presente invenção refere-se ao uso de um composto para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana, o dito composto sendo um composto de fórmula um ácido farmaceuticamente aceitável ou um sal de adição de base do mesmo, uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo ou uma forma de N-óxido do mesmo, em que R^1 é hidrogênio, halo, polihalo C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila, Ar ou Het; p é um número inteiro igual a 1 ou 2; R^2 é C_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquilóxi ou C_{1-6} alquiltio; R^3 é Ar, Het ou Het^1; R^4 e R^5 cada um independentemente é hidrogênio, C_{1-6} alquila ou benzila ou R^4 e R^5 juntos e inclusive o N ao qual eles estão ligados podem formar um radical selecionado 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 anéis pode opcionalmente ser substituído com C_{1-6} alquila, halo, polihalo C_{1-6} alquila, hidróxi, hidróxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, amino, mono- ou di (C_{1-6} alquil) amino, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6}; alquila, C_{1-6} alquiltio C_{1-6} alquila ou pirimidinila; R^6 é hidrogênio, halo, polihalo C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila, c_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquiltio ou dois radicais R^6 vicinais podem ser considerados juntos para formar um radical bivalente de fórmula -C=CH-CH=CH-; r é um número inteiro igual a 1 ou 2, R^7 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, Ar, Het ou Her^1; contanto que a infecção bacteriana não seja uma infecção Mycobacteriana.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE QUINOLINA COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS".**

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

A resistência aos agentes antibióticos de primeira linha é um problema que está surgindo. Alguns exemplos importantes incluem *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, enterococos resistentes à vancomicina, *Staphylococcus aureus,* resistente à meticilina, salmonelas multirresistentes.

As conseqüências de resistência a agentes antibióticos são graves. As infecções causadas por micróbios resistentes falham na resposta ao tratamento, resultando em doença prolongada e maior risco de morte. Falhas no tratamento também levam a períodos de infectividade mais longos, que aumentam os números de pessoas infectadas que se movem na comunidade e assim expondo a população geral ao risco de contrair uma infecção de cepa resistente.

Os hospitais constituem um componente crítico do problema da resistência a antibióticos no mundo todo. A combinação de pacientes altamente suscetíveis, do uso intensivo e prolongado de antimicrobiano e infecção cruzada resultou em infecções com agentes patogênicos bacterianos altamente resistentes.

A automedicação com antimicrobianos é um outro fator principal que contribui para a resistência. Os antimicrobianos automedicados podem ser desnecessários, são freqüentemente dosados inadequadamente ou podem não conter quantidades adequadas da droga ativa.

A aceitação pelo paciente ao tratamento recomendado é um outro problema de grande importância. Os pacientes esquecem de tomar a medicação, interrompem o tratamento e, quando começam a sentir melhoria ou podem não ser capazes de seguir um tratamento completo, criam assim um ambiente ideal para os micróbios se adaptarem em vez de serem eliminados.

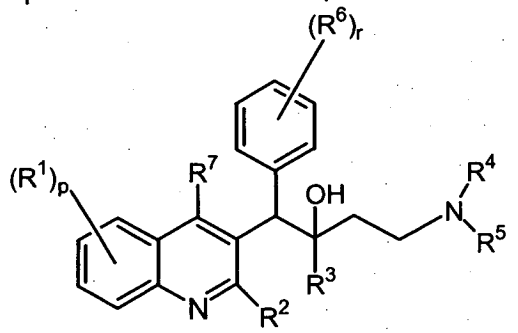
Por causa da resistência emergente a múltiplos antibióticos, os médicos se deparam com infecções para as quais não há terapia eficaz. A morbidez, a mortalidade e os custos de tais infecções impõem uma carga cada vez maior para os sistemas de tratamento de saúde no mundo todo.

Portanto há uma grande necessidade de novos compostos para o tratamento de infecções bacterianas, especialmente para o tratamento de infecções causadas por cepas resistentes.

A WO 2004/011436 divulga derivados de quinolina substituídos que têm atividade contra Mycobacteria, em particular contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Um composto em particular destes derivados de quinolina substituídos está descrito em Science (2005), 307, 223-227.

Foi agora descoberto que os derivados de quinolina descritos na WO 2004/011436 também apresentam atividade contra outras bactérias sem ser Mycobacteria.

Portanto, a presente invenção refere-se ao uso de um composto para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana, o dito composto sendo um composto de fórmula



(I)

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

R^1 é hidrogênio, halo, polihalo C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila, Ar ou Het;

p é um número inteiro igual a 1 ou 2;

R^2 é C_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquilóxi ou C_{1-6} alquiltio;

R^3 é Ar, Het ou Het^1;

R^4 e R^5 cada um independentemente é hidrogênio, C_{1-6} alquila ou benzila

ou

R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados podem formar um radical selecionado 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 anéis pode opcionalmente ser substituído com C_{1-6} alquila, halo, polihalo C_{1-6} alquila, hidróxi, hidróxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, amino, mono- ou di (C_{1-6} alquil) amino, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquiltio C_{1-6}alquila ou pirimidinila;

R^6 é hidrogênio é hidrogênio, halo, polihalo C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquiltio; ou

Dois radicais vicinais R^6 podem estar ligados para formar um radical bivalente de fórmula

-CH=CH-CH=CH-;

r é um número inteiro igual a 1 ou 2;

R^7 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, Ar, Het ou Het^1;

Ar é um homociclo selecionado do grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetrahidronaftila, cada homociclo pode opcionalmente ser substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou di (C_{1-6} alquil) amino, C_{1-6} alquila, polihalo C_{1-6} alquila, hidróxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, polihalo C_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, carboxila, C_{1-6} alquilóxi carbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono- ou di (C_{1-6} alquil) aminocarbonila;

Het é um heterociclo monocíclico selecionado do grupo de *N*-fenoxipiperidinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; cada heterociclo monocíclico pode opcionalmente estar substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo de halo, hidróxi, C_{1-6} alquila, polihalo C_{1-6} alquila, hidróxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila ou Ar-C(=O)-;

Het^1 é um heterociclo bicíclico selecionado do grupo de quinolinila,

quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-dihidrobenzo [1,4] dioxinila ou benzo [1,3] dioxolila; cada heterociclo bicíclico pode opcionalmente ser substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo de halo, hidróxi, C_{1-6} alquila, polihalo C_{1-6} alquila, hidróxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila ou Ar-C(=O)-; contanto que a infecção bacteriana não seja uma infecção por Mycobacteria.

A presente invenção também se refere a um processo de tratamento de uma infecção bacteriana em um mamífero, em particular um mamífero do sangue quente, mais em particular um ser humano, mais em particular um ser humano, que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ao mamífero.

Como usado aqui antes ou aqui a seguir C_{1-6} alquila como um como um grupo ou parte de um grupo define radicais hidrocarbonetos de cadeia reta ou ramificada que têm de 1 a 6 átomos de carbono tais como metila, etila, propila, 1-metiletila, butila, pentila, hexila, 2-metilbutila e similares.

Como usado aqui antes ou aqui depois, o termo (=O) forma um grupamento carbonila quando ligado a um átomo de carbono.

O termo halo é genérico para flúor, cloro, bromo e iodo. Como usado aqui antes ou aqui depois, o polihalo C_{1-6} alquila como um grupo ou parte de um grupo é definido como C_{1-6} alquila mono- ou polihalo substituído, por exemplo, metila com um ou mais átomos de flúor, por exemplo, difluorometila ou trifluorometila, 1,1-difluoroetila e similares. No caso em que mais do que um átomo de halogênio esteja ligado a um grupo alquila dentro da definição de polihalo C_{1-6} alquila, eles podem ser os mesmos ou diferentes.

Na definição de Het ou Het^1, ou quando R^4 e R^5 são considerados juntos, entende-se que eles incluam todas as formas isoméricas possíveis dos heterociclos, por exemplo, pirrolila compreende 1*H*-pirrolila e 2*H*-pirrolila.

Ar, Het ou Het^1 relacionados nas definições dos substituintes

dos compostos de fórmula (ver, por exemplo, R^3) como mencionado aqui antes ou aqui depois podem estar ligados ao resto da molécula de fórmula (I) por meio de qualquer carbono ou heteroátomo quando apropriado, se não for especificado de outra maneira. Desse modo, por exemplo, quando Het for imidazolila, ele pode ser 1-imidazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila e similares.

As linhas desenhadas provenientes dos substituintes para os sistemas de anel indicam que a ligação pode estar ligada a qualquer um dos átomos adequados do anel.

Quando dois radicais vicinais R^6 são considerados juntos para formar um radical bivalente de fórmula –CH=CH-CH=CH-, isto significa que os dois radicais vicinais R^6 formam juntamente com o anel fenila ao qual eles estão ligados um naftila.

Para uso terapêutico, os sais dos compostos de fórmula (I) são aqueles em que o íon indicador é farmaceuticamente aceitável. No entanto, os sais de ácidos e de bases que não são farmaceuticamente aceitáveis podem encontrar uso, por exemplo, na preparação ou na purificação de um composto farmaceuticamente aceitável. Todos os sais, sejam farmaceuticamente aceitáveis ou não, estão incluídos dentro do âmbito da presente invenção.

Entende-se que os sais de adição farmaceuticamente aceitáveis como mencionado aqui antes ou aqui a seguir compreendem as formas de sal de adição de ácido não-tóxicas terapeuticamente ativas que os compostos de fórmula (I) são capazes de formar. Estes últimos podem ser obtidos convenientemente por tratamento da forma base com ácidos apropriados tais como ácidos inorgânicos, por exemplo, hidrácidos, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico e similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico e similares; ou ácidos orgânicos, por exemplo, os ácidos acético, propanóico, hidroxiacético, 2-hidroxipropanóico, 2-oxopropanóico, oxálico, malônico, ácido succínico, maléico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidróxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, 4-metilbenzenossulfônico, ciclohexanossulfâmico, 2-hidroxibenzóico, 4-amino-2-hidroxibenzóico e similares. Inversamente a forma de sal pode ser

convertida por tratamento com álcali na forma de base livre.

Os compostos de fórmula (I) que contêm prótons ácidos podem ser convertidos em suas formas de sal de adição de metal ou de amina não-tóxicos terapeuticamente ativas ou formas de sal de adição de amina por tratamento com bases orgânicas ou inorgânicas apropriadas. As formas de sal de base apropriadas compreendem, por exemplo, os sais de amônio, os sais de metal alcalino e de metal alcalino-terroso, por exemplo, os sais de lítio, de sódio, de potássio, de magnésio, de cálcio e similares os sais como bases orgânicas, por exemplo, aminas primárias, secundárias e terciárias alifáticas e aromáticas, tais como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, os quatro isômeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, a benzatina, a *N*-metil-D-glucamina, o 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, os sais de hidrabamina e os sais com aminoácidos, tais como, por exemplo, arginina, 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 solvente que os compostos de fórmula (I) são capazes de formar. Exemplos de tais formas são por exemplo, hidratos, alcoolatos e similares.

Entende-se que as formas de *N*-óxido dos presentes compostos compreendem os compostos de fórmula (I) em que um ou vários átomos de nitrogênio terciários são oxidados ao chamado *N*-óxido.

Os compostos de fórmula (I) podem ser convertidos às formas de *N*-óxido correspondentes seguindo-se procedimentos conhecidos na técnica anterior para conversão de um nitrogênio trivalente à sua forma de *N*-óxido. A dita reação de *N*-oxidação pode geralmente ser realizada por reação do material de partida de fórmula (I) com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Os peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxidos de metal alcalino ou de metal

alcalino-terroso, por exemplo, peróxido de sódio, peróxido de potássio; os peróxidos orgânicos apropriados podem compreender peróxi ácidos tais como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxóico ou ácido benzenocarboperoxóico halo substituído, por exemplo, o ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, os ácidos peroxoalcanóicos, por exemplo, o ácido peroxoacético, os hidroperóxidos de alquila, por exemplo, o hidroperóxido de *terc-butil*a. Os solventes adequados são, por exemplo, a água, álcoois inferiores, por exemplo, etanol e similares, hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno, cetonas, por exemplo, a 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometanos e misturas de tais solventes.

Será considerado que alguns dos compostos de fórmula (I) e seus *N*-óxidos ou sais de adição podem conter um ou mais centros de quiralidade e existir como formas estereoquimicamente isoméricas.

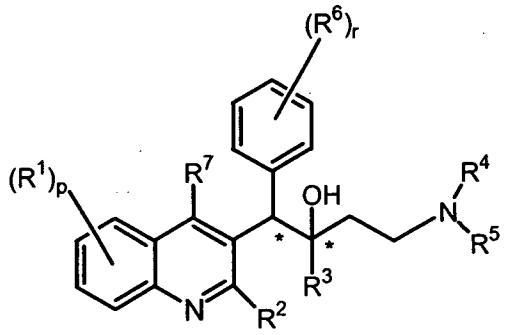
O termo "formas estereoquimicamente isoméricas" como usado aqui antes ou aqui a seguir define todas as formas estereoquimicamente possíveis que os compostos de fórmula (I) e seus *N*-óxidos, sais de adição ou derivados fisiologicamente funcionais possam possuir. A não ser se for mencionado ou indicado de outra maneira, a designação química de compostos representa a mistura de todas as formas estereoquimicamente possíveis, as ditas misturas contendo todos os diaestereômeros e enanciômeros da estrutura molecular básica. Em particular, os centros estereogênicos podem ter a configuração -R ou -S; os substituintes sobre os radicais cíclicos bivalentes (parcialmente) saturados podem ter a configuração *cis*- ou *trans*-. Os compostos que abrangem as duplas ligações podem ter uma estereoquímica E (entgegen) ou Z (zusammen) na dita ligação dupla.

