



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

(21) **PI0904249-0 A2**

(22) Data de Depósito: 28/08/2009
(43) Data da Publicação: 17/05/2011
(RPI 2106)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 233/56
C07D 233/60
C07D 249/08
C07D 403/10
A61P 31/04

(54) Título: **COMPOSTOS ÉTERES ARALQUIL BENZÍLICOS, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DOS MESMOS, COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS, USO DOS REFERIDOS COMPOSTOS, MÉTODO DE TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MEDICAMENTO CONTENDO OS MESMOS**

(73) Titular(es): Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

(72) Inventor(es): Artur Franz Keppler, Carlos Eduardo da Costa Touzarim, Marcio Henrique Zaim, Sérgio Luiz Sacurai

(57) Resumo: COMPOSTOS ÉTERES ARALQUIL BENZÍLICOS, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DOS MESMOS, COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS, USO DOS REFERIDOS COMPOSTOS, MÉTODO DE TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MEDICAMENTO CONTENDO OS MESMOS A presente invenção descreve novos compostos antifúngicos que são éteres aralquil benzílicos, da fórmula (1): onde: Ar representa aril, imidazolil, 1,2,4-triazolil, benzimidazolil; R₁, R₂, R₄ e R₅ representam, independentemente, hidrogênio, halogênio, C₁₋₆ alquil; R₃ representa halogênio, C₁₋₆ alquil ou O-R', onde R' representa hidrogênio ou alquilas inferiores; R₆ representa aril, aril substituído, trifluormetil, triclorometil ou O-R', onde R' representa hidrogênio ou alquilas inferiores, sendo os substituintes do aril um halogênio ou um radical tetrazolil; n e m representam, independentemente, um número inteiro compreendido entre 0 e 5; Com a condição de que, quando Ar for imidazolil, R₃ for cloro, R₆ for p-fenila e R₁, R₂, R₄ e R₅ forem hidrogênios, n deve ser diferente de 2. Quando n e m for diferente de 0 e 1, R₃ ou R₆ podem ser representados por substituintes não necessariamente iguais A presente invenção também se refere aos seus sais, solvatos, pró-drogas, ésteres, enantiômeros e/ou diastereoisômeros farmacêuticamente aceitáveis, ou misturas dos mesmos, aos processos para a preparação dos referidos compostos, a compostos intermediários, a composições farmacêuticas compreendendo os referidos compostos e/ou derivados, aos medicamentos compreendendo os referidos compostos e/ou derivados, assim como aos usos e métodos dos referidos compostos e/ou derivados para o tratamento e/ou prevenção de condições e/ou doenças causadas por microorganismos, tais como, fungos, bactérias e/ou protozoários, para a inibição da proliferação e/ou sobrevivência dos ditos microorganismos, para tratamento e/ou prevenção de colonização de microorganismos em um indivíduo, e para a manufatura de um medicamento

“COMPOSTOS ÉTERES ARALQUIL BENZÍLICOS, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DOS MESMOS, COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS, USO DOS REFERIDOS COMPOSTOS, MÉTODO DE TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MEDICAMENTO CONTENDO OS MESMOS”

5 **CAMPO DA INVENÇÃO**

A presente invenção se refere a compostos que são éteres aralquil benzílicos descritos na fórmula (I), seus enantiômeros, seus diastereoisômeros, suas pró-drogas, seus ésteres, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, e/ou suas misturas em quaisquer proporções dos referidos compostos e/ou derivados, aos processos para a preparação dos referidos compostos, a compostos intermediários, a composições farmacêuticas compreendendo os referidos compostos e/ou derivados, aos medicamentos compreendendo os referidos compostos e/ou derivados, assim como aos usos dos referidos compostos e/ou derivados no tratamento e/ou prevenção de condições e/ou doenças causadas por microorganismos, tais como, fungos, bactérias e/ou protozoários, para a inibição da proliferação e/ou sobrevivência dos ditos microorganismos, para tratamento e/ou prevenção de colonização de microorganismos em um indivíduo, e para a manufatura de um medicamento.

A presente invenção também se refere ao método de tratamento e/ou prevenção de condições em um mamífero causadas por fungos e/ou outros microorganismos, tais como, bactérias e protozoários utilizando compostos éteres aralquil benzílicos descritos na fórmula (I) e, mais particularmente, os compostos 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-{{4-(trifluormetil) benzil} oxi} etil]-1H-imidazol e 1-[2-(2,4-diclorofenil)]-2-{{4-[(2-fenil)-2H-tetrazol] benzil} oxi} etil]-1H-imidazol.

25 A presente invenção abrange compostos éteres aralquil benzílicos descritos na fórmula (I) e suas misturas em quaisquer proporções, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e as composições farmacêuticas que os contêm.

Mais particularmente a presente invenção se refere ao uso dos compostos éteres aralkil benzílicos descritos na fórmula (I) e, mais particularmente, os compostos 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-[[4-(trifluormetil) benzil] oxi] etil]-1H-imidazol e 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-[[4-[(2-fenil)-2H-tetrazol] benzil] oxi] etil]-1H-imidazol como

5 antifúngicos fungistáticos e/ou fungicidas.

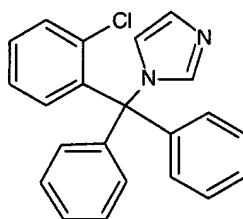
FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Os compostos azólicos são os principais agentes utilizados na clínica médica para o tratamento e/ou prevenção de condições e/ou doenças associadas a fungos.

A ação antifúngica dos agentes azólicos comumente ocorre por inibição de ergosterol (*ergosta-5,7,22-trien-3 β -ol*) por meio da inibição de proteínas envolvidas na biossíntese do mesmo, tais como: (a) enzima lanosterol 14-alfa-demetilase que pertence a família citocromo p450 e é codificada pelo gene ERG11, e (b) delta²² desnaturase (codificada pelo gene ERG5). O ergosterol é um esterol precursor da vitamina D e componente estrutural da membrana celular dos fungos, que também

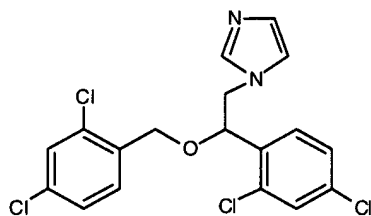
15 pode ser encontrado em outros microorganismos, como protozoários e bactérias.

O documento US 3,705,172 (Bayer), publicado em 05/12/1972, refere-se a compostos N-tritil-imidazoles dentre os quais está o composto clotrimazole estruturalmente representado abaixo, utilizado na clínica por via tópica para o tratamento de dermatófitos, leveduras, e fungos dimórficos e filamentosos.

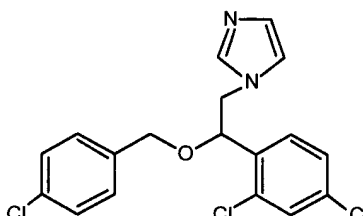


Clotrimazole

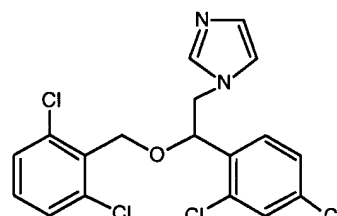
O documento US 3,717,655 (Janssen), publicado em 20/02/1973, refere-se a derivados de aminas ou éteres de ariletil-imidazoles, que introduziu na clínica drogas anti-micóticas utilizadas até a atualidade, tais como o miconazole, econazole, e isoconazole, que estão representados a seguir:



Miconazole

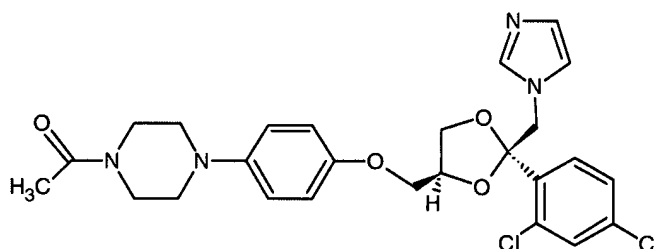


Econazole

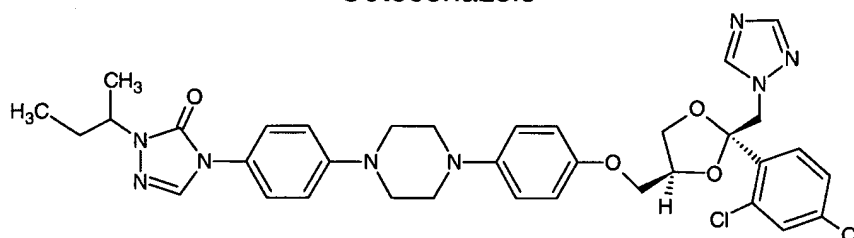


Isoconazole

- 5 Os documentos de patente US 4,144,346 (13/03/1979) e US 4,267,179 (12/05/1981), ambos da Janssen, descrevem compostos antifúngicos derivados de (dioxolan)imidazoles dentre os quais estão as drogas cetoconazole e itraconazole, respectivamente, utilizadas na terapêutica atual, cujas estruturas químicas estão representadas a seguir:

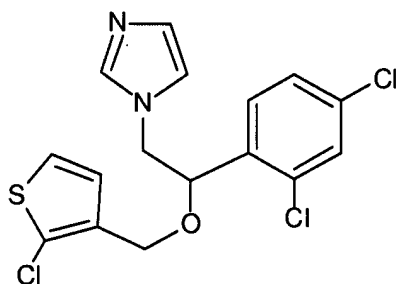


Cetoconazole



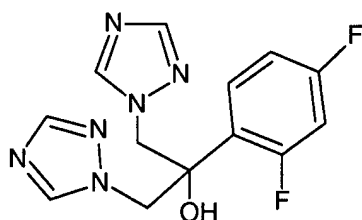
Itraconazole

O documento US 4,062,966 (Pfizer) publicado em 13/12/1977 se refere a novos derivados éteres de (ariletil)imidazoles, descrevendo a droga antifúngica tioconazole.

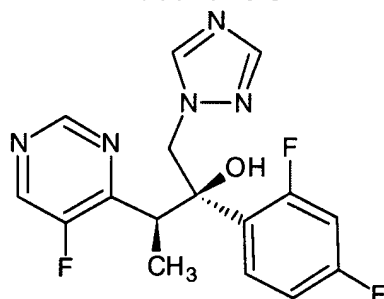


Tioconazole

Compostos antifúngicos bis-triazóis e triazóis estão descritos no documento de patente US 4,400,219 (Pfizer), publicado em 13/09/1983 e no documento de patente US 5,278,175 (Pfizer), publicado em 11/01/1994, onde estão revelados os agentes antifúngicos utilizados clinicamente fluconazole e voriconazole, respectivamente:



Fluconazole



Voriconazole

Interessante notar que a exposição prolongada e repetida das cepas de fungos a agentes antifúngicos podem resultar em resistência das referidas cepas frente à ação dos referidos agentes reduzindo a eficiência dos mesmos. Define-se como cepa uma variante genética específica de um microorganismo.

5 A referida resistência pode ser resultado de diferentes mecanismos tais como, mas não limitado a: (a) modificação a nível molecular do gene ERG11, (b) super-expressão de bombas específicas de efluxo de drogas tais como CDR (*confluence dependent resistance*) e MDR (*multiple drug resistance*), (c) alteração da biossíntese de esterol, e (d) redução na concentração intracelular de enzimas
10 alvo.

O problema de resistência torna-se mais relevante no contexto epidemiológico atual de doenças causadas por fungos. Tem-se observado nas últimas décadas um aumento significativo da incidência mundial de infecções causadas por fungos em seres humanos. A maior parte deste aumento é atribuída
15 ao prolongamento da sobrevivência de pacientes imuno-comprometidos e pelo uso freqüente e/ou crônico de agentes antimicrobianos.

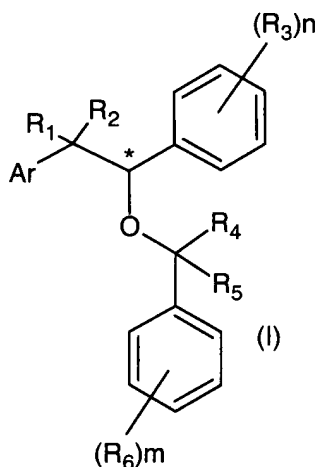
Assim, a maioria dos pacientes susceptíveis a estas infecções são aqueles que apresentam função imune debilitada, tanto diretamente devido à imunossupressão causada pelo uso de drogas citotóxicas ou por infecção por HIV,
20 quanto secundariamente a outras doenças debilitantes tais como câncer, leucemia aguda, técnicas cirúrgicas invasivas ou exposição prolongada a agentes antimicrobianos.

Particularmente, a ampla propagação de infecções por HIV contribui para o aumento de infecções oportunistas causadas por fungos inofensivos a indivíduos
25 saudáveis, porém passam a ser patogênicos, devido à defesa imune debilitada dos pacientes infectados por HIV.

Portanto, considerando o atual contexto epidemiológico das infecções causadas por estes microorganismos e o surgimento de cepas patogênicas resistentes aos antifúngicos atualmente utilizados, torna-se evidente o interesse no desenvolvimento de novos compostos. É desejável o desenvolvimento de composto de atividade antifúngica de amplo espectro considerando cepas e/ou espécies de fungos não resistentes e/ou resistentes a drogas já conhecidas.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

É objetivo da presente invenção prover novos compostos, úteis para o tratamento de doenças e/ou condições associadas a microorganismos tais como fungos, bactérias e/ou protozoários, que são éteres aralquil benzílicos, cuja estrutura química está demonstrada na fórmula (I):



onde:

Ar representa aril, imidazolil, 1,2,4-triazolil e benzimidazolil;

R₁, R₂, R₄ e R₅ representam, independentemente, hidrogênio, halogênio, C₁₋₆ alquil;

R₃ representa um substituinte qual seja halogênio, C₁₋₆ alquil ou **O-R'**, onde R' representa hidrogênio ou alquilas inferiores;

R_6 representa aril ou aril substituído, trifluormetil, triclorometil ou $O-R'$, onde R' representa hidrogênio ou alquilas inferiores; sendo os substituintes do aril um halogênio ou um radical tetrazolil.

n e m representam, independentemente, um número inteiro compreendido entre 0 e 5;

Com a condição de que, quando Ar for imidazolil, R_3 for cloro, R_6 for p -fenila e R_1 , R_2 , R_4 e R_5 forem hidrogênios, n deve ser diferente de 2; e

Quando n e m for diferente de 0 e 1, R_3 ou R_6 podem ser representados por substituintes não necessariamente iguais;

10 A presente invenção também abrange os sais, solvatos, pró-drogas e ésteres farmaceuticamente aceitáveis dos compostos descritos pela fórmula (I) assim como seus enantiômeros e/ou sais diastereoisômeros farmaceuticamente aceitáveis e suas misturas em quaisquer proporções.

15 Outro objetivo da presente invenção é prover o processo para a preparação dos compostos éteres aralkil benzílicos descritos na fórmula (I), assim como seus compostos intermediários utilizados no processo de síntese.

20 É, ainda, objetivo da presente invenção, descrever o uso dos éteres aralkil benzílicos da presente invenção, ou seus sais, solvatos, pró-drogas, ésteres, enatiômeros e/ou diastereoisômeros farmaceuticamente aceitáveis, ou misturas dos mesmos, para tratar e/ou prevenir, e/ou para a fabricação de um medicamento destinado ao tratamento e/ou prevenção de condições e/ou doenças causadas por microorganismos tais como fungos, bactérias e/ou protozoários em um organismo eucariótico. Adicionalmente, os compostos da presente invenção são utilizados para inibir e/ou retardar, e/ou para a manufatura de um medicamento destinado à inibição e/ou retardo de proliferação e/ou sobrevivência de microorganismos tais como fungos, bactérias e/ou protozoários, mais particularmente de microorganismos

25

patógenos. Particularmente, o objetivo da presente invenção é o uso éteres aralquil benzílicos descritos na fórmula (I) como antifúngicos fungistáticos e/ou fungicidas.

Um objetivo adicional da presente invenção é fornecer um método de tratamento e/ou prevenção de condições e/ou doenças associadas a microorganismos tais como fungos, bactérias e/ou protozoários, em um mamífero necessitando de tal tratamento compreendendo a administração de quantidade efetiva de pelo menos um dos compostos éteres aralquil benzílicos descritos na fórmula (I) da presente invenção, ou seus sais, solvatos, pró-drogas, ésteres, enantiômeros e/ou diastereoisômeros farmacêuticamente aceitáveis, ou mistura dos mesmos.

Outro objetivo da presente invenção é prover composições farmacêuticas e medicamentos compreendendo uma quantidade efetiva de pelo menos um dos compostos descritos pela fórmula (I), ou de seus sais, solvatos, pró-drogas, ésteres, enantiômeros e/ou diastereoisômeros farmacêuticamente aceitáveis, ou mistura dos mesmos, como ingrediente ativo e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

DESCRIÇÃO DAS FIGURAS E TABELAS

Figura 1: Caracterização do composto obtido através dos procedimentos descrito nos exemplos 1 e 2 (1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-[[4-(trifluormetil) benzil] oxi] etil]-1H-imidazol (BL-123)) por espectrometria de RMN do carbono 13.

Figura 2: Caracterização do composto obtido através dos procedimentos descrito nos exemplos 1 e 2 (1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-[[4-(trifluormetil) benzil] oxi] etil]-1H-imidazol (BL-123)) por espectrometria de RMN de ^1H .

Figura 3: Caracterização do composto obtido através do procedimento descrito no exemplo 3 (1-[2-(2,4-diclorofenil)]-2-((4-[(2-fenil)-2H-tetrazol] benzil] oxi) etil]-1H-imidazol (BL-137)) por espectrometria de RMN de ^1H .

Figura 4: Caracterização do composto obtido através do procedimento descrito no exemplo 3 (1- [2- (2,4- diclorofenil)]-2- ({4- [(2- fenil)- 2*H*- tetrazol] benzil} oxi) etil]-1*H*-imidazol (BL-137)) por espectrometria de RMN do carbono 13.

Fórmula (I): Fórmula estrutural básica descrevendo os compostos incluídos na presente invenção, onde **Ar** representa aril, imidazolil, 1,2,4-triazolil, benzimidazolil; **R₁**, **R₂**, **R₄** e **R₅** representam, independentemente, hidrogênio, halogênio, C₁₋₆ alquil; **R₃** representa halogênio, C₁₋₆ alquil ou **O-R'**, onde R' representa hidrogênio ou alquilas inferiores; **n** e **m** representam, independentemente, um número inteiro compreendido entre 0 e 5; **R₆** representa aril ou aril substituído trifluormetil, triclorometil, ou **O-R'**, onde R' representa hidrogênio ou alquilas inferiores; sendo os substituintes do aril um halogênio ou um radical tetrazolil ressalvando-se que quando **Ar** for imidazolil, **R₃** for cloro, **R₆** for *p*-fenila e **R₁**, **R₂**, **R₄** e **R₅** forem hidrogênios, **n** deve ser diferente de 2 e quando **n** e **m** for diferente de 0 e 1, **R₃** ou **R₆** podem ser representados por substituintes não necessariamente iguais.

