

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2005.05.24	(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. 30, TURNHOUTSEWEG 2340 BEERSE BE
(30) Prioridade(s): 2004.05.28 EP 04102402	
(43) Data de publicação do pedido: 2007.02.21	(72) Inventor(es): JOZEF FRANS ELISABETHA VAN GESTEL BE KOENRAAD JOZEF LODEWIJK MARCEL ANDRIES BE
(45) Data e BPI da concessão: 2008.04.04 130/2008	(74) Mandatário: MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT

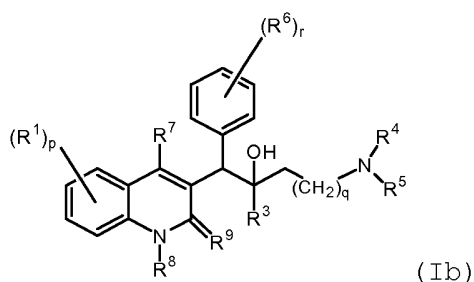
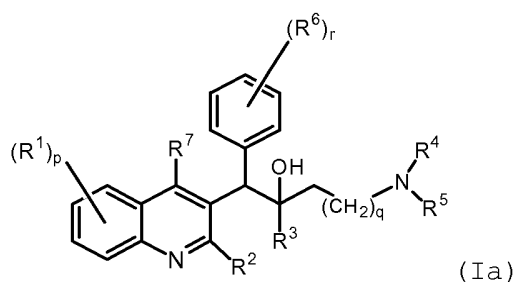
(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS QUINOLINA SUBSTITUÍDOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS MICOBACTERIANAS RESISTENTES A FÁRMACOS**

(57) Resumo:

RESUMO

"UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS QUINOLINA SUBSTITUÍDOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS MICOBACTERIANAS RESISTENTES A FÁRMACOS"

A presente invenção refere-se à utilização de um derivado quinolina substituído para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento de uma infecção com uma estirpe de Micobactéria resistente a fármacos, em que o derivado quinolina substituído é um composto de acordo com a Fórmula (Ia) ou Fórmula (Ib), respectivos sais de adição de ácidos ou bases farmaceuticamente aceitáveis, respectivas formas estereoquimicamente isoméricas, respectivas formas tautoméricas e respectivas formas de *N*-óxido. Também é reivindicada uma composição que compreende um transportador farmaceuticamente aceitável e, como ingrediente activo, uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos acima e um ou mais agentes antimicobacterianos diferentes.



DESCRIÇÃO

"UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS QUINOLINA SUBSTITUÍDOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS MICOBACTERIANAS RESISTENTES A FÁRMACOS"

A presente invenção refere-se à utilização de derivados quinolina substituídos para inibir o crescimento de estirpes de Micobactérias resistentes a fármacos, incluindo inibição do crescimento de estirpes de Micobactérias resistentes a múltiplos fármacos. Assim, os derivados quinolina substituídos podem ser utilizados para o tratamento ou prevenção de doenças micobacterianas causadas por Micobactérias resistentes a fármacos, particularmente resistentes a múltiplos fármacos. Mais em particular, os presentes derivados quinolina podem ser utilizados para o tratamento ou prevenção de doenças micobacterianas causadas por *Mycobacterium tuberculosis* resistente a fármacos, incluindo resistente a múltiplos fármacos. A presente invenção também se refere a uma combinação de (a) um derivado quinolina substituído de acordo com a presente invenção e (b) um ou mais agentes antimicobacterianos diferentes.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Mycobacterium tuberculosis é o agente causador de tuberculose (TB), uma infecção grave e potencialmente fatal com distribuição mundial. Estimativas da Organização Mundial de Saúde indicam que mais de 8 milhões de pessoas contraem TB em cada ano e 2 milhões de pessoas morrem de tuberculose anualmente. Na última década, os casos de TB aumentaram 20% em todo o mundo, com a carga mais pesada nas comunidades mais empobrecidas. Se estas tendências continuarem, a incidência de TB aumentará em 41% nos

próximos vinte anos. Cinquenta anos desde a introdução de uma quimioterapia eficaz, a TB continua a ser, depois da SIDA, a principal causa infecciosa de mortalidade nos adultos no mundo. A epidemia de TB está a ser agravada pela enchente de estirpes resistentes a múltiplos fármacos e pela simbiose mortal com o HIV. É 30 vezes mais provável que pessoas positivas para o HIV e infectadas com TB desenvolvam TB activa do que pessoas negativas para o HIV, e a TB é responsável pela morte de uma em cada três pessoas com HIV/SIDA em todo o mundo.

Todas as abordagens existentes para o tratamento de tuberculose envolvem a combinação de múltiplos agentes. Por exemplo, o regime recomendado pelo Serviço de Saúde Pública dos E.U.A. é uma combinação de isoniazida, rifampicina e pirazinamida durante dois meses, seguida de isoniazida e rifampicina isoladamente durante mais quatro meses. A administração destes fármacos é continuada durante mais sete meses em pacientes infectados com HIV. Para pacientes infectados com estirpes de *M. tuberculosis* resistentes a múltiplos fármacos, adicionam-se às terapias de combinação agentes como etambutol, estreptomicina, canamicina, amicacina, capreomicina, etionamida, cicloserina, ciprofloxacina e ofloxacina. Não há nenhum agente isolado que seja eficaz no tratamento clínico de tuberculose, nem nenhuma combinação de agentes que ofereça a possibilidade de terapia com duração inferior a seis meses.

Há uma grande necessidade clínica de novos fármacos que aperfeiçoem o tratamento corrente ao permitirem regimes que facilitem a concordância entre o paciente e o médico. Os regimes mais curtos e aqueles que requerem menos supervisão são o melhor modo de consegui-lo. Os maiores benefícios do

tratamento surgem nos primeiros 2 meses, durante a fase intensiva ou bactericida quando quatro fármacos são administrados em conjunto; a carga bacteriana é grandemente reduzida e os pacientes tornam-se não infecciosos. A fase de continuação ou esterilização de 4 até 6 meses é necessária para eliminar bacilos persistentes e para minimizar o risco de recaída. Um fármaco de esterilização potente que encurte o tratamento para 2 meses ou menos seria extremamente benéfico. Também são necessários fármacos que facilitem a aceitação por requererem menos supervisão intensiva. Obviamente, um composto que reduza a extensão total do tratamento e a frequência da administração de fármacos traria os maiores benefícios.

A epidemia de TB está a ser agravada pela incidência crescente de estirpes resistentes a múltiplos fármacos, ou MDR-TB. Até quatro por cento de todos os casos em todo o mundo são considerados MDR-TB - os resistentes aos fármacos mais eficazes do padrão de quatro fármacos, isoniazida e rifampina. A MDR-TB é letal quando não tratada e não pode ser adequadamente tratada pela terapia comum e, assim, o tratamento requer até 2 anos de fármacos "de segunda linha". É frequente estes fármacos serem tóxicos, dispendiosos e marginalmente eficazes. Na ausência de uma terapia eficaz, os pacientes com MDR-TB infecciosos continuam a disseminar a doença, produzindo novas infecções com estirpes de MDR-TB. Há uma grande necessidade clínica de fármacos que demonstrem actividade contra estirpes resistentes e/ou MDR.

O termo "resistente a fármacos", tal como utilizado aqui anteriormente ou a seguir, é um termo bem compreendido pelo experimentado em microbiologia. Uma *Micobactéria* resistente

a fármacos é uma Micobactéria que já não é susceptível a pelo menos um fármaco previamente eficaz; que desenvolveu a capacidade de suportar o ataque antibiótico por pelo menos um fármaco previamente eficaz. Uma estirpe resistente a fármacos pode transmitir à sua progenitura essa capacidade de suporte. Essa resistência pode dever-se a mutações genéticas aleatórias na célula bacteriana que alteram a sua sensibilidade a um único fármaco ou a diferentes fármacos.

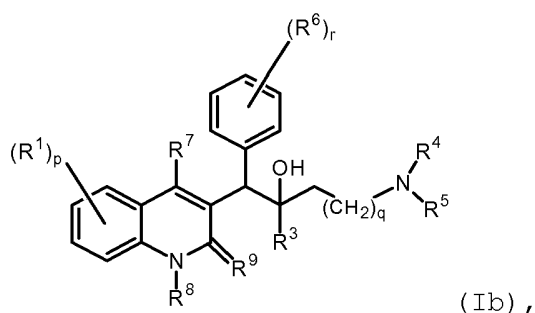
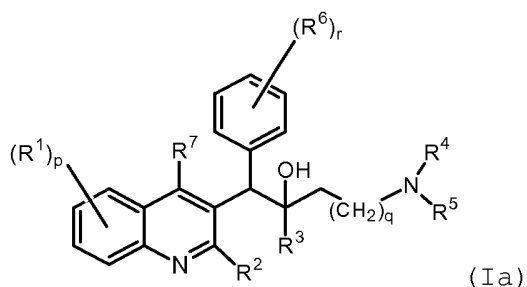
A tuberculose MDR é uma forma específica de tuberculose resistente a fármacos devida a uma bactéria resistente a pelo menos isoniazida e rifampicina (com ou sem resistência a outros fármacos), que são, presentemente, os dois fármacos anti-TB mais poderosos. Assim, sempre que tiver sido aqui utilizado antes ou for utilizado a seguir, "resistente a fármacos" inclui resistente a múltiplos fármacos.

Inesperadamente, foi agora descoberto que os derivados quinolina substituídos da presente invenção são muito úteis para inibir o crescimento de Micobactérias resistentes a fármacos, em particular resistentes a múltiplos fármacos, e, em consequência, são úteis para o tratamento de doenças causadas por Micobactérias resistentes a fármacos, em particular resistentes a múltiplos fármacos, particularmente aquelas doenças causadas por *Mycobacterium* (*M.*) *tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. fortuitum*, *M. leprae* e *M. marinum* resistentes a fármacos, em particular resistentes a múltiplos fármacos, e patogénicas, mais particularmente *Mycobacterium tuberculosis*.