Pretende-se obviamente que as formas estereoquímicas dos compostos de fórmula (I) sejam abrangidas no âmbito desta invenção.

Seguindo-se as convenções da nomenclatura CAS, quando estiverem presentes em uma molécula dois centros estereogênicos de configuração absoluta conhecida, é atribuído um descritor *R* ou *S* (baseado na regra de seqüência de Cahn-Ingold-Prelog) ao centro quiral de menor número, o centro de referência. A configuração do segundo centro estereogênico é in-

dicada usando-se descritores relativos [*R**,*R**] ou [*R**,*S**] , em que *R** é sempre especificado como o centro de referência e [*R**,*R**] indica centros com a mesma quiralidade e [*R**,*S**] indica centros de quiralidade diferente. Por exemplo, se o centro quiral de menor número na molécula tiver uma configuração *S* e o segundo centro for *R*, o estéreo descritor seria especificado como *S*-[*R**,*S**] . Se forem usados "α" e "β": a posição do substituinte de mais alta prioridade no átomo de carbono assimétrico no sistema de anel que tem o menor número no anel, arbitrariamente está sempre na posição "α" do plano médio determinado pelo sistema do anel. A posição do substituinte de mais alta prioridade no outro átomo de carbono assimétrico no sistema de anel em relação à posição do substituinte de mais alta prioridade no átomo de referência é denominada "α", se este estiver do mesmo lado do plano médio determinado pelo sistema do anel ou "β", se este estiver no outro lado do plano médio determinado pelo sistema do anel.

Os termos "eritro" e "treo" também podem ser usados como descritores estereoquímicos relativos. Quando uma molécula contém dois carbonos assimétricos, existem 4 estereoisômeros da molécula. Estes isômeros podem estar agrupados em dois pares de dois enanciômeros. Uma diferença entre estes dois pares pode ser obtidas usando-se a notação eritro e treo (inicialmente usada para Açúcar). Os dois átomos de carbono assimétricos sobre a cadeia lateral dos presentes compostos, indicados por * na estrutura a seguir, são determinantes para a estereoquímica das moléculas. A configuração relativa das moléculas é indicada como eritro se os grupos, após terem sido classificados de acordo com as regras de prioridade (regras de Cahn, Ingold, Prelog), se enrolam na mesma direção quando observados em projeção de Newman. A configuração relativa das moléculas é indicada como treo se os grupos, após terem sido classificados de acordo com as regras de prioridade (regras de Cahn, Ingold, Prelog), se enrolam na direção oposta quando observados em projeção de Newman.



Em vez de eritro e treo, os termos "sin" e "anti" também podem ser usados como estereodescritores relativos para os dois pares de dois enanciômeros. Para determinar se uma molécula é sin ou anti, a cadeia principal da molécula é desenhada na maneira de ziguezague comum. Se os dois substituintes (os substituintes são classificados de acordo com a sua prioridade (regras de Cahn Ingold Prelog)) estiverem no mesmo lado do plano definido pela cadeia principal, a estereoquímica é indicada como sin. Se os dois substituintes principais estiverem no lado oposto do plano definido pela cadeia principal, a estereoquímica é indicada como anti.

Os estereodescritores cis, trans, E, Z, R, S, eritro, treo, sin, anti são bem conhecidos de uma pessoa versada na técnica. Também é feita referência a J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 5521-5523, que é aqui incorporado como referência.

Quando for indicada uma forma estereoquímica específica, isto significa que a dita forma é substancialmente livre, isto é, associada com menos de 50%, de preferência menos de 20%, mais preferivelmente menos de 10%, até mesmo mais preferivelmente menos do que 5%, ainda de preferência menos do que 2% e mais preferivelmente ainda menos do que 1% do (s) outro (s) isômero (s). Desse modo, quando um composto de fórmula (I) for, por exemplo, especificado como (αS, βR), isto significa que o composto é substancialmente isento do isômero (αR, βS).

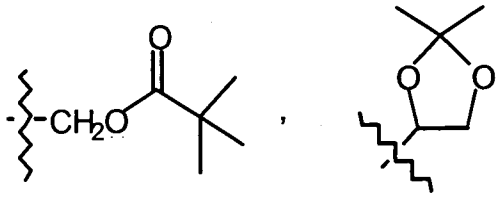
Os compostos de fórmula (I) podem ser sintetizados na forma de misturas racêmicas de enanciômeros que podem ser separados um do outro seguindo-se procedimentos de resolução conhecidos na técnica. Os compostos racêmicos de fórmula (I) podem ser convertidos às formas de sal diaestereoméricas correspondentes por reação com um ácido quiral adequado.

As ditas formas de sal diaestereoméricas são subseqüentemente separadas, por exemplo, por cristalização seletiva ou fracionada e os enanciômeros são liberados das mesmas por álcali. Uma maneira alternativa de se separar as formas enancioméricas dos compostos de fórmula (I) envolve cromatografia líquida que usa uma fase estacionária quiral. As ditas formas isoméricas estereoquimicamente puras também podem ser derivadas das formas isoméricas estereoquimicamente puras correspondentes dos materiais de partida apropriados, contanto que a reação ocorra estereoespecificamente. Preferencialmente s for desejado um estereoisômero específico, o dito composto será sintetizado por métodos de separação estereoespecíficos. Estes métodos irão empregar vantajosamente materiais de partida enanciomericamente puros.

A invenção também compreende compostos derivados (habitualmente denominados "pró-drogas") dos compostos farmacologicamente ativos de acordo com a invenção, que são degradados *in vivo* para fornecer os compostos de acordo com a invenção. As pró-drogas são habitualmente (porém nem sempre) de menor potência no receptor alvo do que os compostos aos quais elas são degradadas. As pró-drogas são particularmente úteis quando o composto desejado tem propriedades químicas ou físicas que tornam a sua administração difícil ou ineficaz. Por exemplo, o composto desejado pode ser apenas fracamente solúvel, ele pode ser fracamente transportado através do epitélio da mucosa ou ele pode ter uma meia vida do plasma indesejavelmente curta. Uma discussão adicional sobre pró-drogas pode ser encontrada em Stella, V. J. e outros, "Prodrugs", *Drug Delivery Systems*, 1985, pp. 112-176 e em *Drugs,* 1985, **29**, pp. 455-473.

As formas de pró-droga dos compostos farmacologicamente ativos de acordo com a invenção serão geralmente os compostos de fórmula (I), os sais de adição de ácido ou de base farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, as formas tautoméricas dos mesmos e as formas de *N*-óxido dos mesmos, que tenham um grupo ácido que é esterificado ou amidado. Incluídos em tais grupos ácido esterificados estão os grupos de fórmula $-COOR^x$, em que R^x é

um C_{1-6} alquila, fenila, benzila ou um dos grupos a seguir:

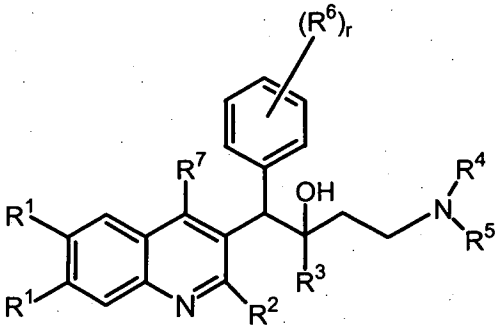


Grupos amidados incluem grupos de fórmula $-CONR^yR^z$, em que R^y é H, C_{1-6} alquila, fenila ou benzila and R^z é –OH, H, C_{1-6} alquila, fenila ou benzila.

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

Sempre que aqui usado, entende-se que o termo "compostos de fórmula (I)" também inclui suas formas de *N*-óxido, seus sais de adição ou suas formas estereoquimicamente isoméricas. De interesse especial são aqueles compostos de fórmula (I) que são estereoquimicamente puros.

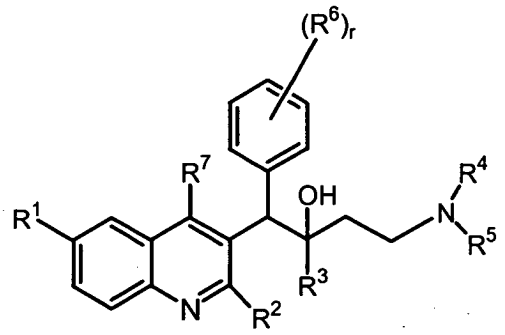
Uma primeira modalidade interessante da presente invenção refere-se a um composto de fórmula (I-a)



(I-a)

a um sal de adição de ácido ou de base farmaceuticamente aceitável, a uma forma estereoquimicamente isomérica dos mesmos ou a uma forma de *N*-óxido dos mesmos.

Uma segunda modalidade interessante da presente invenção refere-se a um composto de fórmula (I-b)



(I-b)

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

Uma terceira modalidade interessante consiste nos compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo dos mesmos como mencionado aqui antes como modalidade interessante em que R^1 representa hidrogênio, halo, C_{1-6} alquila, Ar ou Het; de preferência hidrogênio, halo, fenila ou Het opcionalmente substituídos; mais preferivelmente hidrogênio, halo, fenila opcionalmente substituída, furanila opcionalmente substituída ou piridinila; até mesmo mais preferivelmente hidrogênio, halo ou fenila opcionalmente substituída; mais preferivelmente halo, tal como por exemplo, bromo ou cloro, em particular bromo.

Uma quarta modalidade interessante consiste nos compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo dos mesmos como mencionado aqui antes como modalidade interessante em que R^1 é halo, polihalo C_{1-6} alquila, Ar ou Het; de preferência halo, Ar ou Het; mais preferivelmente halo, fenila opcionalmente substituída ou Het; até mesmo mais preferivelmente halo, fenila, furanila opcionalmente substituída ou piridinila; mais preferivelmente ainda halo ou fenila.

Uma quinta modalidade interessante consiste nos compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo dos mesmos como mencionado aqui antes como modalidade interessante em que R^2 é C_{1-6} alquilóxi ou C_{1-6} alquiltio, em particular metóxi ou metiltio; de preferência C_{1-6} alquilóxi; mais preferivelmente metóxi.

Uma sexta modalidade interessante consiste nos compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo dos mesmos como mencionado aqui antes

como modalidade interessante em que R^3 é Ar ou Het ou em que R^3 é Ar ou Het^1; de preferência R^3 é Ar; mais preferivelmente fenila opcionalmente substituída ou naftila opcionalmente substituída; até mesmo mais preferivelmente fenila opcionalmente substituída com halo ou C_{1-6} alquilóxi, ou naftila opcionalmente substituída com halo ou C_{1-6} alquilóxi; mais preferivelmente fenila opcionalmente substituída com 1 ou 2 halo, em particular com flúor, ou naftila, em particular 1-naftila ou 2- naftila.

Uma sétima modalidade interessante consiste nos compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo dos mesmos como mencionado aqui antes como modalidade interessante em que R^4 e R^5 cada um independentemente é hidrogênio ou C_{1-6} alquila; ou R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados podem formar um radical selecionado 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 anéis pode opcionalmente ser substituído com C_{1-6} alquila, halo, polihalo C_{1-6} alquila, hidróxi, hidróxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, amino, mono- ou di(C_{1-6}alquil) amino, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquiltio C_{1-6} alquila ou pirimidinila; mais preferivelmente R^4 é C_{1-6} alquila e R^5 é hidrogênio ou C_{1-6} alquila; ou R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados podem formar um radical selecionado 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 anéis pode opcionalmente ser substituído com C_{1-6} alquila, halo, polihalo C_{1-6} alquila, hidróxi, hidróxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, amino, mono- ou di (C_{1-6} alqui) amino, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquiltio C_{1-6} alquila ou pirimidinila; até mesmo mais preferivelmente R^4 é C_{1-6} alquila e R^5 é hidrogênio ou C_{1-6} alquila; ou R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados podem formar um radical selecionado do grupo de pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piridinila, piperazinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, morfolinila e tiomorfolinila, cada

um dos ditos anéis pode opcionalmente ser substituído com C_{1-6} alquila, halo, polihalo C_{1-6} alquila, hidróxi, hidróxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, amino, mono- ou di (C_{1-6}alquil) amino, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquiltio C_{1-6} alquila ou pirimidinila; mais preferivelmente R^4 é C_{1-6} alquila, em particular metila ou etila, mais em particular metila, e R^5 é hidrogênio ou C_{1-6} alquila, em particular metila ou etila, mais particularmente metila.

Uma oitava modalidade interessante consiste nos compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo dos mesmos como mencionado aqui antes como modalidade interessante em que R^4 e R^5 cada um independentemente é hidrogênio, C_{1-6} alquila ou benzila; preferivelmente R^4 e R^5 cada um independentemente é hidrogênio ou C_{1-6} alquila; mais preferivelmente R^4 é C_{1-6} alquila e R^5 é hidrogênio ou C_{1-6} alquila; mais preferivelmente R^4 e R^5 são C_{1-6} alquila, em particular metila ou etila, mais particularmente metila.