Fórmulas (Ia), (Ib) e (Ic): Fórmulas estruturais básicas descrevendo os compostos particularmente preferidos da presente invenção, onde **R₃** é halogênio; e **R₆** é um radical fenil, halogeno-fenil, (tetrazolil)fenil, trifluormetil, triclorometil em qualquer posição do anel benzílico;

Procedimento 1: esquema geral do processo de síntese dos compostos da presente invenção onde Ar, R₁-R₆, **n** e **m** da fórmulas (II) e (III) são conforme descritos anteriormente, e onde X se refere a elementos selecionados do grupo constituído por Cl, Br, I, metanosulfonatos e toluenosulfonatos.

Procedimento 2: esquema particular do processo de síntese da presente invenção para a preparação do composto BL-123.

Procedimento 3: esquema particular do processo de síntese da presente invenção para a preparação do composto BL-137.

Tabela 1: Exemplos de intermediários descritos pelas fórmulas II e III que são empregados no processo de preparação dos compostos da presente invenção de acordo com os substituintes exemplificados nas posições Ar, R₁, R₂, R₄, R₅, (R₃)_n, R₆ e m e onde o termo “prot” representa os grupos de proteção definidos na presente invenção e “X” representa elementos selecionados do grupo constituído por Cl, Br, I, MS (metanosulfonatos) e TS (toluenosulfonatos).

Tabela 2: Identificação de cepas de fungos filamentosos empregadas no teste de susceptibilidade aos agentes antifúngicos da presente invenção.

Tabela 3: Média das Concentrações Inibitórias Mínimas (CIMs) obtidas em 4 experimentos de susceptibilidade de cepas de fungos filamentosos, descritas na tabela 2, realizados em dias diferentes com leituras dos resultados realizadas no quarto e sétimo dias.

Tabela 4: Média dos valores de CIM50 (Concentração Inibitória Mínima para inibir 50% das cepas), CIM90 (Concentração Inibitória Mínima para inibir 90% das cepas) e VCIMs (variação das Concentrações Inibitórias Mínimas) para os agentes utilizados no teste de susceptibilidade de fungos filamentosos aos agentes antifúngicos da presente invenção.

Tabela 5: Identificação de cepas de leveduras e bactérias empregadas no teste de susceptibilidade aos agentes antifúngicos da presente invenção.

Tabela 6: Concentração Inibitória Mínima dos agentes antifúngicos testados contra cepas de leveduras e bactérias descritas na Tabela 5.

Tabela 7: Exemplo de formulação na forma de creme contendo o composto BL-123 descrito na presente invenção.

Tabela 8: Exemplo de formulação na forma de pó compreendendo o composto BL-123 descrito na presente invenção.

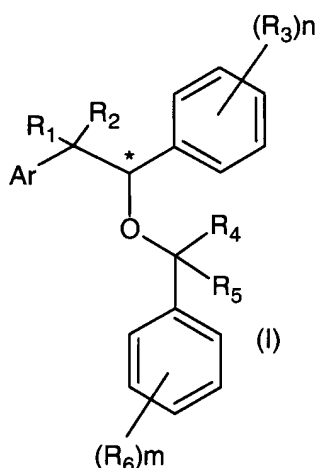
Tabela 9: Exemplo de formulação na forma de loção compreendendo o composto BL-123 descrito na presente invenção.

5

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção descreve novos compostos úteis para o tratamento de condições causadas por fungos e/ou outros microorganismos, tais como bactérias e protozoários, que são éteres aralquil benzílicos, descritos através da fórmula (I), e seus sais, solvatos, pró-drogas e ésteres farmaceuticamente aceitáveis:

10



onde:

Ar representa aril, imidazolil, 1,2,4-triazolil, benzimidazolil;

R₁, R₂, R₄ e R₅ representam, independentemente, hidrogênio, halogênio, C₁₋₆ alquil;

15 **R₃** representa um substituinte qual seja halogênio, C₁₋₆ alquil ou **O-R'**, onde R' representa hidrogênio ou alquilas inferiores;

R₆ representa aril ou aril substituído, trifluormetil, triclorometil ou **O-R'**, onde R'

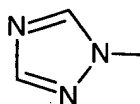
representa hidrogênio ou alquilas inferiores; sendo os substituintes do aril um halogênio ou um radical tetrazolil;

n e m representam, independentemente, um número inteiro compreendido entre 0 e 5;

- 5 Com a condição de que, quando **Ar** é imidazolil, **R₃** é cloro, **R₆** é *p*-fenila e **R₁**, **R₂**, **R₄** e **R₅** são hidrogênios, n deve ser diferente de 2; e

Quando n e m for diferente de 0 e 1, **R₃** ou **R₆** podem ser representados por substituintes não necessariamente iguais; e

- 10 Quando os substituintes **R₁**, **R₂**, **R₄** e **R₅**, forem simultaneamente iguais a hidrogênio e **R₆** for trifluormetil ou triclorometil, o radical 1,2,4-triazolil deve estar ligado à estrutura principal por posição distinta de 2, conforme a seguir:



Ligação na posição 2

- 15 Os compostos de fórmula (I) possuem um ou mais centros assimétricos, podendo, assim, existir enantiômeros e/ou sais diastereoisômeros. Em particular, um centro quiral é evidenciado com um asterisco da descrição da fórmula (I). Portanto, a presente invenção também abrange os enantiômeros dos compostos de fórmula (I) nas suas formas individuais separadas e/ou nas formas de misturas racêmicas ou misturas não-racêmicas com excesso enantiomérico em quaisquer proporções.

- 20 Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) são formados pela adição de ácidos farmacologicamente aceitáveis. Alguns exemplos de sais incluem, porém não limitado a, sais de: nitrato, cloridrato, bromidrato, sulfato, bissulfato, fosfato, hidrogeno-fosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato,

maleato, lactato, citrato, tartarato, gluconato, metassulfonato, benzenossulfonato e *p*-toluenossulfonato.

Considerando a descrição dos compostos de fórmula (I), o termo “aril” descrito em Ar representa um grupo fenil ou fenil substituído por 1 a 5 halogênios , 1 a 5 (C₁₋₆ alquil) e/ou 1 a 5 (C₁₋₆ alcóxi).

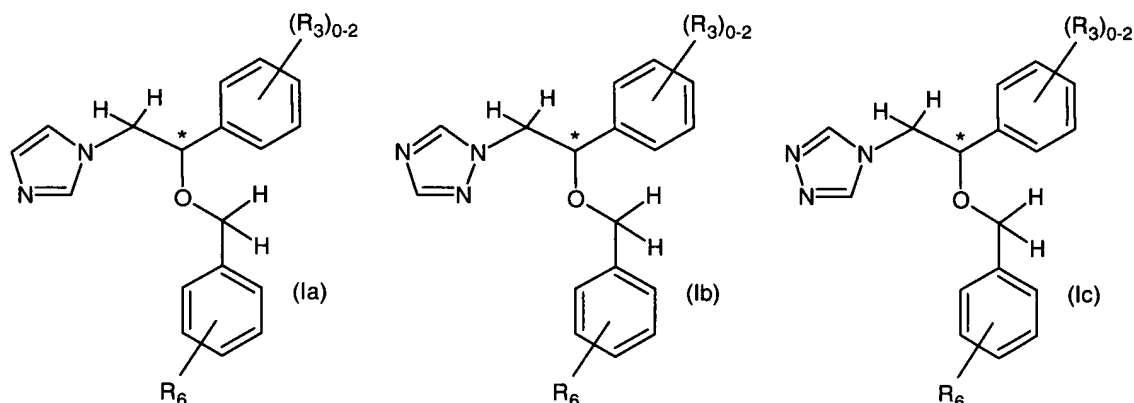
O termo “alquil” representa a cadeia principal alquila ou, quando disponível, uma cadeia ramificada alquila dos grupos que ele representa. Exemplos de grupos “alquil” da presente invenção incluem, mas não limitantes a: metil, etil, *n*-propil, *i*-propil, *n*-butil, *s*-butil, *t*-butil, *n*-pentil, *s*-pentil, *t*-pentil, *i*-pentil, *n*-hexil, *s*-hexil ou *t*-hexil. O termo “alquila inferior” se refere aos grupos alquil, conforme definido acima, contendo de 1 a 6 carbonos.

O termo “halogênio” representa átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo.

Quando **R₃** ou **R₆** representarem um grupo “O-R’ “ ou “aril” ou “trifluormetil” ou “triclorometil”, tais substituintes podem estar ligados em qualquer posição disponível do grupo fenil e em uma ou mais de uma posição.

Um grupo particular de compostos da presente invenção são os compostos selecionados dentre os descritos pela fórmula (I) onde **R₁**, **R₂**, **R₄** e **R₅** são hidrogênios; **R₃** é halogênio; **n** é um número inteiro de 0 a 2, de forma que, quando **n** for igual a 0, o anel aromático que estaria ligado a **R₃** passa a não ser substituído; **m** é 1; **R₆** é um radical fenil, halogeno-fenil, (tetrazolil)fenil, trifluormetil ou triclorometil em qualquer posição do anel benzílico; e **Ar** é um grupo imidazolil ou 1,2,4-triazolil, sendo que quando **n** e **m** forem diferentes de 0 e 1, **R₃** ou **R₆** podem ser representados por substituintes não necessariamente iguais e/ou quando **R₆** for um trifluormetil ou triclorometil, o radical 1,2,4-triazolil deve estar ligado à estrutura principal por posição distinta de 2. Tal grupo particular de compostos da presente invenção é representado pelas fórmulas (Ia), (Ib) e (Ic), como a seguir, onde as

substituições **R₃** e **R₆**, são as definidas neste parágrafo:



Mais especificamente, os compostos preferidos da presente invenção são os compostos selecionados do grupo constituído de:

1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-[[3-(trifluormetil)benzil]oxi]etil]-1*H*-imidazol

5 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-[[3-(triclorometil)benzil]oxi]etil]-1*H*-imidazol

1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-[[4-(trifluormetil)benzil]oxi]etil]-1*H*-imidazol

1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-[[4-(triclorometil)benzil]oxi]etil]-1*H*-imidazol

1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-[[3-(trifluormetil)benzil]oxi]etil]-4*H*-1,2,4-triazol

1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-[[3-(triclorometil)benzil]oxi]etil]-4*H*-1,2,4-triazol

10 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-[[4-(trifluormetil)benzil]oxi]etil]-4*H*-1,2,4-triazol

1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-[[4-(triclorometil)benzil]oxi]etil]-4*H*-1,2,4-triazol

1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-({4-[(2-fenil)-2*H*-tetrazol]benzil}oxi)etil]-1*H*-imidazol

1-{2-[(4'-clorobifenil-4-il)metoxi]-2-(2,4-diclorofenil)etil}-1*H*-imidazol

1-[2-(bifenil-4-ilmetoxi)-2-(2,4-diclorofenil)etil]-1*H*-imidazol

1-[2-(2,4-diclorofenil)]-2-({4-[(2-fenil)-2*H*- tetrazol] benzil} oxi) etil]-1*H*-1,2,4-triazol

1-{2-[(4'-clorobifenil-4-il)metoxi]-2-(2,4-diclorofenil)etil}-1*H*-1,2,4-triazol

1-[2-(bifenil-4-ilmetoxi)-2-(2,4-diclorofenil)etil]-1*H*-1,2,4-triazol

5 1-[2-(2,4-diclorofenil)]-2-({4-[(2-fenil)-2*H*- tetrazol] benzil} oxi) etil]-4*H*-1,2,4-triazol

1-{2-[(4'-clorobifenil-4-il)metoxi]-2-(2,4-diclorofenil)etil}-4*H*-1,2,4-triazol

1-[2-(bifenil-4-ilmetoxi)-2-(2,4-diclorofenil)etil]-4*H*-1,2,4-triazol

1-[2-(4-clorofenil)-2-{[4-(trifluormetil)benzil]oxi}etil]-1*H*-imidazol

10 1-[2-(4-clorofenil)-2-{[4-(triclorometil)benzil]oxi}etil]-1*H*-imidazol

1-[2-(4-clorofenil)-2-{[4-(trifluormetil)benzil]oxi}etil]-4*H*-1,2,4-triazol

1-[2-(4-clorofenil)-2-{[4-(triclorometil)benzil]oxi}etil]-4*H*-1,2,4-triazol

1-[2-(2-clorofenil)-2-{[4-(trifluormetil)benzil]oxi}etil]-1*H*-imidazol

1-[2-(2-clorofenil)-2-{[4-(triclorometil)benzil]oxi}etil]-1*H*-imidazol

15 1-[2-(2-clorofenil)-2-{[4-(trifluormetil)benzil]oxi}etil]-4*H*-1,2,4-triazol

1-[2-(2-clorofenil)-2-{[4-(triclorometil)benzil]oxi}etil]-4*H*-1,2,4-triazol

1-[2-(4-fluorfenil)-2-{[2-(trifluormetil)benzil]oxi}etil]-1*H*-imidazol

1-[2-(4-fluorfenil)-2-{[2-(triclorometil)benzil]oxi}etil]-1*H*-imidazol

1-[2-(4-fluorfenil)-2-{[2-(trifluormetil)benzil]oxi}etil]-4*H*-1,2,4-triazol

1-[2-(4-fluorfenil)-2-{{2-(triclorometil)benzil}oxi}etil]-4*H*-1,2,4-triazol

1-[2-(2,4-difluorfenil)-2-{{2-(trifluormetil)benzil}oxi}etil]-1*H*-imidazol

1-[2-(2,4-difluorfenil)-2-{{2-(triclorometil)benzil}oxi}etil]-1*H*-imidazol

1-[2-(2,4-difluorfenil)-2-{{2-(trifluormetil)benzil}oxi}etil]-4*H*-1,2,4-triazol

5 1-[2-(2,4-difluorfenil)-2-{{2-(triclorometil)benzil}oxi}etil]-4*H*-1,2,4-triazol

ou seus sais, solvatos, pró-drogas, ésteres, enantiômeros e/ou diastereoisômeros farmaceuticamente aceitáveis.

Vantajosamente, os compostos éteres aralquil benzílicos de fórmula (I) segundo a presente invenção podem ser preparados por meio de uma reação de O-
10 alquilação do álcool correspondente ao composto a ser preparado. O intermediário utilizado para a adição do grupo alquila de acordo com a reação de O-alquilação da presente invenção pode ser, por exemplo, um derivado haleto benzílico, mesilato benzílico ou tosilato benzílico, substituídos com os grupos descritos posteriormente em R₆ que são correspondentes aos do composto a ser preparado.

15 As reações podem ocorrer em meio reacional compreendendo o solvente tetrahidrofurano (THF) e hidreto de sódio em uma faixa de concentração variando de 40% a 80% (m/v) em relação ao volume total do meio reacional.

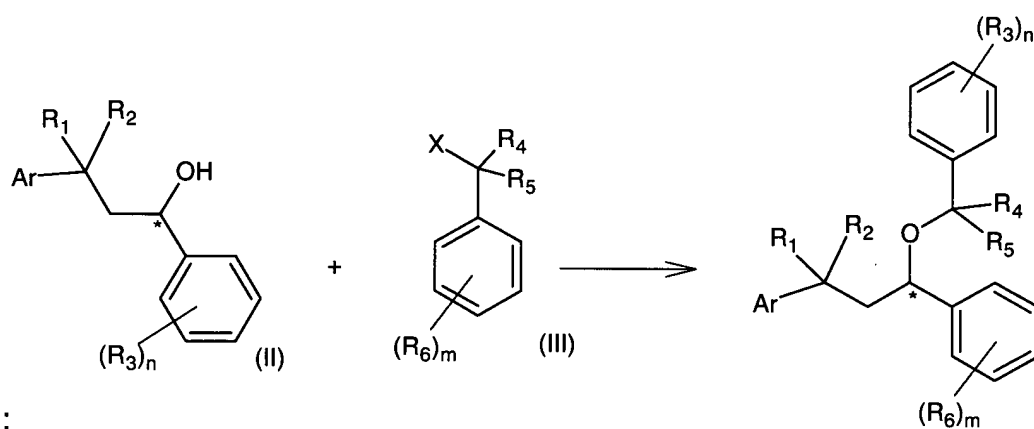
Em outro aspecto, as reações podem ocorrer em meio reacional compreendendo um solvente polar, uma solução de base forte em concentração
20 variando de 20% a 70% (m/v) e um sal orgânico básico em concentração variando de 0,001 a 0,1 g/mL em relação ao volume total do meio reacional. Preferencialmente, dito solvente orgânico polar pode ser acetona ou metiletilcetona ou mistura dos mesmos; dita solução de base forte podem ser as bases compreendendo os elementos metais alcalinos e metais alcalinos terrosos

preferencialmente selecionados do grupo constituído por: hidróxido de sódio e hidróxido de potássio; e dito sal orgânico básico é preferentemente o cloreto de benzil trietil amônio.

Os intermediários da reação podem opcionalmente possuir grupos
5 protetores de espécies reativas, como por exemplo, ligados ao nitrogênio reativo do anel tetrazol em intermediários que o contêm.

Exemplos de grupos de proteção podem ser, porém não limitante a: grupo
trítia, *N,N*-dimetilsulfonamida, *p*-metoxifenilsulfonamida, benzenosulfonamida, 2,2,2-
triclouroetilcarbamato, *t*-butilcarbamato, *N*-2-cloroetilamina, *N*-triisopropilsililamina, *N*-
10 2-nitrobenzilamina e/ou *N*-2-tetraidropiranilamina.

O referido processo de preparação pode ser representado genericamente pelo procedimento 1 a seguir:

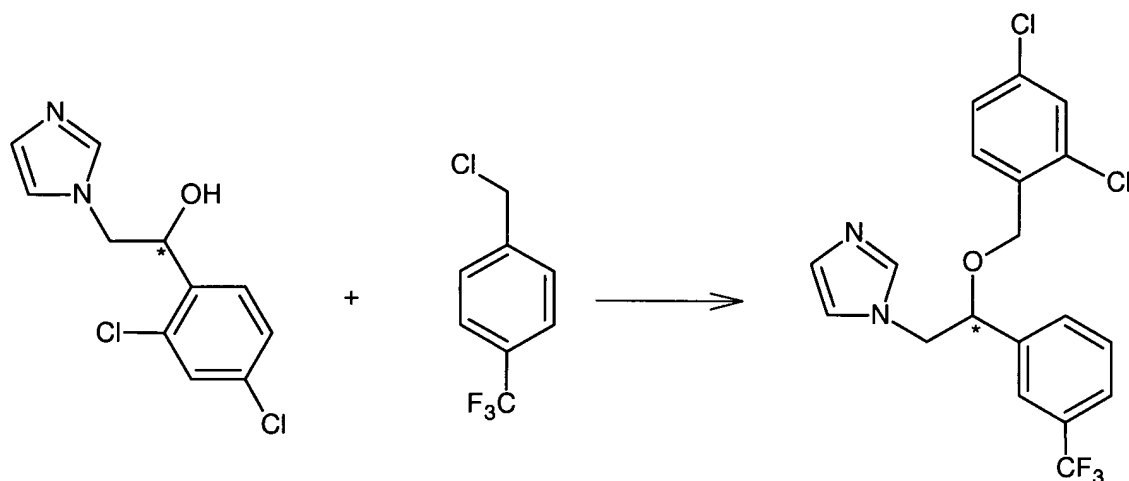


onde Ar, R₁-R₆, *n* e *m* da fórmulas (II) e (III) são como definidos na
15 descrição detalhada da fórmula (I), e onde X se refere a elementos selecionados do grupo constituído por Cl, Br, I, MS (metanosulfonatos) e TS (toluenosulfonatos).

