



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

(11) PI 0510414-9 B1



(22) Data do Depósito: 24/05/2005

(45) Data de Concessão: 05/04/2022

(54) Título: COMBINAÇÃO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: A61K 31/47; A61P 31/06.

(30) Prioridade Unionista: 28/05/2004 EP 04 102402.7.

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

(72) Inventor(es): KOENRAAD JOZEF LODEWIJK MARCEL ANDRIES; JOZEF FRANZ ELIZABETHA VAN GESTEL.

(86) Pedido PCT: PCT EP2005052371 de 24/05/2005

(87) Publicação PCT: WO 2005/117875 de 15/12/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 28/11/2006

(57) Resumo: USO DE DERIVADOS DE QUINOLINA SUBSTITUÍDOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS MICOBACTERIANAS RESISTENTES A FÁRMACOS. A presente invenção refere-se ao uso de um derivado de quinolina substituído para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma infecção por uma cepa de Mycobacterium resistente a fármacos, em que o derivado de quinolina substituído é um composto de acordo com a Fórmula (Ia) ou (Ib) ou um sal de adição de ácido ou base, farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma forma isomérica em termos estereoquímicos do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo, ou uma forma de N-óxido do mesmo. A invenção refere-se também a uma composição que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos acima e um ou mais outros agentes antimicobacterianos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"COMBINAÇÃO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA".

[0001] A presente invenção refere-se ao uso de derivados de quinolina substituídos para inibir o crescimento de cepas de *Mycobacterium* resistentes a fármacos, incluindo a inibição do crescimento de cepas de *Mycobacterium* resistentes a múltiplos fármacos. Os derivados de quinolina substituídos podem ser, assim, usados para o tratamento ou prevenção de doenças micobacterianas causadas por micobactérias resistentes a fármacos, particularmente as resistentes a múltiplos fármacos. Mais particularmente, os presentes derivados de quinolina podem ser usados para o tratamento ou prevenção de doenças micobacterianas causadas por *Mycobacterium tuberculosis* resistente a fármacos, incluindo *Mycobacterium tuberculosis* resistente a múltiplos fármacos. A presente invenção refere-se também a uma combinação de (a) um derivado de quinolina substituído de acordo com a presente invenção, e (b) um ou mais outros agentes antimicobacterianos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] *Mycobacterium tuberculosis* é o agente causador de tuberculose (TB), uma infecção séria e potencialmente fatal espalhada pelo mundo inteiro. As estimativas da Organização Mundial da Saúde indicam que mais do que 8 milhões de pessoas contraem TB a cada ano, e 2 milhões de pessoas morrem de tuberculose a cada ano. Na última década, os casos de TB cresceram 20% no mundo inteiro, sendo que o ônus mais alto foi nas comunidades mais empobrecidas. Caso estas tendências continuem, a incidência da TB aumentará em 41% nos próximos vinte anos. Cinquenta anos após a introdução de uma quimioterapia eficaz, a TB continua sendo, depois da AIDS, a principal causa infecciosa da mortalidade de adultos no mundo. Complicando a epidemia da TB está a onda crescente de cepas

resistente a múltiplos fármacos, e a simbiose mortal com HIV. As pessoas que são HIV-positivas e estão infectadas com TB são 30 vezes mais suscetíveis a desenvolver TB ativa do que as pessoas HIV-negativas, e a TB é responsável pela morte de uma em cada três pessoas com HIV/AIDS no mundo inteiro.

[0003] Todas as abordagens existentes para o tratamento de tuberculose envolvem a combinação de múltiplos agentes. Por exemplo, o esquema recomendado pelo U.S. Public Health Service (Ministério da Saúde dos E.U.A.) é uma combinação de isoniazida, rifampicina e pirazinamida por dois meses, e em seguida, apenas isoniazida e rifampicina por outros quatro meses. Estes fármacos são continuados por mais sete meses em pacientes infectados com HIV. Para os pacientes infectados com cepas resistentes a múltiplos fármacos de *M. tuberculosis*, agentes tais como etambutol, estreptomicina, canamicina, amicacina, capreomicina, etionamida, ciclosserina, ciprofoxacina e ofloxacina são adicionados às terapias combinadas. Não há um único agente que seja eficaz no tratamento clínico da tuberculose, nem qualquer combinação de agentes que ofereça a possibilidade de terapia com uma duração menor do que seis meses.

[0004] Há uma alta necessidade de se conseguir novos fármacos que melhorem o tratamento atual, permitindo esquemas que facilitam a adesão dos pacientes e provedores. Esquemas mais curtos e aqueles que requerem menos supervisão são os melhores para conseguir isso. A maior parte dos benefícios é obtida nos dois primeiros meses, durante a fase intensiva ou bacteriana, quando quatro fármacos são administrados juntos; o ônus bacteriano é grandemente reduzido, e os pacientes se tornam não-infecciosos. A continuação de 4 a 6 meses, ou a fase esterilizante, é necessária para eliminar bacilos persistentes e para minimizar o risco de recidiva. Um fármaco esterilizante potente,

que encurta o tratamento para 2 meses ou menos, seria extremamente benéfico. Os fármacos que facilitam a adesão ao tratamento, requerendo menos supervisão intensiva, também são necessários. Obviamente, um composto que reduz a extensão total do tratamento e também a frequência da administração do fármaco proporcionaria o maior benefício.

[0005] Complicando a epidemia de TB está a incidência crescente de cepas resistentes a múltiplos fármacos ou MDR-TB. Até quatro por cento de todos os casos no mundo inteiro são considerados MDR-TB - aqueles resistentes à maioria dos fármacos eficazes do padrão de quatro fármacos, isoniazida e rifampicina. A MDR-TB é letal quando não tratada e não pode ser tratada adequadamente através da terapia-padrão, então o tratamento requer até 2 anos de fármacos de "segunda linha". Estes fármacos são freqüentemente tóxicos, caros e marginalmente eficazes. Na ausência de uma terapia eficaz, os pacientes com MDR-TB infecciosa continuam a disseminar a doença, produzindo novas infecções com cepas de MDR-TB. Há uma alta necessidade médica para se obter fármacos que demonstrem atividade contra cepas resistentes e/ou MDR.

[0006] O termo "resistente a fármacos", como aqui utilizado anteriormente ou doravante, é um termo bem entendido pelos versados em microbiologia. Uma micobactéria resistente a fármacos é uma micobactéria que não é mais suscetível a pelo menos um fármaco anteriormente eficaz, que desenvolveu a capacidade de suportar o ataque antibiótico por pelo menos um fármaco anteriormente eficaz. Uma cepa resistente a fármacos pode transmitir esta capacidade de suportar para sua progênie. A dita resistência pode ser devido a mutações genéticas aleatórias na célula bacteriana, que alteram sua sensibilidade a um único fármaco ou a diferentes fármacos.

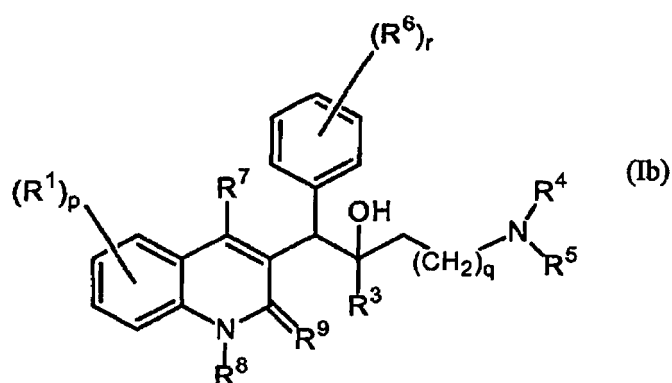
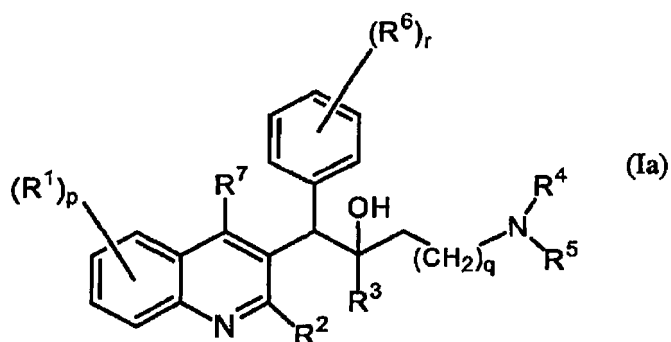
[0007] A tuberculose MDR é uma forma específica de

tuberculose resistente a fármacos em virtude de uma bactéria resistente a pelo menos isoniazida e rifampicina (com ou sem resistência a outros fármacos), que são atualmente os dois fármacos mais potentes anti-TB. Assim sendo, sempre que utilizado anteriormente ou doravante o termo "resistente a fármacos" inclui "resistente a múltiplos fármacos".

[0008] Inesperadamente, descobriu-se agora que os derivados de quinolina substituídos da presente invenção são muito úteis para inibir o crescimento de micobactérias resistentes a fármacos, e particularmente resistentes a múltiplos fármacos, e portanto, são úteis para o tratamento de doenças causadas por *Mycobacterium* (*M.*) *tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. fortuitum*, *M. leprae*, e *M. marinum* patogênicas resistentes a fármacos, particularmente resistentes a múltiplos fármacos, e mais particularmente, *Mycobacterium tuberculosis*.

[0009] Os derivados de quinolina substituídos referentes à presente invenção já foram descritos no documento nº WO 2004/011436. O dito documento descreve a propriedade antimicobacteriana dos derivados de quinolina substituídos contra cepas de micobactérias sensíveis suscetíveis, mas omite sua atividade contra micobactérias resistentes a fármacos, particularmente, resistentes a múltiplos fármacos.

[00010] Assim sendo, a presente invenção refere-se ao uso de um derivado de quinolina substituído para a preparação de um medicamento para o tratamento de um mamífero homeotermo infectado com uma cepa de micobactéria resistente a fármacos, onde o derivado de quinolina substituído é um composto de acordo com a Fórmula (Ia) ou Fórmula (Ib)



ou um sal de adição de ácido ou base, farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma sua forma isomérica em termos estereoquímicos, uma sua forma tautomérica, ou um seu N-óxido, onde:

[00011] R^1 é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alcóxi, alquiltio, alquiloxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)-alquila;

[00012] p é um número igual a 1, 2, 3 ou 4;

[00013] R^2 é hidrogênio, hidróxi, mercapto, alquilóxi, alquiloxialquilóxi, alquiltio, mono- ou dialquilamino ou um radical da

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

[00014] R^3 é alquila, Ar, Ar-alquila, Het ou Het-alquila;

[00015] q é um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;

[00016] R^4 e R^5 são cada um, independentemente, hidrogênio, alquila ou benzila; ou

[00017] R^4 e R^5 , juntos e incluindo o N ao qual eles estão anexados

podem formar um radical selecionado no grupo que consistem em pirrolidinila, 2H-pirrolila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piridinila, piperazinila, imidazolidinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, mofolinila, e tiomorfolinila, opcionalmente substituído com alquila, halo, haloalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono- ou dialquilamino, alquiltio, alquiloxialquila, alquiltioalquila, e pirimidinila;

[00018] R^6 é hidrogênio, halo, hal-alquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)-alquila; ou

[00019] dois radicais R^6 vicinais podem ser juntados para formar um radical bivalente da fórmula $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

[00020] r é um número inteiro igual a 1, 2, 3, 4 ou 5; e

[00021] R^7 é hidrogênio, alquila, Ar ou Het;

[00022] R^8 é hidrogênio ou alquila;

[00023] R^9 é oxo; ou

[00024] R^8 e R^9 formam, juntos, o radical $=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}$;

[00025] alquila é um radical hidrocarboneto saturado, linear ou ramificado, tendo entre 1 e 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado, tendo entre 3 e 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado, tendo entre 3 e 6 átomos de carbono, anexado a um radical hidrocarboneto saturado, linear ou ramificado, tendo entre 1 e 6 átomos de carbono; onde cada átomo de carbono pode ser substituído opcionalmente com halo, hidróxi, alquilóxi ou oxo;

[00026] Ar é um homociclo selecionado no grupo que consiste em fenila, naftila, acenaftila, tetraidronaftila, fenila, naftila, acenaftila, tetraidronaftila, cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte sendo selecionado independentemente

entre hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alcóxi-carbonila, amino-carbonila, morfolinila, e mono- ou dialquilamino-carbonila;

[00027] Het é um heterociclo monocíclico selecionado no grupo que consiste em N-fenoxipiperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado no grupo que consiste em quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxinila ou benzo[1,3]-dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode ser opcionalmente substituído em um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados no grupo que consiste em halo, hidróxi, alquila ou alquilóxi.