Uma nona modalidade interessante consiste nos compostos de fórmula (I) ou em qualquer subgrupo dos mesmos como mencionado aqui antes como modalidade interessante em que R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados podem formar um radical selecionado 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, e tiomorfolinila, cada um dos ditos anéis pode opcionalmente ser substituído com C_{1-6} alquila, halo, polihalo C_{1-6} alquila, hidróxi, hidróxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, amino, mono- ou di (C_{1-6}alquil) amino, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquiltio C_{1-6} alquila ou pirimidinila; de preferência R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados podem formar um radical selecionado do grupo de pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piridinila, piperazinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, morfolinila e tiomorfolinila, cada um dos ditos anéis pode opcionalmente ser substituído com C_{1-6} alquila, halo, polihalo C_{1-6} alquila, hidróxi, hidróxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, amino, mono- ou di (C_{1-6} alquil) amino, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquiltio C_{1-6} alquila ou pirimidinila; mais preferivelmente R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados podem formar um radical selecionado

do grupo de pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piperazinila, morfolinila e tiomorfolinila, cada um dos ditos anéis pode opcionalmente ser substituído com C_{1-6} alquila, halo, polihalo C_{1-6} alquila, hidróxi, hidróxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, amino, mono- ou di (C_{1-6}alquil) amino, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquiltio C_{1-6} alquila ou pirimidinila; até mesmo mais preferivelmente R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados podem formar um radical selecionado do grupo de imidazolila, triazolila, piperidinila, piperazinila, morfolinila e tiomorfolinila, cada um dos ditos anéis pode opcionalmente ser substituído com C_{1-6} alquila, halo, polihalo C_{1-6} alquila, hidróxi, hidróxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, amino, mono- ou di (C_{1-6}alquil) amino, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquiltio C_{1-6} alquila ou pirimidinila; mais preferivelmente R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados podem formar imidazolila.

Preferencialmente, os substituintes no sistema do anel quando R^4 e R^5 são considerados juntos são selecionados entre C_{1-6} alquila, halo, polihalo C_{1-6} alquila, hidróxi, C_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquiltio e pirimidinila; mais preferivelmente os substituintes são selecionados entre C_{1-6} alquila ou pirimidinila.

Uma décima modalidade interessante consiste nos compostos de fórmula (I) ou em qualquer subgrupo dos mesmos como mencionado aqui antes como modalidade interessante em que R^6 é hidrogênio, halo, polihalo C_{1-6} alquila ou C_{1-6} alquila; ou dois grupos vicinais R^6 podem ser considerados juntos para formar um radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-; preferivelmente R^6 é hidrogênio, halo, polihalo C_{1-6} alquila ou C_{1-6} alquila; mais preferivelmente R^6 é hidrogênio, halo ou C_{1-6} alquila;até mesmo R^6 é hidrogênio ou halo; mais preferivelmente R^6 é hidrogênio.

Uma décima primeira modalidade interessante consiste nos compostos de fórmula (I) ou em qualquer subgrupo dos mesmos como mencionado aqui antes como modalidade interessante em que R^7 é hidrogênio.

Uma décima segunda modalidade interessante consiste nos compostos de fórmula (I) ou em qualquer subgrupo dos mesmos como mencionado aqui antes como modalidade interessante em que r é um número

inteiro igual a 1.

Uma décima terceira modalidade interessante consiste nos compostos de fórmula (I) ou em qualquer subgrupo dos mesmos como mencionado aqui antes como modalidade interessante em que p é um número inteiro igual a 1.

Uma décima quarta modalidade interessante consiste nos compostos de fórmula (I) ou em qualquer subgrupo dos mesmos como mencionado aqui antes como modalidade interessante contanto que quando um R^1 for C_{1-6} alquila então p é um número inteiro igual a 2 e o outro substituinte R^1 é selecionado entre halo, polihalo C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila, Ar ou Het.

Uma décima quinta modalidade interessante consiste nos compostos de fórmula (I) ou em qualquer subgrupo dos mesmos como mencionado aqui antes como modalidade interessante em que o composto não é o (αS, αR)-6-bromo-α-[2-(dimetilamino) etil]-2-metóxi-α-1-naftalenil-α-fenil-3-quinolinaetanol, um sal de adição de ácido ou de base do mesmo ou uma forma de *N*-óxido do mesmo.

Uma décima sexta modalidade interessante consiste nos compostos de fórmula (I) ou em qualquer subgrupo dos mesmos como mencionado aqui antes como modalidade interessante para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção com uma bactéria gram-positiva e/ou gram-negativa.

Uma décima sétima modalidade interessante é o uso de um composto de fórmula (I) ou de qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui antes como modalidade interessante para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção com uma bactéria gram-positiva.

Uma décima oitava modalidade interessante é o uso de um composto de fórmula (I) ou de qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui antes como modalidade interessante para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção com uma bactéria gram-negativa.

Uma décima nona modalidade interessante é o uso de um composto de fórmula (I) ou de qualquer subgrupo do mesmo como mencionado

aqui antes como modalidade interessante para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana em que o composto de fórmula (I) tem uma IC_{90} < 15 μl/ ml contra pelo menos uma bactéria, em particular uma bactéria gram-positiva, de preferência uma IC_{90} < 10 μl/ ml, mais preferivelmente uma IC_{90} < 5 μl/ ml; o valor de IC_{90} sendo determinado como descrito aqui a seguir.

Os compostos interessantes da presente invenção também são aqueles compostos de fórmula (I) em que se aplicam uma ou mais, de preferência todas, as definições a seguir:

a) R^1 é hidrogênio; C_{1-6} alquila; halo, em particular bromo ou cloro; fenila; furanila opcionalmente substituída com hidróxi C_{1-6} alquila; ou piridila;

b) R^2 é C_{1-6} alquilóxi, em particular metóxi ou etóxi; C_{1-6} alquiltio, em particular metiltio; ou C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquilóxi;

c) R^3 é fenila opcionalmente substituída com 1 ou 2 halo, em particular flúor ou cloro; naftila opcionalmente substituída com 1 ou 2 halo ou C_{1-6} alquilóxi; tienila; piperidinila substituída com Ar-C(=O); 2,3-dihidrobenzo [1,4] dioxinila; benzo [1,3] dioxolila; ou acenaftila;

d) R^4 e R^5 são cada um independentemente hidrogênio; C_{1-6} alquila; benzila; ou R^4 e R^5 juntos e N ao qual eles estão ligados podem formar um radical selecionado entre imidazolila; pirazinila substituída com C_{1-6} alquila; piperazinila substituída com C_{1-6} alquila; piperazinila substituída com pirimidinila; piperidinila; tiomorfolinila; morfolinila; pirrolidinila; ou triazolila;

e) R^6 é hidrogênio; halo, em particular cloro, flúor ou bromo; C_{1-6} alquila; ou dois radicais vicinais R^6 podem ser considerados juntos para formar um radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;

f) R^7 é hidrogênio.

Os compostos preferidos da presente invenção são os compostos 50, 206, 31, 26, 27, 32, 33, 109, 39, 44, 41, o composto A, E e F, um sal de adição de ácido ou de base farmaceuticamente aceitável ou uma forma de *N*-óxido dos mesmos.

Um outro grupo de compostos preferidos são os compostos definidos na reivindicação 24, isto é, os compostos 36, 46, 206, 31, 26, 33, 13,

39, 44, os Compostos A, E e F, um sal de adição de ácido ou de base dos mesmos ou uma forma de *N*-óxido dos mesmos.

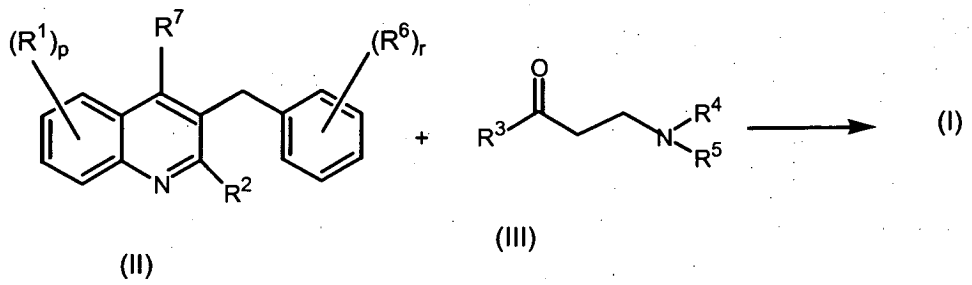
A presente invenção também se refere a um composto como reivindicado na reivindicação 29, isto é, os compostos A, B, C, D, E, F, G, H, I, um sal de adição de ácido ou de base farmaceuticamente aceitável dos mesmos ou uma forma de *N*-óxido dos mesmos.

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados de acordo com os processos descritos na WO 2004/011436, que é aqui incorporada como referência.

Em geral, os compostos de acordo com a invenção podem ser preparados por uma sucessão de etapas, cada uma das quais é conhecida da pessoa versada na técnica.

Em particular, os compostos de acordo com a fórmula (I) 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

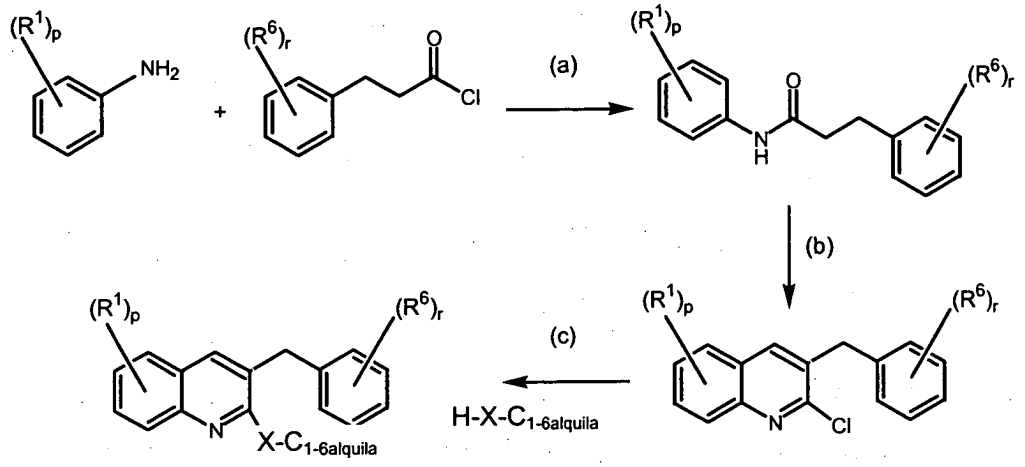


usando-se BuLi em uma mistura de diisopropil amina e tetrahidrofurano e em que todas as variáveis são definidas como na fórmula (I). A agitação pode melhorar a velocidade da reação. A reação pode ser convenientemente realizada a uma temperatura na faixa de entre –20 e –70°C.

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

da reação (2):

Esquema 2



(II-a)

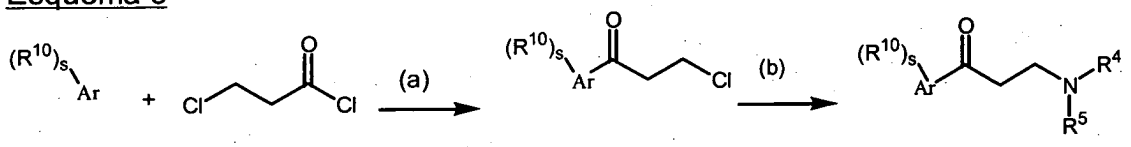
em que todas as variáveis são definidas como na fórmula (I). O esquema da reação (2) compreende a etapa (a) em que uma anilina substituída de modo apropriado é reagida com um cloreto de acila apropriado, tal como cloreto de 3-fenilpropionila, cloreto de 3-fluorobenzenopropanoíla ou cloreto de *p*-clorobenzenopropanoíla, na presença de uma base adequada, tal como trietilamina e um solvente inerte adequado para a reação, tal como cloreto de metileno ou dicloreto de etileno. A reação pode convenientemente ser realizada a uma temperatura na faixa de entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo. Em uma próxima etapa (b) o aduto obtido na etapa (a) é reagido com cloreto de fosforila ($POCl_3$) na presença de *N,N*-dimetilformamida (formilação de Vilsmeier-Haack seguida de ciclização). A reação pode convenientemente ser realizada a uma faixa de temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo. Em uma próxima etapa (c) um grupo específico R^2, em que R^2 é, por exemplo, um radical C_{1-6} alquilóxi ou um C_{1-6} alquiltio é introduzido por reação do composto intermediário obtido na etapa (b) com um composto H-X-C_{1-6} alquila em que X é S ou O.

É evidente que nas reações anteriores e seguintes, os produtos da reação podem ser isolados do meio da reação e, se necessário, ainda purificados de acordo com as metodologias geralmente conhecidas na técni-

ca, tais como extração, cristalização e cromatografia. Também é evidente que os produtos da reação que existem em mais do que uma forma enanciomérica, podem ser isolados de sua mistura por técnicas conhecidas, em particular cromatografia preparativa, tal como HPLC preparativa. Tipicamente, os compostos de fórmula (I) podem ser separados em suas formas isoméricas.

Os compostos intermediários de fórmula (III) são compostos que ou são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com procedimentos convencionais de reação geralmente conhecidos na técnica. Por exemplo, nos compostos intermediários de fórmula (III-a) em que R^3 é Ar substituído com s substituintes R^{10}, em que cada R^{10} é independentemente selecionado do grupo de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou di (C_{1-6}alquil) amino, C_{1-6} alquila, polihalo C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, polihalo C_{1-6} alquilóxi, carboxila, C_{1-6} alquilóxi carbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono- ou di (C_{1-6}alquil) aminocarbonila e s é um número inteiro igual a zero, 1, 2 ou 3, podem ser preparados de acordo com o esquema (3) da reação a seguir:

Esquema 3



(III-a)

O esquema (3) da reação compreende a etapa (a) em que um Ar apropriadamente substituído, em particular uma fenila apropriadamente substituído, é reagido por reação de Friedel-Craft com um cloreto de acila apropriado tal como o cloreto de 3-cloropropionila, na presença de um ácido de Lewis adequado, tal como, por exemplo, $AlCl_3$, $FeCl_3$, $SnCl_4$, $TiCl_4$ ou $ZnCl_2$ e um solvente inerte da reação, tal como cloreto de metileno ou cloreto de etileno. A reação pode convenientemente ser realizada a uma temperatura na faixa de entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo. Em uma próxima etapa (b) um grupo amino ($-NR^4R^5$) é introduzido por reação do composto intermediário obtido na etapa (a) com HNR^4R^5.