Os derivados quinolina substituídos relacionados com a presente invenção já foram revelados em WO 2004/011436.

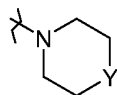
Esse documento revela a propriedade antimicobacteriana dos derivados quinolina substituídos contra estirpes de Micobactérias sensíveis e susceptíveis, mas nada refere quanto à sua actividade contra Micobactérias resistentes a fármacos, em particular resistentes a múltiplos fármacos.

Assim, a presente invenção refere-se à utilização de um derivado quinolina substituído para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento de um mamífero de sangue quente infectado com uma estirpe de Micobactéria resistente a fármacos, em que o derivado quinolina substituído é um composto de acordo com a Fórmula (Ia) ou Fórmula (Ib):



respectivo sal de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitável, respectiva forma estereoquimicamente isomérica, respectiva forma tautomérica ou respectiva forma de N-óxido, em que:

- R^1 é hidrogénio, halo, haloalquilo, ciano, hidroxí, Ar, Het, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltio-alquilo, Ar-alquilo ou di(Ar)alquilo;
- p é um inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;
- R^2 é hidrogénio, hidroxí, mercapto, alquiloxi, alquiloalquilo, alquiltio, mono ou di(alquil)amino ou um radical de fórmula:



- em que Y é CH₂, O, S, NH ou N-alquilo;
- R^3 é alquilo, Ar, Ar-alquilo, Het ou Het-alquilo;
- q é um inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;
- R^4 e R^5 são, cada um independentemente, hidrogénio, alquilo ou benzilo, ou
- R^4 e R^5 em conjunto e incluindo o N ao qual estão ligados podem formar um radical seleccionado do grupo que consiste em pirrolidinilo, 2H-pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo e tiomorfolinilo, opcionalmente substituído com alquilo, halo, haloalquilo, hidroxí, alquiloxi, amino, mono ou dialquilamino,

	alquiltio, alquiloalquilo, alquiltio-alquilo e pirimidinilo;
R ⁶	é hidrogénio, halo, haloalquilo, hidroxí, Ar, alquilo, alquiloalquilo, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo ou di(Ar)alquilo, ou
dois radicais R ⁶	vizinhos podem ser tomados em conjunto para formar um radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;
r	é um inteiro igual a 1, 2, 3, 4 ou 5, e
R ⁷	é hidrogénio, alquilo, Ar ou Het;
R ⁸	é hidrogénio ou alquilo;
R ⁹	é oxo, ou
R ⁸ e R ⁹	em conjunto formam o radical =N-CH=CH-;
alquilo	é um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 até 6 átomos de carbono, ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 até 6 átomos de carbono ligado a um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode estar opcionalmente substituído com halo, hidroxí, alquiloalquilo ou oxo;
Ar	é um homociclo seleccionado do grupo que consiste em fenilo, naftilo, acenaftilo, tetra-hidronaftilo, cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente seleccionado do grupo que consiste em hidroxí, halo, ciano, nitro, amino, mono ou dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquil-

	oxi, haloalquiloxi, carboxilo, alquiloxi-carbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo e mono ou dialquilaminocarbonilo;
Het	é um heterociclo monocíclico seleccionado do grupo que consiste em <i>N</i> -fenoxipiperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo e piridazinilo; ou um heterociclo bicíclico seleccionado do grupo que consiste em quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxinilo ou benzo[1,3]dioxolilo; em que cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode estar opcionalmente substituído num átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo que consiste em halo, hidroxí, alquilo ou alquiloxi;
halo	é um substituinte seleccionado do grupo que consiste em fluoro, cloro, bromo e iodo, e
haloalquilo	é um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 até 6 átomos de carbono em que um ou mais átomos de carbono estão substituídos com um ou mais átomos halo.

Mais em particular, a presente invenção refere-se à utilização de um derivado quinolina substituído para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento de uma

infecção com uma estirpe de Micobactéria resistente a fármacos, em que o derivado quinolina substituído é um composto de acordo com a Fórmula (Ia) ou Fórmula (Ib).

Os compostos de acordo com a Fórmula (Ia) e (Ib) estão correlacionados, pois, por exemplo, um composto de acordo com a Fórmula (Ib) com R^9 igual a oxo é o equivalente tautomérico de um composto de acordo com a Fórmula (Ia) com R^2 igual a hidroxí (tautomerismo ceto-enol).

No contexto do presente pedido, alquilo é um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 até 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 até 6 átomos de carbono ligado a um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode estar opcionalmente substituído com halo, hidroxí, alquiloxí ou oxo.

Preferivelmente, alquilo é metilo, etilo ou ciclo-hexilmetilo.

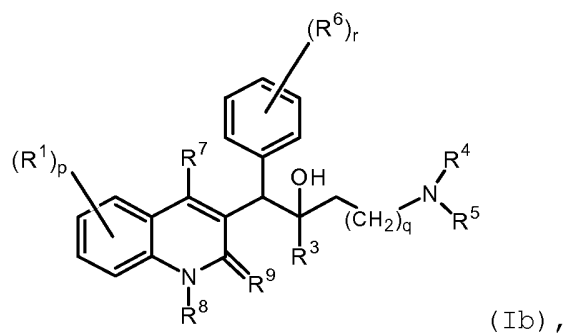
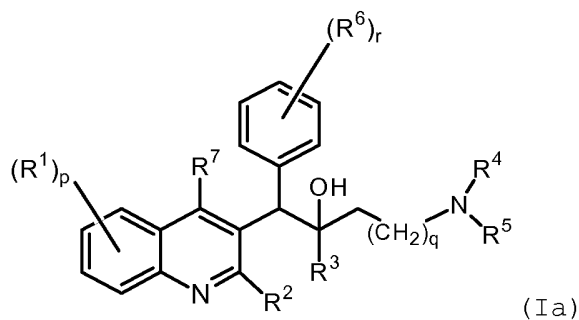
No contexto do presente pedido, Ar é um homociclo seleccionado do grupo que consiste em fenilo, naftilo, acenaftilo, tetra-hidronaftilo, cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente seleccionado do grupo que consiste em hidroxí, halo, ciano, nitro, amino, mono ou dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxí, haloalquiloxí, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo e mono ou dialquilaminocarbonilo.

Preferivelmente, Ar é naftilo ou fenilo, cada um opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes halo.

No contexto do presente pedido, Het é um heterociclo monocíclico seleccionado do grupo que consiste em *N*-fenoxipiperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo e piridazinilo, ou um heterociclo bicíclico seleccionado do grupo que consiste em quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxinilo ou benzo[1,3]dioxolilo, em que cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode estar opcionalmente substituído num átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo que consiste em halo, hidroxí, alquilo ou alquiloxi. Preferivelmente, Het é tienilo.

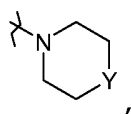
No contexto desta candidatura, halo é um substituinte seleccionado do grupo que consiste em fluoro, cloro, bromo e iodo e haloalquilo é um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 até 6 átomos de carbono em que um ou mais átomos de carbono estão substituídos com um ou mais átomos halo. Preferivelmente, halo é bromo, fluoro ou cloro e, preferivelmente, haloalquilo é trifluorometilo. Quando alquilo estiver substituído com mais do que um átomo halo, cada átomo halo pode ser igual ou diferente.

Preferivelmente, a invenção refere-se à utilização como aqui definido acima de compostos de Fórmula (Ia) ou (Ib):



respectivo sal de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável, respectiva forma estereoquimicamente isomérica, respectiva forma tautomérica ou respectiva forma de *N*-óxido, em que:

- R^1 é hidrogénio, halo, haloalquilo, ciano, hidroxí, Ar, Het, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo ou di(Ar)alquilo;
- p é um inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;
- R^2 é hidrogénio, hidroxí, mercapto, alquiloxi, alquiloalquilo, alquiltio, mono ou di(alquil)amino ou um radical de fórmula:

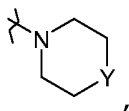


alquilo	é um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono, ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 até 6 átomos de carbono, ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 até 6 átomos de carbono ligado a um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono, em que cada átomo de carbono pode estar opcionalmente substituído com halo, hidroxí, alquiloxi ou oxo;
Ar	é um homociclo seleccionado do grupo que consiste em fenilo, naftilo, acenaftilo, tetra-hidronaftilo, cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente seleccionado do grupo que consiste em hidroxí, halo, ciano, nitro, amino, mono ou dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, haloalquiloxi, carboxilo, alquiloxi-carbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo e mono ou dialquilaminocarbonilo;
Het	é um heterociclo monocíclico seleccionado do grupo que consiste em <i>N</i> -fenoxipiperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo e piridazinilo, ou um heterociclo bicíclico seleccionado do grupo que consiste em quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzofuranilo,

	benzotienilo, 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxinilo ou benzo[1,3]dioxolilo, em que cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode estar opcionalmente substituído num átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo que consiste em halo, hidroxi, alquilo ou alquiloxi;
halo	é um substituinte seleccionado do grupo que consiste em fluoro, cloro, bromo e iodo, e
haloalquilo	é um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 até 6 átomos de carbono em que um ou mais átomos de carbono estão substituídos com um ou mais átomos halo.