[00028] Halo é um substituinte selecionado no grupo que consiste em flúor, cloro, bromo e iodo, e

[00029] haloalquila é um radical hidrocarboneto saturado, linear ou ramificado, tendo entre 1 e 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado, tendo entre 3 e 6 átomos de carbono, onde um ou mais átomos de carbono são substituídos com um ou mais átomos de halo.

[00030] Mais particularmente, a presente invenção refere-se ao uso de um derivado de quinolina substituído para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma infecção com uma cepa de *Mycobacterium* resistente a fármacos, onde o derivado de quinolina substituído é um composto de acordo com a Fórmula (a) ou (lb).

[00031] A presente invenção refere-se também a um método para tratar um paciente que sofre, ou está em risco de contrair uma infecção com uma cepa micobacteriana resistente a fármacos, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade

terapeuticamente eficaz de um composto ou composição farmacêutica de acordo com a invenção.

[00032] Os compostos de acordo com a Fórmula (Ia) e (Ib) interrelacionados pelo fato de que, por exemplo, um composto de acordo com a Fórmula (Ib) com R9 igual a oxo é o equivalente tautomérico de um composto da Fórmula (Ia) com R2 igual a hidróxi (tautomerismo cetoenólico).

[00033] No âmbito deste pedido de patente, a alquila é um radical hidrocarboneto saturado, linear ou ramificado, tendo entre 1 e 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado, tendo entre 3 e 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado, tendo entre 3 e 6 átomos de carbono, anexado a um radical hidrocarboneto saturado, linear ou ramificado, tendo entre 1 e 6 átomos de carbono; onde cada átomo de carbono pode ser substituído opcionalmente com halo, hidróxi, alquilóxi ou oxo. De preferência, a alquila é metila, etila ou ciclohexilmetila.

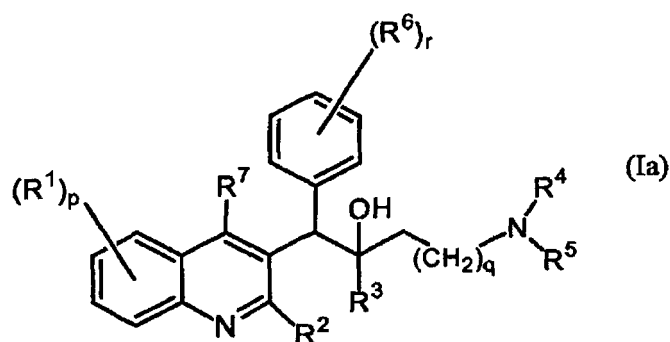
[00034] No âmbito deste pedido de patente, Ar é um homociclo selecionado no grupo que consiste em fenila, naftila, acenaftila, tetraidronaftila, cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte sendo selecionado independentemente entre hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alcóxi-carbonila, amino-carbonila, morfolinila, e mono- ou dialquilamino-carbonila. De preferência, Ar é naftila ou fenila, cada uma opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes halo.

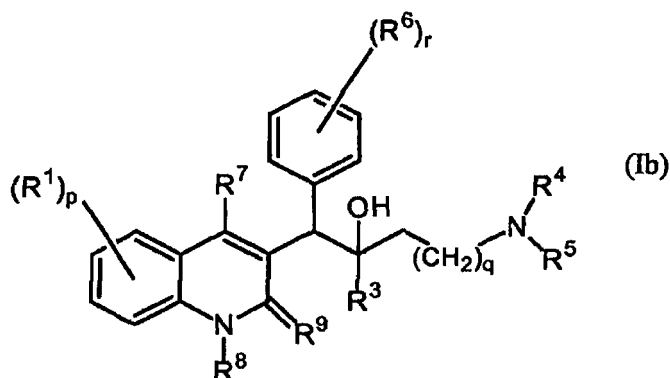
[00035] No âmbito deste pedido de patente, Het é um heterociclo monocíclico selecionado no grupo que consiste em N-fenoxipiperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado no

grupo que consiste em quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxinila ou benzo[1,3]-dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode ser opcionalmente substituído em um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados no grupo que consiste em halo, hidróxi, alquila ou alquilóxi. De preferência, Het é tienila.

[00036] No âmbito deste pedido de patente, halo é um substituintes selecionado no grupo que consiste em flúor, cloro, bromo e iodo, e haloalquila é um radical hidrocarboneto saturado, linear ou ramificado, tendo entre 1 e 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado, tendo entre 3 e 6 átomos de carbono, onde um ou mais átomos de carbono são substituídos com um ou mais átomos de halo. De preferência, o halo é bromo, flúor ou cloro, e de preferência, a haloalquila é trifluormetila. Quando a alquila é substituída com mais do que um átomo de halo, cada átomo de halo pode ser igual ou diferente.

[00037] De preferência, a invenção refere-se ao uso de compostos da Fórmula (Ia) ou (Ib) aqui definidos acima





ou um sal de adição de ácido ou base, farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma sua forma isomérica em termos estereoquímicos, uma sua forma tautomérica, ou um seu N-óxido, onde:

[00038] R^1 é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alcóxi, alquiltio, alquioxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)-alquila;

p é um número igual a 1, 2, 3 ou 4;

[00039] R^2 é hidrogênio, hidróxi, mercapto, alquilóxi, alquioxialquilóxi, alquiltio, mono- ou dialquilamino ou um radical da

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

[00040] R^3 é alquila, Ar, Ar-alquila, Het ou Het-alquila;

[00041] q é um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;

[00042] R^4 e R^5 são cada um, independentemente, hidrogênio, alquila ou benzila; ou

[00043] R^4 e R^5 , juntos, e incluindo o N ao qual eles estão anexados podem formar um radical selecionado no grupo que consistem em pirrolidinila, 2H-pirrolila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piridinila, piperazinila, imidazolidinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, mofolinila, e tiomorfolinila, opcionalmente substituído com alquila, halo, haloalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono- ou dialquilamino, alquiltio,

alquiloxialquila, alquiltioalquila, e pirimidinila;

[00044] R⁶ é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)-alquila; ou

[00045] dois radicais R⁶ vicinais podem ser juntados para formar um radical bivalente da fórmula =C-C=C-C-;

[00046] r é um número inteiro igual a 1, 2, 3, 4 ou 5; e

[00047] R⁷ é hidrogênio, alquila, Ar ou Het;

[00048] R⁸ é hidrogênio ou alquila;

[00049] R⁹ é oxo; ou

[00050] R⁸ e R⁹ formam, juntos, o radical =N-CH=CH;

[00051] alquila é um radical hidrocarboneto saturado, linear ou ramificado, tendo entre 1 e 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado, tendo entre 3 e 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado, tendo entre 3 e 6 átomos de carbono, anexado a um radical hidrocarboneto saturado, linear ou ramificado, tendo entre 1 e 6 átomos de carbono; onde cada átomo de carbono pode ser substituído opcionalmente com halo, hidróxi, alquilóxi ou oxo;

[00052] Ar é um homociclo selecionado no grupo que consiste em fenila, naftila, acenaftila, tetraidronaftila, cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte sendo selecionado independentemente entre hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alcóxi-carbonila, amino-carbonila, morfolinila, e mono- ou dialquilamino-carbonila;

[00053] Het é um heterociclo monocíclico selecionado no grupo que consiste em N-fenoxipiperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico

selecionado no grupo que consiste em quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxinila ou benzo[1,3]-dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode ser opcionalmente substituído em um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados no grupo que consiste em halo, hidróxi, alquila ou alquilóxi;

[00054] halo é um substituinte selecionado no grupo que consiste em flúor, cloro, bromo e iodo, e

[00055] haloalquila é um radical hidrocarboneto saturado, linear ou ramificado, tendo entre 1 e 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado, tendo entre 3 e 6 átomos de carbono, onde um ou mais átomos de carbono são substituídos com um ou mais átomos de halo.

[00056] A invenção refere-se também ao uso de compostos da Fórmula (Ia) ou (Ib) como aqui definidos acima, onde:

[00057] R^1 é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alcóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)-alquila;

[00058] p é um número igual a 1, 2, 3 ou 4;

[00059] R_2 é hidrogênio, hidróxi, mercapto, alquilóxi, alquiloalquilóxi, alquiltio, mono- ou dialquilamino ou um radical da

fórmula , onde Y é CH_2 , O, S, NH ou N-alquila;

[00060] R^3 é alquila, Ar, Ar-alquila, Het ou Het-alquila;

[00061] q é um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;

[00062] R_4 e R_5 são cada um, independentemente, hidrogênio, alquila ou benzila; ou

[00063] R_4 e R_5 , juntos, e incluindo o N ao qual eles estão anexados podem formar um radical selecionado no grupo que

consistem em pirrolidinila, 2H-pirrolila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piridinila, piperazinila, imidazolidinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, mofolinila, e tiomorfolinila, opcionalmente substituído com alquila, halo, haloalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono- ou dialquilamino, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, e pirimidinila;

[00064] R^6 é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)-alquila;

[00065] r é um número inteiro igual a 1, 2, 3, 4 ou 5; e

[00066] R_7 é hidrogênio, alquila, Ar ou Het;

[00067] R_8 é hidrogênio ou alquila;

[00068] R_9 é oxo; ou

[00069] R_8 e R_9 formam, juntos, o radical $=N-CH=CH$;

[00070] alquila é um radical hidrocarboneto saturado, linear ou ramificado, tendo entre 1 e 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado, tendo entre 3 e 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado, tendo entre 3 e 6 átomos de carbono, anexado a um radical hidrocarboneto saturado, linear ou ramificado, tendo entre 1 e 6 átomos de carbono; onde cada átomo de carbono pode ser substituído opcionalmente com halo, hidróxi, alquilóxi ou oxo;

[00071] Ar é um homociclo selecionado no grupo que consiste em fenila, naftila, acenaftila, tetraidronaftila; cada um opcionalmente substituído 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte selecionado independentemente no grupo que consiste em halo, hidróxi, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquila haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alcóxi-carbonila, amino-carbonila, morfolinila e mono- ou dialquilamino-carbonila;

[00072] Het é um heterociclo monocíclico selecionado no grupo que consiste em N-fenoxipiperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado no grupo que consiste em quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxinila ou benzo[1,3]-dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode ser opcionalmente substituído em um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados no grupo que consiste em halo, hidróxi, alquila ou alquilóxi;

[00073] halo é um substituinte selecionado no grupo que consiste em flúor, cloro, bromo e iodo, e

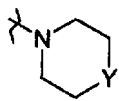
[00074] haloalquila é um radical hidrocarboneto saturado, linear ou ramificado, tendo entre 1 e 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado, tendo entre 3 e 6 átomos de carbono, onde um ou mais átomos de carbono são substituídos com um ou mais átomos de halo.