Em geral, os agentes patogênicos bacterianos podem ser classificados como agentes patogênicos gram-positivos ou gram-negativos. Os compostos antibióticos com atividade contra os agentes patogênicos gram-positivos e gram-negativos são geralmente considerados como tendo um amplo espectro de atividade. Os compostos da presente invenção são considerados como ativos contra os agentes patogênicos gram-positivos e/ou gram-negativos. Em particular, os presentes compostos são ativos contra pelo menos uma bactéria gram-positiva, de preferência contra diversas bactérias_gram-positivas, mais preferivelmente contra uma ou mais bactérias gram-positivas e/ou ou mais bactérias_gram-negativas.

Os presentes compostos têm atividade bactericida ou bacteriostática.

Exemplos de bactérias_gram-positivas e gram-negativas aeróbicas e anaeróbicas incluem Staphilococci, por exemplo, *S. aureus*; Enterococci, por exemplo, *E. faecalis*; Streptococci, por exemplo, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. piogens*; Bacilli, por exemplo, *Bacillus subtilis*; Listeria, por exemplo, *Listeria monocytogenes*; Haemophilus, por exemplo, *H. influenza*; Moraxella, por exemplo, *M. catarrhalis*; Pseudomonas, por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa* e Escherichia, por exemplo, *E. coli*. Os agentes patogênicos gram-positivos, por exemplo, Staphilococci, Enterococci e Streptococci são particularmente importantes por causa do desenvolvimento de cepas resistentes que são tanto difíceis de serem tratadas como difíceis de serem erradicadas, por exemplo, de um ambiente de um hospital uma vez estabelecidos. Exemplos de tais cepas são *Staphilococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), estafilococos coagulase negativos resistentes a meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina e *Enterococcus faecium* multi-resistente.

Os compostos da presente invenção também apresentam atividade contra cepas de bactérias_resistentes.

Os compostos da presente invenção são especialmente ativos contra o *Staphilococcus aureus*, inclusive contra o *Staphilococcus aureus* resistente, tais como contra o *Staphilococcus aureus* resistente a meticilina

(MRSA) e contra o *Streptococcus pneumoniae*.

Em particular, os compostos da presente invenção são ativos contra aquelas bactérias cuja viabilidade depende do funcionamento apropriado da F1F0 ATP sintase. Sem ficar preso a nenhuma teoria, é ensinado que a atividade dos presentes compostos se baseia na inibição da F1F0 ATP sintase, em particular na inibição do complexo F0 da F1F0 ATP sintase, mais em particular na inibição da subunidade c do complexo F0 da F1F0 ATP sintase, que leva à eliminação das bactérias por esgotamento dos níveis de ATP celular das bactérias.

Sempre como usado aqui antes ou aqui depois, que os compostos podem tratar uma infecção bacteriana entende-se que os compostos podem tratar uma infecção com uma ou mais cepas bacterianas.
Sempre como usado aqui antes ou aqui depois, que a infecção bacteriana não é uma infecção por Mycobacterial entende-se que a infecção bacteriana não é uma infecção com uma ou mais cepas Mycobacterial.

A dosagem exata e a freqüência de administração dos presentes compostos depende do composto de fórmula (I) usado, do estado de saúde em particular que está sendo tratado, da gravidade do estado de saúde em particular que está sendo tratado, da idade, do peso, do gênero, do estado de saúde em particular que está sendo tratado, da dieta, do período de tempo de administração e da condição física geral do paciente em particular, do modo de administração assim como de outra medicação que o indivíduo está tomando, como é bem sabido pelos versado na técnica. Além disso, é evidente que a quantidade diária eficaz pode ser diminuída ou aumentada dependendo da resposta do sujeito tratado e/ou dependendo da avaliação do médico que está prescrevendo os compostos da presente invenção.

O composto da presente invenção pode ser administrado em uma forma farmaceuticamente aceitável. Os compostos e as composições que compreendem os compostos podem ser administrados por vias, tais como tópica, local ou sistêmica. A aplicação sistêmica inclui qualquer método de introdução do composto nos tecidos do corpo, por exemplo, administração intratecal, epidural, intramuscular, transdermal, intravenosa, intraperi-

toneal, subcutânea, sublingual, retal, oral. A dosagem específica de antibacteriano a ser administrado, assim como a duração de tratamento pode ser ajustada quando necessário.

As infecções bacterianas que podem ser tratadas pelos presentes compostos incluem, por exemplo, infecções no sistema nervoso central, infecções no ouvido externo, infecções no ouvido médio, tais como otite aguda média, infecções dos seios cranianos, infecções oculares, infecções da cavidade oral, tais como infecções dos dentes, das gengivas e da mucosa, infecções do trato respiratório, infecções do trato inferior, infecções geniturinárias, infecções gastrintestinais, infecções ginecológicas, septicemia, infecções nos ossos e nas articulações, infecções na pele e na estrutura da pele, endocardite bacteriana, queimaduras, profilaxia antibacteriana das cirurgias e profilaxia antibacteriana em pacientes imunossuprimidos, tais como pacientes submetidos a quimioterapia contra o câncer ou pacientes submetidos a transplante de órgãos.

Dado o fato de que os compostos de fórmula (I) são ativos contra bactérias_gram-positivas e/ou gram-negativas, os presentes compostos podem ser combinados com outros agentes antibacterianos para combater eficazmente as infecções bacterianas.

Portanto, a presente invenção também se refere a uma combinação de (a) um composto de fórmula (I) e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos contanto que um ou mais outros agentes antibacterianos não sejam agentes antimicobacterianos.

A presente invenção também se refere a uma combinação de (a) um composto de fórmula (I) e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos contanto que um ou mais outros agentes antibacterianos não sejam agentes antimicobacterianos para uso como um medicamento.

Uma composição farmacêutica que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de (a) um composto de fórmula (I) e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos contanto que um ou mais outros agentes antibacterianos não sejam agentes antimicobacterianos, também é compreendida pela presente

invenção.

A presente invenção também se refere ao uso de uma combinação ou de uma composição farmacêutica como definido acima para o tratamento de uma infecção bacteriana, em particular uma infecção bacteriana sem ser uma infecção Mycobacterial.

A presente composição farmacêutica pode ter várias formas farmacêuticas para fins de administração. Como composições apropriadas podem ser citadas todas as composições habitualmente empregadas para a administração sistêmicas de drogas.

Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz dos compostos em particular, opcionalmente além da forma de sal, como o ingrediente ativo, é combinada em mistura íntima com um veículo farmaceuticamente aceitável, cujo veículo pode assumir uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para a administração. Estas composições farmacêuticas são desejáveis em forma de dosagem unitária, adequada, em particular, para a administração oral ou por injeção parenteral. Por exemplo, no preparo das composições na forma de dosagem oral, pode ser empregado qualquer um dos meios farmacêuticos habituais, tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e similares no caso de preparações líquidas orais, tais como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções ou veículos sólidos, tais como amidos, açúcares, caulim, diluentes, lubrificantes, aglutinantes, agentes de desintegração e similares no caso de pós, de pílulas, de cápsulas e de tabletes. Por causa de sua facilidade na administração, os comprimidos e as cápsulas representam as formas de dosagem unitária mais vantajosas de todas em cujo caso são obviamente empregados veículos farmacêuticos sólidos. Para as composições parenterais, o veículo irá compreender habitualmente água estéril, pelo menos em grande parte, embora possam ser incluídos outros ingredientes, por exemplo, para ajudar a solubilidade. Podem ser preparadas soluções injetáveis, por exemplo, em que o veículo compreende solução de soro fisiológico, solução de glicose ou uma mistura de soro fisiológico e glicose. Também podem ser preparadas suspensões injetáveis em cujo caso

podem ser empregados veículos líquidos, agentes de suspensão e similares. Também estão incluídas preparações na forma sólida que pretendem ser convertidas, um pouco antes do uso, a preparações na forma líquida.

Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica irá de preferência compreender desde 0,05 até 99% em peso, mais preferivelmente desde 0,1 até 70% em peso dos ingredientes ativos e, desde 1 até 99,95% em peso, mais preferivelmente desde 30 até 99,9% em peso de um veículo farmaceuticamente aceitável, todas as percentagens estando baseadas na composição total.

As proporções em peso para peso do composto de fórmula (I) e (b) o (s) outro (s) agente (s) antibacteriano (s) quando fornecidas como uma combinação podem ser determinadas pela pessoa versada na técnica. A dita proporção e a dosagem exata e a freqüência de administração depende do composto de fórmula (I) em particular e do (s) outro (s) agente (s) antibacteriano (s) usado (s), da condição em particular que está sendo tratada, da gravidade da condição que está sendo tratada, da idade, do peso, do gênero, da dieta, do período de tempo de administração e da condição física geral do paciente em particular, do modo de administração assim como de outra medicação que o indivíduo possa estar tomando, como é bem sabido dos versado na técnica. Além disso, é evidente que a quantidade diária eficaz pode ser diminuída ou aumentada dependendo da resposta do sujeito tratado e/ou dependendo da avaliação do médico que está prescrevendo os compostos da presente invenção.

Os compostos de fórmula (I) e um ou mais outros agentes antibacterianos podem ser combinados em uma única preparação ou eles podem ser formulados em preparações separadas de modo que elas possam ser administradas simultaneamente, separadamente ou seqüencialmente. Desse modo, a presente invenção também se refere a um produto que contém (a) um composto de fórmula (I) e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos contanto que um ou mais outros agentes antibacterianos não sejam agentes antimicobacterianos, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou seqüencial no tratamento de uma infecção bacteri-

ana.

A composição farmacêutica pode adicionalmente conter vários outros ingredientes conhecidos na técnica, por exemplo, um lubrificante, um agente estabilizador, um agente de polimento, um agente emulsificante, um agente regulador de viscosidade, um tensoativo, um conservante, um flavorizante ou um colorante.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas mencionadas acima na forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A forma de dosagem unitária como usada neste caso refere-se a unidades fisicamente isoladas adequadas 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 necessário. Exemplos de tais formas de dosagem unitária são comprimidos (inclusive comprimidos com entalhe ou comprimidos revestidos), cápsulas, pílulas, pacotes de pó, wafers, supositórios, soluções ou suspensões injetáveis e similares e múltiplos segregados dos mesmos. A dosagem diária do composto de acordo com a invenção irá, evidentemente, variar com o composto empregado, com o modo de administração, com o tratamento desejado e com a doença bacteriana indicada.

Os outros agentes antibacterianos que podem ser combinados com os compostos de fórmula (I) são agentes antibacterianos conhecidos na técnica. Os outros agentes antibacterianos compreendem antibióticos do grupo da β-lactama tais como penicilinas naturais, penicilinas semi-sintéticas, cefalosporinas naturais, cefalosporinas semi-sintéticas, cefamicinas, 1-oxacefemas, ácidos clavulânicos, penemas, carbapenemas, nocardicinas, monobactamas; tetraciclinas, anidrotetraciclinas, antraciclinas; aminoglicosídeos; nucleosídeos, tais como *N*- nucleosídeos, C- nucleosídeos, nucleosídeos carbocíclicos nucleosídeos, blasticidina S; macrolídeos tais como macrolídeos de 12 elementos, macrolídeos de 14 elementos, macrolídeos de 16 elementos, ansamicinas; peptídeos, tais como bleomicinas, gramicidinas, polimixinas, bacitracinas, antibióticos peptídeos de anel grande contendo

ligações lactona, actinomicinas, anfomicina, capreomicina, distamicina, enduracidinas, micamicina, neocarzinostatina, estendomicina, viomicina, virginiamicina; cicloheximida; cicloserina; variotina; sarcomicina A; novobiocina; griseofulvina; cloranfenicol; mitomicinas; fumagilina; monensinas; pirrolnitrina; fosfomicina; ácido fusídico; D-(*p*-hidroxifenil) glicina; D-fenilglicina; enediinas.

Os antibióticos específicos que podem ser combinados com os presentes compostos de fórmula (I) são, por exemplo, a benzilpenicilina (de potássio, procaína, benzatina), a fenoximetilpenicilina (de potássio), a feneticilina de potássio, a propicilina, a carbenicilina (dissódica, de sódio fenila, de sódio indanila), a sulbenicilina, a ticarcilina dissódica, a meticilina de sódio, a oxacilina de sódio, a cloxacilina de sódio, a dicloxacilina, a flucloxacilina, a ampicilina, a mezlocilina, a piperacilina de sódio, a amoxicilina, a ciclacilina, a hectacilina, a sulbactama de sódio, o cloridrato de talampicilina, o cloridrato de bacampicilina, a pivmecillinama, a cefalexina, o cefaclor, a cefaloglicina, o cefadroxil, a cefradina, a cefroxadina, a cefapirina de sódio, a cefalotina de sódio, a cefacetrila de sódio, a cefsulodina de sódio, a cefaloridina, a cefatrizina, a cefoperazona de sódio, o cefamandol, o cloridrato de vefotiama, a cefazolina de sódio, a ceftizoxima de sódio, cefotaxima de sódio, o cloridrato de cefmenoxima, a cefuroxima, a ceftriaxona de sódio, a ceftazidima, a cefoxitina, o cefmetazol, o cefotetan, o latamoxef, o ácido clavulânico, o imipenem, o aztreonam, a tetraciclina, cloridrato de clorotetraciclina, a oxitetraciclina, a metaciclina, a doxiciclina, a rolitetraciclina, a minociclina, o cloridrato de daunorrubicina, a doxorrubicina, a aclarubicina, o sulfato de kanamicina, a bekanamicina, a tobramicina, o sulfato de gentamicina, a dibekacina, a amikacina, a micronomicina, a ribostamicina, o sulfato de neomicina, o sulfato de paromomicina, o sulfato de estreptomicina, a dihidroestreptomicina, a destomicina A, a higromicina B, a apramicina, a sisomicina, o sulfato de netilmicina, o cloridrato de espectinomicina, o sulfato de astromicina, a validamicina, a kasugamicina, a polioxina, a blasticidina S, a eritromicina, o estolato de eritromicina, o fosfato de oleandomicina, a tracetiloleandomicina, a quitasamicina, a josamicina, a espiramicina, a tilosina, a ivermectina, a mide-

camicina, o sulfato de bleomicina, o sulfato de peplomicina, a gramicidina S, a polimixina B, a bacitracina, o sulfato de colistina, o colistinmetanossulfonato de sódio, a enramicina, a mikamicina, a virginiamicina, o sulfato de capreomicina, a viomicina, a enviomicina, a vancomicina, a actinomicina D, a neocarzinostatina, a bestatina, a pepstatina, a monensina, o lasalocid, a salinomicina, a anfotericina B, a nistatina, a natamicina, a tricomicina, a mitramicina, a lincomicina, a clindamicina, o palmitato cloridrato de clindamicina, o flavofosfolipol, a cicloserina, a pecilocina, a griseofulvina, o cloranfenicol, o palmitato de cloranfenicol, a mitomicina C, a pirrolnitrina, a fosfomicina, o ácido fusídico, a bicozamicina, a tiamulina, a siccanina.