A invenção também se refere à utilização como aqui definido acima de compostos de Fórmula (Ia) ou (Ib), em que:

R^1	é hidrogénio, halo, haloalquilo, ciano, hidroxi, Ar, Het, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltio-alquilo, Ar-alquilo ou di(Ar)alquilo;
p	é um inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;
R^2	é hidrogénio, hidroxi, mercapto, alquiloxi, alquiloalquilo, alquiltio, mono ou di(alquil)amino ou um radical de fórmula:



em que Y é CH₂, O, S, NH ou N-alquilo;

R^3	é alquilo, Ar, Ar-alquilo, Het ou Het-alquilo;
q	é um inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;
R^4 e R^5	são, cada um independentemente, hidrogénio, alquilo ou benzilo, ou
R^4 e R^5	em conjunto e incluindo o N ao qual estão ligados podem formar um radical seleccionado do grupo que consiste em pirrolidinilo, 2H-pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo e tiomorfolinilo, opcionalmente substituído com alquilo, halo, haloalquilo, hidroxil, alquiloxil, amino, mono ou dialquilamino, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo e pirimidinilo;
R^6	é hidrogénio, halo, haloalquilo, hidroxil, Ar, alquilo, alquiloxil, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo ou di(Ar)alquilo,
r	é um inteiro igual a 1, 2, 3, 4 ou 5, e
R^7	é hidrogénio, alquilo, Ar ou Het;
R^8	é hidrogénio ou alquilo;
R^9	é oxo, ou
R^8 e R^9	em conjunto formam o radical =N-CH=CH-;
alquilo	é um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono, ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 até 6 átomos de carbono, ou é

um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 até 6 átomos de carbono ligado a um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono, em que cada átomo de carbono pode estar opcionalmente substituído com halo, hidroxí, alquiloxi ou oxo;

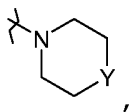
Ar é um homociclo seleccionado do grupo que consiste em fenilo, naftilo, acenaftilo, tetra-hidronaftilo, cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente seleccionado do grupo que consiste em hidroxí, halo, ciano, nitro, amino, mono ou dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, haloalquiloxi, carboxilo, alquiloxi-carbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo e mono ou dialquilaminocarbonilo;

Het é um heterociclo monocíclico seleccionado do grupo que consiste em *N*-fenoxipiperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo e piridazinilo, ou um heterociclo bicíclico seleccionado do grupo que consiste em quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxinilo ou benzo[1,3]dioxolilo, em que cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode estar opcionalmente substituído num

	átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo que consiste em halo, hidroxi, alquilo ou alquiloxi;
halo	é um substituinte seleccionado do grupo que consiste em fluoro, cloro, bromo e iodo, e
haloalquilo	é um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 até 6 átomos de carbono em que um ou mais átomos de carbono estão substituídos com um ou mais átomos halo.

A invenção também se refere à utilização como aqui definido acima de compostos de Fórmula (Ia) ou (Ib), em que:

R ¹	é hidrogénio, halo, ciano, Ar, Het, alquilo e alquiloxi;
p	é um inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;
R ²	é hidrogénio, hidroxi, alquiloxi, alquiloxi-alquiloxi, alquiltio ou um radical de fórmula:



	em que Y é O;
R ³	é alquilo, Ar, Ar-alquilo ou Het;
q	é um inteiro igual a zero, 1, 2 ou 3;
R ⁴ e R ⁵	são, cada um independentemente, hidrogénio, alquilo ou benzilo; ou
R ⁴ e R ⁵	em conjunto e incluindo o N ao qual estão ligados podem formar um radical seleccionado do grupo que consiste em pirrolidinilo,

	imidazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazinilo, morfolinilo e tiomorfolinilo, opcionalmente substituído com alquilo e pirimidinilo;
R ⁶	é hidrogénio, halo ou alquilo, ou
dois radicais R ⁶	vizinhos podem ser tomados em conjunto para formar um radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;
r	é um inteiro igual a 1, e
R ⁷	é hidrogénio;
R ⁸	é hidrogénio ou alquilo;
R ⁹	é oxo, ou
R ⁸ e R ⁹	em conjunto formam o radical =N-CH=CH-;
alquilo	é um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 até 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 até 6 átomos de carbono ligado a um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode estar opcionalmente substituído com halo ou hidroxí;
Ar	é um homociclo seleccionado do grupo que consiste em fenilo, naftilo, acenaftilo, tetra-hidronaftilo, cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente seleccionado do grupo que consiste em halo, haloalquilo, ciano, alquiloxi e morfolinilo;
Het	é um heterociclo monocíclico seleccionado do grupo que consiste em N-fenoxipiperidinilo,

furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo;
 ou um heterociclo bicíclico seleccionado do
 grupo que consiste em benzotienilo, 2,3-di-
 hidrobenzo[1,4]dioxinilo ou benzo[1,3]
 dioxolilo; em que cada heterociclo
 monocíclico e bicíclico pode estar
 opcionalmente substituído num átomo de
 carbono com 1, 2 ou 3 substituintes alquilo;
 e
 halo é um substituinte seleccionado do grupo que
 consiste em fluoro, cloro e bromo.

Para compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas
 (Ia) e (Ib), preferivelmente R^1 é hidrogénio, halo, Ar,
 alquilo ou alquiloxi. Mais preferivelmente, R^1 é halo.
 Muito preferivelmente, R^1 é bromo.

Preferivelmente, p é igual a 1.

Preferivelmente, R^2 é hidrogénio, alquiloxi ou
 alquiltio. Mais preferivelmente, R^2 é alquiloxi, em
 particular C_{1-4} alquiloxi. Muito preferivelmente, R^2 é
 metiloxi.

C_{1-4} alquilo é um radical hidrocarboneto saturado linear
 ou ramificado com 1 até 4 átomos de carbono, tal como, por
 exemplo, metilo, etilo, propilo, 2-metiletilo e afins.

Preferivelmente, R^3 é naftilo, fenilo ou tienilo, cada
 um opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes, em
 que esse substituinte é preferivelmente um halo ou
 haloalquilo, sendo muito preferivelmente um halo. Mais
 preferivelmente, R^3 é naftilo ou fenilo, cada um

opcionalmente substituído com halo, preferivelmente 3-fluoro. Ainda mais preferivelmente, R^3 é naftilo ou fenilo. Muito preferivelmente, R^3 é naftilo.

Preferivelmente, q é igual a zero, 1 ou 2. Mais preferivelmente, q é igual a 1.

Preferivelmente, R^4 e R^5 , cada um independentemente, são hidrogénio ou alquilo, em particular hidrogénio ou C_{1-4} alquilo, mais em particular C_{1-4} alquilo, mais preferivelmente hidrogénio, metilo ou etilo, muito preferivelmente metilo.

C_{1-4} alquilo é um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 4 átomos de carbono, tal como, por exemplo, metilo, etilo, propilo, 2-metiletilo e afins.

Preferivelmente, R^4 e R^5 em conjunto e incluindo o N ao qual estão ligados formam um radical seleccionado do grupo que consiste em imidazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperazinilo e tiomorfolinilo, opcionalmente substituído com alquilo, halo, haloalquilo, hidroxi, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo ou alquiltioalquilo, preferivelmente substituído com alquilo, muito preferivelmente substituído com metilo ou etilo.

Preferivelmente, R^6 é hidrogénio, alquilo ou halo. Muito preferivelmente, R^6 é hidrogénio. Preferivelmente, r é 0, 1 ou 2.

Preferivelmente, R^7 é hidrogénio ou metilo, mais preferivelmente hidrogénio.

Apenas para compostos de acordo com a Fórmula (Ib), preferivelmente R^8 é alquilo, preferivelmente metilo, e R^9 é oxigénio.

Um grupo interessante de compostos consiste nos compostos de acordo com a fórmula (Ia), respectivos sais de adição de ácidos ou bases farmaceuticamente aceitáveis, respectivas formas estereoquimicamente isoméricas, respectivas formas tautoméricas ou respectivas formas de *N*-óxido.

Um grupo interessante de compostos consiste nos compostos de acordo com a Fórmula (Ia), respectivos sais de adição de ácidos ou bases farmaceuticamente aceitáveis, respectivas formas estereoquimicamente isoméricas, respectivas formas tautoméricas ou respectivas formas de *N*-óxido, em que R^1 é hidrogénio, halo, Ar, alquilo ou alquiloxi, $p = 1$, R^2 é hidrogénio, alquiloxi ou alquiltio, R^3 é naftilo, fenilo ou tienilo, cada um opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo que consiste em halo e haloalquilo, $q = 0, 1, 2$ ou 3 , R^4 e R^5 , cada um independentemente, são hidrogénio ou alquilo ou R^4 e R^5 em conjunto e incluindo o N ao qual estão ligados formam um radical seleccionado do grupo que consiste em imidazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperazinilo e tiomorfolinilo, R^6 é hidrogénio, alquilo ou halo, r é igual a 0 ou 1 e R^7 é hidrogénio.

Preferivelmente, o composto é:

- 1-(6-bromo-2-metoxiquinolino-3-il)-2-(3,5-difluorofenil)-4-dimetilamino-1-fenilbutano-2-ol;

- 1-(6-bromo-2-metoxiquinolono-3-il)-4-dimetilamino-2-naftaleno-1-il-1-fenilbutano-2-ol que corresponde a 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol;
- 1-(6-bromo-2-metoxiquinolono-3-il)-2-(2,5-difluorofenil)-4-dimetilamino-1-fenilbutano-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metoxiquinolono-3-il)-2-(2,3-difluorofenil)-4-dimetilamino-1-fenilbutano-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metoxiquinolono-3-il)-4-dimetilamino-2-(2-fluorofenil)-1-fenilbutano-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metoxiquinolono-3-il)-4-dimetilamino-2-naftaleno-1-il-1-p-tolilbutano-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metoxiquinolono-3-il)-4-metilamino-2-naftaleno-1-il-1-fenilbutano-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metoxiquinolono-3-il)-4-dimetilamino-2-(3-fluorofenil)-1-fenilbutano-2-ol, e
- 1-(6-bromo-2-metoxiquinolono-3-il)-4-dimetilamino-2-fenil-1-fenilbutano-2-ol,

respectivo sal de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável, respectiva forma estereoquimicamente isomérica, respectiva forma tautomérica ou respectiva forma de N-óxido.