[00075] A invenção refere-se também ao uso de compostos da Fórmula (Ia) ou (Ib) como aqui definidos acima, onde:

[00076] R¹ é hidrogênio, halo, ciano, Ar, Het, alquila, e alquilóxi;

[00077] p é um número igual a 1, 2, 3 ou 4;

[00078] R² é hidrogênio, hidróxi, alquilóxi, alquioxialquilóxi,

alquiltio, ou um radical da fórmula , onde Y é O;

[00079] R³ é alquila, Ar, Ar-alquila ou Het;

[00080] q é um número inteiro igual a zero, 1, 2 ou 3;

[00081] R⁴ e R⁵ são cada um, independentemente, hidrogênio, alquila ou benzila; ou

[00082] R⁴ e R⁵, juntos, e incluindo o N ao qual eles estão

anexados podem formar um radical selecionado no grupo que consistem em pirrolidinila, imidazolila, triazolila, piperidinila, piperazinila, pirazinila, mofolinila, e tiomorfolinila, opcionalmente substituído com alquila e pirimidinila;

[00083] R6 é hidrogênio, halo ou alquila; ou

[00084] dois radicais R6 vicinais podem ser juntados para formar um radical bivalente da fórmula -CH=CH-CH=CH- ;

[00085] r é um número inteiro igual a 1; e

[00086] R7 é hidrogênio;

[00087] R8 é hidrogênio ou alquila;

[00088] R9 é oxo; ou

[00089] R8 e R9 formam, juntos, o radical =N-CH=CH ;

[00090] alquila é um radical hidrocarboneto saturado, linear ou ramificado, tendo entre 1 e 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado, tendo entre 3 e 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto cíclico saturado, tendo entre 3 e 6 átomos de carbono, anexado a um radical hidrocarboneto saturado, linear ou ramificado, tendo entre 1 e 6 átomos de carbono; onde cada átomo de carbono pode ser substituído opcionalmente com halo ou hidróxi;

[00091] Ar é um homociclo selecionado no grupo que consiste em fenila, naftila, acenaftila, tetraidronaftila; cada um opcionalmente substituído 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte selecionado independentemente no grupo que consiste em halo, haloalquila, ciano, alquilóxi, e morfolinila;

[00092] Het é um heterociclo monocíclico selecionado no grupo que consiste em N-fenoxipiperidinila, tienila, piridinila, pirimidinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado no grupo que consiste em benztienila, 2,3-diidrobenzo [1,4]-dioxinila ou benzo[1,3]-dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode ser opcionalmente

substituído em um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes alquila; e halo é um substituinte selecionado no grupo que consiste em flúor, cloro, e bromo.

[00093] Para compostos de acordo com a Fórmula (Ia) e (Ib), de preferência R^1 é hidrogênio, halo, Ar, alquila ou alquilóxi. Mais preferivelmente, R^1 é halo. Mais preferivelmente ainda, R^1 é bromo.

[00094] De preferência, p é igual a 1.

[00095] De preferência, R^2 é hidrogênio, alquilóxi ou alquiltio. Mais preferivelmente, R^2 é alquilóxi, particularmente alquilóxi de C_{1-4} . Mais preferivelmente ainda, R^2 é metilóxi.

[00096] Alquila de C_{1-4} é um radical hidrocarboneto saturado, linear ou ramificado, tendo entre 1 e 4 átomos de carbono, tal como, por exemplo, metila, etila, propila, 2-metil-etila, e similares.

[00097] De preferência, R^3 é naftila, fenila ou itenila, cada um substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes, e este substituinte sendo de preferência um halo ou haloalquila, sendo mais preferivelmente um halo. Mais preferivelmente, R^3 é naftila ou fenila, cada um opcionalmente substituído com halo, de preferência 3-flúor. Ainda mais preferivelmente, R^3 é naftila ou fenila. Com a maior preferência, R^3 é naftila.

[00098] De preferência, q é igual a zero, 1 ou 2. Mais preferivelmente, q é igual a 1.

[00099] De preferência, R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio ou alquila, particularmente hidrogênio ou alquila de C_{1-4} , mais particularmente alquila de C_{1-4} , mais preferivelmente hidrogênio, metila ou etila, e com a maior preferência metila.

[000100] Alquila de C_{1-4} é um radical hidrocarboneto saturado, linear ou ramificado, tendo entre 1 e 4 átomos de carbono, tal como, por exemplo, metila, etila, propila, 2-metil-etila, e similares.

[000101] De preferência, R^4 e R^5 , juntos, e incluindo o N ao qual eles

estão anexados podem formar um radical selecionado no grupo que consiste em imidazolila, triazolila, piperidinila, piperazinila, e tiomorfolinila, opcionalmente substituído com alquila, hidróxi, alquilóxi, alquiltio, alquiloalquila ou alquiltioalquila, de preferência substituído com alquila, mais preferivelmente substituído com metila ou etila.

[000102] De preferência R^6 é hidrogênio, alquila ou halo. Mais preferivelmente, R^6 é hidrogênio. De preferência, r é 0, 1 ou 2.

[000103] De preferência, R^7 é hidrogênio ou metila, mais preferivelmente hidrogênio.

[000104] Para os compostos da Fórmula (Ib) somente, de preferência R^8 é alquila, de preferência metila, e R^9 é oxigênio.

[000105] Um grupo interessante de compostos são os compostos de acordo com a Fórmula (Ia), os seus sais de adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitáveis, suas formas isoméricas em termos estereoquímicos, as suas formas tautoméricas ou suas formas de N-óxidos.

[000106] Um grupo interessante de compostos são os compostos de acordo com a Fórmula (Ia), os seus sais de adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitáveis, suas formas isoméricas em termos estereoquímicos, as suas formas tautoméricas ou suas formas de N-óxidos, nos quais R^1 é hidrogênio, halo, Ar, alquila ou alquilóxi, $p = 1$, R^2 é hidrogênio, alquilóxi ou alquiltio, R^3 é naftila, fenila ou tienil, cada um opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados independentemente no grupo que consiste em halo e haloalquila, $q = 0, 1, 2$ ou 3 , R^4 e R^5 são cada um independentemente hidrogênio alquila, ou R^4 e R^5 , juntos, e incluindo o N ao qual eles estão anexados podem formar um radical selecionado no grupo que consistem em imidazolila, triazolila, piperidinila, piperazinila, e tiomorfolinila, R^6 é hidrogênio, alquila ou halo, r é igual a 0 ou 1, e R^7 é hidrogênio.

[000107] De preferência, composto é:

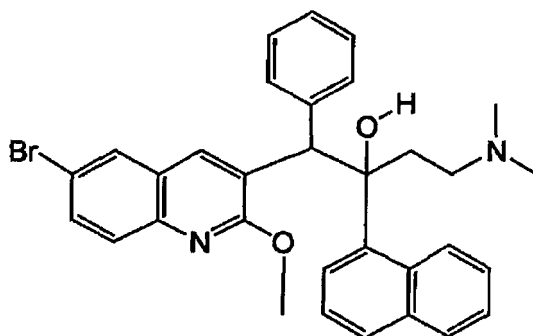
- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-2-(3,5-difluorofenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol;
 - 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol, correspondente a 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol;
 - 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-2-(2,5-difluorofenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol;
 - 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-2-(2,3-difluorofenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol;
 - 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-(2-fluorofenil)-1-fenil-butan-2-ol;
 - 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-p-1-tolil-butan-2-ol;
 - 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol;
 - 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-(3-fluorofenil)-1-fenil-butan-2-ol; e
 - 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-fenil-1-fenil-butan-2-ol;
- [000108] um sal de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, uma sua forma isomérica em termos estereoquímicos, uma sua forma tautoméricas ou uma sua forma de N-óxido.
- [000109] Ainda mais preferivelmente, o composto é:
- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-(3-fluorofenil)-1-fenil-butan-2-ol;
 - 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-fenil-1-fenil-butan-2-ol;
 - 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol, correspondente a 6-bromo- α -[2-

(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol;

[000110] um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma sua forma isomérica em termos estereoquímicos, uma forma tautomérica da mesma ou forma de N-óxido da mesma.

[000111] Um nome químico alternativo para - 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol é 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol.

[000112] O dito composto pode ser representado também da seguinte forma:



[000113] Mais preferivelmente, o composto é um dos seguintes:

[000114] 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma sua forma isomérica em termos estereoquímicos, uma sua forma tautoméricas ou uma sua forma de N-óxido; ou

[000115] 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, farmaceuticamente aceitável do mesmo aceitável; ou

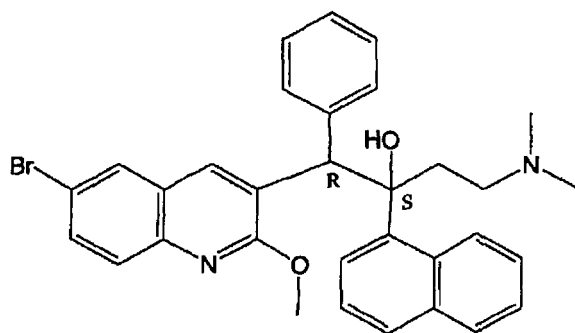
[000116] 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, ou uma sua forma isomérica em termos estereoquímicos; ou

[000117] 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, ou uma sua forma de N-óxido; ou

[000118] (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, isto é, o composto 12, um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável do mesmo; ou

[000119] (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, isto é, o composto 12, um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável do mesmo, isto é, o composto 12.

[000120] Assim sendo, mais preferivelmente, o composto é (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, que corresponde a (1R,2S)-1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol. O dito composto pode ser representado também da seguinte forma:



[000121] Os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis são definidos como compreendendo as formas de sais terapeuticamente ativos, atóxicos, que os compostos da Fórmula (Ia) e (Ib) são capazes de formar. Tais sais de adição de ácido podem ser obtidos tratando a forma de base dos compostos da Fórmula (Ia) e (Ib) com ácidos apropriados, por exemplo, ácidos inorgânicos, como por exemplo, "halogenídrico", particularmente o ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico e ácido fosfórico; ácidos orgânicos, como por exemplo, ácido acético, ácido hidróxi-acético, ácido propanóico, ácido láctico, ácido, pirúvico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanossulfônico, ácido

etanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido ciclâmico, ácido salicílico, ácido p-amino-salicílico e ácido pamóico.

[000122] Os compostos de acordo com a Fórmula (Ia) e (Ib), que contêm prótons ácidos, também podem ser convertidos em suas formas de sais terapeuticamente ativos, atóxicos, pelo tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. As formas de sais de bases apropriadas compreendem, por exemplo, os sais de amônio, sais de metais alcalinos e alcalino-terrosos, particularmente sais de lítio, sódio, potássio, magnésio e cálcio, sais com bases orgânicas, como por exemplo, os sais de benzatina, N-metil-D-glicamina, hibramina, e sais como aminoácido, como por exemplo, arginina e lisina.

[000123] Inversamente, as formas de sais de adição de ácido ou base podem ser convertidas nas formas livres pelo tratamento com uma base ou ácido apropriado.

[000124] O termo "sal de adição", como utilizado no âmbito deste pedido de patente, compreende também os solvatos os quais os compostos de acordo com a Fórmula (Ia) e (Ib), bem como os seus sais, são capazes de formar. Tais solvatos são, por exemplo, hidratos e alcoolatos.

[000125] O termo "formas isoméricas em termos estereoquímicos, como aqui utilizado, define todas formas isoméricas possíveis que os compostos da Fórmula (Ia) e (Ib) podem possuir. A menos que diferentemente mencionado ou indicado, a designação química dos compostos denota a mistura de todas formas isoméricas em termos estereoquímicos, sendo que as ditas misturas contêm todos diastereoisômeros e enanciômeros da estrutura molecular básica. Mais particularmente, os centros estereogênicos podem ter a configuração R ou S; os substituintes nos radicais (parcialmente)

saturados cíclicos bivalentes podem ter a configuração cis ou trans. As formas isoméricas em termos estereoquímicos dos compostos da Fórmula (Ia) e (Ib) são obviamente intencionadas para estarem englobadas dentro do âmbito desta invenção.