As Tabelas 1 a 4 relacionam os compostos de fórmula (I) de acordo com a presente invenção.

De alguns compostos não foi determinada experimentalmente a configuração estereoquímica absoluta do (s) átomo (s) de carbono estereogênicos naquele caso. Naqueles casos a forma estereoquimicamente isomérica que foi primeiro isolada é designada "A" e o segundo como "B", sem outra referência à configuração estereoquímica real. No entanto, as ditas formas isoméricas "A" e "B" podem ser caracterizadas inambiguamente por uma pessoa versada na técnica, usando métodos conhecidos na técnica tal como, por exemplo, a difração de raios X.

No caso em que "A" e "B" são misturas estereoisoméricas, elas podem ser ainda separadas sendo que as respectivas primeiras frações isoladas são designadas "A1" respectivamente "B1" e as segundas como "A2" respectivamente "B2", em referência adicional à configuração estereoquímica real. No entanto, as ditas formas isoméricas "A1, A2" e "B1, B2" podem ser inambiguamaente caracterizadas por uma pessoa versada na técnica, usando métodos conhecidos na técnica, tal como, por exemplo, a difração de raios X.

Sempre que aqui antes ou aqui depois, um composto for designado como "A" ou "B" isto significa que o composto é uma mistura de dois enanciômeros. Sempre que aqui antes ou aqui depois, um composto for designado como "A1", "A2", "B1" ou "B2" isto significa que o composto é um

enanciômero.

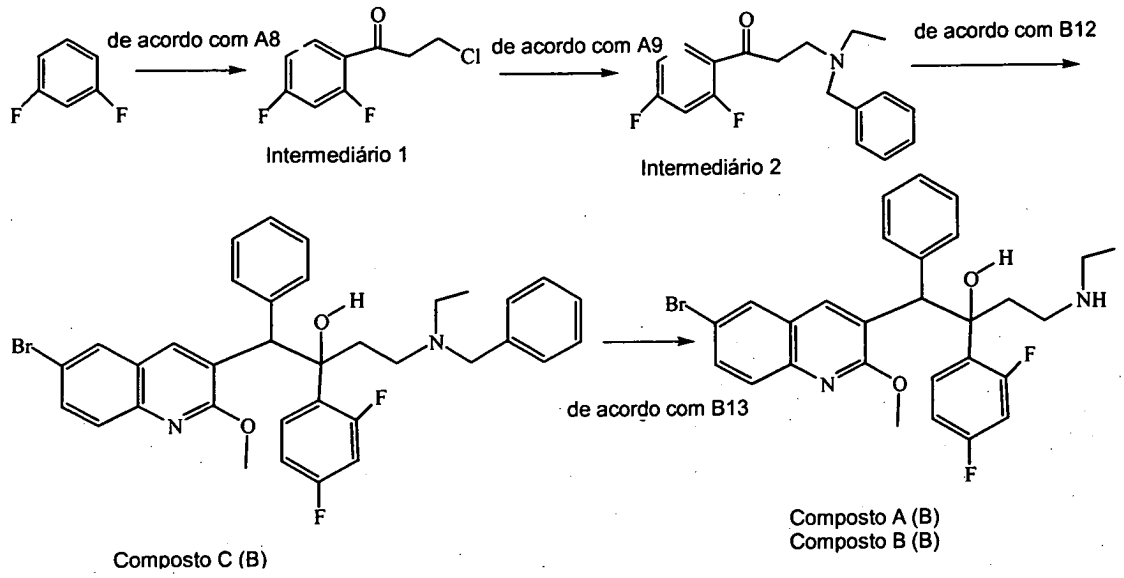
A configuração relativa dos presentes compostos indicada por eritro e treo foi determinada por –RMN, realizada em um Bruker Avance 400 MHz (as amostras foram dissolvidas em $CDCl_3$), por comparação dos desvios químicos de um máximo de prótons entre os diferentes estereoisômeros ou por 2D NOESY;

- LCMS realizada em um Espectrômetro de Massa Applied Biosystems A-PI100 Single quadrupole Mass Spectrometer. As amostras foram dissolvidas em uma mistura de acetonitrila/metanol e injetadas em um modo de Análise com Injeção de Fluxo e analisadas em eletrospray positivo que usa um potencial de desaglomeração de 40V. A designação de eritro/treo era baseada no pico de íon [MH+] correspondente à perda de metanol (resultante da fragmentação na fonte de eletrospray). Quando o íon é produzido, ele é maior no espectro de composto treo do que no espectro de composto eritro.

Os presentes compostos são numerados de conformidade com os compostos da WO 2004/011436 e podem ser preparados de acordo com os métodos descritos na WO 2004/011436. O Nº. do Ex. nas Tabelas a seguir referem-se aos números do Exemplo da WO 2004/011436 indicando de acordo com qual procedimento podem ser preparados os compostos.

Os compostos adicionais são indicados por meio de letras.

Os Compostos A, B e C foram preparados de acordo com os procedimentos descritos na WO 2004/011436. O esquema a seguir indica o percurso da síntese dos compostos A, B e C. Os números de Exemplo A8, A9, B12 e B13 correspondem aos procedimentos da WO 2004/011436.



O presente intermediário 1 foi preparado da mesma maneira que o intermediário 12 da WO 2004/011436, isto é, de acordo com o Exemplo A8 da WO 2004/011436, porém partindo do 1,3-difluorobenzeno. Rendimento: 57% do presente intermediário 1.

O presente intermediário 2 foi preparado da mesma maneira que o intermediário 14 da WO 2004/011436, isto é, de acordo com o Exemplo A9 da WO 2004/011436, porém partindo do presente intermediário 1 e reagindo o mesmo com N-etilbenzilamina. Rendimento: 88% do presente intermediário 2.

O composto C foi preparado como a seguir:

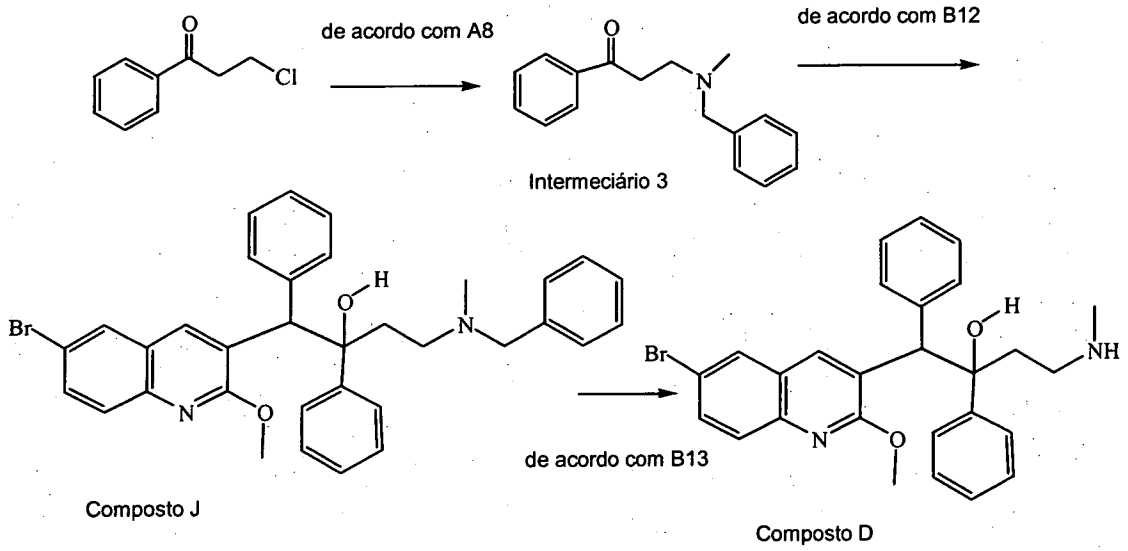
o presente intermediário 2 foi reagido com o composto intermediário 3 da WO 2004/011436 da mesma maneira como descrito no Exemplo B12 da WO 2004/011436. O resíduo (5,4 g) obtido de acordo com o procedimento de B12, que é uma mistura de diaestereoisômeros, foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2/Ciclohexano: 60/40). Foram coletadas duas frações e o solvente foi evaporado. A segunda fração foi cristalizada com diisopropiléter fornecendo 0,83 g de composto C (diastereoisômero B) (rendimento:13%).

Os compostos A e B foram preparados como a seguir:

O resíduo obtido na síntese de composto C foi reagido com cloroformiato de 1-cloroetila da mesma maneira como descrito no Exemplo B13 da WO 2004/011436. O resíduo (1,7 g) obtido de acordo com o procedimento do

Exemplo B13, que é uma mistura de diastereoisômeros, foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$; 98/2/0,1). Foram coletadas duas frações e o solvente foi evaporado. As frações foram cristalizadas separadamente de diisopropiléter fornecendo 0,31 g de composto B (diastereoisômero A) (rendimento: 27%) e 0,52 g de composto A (diastereoisômero B) (rendimento:45%).

O composto D foi preparado de acordo com os procedimentos descritos na WO 2004/011436. O esquema a seguir indica o percurso de síntese do composto D. Os números de Exemplo A9, B12 e B13 correspondem aos procedimentos da WO 2004/011436.



O presente intermediário 3 foi preparado da mesma maneira que o intermediário 14 da WO 2004/011436, isto é, de acordo com o Exemplo A9 da WO 2004/011436, porém partindo da 3-cloropropiofenona. Rendimento: 98% do presente intermediário 3.

O composto J foi preparado como a seguir: o presente intermediário 3 foi reagido com o composto intermediário 3 da WO 2004/011436 da mesma maneira como descrito no Exemplo B12 da WO 2004/011436. O resíduo obtido (4,9 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2). Foi coletada uma fração e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,43 g de composto J, que é uma mistura de diastereoisômeros.

O composto D foi preparado como a seguir:

o composto J foi reagido com formiato de 1-cloroetila da mesma maneira como descrito no Exemplo B13 da WO 2004/011436. O resíduo (1,2 g) obtido de acordo com o procedimento do Exemplo B13 foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$; 95/5/0,5). Foram coletadas duas frações e o solvente foi evaporado. A segunda fração foi cristalizada com diisopropiléter fornecendo 0,08 g de composto D (diastereoisômero B) (rendimento:10%).

Os compostos E e F foram preparados por separação do composto 4 (diastereoisômero B) da WO 2004/011436 em seus enanciômeros pelo procedimento a seguir: O composto final 4 da WO 2004/011436 (2.5g) foi separado em seus enanciômeros por cromatografia em coluna (eluente: hexano/etanol 99,95/0,05; coluna: CHIRACEL OD). Foram coletadas duas frações puras e seus solventes foram evaporados. Rendimento: 0,5 g de composto E (enanciômero B1) (p.f.. 180°C) e 0,12 g de composto F (enanciômero B2) (p.f. 175°C).

O composto G foi preparado como a seguir:

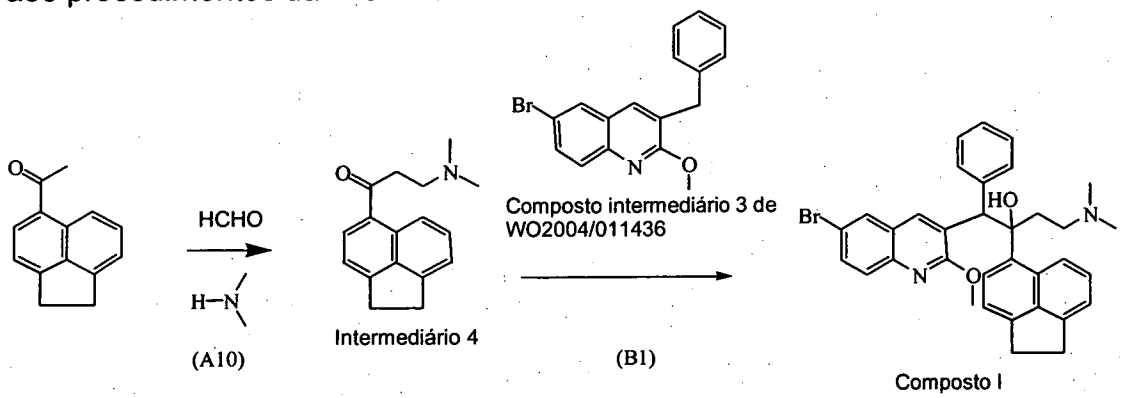
Uma mistura de composto 115 da WO 2004/011436 (preparada de acordo com B15 da WO 2004/011436) (0,00028 mol), éster cíclico do ácido piridina-3-borônico 1,3-propanodiol (0,00055 mol), Pd $[P(Ph_3)]_4$ (0,00003 mol) e Na_2CO_3 2 M (0,0011 mol) em dimetoxietanos (4 ml) foi agitada a 90°C durante 1,5 hora, então despejada em H_2O e extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2/CH_3OH 95/5; 5 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,09 g de composto G (60%) (p.f. 201°C).