(Procedimento 1)

Vantajosamente, o derivado 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-[[4-(trifluormetil) benzil] oxi] etil]-1*H*-imidazol (BL-123), segundo a presente invenção pode ser preparado a

partir de 1-(2,4-diclorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol e 1-(clorometil)-4-(trifluormetil)benzeno, conforme reação abaixo (Procedimento 2).



(Procedimento 2)

- 5 Os exemplos a seguir ilustram, de forma não limitativa, os processos de preparação do composto 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-[[4-(trifluormetil) benzil] oxi] etil]-1*H*-imidazol (BL-123) de acordo com os procedimentos 1 e 2 acima citados.

EXEMPLO 1

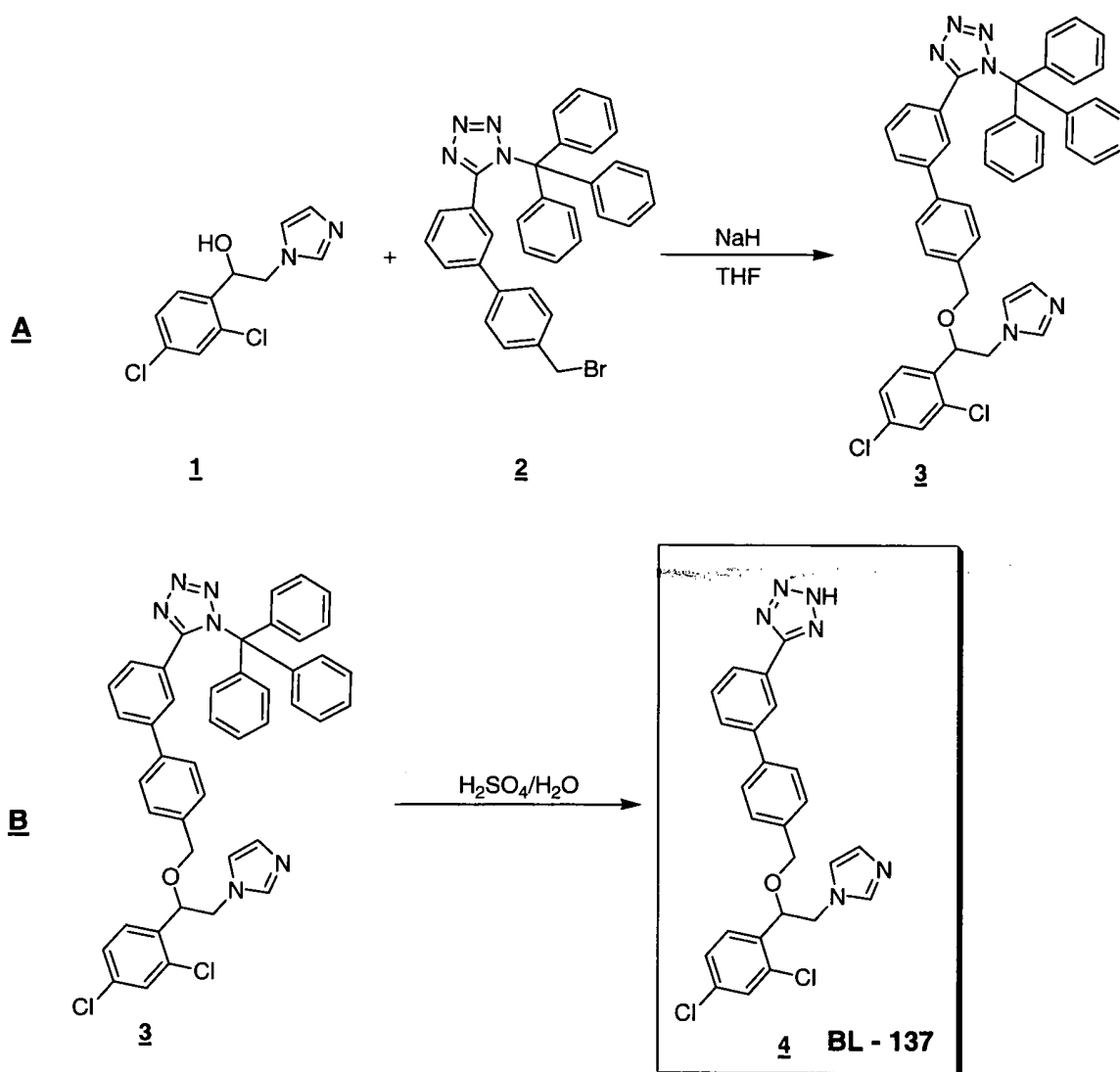
- 10 10,30g do composto 1-(2,4-diclorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol foi suspenso em 26 mL de acetona, em seguida 31 mL de solução 50% de hidróxido de sódio em água foi adicionado, seguido de mais 26mL de acetona, mantendo toda a mistura reacional sobre agitação intensa. Na sequência, foram adicionados 0,45g de cloreto de benzil trietil amônio, mantendo-se a mistura reacional sob refluxo por trinta minutos. Ainda sob refluxo, foi adicionado 8,2g do composto 1-(clorometil)-4-
- 15 (trifluormetil)benzeno (diluído em 13mL de acetona), mantendo-se a agitação e o refluxo por 6 horas. Ao final, a mistura heterogênea foi filtrada e as fases separadas. A fase orgânica foi rotoevaporada a 45°C até a secura. O resíduo obtido foi dissolvido em 100mL de éter etílico gelado. Em seguida foram adicionados 2mL de ácido nítrico (65%) a 0°C, mantendo-se a agitação por uma hora. Ao final o produto

foi filtrado e lavado com etanol gelado e seco em estufa a 65°C por 12 horas. O produto obtido como sólido de coloração branca (composto BL123) apresentou as seguintes características: **RMN 1H (300MHz - DMSO):** 9,05 (1H, s); 7,72-7,74 (1H, m); 7,65-7,66 (4H, m); 7,53-7,54 (1H, m); 7,38-7,45 (3H, m); 5,51-5,20 (1H, m); 4,45-4,64 (4H, m). **RMN 13C (75MHz - DMSO):** 142,1; 136,3; 134,1; 133,6; 133,3; 129,5; 129,2; 128,5; 128,1; 127,9; 125,2; 125,1; 123,; 119,8; 75,4; 69,7; 51,8; **Análise Elementar** calc. para $C_{19}H_{16}Cl_2O_4F_3N_3$: C=47,72%; H=3,37%; N=8,79%; obtido: C=48,06%; H= 3,44%; N= 8,76%. **Ponto de fusão:** 173 - 176°C.

EXEMPLO 2

Sobre uma suspensão de NaH 60% (2,0g) em tetraidrofurano (THF) seco (18mL), foi adicionada uma solução do composto 1-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanol (5,14 g) em THF seco (52mL) à temperatura ambiente. Em seguida, sobre a mistura reacional foi adicionada, lentamente, uma solução contendo o composto 1-(clorometil)-4-(trifluormetil)benzeno (3,6mL) em THF seco (10mL), mantendo a mistura resultante sob refluxo por três horas. Ao final deste período, foi adicionado 50mL de água e o produto foi extraído com acetato de etila e seco com sulfato de magnésio, sendo que o solvente final foi rotoevaporado. O resíduo obtido após completa evaporação do solvente foi dissolvido em éter etílico (20mL) e resfriado a 0°C. Sobre a solução do resíduo, foi adicionado, levemente, ácido nítrico 65% (1,4mL). Em seguida o produto foi filtrado e seco em estufa a 65°C. O produto puro foi obtido após recristalização em metanol. O produto obtido como sólido de coloração branca (composto BL123) apresentou as seguintes características: **RMN 1H (300MHz - DMSO):** 9,05 (1H, s); 7,72-7,74 (1H, m); 7,65-7,66 (4H, m); 7,53-7,54 (1H, m); 7,38-7,45 (3H, m); 5,51-5,20 (1H, m); 4,45-4,64 (4H, m). **RMN 13C (75MHz - DMSO):** **RMN 13C (75MHz - DMSO):** 142,1; 136,3; 134,1; 133,6; 133,3; 129,5; 129,2; 128,5; 128,1; 127,9; 125,2; 125,1; 123,; 119,8; 75,4; 69,7; 51,8. **Ponto de fusão:** 173 - 176°C.

Vantajosamente, o derivado 1- [2- (2,4- diclorofenil)]-2- ({4- [(2- fenil)- 2*H*-
 tetrazol] benzil} oxi) etil]-1*H*-imidazol (BL-137), segundo a presente invenção pode
 ser preparado a partir de 1-(2,4-diclorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-ila)etanol [1] e 5-(4'-
 (bromometil)bifenil-3-a)-1-tritil-1*H*-tetrazol [2], conforme reação abaixo (Procedimento
 5 3).



(Procedimento 3)

O exemplo a seguir ilustra, de forma não limitativa, o processo de preparação do composto nitrato de 1- [2- (2,4- diclorofenil)]-2- ({4- [(2- fenil)- 2*H*-tetrazol] benzil} oxi) etil]-1*H*-imidazol (BL-137) de acordo com os procedimentos 1 e 3 acima citados.

5 **EXEMPLO 3**

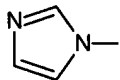
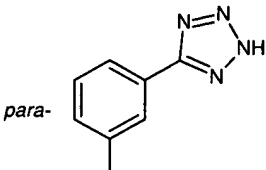
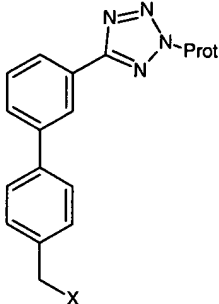
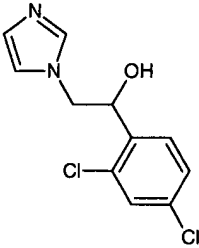
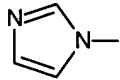
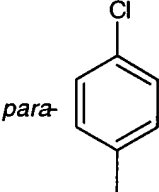
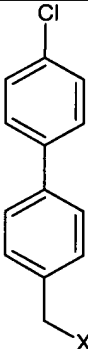
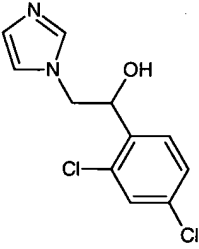
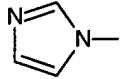
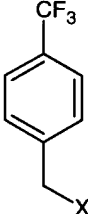
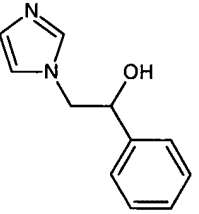
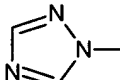
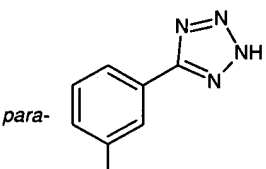
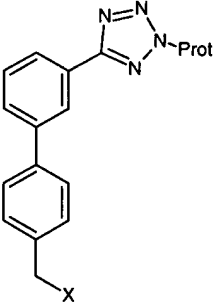
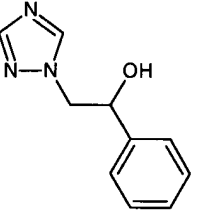
Um balão de 3 bocas equipado com agitação mecânica e condensador de refluxo foi carregado com THF (120 mL) e NaH 60% (24g). A essa suspensão, foi adicionada lentamente uma solução do 1-(2,4-diclorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-ila)etanol [1] (0,233mmol; 60g em 600mL de THF) e a solução resultante foi deixada sob agitação mecânica por 30 min. Após esse período, a mistura reacional foi refrigerada em banho de gelo e a ela foi adicionada lentamente uma solução do 5-(4'-(bromometil)bifenil-3-a)-1-tritil-1*H*-tetrazol [2] (0,223mmol; 129g em 650mL de THF). Completado o processo de adição, o banho de gelo foi retirado e a reação foi levada a refluxo por 4 horas. Após esse período, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e a ela foram adicionados lentamente 560mL de água. Essa mistura reacional foi extraída com 600mL de acetato de etila. A fase orgânica foi separada e extraída com solução aquosa de ácido cítrico 5% (2x 420mL). As fases aquosas foram combinadas e extraídas com acetato de etila (2x 300mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO₄. O solvente foi rotoevaporado e um óleo alaranjado foi isolado.

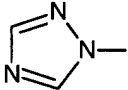
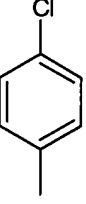
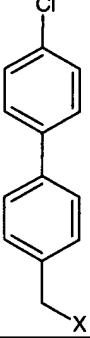
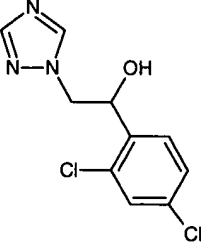
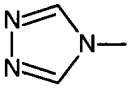
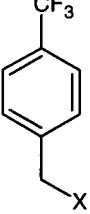
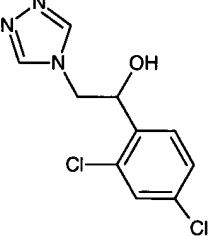
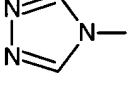
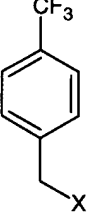
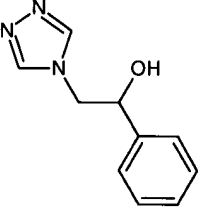
O bruto reacional obtido na etapa A foi solubilizado a 50°C em 1650mL de acetonitrila. Após atingir a temperatura ambiente, foram adicionados 1300mL de solução aquosa de H₂SO₄ 1,5N. Essa mistura ficou sob agitação magnética por 2 horas. Após esse período foi adicionada uma solução aquosa de NaOH 2M, até atingir pH 13. Utilizando vácuo, a mistura reacional foi destilada à 65/70°C, a fim de retirar a acetonitrila. O material remanescente no balão de partida ficou sob agitação por mais 30 min, à 30/35°C. O precipitado formado foi filtrado e lavado com 600mL

de uma mistura de água/acetonitrila (80/20). O filtrado foi extraído com tolueno a quente (4x 450mL). A fase aquosa foi selecionada e sob aquecimento, foi adicionado um volume de ácido acético suficiente para deixar o pH em torno de 7,0. Mantendo a temperatura em torno de 55°C, foi adicionado acetato de etila. Essa mistura foi aquecida e agitada por 30 min. A fase orgânica foi selecionada e a fase aquosa foi extraída à quente com acetato de etila (3x 500mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com MgSO₄. O solvente foi retirado com rotaevaporador até ocorrer a formação de um sólido denso. O bruto reacional foi refrigerado com banho de gelo, sob agitação mecânica por 2 horas. O precipitado foi filtrado e lavado com 120mL de acetonitrila. O produto obtido como sólido de coloração branco-amarelado, composto BL137, apresentou as seguintes características: **RMN¹H** (300 MHz – CDCl₃): 3,78 (1H, dd, *J* = 9 e 15 Hz); 3,91 (1H, d, *J* = 15 Hz); 4,08 (1H, dd, *J* = 3 e 15 Hz); 4,67 (1H, d, *J* = 15 Hz); 4,92 (1H, dd, *J* = 3 e 9 Hz); 6,78-6,86 (2H, m); 6,96-7,04 (4H, m); 7,39-7,67 (8H, m); 7,98-8,01 (1H, m). **RMN¹³C** (125MHz – CDCl₃): 52,2; 72,4; 76,8; 119,9; 124,8; 126,4; 128,0; 128,2; 128,6; 128,9; 129,6; 130,6; 130,7; 131,4; 133,1; 134,4; 135,1; 136,1; 136,9; 139,9; 140,7; 155,8. **HRMS** calc. para C₂₅H₂₀Cl₂N₆O (MH⁺) *m/z* 491,1154; obtido 491,1134; **Ponto de fusão**: 93-96°C.

Dessa forma, os compostos descritos na presente invenção podem ser preparados com base em qualquer dos procedimentos 1 a 3, e qualquer dos ensinamentos dos exemplos 1 a 3, empregando-se os compostos intermediários correspondentes. Para fins de exemplificação, porém não limitante, são apresentados alguns compostos intermediários na tabela 1:

Tabela 1:

Ar	R ₁ = R ₂ = R ₄ = R ₅	(R ₃) _n	R ₆	m	Intermediário I	Intermediário II
	H	2,4(Cl) ₂	<i>para</i> - 	1		
	H	2,4(Cl) ₂	<i>para</i> - 	1		
	H	H	<i>para</i> - 	1		
	H	2,4(Cl) ₂	<i>para</i> - 	1		

Ar	R ₁ = R ₂ = R ₄ = R ₅	(R ₃) _n	R ₆	m	Intermediário I	Intermediário II
	H	2,4(Cl) ₂	<i>para</i> - 	1		
	H	H	<i>para</i> - 	1		
	H	2,4(Cl) ₂	<i>para</i> - 	1		

Onde o termo “prot” representa os grupos de proteção definidos na presente invenção e “X” representa elementos selecionados do grupo constituído por Cl, Br, I, MS (metanosulfonatos) e TS (toluenosulfonatos).

Os compostos da presente invenção, assim como seus sais, solvatos, pró-
5 drogas, ésteres, enantiômeros e/ou diastereoisômeros farmacologicamente aceitáveis, possuem potencial atividade antimicrobiana, sendo preferencialmente atividade antifúngica.

Particularmente, os compostos descritos na presente invenção, assim como seus sais farmacologicamente aceitáveis podem ser empregados como agente
10 antifúngico podendo o mesmo ser fungicida e/ou fungistático. Os antifúngicos

fungicidas são agentes que destroem a integridade e/ou funcionamento da célula fúngica estimulando a sua morte, enquanto que os antifúngicos fungistáticos são agentes com habilidade de impedir o crescimento e/ou divisão celular dos fungos tornando-os estáticos. Interessante notar que os agentes fungicidas possuem
5 potencial para clarificar a infecção por fungo do hospedeiro, e agentes fungistáticos usualmente não eliminam completamente a infecção.

Adicionalmente os compostos descritos na presente invenção são úteis como inibidores e/ou retardantes de proliferação e/ou sobrevivência de microorganismos, tais como fungos, bactérias e/ou protozoários, mais
10 particularmente de microorganismos patógenos.

Os fungos podem ser parasitas de quase todos os organismos do grupo dos eucarióticos, desde seres unicelulares, como algas e protozoários, até plantas complexas, animais e o próprio homem. Os microorganismos tais como fungos que causam doenças e/ou desordens em plantas e/ou animais são denominados de
15 patógenos, mais especificamente microorganismos patogênicos. Entende-se por doença, condição e/ou desordem, uma situação anormal de um organismo que prejudica uma ou mais funções corporais, associadas a sinais e sintomas específicos, podendo ser causada por fatores externos tais como organismos
invasores, ou por fatores intrínsecos do organismo. As doenças clinicamente
20 evidenciadas como o estado patológico resultante da invasão do organismo por microorganismos patogênicos tais como vírus, bactérias, fungos, protozoários, parasitas multicelulares e proteínas conhecidas como príons, são denominadas infecções.