[000126] Seguindo as convenções de nomenclaturas de CAS, quando dois centros estereogênicos com configuração conhecida estão presentes em uma molécula, um descritor R ou S é designado (baseado na regra de seqüências Cahn-Ingold-Prelog) para o centro quiral com numeração mais baixa, o centro de referência. A configuração do segundo centro estereogênico é indicada usando descritores relativos $[R^*,R^*]$ ou $[R^*,S^*]$, onde R^* é sempre especificado como o centro de referência, e $[R^*,R^*]$ indica centros com a mesma quiralidade e relativos $[R^*,S^*]$ indica centros com quiralidade desigual. Por exemplo, se o centro quiral com numeração mais baixa na molécula tem uma configuração S e o segundo centro é R, o estereodescritor seria especificado como S- relativos S- $[R^*,S^*]$. Se " α " e " β " são usados: a posição do substituinte com prioridade mais alta no átomo de carbono assimétrico no sistema anelar, que tem o número mais baixo no anel, está sempre arbitrariamente na posição " α " do plano médio determinado pelo sistema anelar. A posição do substituinte com prioridade mais alta no outro carbono assimétrico no sistema anelar em relação à posição do substituinte com prioridade mais alta no átomo referencial é denominada " α ", se ele está no mesmo lado do plano médio determinado pelo sistema anelar, ou " β ", se ele está do outro lado do plano médio determinado pelo sistema anelar.

[000127] Os compostos da Fórmula (Ia) e (Ib) e alguns dos compostos intermediários têm invariavelmente pelo menos dois centros estereogênicos na sua estrutura, que podem levar a pelo menos 4 estruturas diferentes em termos estereoquímicos.

[000128] As formas tautoméricas dos compostos da Fórmula (Ia) e (Ib) pretendem compreender os compostos da Fórmula (Ia) e (Ib) nos quais, por exemplo, um grupo enol é convertido em um grupo ceto (tautomerismo cetoenólico).

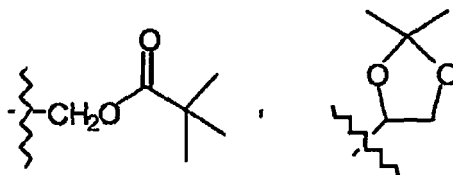
[000129] As formas de N-óxidos dos compostos de acordo com a Fórmula (Ia) e (Ib) pretendem compreender os compostos da Fórmula (Ia) e (Ib) nos quais um ou vários átomos de nitrogênio terciários estão oxidados para dar o assim denominado N-óxido.

[000130] Os compostos da Fórmula (Ia) e (Ib), como preparados nos processos descritos abaixo, podem ser sintetizados na forma de misturas racêmicas de enantiômeros que podem ser separados uns dos outros seguindo procedimentos de resolução conhecidos. Os compostos racêmicos da Fórmula (Ia) e (Ib) podem ser convertidos nas formas de sais diastereoisoméricas correspondentes pela reação com um ácido quiral apropriado. Tais formas de sais diastereoisoméricas são subsequenteiramente separadas, por exemplo, por cristalização fracionada seletiva, e os enantiômeros são liberados de lá por um álcali. Uma maneira alternativa para separar as formas enantioméricas dos compostos da Fórmula (Ia) e (Ib) envolve cromatografia de líquidos, usando uma fase estacionária quiral. As ditas formas isoméricas puras em termos estereoquímicos podem ser derivadas também a partir das formas isoméricas puras em termos estereoquímicos correspondentes dos materiais de partida apropriados, desde que a reação ocorra de forma estereoespecífica. De preferência, se um estereoisômero específico for desejado, o dito composto deve ser sintetizado por métodos de preparação estereoespecíficos. Estes métodos devem empregar vantajosamente materiais de partida puros em termos enantioméricos.

[000131] A invenção compreende também compostos derivados (usualmente denominados "pró-fármacos") dos compostos

farmacologicamente ativos de acordo com a invenção, que são degradados *in vivo*, para produzir os compostos de acordo com a invenção. Os pró-fármacos têm usualmente (porém não sempre) potência mais baixa no receptor-alvo do que os compostos para os quais eles são degradados. Os pró-fármacos são particularmente úteis quando o composto desejado tem propriedades químicas ou físicas que tornam sua administração difícil ou ineficiente. Por exemplo, o composto desejado pode ser apenas deficientemente solúvel, ele pode ser deficientemente transportado através do epitélio mucoso, ou ele pode ter uma meia-vida plasmática indesejavelmente curta. Uma discussão adicional sobre pró-fármacos pode ser encontrada em Stella, V.J. *et al.*, "Prodrugs", *Drug Delivery Systems*, 1985, páginas 112-176, e *Drugs*, 29:455-473 (1985).

[000132] As formas de pró-fármacos dos compostos farmacologicamente ativos de acordo com a invenção devem ser genericamente compostos de acordo com a Fórmula (Ia) e (Ib), seus sais de adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitáveis, as suas formas isoméricas em termos estereoquímicos, suas formas tautoméricas e suas formas de N-óxidos, que têm um grupo ácido que é esterificado ou amidado. Estão incluídos em tais grupos ácidos esterificados os grupos da fórmula $-\text{COOR}^x$, onde R^x é uma alquila de C_{1-6} , fenila, benzila ou um dos seguintes grupos:



[000133] Os grupos amidados incluem grupos da fórmula $-\text{COONR}^y\text{R}^z$, onde R^y é H, alquila de C_{1-6} , fenila ou benzila, e R^z é $-\text{OH}$, H, alquila de C_{1-6} , fenila ou benzila.

[000134] Os compostos de acordo com a invenção, que têm um grupo amino, podem ser derivados com uma cetona ou um aldeído, tal

como formaldeído, para formar uma base de Mannich. Esta base hidrolisará com cinética de primeira ordem em uma solução aquosa.

[000135] Uma modalidade interessante da presente invenção é o uso de um derivado de quinolina substituído, de acordo com a Fórmula (Ia) ou Fórmula (Ib), particularmente (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma infecção com uma cepa de *Mycobacterim* resistente a fármacos, como definido acima, onde a cepa de *Mycobacterium* resistente a fármacos é uma cepa de *M. tuberculosis* resistente a fármacos.

[000136] Uma outra modalidade interessante da presente invenção é o uso de um derivado de quinolina substituído, de acordo com a Fórmula (Ia) ou Fórmula (Ib), particularmente (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, para a preparação de um medicamento para o tratamento de um ser humano infectado com uma cepa de *Mycobacterim* resistente a fármacos, particularmente uma cepa de *M. tuberculosis* resistente a fármacos.

[000137] Ainda outra modalidade interessante da presente invenção é o uso de um derivado de quinolina substituído, de acordo com a Fórmula (Ia) ou Fórmula (Ib), particularmente (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma infecção com uma cepa de *Mycobacterim* resistente a fármacos, particularmente uma cepa de *M. tuberculosis* resistente a fármacos, particularmente para a preparação de um medicamento para o tratamento de um mamífero, incluindo um ser humano, infectado com uma cepa de *Mycobacterim* resistente a fármacos, particularmente uma cepa de *M. tuberculosis* resistente a múltiplos fármacos.

[000138] Como já assinalado acima, os compostos da Fórmula (Ia)

e (Ib) podem ser usados para tratar doenças micobacterianas resistentes a fármacos, incluindo doenças micobacterianas resistentes a múltiplos fármacos. A dosagem e a frequência exatas da administração dependem do composto específico da Fórmula (Ia) ou (Ib) usado, da condição específica que está sendo tratada, da gravidade da condição que está sendo tratada, da idade, peso e condição física geral do paciente específico, bem como de outra medicação que o indivíduo possa estar tomando, como é de pleno conhecimento dos versados nas técnicas. Além disso, é evidente que a dita quantidade eficaz diária pode ser baixada ou aumentada, dependendo da resposta do indivíduo tratado e/ou dependendo da avaliação do médico que está prescrevendo os compostos da presente invenção.

[000139] Dado o fato de que os compostos da Fórmula (Ia) e (Ib) são ativos contra cepas micobacterianas resistentes a fármacos, inclusive cepas micobacterianas resistentes a múltiplos fármacos, os presentes compostos podem ser combinados com outros agentes antimicobacterianos, para combater eficazmente as doenças micobacterianas.

[000140] Portanto, a presente invenção refere-se também a uma combinação de (a) um composto da Fórmula (Ia) ou (Ib), particularmente $(\alpha S, \beta R)$ -6-bromo- α -[2-(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, ou um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável do mesmo, e (b) um ou mais outros agentes antimicobacterianos.

[000141] A presente invenção refere-se também a uma combinação de (a) um composto da Fórmula (Ia) ou (Ib), particularmente $(\alpha S, \beta R)$ -6-bromo- α -[2-(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, ou um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável do mesmo, e (b) um ou mais outros agentes

antimicobacterianos, para uso como um medicamento.

[000142] Uma composição farmacêutica que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável, e um como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de (a) um composto da Fórmula (Ia) ou (Ib), particularmente (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, ou um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável do mesmo, e (b) um ou mais outros agentes antimicobacterianos, também está compreendida pela presente invenção.

[000143] A presente invenção refere-se também ao uso de uma combinação ou composição farmacêutica, como definida acima, para o tratamento de uma infecção por uma cepa de *Mycobacterium* resistente a fármacos, particularmente uma cepa de *M. tuberculosis* resistente a fármacos. A combinação ou composição farmacêutica definida acima pode ser usada também para tratar uma infecção por uma cepa de *Mycobacterium* suscetível, particularmente uma cepa de *M. tuberculosis* suscetível.

[000144] Na combinação ou composição farmacêutica definida acima, o composto da Fórmula (Ia) ou (Ib) é, de preferência, um composto da Fórmula (Ia).

[000145] Os outros agentes antimicobacterianos que podem ser combinados com os compostos da Fórmula (Ia) ou (Ib) são, por exemplo: rifampicina (= rifampina); isoniazida; pirazinamida; amicacina; etionamida; moxifloxacina; etambutol; estreptomicina; ácido p-amino-salicílico; ciclosserina; capreomicina; canamicina; tioacetazona; PA-824; quinolonas/flúor-quinolonas tais como, por exemplo, ofloxacina, ciprofloxacina, esparfloxacina; macrolídeos tais como, por exemplo, claritromicina, clofazimina, amoxicilina com ácido clavulônico; rifamicinas; rifabutina; rifapentina.

[000146] De preferência, os presentes compostos da Fórmula (Ia)

ou (Ib), particularmente (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, é combinado com rifapentina e moxifloxacina.

[000147] Outra combinação interessante de acordo com a presente invenção é uma combinação de (a) um composto da Fórmula (Ia) ou (Ib), particularmente (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e (b) um ou mais outros agentes antimicobacterianos, onde o dito um ou mais outros agentes antimicobacterianos compreendem pirazinamida. Assim sendo, a presente invenção refere-se a uma combinação de um composto da Fórmula (Ia) ou (Ib), particularmente (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pirazinamida, e opcionalmente, um ou mais outros agentes antimicobacterianos. Os exemplos de tais combinações são a combinação de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pirazinamida; a combinação de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pirazinamida e rifapentina; a combinação de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, pirazinamida e isoniazida; a combinação de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, pirazinamida e moxifloxacina; a combinação de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, pirazinamida e rifampina. Descobriu-se que um composto da fórmula Fórmula (Ia) ou (Ib), particularmente (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pirazinamida, atuam de forma sinérgica.