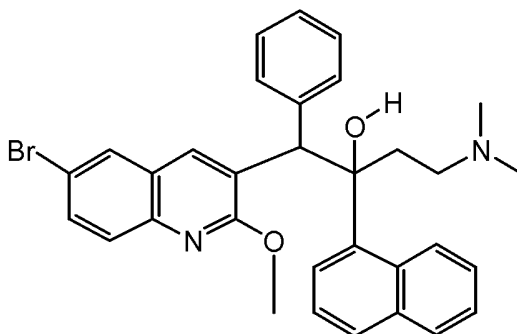
Ainda mais preferivelmente, o composto é:

- 1-(6-bromo-2-metoxiquinolono-3-il)-4-dimetilamino-2-(3-fluorofenil)-1-fenilbutano-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metoxiquinolono-3-il)-4-dimetilamino-2-fenil-1-fenilbutano-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metoxiquinolono-3-il)-4-dimetilamino-2-naftaleno-1-il-1-fenilbutano-2-ol que corresponde

a 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol;

respectivo sal de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável, respectiva forma estereoquimicamente isomérica, respectiva forma tautomérica ou respectiva forma de *N*-óxido.

Uma designação química alternativa para 1-(6-bromo-2-metoxiquinolino-3-il)-4-dimetilamino-2-naftaleno-1-il-1-fenilbutano-2-ol é 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol. Esse composto também pode ser representado do modo seguinte:

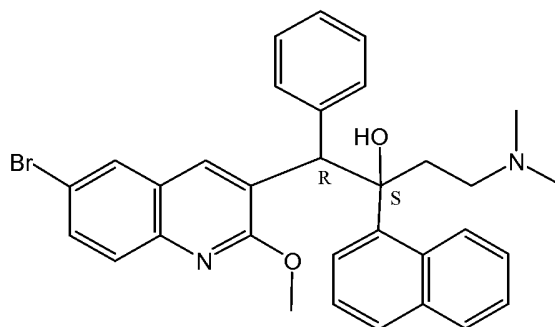


Muito preferivelmente, o composto é um dos seguintes:

6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol, respectivo sal de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável, respectivas formas estereoquimicamente isoméricas, respectiva forma tautomérica ou respectiva forma de *N*-óxido, ou

6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol, ou respectivo sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável, ou 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol, ou respectiva forma estereoquimicamente isomérica, ou 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol, ou respectiva forma de *N*-óxido, ou (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol, isto é, composto 12, ou respectivo sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável, ou (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol, isto é, composto 12.

Assim, muito preferivelmente, o composto é (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol que corresponde a (1R, 2S)-1-(6-bromo-2-metoxiquinolono-3-il)-4-dimetilamino-2-naftaleno-1-il-1-fenilbutano-2-ol. Esse composto também pode ser representado do modo seguinte:



Os sais de adição de ácidos farmacologicamente aceitáveis são definidos de modo a compreenderem as formas de sais de adição de ácidos não tóxicas e terapeuticamente activas que os compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (Ia) e (Ib) são capazes de formar. Esses sais de adição de ácidos podem ser obtidos tratando a forma de base dos compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (Ia) e (Ib) com ácidos apropriados, por exemplo, ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido halogenídrico, em particular ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico e ácido fosfórico; ácidos orgânicos, por exemplo, ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanóico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanossulfónico, ácido etanossulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido p-toluenossulfónico, ácido ciclâmico, ácido salicílico, ácido p-aminossalicílico e ácido pamóico.

Os compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (Ia) e (Ib) que contêm protões acídicos também podem ser convertidos nas suas formas de sais de adição de bases não tóxicas e terapeuticamente activas por tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. Formas de sais de bases apropriadas compreendem, por exemplo, os sais de amónio, os sais de metais alcalinos e alcalino-terrosos, em particular os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio e cálcio, sais com bases orgânicas, por exemplo, os sais de benzatina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina, e sais com aminoácidos, por exemplo, arginina e lisina.

Inversamente, as referidas formas de sais de adição de ácidos ou bases podem ser convertidas nas formas livres por tratamento com uma base ou ácido apropriado.

O termo sal de adição, tal como é utilizado no contexto desta candidatura, também compreende os solvatos que os compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (Ia) e (Ib), bem como os respectivos sais, são capazes de formar. Esses solvatos são, por exemplo, hidratos e alcooolatos.

O termo "formas estereoquimicamente isoméricas", tal como é aqui utilizado, define todas as possíveis formas isoméricas que os compostos de qualquer uma das Fórmulas (Ia) e (Ib) possam possuir. A menos que mencionado ou indicado em contrário, a designação química dos compostos designa a mistura de todas as possíveis formas estereoquimicamente isoméricas, em que essas misturas contêm todos os diastereómeros e enantiómeros da estrutura molecular básica. Mais em particular, centros estereogénicos podem ter a configuração R ou S; substituintes em radicais (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes podem ter a configuração cis ou trans. Obviamente, pretende-se que estejam abrangidas formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos de qualquer uma das Fórmulas (Ia) e (Ib).

Seguindo as convenções da nomenclatura CAS, quando estiverem presentes numa molécula dois centros estereogénicos de configuração absoluta conhecida, é atribuído um descritor R ou S (com base na regra de sequências de Cahn-Ingold-Prelog) ao centro quiral com numeração mais baixa, o centro de referência. A

configuração do segundo centro estereogénico é indicada utilizando descritores relativos $[R^*,R^*]$ ou $[R^*,S^*]$, em que R^* é sempre especificado como centro de referência e $[R^*,R^*]$ indica centros com a mesma quiralidade e $[R^*,S^*]$ indica centros de quiralidade diferente. Por exemplo, se o centro quiral presente na molécula com numeração mais baixa tiver uma configuração S e o segundo centro for R , o descritor estereogénico será especificado como $S-[R^*,S^*]$. Se forem utilizados " α " e " β ": a posição do substituinte de prioridade mais elevada no átomo de carbono assimétrico do sistema em anel com o número de anel mais baixo está arbitrariamente sempre na posição " α " do plano médio determinado pelo sistema em anel. A posição do substituinte com prioridade mais elevada no outro átomo de carbono assimétrico do sistema em anel relativamente à posição do substituinte com prioridade mais elevada no átomo de referência é denominada " α " se estiver do mesmo lado do plano médio determinado pelo sistema em anel, ou " β " se estiver do outro lado do plano médio determinado pelo sistema em anel.

Compostos de qualquer uma das Fórmulas (Ia) ou (Ib) e alguns dos compostos intermediários têm invariavelmente pelo menos dois centros estereogénicos na sua estrutura, o que pode conduzir a pelo menos 4 estruturas estereoquimicamente diferentes.

Pretende-se que as formas tautoméricas dos compostos de qualquer uma das Fórmulas (Ia) e (Ib) compreendam aqueles compostos de qualquer uma das Fórmulas (Ia) e (Ib) em que, por exemplo, um grupo enol é convertido num grupo ceto (tautomerismo ceto-enol).

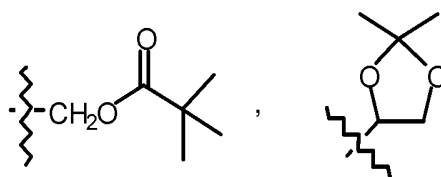
Pretende-se que as formas de *N*-óxido dos compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (Ia) e (Ib) compreendam aqueles compostos de qualquer uma das Fórmulas (Ia) e (Ib) em que um ou vários átomos de azoto terciário estão oxidados no denominado *N*-óxido.

Os compostos de qualquer uma das Fórmulas (Ia) e (Ib) preparados nos processos descritos abaixo podem ser sintetizados na forma de misturas racémicas de enantiómeros, que podem ser separados uns dos outros seguindo procedimentos de resolução conhecidos na área. Os compostos racémicos de qualquer uma das Fórmulas (Ia) e (Ib) podem ser convertidos nas formas de sais diastereoméricos correspondentes por reacção com um ácido quirál adequado. Essas formas de sais diastereoméricos são subsequentemente separadas, por exemplo, por cristalização selectiva ou fraccionada, e os enantiómeros são libertados por alcali. Um modo alternativo de separar as formas enantioméricas dos compostos de qualquer uma das Fórmulas (Ia) e (Ib) envolve cromatografia líquida utilizando uma fase estacionária quirál. Essas formas estereoquimicamente isoméricas puras também podem ser derivadas das correspondentes formas estereoquimicamente isoméricas puras dos materiais de partida apropriados, desde que a reacção ocorra de forma estereoespecífica. Preferivelmente, se for desejado um estereoisómero específico, esse composto será sintetizado por métodos de preparação estereoespecíficos. Vantajosamente, estes métodos empregarão materiais de partida enantiomericamente puros.

A invenção também compreende compostos derivados (habitualmente denominados "pró-fármacos") dos compostos

farmacologicamente activos de acordo com a invenção, que são degradados *in vivo* para originar os compostos de acordo com a invenção. Os pró-fármacos têm habitualmente (mas nem sempre) potência inferior no receptor-alvo do que os compostos nos quais são degradados. Os pró-fármacos são particularmente úteis quando o composto desejado tem propriedades químicas ou físicas que tornam a sua administração difícil ou ineficiente. Por exemplo, o composto desejado pode ser apenas fracamente solúvel, pode ser mal transportado através do epitélio da mucosa ou pode ter um tempo de semi-vida no plasma indesejavelmente curto. Pode encontrar-se uma discussão suplementar sobre pró-fármacos em Stella, V. J. et al., "Prodrugs", "Drug Delivery Systems", 1985, páginas 112-176, e *Drugs*, 1985, 29, páginas 455-473.