Os fungos patogênicos de mamíferos podem ser divididos em três tipos
25 morfológicos: (a) fungos leveduriformes, que são unicelulares e se reproduzem assexuadamente crescendo em forma de colônias; (b) fungos filamentosos que são pluricelulares, possuem hifas septadas ou asseptadas, podendo se reproduzir de

forma sexuada, assexuada ou parassexuada, e (iii) dimórficos, os quais podem existir na forma leveduriforme ou filamentosa, dependendo da temperatura e condições do meio. Os fungos filamentosos podem ser classificados em: (i) dermatófitos, e (ii) anemófilos.

5 Particularmente, os compostos descritos na presente invenção, assim como seus sais solvatos, pró-drogas, ésteres, enantiômeros e/ou diastereoisômeros farmacologicamente aceitáveis podem ser empregados no tratamento e/ou prevenção de fungos patogênicos primários que podem ser representados mas não limitados a fungos dermatófitos e os fungos dimórficos. Entende-se por tratamento como o conjunto de meios, como por exemplo, farmacológicos, cirúrgicos ou físicos cuja finalidade é a cura ou alívio de enfermidades ou sintomas, após a elaboração de um diagnóstico. Enquanto prevenção é o emprego de meios destinados a evitar o aparecimento de uma enfermidade ou sintoma e/ou sua propagação.

15 Os principais gêneros de dermatófitos de relevância médica são *Epidermophyton* sp, *Trichophyton* sp e *Microsporum* sp dentre os quais podem ser destacadas as espécies: *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton concentricum*, *Microsporum gypseum*, *Microsporum canis*, *Microsporum audouinii* e *Epidermophyton floccosum*.

20 Dentre os fungos dimórficos, as principais espécies de relevância médica são: *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Penicillium marneffe* e *Sporothrix schenckii*.

A atividade anti-fúngica dos compostos da presente invenção foi mensurada por meio de análise *in vitro* da concentração inibitória mínima (CIM) do composto 1-
25 [2-(2,4-clorofenil)-2-[[4-(trifluormetil) benzil] oxi] etil]-1*H*-imidazol (BL-123).

A atividade antifúngica do composto BL-123 foi testado em diversas cepas de fungos dermatófitos filamentosos provenientes de isolados clínicos e laboratoriais, como mostrado no exemplo 4.

EXEMPLO 4

5 4.1 Cultivo das cepas de fungos

Foram utilizados para os experimentos da presente invenção cepas de fungos do tipo dermatófito que foram obtidas de isolados clínicos e isolados laboratoriais, conforme descrição da tabela 2 como a seguir:

Nº	Identificação	Nome
<i>Cepas obtidas de Isolados Clínicos</i>		
I	16404	<i>Aspergillus Níger</i>
II	2	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>
III	24	<i>Microsporum gypseum</i>
IV	381a	<i>Trichophyton verrucosum</i>
V	28188	<i>Trichophyton rubrum</i>
VI	373	<i>Microsporum canis</i>
VII	381b	<i>Trichophyton verrucosum</i>
VIII	455	<i>Trichophyton rubrum</i>
<i>Cepas obtidas de Isolados Laboratoriais</i>		
IX	22019	<i>Cândida parapsilosis</i>
X	40004	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>
XI	40005	<i>Trichophyton rubrum</i>
XII	40051	<i>Microsporum gypseum</i>
XIII	9533	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>

(Tabela 2)

As cepas de fungos foram cultivadas em meio ágar batata em tubo inclinado à temperatura de 30°C por um período de 7 a 15 dias.

4.2 Montagem das preparações e Teste

Foram utilizados para a realização dos experimentos o composto 1-[2-(2,4-clorofenil)-2-[[4-(trifluormetil) benzil] oxi} etil]-1*H*-imidazol (BL-123) na forma de seu sal nitrato, e o nitrato de miconazole. Ambos os compostos foram diluídos em dimetil sulfóxido (DMSO) de forma a corresponder a concentração final do composto de igual ou menor a 1%.

A metodologia utilizada para o teste de sensibilidade do agente foi de microdiluição em caldo, segundo o método descrito em Norma M38-A (Método de referência para testes de diluição em caldo para a determinação da sensibilidade a terapia antifúngica de fungos filamentosos; NCCLS, volume 22 número 16, USA, 2008) como a seguir.

Os fungos foram cultivados conforme o item 4.1. Aos tubos em que os fungos foram cultivados foi adicionado 5mL de solução salina de forma a extrair o fungo da superfície do meio ágar. Em seguida, a referida suspensão homogênea foi transferida para um tubo novo e as unidades formadoras de colônias (UFCs) foram quantificadas de acordo com as metodologias de contagem: (i) em placas de ágar Sabouraud dextrose e (ii) em câmaras de Neubauer.

Em seguida, as cepas de fungos descritas na tabela 2 foram inoculadas em duplicatas em placas de 96 orifícios. Foram utilizados inóculos de 2 a 6×10^3 UFC/mL de fungos por orifício em um volume total de 0,2ml de meio RPMI-1640 (contendo L-glutamina e na ausência de bicarbonato de sódio) tamponado em pH 7,0 com MOPS (ácido 3-(N-morfolino) 15 propanosulfônico). O procedimento foi realizado em fluxo laminar.

Os compostos a serem testados foram adicionados de forma de diluição seriada, em duplicata, nas concentrações finais de 16 µg/mL; 8 µg/mL; 4 µg/mL; 2 µg/mL; 1 µg/mL; 0,5 µg/mL; 0,25 µg/mL; 0,125 µg/mL; 0,0625 µg/mL; ou 0,03125 µg/mL em meio de cultura presente em cada orifício.

5 A incubação dos fungos com os referidos compostos foi realizada por 4, 5, 6 e 7 dias a temperatura de 30 a 35° C.

10 A quantificação dos fungos foi realizada sendo que o crescimento dos fungos em cada poço foi comparado ao crescimento ocorrido no controle negativo por meio de auxílio de um espelho de leitura. O controle negativo é representado por fungos cultivados em meio de cultura na ausência dos compostos testados. A metodologia da referida comparação foi o de classificação numérica a que cada poço de microdiluição foi submetido. Na referida metodologia o valor 4 corresponde a nenhuma redução de crescimento; o valor 3 corresponde a ligeira redução de crescimento ou aproximadamente 75% do crescimento do controle negativo; o valor 15 2 corresponde a redução proeminente de crescimento ou aproximadamente 50% do crescimento do controle negativo; o valor 1 corresponde a ligeiro crescimento ou aproximadamente 25% do crescimento do controle negativo; e o valor 0 corresponde a opticamente claro ou ausência de crescimento.

20 No presente experimento, a concentração inibitória mínima (CIM) é considerada como sendo a menor concentração do agente capaz de inibir pelo menos 80% do crescimento das unidades formadoras de colônias (UFCs).

Os resultados obtidos no referido experimento são ilustrados na tabela 3 que descreve a média das CIM alcançadas em 4 experimentos independentes considerando 4 e 7 dias de incubação com o composto BL123 ou miconazole.

O composto da presente invenção BL123 mostrou exercer um efeito inibitório no crescimento de 13 diferentes cepas correspondentes a 7 espécies distintas de fungos do tipo dermatófito.

Interessante notar que os resultados ilustrados na tabela 3 mostram que algumas cepas de isolados clínicos que são resistentes ao miconazole (cepas I, VII e VIII) são por sua vez sensíveis a ação do composto BL-123.

	Cepas	Microorganismo	Miconazole		BL-123	
			(µg/mL)		(µg/mL)	
			4º dia	7º dia	4º dia	7º dia
I	16404	<i>Aspergillus Níger</i>	>16	>16	8	8
II	2	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	1	1	4	4
III	24	<i>Microsporum gypseum</i>	0,05	0,05	0,25	0,25
IV	381	<i>Trichophyton verrucosum</i>	>16	>16	>16	>16
V	28188	<i>Trichophyton rubrum</i>	0,03	0,06	0,03	0,03
VI	373	<i>Microsporum canis</i>	0,5	1	0,125	0,5
VII	381	<i>Trichophyton verrucosum</i>	>16	>16	4	>16
VIII	455	<i>Trichophyton rubrum</i>	>16	>16	4	8
IX	22019	<i>Candida parapsilosis</i>	1	-	2	-
X	40004	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0,5	1	0,25	0,5
XI	40005	<i>Trichophyton rubrum</i>	0,5	1	0,25	0,5
XII	40051	<i>Microsporum gypseum</i>	0,03	0,06	0,03	0,03
XIII	9533	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0,06	0,125	0,03	0,125

(Tabela 3: Média das CIMs realizados em dias diferentes com leituras realizadas no quarto e sétimo dia.)

O efeito inibitório do composto BL123 foi corroborado por meio dos resultados obtidos nos experimentos visando a obtenção dos valores da

concentração inibitória mínima capaz de inibir 50% dos isolados testados (CIM₅₀), da concentração inibitória mínima capaz de inibir 90% dos isolados testados (CIM₉₀) e da variação das CIMs (VCIM) como descrito na tabela 4.

Nos referidos experimentos, verificamos que o efeito inibitório de BL123 se manteve quando foram utilizadas as mesmas baixas concentrações do composto, de forma a inibir o crescimento de 90% da população das cepas testadas. Em contraste, uma parte da população das mesmas cepas quando tratadas com miconazole se mostraram insensíveis ao tratamento quando utilizado a concentração mais baixa que inibe o crescimento de 50% da população.

	Miconazole		BL-123	
n=13	Média CIM (µg/mL)		Média CIM (µg/mL)	
	4º dia	7º dia	4º dia	7º dia
CIM ₅₀	0,5	1	0,25	0,5
CIM ₉₀	>16	>16	4	8
VCIM	0,03 - >16	0,06 - >16	0,03 - >16	0,03 - >16

(Tabela 4: Médias dos valores de CIM₅₀ e CIM₉₀ e variação das CIMs para os agentes testados)

A atividade antimicrobiana dos compostos da presente invenção foi mensurada por meio de análise *in vitro* da concentração inibitória mínima (CIM) dos compostos 1-[2-(2,4-clorofenil)-2-[[4-(trifluormetil) benzil] oxi] etil]-1*H*-imidazol (BL-123) e 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-[[4-[(2-fenil)-2*H*-tetrazol] benzil] oxi] etil]-1*H*-imidazol (BL-137).

A atividade antimicrobiana dos compostos BL-123 e BL137 foi testada em diversas cepas de fungos do tipo leveduriformes e bactérias, como mostrado no exemplo 5.

EXEMPLO 5

5.1 Cultivo das cepas de leveduras e bactérias

Foram utilizados para os experimentos da presente invenção (i) cepas de leveduras obtidas de isolados clínicos e isolados laboratoriais, e (ii) cepas de bactérias obtidas de isolados laboratoriais conforme descrição da tabela 5 como a seguir.

Nº	Identificação	Nome
<i>Cepas de Leveduras - Isolados Laboratoriais</i>		
XIV	10231	<i>Candida albicans</i>
<i>Cepas de Leveduras - Isolados Clínicos</i>		
XV	22019	<i>Candida parapsilosis</i>
XVI	2001	<i>Candida glabrata</i>
<i>Cepas de bactérias – Isolados Laboratoriais</i>		
XVII	12228	<i>Staphylococcus epidermides</i>
XVIII	6538	<i>Staphylococcus aureus</i>

(Tabela 5: cepas de leveduras e bactérias empregadas no teste)

5.1.a Cultivo de cepas de leveduras – preparação do inóculo

As cepas de leveduras foram cultivadas em meio de cultura Sabouraud Dextrose Agar mantendo à temperatura de 35°C por 48 horas.

5.1.a Cultivo de cepas de bactérias – preparação do inóculo

As cepas de bactérias foram cultivadas em meio de cultura Tryptic Soy Agar a temperatura de 35°C por duas a seis horas (ou até alcançar a turbidez de uma solução padrão McFarland igual a 0,5).

5.2 Montagem das preparações e Teste

Foram utilizados para a realização dos experimentos o composto 1-[2-(2,4-clorofenil)-2-{{4-(trifluormetil) benzil} oxi} etil]-1*H*-imidazol (BL-123) na forma de seu sal nitrato, 1- [2- (2,4- diclorofenil)]-2- ({4- [(2- fenil)- 2*H*- tetrazol] benzil} oxi) etil]-1*H*-imidazol (BL-137), e o nitrato de miconazole. Ambos os compostos foram diluídos em dimetil sulfóxido (DMSO) de forma a corresponder a concentração final do composto de igual ou menor a 1%.

5.2.a Cepas de leveduras

A metodologia utilizada para o teste de sensibilidade do agente foi de microdiluição em caldo, segundo o método descrito em Norma M27-A2 (Método de referência para testes de diluição em caldo para a determinação da sensibilidade de leveduras à terapia antifúngica – 2ª edição; NCCLS, volume 22 número 15, USA, 2002) como a seguir.

As cepas de levedura foram cultivadas conforme item 5.1.a de forma a obter uma cultura contendo entre 1×10^6 e 5×10^6 UFC/mL. Em seguida, as suspensões foram diluídas em meio de cultura RPMI-1640 (tamponado com MOPS 0,165 mol/l) a uma concentração final de 50 a 2500 UFC/mL.

As suspensões diluídas foram inoculadas em duplicatas em placas de 96 orifícios. O procedimento foi realizado em fluxo laminar.

Os compostos a serem testados foram adicionados de forma de diluição seriada, em duplicata, nas concentrações finais de 16 µg/mL; 8 µg/mL; 4 µg/mL; 2 µg/mL; 1 µg/mL; 0,5 µg/mL; 0,25 µg/mL; 0,125 µg/mL; 0,0625 µg/mL; ou 0,03125 µg/mL em meio de cultura presente em cada orifício. A incubação dos fungos com os referidos compostos foi realizada por 48 horas a temperatura de 30 a 35° C.

5.2.b Cultivo de cepas de bactérias

A metodologia utilizada para o teste de sensibilidade do agente foi de microdiluição em caldo, segundo o método descrito em Norma M7-A6 (Metodologia dos testes de sensibilidade a agentes antimicrobianos por diluição para bactéria de crescimento aeróbio – 6ª edição: NCCLS, volume 23, número 2, USA, 2003), como a seguir.

As cepas de bactérias foram cultivadas conforme item 5.1.b de forma a obter uma cultura contendo entre 1×10^7 e 5×10^7 UFC/mL. Em seguida, as suspensões foram diluídas em meio de cultura Mueller Hinton a uma concentração final de 5×10^4 UFCs/mL.

As suspensões diluídas foram inoculadas em volume de 0,1mL em duplicatas em placas de 24 orifícios. O procedimento foi realizado em fluxo laminar.

Os compostos a serem testados foram adicionados de forma de diluição seriada, em duplicata, nas concentrações finais de 16 µg/mL; 8 µg/mL; 4 µg/mL; 2 µg/mL; 1 µg/mL; 0,5 µg/mL; 0,25 µg/mL; 0,125 µg/mL; 0,0625 µg/mL; ou 0,03125 µg/mL em 0,9 mL de meio de cultura presente em cada orifício.

A incubação dos fungos com os referidos compostos foi realizada por 24 horas a temperatura de 30 a 35° C.

Após incubação, o crescimento microbiano foi observado a olho nu quanto à turvação ou presença de depósito no fundo do tubo. Convencionamos no presente experimento que o meio turvo representa o resultado de crescimento microbiano e a presença de depósito e meio límpido representa ausência de crescimento microbiano. A concentração inibitória mínima (CIM) foi definida como sendo a menor concentração da droga testada que impede qualquer grau de crescimento bacteriano.

Os compostos da presente invenção BL123 e BL137 mostraram exercer um efeito inibitório no crescimento de 3 diferentes espécies de levedura e duas espécies distintas de bactéria conforme ilustrado na tabela 6 a seguir.

	Cepas	Microorganismo	Miconazole (µg/mL)	BL-123	BL-137
XIV	10231	<i>Candida albicans</i>	4,0	8,0	512,0
XV	22019	<i>Candida parapsilosis</i>	2,0	4,0	512,0
XVI	2001	<i>Candida glabrata</i>	0,125	0,125	512,0
XVII	12228	<i>Staphylococcus epidermides</i>	2,0	4,0	128,0
XVIII	6538	<i>Staphylococcus aureus</i>	2,0	4,0	128,0

(Tabela 6: CIMs para cepas de leveduras e bactérias)

- 5 Pelo observado nos presentes experimentos podemos concluir que os compostos da presente invenção possuem um efeito inibitório do crescimento de microrganismos, e que, portanto, podem ser utilizados como antimicrobianos, preferencialmente contra fungos e bactérias. Entende-se por antimicrobiano, qualquer agente, podendo ser uma substância química que destrói ou inibe o
- 10 crescimento de microrganismos tais como fungos, bactérias e/ou protozoários, assim como pode ter a capacidade de destruir vírus.

Exemplos de fungos contra os quais os compostos da presente invenção são destinados podem ser mas não limitados aos gêneros: *Aspergillus*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Trichophyton*, *Candida*, *Phycomyces*, *Zygomycetes*, *Rhizopus*,
 15 *Mucor*, *Absidia*, *Malassezia*, *Exophiala*, *Piedraia*, *Trichosporum*, *Sporothrix*, *Cladosporium*, *Phialophora*, *Fonsecaea*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Blastomyces*, *Cryptococcus*, *Paracoccidioides*, *Scedosporium*, *Sacharomyces*, *Piedraia*, *Actinomyces*, *Keratinomyces*, *Nannizia*, *Arthroderma*, *Ctenomyces*, *Olpidium*, *Physodema*, *Synchytrium*, *Phytophthora*, *Verticillium*,

Gliocladium, Rhytisma, Sclerotinia, Ophiostoma, Lophodermium, Elsinoe, Capnodium, Mycosphaerella, Venturia, Gaeumannomyces, Alternaria, Bipolaris, Botrytis, Cercospora, Diplodia, Dreschlera, Exerohilum, Phoma, Phomopsis, Rhisoctonia, Puccinia, Erysiphe, Phyllactinia, Uncinula, Phragmidium, Melampsora,
 5 *Eutypha, Hypoxylon, Xylaria, Ceratobasidium, Heterobasidium, Thanatephorus, Armillaria,* entre outros.

Exemplos de bactérias contra as quais os compostos da presente invenção são destinados podem ser dos gêneros *Actinomyces, Corynebacterium, Mycobacterium, Nocardia, Bacillus, Bifidobacterium, Clostridium, Erysipelothrix,*
 10 *Listeria, Staphylococcus, Streptococcus, Pneumococcus, Anaplasma, Ehrlichia, Neorickettsia, Wolbachia, Bacterioides, Bartonella, Bordetella, Borrelia, Brucella, Burkholderia, Campylobacter, Chlamydia, Chlamydophila, Escherichia, Klebsiella, Proteus, Salmonella, Serratia, Yersinia, Fusobacterium, Helicobacter, Acinetobacter, Mycoplasma, Ureaplasma, Neisseria, Meningococcus, Actinobacillus, Haemophilus,*
 15 *Pasteurella, Pseudomonas, Rickettsia, Treponema,* entre outros.