[000148] São também interessantes as combinações que compreendem um composto da Fórmula (Ia) ou (Ib), como descritas nas Tabelas 11 e 12.

[000149] Uma composição farmacêutica que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz dos ingredientes ativos listados nas combinações acima, também é compreendida pela presente invenção.

[000150] A presente composição farmacêutica pode ter várias formas farmacêuticas com propósitos de administração. Na qualidade de composições apropriadas, podem ser citadas todas as composições empregadas usualmente para fármacos administrados por via sistêmica. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz dos compostos específicos, opcionalmente na forma de sal de adição de ácido, como ingrediente ativo é combinada em mistura íntima com um veículo farmaceuticamente aceitável, veículo este que pode assumir uma ampla série de formas, dependendo da forma de preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas são desejáveis em uma forma de dosagem unitária apropriada, particularmente, para administração oral ou por injeção parenteral. Por exemplo, ao preparar as composições na forma de dosagem oral, qualquer um dos meios farmacêuticos usuais pode ser empregado para este fim, 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 desintegradores, e similares, no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Por causa da sua facilidade de administração, os comprimidos e cápsulas representam as formas de dosagem unitárias orais mais vantajosas, nas quais os veículos farmacêuticos são obviamente empregados. Para composições parenterais, o veículo deve compreender usualmente água esterilizada, pelo menos em grande parte, embora outros ingredientes, como por exemplo, para auxiliar a solubilidade, possam ser incluídos. Podem ser preparadas soluções injetáveis, por exemplo, nas quais o veículo compreende solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e solução de glicose. Suspensões injetáveis também podem ser preparadas, e neste caso, podem ser empregados veículos líquidos e agentes auxiliares de suspensão. Estão incluídas também preparações na forma sólida, intencionadas para serem convertidas, momentos antes do uso, em preparações na forma líquida.

[000151] Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica deve compreender, de preferência, entre 0,05 e 99% em peso, mais preferivelmente entre 0,1 e 70% em peso dos ingredientes ativos, e entre 1 e 99,95% em peso, mais preferivelmente entre 30 e 99,9% em peso de um veículo farmaceuticamente aceitável, sendo todas porcentagens baseadas no peso total da composição.

[000152] A razão de peso para peso dos compostos da Fórmula (Ia) ou (Ib) para (b) o(s) outro(s) agente(s) antimicrobacteriano(s), quando fornecidos como uma combinação, pode ser determinada pelos versados nas técnicas. A dita razão e a dosagem e a frequência exatas da administração depende do composto da Fórmula (Ia) ou (Ib) específico do(s) outro(s) agente(s) antimicrobacteriano(s) usado(s), da condição específica que está sendo tratada, da gravidade da condição

que está sendo tratada, da idade, peso e condição física geral do paciente específico, bem como de outra medicação que o indivíduo possa estar tomando, como é de pleno conhecimento por aqueles versados na técnica. Além disso, é evidente que a dita quantidade eficaz diária pode ser baixada ou aumentada, dependendo da resposta do indivíduo tratado e/ou dependendo da avaliação do médico que está prescrevendo os compostos da presente invenção.

[000153] Os compostos da Fórmula (a) ou (lb) e um ou mais outros agentes antimicobacterianos podem ser combinados em uma única preparação ou eles podem ser formulados em preparações separadas, de tal modo que eles possam ser administrados simultaneamente, separadamente ou seqüencialmente. Assim sendo, a presente invenção refere-se também a um produto que contém (a) um composto da Fórmula (la) ou (lb), e (b) um ou mais outros agentes antimicobacterianos, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou seqüencial no tratamento de doenças micobacterianas.

[000154] A composição farmacêutica pode conter adicionalmente vários outros ingredientes conhecidos nas técnicas, como por exemplo, um lubrificante, um agente estabilizador, agente de tamponamento, agente emulsificante, agente regulador da viscosidade, tensoativo, conservante, sabor ou colorante.

[000155] É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas supramencionadas em uma forma de dosagem unitária para facilitar a administração e a uniformidade da dosagem. O termo "forma de dosagem unitária", como aqui utilizado, refere-se a unidades fisicamente distintas apropriadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo, calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico necessário. Os exemplos de

tais formas de dosagem unitárias são comprimidos (incluindo comprimidos sulcados ou revestidos), cápsulas, pílulas, envelopes com pó, wafers, supositórios, soluções ou suspensões injetáveis, e similares, e suas múltiplas formas segregadas. A dosagem diária do composto de acordo com a invenção, evidentemente, deve variar com o composto empregado, o modo de administração, o tratamento desejado e a doença micobacteriana indicada. Entretanto, genericamente, resultados satisfatórios serão obtidos quando o composto de acordo com a invenção for administrado em uma dosagem diária que não exceda 1 grama, como por exemplo, na faixa entre 10 e 50 mg/kg de peso corporal.

[000156] Os compostos da Fórmula (Ia) e (Ib) e sua preparação, estão descritos no documento nº WO 2004/011436 que é aqui incorporado como referência.

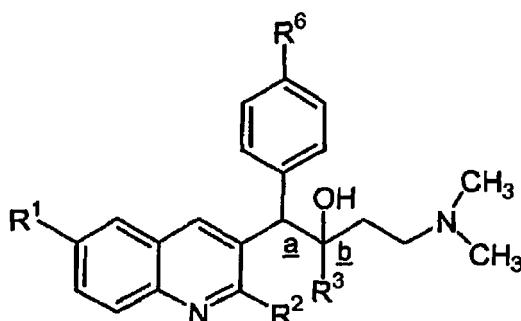
[000157] A configuração estereoquímica absoluta do átomo ou átomos estereogênicos de alguns compostos não foi determinada experimentalmente. Nesses casos, a forma isomérica em termos estereoquímicos, que foi isolada em primeiro lugar, é designada como "A" e a segunda como "B", sem referência adicional à configuração estereoquímica real. Entretanto, as ditas formas isoméricas "A" e "B" podem ser caracterizadas de forma não ambígua pelos versados nas técnicas, usando métodos conhecidos, como por exemplo, difração de raios X.

[000158] Quando "A" e "B" são misturas estereoisoméricas, eles podem ser separados adicionalmente, com o que as respectivas primeiras frações isoladas são designadas "A1" e "B1", e a segunda, como "A2" e "B2", sem referência adicional à configuração estereoquímica real.

[000159] As tabelas que se seguem listam compostos da Fórmula (Ia) e (Ib) que podem ser todos preparados de acordo com os métodos

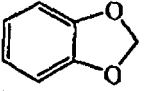
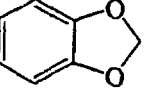
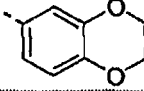
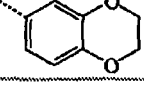

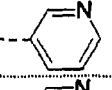
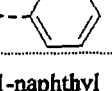
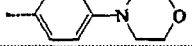
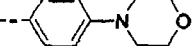
descritos no documento nº WO 2004/011436.

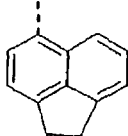
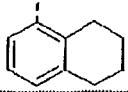
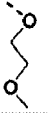




Tabela 1



Comp. nr.	Ex. nr.	R¹	R²	R³	R⁶	Stereochemistry and melting points
1	B1	Br	OCH₃	phenyl	H	(A1); 194°C
2	B1	Br	OCH₃	phenyl	H	(A2); 191°C
3	B1	Br	OCH₃	phenyl	H	(A); 200°C
4	B1	Br	OCH₃	phenyl	H	(B); 190°C
16	B1	Br	OCH₃	4-chlorophenyl	H	(A); 200°C
17	B1	Br	OCH₃	4-chlorophenyl	H	(B); 190°C
20	B1	Br	OCH₃	2-thienyl	H	(A); 96°C
21	B1	Br	OCH₃	2-thienyl	H	(B); 176°C
22	B1	CH₃	OCH₃	phenyl	H	(A); 148°C
23	B1	CH₃	OCH₃	phenyl	H	(B); 165°C
24	B1	Br	OCH₃	3-thienyl	H	(A); 162°C
25	B1	Br	OCH₃	3-thienyl	H	(B); 160°C
26	B1	phenyl	OCH₃	phenyl	H	(A); 174°C
27	B1	phenyl	OCH₃	phenyl	H	(B); 192°C
28	B1	F	OCH₃	phenyl	H	(A); 190°C
29	B1	F	OCH₃	phenyl	H	(B); 166°C
30	B1	Cl	OCH₃	phenyl	H	(A); 170°C
31	B1	Cl	OCH₃	phenyl	H	(B); 181°C
32	B1	Br	SCH₃	phenyl	H	(A); 208°C
33	B1	Br	SCH₃	phenyl	H	(B); 196°C
34	B1	OCH₃	OCH₃	phenyl	H	(A); 165°C
35	B1	OCH₃	OCH₃	phenyl	H	(B); 165°C
36	B1	Br	OCH₃	phenyl	Cl	(A); 197°C
37	B1	Br	OCH₃	phenyl	Cl	(B); 221°C
38	B9	Br	OCH₃	3-fluorophenyl	H	(A); 198°C
39	B9	Br	OCH₃	3-fluorophenyl	H	(B); 207°C

Comp. nr.	Ex. nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Stereochemistry and melting points
108	B9	Br	OCH ₃	3-fluorophenyl	H	(A1); 160°C
109	B9	Br	OCH ₃	3-fluorophenyl	H	(A2); 156°C
40	B1	H	OCH ₃	phenyl	H	(A); 152°C
41	B1	H	OCH ₃	phenyl	H	(B); 160°C
42	B1	H	OCH ₃	CH ₃	H	(A); 140°C
43	B1	H	OCH ₃	CH ₃	H	(B); 120°C
59	B1	Br	OH	phenyl	H	(A); >260°C
60	B1	Br	OH	phenyl	H	(B); 215°C
5	B2	Br	OCH ₂ CH ₃	phenyl	H	(A); 162°C
6	B2	Br	OCH ₂ CH ₃	phenyl	H	(B); 74°C
7	B3	Br	H	phenyl	H	(A); 98°C
8	B3	Br	H	phenyl	H	(B); 180°C
12	B7	Br	OCH ₃	1-naphthyl	H	(A1); 118°C; \underline{a} =R, \underline{b} =S; [α] _D ²⁰ = -166.98 (c=0.505g/100ml in DMF)
13	B7	Br	OCH ₃	1-naphthyl	H	(A2); 120°C; \underline{a} =S; \underline{b} =R; [α] _D ²⁰ = +167.60 (c=0.472g/100ml in DMF)
14	B7	Br	OCH ₃	1-naphthyl	H	(A); 210°C
15	B7	Br	OCH ₃	1-naphthyl	H	(B); 244°C
45	B7	Br	OCH ₃	2-naphthyl	H	(A); 262°C
46	B7	Br	OCH ₃	2-naphthyl	H	(B); 162°C
67	B8	Br	OCH ₃	2,5-difluorophenyl	H	(A); 60°C
68	B8	Br	OCH ₃	2,5-difluorophenyl	H	(B); 208°C
110	B8	Br	OCH ₃	2,5-difluorophenyl	H	(A1); 167°C
111	B8	Br	OCH ₃	2,5-difluorophenyl	H	(A2); oil
69	B1	Br	OCH ₃	2-fluorophenyl	H	(A); oil
70	B1	Br	OCH ₃	2-fluorophenyl	H	(B); oil
71	B1	Br	OCH ₃	1-naphthyl	CH ₃	(A); 174°C
72	B1	Br	OCH ₃	1-naphthyl	CH ₃	(B); 178°C
73	B1	Br	OCH ₃	1-naphthyl	Cl	(B); 174°C
74	B1	Br	OCH ₃	1-naphthyl	Cl	(A); 110°C