As formas de pró-fármacos dos compostos farmacologicamente activos de acordo com a invenção serão geralmente compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (Ia) e (Ib), respectivos sais de adição de ácidos ou bases farmaceuticamente aceitáveis, respectivas formas estereoquimicamente isoméricas, respectivas formas tautoméricas e respectivas formas de *N*-óxido, com um grupo ácido que está esterificado ou amidado. Nesses grupos ácidos esterificados estão incluídos grupos de fórmula -COOR^x , em que R^x é um C_{1-6} alquilo, fenilo, benzilo ou um dos grupos seguintes:



Grupos amidados incluem grupos de fórmula $-\text{CONR}^Y\text{R}^Z$, em que R^Y é H, C_{1-6} alquilo, fenilo ou benzilo e R^Z é $-\text{OH}$, H, C_{1-6} alquilo, fenilo ou benzilo.

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

Uma especificação interessante da presente invenção é a utilização de um derivado quinolina substituído de acordo com a Fórmula (Ia) ou Fórmula (Ib), em particular $(\alpha\text{S}, \beta\text{R})$ -6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol, para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento de uma infecção com uma estirpe de Micobactéria resistente a fármacos como aqui definida acima, em que a estirpe de Micobactéria resistente a fármacos é uma estirpe de *M. tuberculosis* resistente a fármacos.

Outra especificação interessante da presente invenção é a utilização de um derivado quinolina substituído de acordo com a Fórmula (Ia) ou Fórmula (Ib), em particular $(\alpha\text{S}, \beta\text{R})$ -6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol, para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento de um humano infectado com uma estirpe de Micobactéria resistente a fármacos, em particular uma estirpe de *M. tuberculosis* resistente a fármacos.

Ainda outra especificação interessante da presente invenção é a utilização de um derivado quinolina substituído de acordo com a Fórmula (Ia) ou Fórmula (Ib), em particular (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol, para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento de uma infecção com uma estirpe de Micobactéria resistente a fármacos, em particular uma estirpe de *M. tuberculosis* resistente a fármacos, em particular para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento de um mamífero, incluindo um humano, infectado com uma estirpe de Micobactéria resistente a múltiplos fármacos, em particular uma estirpe de *M. tuberculosis* resistente a múltiplos fármacos.

Como já foi afirmado acima, os compostos de fórmula (Ia) e (Ib) podem ser utilizados para tratar doenças micobacterianas resistentes a fármacos, incluindo resistentes a múltiplos fármacos. A dosagem exacta e frequência da administração depende do composto particular de fórmula (Ia) ou (Ib) utilizado, do estado particular a ser tratado, da gravidade do estado a ser tratado, da idade, peso e estado físico geral do paciente particular, bem como de outra medicação que o indivíduo possa estar a tomar, como é bem conhecido dos experimentados na área. Além disso, é evidente que essa quantidade diária eficaz pode ser diminuída ou aumentada, dependendo da resposta do sujeito tratado e/ou dependendo da avaliação do médico que prescreve os compostos da presente invenção.

Uma vez que os compostos de fórmula (Ia) e (Ib) são activos contra estirpes micobacterianas resistentes a fármacos, incluindo resistentes a múltiplos fármacos, os

presentes compostos podem ser combinados com outros agentes antimicobacterianos para combater eficazmente doenças micobacterianas.

Em consequência, a presente invenção também se refere a uma combinação de (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), em particular (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol, ou respectivo sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, e (b) um ou mais agentes antimicobacterianos diferentes.

A presente invenção também se refere a uma combinação de (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), em particular (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol, ou respectivo sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, e (b) um ou mais agentes antimicobacterianos diferentes, para utilização como medicamento.

Também é compreendida pela presente invenção uma composição farmacêutica que compreende um transportador farmacêuticamente aceitável e, como ingrediente activo, uma quantidade terapêuticamente eficaz de (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), em particular (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol, ou respectivo sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, e (b) um ou mais agentes antimicobacterianos diferentes.

A presente invenção também se refere à utilização de uma combinação ou composição farmacêutica como definida

acima para o tratamento de uma infecção com uma estirpe de Micobactéria resistente a fármacos, em particular uma estirpe de *M. tuberculosis* resistente a fármacos.

A combinação ou composição farmacêutica definida acima também pode ser utilizada para tratar uma infecção com uma estirpe micobacteriana susceptível, em particular uma estirpe de *M. tuberculosis* susceptível.

Na combinação ou composição farmacêutica definida acima, o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) é, preferivelmente, um composto de fórmula (Ia).

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

Preferivelmente, os presentes compostos de fórmula (Ia) ou (Ib), em particular (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetil-amino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolino-etanol, são combinados com rifapentina e moxifloxacina.

Outra combinação interessante de acordo com a presente invenção é uma combinação de (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), em particular (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetil-

amino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolino-etanol, ou respectivo sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável, e (b) um ou mais agentes antimicobacterianos diferentes, em que os referidos um ou mais agentes antimicobacterianos diferentes compreendem pirazinamida. Assim, a presente invenção também se refere a uma combinação de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), em particular (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol, ou respectivo sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável, e pirazinamida e, opcionalmente, um ou mais agentes antimicobacterianos diferentes. Exemplos dessas combinações são a combinação de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol, ou respectivo sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável, e pirazinamida; a combinação de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol, ou respectivo sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável, pirazinamida e rifapentina; a combinação de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol, ou respectivo sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável, pirazinamida e isoniazida; a combinação de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol, ou respectivo sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável, pirazinamida e moxifloxacina; a combinação de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol, ou respectivo sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável, pirazinamida e rifampina. Foi descoberto que um composto de fórmula (Ia)

ou (Ib), em particular (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol, ou respectivo sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, e pirazinamida actuam sinergeticamente.

Combinações interessantes também são aquelas combinações que compreendem um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) como descrito nas Tabelas 11 e 12.

Também é compreendida pela presente invenção uma composição farmacêutica que compreende um transportador farmacêuticamente aceitável e, como ingrediente activo, uma quantidade terapeuticamente eficaz dos ingredientes activos listados nas combinações acima.

A presente composição farmacêutica pode tomar várias formas para fins de administração. Como composições apropriadas podem citar-se todas as composições habitualmente empregues para administrar fármacos sistemicamente. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz dos compostos particulares, opcionalmente em forma de sal de adição, como ingrediente activo, é combinada em mistura íntima com um transportador farmacêuticamente aceitável, cujo transportador pode tomar uma grande variedade de formas dependendo da forma da preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas estão, desejavelmente, em forma galénica unitária adequada, em particular, para administração oralmente ou por injeção parentérica. Por exemplo, na preparação das composições em forma galénica oral pode empregar-se qualquer um dos meios farmacêuticos habituais, tais como, por exemplo, água,

glicóis, óleos, álcoois e afins no caso de preparações líquidas orais como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou transportadores sólidos, como amidos, açúcares, caulino, diluentes, lubrificantes, aglutinantes, agentes de desintegração e afins no caso de pós, comprimidos, cápsulas e pastilhas. Devido à sua facilidade de administração, pastilhas e cápsulas representam as formas unitárias de dosagem oral mais vantajosas, em cujo caso são obviamente empregues transportadores farmacêuticos sólidos. Para composições parentéricas, o transportador compreenderá habitualmente água esterilizada, pelo menos em grande parte, apesar de se poderem incluir outros ingredientes, por exemplo, para auxiliar a solubilidade. Por exemplo, podem preparar-se soluções injectáveis nas quais o transportador compreende solução salina, solução de glucose ou uma mistura de solução salina e solução de glucose. Também podem preparar-se suspensões injectáveis, em cujo caso se podem empregar transportadores líquidos e agentes de suspensão apropriados e afins. Também estão incluídas preparações em forma sólida destinadas a serem convertidas, pouco tempo antes da utilização, em preparações em forma líquida.

Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica compreenderá preferivelmente desde 0,05 até 99% por peso, mais preferivelmente desde 0,1 até 70% por peso dos ingredientes activos, e desde 1 até 99,95% por peso, mais preferivelmente desde 30 até 99,9% por peso de um transportador farmacêuticamente aceitável, em que todas as percentagens se baseiam na composição total.

A razão peso por peso do composto de fórmula (Ia) ou (Ib) e (b) do(s) outro(s) agente(s) antimicobacteriano(s),

quando administrados na forma de uma combinação, pode ser determinada pelo experimentado na área. Essa razão e a dosagem exacta e frequência da administração depende do composto particular de fórmula (Ia) ou (Ib) e do(s) outro(s) agente(s) antimicobacteriano(s) utilizado(s), do estado particular a ser tratado, da gravidade do estado a ser tratado, da idade, peso e estado físico geral do paciente particular, bem como de outra medicação que o indivíduo possa estar a tomar, como é bem conhecido dos experimentados na área. Além disso, é evidente que essa quantidade diária eficaz pode ser diminuída ou aumentada, dependendo da resposta do sujeito tratado e/ou dependendo da avaliação do médico que prescreve os compostos da presente invenção.

Os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) e um ou mais agentes antimicobacterianos diferentes podem ser combinados numa única preparação ou podem ser formulados em preparações separadas de modo a poderem ser administrados simultânea, separada ou sequencialmente. Assim, a presente invenção também se refere a um produto que contém (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) e (b) um ou mais agentes antimicobacterianos diferentes, na forma de uma preparação combinada para utilização simultânea, separada ou sequencial no tratamento de doenças micobacterianas.