O composto H foi preparado como a seguir :

Uma mistura de composto 15 da WO 2004/011436 (preparada de acordo com B7 da WO 2004/011436) (0,0009 mol), ácido 2-furanoborônico (0,0018 mol), Pd $[P(Ph_3)]_4$ (0,00009 mol) e Na_2CO_3 2 M (0,0036 mol) em dimetoxietanos (10 ml) foi agitada a 90°C durante 6 horas, então despejada em H_2O e extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtra-

da e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,57 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99/1/0,1; 10 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, fornecendo 0,23 g de resíduo. Esta fração foi cristalizada com diisopropiléter/acetonitrila. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 0,071 g de composto H (15%) (p.f. 215°C).

O composto I foi preparado de acordo com os procedimentos descritos na WO 2004/011436. O esquema a seguir indica o percurso da síntese do composto I. Os números do Exemplo A10 e B1 correspondem aos procedimentos da WO 2004/011436.

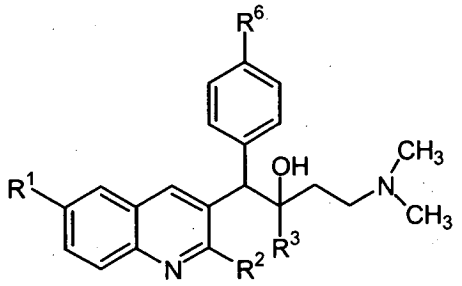


Uma mistura de 5-acetil-1,2-dihidroacenaftileno comercialmente disponível (0,0407 mol) e cloridrato de dimetilamina (0,0858 mol) em paraformaldeído (37% em água, 4 ml), HCl/iPrOH (1 ml) e etanol (100 ml) foi agitada e deixada em refluxo durante 48 horas. O solvente foi evaporado. O resíduo foi retirado em H_2O/HCl 3N/CH_2Cl_2. A camada aquosa foi neutralizada com base e extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 95/5/0,2; 15-40 µm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 4,9 g de intermediário 4 (48%).

n-BuLi 1,6 M (0,0102 mol) foi adicionado gota a gota a –20°C a uma solução de diisopropilamina (0,0091 mol) em tetrahidrofurano (15 ml) sob fluxo de N_2. A mistura foi agitada a – 20°C durante 20 minutos, então resfriada até – 70°C. Foi adicionada gota a gota uma solução de composto intermediário 3

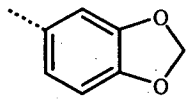
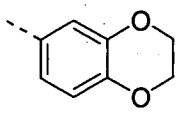
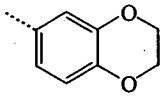
da WO 2004/011436 (0,0091 mol) em tetrahidrofurano (10 ml). A mistura foi agitada a – 70°C durante 2 horas. Foi adicionada gota a gota uma solução do presente intermediário 4 (0,01 mol) em tetrahidrofurano (20 ml). A mistura foi agitada a – 70°C durante 3 horas, despejada em água e gelo e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (6,5 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99/1/0,2; 15-40 µm). Foram coletadas duas frações e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,96 g de F1, 0,72 g de F2. F1 foi cristalizado com dietil éter. O precipitado foi separado por filtração e seco. Rendimento: 0,87g de composto I (17%).

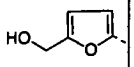
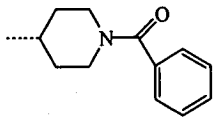
Tabela 1:



Nº do Comp	Nº. do Ex.	R^1	R^2	R^3	R^6	Estereoquímica e pontos de fusão
41	B1	H	OCH_3	fenila	H	(B); 160°C
206	B7	Br	OCH_3	1-naftila	F	(B) a mistura de 2 enanciômeros é eritro/sin; 213°C
31	B1	Cl	OCH_3	fenila	H	(B) a mistura de 2 enanciômeros é eritro/sin; 181°C
26	B1	fenila	OCH_3	fenila	H	(A) a mistura de 2 enanciômeros é treo /anti; 174°C
27	B1	fenila	OCH_3	fenila	H	(B); 192°C

Nº do Comp	Nº. do Ex.	R^1	R^2	R^3	R^6	Estereoquímica e pontos de fusão
32	B1	Br	SCH_3	fenila	H	(A); 208°C
33	B1	Br	SCH_3	fenila	H	(B) a mistura de 2 enanciômeros é eritro/sin; 196°C
109	B9	Br	OCH_3	3-fluorofe-nila	H	(A2); 156°C
39	B9	Br	OCH_3	3-fluorofe-nila	H	(B) a mistura de 2 enanciômeros é eritro/sin; 207°C
36	B1	Br	OCH_3	fenila	Cl	(A) a mistura de 2 enanciômeros é eritro/sin; 197°C
14	B7	Br	OCH_3	1-naftila	H	(A); 210°C
15	B7	Br	OCH_3	1-naftila	H	(B); 244°C
46	B7	Br	OCH_3	2-naftila	H	(B) a mistura de 2 enanciômeros é eritro/sin; 162°C
4	B1	Br	OCH_3	Fenila	H	(B); 190°C
174	B9		OCH_3	3-fluorofe-nila	H	(A); 159°C
24	B1	Br	OCH_3	3-tienila	H	(A); 162°C
5	B2	Br	O-CH_2CH_3	fenila	H	(A); 162°C
38	B9	Br	OCH_3	3-fluorofe-nila	H	(A); 198°C
69	B1	Br	OCH_3	2- fluorofenila	H	(A); óleo
70	B1	Br	OCH_3	2- fluorofenila	H	(B); óleo

Nº do Comp	Nº. do Ex.	R^1	R^2	R^3	R^6	Estereoquímica e pontos de fusão
16	B1	Br	OCH_3	4-clorofeni-la	H	(A); 200°C
17	B1	Br	OCH_3	4-clorofeni-la	H	(B); 190°C
67	B8	Br	OCH_3	2,5-difluo-rofenila	H	(A); 60°C
116	B15	Br	OCH_3	3,5- difluorofe-nila	H	(B); 224°C
159	B8	Br	OCH_3	2,5- difluorofe-nila	H	(A1); 208°C
160	B8	Br	OCH_3	2,5- difluorofe-nila	H	(A2); 167°C
113	B14	Br	OCH_3	2,3- difluorofe-nila	H	(A); 128°C
196	B15	Br	OCH_3	3,4- difluorofe-nila	H	(B); 184°C
76	B1	Br	OCH_3		H	(B); 130°C
84	B1	fenila	OCH_3	1-naftila	H	(A); 248°C
45	B7	Br	OCH_3	2-naftila	H	(A); 262°C
77	B1	Br	OCH_3		H	(A); 202°C
78	B1	Br	OCH_3		H	(B); 202°C
165	B9	Br		3-fluorofenila	H	(B); óleo
72	B1	Br	OCH_3	1-naftila	CH_3	(B); 178°C

Nº do Comp	Nº. do Ex.	R^1	R^2	R^3	R^6	Estereoquímica e pontos de fusão
212	B7		OCH_3	1-naftila	H	(B); 220°C
163	B7	Br	OCH_3	6-metóxi-2-naftila	H	(B); 206°C
73	B1	Br	OCH_3	1-naftila	Cl	(B); 174°C
201	B1	Br	OCH_3		H	(A); 214°C
30	B1	Cl	OCH_3	fenila	H	(A); 170°C
21	B1	Br	OCH_3	2-tienila	H	(B); 176°C
25	B1	Br	OCH_3	3-tienila	H	(B); 160°C
20	B1	Br	OCH_3	2-tienila	H	(A); 96°C
6	B2	Br	O-CH_2CH_3	Fenila	H	(B); 74°C
108	B9	Br	OCH_3	3-fluorofenila	H	(A1); 160°C
37	B1	Br	OCH_3	fenila	Cl	(B); 221°C
13	B7	Br	OCH_3	1-naftila	H	(A2) o enanciômero é treo/anti; (1S,2R)120°C
130	B7	Br	OCH_3	5-bromo-2-naftila	H	(B); 220°C
G		3-piridila	OCH_3	3,5-difluorofenila	H	(A) a mistura de 2 enanciômeros é treo/anti; 201°C
H		2-furanila	OCH_3	1-naftila	H	(B) a mistura de 2 enanciômeros é eritro/sin; 215°C

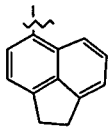
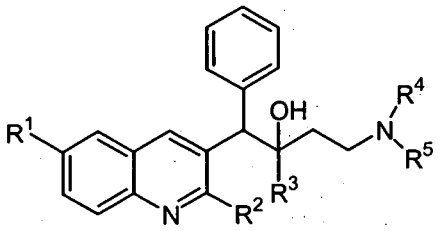
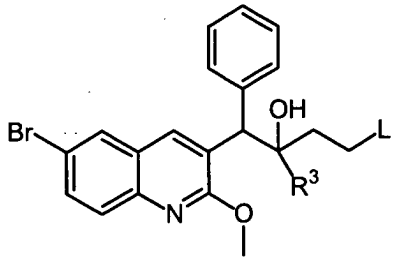
Nº do Comp	Nº. do Ex.	R^1	R^2	R^3	R^6	Estereoquímica e pontos de fusão
I		Br	OCH_3		H	(A) a mistura de 2 enanciômeros é treo/anti; >260°C
F	B1	Br	OCH_3	Fenila	H	(B2) o enanciô-mero é eritro/sin; 175°C
E	B1	Br	OCH_3	fenila	H	(B1) o enanciô-mero é eritro/sin; 180°C

Tabela 2:



Nº do Comp.	Nº do Ex.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Dados físicos (sal/pontos de fusão) e estereo-química
44	B4	Br	OCH_3	fenila	H	H	(A) mistura de 2 enanciômeros é treo /anti; 190°C
19	B1	Br	OCH_3	fenila	CH_2CH_3	CH_2CH_3	.etanodioato (2:3), (B); 150°C
18	B1	Br	OCH_3	fenila	CH_2CH_3	CH_2CH_3	.etanodioato (2:3); (A); 230°C

Tabela 3



Nº. do Comp	Nº. do Ex.	R^3	L	Estereoquímica e pontos de fusão
50	B1	fenila	1-imidazolila	(B); 230°C
137	B7	2-naftila	4-metilpirazinila	(B); 232°C
154	B7	6-bromo-2-naftila	4-metilpiperazinila	(B); 254°C
49	B1	fenila	1-imidazolila	(A); 216°C
136	B7	2-naftila	4-metilpirazinila	(A); 188°C
48	B1	fenila	1-piperidinila	(B); 210°C
55	B1	fenila	Tiomorfolinila	(A); óleo
171	B7	2-naftila	1-pirrolidinila	(B); 218°C
129	B1	2-naftila	1-piperidinila	(B); 212°C
149	B7	1-naftila	4-metilpirazinila	(B); 232°C
166	B7	6-bromo-2-naftila	1-piperidinila	(B); 218°C
151	B7	3-bromo-1-naftila	4-metilpiperazinila	(A); 178°C
53	B1	fenila	1-(1,2,4-triazolila)	(A); 180°C
47	B1	fenila	1-piperidinila	(A); 190°C
51	B1	fenila	1-(4-metil) piperazinila	(A); 150°C

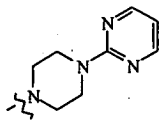
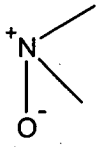
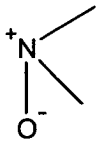
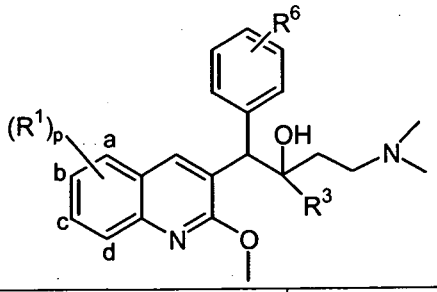
Nº. do Comp	Nº. do Ex.	R^3	L	Estereoquímica e pontos de fusão
170	B7	2-naftila	1-pirrolidinila	(A); 238°C
128	B1	2-naftila	1-piperidinila	(A); 254°C
145	B7	1-naftila	1-piperidinila	(A); 212°C
139	B7	2-naftila	morfolinila	(A); 258°C
140	B7	2-naftila	morfolinila	(B); 214°C
155	B7	6-bromo-2-naftila	1-piperidinila	(A); 224°C
A	B13	2,4-difluoro-fenila	$NH(CH_2CH_3)$	(B) a mistura de 2 enanciômeros é eritro/sin; 171°C
B	B13	2,4-difluoro-fenila	$NH(CH_2CH_3)$	(A) a mistura de 2 enanciômeros é treo /anti
C	B12	2,4- difluoro-fenila	$N(CH_2CH_3)(CH_2$fenila)	(B) mistura de 2 enanciômeros é eritro/sin
D	B13	fenila	$NH(CH_3)$	(B) difluorofenila eritro/sin 197°C
209	B7	2-naftila		(B); 198°C
58	B6	fenila		(A); 208°C
11	B6	fenila		(B); 208°C

Tabela 4:



Nº do Comp	Nº. do Ex.	R^1				R^3	R^6	
		a	b	c	d			
215	B9	H	Br	CH_3	H	3-fluorofenila	H	(A); 197°C
226	B7	H	Br	CH_3	H	1-naftila	H	(B); 208°C
229	B7	H	CH_3	CH_3	H	1-naftila	H	(A); 238°C
227	B15	H	Br	CH_3	H	3,5-difluorofenila	H	(A); 195°C
223	B7	H	Br	H	H	1-naftila		(B); 205°C

Métodos analíticos

A massa de alguns compostos foi registrada com LCMS (cromatografia líquida espectrometria de massa). O método usado é descrito a seguir. Os dados são reunidos na Tabela 5 a seguir.