Comp. nr.	Ex. nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Stereochemistry and melting points
75	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 196°C
76	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 130°C
77	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 202°C
78	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 202°C
79	B1	Br		1-naphthyl	H	(A); >250°C
80	B1	Br	OCH ₃	4-cyanophenyl	H	(A); 224°C
81	B1	Br	OCH ₃	4-cyanophenyl	H	(B); 232°C
82	B1	CH ₃	OCH ₃	1-naphthyl	H	(A); 202°C
83	B1	CH ₃	OCH ₃	1-naphthyl	H	(B); 198°C
84	B1	phenyl	OCH ₃	1-naphthyl	H	(A); 248°C
85	B1	phenyl	OCH ₃	1-naphthyl	H	(B); 214°C
86	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 184°C
87	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 186°C
88	B1	Br	SCH ₃	1-naphthyl	H	(A); 240°C
89	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 236°C
90	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 206°C
91	B1	H	OCH ₃	1-naphthyl	H	(A); 178°C
92	B1	H	OCH ₃	1-naphthyl	H	(B); 160°C
93	B1	H	OCH ₃	3-fluorophenyl	H	(A); 178°C
94	B1	H	OCH ₃	3-fluorophenyl	H	(B); 182°C
95	B1	Br	OCH ₃	2-phenylethyl	H	(A); 178°C
96	B1	Br	OCH ₃	2-phenylethyl	H	(B); 146°C
97	B1	OCH ₃	OCH ₃	1-naphthyl	H	(A); 168°C
98	B1	OCH ₃	OCH ₃	1-naphthyl	H	(B); 154°C
113	B14	Br	OCH ₃	2,3-difluorophenyl	H	(A); 128°C
114	B14	Br	OCH ₃	2,3-difluorophenyl	H	(B); 213°C

Comp. nr.	Ex. nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Stereochemistry and melting points
115	B15	Br	OCH ₃	3,5-difluorophenyl	H	(A); 192°C
116	B15	Br	OCH ₃	3,5-difluorophenyl	H	(B); 224°C
117	B15	Br	OCH ₃	3,5-difluorophenyl	H	(A1); 161°C
118	B15	Br	OCH ₃	3,5-difluorophenyl	H	(A2); 158°C
119	B7	Cl	OCH ₃	1-naphthyl	H	(A); 212°C
120	B7	Cl	OCH ₃	1-naphthyl	H	(B); 236°C
122	B7	Br	OCH ₃		H	(B); 227°C
127	B7	Br	OCH ₃	5-bromo-2-naphthyl	H	(A); 226°C
130	B7	Br	OCH ₃	5-bromo-2-naphthyl	H	(B); 220°C
131	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 206°C
134	B9	OCH ₃	OCH ₃	3-fluorophenyl	H	(A); 172°C
135	B9	OCH ₃	OCH ₃	3-fluorophenyl	H	(B); 182°C
143	B7	Br	OCH ₃	3-bromo-1-naphthyl	H	(A); 234°C
150	B7	Br	OCH ₃	3-bromo-1-naphthyl	H	(B); 212°C
159	B8	Br	OCH ₃	2,5-difluorophenyl	H	(A1); 208°C
160	B8	Br	OCH ₃	2,5-difluorophenyl	H	(A2); 167°C
162	B7	Br	OCH ₃	6-methoxy-2-naphthyl	H	(A); 206°C
163	B7	Br	OCH ₃	6-methoxy-2-naphthyl	H	(B); 206°C
164	B9	Br		3-fluorophenyl	H	(A); 118°C
165	B9	Br		3-fluorophenyl	H	(B); oil
167	B8	Br	OCH ₃	2,6-difluorophenyl	H	(B); 180°C
174	B9		OCH ₃	3-fluorophenyl	H	(A); 159°C
175	B9		OCH ₃	3-fluorophenyl	H	(B); 196°C
176	B7	Br		1-naphthyl	H	(A); oil
179	B9	CN	OCH ₃	3-fluorophenyl	H	(A); 213°C

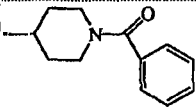
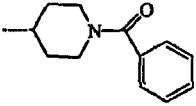
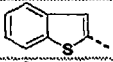
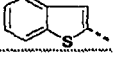
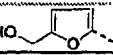
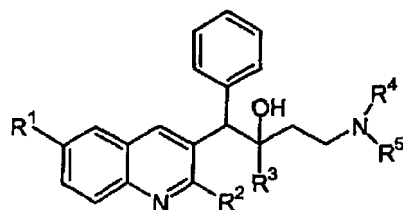
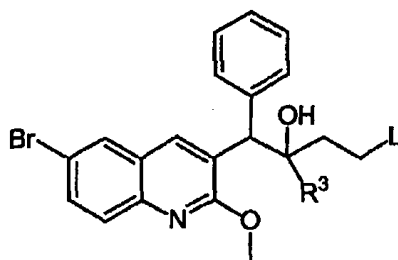
Comp. nr.	Ex. nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Stereochemistry and melting points
180	B9	CN	OCH ₃	3-fluorophenyl	H	(B); 163°C
181	B9	Br	OCH ₃	4-fluorophenyl	H	(A); 198°C
182	B9	Br	OCH ₃	4-fluorophenyl	H	(B); 238°C
183	B1	Br	OCH ₃	3-trifluoro-methylphenyl	H	(A); 170°C
188	B1	Br	OCH ₃	1,4-pyrimidin-2-yl	H	(A); 110°C
189	B1	Br	OCH ₃	1,4-pyrimidin-2-yl	H	(B); 145°C
195	B15	Br	OCH ₃	3,4-difluorophenyl	H	(A); 250°C
196	B15	Br	OCH ₃	3,4-difluorophenyl	H	(B); 184°C
201	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 214°C
202	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 246°C
203	B9		OCH ₃	3-fluorophenyl	H	(A); 225°C
204	B9		OCH ₃	3-fluorophenyl	H	(B); 216°C
205	B7	Br	OCH ₃	1-naphthyl	F	(A); 213°C
206	B7	Br	OCH ₃	1-naphthyl	F	(B); 213°C
207	B15	F	OCH ₃	3,5-difluorophenyl	H	(A); 232°C
208	B15	F	OCH ₃	3,5-difluorophenyl	H	(B); 188°C
212	B7		OCH ₃	1-naphthyl	H	(B); 220°C

Tabela 2

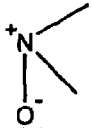
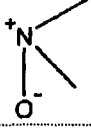
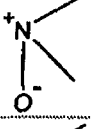


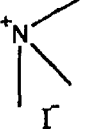


Comp. nr.	Ex. nr.	R¹	R²	R³	R⁴	R⁵	Phys. data (salt/melting points) and stereo-chemistry
18	B1	Br	OCH₃	phenyl	CH₂CH₃	CH₂CH₃	.ethanedioate (2:3); (A); 230°C
19	B1	Br	OCH₃	phenyl	CH₂CH₃	CH₂CH₃	.ethanedioate (2:3), (B); 150°C
44	B4	Br	OCH₃	phenyl	H	H	(A); 190°C
9	B4	Br	OCH₃	phenyl	H	H	(B); 204°C
141	B7	Br	OCH₃	2-naphthyl	CH₃	CH₂CH₃	(A); 188°C
142	B7	Br	OCH₃	2-naphthyl	CH₃	CH₂CH₃	(B); 202°C
230	B12	Br	OCH₃	1-naphthyl	CH₃	benzyl	/oil
147	B7	Br	OCH₃	1-naphthyl	CH₃	CH₂CH₃	(A); 168°C
148	B7	Br	OCH₃	1-naphthyl	CH₃	CH₂CH₃	(B); 212°C
56	B13	Br	OCH₃	1-naphthyl	CH₃	H	(A); 204°C
214	B13	Br	OCH₃	1-naphthyl	CH₃	H	(B); 225°C

Tabela 3



Comp nr.	Ex. nr.	R ³	L	Stereochemistry and melting points
47	B1	phenyl	1-piperidinyl	(A); 190°C
48	B1	phenyl	1-piperidinyl	(B); 210°C
128	B1	2-naphthyl	1-piperidinyl	(A); 254°C
129	B1	2-naphthyl	1-piperidinyl	(B); 212°C
49	B1	phenyl	1-imidazolyl	(A); 216°C
50	B1	phenyl	1-imidazolyl	(B); 230°C
51	B1	phenyl	1-(4-methyl)piperazinyl	(A); 150°C
52	B1	phenyl	1-(4-methyl)piperazinyl	(B); 230°C
53	B1	phenyl	1-(1,2,4-triazolyl)	(A); 180°C
54	B1	phenyl	1-(1,2,4-triazolyl)	(B); 142°C
55	B1	phenyl	thiomorpholinyl	(A); oil
57	B5	phenyl		(A); 244°C
10	B5	phenyl		(B); 198°C
58	B6	phenyl		(A); 208°C
11	B6	phenyl		(B); 208°C

Comp nr.	Ex. nr.	R ²	L	Stereochemistry and melting points
99	B11	1-naphthyl		(A1); 218°C
100	B6	1-naphthyl		(A2); 218°C
101	B6	1-naphthyl		(B); 175°C
102	B5	1-naphthyl		(A2); 210°C
103	B5	1-naphthyl		(B); >250°C
121	B5	1-naphthyl		(A1); 210°C
123	B1	phenyl	morpholinyl	(A); 226°C
124	B1	phenyl	morpholinyl	(B); 210°C
136	B7	2-naphthyl	4-methylpyrazinyl	(A); 188°C
137	B7	2-naphthyl	4-methylpyrazinyl	(B); 232°C
139	B7	2-naphthyl	morpholinyl	(A); 258°C
140	B7	2-naphthyl	morpholinyl	(B); 214°C
144	B7	2-naphthyl	pyrrolidinyl	(A); 238°C
145	B7	1-naphthyl	1-piperidinyl	(A); 212°C
146	B7	1-naphthyl	1-piperidinyl	(B); 220°C
149	B7	1-naphthyl	4-methylpyrazinyl	(B); 232°C
151	B7	3-bromo-1-naphthyl	4-methylpiperazinyl	(A); 178°C
152	B7	3-bromo-1-naphthyl	4-methylpiperazinyl	(B); 226°C
153	B7	6-bromo-2-naphthyl	4-methylpiperazinyl	(A); 208°C
154	B7	6-bromo-2-naphthyl	4-methylpiperazinyl	(B); 254°C

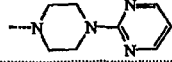
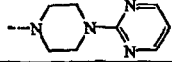
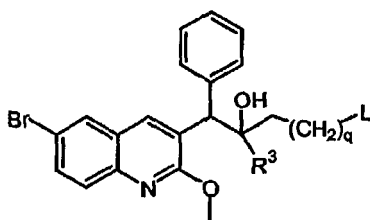
Comp. nr.	Ex. nr.	R ³	L	Stereochemistry and melting points
155	B7	6-bromo-2-naphthyl	1-piperidinyl	(A); 224°C
156	B7	1-naphthyl	4-methylpiperazinyl	(A); 200°C
157	B7	6-bromo-2-naphthyl	1-pyrrolidinyl	(B); 220°C
158	B7	1-naphthyl	morpholinyl	(B); 272°C
166	B7	6-bromo-2-naphthyl	1-piperidinyl	(B); 218°C
170	B7	2-naphthyl	1-pyrrolidinyl	(A); 238°C
171	B7	2-naphthyl	1-pyrrolidinyl	(B); 218°C
172	B7	1-naphthyl	1,2,4-triazol-1-yl	/142°C
173	B7	1-naphthyl	1,2-imidazol-1-yl	(A); 222°C
177	B7	6-bromo-2-naphthyl	morpholinyl	(A); 242°C
178	B7	6-bromo-2-naphthyl	morpholinyl	(B); 246°C
187	B7	1-naphthyl	1,2-imidazol-1-yl	(B); 236°C
200	B7	2-naphthyl		(A); 254°C
209	B7	2-naphthyl		(B); 198°C