Exemplos de protozoários contra os quais os compostos da presente invenção são destinados, podem ser dos gêneros: *Plasmodium, Toxoplasma, Balantidium, Coccidia, Cryptosporidium, Cylospora, Isospora, Sarcocystis, Babesia, Theileria, Dientamoeba, Giárdia, Leishmania, Acanthamoeba, Blastocystis,*
 20 *Anaplasma, Ehrlichia, Trychomonas, Trypanosoma, Giardia, Entamoeba,* entre outros.

Os compostos descritos na presente invenção, assim como seus sais, solvatos, pró-drogas, ésteres, enantiômeros e/ou diastereoisômeros farmacologicamente aceitáveis, podem ser empregados na manufatura de um
 25 medicamento destinado ao tratamento e/ou prevenção de condições e/ou doenças associadas a microorganismos tais como fungos, bactérias e/ou protozoários. Adicionalmente os compostos descritos na presente invenção, assim como seus

sais, solvatos, pró-drogas, ésteres, enantiômeros e/ou diastereoisômeros farmacologicamente aceitáveis podem ser empregados na fabricação de um medicamento destinado à inibição de proliferação e/ou sobrevivência de microorganismos, tais como fungos, bactérias e/ou protozoários, mais particularmente de microorganismos patógenos.

Assim, a presente invenção fornece um método de tratamento e/ou prevenção de condições e/ou doenças associadas a microorganismos tais como fungos, bactérias e/ou protozoários como, por exemplo, dermatófitos, leveduras, fungos filamentosos não-dermatófitos, bactérias Gram-negativas e Gram-positivas e protozoários em um mamífero através da administração de pelo menos um composto descrito na fórmula (I) da presente invenção assim como seus sais, solvatos, pró-drogas, ésteres, enantiômeros e/ou diastereoisômeros farmacologicamente aceitáveis.

A presente invenção também fornece um método para inibir a proliferação e/ou sobrevivência de microorganismos, tais como fungos, bactérias e/ou protozoários, mais particularmente de microorganismos patógeno.

Assim, visto sua eficácia comprovada consideramos os compostos da fórmula (I) e seus sais farmacologicamente aceitáveis como de interesse na terapia, especificamente tratamento e/ou prevenção de condições e/ou doenças em indivíduos associadas a microorganismos, tais como fungos, bactérias e/ou protozoários. Entende-se por indivíduo o organismo que representa ao mesmo tempo uma unidade fisiológica totalmente independente e um genótipo único.

As doenças que acometem os homens quando causadas por fungos patógenos são denominadas micoses. As micoses podem ser classificadas em três grupos dependendo do local e a profundidade em que ocorrem no corpo, que são: (i) micoses superficiais: infecções na superfície da pele, unha, mucosa pêlos e/ou cabelos; (ii) micoses subcutâneas: causadas por fungos capazes de penetrar em

camadas profundas da pele, tais como tecido subcutâneo, tecido conectivo e tecido ósseo; e (iii) micoses sistêmicas (ou profundas): infecções fúngicas mais severas e invasivas que podem ser adquiridas pela inalação de esporos de fungos patogênicos que permanecem e crescem nos pulmões ou alcançam a corrente sanguínea podendo infectar outros órgãos internos do organismo.

As principais micoses superficiais são causadas pelos fungos dermatófitos e são denominadas de dermatofitoses. Exemplos de dermatofitoses mais comuns podem ser: (i) tinea capitis (couro cabeludo) causada por diversos dermatófitos, tais como, *M. canis* (tinea capitis microspórica), *T. tonsurans* (tinea tonsurante), *T. mentagrophytes*, *E. floccosum*, *M. gypseum* (Kerion), *T. violaceum*, *T. schöenleinii* (tinea capitis tricofítica) *T. verrucosum*, e *T. schönleinii* (tinea favosa); (ii) tinea barbae (barba) causado por *T. rubrum* e *T. mentagrophytes*; (iii) tinea corporis (pele glabra) causada mais frequentemente por *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* e *M. canis*; (iv) tinea pedis (pé e mão), causada frequentemente por *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* e *E. floccosum*; (v) tinea cruris (região inguinal) causada por *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* e *E. floccosum*; (vi) tinea da orelha causada por *M. canis*; (vii) tinea imbricada causada por *T. concentricum*; (viii) tinea da unha (onicomicose) causada por diversos dermatófitos principalmente dos gêneros *Trichophyton*, *Epidermophyton*, raramente por *Microsporum*;

Ademais, fungos que não são naturalmente patogênicos aos humanos podem desenvolver infecções oportunistas, secundariamente a outras condições pré-existentes e debilitantes do sistema imunológico do hospedeiro. Os principais exemplos de fungos causadores de infecções oportunistas são: (i) fungos filamentosos, sendo principalmente pertencentes aos gêneros *Aspergillus* sp, *Fusarium* sp, *Scedosporium* sp, Mucorales e Dermatiáceos; e (ii) leveduras, sendo principalmente pertencente aos gêneros *Candida* sp, *Cryptococcus* sp, *Trichosporon* sp, *Rhodotorula* SP, *Malassezia* sp e *Sacharomyces* sp.

Exemplos de dermatoses relevantes clinicamente, causadas por outros fungos filamentosos oportunistas, podem ser (i) pitíriase versicolor (pele) causada por *Malassezia furfur*, (ii) foliculite pitirospórica causada por infecção do fungo *Malassezia furfur* no pilossebáceo; (iii) tinea negra (palmas das mãos ou bordas dos
5 dedos), causada por *Cladosporium werneckii*; (iv) piedra preta (pêlo) causada pelo fungo *Piedraia hortai*.

Adicionalmente, exemplos de doenças causadas por fungos leveduriformes oportunistas também podem ser citadas, tais como (i) tricosporonoses, causadas pelo fungo leveduriforme *Trichosporon beigeli* subdivididas em piedra branca (pêlos)
10 e tricosporonose gênito-inguinal (erupção na região gênito-inguinal); (ii) candidoses, causadas por leveduras do gênero *Candida* sp, sendo a mais freqüente a *C. albicans*, porém podem ser encontradas as espécies *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* e as candidoses podem ser subdivididas em cadidose oral, candidose vulvovaginal, candidose bálanoprepucial, candidose intertriginosa, cadidose folicular
15 e candidose mucocutânea.

Dentre as micoses profundas destacam-se: (i) paracoccidioidomicose, causada pelo *Paracoccidioides brasiliensis*, que se manifesta através das formas tegumentares ou cutâneo-mucosas, formas linfonodulares, formas viscerais e em outros órgãos e formas mistas; (ii) lobomicose, causada por *Paracoccidioides lobo*;
20 (iii) cromomicose ou cromoblastomicose, é causada por fungos pigmentados tais como *Fonsecaea pedrosoi*, *Fonsecaea compacta*, *Cladosporium cartionii*, *Phialophora verrucosa* e *Rhinocladiella aquaspersa*; (iv) esporotricose, causada pelo *Sporothrix schenckii* e se manifesta nas formas cutâneas e formas extra-cutâneas; (v) Eumicetoma ou maduromicose, causada por diversos fungos dentre os quais estão
25 *Pietriellidium boydii*, *Cephalosporium* sp, *Madurella* sp, *Pyrenochaeta* sp, *Exophiala* sp; (vi) histoplasmose, causada pelo *Histoplasma capsulatum*; (vii) Feohifomicose causada pelos fungos *Exophiala jeanselmei*, *Wangiella dermatitis*, *Cladosporium bantiasenum*, *Alternaria alternada*, *Exophiala moniliae*, *Exophiala spinifera*,

Phialophora verrucosa, *Phoma* sp, *Curvularia geniculata*, *Mycelia sterilia*; (viii) entomofitomicose causada pelos fungos *Basidiobolus haptosporus*, *Conidiobolus coranatus* ou *Conidiobolus incongrus*; (ix) mucormicose, causada pelos fungos *Absidia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus*, *Mucor ramossimus*, *Rhizopus* 5 *microsporus*, *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus rhizopodiformis*, *Cunninghamella bertholletias*, *Saksenae vasiformis*; (x) criptococose, causada pelo *Cryptococcus neoformans*; (xi) coccidioidomicose, causada pelo *Coccidioides immitis*; (xii) blastomicose norte-americana, causada pelo *Blastomyces dermatitis*; (xiii) Rinosporidiose, causada pelo *Rhinosporidium seeberi*.

10 Mais particularmente, os compostos de fórmula (I) da presente invenção podem ser, porém não limitantes utilizados para o tratamento ou prevenção de condições e/ou doenças tais como tinea capitis microspórica, tinea tonsurante, Kerion, tinea capitis tricoftica, tinea favosa, tinea barbae, tinea corporis, tinea pedis, tinea cruris, tinea da orelha, tinea imbricada, tinea da unha, pitiríase versicolor, 15 foliculite pitirospórica, tinea negra, piedra preta, tricosporonoses, candidose oral, candidose vulvovaginal, candidose bálanoprepucial, candidose intertriginosa, candidose folicular e/ou candidose mucocutânea.

As doenças causadas por fungos que acometem as plantas possuem relevância uma vez que os parasitas são destrutivos às mesmas, e ocorrem 20 principalmente em plantas cultivadas, o que ocasiona prejuízos extensos na agricultura. As referidas doenças podem ser denominadas de ferrugem, mofo, fuligem ou bolor, dependendo do agente causador, sendo que alguns fungos também podem produzir toxinas - micotoxinas. As micotoxinas podem causar doenças nos homens, como é o caso das aflatoxinas, produzidas pelo *Aspergillus* 25 *flavus* que são carcinogências ao homem.

Exemplos de condições e/ou doenças associadas a bactérias que podem ser tratadas e/ou prevenidas pela administração dos compostos da presente

invenção podem ser, porém não limitantes a: actinomicose, doença de Whipple, difteria, eritrasma, hanseníase, úlcera de Buruli, paratuberculose, tuberculose, tuberculoma, pericardite, eritema, micetoma, anthrax, botulismo, enterocolite, enterotoxemia, gangrena gasosa, tétano, erisipela, meningite, pneumonia, furunculose, impetigo, endocardite, febre reumatóide, anaplasmosse, ehrlichiose, angiomatose, brucelose, melioidose, conjuntivite, linfogranuloma, tracoma, psitacose, disenteria, granuloma, febre tifóide, febre paratifóide, gengivite, legionelose, leptospirose, pleuropneumonia, gonorréia, tifo, pinta, sífilis, cancro, neurosífilis, tularemia, cólera, entre outras.

10 Exemplos de condições e/ou doenças associadas a protozoários que podem ser tratadas e/ou prevenidas pela administração dos compostos da presente invenção podem ser, porém não limitantes a: malária, toxoplasmose, balantidíase, coccidiodose, cryptosporidiose, cyclosporíase, isosporíase, sarcocistose, babesiose, dourine, theileríase, tripanossomíase, dientamoebíase, giardíase, leishmaniose, 15 tricomoníase, doença de Chagas, amebíase, disenteria amebóide, entre outras.

Os compostos descritos na fórmula (I) da presente invenção e seus sais, solvatos, pró-drogas, ésteres, enantiômeros e/ou diastereoisômeros farmacologicamente aceitáveis podem ser administrados por qualquer via adequada, tais como, por via tópica, oral, parenteral, intraperitoneal e/ou vaginal.

20 As composições farmacêuticas compreendendo como ingrediente ativo uma quantidade efetiva dos derivados da fórmula (I) ou seus sais, solvatos, pró-drogas, ésteres, enantiômeros e/ou diastereoisômeros farmacologicamente aceitáveis, isolados ou em mistura de pelo menos dois compostos da fórmula (I) da presente invenção podem ser apresentadas sob a forma líquida, semi-sólida ou sólida, tais 25 como, porém não limitadas a (i) cremes, géis, gel-cremes, hidrogéis, pós, pomadas, loções ou emulsões; (ii) comprimidos, opcionalmente revestidos, mastigável, efervescente, multicamadas ou solúveis; (iii) cápsulas de qualquer tipo, tais como,

cápsula gelatinosa dura, cápsula gelatinosa mole, e amilácia; (iv) pílulas; (v) pós dispersíveis ou efervescentes; (vi) pastilhas; (vii) granulados, opcionalmente na forma de micropartículas ou de microcápsulas, ou em preparações vetorizadas, tais como, lipossomas; (viii) soluções opcionalmente tópica, oral, nasal ou oftálmica; (ix) 5 supositórios; (x) xaropes; (xi) suspensões; (xii) injetáveis incluindo as vias subcutânea, intradérmica, intramuscular e intravenosa; dentre outras.

Também estão incluídas na presente invenção as composições farmacêuticas de ação controlada, as de ação rápida, as de ação prolongada e as de ação retardada.

10 As composições farmacêuticas, assim como o medicamento compreendendo os compostos descritos na presente invenção, assim como seus sais, solvatos, pró-drogas, ésteres, enantiômeros e/ou diastereoisômeros farmaceuticamente aceitáveis são empregadas para o tratamento de condições causadas por fungos e/ou outros microorganismos, tais como bactérias e/ou 15 protozoários em um mamífero.

Composições farmacêuticas compreendendo como ingredientes ativos os compostos descritos na presente invenção, assim como seus sais, solvatos, pró-drogas, ésteres, enantiômeros e/ou diastereoisômeros farmaceuticamente aceitáveis podem compreender ditos compostos isoladamente, em mistura dos mesmos ou em 20 associação com outro ingrediente ativo.

Para a administração em mamíferos no tratamento curativo ou profilático das condições causadas por fungos e/ou outros microorganismos, tais como bactérias e/ou protozoários, as dosagens dos compostos descritos na fórmula (I) estarão compreendidos na faixa entre 0,001 a 1000mg diários para um paciente que 25 deles necessite. Na prática, o médico deverá determinar o regime de dosagens unitárias mais adequadas para cada paciente, o que variará em relação à idade, peso e resposta individual do paciente.

Exemplos que podem ilustrar algumas formulações farmacêuticas tópicas compreendendo os compostos de fórmula (I) segundo a presente invenção, podem ser, porém não limitante, conforme descrito a seguir.

EXEMPLO 6

5

Tabela 7: Formulação antifúngica na forma de Creme

Descrição	Quantidade para 100 g de produto	un.
BL-123	1,000	g
ÁLCOOL CETÍLICO	6,000	g
LANOLINA ANIDRA	6,000	g
MIRISTATO DE ISOPROPILA	10,000	g
MONOESTEARATO DE PROPILENOGLICOL	4,000	g
METILPARABENO	0,100	g
MONOESTEARATO DE SORBITAN	4,000	g
PROPILENOGLICOL	10,000	g
PROPILPARABENO	0,050	g
POLISSORBATO 60	6,000	g
FRAGRANCIA	0,00 a 0,50	g
DMSO (DIMETILSULFOXIDO)	0,00 a 5,00	g
ÁGUA PURIFICADA QSP	100,000	g

Procedimento:

Em um primeiro recipiente, a água foi aquecida a $75^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ e foram dissolvidos o metilparabeno e propilparabeno. Em um segundo recipiente, foram aquecidos a lanolina anidra, o polissorbato 60, o monoestearato de sorbitan, o álcool cetílico, o monoestearato de propilenoglicol e o miristato de isopropila, a $75^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$

10

até a completa fusão. O conteúdo do primeiro recipiente foi adicionado sobre o conteúdo do segundo recipiente sob agitação e, posteriormente, resfriado até $45^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. A esta mistura, foram adicionados lentamente o princípio ativo BL-123, propileno glicol e opcionalmente DMSO. A mistura obtida foi resfriada até a temperatura de 30° ($25 - 35^{\circ}\text{C}$) e a esta, opcionalmente pode-se adicionar uma fragrância. O peso foi completado com água e a mistura foi homogeneizada.

EXEMPLO 7

Tabela 8: Formulação Antifúngica na forma de pó

Descrição	Quantidade para 100 g de produto	un.
BL-123	1,000	g
DIÓXIDO DE SILÍCIO COLOIDAL	1,00	g
ÓXIDO DE ZINCO	5,00	g
FRAGRÂNCIA	0,00 a 0,50	g
TALCO (GRAU FARM.) QSP	100,00	g

O dióxido de silício e a fragrância foram misturados e em seguida passados em peneira malha 60. Em recipiente separado, o princípio ativo BL-123, óxido de zinco e o talco – grau farmacêutico foram misturados e passados em peneira malha 40. Após este processo, os pós obtidos foram misturados.

EXEMPLO 8

Tabela 9: Formulação antifúngica na forma de loção

Descrição	Quantidade para 100 ml de produto	un.
BL-123	1,00	g
MACROGOL 300	50,00	g
FRAGRANCIA	0,00 a 0,50	g
DMSO (DIMETILSULFOXIDO)	0,00 a 5,00	g
PROPILENOGLICOL QSP	100,00	mL

Em um recipiente com capacidade adequada foram adicionados o macrogol 300 e o propilenoglicol e aquecidos à temperatura de 60° a 70°C. Em seguida, sob agitação foram adicionados o princípio-ativo BL-123 e, opcionalmente, o DMSO, à temperatura de 60°C – 70°C e homogeneizados até completa solubilização. A mistura foi resfriada à temperatura de 30°C e, opcionalmente, pode-se adicionar uma fragrância. O volume final foi completado com propilenoglicol e homogeneizado até obter uma loção.

Os compostos considerados antifúngicos podem estar associados a alvos como descritos mas não limitado a: [Amaral, AC et al “Therapeutic targets in *Paracoccidioides brasiliensis*: post-transcriptome perspectives” *Gent Mol Res* 4(2):430-449. 2005]

(i) sintases, tais como, (a) 1,3-glucano sintase envolvida na virulência de fungos e (b) chitina sintase envolvida na síntese de chitina de ocorrência exclusiva em fungos; e

(ii) enzimas remodeladoras, tais como, (a) manosiltransferase importante para estrutura parede celular, adesão e virulência; (b) transglicosidases envolvidas

na arquitetura final do fungo; e (c) hidrolases que possuem diversos papéis em eventos morfogênicos.

(iii) componentes da membrana plasmática, tais como: (a) ergosterol que é o esteroide essencial na membrana citoplasmática, sendo o mesmo de ocorrência exclusiva em fungos; (b) componentes da via de esfingolipídeos tal como inositol fosforil ceramida que são distintos em fungos; e (c) próton ATPases que são essenciais para a manutenção da homeostase celular por meio de regulação das trocas iônicas da célula.