Método LCMS

A análise LCMS foi realizada (ionização por eletrospray em modo positivo, modo de varredura de desde 100 até 900 amu) em uma coluna Kromasil C18 (Interchim, Montluçon, FR; 5 µm, 4.6 x 150 mm) com uma vazão de 1 ml/minuto. Duas fases móveis (fase móvel A: 30% acetato de amônio 6,5 mM + 40% de acetonitrila + 30% de ácido fórmico (2 ml/l); fase móvel B: 100% de acetonitrila) foram empregadas para fazer funcionar uma condição de gradiente de desde 100% de A durante 1 minuto até 100% de B em 4 minutos, 100% de B durante 5 minutos até 100% de A em 3 minutos, e ree-

quilibrar com 100% de A durante 2 minutos.

Tabela 5 : Pico parental de LCMS

Nº. do comp.	Pico parental de LCMS (MH^+)
A	541
B	541
C	631

Exemplos farmacológicos

Preparação de suspensões bacterianas para testagem de suscetibilidade:

As bactérias usadas neste estudo foram deixadas crescer durante toda a noite em frascos que contêm 100 ml de Caldo de Mueller-Hinton (Becton Dickinson – nº. do cat. 275730) em água deionizada estéril, com agitação, a 37 °C. Os estoques (0,5 ml/tubo) foram armazenados a –70 °C até o uso. Foram realizadas titulações de bactérias em placas de microtítulo para detectar a $TCID_{50}$, em que a TCID50 representa a diluição que dá origem a crescimento bacteriano em 50% de culturas inoculadas.

Em geral, foi usado um nível de inóculo de aproximadamente 100 $TCID_{50}$ para testagem de suscetibilidade.

Suscetibilidade antibacteriana: determinação de IC_{90}

Ensaio em placa de microtítulo

Placas de microtítulo de plástico estéreis, de fundo redondo com 96 cavidades foram cheias com 180 µl de água deionizada estéril, suplementada com 0,25% de BSA. Subseqüentemente, soluções de estoque (7,8 x concentração final do teste) de compostos foram adicionadas em volumes de 45 µl na coluna 2. Diluições em série de cinco vezes (45 µl em 180 µl) foram obtidas diretamente nas placas de microtítulo da coluna 2 para atingir a coluna 11. Amostras de controle não tratadas com inóculo (coluna 1) e sem inóculo (coluna 12) foram incluídas em cada placa de microtítulo. Dependendo do tipo de bactéria, aproximadamente 10 a 60 CFU por cavidade de inóculo de bactéria (100 TCID50), em um volume de 100 µl em meio de

caldo 2,8 x Mueller-Hinton foram adicionados às fileiras A a H, exceto a coluna 12. O mesmo volume de meio de caldo sem inóculo foi adicionado à coluna 12 na fileira A a H. As culturas foram incubadas a 37°C durante 24 horas sob uma atmosfera normal (incubadora com válvula de ar aberta e ventilação contínua). No final de incubação, um dia após a inoculação, o crescimento bacteriano foi avaliado quantitativamente fluorometricamente. Portanto foi adicionada resazurina (0,6 mg/ ml) em um volume de 20 µl a todos as cavidades 3 horas após a inoculação e as placas foram reincubadas durante toda a noite. Uma variação na cor de azul para rosa indicou o crescimento de bactérias. A fluorescência foi lida em um fluorômetro controlado por computador (Cytofluor Biosearch) a um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm. A% de inibição de crescimento conseguida pelos compostos foi calculada de acordo com métodos padronizados. A IC_{90} (expressa em µg/ml) foi definida como a concentração 90% de inibição para crescimento bacteriano. Os resultados são apresentados na Tabela 6.

Método de diluição em ágar

Os valores de MIC_{99} (a concentração mínima para a obtenção de 99% de inibição para crescimento bacteriano) pode ser determinada por realização do método de diluição em ágar padronizado de acordo com padrões NCCLS * em que os meios usados incluem ágar de Mueller-Hinton.

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

Ensaios de tempo para eliminação

A atividade bactericida ou bacteriostática dos compostos pode ser determinada em um ensaio de tempo para eliminação que usa o método de microdiluição de caldo*. Em um ensaio de tempo para eliminação em *Staphilococcus aureus* e *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), o inóculo inicial de *S. aureus* e MRSA é 10^6 CFU/ml em caldo de Muller Hinton. Os compostos antibacterianos são usados à concentração de 0,1 até 10 vezes a MIC (isto é, IC_{90} como determinada em ensaio de placa de microtítulo). As

cavidades que não recebem agente antibacteriano constituem o controle de crescimento de cultura. As placas que contêm o microorganismo e os compostos teste são incubadas a 37°C. Após 0, 4, 24 e 48 horas de incubação as amostras são removidas para determinação de contagens viáveis por diluição em série (10^{-1} a 10^{-6}) em PBS estéril e aplicando (200 µl) sobre placa de Mueller Hinton. As placas são incubadas a 37°C durante 24 horas e é determinado o número de colônias. As curvas de eliminação são construídas comparando-se graficamente o $\log_{10}$CFU por ml versus o tempo. Um efeito bactericida é comumente definido como a diminuição de 3-$\log_{10}$ no número de CFU por ml comparado a inóculo não tratado. O efeito potencial de arraste das drogas é removido por diluições em série e contagem das colônias à diluição mais alta usada para aplicação. * Zurenko, G.E. e outros, In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* **40**, 839-845 (1996).

Determinação de níveis celulares de ATP

Para se analisar a variação na concentração de ATP celular (usando-se o Kit de bioluminescência de ATP, Roche), são realizados ensaios para deixar crescer um estoque de cultura de *S. aureus* (ATCC29213) em frascos de Mueller Hinton de 100 ml e incubar em um agitador-incubadora durante 24 horas a 37 °C (300 rpm). Medir o OD_{405} nm e calcular as CFU/ ml. Diluir as culturas até 1 x 10^6 CFU/ ml (concentração final para medida de ATP: 1 x 10^5 CFU/100 µl por cavidade) e adicionar o composto teste a 0,1 a 10 vezes a MIC (isto é, a IC_{90} como determinada em ensaio de placa de microtítulo). Incubar estes tubos durante 0, 30 e 60 minutos a 300 rpm e 37 °C. Usar 0,6 ml de suspensão bacteriana dos tubos com tampas de pinos e adicionar a novos tubos de Eppendorf de 2 ml. Adicionar 0,6 ml de reagente de lise da célula (kit da Roche), submeter a vórtice à velocidade máxima e incubar durante 5 minutos à temperatura ambiente. Resfriar sobre gelo. Deixar o luminômetro aquecer até 30 °C (Luminoskan Ascent Labsystems com injetor). Encher uma coluna (= 6 cavidades) com 100 µl da mesma amostra. Adicionar 100 µl de reagente Luciferase a cada cavidade usando-se o sistema de injetor. Medir a luminescência durante 1 segundo.

Tabela 6 : Valores de IC_{90} (µg/ ml) determinados de acordo com o ensaio da placa de microtítulo.

Comp.	IC90 (µg/ml)												
	BSU	ECO	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA	STA
No.	43639	25922	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	43300	25923	29213	RMETH
A							10,8	1,1	10,8		10,8	12,1	
50	10,5			10,5	23,6		21,0		26,5			26,5	10,5
41					17,0								
F							22,6	25,3	22,6				
206								12,8					
31	10,3			4,6	4,1	10,3	10,3	5,2	1,8	11,6			
44	7,6										7,6		
26	10,0			4,5	4,5	2,0	11,3	5,6	2,5	11,3	8,9		
27	10,0				8,9			12,6					
E	12,7			11,3	7,1	10,1	10,1	5,7	5,1	12,7			
32		11,7		4,6	4,6	10,4	4,6	13,1	4,6	13,1	9,3		13,1
33	10,4		11,7	4,6	2,3	11,7	10,4	5,9	2,6	5,9	13,1		
109				11,7	9,3	11,7		13,1	13,1	13,1	10,4		
39				10,4	4,7	10,4	11,7	5,9	1,9	13,1	10,4		
137						21,2		23,8			8,4		21,2
36	24,1			4,8	5,4	4,8	3,8	2,7	0,4	4,8			
14	11,1		9,9	5,0	2,5	5,0	12,4	6,2	2,8	5,6	9,9		14,0

Tabela 6 - continuação

Comp.	IC90 (µg/ml)												
	BSU	ECO	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA	STA
No.	43639	25922	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	43300	25923	29213	RMETH
15	24,8		24,8	5,0	2,5	12,4	12,4	6,2	2,2	5,0			
46				5,0	2,8	5,0	5,6	2,8	0,6	5,6			
154	10,9			27,4	27,4				27,4		13,8		24,5
4								12,7					
174					10,2								
175					10,2			12,8					
24								10,2					
5							10,4						
38					10,4								
69					10,4	10,4		13,1					
70					10,4			13,1					
49					10,5		10,5	13,3	10,5		5,9		11,8
136	10,6			10,6	10,6								
19								13,4					
215					10,7								
G	13,6			10,8	10,8								
16						13,6							

Tabela 6 - continuação

Comp. No.	IC90 (µg/ml)												
	BSU 43639	ECO 25922	EFA 14506	EFA 29212	LMO 49594	PAE 27853	SMU 33402	SPN 6305	SPY 8668	STA 43300	STA 25923	STA 29213	STA RMETH
17					10,8			0,5					
67					10,8			13,6					
116					10,8								
110					10,8			13,6					
111					10,8								
113					10,8			13,6					
196							10,8						
B											8,6		
H					13,6			13,6					
48					10,9	10,9	10,9	13,7	13,7				
76					11,0	11,0							
84					11,0		11,0	7,0	11,0				
45	11,1		12,4										
77						11,2		14,2					
78							11,2	11,2	11,2				
55								0,6					
165							14,3	14,3	11,3				

Tabela 6 - continuação

	IC90 (µg/ ml)												
Nº. do	BSU	ECO	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPI	STA	STA	STA	STA
Comp	43639	25922	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	43300	25923	29213	RMETH
72							9,0	14,3	11,4				
226								14,3					
212	11,4												
171									11,6				
163								14,7					
73							11,8		14,8				
129							11,9	15,0	11,9				
149					12,2								
201	12,3			12,3	12,3	12,3							
C								15,9					
18				13,3	13,3			0,7					
166								16,9					
151			15,4										15,4
30				10,3	10,3	9,2	10,3	5,2	10,3				
D								4,9					
229							22,5	5,0					
21				11,5	4,6		11,5	12,8		12,8			

Tabela 6 - continuação

	IC90 (µg/ ml)												
Nº. do	BSU	ECO	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPI	STA	STA	STA	STA
Comp	43639	25922	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	43300	25923	29213	RMETH
25				11,5	11,5		11,5	12,8	4,1	12,8			
20								2,6					
6				11,6	11,6	11,6	4,6	13,0	4,6				
108								13,1					
53								5,9					
37								12,1					
47								6,9					
227								5,0					
13	11,1		11,1	8,8	11,1	2,2	3,5	2,8	8,8	11,1	11,1		
51	28,1			25,0	25,0			5,6					
I								11,6					
170								26,0					
128					9,4								
145			23,7					9,4					
139							18,9	26,7					
140							9,5						
223							5,4	13,6	5,4				

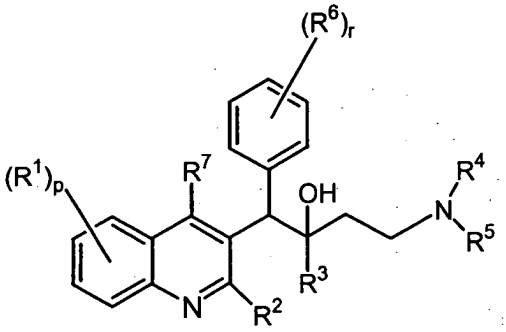
Tabela 6 - continuação

	IC90 (µg/ ml)												
Nº. do	BSU	ECO	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPI	STA	STA	STA	STA
Comp	43639	25922	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	43300	25923	29213	RMETH
130							10,1						
155			26,9										
209								15,1					
58							5,9		8,3				
11					11,7		10,4		11,7				

BSU 43639 significa *Bacillus subtilis* (ATCC43639); ECO 25922 significa *Escherichia coli* (ATCC25922); EFA 14506 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC14506); EFA 29212 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); LMO 49594 significa *Listeria monocytogenes* (ATCC49594); PAE 27853 significa *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); SMU 33402 significa *Streptococcus mutans* (ATCC33402); SPN 6305 significa *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); SPI 8668 significa *Streptococcus piogens* (ATCC8668); STA 43300 significa *Staphilococcus aureus* (ATCC43300); STA 25923 significa *Staphilococcus aureus* (ATCC25923); STA 29213 significa *Stphilococcus aureus* (ATCC29213); STA RMETH significa *Staphilococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) (um isolado clínico da Universidade da Antuérpia). ATCC significa Cultura de tecido do tipo americano.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana, o dito composto sendo um composto de fórmula.