A composição farmacêutica pode conter adicionalmente vários outros ingredientes conhecidos na área, por exemplo, um lubrificante, agente estabilizador, agente de tamponamento, agente emulsionante, agente regulador da viscosidade, surfactante, conservante, aromatizante ou corante.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas acima mencionadas em formas galénicas unitárias, por facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Forma galénica unitária, como utilizado aqui, refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias, em que cada unidade contém uma quantidade predeterminada do ingrediente activo, calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com o necessário transportador farmacêutico. Exemplos dessas formas galénicas unitárias são pastilhas (incluindo pastilhas com incisão ou revestidas), cápsulas, comprimidos, pacotes de pó, hóstias, supositórios, soluções ou suspensões injectáveis e afins, e respectivos múltiplos segregados.

A dosagem diária do composto de acordo com a invenção irá obviamente variar com o composto empregue, o modo de administração, o tratamento desejado e a doença micobacteriana indicada. No entanto, em geral obter-se-ão resultados satisfatórios quando o composto de acordo com a invenção for administrado numa dosagem diária que não excede 1 grama, por exemplo, na gama de 10 até 50 mg/kg de peso do corpo.

Os compostos de fórmula (Ia) e (Ib) e a sua preparação são descritos em WO 2004/011436.

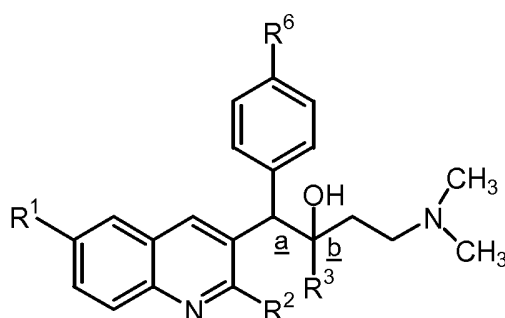
Para alguns compostos, a configuração estereoquímica absoluta do(s) átomo(s) de carbono estereogénico(s) aí presente(s) não foi determinada experimentalmente. Nesses casos, a forma estereoquimicamente isomérica que foi isolada em primeiro lugar é designada "A" e a segunda "B", sem mais referências à configuração estereoquímica real. No

entanto, essas formas isoméricas "A" e "B" podem ser inequivocamente caracterizadas pelo experimentado na área utilizando métodos conhecidos na área, tais como, por exemplo, difracção de raios X.

No caso de "A" e "B" serem misturas estereoisoméricas, podem ser suplementarmente separadas, em que as respectivas primeiras fracções isoladas são designadas "A1" e "B1" e as segundas "A2" e "B2", sem mais referências à configuração estereoquímica real.

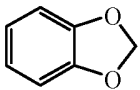
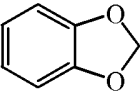
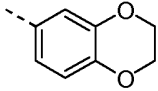
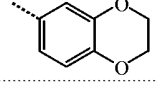

As Tabelas seguintes listam compostos de fórmula (Ia) e (Ib) todos os quais podem ser preparados de acordo com os métodos descritos em WO 2004/011436.

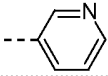
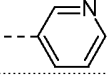
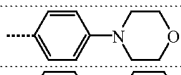
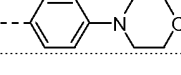
Tabela 1

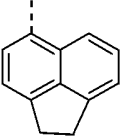
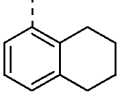

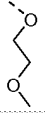


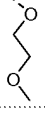


Comp. n°	Ex. n°	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Estereoquímica e pontos de fusão
1	B1	Br	OCH ₃	fenilo	H	(A1); 194°C
2	B1	Br	OCH ₃	fenilo	H	(A2); 191°C
3	B1	Br	OCH ₃	fenilo	H	(A); 200°C
4	B1	Br	OCH ₃	fenilo	H	(B); 190°C
16	B1	Br	OCH ₃	4-cloro-fenilo	H	(A); 200°C
17	B1	Br	OCH ₃	4-cloro-fenilo	H	(B); 190°C
20	B1	Br	OCH ₃	2-tienilo	H	(A); 96°C
21	B1	Br	OCH ₃	2-tienilo	H	(B); 176°C

Comp. n°	Ex. n°	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Estereoquímica e pontos de fusão
22	B1	CH ₃	OCH ₃	fenilo	H	(A); 148°C
23	B1	CH ₃	OCH ₃	fenilo	H	(B); 165°C
24	B1	Br	OCH ₃	3-tienilo	H	(A); 162°C
25	B1	Br	OCH ₃	3-tienilo	H	(B); 160°C
26	B1	fenilo	OCH ₃	fenilo	H	(A); 174°C
27	B1	fenilo	OCH ₃	fenilo	H	(B); 192°C
28	B1	F	OCH ₃	fenilo	H	(A); 190°C
29	B1	F	OCH ₃	fenilo	H	(B); 166°C
30	B1	Cl	OCH ₃	fenilo	H	(A); 170°C
31	B1	Cl	OCH ₃	fenilo	H	(B); 181°C
32	B1	Br	SCH ₃	fenilo	H	(A); 208°C
33	B1	Br	SCH ₃	fenilo	H	(B); 196°C
34	B1	OCH ₃	OCH ₃	fenilo	H	(A); 165°C
35	B1	OCH ₃	OCH ₃	fenilo	H	(B); 165°C
36	B1	Br	OCH ₃	fenilo	Cl	(A); 197°C
37	B1	Br	OCH ₃	fenilo	Cl	(B); 221°C
38	B9	Br	OCH ₃	3-fluoro-fenilo	H	(A); 198°C
39	B9	Br	OCH ₃	3-fluoro-fenilo	H	(B); 207°C
108	B9	Br	OCH ₃	3-fluoro-fenilo	H	(A1); 160°C
109	B9	Br	OCH ₃	3-fluoro-fenilo	H	(A2); 156°C
40	B1	H	OCH ₃	fenilo	H	(A); 152°C
41	B1	H	OCH ₃	fenilo	H	(B); 160°C
42	B1	H	OCH ₃	CH ₃	H	(A); 140°C
43	B1	H	OCH ₃	CH ₃	H	(B); 120°C
59	B1	Br	OH	fenilo	H	(A); >260°C
60	B1	Br	OH	fenilo	H	(B); 215°C
5	B2	Br	OCH ₂ CH ₃	fenilo	H	(A); 162°C
6	B2	Br	OCH ₂ CH ₃	fenilo	H	(B); 74°C
7	B3	Br	H	fenilo	H	(A); 98°C
8	B3	Br	H	fenilo	H	(B); 180°C
12	B7	Br	OCH ₃	1-naftilo	H	(A1); 118°C; α =R, β =S; [α] _D ²⁰ = -166,98 (c=0,505 g/100mL em DMF)

Comp. n°	Ex. n°	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Estereoquímica e pontos de fusão
13	B7	Br	OCH ₃	1-naftilo	H	(A2); 120°C; a=S; b=R; [alfa] _D ²⁰ = +167,60 (c=0,472 g/100mL em DMF)
14	B7	Br	OCH ₃	1-naftilo	H	(A); 210°C
15	B7	Br	OCH ₃	1-naftilo	H	(B); 244°C
45	B7	Br	OCH ₃	2-naftilo	H	(A); 262°C
46	B7	Br	OCH ₃	2-naftilo	H	(B); 162°C
67	B8	Br	OCH ₃	2,5-di-fluoro- fenilo	H	(A); 60°C
68	B8	Br	OCH ₃	2,5-di-fluoro- fenilo	H	(B); 208°C
110	B8	Br	OCH ₃	2,5-di-fluoro- fenilo	H	(A1); 167°C
111	B8	Br	OCH ₃	2,5-di-fluoro- fenilo	H	(A2); óleo
69	B1	Br	OCH ₃	2-fluoro-fenilo	H	(A); óleo
70	B1	Br	OCH ₃	2-fluoro-fenilo	H	(B); óleo
71	B1	Br	OCH ₃	1-naftilo	CH ₃	(A); 174°C
72	B1	Br	OCH ₃	1-naftilo	CH ₃	(B); 178°C
73	B1	Br	OCH ₃	1-naftilo	Cl	(B); 174°C
74	B1	Br	OCH ₃	1-naftilo	Cl	(A); 110°C
75	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 196°C
76	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 130°C
77	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 202°C
78	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 202°C
79	B1	Br		1-naftilo	H	(A); >250°C
80	B1	Br	OCH ₃	4-ciano-fenilo	H	(A); 224°C
81	B1	Br	OCH ₃	4-ciano-fenilo	H	(B); 232°C

Comp. n°	Ex. n°	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Estereoquímica e pontos de fusão
82	B1	CH ₃	OCH ₃	1-naftilo	H	(A); 202°C
83	B1	CH ₃	OCH ₃	1-naftilo	H	(B); 198°C
84	B1	Fenilo	OCH ₃	1-naftilo	H	(A); 248°C
85	B1	Fenilo	OCH ₃	1-naftilo	H	(B); 214°C
86	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 184°C
87	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 186°C
88	B1	Br	SCH ₃	1-naftilo	H	(A); 240°C
89	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 236°C
90	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 206°C
91	B1	H	OCH ₃	1-naftilo	H	(A); 178°C
92	B1	H	OCH ₃	1-naftilo	H	(B); 160°C
93	B1	H	OCH ₃	3-fluoro-fenilo	H	(A); 178°C
94	B1	H	OCH ₃	3-fluoro-fenilo	H	(B); 182°C
95	B1	Br	OCH ₃	2-fenil-etilo	H	(A); 178°C
96	B1	Br	OCH ₃	2-fenil-etilo	H	(B); 146°C
97	B1	OCH ₃	OCH ₃	1-naftilo	H	(A); 168°C
98	B1	OCH ₃	OCH ₃	1-naftilo	H	(B); 154°C
113	B14	Br	OCH ₃	2,3-di-fluoro- fenilo	H	(A); 128°C
114	B14	Br	OCH ₃	2,3-di-fluoro- fenilo	H	(B); 213°C
115	B15	Br	OCH ₃	3,5-di-fluoro- fenilo	H	(A); 192°C
116	B15	Br	OCH ₃	3,5-di-fluoro- fenilo	H	(B); 224°C
117	B15	Br	OCH ₃	3,5-di-fluoro- fenilo	H	(A1); 161°C
118	B15	Br	OCH ₃	3,5-di-fluoro- fenilo	H	(A2); 158°C
119	B7	Cl	OCH ₃	1-naftilo	H	(A); 212°C
120	B7	Cl	OCH ₃	1-naftilo	H	(B); 236°C