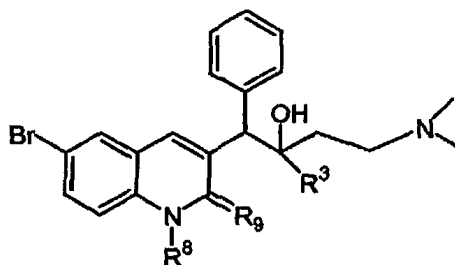
Tabela 4



Comp. nr.	Ex. nr.	R ³	Q	L	Stereochemistry and melting points
61	B1	phenyl	0	N(CH ₃) ₂	(A); 220°C
62	B1	phenyl	0	N(CH ₃) ₂	(B); 194°C
63	B1	phenyl	2	N(CH ₃) ₂	(A); 150°C
64	B1	phenyl	2	N(CH ₃) ₂	(B); 220°C
125	B7	2-naphthyl	2	N(CH ₃) ₂	(A); 229°C
126	B7	2-naphthyl	2	N(CH ₃) ₂	(B); 214°C

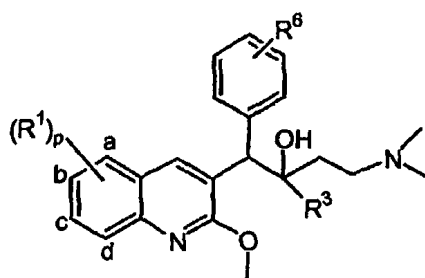
Comp. nr.	Ex. nr.	R ³	Q	L	Stereochemistry and melting points
65	B1	phenyl	3	N(CH ₃) ₂	(A); 130°C
66	B1	phenyl	3	N(CH ₃) ₂	(B); 170°C
132	B7	2-naphthyl	2	pyrrolidinyl	(A); 227°C
133	B7	2-naphthyl	2	pyrrolidinyl	(B); 222°C
161	B7	2-naphthyl	2	morpholinyl	(B); 234°C
186	B7	1-naphthyl	2	N(CH ₃) ₂	(A); 187°C
190	B7	2-naphthyl	3	N(CH ₃) ₂	(A); 170°C
191	B7	2-naphthyl	3	N(CH ₃) ₂	(B); 145°C
192	B7	2-naphthyl	2	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(A); 90°C
193	B7	2-naphthyl	2	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(B); 202°C
194	B7	1-naphthyl	2	pyrrolidinyl	(B); 206°C
197	B7	1-naphthyl	3	N(CH ₃) ₂	(A); 160°C
198	B7	2-naphthyl	2	morpholinyl	(A); 215°C
199	B7	1-naphthyl	2	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(A); 185°C
210	B7	1-naphthyl	2	morpholinyl	(B); 222°C
211	B7	1-naphthyl	2	morpholinyl	(A); 184°C



Tabela 5



Comp. nr.	Ex. nr.	R ³	R ⁸	R ⁹	Stereochemistry and melting points
104	B1	phenyl	-CH=CH-N=		(A); 170°C
105	B1	phenyl	-CH=CH-N=		(B); 150°C
106	B1	phenyl	CH ₃	=O	(A); 224°C
107	B1	phenyl	CH ₃	=O	(B); 180°C
138	B7	1-naphthyl	H	=O	(A1); >260°C

Tabela 6



Comp nr.	Ex. nr.	R ¹				R ³	R ⁶	Stereochemistry and melting points
		a	b	c	d			
215	B9	H	Br	CH ₃	H	3-fluorophenyl	H	(A); 197°C
216	B9	H	Br	CH ₃	H	3-fluorophenyl	H	(B); 158°C
217	B7	H	H	Br	H	1-naphthyl	H	(A); 212°C
218	B7	H	H	Br	H	1-naphthyl	H	(B); 172°C
219	B9	H	Br	H	CH ₃	3-fluorophenyl	H	(A); 220°C
220	B9	H	Br	H	CH ₃	3-fluorophenyl	H	(B); 179°C
221	B7	Br	H	H	H	1-naphthyl	H	(A); 170°C
224	B7	Br	H	H	H	1-naphthyl	H	/205°C
222	B7	H	Br	H	H	1-naphthyl		(A); 155°C
223	B7	H	Br	H	H	1-naphthyl		(B); 205°C
225	B7	H	Br	CH ₃	H	1-naphthyl	H	(A); 238°C
226	B7	H	Br	CH ₃	H	1-naphthyl	H	(B); 208°C
227	B15	H	Br	CH ₃	H	3,5-difluorophenyl	H	(A); 195°C
228	B15	H	Br	CH ₃	H	3,5-difluorophenyl	H	(B); 218°C
229	B7	H	CH ₃	CH ₃	H	1-naphthyl	H	(A); 238°C

Nota: Legenda das Tabelas: Composto N^o; Exemplo N^o;
Estereoquímica e Pontos de Fusão

Exemplos Farmacológicos

Método *In Vitro* para Testar Compostos contra Cepas de Micobactérias Resistentes

[000160] A atividade *in vitro* foi avaliada pela determinação da

concentração inibitória mínima (MIC: MIC será a concentração mais baixa do fármaco, que inibe mais do que 99% do crescimento bacteriano sobre o meio de controle com antibiótico) em meio sólido.

[000161] Para o teste *in vitro*, o seguinte meio foi usado: meio 7H11 enriquecido com 10% de ácido oléico albumina dextrose catalase (OADC).

[000162] Como inóculo usou-se: duas diluições apropriadas de caldo de cultura 7H9 enriquecido com OADC, envelhecido 3 a 14 dias dependendo da espécie micobacteriana (inóculos finais = cerca de 10^2 e 10^4 cfu (unidades formadoras de colônias)).

[000163] As incubações foram feitas a 30°C ou 37°C por 3 a 42 dias, dependendo da espécie micobacteriana.

[000164] As Tabelas 7 e 8 listam as MICs (mg/L) contra diferentes isolados clínicos de cepas de *Mycobacterium* resistentes. As tabelas 9 e 10 listam as MICs (mg/L) contra diferentes isolados clínicos de cepas de *Mycobacterium* resistentes a flúor-quinolonas.

[000165] Nas tabelas, rifampina e ofloxacina também estão incluídas como referência.

Tabela 7

Strains	Rifampin	Compound 12	Compound 109	Compound 2
<i>M.tuberculosis</i> isoniazid-resistant low level	0.5	0.06	0.12	0.25
<i>M.tuberculosis</i> isoniazid-resistant high level	0.5	≤ 0.01	0.03	≤ 0.01
<i>M.tuberculosis</i> rifampin-resistant	>256	0.06	0.12	0.06

Tabela 8

Strains	Rifampin	Compound 12
<i>M.tuberculosis</i> isoniazid-resistant High Level	0.25	0.01
<i>M.tuberculosis</i> isoniazid-resistant high level	0.5	0.06
<i>M.tuberculosis</i> isoniazid-resistant high level	0.12	0.03
<i>M.tuberculosis</i> isoniazid-resistant high level	≤ 0.06	0.01
<i>M.tuberculosis</i> isoniazid-Resistant high level and streptomycin- resistant	0.25	0.01
<i>M. tuberculosis</i> rifampin-resistant	256	0.03
<i>M.tuberculosis</i> rifampin-resistant	16	0.03
<i>M.tuberculosis</i> rifampin-resistant	256	0.01
<i>M.tuberculosis</i> streptomycin-resistant	0.5	0.01
<i>M.tuberculosis</i> ethambutol-resistant	0.25	0.01
<i>M.tuberculosis</i> pyrazinamide-resistant	0.5	0.03

Tabela 9

Strains	Rifampin	Compound 12	Ofloxacin
<i>M.tuberculosis</i>	1	0.06	8 (Ala83Val Ser84Pro)*
<i>M.tuberculosis</i>	2	0.12	32 (Asp87Gly)*
<i>M.avium</i>	16	0.007	128 (Ala83Val)*

* As indicações entre parênteses indicam as mutações na proteína responsável pela resistência à ofloxacina.

Tabela 10

Strains	Rifampin	Compound 12	Ofloxacin
<i>M.smegmatis</i>	64	0.01	8 (Asp87Gly)*
<i>M.smegmatis</i>	64	0.01	32 (Ala 83 Val and Asp87Gly)*
<i>M.smegmatis</i>	64	0.01	32 (Ala83Val and Asp87Gly)*
<i>M.smegmatis</i>	128	0.007	2 (Ala83Val)*
<i>M.smegmatis</i>	ND	0.003	32 (Asp87Gly)*
<i>M.fortuitum</i>	128	0.01	1
<i>M.fortuitum</i>	128	0.007	1 (Ser84Pro)*
<i>M.fortuitum</i>	>64	0.01	1.5 (Asp87Gly)*

* As indicações entre parênteses indicam as mutações na proteína responsável pela resistência à ofloxacina.

Nota: Legenda das Tabelas: Cepas; Rifampina; Composto 12, *M. tuberculosis* resistente à isoniazida - baixo nível; idem - alto nível; Resistente à rifampina; Resistente a estreptomicina; Resistente a etambutol; Resistente a pirazinamida; Ofloxacina

[000166] A partir destes resultados, pode-se concluir que os

presentes compostos são altamente ativos contra cepas de *Mycobacterium* resistentes a fármacos. Não há qualquer evidência de resistência cruzada com os fármacos antituberculosos: isoniazida, rifampina, estreptomicina, etambutol e pirazinamida. Da mesma maneira, não há qualquer evidência de resistência cruzada com flúor-quinolonas.

[000167] O Composto 12 foi testado também contra 2 cepas de *M. Tuberculosis* resistentes a múltiplos fármacos, isto é, uma cepa resistente a 10 mg/L de isoniazida e rifampina, e uma cepa resistente a 0,2 mg/L de isoniazida e rifampina. A MIC obtida para o Composto 12 para ambas cepas é de 0,03 mg/L.

Método *In Vivo* para Testar Combinações contra Camundongos Infectados com *M. tuberculosis*

[000168] Camundongos fêmeas suíços com quatro semanas de idade foram infectados por via intravenosa com 5×10^6 CFU da cepa H37Rv de *M. tuberculosis*. No Dia 1 (D1) e no D14 após a infecção, dez camundongos foram sacrificados para determinar os valores da linha de base referencial do peso do baço e contagens das CFUs nos baços e nos pulmões após a inoculação e no início do tratamento. Os camundongos remanescentes foram alocados aos seguintes grupos de tratamento: um grupo de controle não-tratado para monitorar a sobrevivência, dois grupos de controle positivo, um com um esquema para tuberculose suscetível tratado por 2 meses com 25 mg/kg de isoniazida, 10 mg/kg de rifampina, 150 mg/kg de pirazinamida, diariamente, e o outro com um esquema para tuberculose resistente a múltiplos fármacos, tratado por 2 meses diariamente com 150 mg/kg de amicacina, 50 mg/kg de etionamida, 100 mg/kg de moxifloxacina, e 150 mg/kg de pirazinamida. Três grupos de controle negativo foram tratados por 2 meses com um dos seguintes fármacos: 10 mg/kg de rifampina diariamente, 100 mg/kg

de moxifloxacina diariamente, e 25 mg/kg do Composto 12 diariamente. Todos esquemas testados, seja para tuberculose suscetível ou tuberculose MDR estão resumidos na Tabela 11. Todos os grupos continham dez camundongos e foram tratados durante 8 semanas a partir do D14 até o D70, cinco dias por semana. Os parâmetros usados para avaliar a gravidade da infecção e a eficácia dos tratamentos foram: taxa de sobrevivência, peso do baço, lesões pulmonares grandes e contagens de CFUs nos baços e nos pulmões.