(I)

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

R^1 é hidrogênio, halo, polihalo C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila, Ar ou Het;

P é um número inteiro igual a 1 ou 2;

R^2 é C_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquilóxi ou C_{1-6} alquiltio;

R^3 é Ar, Het ou Het^1;

R^4 e R^5 cada um independentemente é hidrogênio, C_{1-6} alquila ou benzila ou

R^4 e R^5 juntos e inclusive o N ao qual eles estão ligados podem formar um radical selecionado 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 anéis pode opcionalmente ser substituído com C_{1-6} alquila, halo, polihalo C_{1-6} alquila, hidróxi, hidróxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, amina, mono- ou di (C_{1-6} alquil) amino, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquiltio C_{1-6} alquila ou pirimidinila;

R^6 é hidrogênio, halo, polihalo C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquiltio ou

dois radicais R^6 vicinais podem ser considerados juntos para formar um radi-

cal bivalente de fórmula –C=CH-CH=CH-;

r é um número inteiro igual a 1 ou 2.

R^7 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, Ar, Het ou Her^1;

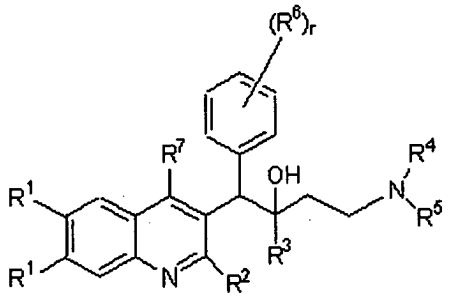
Ar é um homociclo selecionado do grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetrahidronaftila, cada homociclo pode opcionalmente ser substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou di-(C_{1-6} alquil) amino, C_{1-6} alquila, polihalo C_{1-6} alquila, hidróxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, polihalo C_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, carboxila, C_{1-6} alquiloxicarbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono- ou di-(C_{1-6} alquil) aminocarbonila.

Het é um heterociclo monocíclico selecionado do grupo de *N*-fenoxipiperidinila, piperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; cada heterociclo monocíclico pode opcionalmente ser substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo de halo, hidróxi, C_{1-6} alquila, polihalo C_{1-6} alquila, hidróxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila ou Ar-C(=O)-;

Het^1 é um heterociclo bicíclico selecionado do grupo de quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-dihidrobenzo (1,4) dioxinila ou benzo (1,3) dioxolila; cada heterociclo bicíclico pode opcionalmente ser substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo de halo, hidróxi, C_{1-6} alquila, polihalo C_{1-6} alquila, hidróxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila ou Ar-C(=O)-;

contanto que a infecção bacteriana não seja uma infecção Mycobacteriana e contanto que o composto não seja (αS, βR)-6-bromo-α-{2-(dimetilamino) etil]-2-metóxi-α-1-naftalenil-β-fenil-3-quinolinaetanol, um ácido farmaceuticamente aceitável ou sal de adição de base do mesmo ou uma forma de *N*-óxido do mesmo.

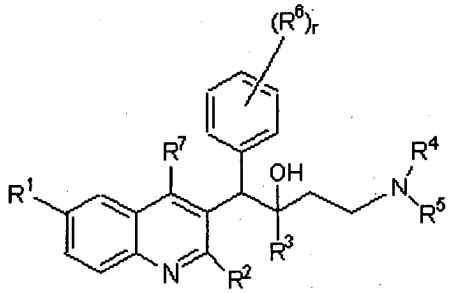
2. Uso de acordo com a reivindicação 1 em que o composto de fórmula (I) tem a fórmula a seguir



(I-a)

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

3. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em que o composto de fórmula (I) ou (I-a) é um composto que tem a fórmula a seguir



(I-b)

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

4. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em que R^1 é hidrogênio, halo, fenila opcionalmente substituída ou Het.

5. Uso de acordo com a reivindicação 4 em que R^1 é hidrogênio, halo ou fenila opcionalmente substituída.

6. Uso de acordo com a reivindicação 5 em que R^1 é halo.

7. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em que R^2 é C_{1-6} alquilóxi ou C_{1-6} alquiltio.

8. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em que R^3 é Ar ou Het.

9. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 em que R^3 é Ar ou Het^1.

10. Uso de acordo com a reivindicação 8 ou 9 em que R^3 é Ar.

11. Uso de acordo com a reivindicação 10 em que R^3 é fenila

opcionalmente substituída ou naftila opcionalmente substituída.

12. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em que R^4 e R^5 cada um independentemente é hidrogênio, C_{1-6} alquila ou benzila.

13. Uso de acordo com a reivindicação 12 em que R^4 e R^5 cada um independentemente é hidrogênio ou C_{1-6} alquila.

14. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, em que R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados podem formar um radical selecionado do grupo de pirrolidinila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piridinila, piperazinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, morfolinila e tiomorfolinila, cada um dos ditos anéis pode opcionalmente ser substituído com C_{1-6} alquila, halo, polihalo C_{1-6} alquila, hidróxi, hidróxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, amino, mono- ou di (C_{1-6} alquil) amino, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquiltio C_{1-6} alquila ou pirimidinila;

15. Uso de acordo com a reivindicação 14 em que R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados podem formar um radical selecionado do grupo de pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolinila, piperidinila, piridinila, piperazinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, morfolinila e tiomorfolinila, cada um dos ditos anéis pode opcionalmente ser substituído com C_{1-6} alquila, halo, polihalo C_{1-6} alquila, hidróxi, hidróxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, amino, mono- ou di (C_{1-6} alquil) amino, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquiltio C_{1-6} alquila ou pirimidinila.

16. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em que R^6 é hidrogênio, halo, polihalo C_{1-6} alquila ou C_{1-6} alquila ou dois radicais R^6 vicinais podem ser considerados juntos para formar um radical bivalente de fórmula –C=CH-CH=CH-.

17. Uso de acordo com a reivindicação 16, em que R^6 é hidrogênio ou halo.

18. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em que R^7 é hidrogênio.

19. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em que r é um número inteiro igual a 1.

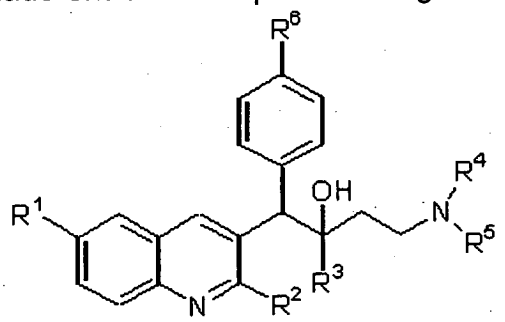
20 Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 4 a 19 em que p é um número inteiro igual a 1.

21. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 4 a 19 contanto que quando R^1 for C_{1-6} alquila então p é um numero inteiro igual a 2 e o outro substituinte R^1 será selecionado entre halo, polihalo C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila, Ar ou Het.

22. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em que a infecção bacteriana é uma infecção com uma bactéria gram-positiva.

23. Uso de acordo com a reivindicação 1 em que R^1 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, halo, fenila, furanila opcionalmente substituída com hidróxi C_{1-6} alquila ou piridila; R^2 é C_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquiltio ou C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquilóxi; R^3 é fenila opcionalmente substituída com 1 ou 2 halo; naftila opcionalmente substituída com 1 ou 2 halo ou C_{1-6} alquilóxi; tienila; piperidinila substituída com Ar-C(=O); 2,3-dihidrobenzo (1,4) dioxinila; benzo (1,3) dioxolila ou acenaftila; R^4 e R^5 são cada um independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila; benzila ou R^4 e R^5 juntos e inclusive o N ao qual eles estão ligados podem formar um radical selecionado entre imidazolila, pirazinila substituída com C_{1-6} alquila; piperazinila substituída com C_{1-6} alquila; piperazinila substituída com pirimidinila, piperidinila, tiomorfolinila, morfolinila, pirrolidinila, pirrolidinila ou triazolila; R^6 é hidrogênio, halo, C_{1-6} alquila ou dois radicais R^6 vicinais podem ser considerados juntos para formar um radical bivalente de fórmula –C=CH-CH=CH-; R^7 é hidrogênio.

24. Uso de acordo com a reivindicação 1 em que o composto de fórmula (I) é selecionado entre os compostos a seguir



R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	Estereoquímica
Cl	OCH_3	fenila	CH_3	CH_3	H	mistura de dois enanciômeros que têm configuração eritrosina
fenila	OCH_3	fenila	CH_3	CH_3	H	mistura de dois enanciômeros que têm configuração treo/anti
Br	SCH_3	fenila	CH_3	CH_3	H	mistura de dois enanciômeros que têm configuração treo/anti
Br	OCH_3	3-fluorofenila	CH_3	CH_3	H	mistura de dois enanciômeros que têm configuração eritro/syn
Br	OCH_3	fenila	CH_3	CH_3	Cl	mistura de dois enanciômeros que têm configuração eritro/syn
Br	OCH_3	2-naftila	CH_3	CH_3	H	mistura de dois enanciômeros que têm configuração eritro/syn
Br	OCH_3	1-naftila	CH_3	CH_3	F	mistura de dois enanciômeros que têm configuração eritro/syn
Br	OCH_3	fenila	H	H	H	mixture of 2 enantiomers having threo/anti configuration
Br	OCH_3	2,4-difluorofenila	H	CH_2CH_3	H	mistura de dois enanciômeros que têm configuração eritro/syn
Br	OCH_3	1-naftila	CH_3	CH_3	H	(1S,2R)
Br	OCH_3	fenila	CH_3	CH_3	H	(1S,2S)
Br	OCH_3	fenila	CH_3	CH_3	H	(1R,2R)

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

25. Combinação de (a) um composto de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 24 e (b) um ou mais outros a-

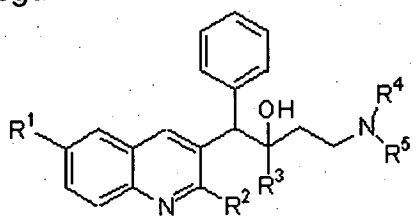
gentes antibacterianos contanto que um ou mais outros agentes antibacterianos não sejam agentes micobacterianos.

26. Composição farmacêutica que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de (a) um composto de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 24 e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos contanto que um ou mais outros agentes antibacterianos não sejam agentes micobacterianos.

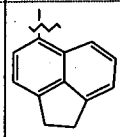
27. Uso de uma combinação como definida na reivindicação 25 ou de uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 26 para o tratamento de infecção bacteriana.

28. Produto que contém (a) um composto de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 24 e (b) um ou mais outros agentes antibacterianos contanto que um ou mais outros agentes antibacterianos não sejam agentes micobacterianos, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou seqüencial no tratamento de uma infecção bacteriana.

29. Composto de fórmula (I) em que o composto é selecionado entre os compostos a seguir



R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Estereoquímica
Br	OCH_3	2,4-difluorofenila	H	CH_2CH_3	mistura de dois enanciômeros que têm configuração eritro/syn
Br	OCH_3	2,4-difluorofenila	H	CH_2CH_3	mistura de dois enanciômeros que têm configuração treo/anti
Br	OCH_3	2,4-difluorofenila	CH_2CH_3	benzila	mistura de dois enan-

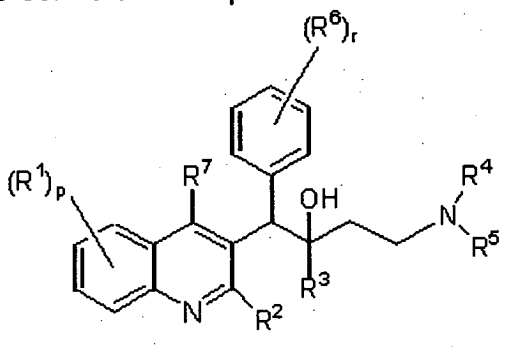
R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Estereoquímica
					ciômeros que têm configuração treo/anti
Br	OCH_3	fenila	H	CH_3	mistura de dois enanciômeros que têm configuração eritro/syn
Br	OCH_3	fenila	CH_3	CH_3	(1S,2S)
Br	OCH_3	fenila	CH_3	CH_3	(1R,2R)
3-piridila	OCH_3	3,5-difluorofenila	CH_3	CH_3	mistura de dois enanciômeros que têm configuração treo/anti
2-furanila	OCH_3	1-nafitila	CH_3	CH_3	mistura de dois enanciômeros que têm configuração eritro/syn
Br	OCH_3		CH_3	CH_3	mistura de dois enanciômeros que têm configuração treo/anti

mistura de dois enanciômeros que têm configuração treo/anti um ácido ou um sal de adição de base do mesmo ou uma forma de *N*-óxido do mesmo farmaceuticamente aceitável.

RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADOS DE QUINOLINA COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS".**

A presente invenção refere-se ao uso de um composto para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção bacteriana, o dito composto sendo um composto de fórmula



(I)

um ácido farmaceuticamente aceitável ou um sal de adição de base do mesmo, uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo ou uma forma de *N*-óxido do mesmo, em que R^1 é hidrogênio, halo, polihalo C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila, Ar ou Het; p é um número inteiro igual a 1 ou 2; R^2 é C_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquilóxi ou C_{1-6} alquiltio; R^3 é Ar, Het ou Het^1; R^4 e R^5 cada um independentemente é hidrogênio, C_{1-6} alquila ou benzila ou R^4 e R^5 juntos e inclusive o N ao qual eles estão ligados podem formar um radical selecionado 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 anéis pode opcionalmente ser substituído com C_{1-6} alquila, halo, polihalo C_{1-6} alquila, hidróxi, hidróxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, amino, mono- ou di (C_{1-6} alquil) amino, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquiltio C_{1-6} alquila ou pirimidinila; R^6 é hidrogênio, halo, polihalo C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, C_{1-6} alquiltio ou dois radicais R^6 vicinais podem ser considerados juntos para formar um radical bivalente de fórmula –C=CH-CH=CH-; r é um número inteiro igual a 1 ou 2, R^7 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, Ar, Het ou Her^1; contanto que a infecção bacteriana não seja uma infecção Mycobacteriana.