Comp. n°	Ex. n°	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Estereoquímica e pontos de fusão
122	B7	Br	OCH ₃		H	(B); 227°C
127	B7	Br	OCH ₃	5-bromo-2-naftilo	H	(A); 226°C
130	B7	Br	OCH ₃	5-bromo-2-naftilo	H	(B); 220°C
131	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 206°C
134	B9	OCH ₃	OCH ₃	3-fluoro-fenilo	H	(A); 172°C
135	B9	OCH ₃	OCH ₃	3-fluoro-fenilo	H	(B); 182°C
143	B7	Br	OCH ₃	3-bromo-1-naftilo	H	(A); 234°C
150	B7	Br	OCH ₃	3-bromo-1-naftilo	H	(B); 212°C
159	B8	Br	OCH ₃	2,5-di-fluoro- fenilo	H	(A1); 208°C
160	B8	Br	OCH ₃	2,5-di-fluoro- fenilo	H	(A2); 167°C
162	B7	Br	OCH ₃	6-metoxi-2-naftilo	H	(A); 206°C
163	B7	Br	OCH ₃	6-metoxi-2-naftilo	H	(B); 206°C
164	B9	Br		3-fluoro-fenilo	H	(A); 118°C
165	B9	Br		3-fluoro-fenilo	H	(B); óleo
167	B8	Br	OCH ₃	2,6-di-fluoro- fenilo	H	(B); 180°C
174	B9		OCH ₃	3-fluoro-fenilo	H	(A); 159°C
175	B9		OCH ₃	3-fluoro-fenilo	H	(B); 196°C
176	B7	Br		1-naftilo	H	(A); óleo
179	B9	CN	OCH ₃	3-fluoro-fenilo	H	(A); 213°C
180	B9	CN	OCH ₃	3-fluoro-fenilo	H	(B); 163°C
181	B9	Br	OCH ₃	4-fluoro-fenilo	H	(A); 198°C
182	B9	Br	OCH ₃	4-fluoro-fenilo	H	(B); 238°C

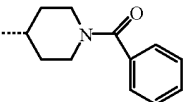
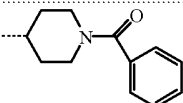
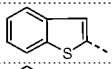
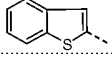
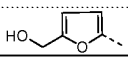
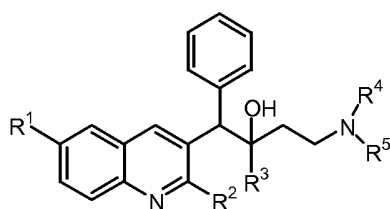
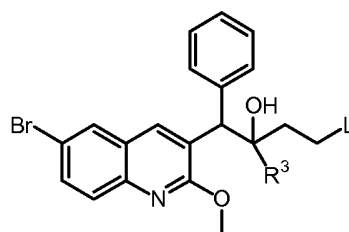
Comp. n°	Ex. n°	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Estereoquímica e pontos de fusão
183	B1	Br	OCH ₃	3-tri-fluoro- metilfenilo	H	(A); 170°C
188	B1	Br	OCH ₃	1,4-pirimi-dino-2- ilo	H	(A); 110°C
189	B1	Br	OCH ₃	1,4-pirimidino-2- ilo	H	(B); 145°C
195	B15	Br	OCH ₃	3,4-difluorofenilo	H	(A); 250°C
196	B15	Br	OCH ₃	3,4-difluorofenilo	H	(B); 184°C
201	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 214°C
202	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 246°C
203	B9		OCH ₃	3-fluorofenilo	H	(A); 225°C
204	B9		OCH ₃	3-fluorofenilo	H	(B); 216°C
205	B7	Br	OCH ₃	1-naftilo	F	(A); 213°C
206	B7	Br	OCH ₃	1-naftilo	F	(B); 213°C
207	B15	F	OCH ₃	3,5-difluorofenilo	H	(A); 232°C
208	B15	F	OCH ₃	3,5-difluorofenilo	H	(B); 188°C
212	B7		OCH ₃	1-naftilo	H	(B); 220°C

Tabela 2

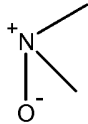
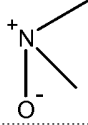
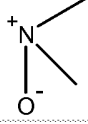
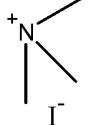
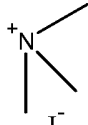
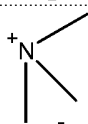


Comp. n°	Ex. n°	R¹	R²	R³	R⁴	R⁵	Dados fís.(sal / pontos de fusão) e estereoquímica
18	B1	Br	OCH₃	fenilo	CH₂CH₃	CH₂CH₃	etanodioato (2:3), (A); 230°C
19	B1	Br	OCH₃	fenilo	CH₂CH₃	CH₂CH₃	. etanodioato (2:3), (B); 150°C
44	B4	Br	OCH₃	fenilo	H	H	(A); 190°C
9	B4	Br	OCH₃	fenilo	H	H	(B); 204°C
141	B7	Br	OCH₃	2-naftilo	CH₃	CH₂CH₃	(A); 188°C
142	B7	Br	OCH₃	2-naftilo	CH₃	CH₂CH₃	(B); 202°C
230	B12	Br	OCH₃	1-naftilo	CH₃	benzilo	/óleo
147	B7	Br	OCH₃	1-naftilo	CH₃	CH₂CH₃	(A); 168°C
148	B7	Br	OCH₃	1-naftilo	CH₃	CH₂CH₃	(B); 212°C
56	B13	Br	OCH₃	1-naftilo	CH₃	H	(A); 204°C
214	B13	Br	OCH₃	1-naftilo	CH₃	H	(B); 225°C

Tabela 3



Comp. n°	Ex. n°	R ³	L	Estereoquímica e pontos de fusão
47	B1	fenilo	1-piperidinilo	(A); 190°C
48	B1	fenilo	1-piperidinilo	(B); 210°C
128	B1	2-naftilo	1-piperidinilo	(A); 254°C
129	B1	2-naftilo	1-piperidinilo	(B); 212°C
49	B1	fenilo	1-imidazolilo	(A); 216°C
50	B1	fenilo	1-imidazolilo	(B); 230°C
51	B1	fenilo	1-(4-metil) piperazinilo	(A); 150°C
52	B1	fenilo	1-(4-metil) piperazinilo	(B); 230°C
53	B1	fenilo	1-(1,2,4-triazolilo)	(A); 180°C
54	B1	fenilo	1-(1,2,4-triazolilo)	(B); 142°C
55	B1	fenilo	tiomorfolinilo	(A); óleo
57	B5	fenilo		(A); 244°C
10	B5	fenilo		(B); 198°C
58	B6	fenilo		(A); 208°C
11	B6	fenilo		(B); 208°C

Comp. n°	Ex. n°	R ³	L	Estereoquímica e pontos de fusão
99	B11	1-naftilo		(A1); 218°C
100	B6	1-naftilo		(A2); 218°C
101	B6	1-naftilo		(B); 175°C
102	B5	1-naftilo		(A2); 210°C
103	B5	1-naftilo		(B); >250°C
121	B5	1-naftilo		(A1); 210°C
123	B1	fenilo	morfolinilo	(A); 226°C
124	B1	fenilo	morfolinilo	(B); 210°C
136	B7	2-naftilo	4-metil-pirazinilo	(A); 188°C
137	B7	2-naftilo	4-metil-pirazinilo	(B); 232°C
139	B7	2-naftilo	morfolinilo	(A); 258°C
140	B7	2-naftilo	morfolinilo	(B); 214°C
144	B7	2-naftilo	pirrolidinilo	(A); 238°C
145	B7	1-naftilo	1-piperidinilo	(A); 212°C
146	B7	1-naftilo	1-piperidinilo	(B); 220°C
149	B7	1-naftilo	4-metil-pirazinilo	(B); 232°C
151	B7	3-bromo-1-naftilo	4-metil-piperazinilo	(A); 178°C
152	B7	3-bromo-1-naftilo 1	4-metil-piperazinilo	(B); 226°C

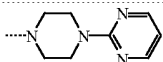
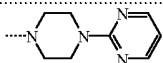
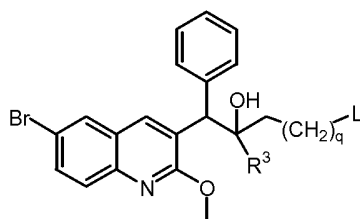
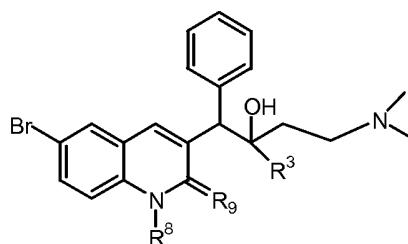
Comp. n°	Ex. n°	R ³	L	Estereoquímica e pontos de fusão
153	B7	6-bromo-2-naftilo	4-metil-piperazinilo	(A); 208°C
154	B7	6-bromo-2-naftilo 1	4-metil-piperazinilo	(B); 254°C
155	B7	6-bromo-2-naftilo 1	1-piperidinilo	(A); 224°C
156	B7	1-naftilo	4-metil-piperazinilo	(A); 200°C
157	B7	6-bromo-2-naftilo	1-pirrolidinilo	(B); 220°C
158	B7	1-naftilo	morfolinilo	(B); 272°C
166	B7	6-bromo-2-naftilo	1-piperidinilo	(B); 218°C
170	B7	2-naftilo	1-pirrolidinilo	(A); 238°C
171	B7	2-naftilo	1-pirrolidinilo	(B); 218°C
172	B7	1-naftilo	1,2,4-triazolo-1-ilo	/142°C
173	B7	1-naftilo	1,2-imidazolo-1-ilo	(A); 222°C
177	B7	6-bromo-2-naftilo	morfolinilo	(A); 242°C
178	B7	6-bromo-2-naftilo	morfolinilo	(B); 246°C
187	B7	1-naftilo	1,2-imidazolo-1-ilo	(B); 236°C
200	B7	2-naftilo		(A); 254°C
209	B7	2-naftilo		(B); 198°C