(iv) componentes moleculares, tais como, (a) topoisomerasas, que são enzimas que agem sobre a replicação, transcrição, recombinação e segregação dos cromossomos, e cujas diferenças entre as células humanas e fúngicas podem ser exploradas por modelagem molecular; (b) fatores de alongação que são requeridos para a síntese protéica, sendo por exemplo, o fator de alongação 3 presente em fungos e ausente em outros organismos, incluindo humanos; (c) Hsp90 que é uma proteína altamente conservada entre os diferentes organismos e aparentemente está associada à patogenia dos fungos; (d) N-miristoiltransferase, responsável pela transferência de miristato ao amino-terminal do resíduo de glicina de um número de proteínas de células eucarióticas, sendo essencial para a sobrevivência dos fungos e cujas diferenças entre as formas humana e fúngica já estão sendo reveladas; e (e) preniltransferases, responsáveis pela prenilação de proteínas que participam de uma variedade de funções celulares, tais como controle do crescimento celular, diferenciação, sinais de transdução, entre outros, possuindo pobre similaridade com as formas humanas.

(v) proteínas envolvidas na sinalização celular, tais como (a) calcineurina, uma fosfatase específica para serina-treonina, conservada entre os eucarióticos e que desempenha um papel crucial para manter a homeostase celular por meio de controle de cálcio intracelular sob condições de estresse, a mesma está associada

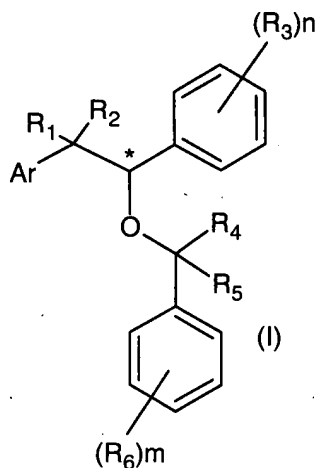
com a virulência do fungo, e (b) TOR, que são proteínas relacionadas com a fosfatidilinositol quinase conhecidas pelo seu envolvimento no crescimento celular em resposta à sinais mitogênicos.

(vi) componentes do metabolismo celular, tais como (a) ciclo glioxilato que é uma via alternativa em que o fungo obtém energia, as enzimas isocitrato liase e malato sintase participam do processo; (b) uréase, que é uma metaloenzima responsável pela hidrólise de uréia em carbamato aumentando o pH. O mesmo é um fator patogênico de fungos estando ausente em humanos; e (c) urato oxidase, que é uma enzima da via de degradação de purinas e está envolvida no seqüestro de radicais livres dos fungos exercendo papel essencial na sobrevivência dos mesmos, e sendo que tal via é ausente nos humanos.

(vii) genes essenciais, tais como (a) Cdc28 e (b) Civ1 que estão envolvidos no ciclo celular básico dos fungos.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTOS ÉTERES ARALQUIL BENZÍLICOS, caracterizados por apresentar a fórmula (I):



- 5 seus sais, solvatos, pró-drogas, ésteres, enantiômeros e/ou diastereoisômeros farmacologicamente aceitáveis, onde:

Ar é aril, imidazolil, 1,2,4-triazolil ou benzimidazolil;

R₁, R₂, R₄ e R₅ são, independentemente, hidrogênio, halogênio ou C₁₋₆ alquil;

- 10 **R₃** é um substituinte qual seja halogênio, C₁₋₆ alquil ou **O-R'**, onde R' é hidrogênio ou alquilas inferiores;

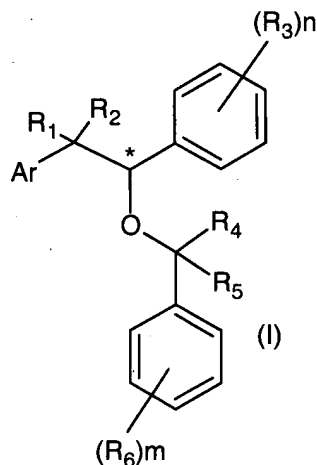
R₆ é aril ou aril substituído, trifluormetil, triclorometil ou **O-R'**, onde R' é hidrogênio ou alquilas inferiores; sendo os substituintes do aril um halogênio ou um radical tetrazolil;

- 15 **n e m** são, independentemente, um número inteiro compreendido entre 0 e 5;

Com a condição de que, quando **Ar** for imidazolil, **R₃** for cloro, **R₆** for *p*-fenila

e R_1 , R_2 , R_4 e R_5 forem hidrogênios, n deve ser diferente de 2; e/ou quando n e m forem diferentes de 0 e 1, R_3 ou R_6 podem ser representados por substituintes não necessariamente iguais; e/ou quando os substituintes R_1 , R_2 , R_4 e R_5 , forem simultaneamente iguais a hidrogênio e R_6 for trifluormetil ou triclorometil, o radical 1,2,4-triazolil deve estar ligado à estrutura principal por posição distinta de 2.

2. COMPOSTOS ÉTERES ARALQUIL BENZÍLICOS, caracterizados por apresentar a fórmula (I):



seus sais, solvatos, pró-drogas, ésteres, enantiômeros e/ou diastereoisômeros farmacologicamente aceitáveis sendo os mesmos antifúngicos, anti-bacterianos e/ou antiparasitários, onde:

Ar é aril, imidazolil, 1,2,4-triazolil e benzimidazolil;

R_1 , R_2 , R_4 e R_5 são, independentemente, hidrogênio, halogênio ou C_{1-6} alquil;

R_3 é um substituinte qual seja halogênio, C_{1-6} alquil ou **$O-R'$** , onde R' é hidrogênio ou alquilas inferiores;

R_6 é aril ou aril substituído, trifluormetil, triclorometil ou **$O-R'$** , onde R' é

hidrogênio ou alquilas inferiores; sendo os substituintes do aril um halogênio ou um radical tetrazolil;

n e m são, independentemente, um número inteiro compreendido entre 0 e 5;

5 Com a condição de que, quando Ar for imidazolil, R_3 for cloro, R_6 for p -fenila e R_1 , R_2 , R_4 e R_5 forem hidrogênios, n deve ser diferente de 2; e

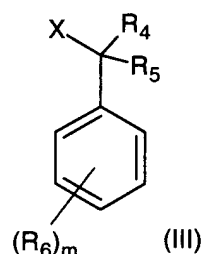
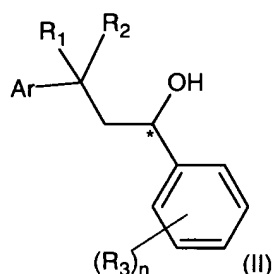
Quando n e m forem diferentes de 0 e 1, R_3 ou R_6 podem ser representados por substituintes não necessariamente iguais; e/ou quando os substituintes R_1 , R_2 , R_4 e R_5 , forem iguais a hidrogênio e R_6 for um radical aril, ou aril substituído, o radical 1,2,4-triazolil deve estar ligado à estrutura principal por posição distinta de 2.

3. COMPOSTOS, como definidos nas reivindicações 1 ou 2, caracterizados por se apresentar na forma de sais de adição de ácidos farmacologicamente aceitáveis.

15 4. COMPOSTOS, como definidos nas reivindicações 1 ou 2, caracterizados por se apresentar na forma de sais de nitrato.

5. COMPOSTOS, como definidos nas reivindicações 1 ou 2, caracterizados por R_1 , R_2 , R_4 e R_5 serem hidrogênios; R_3 ser halogênio; n ser um número inteiro de 0 a 2; m ser 1; R_6 ser fenil, halogeno-fenil, (tetrazolil)fenil, trifluormetil ou triclorometil em qualquer posição do anel benzílico; Ar ser um grupo imidazolil, ou 1,2,4-triazolil; com a condição de que, quando Ar for imidazolil, R_3 for cloro e R_6 for p -fenila, n deve ser diferente de 2; e quando n e m forem diferentes de 0 e 1, R_3 ou R_6 podem ser representados por substituintes não necessariamente iguais e/ou quando R_6 for um trifluormetil ou triclorometil, o radical 1,2,4-triazolil deve estar ligado à estrutura principal por posição distinta de 2.

6. COMPOSTOS, como definidos nas reivindicações 1, 2 ou 5, caracterizados por ser 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-[[4-(trifluorometil)benzil]oxi]etil]-1H-imidazol, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.
7. COMPOSTOS, como definidos nas reivindicações 1, 2 ou 5, caracterizados por ser 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-[[4-(trifluorometil)benzil]oxi]etil]-1H-1,2,4-triazol, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.
8. COMPOSTOS, como definidos nas reivindicações 1, 2 ou 5, caracterizados por ser 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-[[4-(trifluorometil)benzil]oxi]etil]-4H-1,2,4-triazol, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.
9. COMPOSTOS, como definidos nas reivindicações 1, 2 ou 5, caracterizados por ser 1-[2-(2,4-diclorofenil)]-2-((4-[(2-fenil)-2H-tetrazol]benzil)oxi)etil]-1H-imidazol, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.
10. COMPOSTOS, como definidos nas reivindicações 1, 2 ou 5, caracterizados por ser 1-{2-[(4'-clorobifenil-4-il)metoxi]-2-(2,4-diclorofenil)etil}-1H-imidazol, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.
11. COMPOSTOS, como definidos nas reivindicações 1, 2 ou 5, caracterizados por ser 1-[2-(bifenil-4-ilmetoxi)-2-(2,4-diclorofenil)etil]-1H-imidazol, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.
12. PROCESSO DE PREPARAÇÃO, dos compostos definidos em qualquer das reivindicações 1 a 11, caracterizado por reagir o composto de fórmula (II) e o composto de fórmula (III):



em um meio reacional apropriado; e sendo que:

Ar representa aril, imidazolil, 1,2,4-triazolil, benzimidazolil, sendo o 1,2,4-

triazolil;

R_1 , R_2 , R_4 e R_5 são, independentemente, hidrogênio, halogênio ou C_{1-6} alquil;

R_3 é halogênio, C_{1-6} alquil ou $O-R'$, onde R' é hidrogênio ou alquilas inferiores;

R_6 é aril ou aril substituído, trifluormetil, triclorometil ou $O-R'$, onde R' é hidrogênio ou alquilas inferiores; sendo os substituintes do aril um halogênio ou um radical tetrazolil;

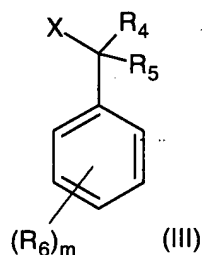
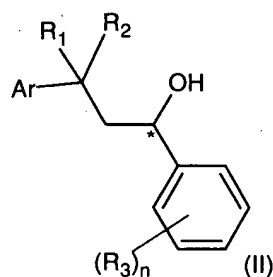
n e m são, independentemente, um número inteiro compreendido entre 0 e 5;

X são elementos selecionados do grupo constituído por Cl, Br, I, metanosulfonatos ou toluenosulfonatos.

sendo que quando os substituintes R_1 , R_2 , R_4 e R_5 , forem simultaneamente iguais a hidrogênio e R_6 for trifluormetil ou triclorometil, o radical 1,2,4-triazolil deve estar ligado à estrutura principal por posição distinta de 2.

e com a condição de que, quando Ar for imidazolil, R_3 for cloro, R_6 for *p*-fenila e R_1 , R_2 , R_4 e R_5 forem hidrogênios, n deve ser diferente de 2; e quando n e m forem diferentes de 0 e 1, R_3 ou R_6 podem ser representados por substituintes não necessariamente iguais.

13. PROCESSO DE PREPARAÇÃO dos compostos definidos em qualquer das reivindicações 1 a 11, caracterizado por reagir o composto de fórmula (II) e o composto de fórmula (III):



em um meio reacional compreendendo

(a) um solvente orgânico polar,

(b) uma solução de base forte em uma concentração que varia de 20% a 70% (m/v) e

5 (c) um sal orgânico básico em uma concentração que varia de 0,001 a 0,1 g/mL, em relação ao volume total do meio reacional.

sendo que **Ar** representa aril, imidazolil, 1,2,4-triazolil, benzimidazolil, sendo o 1,2,4-triazolil;

10 **R₁**, **R₂**, **R₄** e **R₅** são, independentemente, hidrogênio, halogênio ou C₁₋₆ alquil;

R₃ é halogênio, C₁₋₆ alquil ou **O-R'**, onde R' é hidrogênio ou alquilas inferiores;

15 **R₆** representa aril ou aril substituído, trifluormetil, triclorometil ou **O-R'**, onde R' é hidrogênio ou alquilas inferiores; sendo os substituintes do aril um halogênio ou um radical tetrazolil;

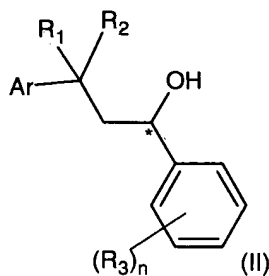
n e **m** são, independentemente, um número inteiro compreendido entre 0 e 5;

X são elementos selecionados do grupo constituído por Cl, Br, I, metanosulfonatos ou toluenosulfonatos.

sendo que quando os substituintes R_1 , R_2 , R_4 e R_5 , forem simultaneamente iguais a hidrogênio e R_6 for trifluormetil ou triclorometil, o radical 1,2,4-triazolil deve estar ligado à estrutura principal por posição distinta de 2.

e com a condição de que, quando Ar for imidazolil, R_3 for cloro, R_6 for *p*-fenila e R_1 , R_2 , R_4 e R_5 forem hidrogênios, n deve ser diferente de 2; e quando n e m forem diferentes de 0 e 1, R_3 ou R_6 podem ser representados por substituintes não necessariamente iguais.

14. PROCESSO, definido na reivindicação 13, caracterizado pelo solvente orgânico polar ser selecionado do grupo constituído por acetona, metiletilcetona, ou mistura dos mesmos.
15. PROCESSO, definido na reivindicação 14, caracterizado pelo solvente orgânico polar ser acetona.
16. PROCESSO, definido na reivindicação 13, caracterizado pela base forte compreender elementos selecionados do grupo constituído de metal alcalino e metal alcalino terroso.
17. PROCESSO, definido na reivindicação 13, caracterizado pela base forte ser selecionada do grupo constituído de hidróxido de sódio e hidróxido de potássio.
18. PROCESSO, definido na reivindicação 13, caracterizado pelo sal orgânico básico ser o cloreto de benzil trietil amônio.
19. PROCESSO, definido na reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que ditos intermediários (II) e (III) possuem opcionalmente um grupo protetor selecionado do grupo constituído por tritila, *N,N*-dimetilsulfonamida, *p*-metoxifenilsulfonamida, benzenosulfonamida, 2,2,2-tricloroetilcarbamato, *t*-butilcarbamato, *N*-2-cloroetilamina, *N*-triisopropilsililamina, *N*-2-nitrobenzilamina e/ou *N*-2-tetraidropiranilamina
20. COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS, caracterizados por apresentar a fórmula (II)



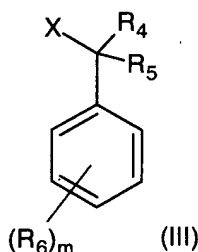
onde **Ar** é aril, imidazolil, 1,2,4-triazolil, benzimidazolil, sendo o 1,2,4-triazolil;

R₁ e **R₂** são, independentemente, hidrogênio, halogênio ou C₁₋₆ alquil;

R₃ é halogênio, C₁₋₆ alquil ou **O-R'**, onde R' é hidrogênio ou alquilas inferiores;

n é um número inteiro compreendido entre 0 e 5;

21. COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS, caracterizados por apresentar a fórmula (III)



Onde **R₄** e **R₅** são, independentemente, hidrogênio, halogênio ou C₁₋₆ alquil;

m é um número inteiro compreendido entre 0 e 5;

R₆ é aril ou aril substituído, trifluormetil, triclorometil ou **O-R'**, onde R' é hidrogênio ou alquilas inferiores; sendo os substituintes do aril um halogênio ou um radical tetrazolil;

X são elementos selecionados do grupo constituído por Cl, Br, I, metanosulfonatos ou toluenosulfonatos.

22. USO dos compostos definidos em qualquer das reivindicações 1 a 11 e/ou misturas dos mesmos, caracterizado por ser para a inibição e/ou retardo de proliferação e/ou sobrevivência de microorganismos.
23. USO, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelos microorganismos serem patógenos.
24. USO, de acordo com as reivindicações 22 ou 23, caracterizado pelos microorganismos serem fungos.
25. USO, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelos fungos serem selecionados do grupo constituído dos gêneros *Aspergillus*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Trichophyton*, *Candida*, *Phycomyces*, *Zygomycetes*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*, *Malassezia*, *Exophiala*, *Piedraia*, *Trichosporum*, *Sporothrix*, *Cladosporium*, *Phialophora*, *Fonsecaea*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Blastomyces*, *Cryptococcus*, *Paracoccidioides*, *Scedosporium*, *Sacharomyces*, *Piedraia*, *Actinomyces*, *Keratinomyces*, *Nannizzia*, *Arthroderma*, *Ctenomyces*, *Olpidium*, *Physodema*, *Synchytrium*, *Phytophthora*, *Verticillium*, *Gliocladium*, *Rhytisma*, *Sclerotinia*, *Ophiostoma*, *Lophodermium*, *Elsinoe*, *Capnodium*, *Mycosphaerella*, *Venturia*, *Gaeumannomyces*, *Alternaria*, *Bipolaris*, *Botrytis*, *Cercospora*, *Diplodia*, *Dreschlera*, *Exerohilum*, *Phoma*, *Phomopsis*, *Rhisoctonia*, *Puccinia*, *Erysiphe*, *Phyllactinia*, *Uncinula*, *Phragmidium*, *Melampsora*, *Eutypha*, *Hypoxydon*, *Xylaria*, *Ceratobasidium*, *Heterobasidium*, *Thanatephorus* e *Armillaria*.
26. USO, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelos fungos serem dermatófitos.
27. USO, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelos fungos dermatófitos serem selecionados do grupo constituído por *Epidermophyton* sp, *Trichophyton* sp e *Microsporum* sp
28. USO, de acordo com as reivindicações 22 ou 23, caracterizado pelos microorganismos serem bactérias.

29. USO, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelas bactérias serem selecionadas do grupo constituído pelos gêneros *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Erysipelothrix*, *Listeria*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pneumococcus*, *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia*, *Wolbachia*, *Bacterioides*, *Bartonella*, *Bordetella*, *Borrelia*, *Brucella*, *Burkholderia*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Chlamydophila*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Yersinia*, *Fusobacterium*, *Helicobacter*, *Acinetobacter*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Neisseria*, *Meningococcus*, *Actinobacillus*, *Haemophilus*, *Pasteurella*, *Pseudomonas*, *Rickettsia* e *Treponema*.
30. USO, de acordo com as reivindicações 22 ou 23, caracterizado pelos microorganismos serem protozoários.
31. USO, de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelos protozoários serem selecionadas do grupo constituído pelos gêneros *Plasmodium*, *Toxoplasma*, *Balantidium*, *Coccidia*, *Cryptosporidium*, *Cylospora*, *Isospora*, *Sarcocystis*, *Babesia*, *Theileria*, *Dientamoeba*, *Giardia*, *Leishmania*, *Acanthamoeba*, *Blastocystis*, *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Trychomonas*, *Trypanosoma*, *Giardia* e *Entamoeba*.
32. USO, dos compostos definidos em qualquer das reivindicações 1 a 11 e/ou misturas dos mesmos, caracterizado por ser para o tratamento e/ou prevenção de colonização por microorganismos em um indivíduo.
33. USO, de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelos microorganismos serem patógenos.
34. USO, de acordo com as reivindicações 32 ou 33, caracterizado pelos microorganismos serem fungos.
35. USO, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelos fungos serem selecionados do grupo constituído dos gêneros *Aspergillus*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Trichophyton*, *Candida*, *Phycomyces*, *Zygomycetes*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*, *Malassezia*, *Exophiala*, *Piedraia*, *Trichosporum*,

Sporothrix, Cladosporium, Phialophora, Fonsecaea, Histoplasma, Coccidioides, Fusarium, Penicillium, Blastomyces, Cryptococcus, Paracoccidioides, Scedosporium, Saccharomyces, Piedraia, Actinomyces, Keratinomyces, Nannizia, Arthroderma, Ctenomyces, Olpidium, Physodema, Synchytrium, Phytophthora, Verticillium, Gliocladium, Rhytisma, Sclerotinia, Ophiostoma, Lophodermium, Elsinoe, Capnodium, Mycosphaerella, Venturia, Gaeumannomyces, Alternaria, Bipolaris, Botrytis, Cercospora, Diplodia, Dreschlera, Exerohilum, Phoma, Phomopsis, Rhisoctonia, Puccinia, Erysiphe, Phyllactinia, Uncinula, Phragmidium, Melampsora, Eutypha, Hypoxylon, Xylaria, Ceratobasidium, Heterobasidium, Thanatephorus e Armillaria.