[000169] Taxa de Sobrevivência: Os camundongos não-tratados começaram a morrer do Dia 21 após a infecção e todos os camundongos estavam mortos no Dia 28 após a infecção. Todos os tratamentos foram capazes de impedir a mortalidade dos camundongos e poucos camundongos morreram por causa de acidente de gavagem.

Tabela 11
Desenho Experimental

Dates of sacrifices	Total mice				
	D-13	D0	1month	2 month	
<u>Controls</u>					
Untreated	10	10	10	30	
2 Rifampicin			10	10	20
2 Moxifloxacin			10	10	20
2 compound 12			20*	10	30
<u>Positive Controls</u>					
2 RMP+INH+PZA			10	10	20
2 AMIK+ETHIO+MXFX+PZA			10	10	20
<u>Tested regimens (Susceptible TB regimen)</u>					
2 RMP+INH			10	10	20
2 RMP+ compound 12			10	10	20
2 INH+ compound 12			10	10	20
2 RMP+INH+ compound 12			10	10	20
2 INH+PZA+ compound 12			10	10	20
2 RMP+PZA+ compound 12			10	10	20
2 RMP+INH+PZA+ compound 12			10	10	20
<u>Tested regimens (Resistant TB regimen)</u>					
2 AMIK+ETHIO+PZA			10	10	20
2 AMIK+ETHIO +PZA+ compound 12			10	10	20
2 AMIK+MXFX+PZA			10	10	20
2 AMIK +MXFX+PZA+ compound 12			10	10	20
2 AMIK+ETHIO+MXFX+PZA+ compound 12			10	10	20
Total	10	10	190	170	380

Dosages :

Rifampicin (RMP)= 10 mg/kg, Isoniazid (INH) = 25 mg/kg,
 Pyrazinamide (PZA) = 150 mg/kg, Amikacin (AMIK) = 150 mg/kg,
 Ethionamide (ETHIO) = 50 mg/kg, Moxifloxacin (MXFX) = 100 mg/kg,
 compound 12 = 25 mg/kg *: for serum dosage

Nota: Legenda da Tabela: Datas dos Sacrifícios; Camundongos Totais; Mês 1; Mês 2; Controles; Não-tratados; rifampicina; moxifloxacina; Composto 12; Controles Positivos; Esquemas Testados

(esquema para tuberculose suscetível); Dosagens*: para dosagem sérica.

[000170] A tabela que se segue indica os resultados do experimento de 2 meses.

Tabela 12

Peso Médio dos Baços e Número de CFU por baço e Pulmão de
Camundongos Infectados com *M. tuberculosis* e Tratados com
Vários Tratamentos por 2 Meses

Group ^a	No. mice	Spleen weight (mg)	Mean CFU (log ₁₀) per	
			Spleen	Lung
Pretreatment	10	631±121	6.40±0.30	6.94±0.51
R 10 mg/kg	9	391±70	2.75±0.34	1.89±0.50
M 100 mg/kg	10	400±99	3.53±0.34	2.89±0.57
J 25 mg/kg	8	248±47	1.24±0.50	0.22±0.32
RHZ	10	326±78	1.91±0.52	0.97±0.61
AEtZM	10	331±86	1.60±0.38	0.10±0.09
RH	10	400±100	2.49±0.42	1.09±0.36
RJ	9	304±61	2.06±0.61	1.63±0.77
HJ	8	293±56	1.27±0.31	0.36±0.40
RHJ	9	297±74	0.64±0.63	0.19±0.36
HZJ	7	257±40	0.07±0	0.07±0
RZJ	9	281±56	0.07±0	0.07±0
RHZJ	10	265±47	0.12±0.15	0.07±0
AEtZ	10	344±46	2.75±0.25	1.20±0.26
AEtZJ	9	331±86	0.10±0.10	0.07±0
AMZ	10	287±31	1.89±0.51	0.75±0.55
AMZJ	8	296±63	0.07±0	0.07±0
AEtMZJ	8	285±53	0.07±0	0.07±0

Nota: Legenda da Tabela: Grupo^a; Nºde Camundongos; Peso do Baço (mg); Baço; Pulmão; Pré-tratamento

* Exceto pelo pré-tratamento, os valores foram obtidos a partir de

camundongos sacrificados no Dia 14 após a inoculação, e os resultados remanescentes foram obtidos a partir de camundongos sacrificados no Dia 42 após a inoculação. O tratamento começou no Dia 14, e foi administrado cinco vezes por semana por quatro semanas. Isoniazida (H), rifampina (R), moxifloxacina (M), pirazinamida (Z), Composto 12 (J), amicacina (A), etionamida (Et).

[000171] Teste de Suscetibilidade *In Vitro* ao Composto 12 de cepas de *M. tuberculosis* Completamente Suscetíveis e Resistentes a Múltiplos Fármacos em Ensaio em Meio Sólido

[000172] A suscetibilidade ao Composto 12 de 73 cepas de *M. tuberculosis* foi testada em um ensaio com meio sólido (placas de ágar). O painel de cepas (41) incluiu fármacos antituberculosos desde completamente suscetíveis até padrão, bem como cepas (32) resistentes a múltiplos fármacos (MDR), isto é, cepas resistentes a pelo menos rifampina e isoniazida.

[000173] Placas de ágar tiveram seus poços preenchidos com soluções que contêm o Composto 12 em uma concentração na faixa entre 0,002 mg/L e 0,256 mg/L (8 concentrações diferentes testadas). os isolados de *M. tuberculosis* foram então plaqueados sobre cada placa de ágar e as placas foram vedadas e incubadas a 36°C por 3 semanas.

[000174] O crescimento dos isolados foi analisado 3 semanas após a inoculação das placas e uma MIC do isolado foi definida como a primeira concentração na qual nenhum crescimento foi observado.

[000175] Para todas cepas testadas, nenhum crescimento foi observado em concentrações mais altas do que 0,064 mg/mL, sendo que a maioria das cepas apresentou uma MIC de 0,032 mg/mL.

[000176] Nenhuma diferença na MIC foi observada entre cepas de *M. tuberculosis* completamente suscetíveis e MDR.

Teste *In Vivo* de Suscetibilidade de *M. tuberculosis* ao Composto 12

em Combinação com Outros Agentes Antimicobacterianos.

[000177] Camundongos suíços foram inoculados com 10^6 log de unidades formadoras de colônias (CFU) da cepa H37Rv. O Composto 12 (J) foi administrado por gavagem 5 dias por semana (grupo de tratamento de uma vez ao dia) ou uma vez por semana a partir do Dia 14 até o Dia 70 após a inoculação, em monoterapia ou em associação com isoniazida (H), rifampina (R), pirazinamida (Z) ou moxifloxacina (M). A CFU dos pulmões foi determinada depois de 1 ou 2 meses de tratamento. Os resultados estão juntados nas Tabelas 13 e 14.

Tabela 13

Resultados para o Grupo de Uma Vez ao Dia Depois de 1 e 2 Meses

	CFU		% positive mice	Decrease 1mo	Decrease 2mo
	1 month	2 months	2nd month	vs D0	vs D0
D0	7.23				
R	6.01	4.07	10/10	-1.22	-3.16
H	4.89	4.72	10/10	-2.34	-2.51
Z	6.17	6.43	7/7	-1.06	-0.8
M	5.51	4.3	10/10	-1.72	-2.93
J	4.14	2.28	8/10	-3.09	-4.95
RH	5.07	3.12	10/10	-2.16	-4.11
RZ	5.38	1.91	8/10	-1.85	-5.32
HZ	5.47	3.93	10/10	-1.76	-3.3
RM	5.52	3.13	8/10	-1.71	-4.1
JR	4.67	1.89	7/10	-2.56	-5.34
JH	3.75	1.91	8/10	-3.48	-5.32
JZ	1.61	0	0/10	-5.62	-7.23
JM	4.61	2.13	7/9	-2.62	-5.1
RHZ	3.87	2.22	9/9	-3.36	-5.01
RMZ	4.59	1.36	8/10	-2.64	-5.87
JHZ	1.71	0.18	2/9	-5.52	-7.05
JHR	4.37	1.15	8/10	-2.86	-6.08
JMR	4.42	1.37	8/9	-2.81	-5.86
JRZ	2.31	0.07	3/10	-4.92	-7.16
JMZ	1.44	0.03	2/9	-5.79	-7.2

Nota: Legenda da Tabela: 1 mês; 2 meses; 2º mês - porcentagem de camundongos positivos; Decréscimo no Mês 1 versus D0; Decréscimo no Mês 2 versus D0

Tabela 14

Resultados para o Grupo de Uma Vez por Semana Depois de 2 Meses

	lung CFU*	% positive mice
D0	7.23	
J	1,99+/-0,75	9/9
M	6,44+/-0,5	7/7
P	3,26+/-0,58	10/10
JP	1,63+/-0,92	8/9
JPM	1,85+/-0,7	10/10
JPH	1,48+/-0,79	10/10
JPZ	0,23+/-0,72	1/10

Nota: Legenda da Tabela: CFU* do Pulmão; % de Camundongos Positivos.

REIVINDICAÇÕES

1. Combinação caracterizada pelo fato de compreender:

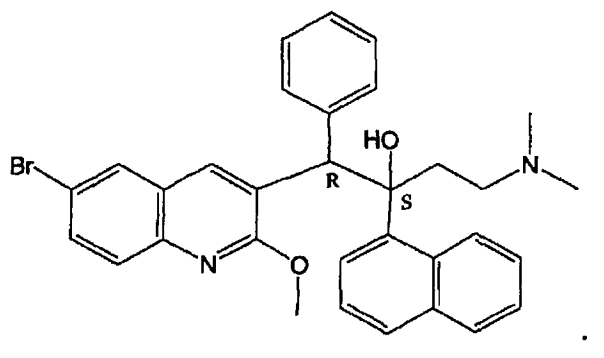
(a) um composto que é (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, ou um sal de adição de ácido do mesmo farmaceuticamente aceitável; e

(b) um ou mais outros agentes antimicobacterianos; em que os ditos um ou mais outros agentes antimicobacterianos compreendem pirazinamida;

a combinação sendo para tratamento de uma infecção com uma cepa de *Micobacterium* resistente a fármacos.

2. Combinação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o composto (a) é: (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)-etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol.

3. Combinação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o composto tem a seguinte estrutura:



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

4. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de (a) um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 e (b) um ou mais outros agentes antimicobacterianos;

em que os ditos um ou mais outros agentes antimicobacterianos compreendem pirazinamida;

a composição sendo para tratamento de uma infecção com uma cepa de *Micobacterium* resistente a fármacos.

5. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de o um ou mais outros agentes antimicobacterianos são selecionados de rifampicina (= rifampina); isoniazida; pirazinamida; amicacina; etionamida; moxifloxacina; etambutol; estreptomicina; ácido p-amino-salicílico; ciclosserina; capreomicina; canamicina; tioacetazona; PA-824; quinolonas/flúor-quinolonas tais como, ofloxacina, ciprofloxacina, esparfloxacina; macrolídeos tais como claritromicina, clofazimina, amoxicilina com ácido clavulônico; rifamicinas; rifabutina; rifapentina.

6. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 e 5, caracterizada pelo fato de estar em forma de uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial para tratamento de uma infecção por cepa de *Micobacterium* resistente a fármacos.

7. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, 5 e 6 ou composição de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que a cepa de *Mycobacterium* resistente a fármacos é uma cepa de *Micobacterium tuberculosis* resistente a fármacos.

8. Combinação ou composição de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que a cepa de *Mycobacterium* resistente a fármacos é uma cepa resistente a multi fármacos (como uma cepa *Micobacterium tuberculosis* resistente a multi fármacos).