36. USO, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelos fungos serem dermatófitos.

37. USO, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelos fungos dermatófitos serem selecionados do grupo constituído por *Epidermophyton* sp, *Trycophyton* sp e *Microsporum* sp.

38. USO, de acordo com as reivindicações 32 ou 33, caracterizado pelos microorganismos serem bactérias.

39. USO, de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelas bactérias serem selecionadas do grupo constituído pelos gêneros *Actinomyces, Corynebacterium, Mycobacterium, Nocardia, Bacillus, Bifidobacterium, Clostridium, Erysipelothrix, Listeria, Staphylococcus, Streptococcus, Pneumococcus, Anaplasma, Ehrlichia, Neorickettsia, Wolbachia, Bacterioides, Bartonella, Bordetella, Borrelia, Brucella, Burkholderia, Campylobacter, Chlamydia, Chlamydophila, Escherichia, Klebsiella, Proteus, Salmonella, Serratia, Yersinia, Fusobacterium, Helicobacter, Acinetobacter, Mycoplasma, Ureaplasma, Neisseria, Meningococcus, Actinobacillus, Haemophilus, Pasteurella, Pseudomonas, Rickettsia e Treponema.*

40. USO, de acordo com as reivindicações 32 ou 33, caracterizado pelos microorganismos serem protozoários.

41. USO, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelos protozoários serem selecionadas do grupo constituído pelos gêneros *Plasmodium*, *Toxoplasma*, *Balantidium*, *Coccidia*, *Cryptosporidium*, *Cylospora*, *Isospora*, *Sarcocystis*, *Babesia*, *Theileria*, *Dientamoeba*, *Giardia*, *Leishmania*, *Acanthamoeba*, *Blastocystis*, *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Trychomonas*, *Trypanosoma*, *Giárdia* e *Entamoeba*

42. USO, dos compostos definidos em qualquer das reivindicações 1 a 11 e/ou misturas dos mesmos, caracterizado pelo fato de ser para o tratamento e/ou prevenção de condições e/ou doenças associadas a microorganismos em um indivíduo.

43. USO, de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo indivíduo ser mamífero.

44. USO, de acordo com as reivindicações 43, caracterizado pelo mamífero ser humano.

45. USO, de acordo com qualquer das reivindicações 42 a 44, caracterizado pelos microorganismos serem fungos.

46. USO, de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelos fungos serem selecionados do grupo constituído dos gêneros *Aspergillus*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Trichophyton*, *Candida*, *Phycomyces*, *Zygomycetes*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*, *Malassezia*, *Exophiala*, *Piedraia*, *Trichosporum*, *Sporothrix*, *Cladosporium*, *Phialophora*, *Fonsecaea*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Blastomyces*, *Cryptococcus*, *Paracoccidioides*, *Scedosporium*, *Sacharomyces*, *Piedraia*, *Actinomyces*, *Keratinomyces*, *Nannizia*, *Arthroderma*, *Ctenomyces*, *Olpidium*, *Physodema*, *Synchytrium*, *Phytophthora*, *Verticillium*, *Gliocladium*, *Rhytisma*, *Sclerotinia*, *Ophiostoma*, *Lophodermium*, *Elsinoe*, *Capnodium*, *Mycosphaerella*, *Venturia*, *Gaeumannomyces*, *Alternaria*, *Bipolaris*, *Botrytis*, *Cercospora*,

Diplodia, Dreschlera, Exerohilum, Phoma, Phomopsis, Rhisoctonia, Puccinia, Erysiphe, Phyllactinia, Uncinula, Phragmidium, Melampsora, Eutypha, Hypoxylon, Xylaria, Ceratobasidium, Heterobasidium, Thanatephorus e Armillaria

- 5 47. USO, de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelos fungos serem dermatófitos.
48. USO, de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelos fungos dermatófitos serem selecionados do grupo constituído por *Epidermophyton* sp, *Trycophyton* sp e *Microsporum* sp
- 10 49. USO, de acordo com qualquer das reivindicações 42 a 44, caracterizado pelas condições e/ou doenças serem selecionadas do grupo constituído por tinea capitis microspórica, tinea tonsurante, Kerion, tinea capitis tricoftica, tinea favosa, tinea barbae, tinea corporis, tinea pedis, tinea cruris, tinea da orelha, tinea imbricada, tinea da unha, pitiríase versicolor, foliculite pitirospórica, tinea negra, piedra preta, tricosporonoses, candidose oral, candidose vulvovaginal, candidose bálanoprepucial, candidose intertriginosa, candidose folicular, candidose mucocutânea, paracoccidioidomicose, lobomicose, cromomicose, esporotricose, Eumicetoma, histoplasmose, Feohifomicose, entomoftromicose, mucormicose, criptococose, coccidioidomicose, blastomicose norte-americana e/ou Rinosporidiose.
- 15
- 20 50. USO, de acordo com qualquer das reivindicações 42 a 44, caracterizado pelos microorganismos serem bactérias.
51. USO, de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelas bactérias serem selecionadas do grupo constituído pelos gêneros *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Erysipelothrix*, *Listeria*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pneumococcus*, *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia*, *Wolbachia*, *Bacterioides*, *Bartonella*, *Bordetella*, *Borrelia*, *Brucella*, *Burkholderia*,
- 25

Campylobacter, Chlamydia, Chlamydophila, Escherichia, Klebsiella, Proteus, Salmonella, Serratia, Yersinia, Fusobacterium, Helicobacter, Acinetobacter, Mycoplasma, Ureaplasma, Neisseria, Meningococcus, Actinobacillus, Haemophilus, Pasteurella, Pseudomonas, Rickettsia e Treponema.

- 5 52. USO, de acordo com qualquer das reivindicações 42 a 44, caracterizado pelas condições e/ou doenças serem selecionadas do grupo constituído por actinomicose, doença de Whipple, difteria, eritrasma, hanseníase, úlcera de Buruli, paratuberculose, tuberculose, tuberculoma, pericardite, eritema, micetoma, anthrax, botulismo, enterocolite, enterotoxemia, gangrena gasosa, tétano, erisipela, meningite, pneumonia, furunculose, impetigo, endocardite, febre reumatóide, anaplasmosse, ehrlichiose, angiomatose, brucelose, melioidose, conjuntivite, linfogranuloma, tracoma, psitacose, disenteria, granuloma, febre tifóide, febre paratifóide, gengivite, legionelose, leptospirose, pleuropneumonia, gonorréia, tifo, pinta, sífilis, cancro, neurosífilis, tularemia e cólera.
- 15 53. USO, de acordo com qualquer das reivindicações 42 a 44, caracterizado pelos microorganismos serem protozoários.
- 20 54. USO, de acordo com a reivindicação 53, caracterizado pelos protozoários serem selecionadas do grupo constituído pelos gêneros *Plasmodium, Toxoplasma, Balantidium, Coccidia, Cryptosporidium, Cylospora, Isospora, Sarcocystis, Babesia, Theileria, Dientamoeba, Giárdia, Leishmania, Acanthamoeba, Blastocystis, Anaplasma, Ehrlichia, Trychomonas, Trypanosoma, Giárdia e Entamoeba.*
- 25 55. USO, de acordo com qualquer das reivindicações 42 a 44, caracterizado pelas condições e/ou doenças serem selecionadas do grupo constituído por malária, toxoplasmose, balantidíase, coccidoidose, cryptosporidiose, cyclosporíase, isosporíase, sarcocistose, babesiose, dourine, theileríase, tripanossomíase, dientamoebíase, giardíase, leishmaniose, tricomoníase, doença de Chagas, amebíase e disenteria amebóide.

56. USO, dos compostos definidos em qualquer das reivindicações 1 a 11, ou misturas dos mesmos, caracterizado por ser para a manufatura de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de condições e/ou doenças em um indivíduo associadas a microorganismos.

5 57. USO, de acordo com a reivindicação 56, caracterizado pelo indivíduo ser mamífero.

58. USO, de acordo com as reivindicações 57, caracterizado pelo mamífero ser humano.

10 59. USO, de acordo com qualquer reivindicação 56 a 58, caracterizado por microrganismos serem fungos.

60. USO, de acordo com a reivindicação 59, caracterizado pelos fungos serem selecionados do grupo constituído dos gêneros *Aspergillus*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Trichophyton*, *Candida*, *Phycomyces*, *Zygomycetes*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*, *Malassezia*, *Exophiala*, *Piedraia*, *Trichosporum*,
15 *Sporothrix*, *Cladosporium*, *Phialophora*, *Fonsecaea*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Blastomyces*, *Cryptococcus*, *Paracoccidioides*, *Scedosporium*, *Sacharomyces*, *Piedraia*, *Actinomyces*, *Keratinomyces*, *Nannizzia*, *Arthroderma*, *Ctenomyces*, *Olpidium*, *Physodema*,
20 *Synchytrium*, *Phytophthora*, *Verticillium*, *Gliocladium*, *Rhytisma*, *Sclerotinia*, *Ophiostoma*, *Lophodermium*, *Elsinoe*, *Capnodium*, *Mycosphaerella*, *Venturia*, *Gaeumannomyces*, *Alternaria*, *Bipolaris*, *Botrytis*, *Cercospora*, *Diplodia*, *Dreschlera*, *Exerohilum*, *Phoma*, *Phomopsis*, *Rhisoctonia*, *Puccinia*, *Erysiphe*, *Phyllactinia*, *Uncinula*, *Phragmidium*, *Melampsora*, *Eutypha*, *Hypoxyton*, *Xylaria*, *Ceratobasidium*, *Heterobasidium*,
25 *Thanatephorus* e *Armillaria*.

61. USO, de acordo com a reivindicação 59, caracterizado pelos fungos serem dermatófitos.

62. USO, de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelos fungos dermatófitos serem selecionados do grupo constituído por *Epidermophyton* sp, *Trycophyton* sp e *Microsporum* sp.

63. USO, de acordo com qualquer das reivindicações 56 a 58, caracterizado pelas condições e/ou doenças serem selecionadas do grupo constituído por tinea capitis microspórica, tinea tonsurante, Kerion, tinea capitis tricoftica, tinea favosa, tinea barbae, tinea corporis, tinea pedis, tinea cruris, tinea da orelha, tinea imbricada, tinea da unha, pitíriase versicolor, foliculite pitirospórica, tinea negra, piedra preta, tricosporonoses, candidose oral, candidose vulvovaginal, candidose bálano-prepucial, candidose intertriginosa, candidose folicular, candidose mucocutânea, paracoccidioidomicose, lobomicose, cromomicose, esporotricose, Eumicetoma, histoplasmose, Feohifomicose, entomofetoromicose, mucormicose, criptococose, coccidioidomicose, blastomicose norte-americana e/ou Rinosporidiose.

64. USO, de acordo com qualquer das reivindicações 56 a 58, caracterizado por microrganismos serem bactérias.

65. USO, de acordo com a reivindicação 64, caracterizado pelas bactérias serem selecionadas do grupo constituído pelos gêneros *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Erysipelothrix*, *Listeria*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pneumococcus*, *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia*, *Wolbachia*, *Bacterioides*, *Bartonella*, *Bordetella*, *Borrelia*, *Brucella*, *Burkholderia*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Chlamydophila*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Yersinia*, *Fusobacterium*, *Helicobacter*, *Acinetobacter*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Neisseria*, *Meningococcus*, *Actinobacillus*, *Haemophilus*, *Pasteurella*, *Pseudomonas*, *Rickettsia* e *Treponema*.

66. USO, de acordo com qualquer das reivindicações 56 a 58, caracterizado pelas condições e/ou doenças serem selecionadas do grupo constituído por

actinomicose, doença de Whipple, difteria, eritrasma, hanseníase, úlcera de Buruli, paratuberculose, tuberculose, tuberculoma, pericardite, eritema, micetoma, anthrax, botulismo, enterocolite, enterotoxemia, gangrena gasosa, tétano, erisipela, meningite, pneumonia, furunculose, impetigo, endocardite, febre reumatóide, anaplasmosse, ehrlichiose, angiomatose, brucelose, melioidose, conjuntivite, linfogranuloma, tracoma, psitacose, disenteria, granuloma, febre tifóide, febre paratifóide, gengivite, legionelose, leptospirose, pleuropneumonia, gonorréia, tifo, pinta, sífilis, cancro, neurosífilis, tularemia e cólera.

67. USO, de acordo com qualquer reivindicação 56 a 58, caracterizado por microrganismos serem protozoários.

68. USO, de acordo com a reivindicação 67, caracterizado pelos protozoários serem selecionadas do grupo constituído pelos gêneros *Plasmodium*, *Toxoplasma*, *Balantidium*, *Coccidia*, *Cryptosporidium*, *Cylospora*, *Isospora*, *Sarcocystis*, *Babesia*, *Theileria*, *Dientamoeba*, *Giárdia*, *Leishmania*, *Acanthamoeba*, *Blastocystis*, *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Trychomonas*, *Trypanosoma*, *Giárdia* e *Entamoeba*.

69. USO, de acordo com qualquer das reivindicações 56 a 58, caracterizado pelas condições e/ou doenças serem selecionadas do grupo constituído por malária, toxoplasmose, balantidíase, coccidoidose, cryptosporidiose, cyclosporíase, isosporíase, sarcocistose, babesiose, dourine, theileríase, tripanossomíase, dientamoebíase, giardíase, leishmaniose, tricomoníase, doença de Chagas, amebíase e disenteria amebóide.

70. USO, dos compostos definidos em qualquer das reivindicações 1 a 11, ou misturas dos mesmos, caracterizado por ser para a manufatura de um medicamento destinado à inibição de proliferação e/ou sobrevivência de microorganismos.

71. USO, de acordo com a reivindicação 70, caracterizado por microrganismos serem fungos.

72. USO, de acordo com a reivindicação 71, caracterizado pelos fungos serem selecionados do grupo constituído dos gêneros *Aspergillus*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Trichophyton*, *Candida*, *Phycomyces*, *Zygomycetes*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*, *Malassezia*, *Exophiala*, *Piedraia*, *Trichosporum*, *Sporothrix*, *Cladosporium*, *Phialophora*, *Fonsecaea*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Blastomyces*, *Cryptococcus*, *Paracoccidioides*, *Scedosporium*, *Sacharomyces*, *Piedraia*, *Actinomyces*, *Keratinomyces*, *Nannizia*, *Arthroderma*, *Ctenomyces*, *Olpidium*, *Physodema*, *Synchytrium*, *Phytophthora*, *Verticillium*, *Gliocladium*, *Rhytisma*, *Sclerotinia*, *Ophiostoma*, *Lophodermium*, *Elsinoe*, *Capnodium*, *Mycosphaerella*, *Venturia*, *Gaeumannomyces*, *Alternaria*, *Bipolaris*, *Botrytis*, *Cercospora*, *Diplodia*, *Dreschlera*, *Exerohilum*, *Phoma*, *Phomopsis*, *Rhisoctonia*, *Puccinia*, *Erysiphe*, *Phyllactinia*, *Uncinula*, *Phragmidium*, *Melampsora*, *Eutypha*, *Hypoxylon*, *Xylaria*, *Ceratobasidium*, *Heterobasidium*, *Thanatephorus* e *Armillari*.

73. USO, de acordo com a reivindicação 71, caracterizado pelos fungos serem dermatófitos.

74. USO, de acordo com a reivindicação 73, caracterizado pelos fungos dermatófitos serem selecionados do grupo constituído por *Epidermophyton* sp, *Trycophyton* sp e *Microsporum* sp.

75. USO, de acordo com a reivindicação 70, caracterizado por microrganismos serem bactérias.

76. USO, de acordo com a reivindicação 75, caracterizado pelas bactérias serem selecionadas do grupo constituído pelos gêneros *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Erysipelothrix*, *Listeria*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pneumococcus*, *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia*, *Wolbachia*, *Bacterioides*, *Bartonella*, *Bordetella*, *Borrelia*, *Brucella*, *Burkholderia*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Chlamydophila*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*,

Salmonella, Serratia, Yersinia, Fusobacterium, Helicobacter, Acinetobacter, Mycoplasma, Ureaplasma, Neisseria, Meningococcus, Actinobacillus, Haemophilus, Pasteurella, Pseudomonas, Rickettsia e Treponema

5 77. USO, de acordo com a reivindicação 70, caracterizado por microrganismos serem protozoários.

78. USO, de acordo com a reivindicação 77, caracterizado pelos protozoários serem selecionadas do grupo constituído pelos gêneros *Plasmodium, Toxoplasma, Balantidium, Coccidia, Cryptosporidium, Cylospora, Isospora, Sarcocystis, Babesia, Theileria, Dientamoeba, Giárdia, Leishmania, Acanthamoeba, Blastocystis, Anaplasma, Ehrlichia, Trychomonas, Trypanosoma, Giárdia e Entamoeba*.

79. USO, dos compostos definidos em qualquer das reivindicações 1 a 11, ou misturas dos mesmos, caracterizado por ser como agente antifúngico.

15 80. USO, de acordo com a reivindicação 79, caracterizado por ser como fungistático e/ou fungicida.

81. USO dos compostos definidos em qualquer das reivindicações 1 a 11, ou misturas dos mesmos, caracterizado por ser para a manufatura de um medicamento com ação antifúngica.

20 82. USO, de acordo com a reivindicação 81, caracterizado por ser medicamento com ação fungistática e/ou fungicida.

83. MÉTODO DE TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO, de condições e/ou doenças associadas a microorganismos caracterizado pela administração de quantidades efetivas de pelo menos um dos compostos definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, ou misturas dos mesmos, em um mamífero.

25 84. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender como ingrediente ativo pelo menos um dos compostos definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

85. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender como ingrediente ativo pelo menos um dos compostos selecionados do grupo constituído por:

1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-[[4-(trifluorometil)benzil]oxi]etil]-1H-imidazol, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis;

1-[2-(2,4-clorofenil)-2-[[4-(trifluorometil)benzil]oxi]etil]-1H-1,2,4-triazol;

1-[2-(2,4-clorofenil)-2-[[4-(trifluorometil)benzil]oxi]etil]-4H-1,2,4-triazol;

1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-([4-[(2-fenil)-2H-tetrazol]benzil]oxi)etil]-1H-imidazol;

1-[2-[(4'-clorobifenil-4-il)metoxi]-2-(2,4-diclorofenil)etil]-1H-imidazol; e

1-[2-(bifenil-4-ilmetoxi)-2-(2,4-diclorofenil)etil]-1H-imidazol.

e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

86. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com qualquer das reivindicações 84 a 85, caracterizada por ser para administração tópica, oral ou parenteral, intraperitoneal.

87. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 86, caracterizada por ser para administração tópica.

88. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 86, caracterizada por ser para administração oral.

89. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com qualquer das reivindicações 84 e 85, caracterizada pela concentração do ingrediente ativo estar compreendida na faixa que varia de 0,001 a 1000mg.

90. MEDICAMENTO, caracterizado por compreender como ingrediente ativo pelo menos um dos compostos definidos em qualquer uma das

reivindicações 1 a 11, e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

FIGURA 1

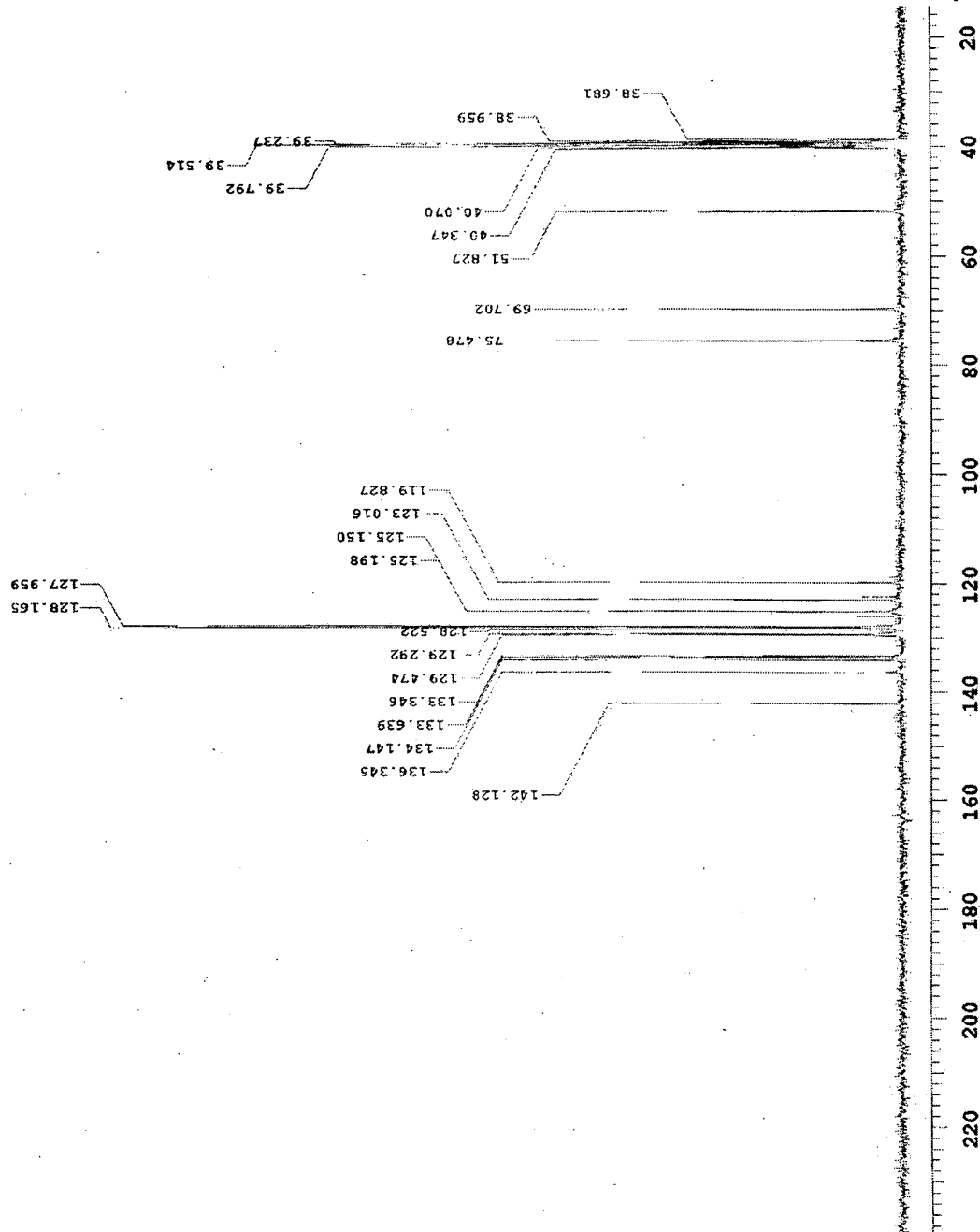
 ^{13}C - BL-123

FIGURA 2

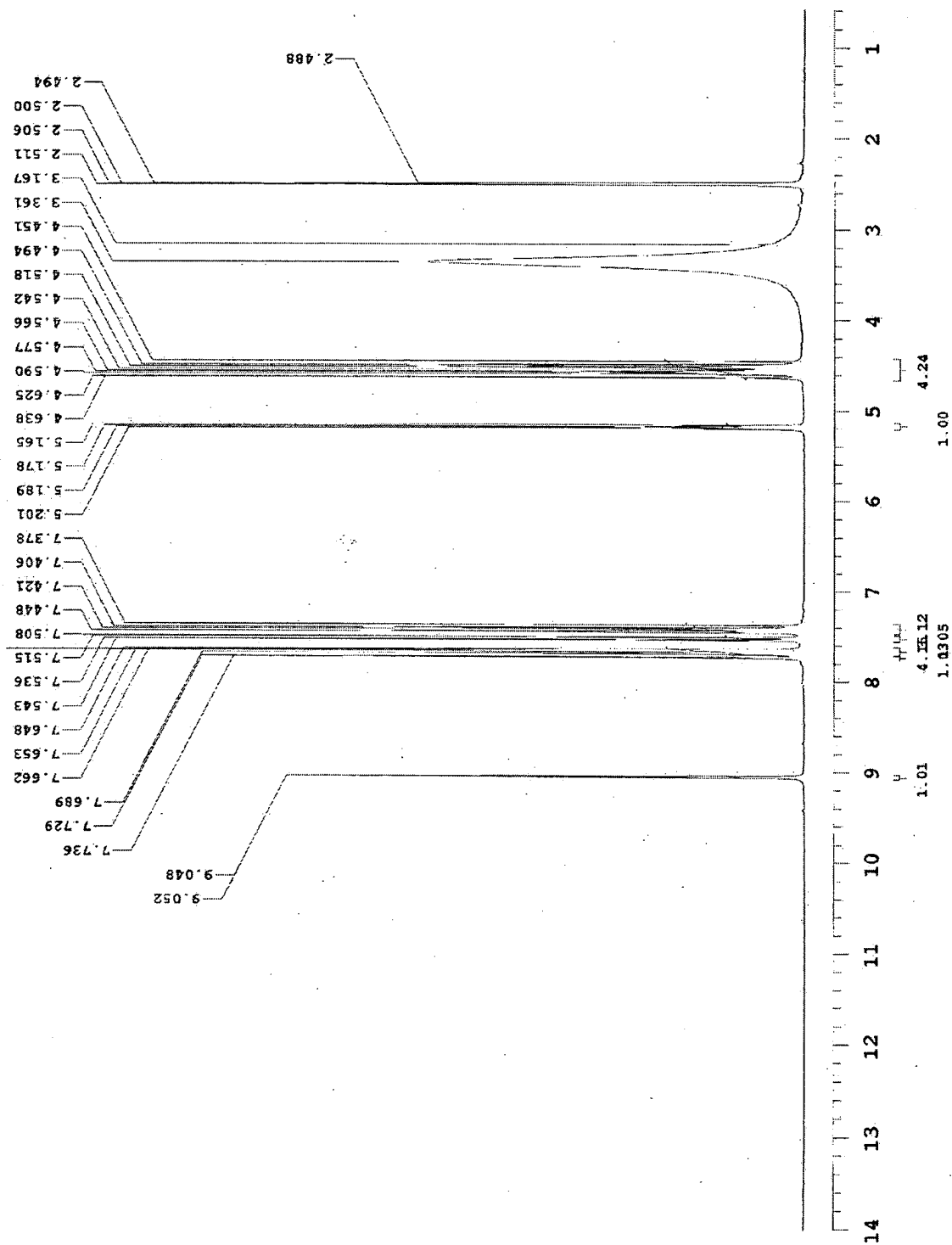
 ^1H - BL-123

FIGURA 3

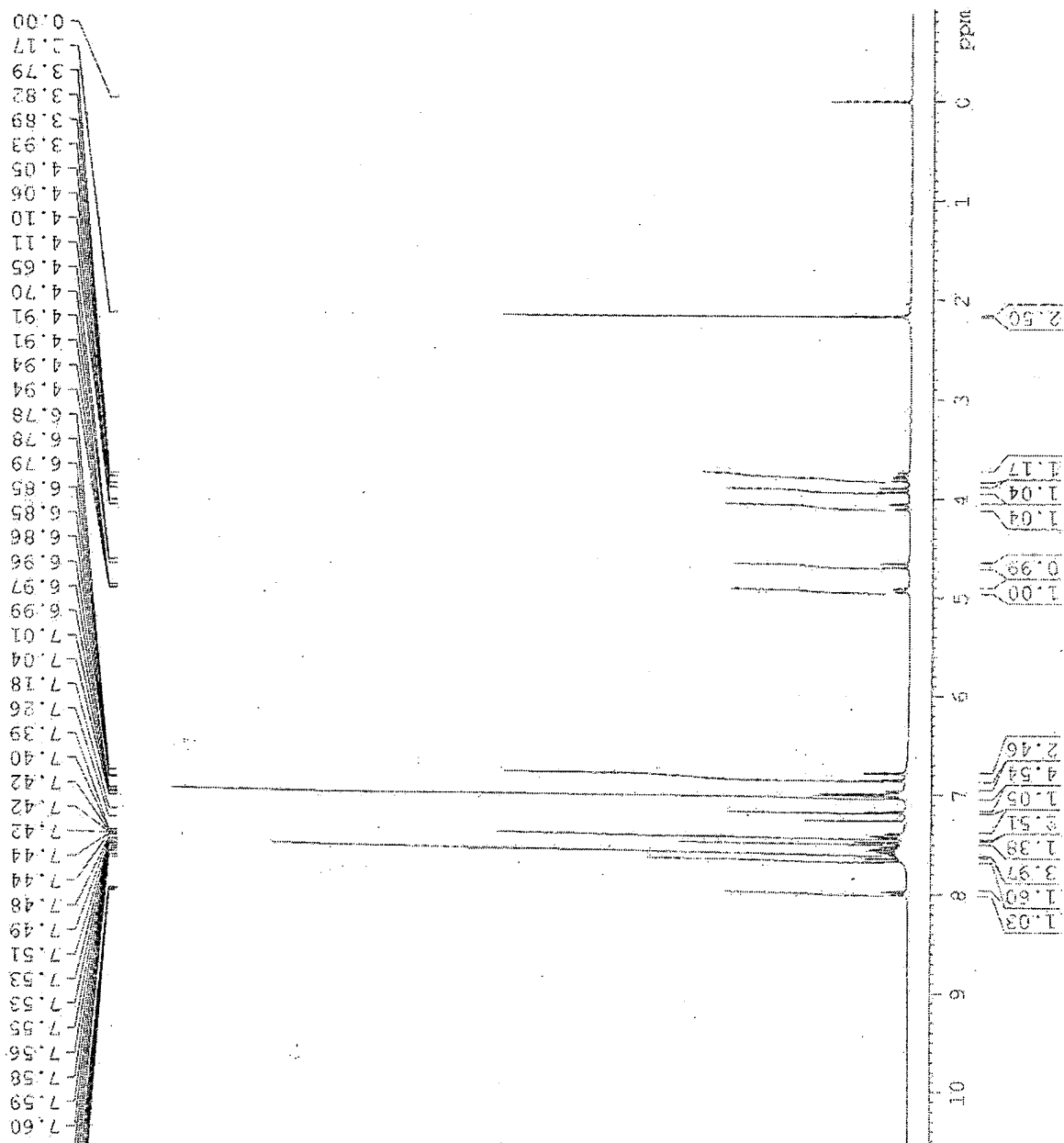
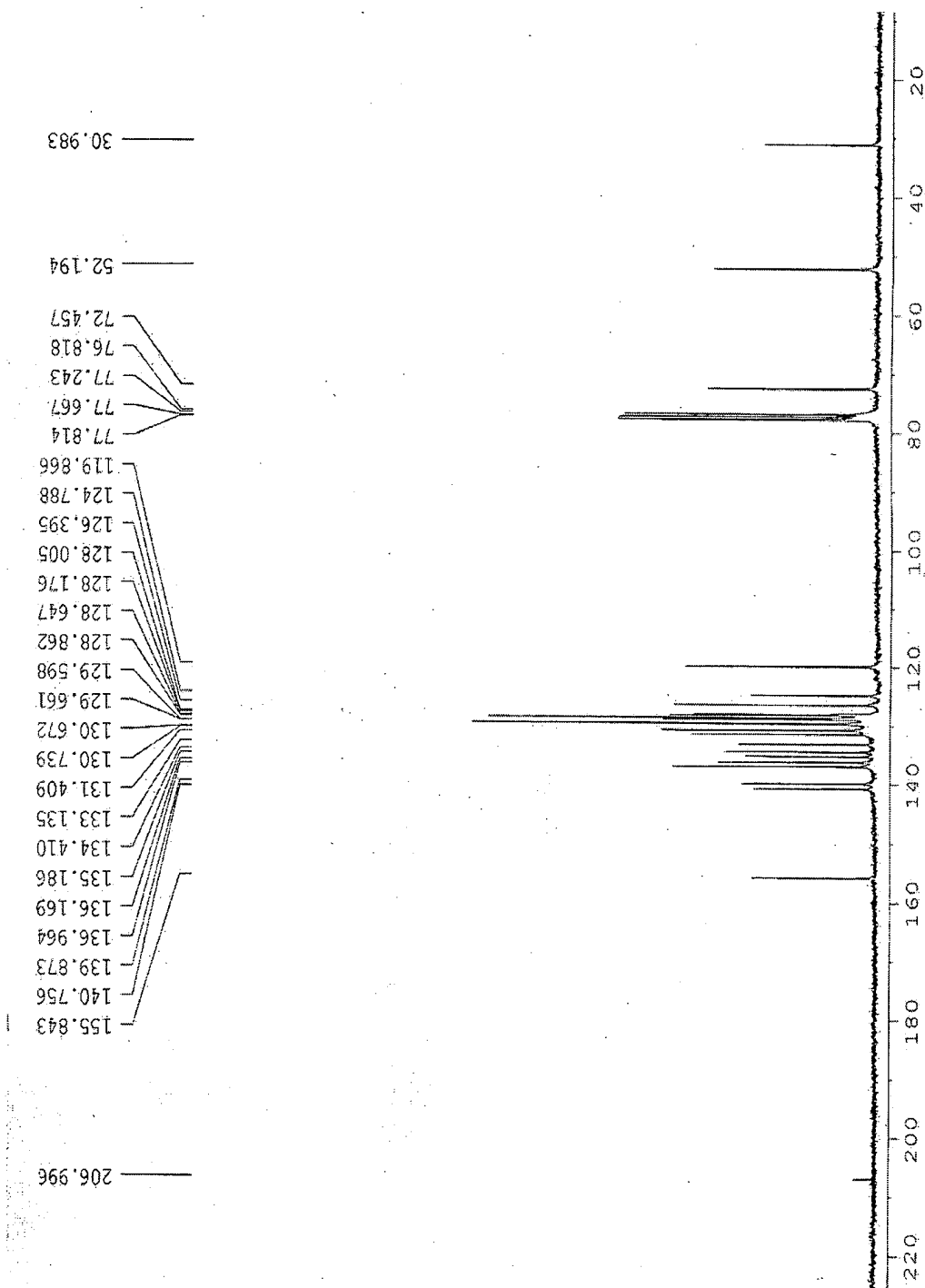
 ^1H - BL-137

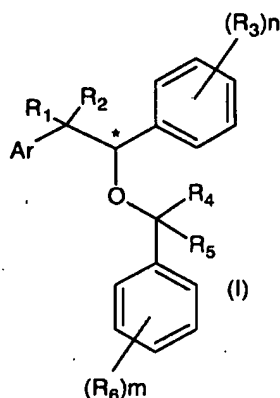
FIGURA 4

 ^{13}C - BL-137

RESUMO

“COMPOSTOS ÉTERES ARALQUIL BENZÍLICOS, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DOS MESMOS, COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS, USO DOS REFERIDOS COMPOSTOS, MÉTODO DE TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MEDICAMENTO CONTENDO OS MESMOS”

A presente invenção descreve novos compostos antifúngicos que são éteres aralquil benzílicos, da fórmula (I):



10 onde: **Ar** representa aril, imidazolil, 1,2,4-triazolil, benzimidazolil;

R₁, R₂, R₄ e R₅ representam, independentemente, hidrogênio, halogênio, C₁₋₆ alquil;

R₃ representa halogênio, C₁₋₆ alquil ou **O-R'**, onde R' representa hidrogênio ou alquilas inferiores;

R₆ representa aril, aril substituído, trifluormetil, triclorometil ou **O-R'**, onde R' representa hidrogênio ou alquilas inferiores, sendo os substituintes do aril um
15 halogênio ou um radical tetrazolil;

n e m representam, independentemente, um número inteiro compreendido entre 0 e 5;

Com a condição de que, quando **Ar** for imidazolil, **R₃** for cloro, **R₆** for *p*-fenila e **R₁**, **R₂**, **R₄** e **R₅** forem hidrogênios, **n** deve ser diferente de 2.

Quando **n** e **m** for diferente de 0 e 1, **R₃** ou **R₆** podem ser representados por substituintes não necessariamente iguais

- 5 A presente invenção também se refere aos seus sais, solvatos, pró-drogas, ésteres, enantiômeros e/ou diastereoisômeros farmacêuticamente aceitáveis, ou misturas dos mesmos, aos processos para a preparação dos referidos compostos, a compostos intermediários, a composições farmacêuticas compreendendo os referidos compostos e/ou derivados, aos medicamentos compreendendo os
- 10 referidos compostos e/ou derivados, assim como aos usos e métodos dos referidos compostos e/ou derivados para o tratamento e/ou prevenção de condições e/ou doenças causadas por microorganismos, tais como, fungos, bactérias e/ou protozoários, para a inibição da proliferação e/ou sobrevivência dos ditos microorganismos, para tratamento e/ou prevenção de colonização de
- 15 microorganismos em um indivíduo, e para a manufatura de um medicamento