Tabela 4



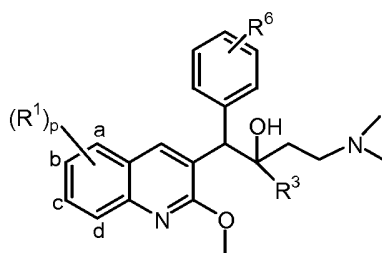
Comp. n°	Ex. n°	R ³	Q	L	Estereoquímica e pontos de fusão
61	B1	fenilo	0	N(CH ₃) ₂	(A); 220°C
62	B1	fenilo	0	N(CH ₃) ₂	(B); 194°C
63	B1	fenilo	2	N(CH ₃) ₂	(A); 150°C
64	B1	fenilo	2	N(CH ₃) ₂	(B); 220°C
125	B7	2-naftilo	2	N(CH ₃) ₂	(A); 229°C
126	B7	2-naftilo	2	N(CH ₃) ₂	(B); 214°C
65	B1	fenilo	3	N(CH ₃) ₂	(A); 130°C
66	B1	fenilo	3	N(CH ₃) ₂	(B); 170°C
132	B7	2-naftilo	2	pirrolidinilo	(A); 227°C
133	B7	2-naftilo	2	pirrolidinilo	(B); 222°C
161	B7	2-naftilo	2	morfolinilo	(B); 234°C
186	B7	1-naftilo	2	N(CH ₃) ₂	(A); 187°C
190	B7	2-naftilo	3	N(CH ₃) ₂	(A); 170°C
191	B7	2-naftilo	3	N(CH ₃) ₂	(B); 145°C
192	B7	2-naftilo	2	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(A); 90°C
193	B7	2-naftilo	2	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(B); 202°C
194	B7	1-naftilo	2	pirrolidinilo	(B); 206°C
197	B7	1-naftilo	3	N(CH ₃) ₂	(A); 160°C
198	B7	2-naftilo	2	morfolinilo	(A); 215°C
199	B7	1-naftilo	2	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(A); 185°C
210	B7	1-naftilo	2	morfolinilo	(B); 222°C
211	B7	1-naftilo	2	morfolinilo	(A); 184°C

Tabela 5





Comp. nr.	Ex. nr.	R ³	R ⁸	R ⁹	Estereoquímica e pontos de fusão
104	B1	fenilo	-CH=CH-N=		(A); 170°C
105	B1	fenilo	-CH=CH-N=		(B); 150°C
106	B1	fenilo	CH ₃	=O	(A); 224°C
107	B1	fenilo	CH ₃	=O	(B); 180°C
138	B7	1-naftilo	H	=O	(A1); >260°C

Tabela 6



Comp. n°	Ex. n°	R ¹				R ³	R ⁶	Estereoquímica e pontos de fusão
		a	b	c	d			
215	B9	H	Br	CH ₃	H	3-fluorofenilo	H	(A); 197°C
216	B9	H	Br	CH ₃	H	3-fluorofenilo	H	(B); 158°C
217	B7	H	H	Br	H	1-naftilo	H	(A); 212°C
218	B7	H	H	Br	H	1-naftilo	H	(B); 172°C

Comp. n°	Ex. n°	R ¹				R ³	R ⁶	Estereoquímica e pontos de fusão
		a	b	c	d			
219	B9	H	Br	H	CH ₃	3-fluorofenilo	H	(A); 220°C
220	B9	H	Br	H	CH ₃	3-fluorofenilo	H	(B); 179°C
221	B7	Br	H	H	H	1-naftilo	H	(A); 170°C
224	B7	Br	H	H	H	1-naftilo	H	/205°C
222	B7	H	Br	H	H	1-naftilo		(A); 155°C
223	B7	H	Br	H	H	1-naftilo		(B); 205°C
225	B7	H	Br	CH ₃	H	1-naftilo	H	(A); 238°C
226	B7	H	Br	CH ₃	H	1-naftilo	H	(B); 208°C
227	B15	H	Br	CH ₃	H	3,5-difluorofenilo	H	(A); 195°C
228	B15	H	Br	CH ₃	H	3,5-difluorofenilo	H	(B); 218°C
229	B7	H	CH ₃	CH ₃	H	1-naftilo	H	(A); 238°C

Exemplos farmacológicos

Método in vitro para testar compostos contra estirpes de *Micobactérias* resistentes

Avaliou-se a actividade *in vitro* pela determinação da concentração inibidora mínima (MIC: MIC será a menor concentração do fármaco que inibe mais de 99 % do crescimento bacteriano em meio de controlo sem antibiótico) em meio sólido.

Para o teste *in vitro* utilizou-se o meio seguinte: meio 7H11 enriquecido com Ácido oleico Albumina Dextrose Catalase (OADC) 10 %.

Como inoculação utilizaram-se: duas diluições apropriadas da cultura em caldo 7H9 enriquecido com OADC 10% com 3 até 14 dias, dependendo da espécie micobacteriana (inoculações finais = cerca de 10^2 e 10^4 cfu (unidades formadoras de colónias)).

As incubações foram realizadas a 30°C ou 37°C durante 3 até 42 dias, dependendo da espécie micobacteriana.

As Tabelas 7 e 8 listam as MICs (mg/L) contra diferentes isolados clínicos de estirpes de Micobactérias resistentes. As Tabelas 9 e 10 listam as MICs (mg/L) contra diferentes isolados clínicos de estirpes de Micobactérias resistentes a fluoroquinolonas. Nas tabelas também se incluem rifampina e ofloxacina como referência.

Tabela 7

Estirpes	Rifampina	Composto 12	Composto 109	Composto 2
<i>M. tuberculosis</i> resistente a isoniazida em nível baixo	0,5	0,06	0,12	0,25
<i>M. tuberculosis</i> resistente a isoniazida em nível elevado	0,5	≤ 0,01	0,03	≤ 0,01
<i>M. tuberculosis</i> resistente a rifampina	>256	0,06	0,12	0,06

Tabela 8

Estirpes	Rifampina	Composto 12
<i>M. tuberculosis</i> resistente a isoniazida em nível elevado	0,25	0,01
<i>M. tuberculosis</i> resistente a isoniazida em nível elevado	0,5	0,06
<i>M. tuberculosis</i> resistente a isoniazida em nível elevado	0,12	0,03
<i>M. tuberculosis</i> resistente a isoniazida em nível elevado	≤ 0,06	0,01
<i>M. tuberculosis</i> resistente a isoniazida em nível elevado e resistente a estreptomicina	0,25	0,01
<i>M. tuberculosis</i> resistente a rifampina	256	0,03
<i>M. tuberculosis</i> resistente a rifampina	16	0,03
<i>M. tuberculosis</i> resistente a rifampina	256	0,01
<i>M. tuberculosis</i> resistente a estreptomicina	0,5	0,01
<i>M. tuberculosis</i> resistente a etambutol	0,25	0,01
<i>M. tuberculosis</i> resistente a pirazinamida	0,5	0,03

Tabela 9

Estirpes	Rifampina	Composto 12	Ofloxacina
<i>M. tuberculosis</i>	1	0,06	8 (Ala83ValSer84Pro)*
<i>M. tuberculosis</i>	2	0,12	32 (Asp87Gly)*
<i>M. avium</i>	16	0,007	128 (Ala83Val)*
* As indicações entre parênteses indicam as mutações na proteína responsáveis pela resistência à ofloxacina			

Tabela 10

<i>Estirpes</i>	<i>Rifampina</i>	<i>Composto 12</i>	<i>Ofloxacina</i>
<i>M. smegmatis</i>	64	0,01	8 (Asp87Gly)*
<i>M. smegmatis</i>	64	0,01	32 (Ala83Val e Asp87Gly)*
<i>M. smegmatis</i>	64	0,01	32 (Ala83Val e Asp87Gly)*
<i>M. smegmatis</i>	128	0,007	2 (Ala83Val)*
<i>M. smegmatis</i>	ND	0,003	32 (Asp87Gly)*
<i>M. fortuitum</i>	128	0,01	1
<i>M. fortuitum</i>	128	0,007	1 (Ser84Pro)*
<i>M. fortuitum</i>	>64	0,01	1,5 (Asp87Gly)*
* As indicações entre parênteses indicam as mutações na proteína responsáveis pela resistência à ofloxacina			

Destes resultados pode concluir-se que os presentes compostos são altamente activos contra estirpes de Micobactérias resistentes a fármacos. Não há evidências de resistência cruzada com fármacos anti-tuberculose: isoniazida, rifampina, estreptomicina, etambutol e pirazinamida.

Do mesmo modo, não há evidências de resistência cruzada com fluoroquinolonas.

Também se testou o Composto 12 contra 2 estirpes de *M. tuberculosis* resistentes a múltiplos fármacos, isto é, uma estirpe resistente a isoniazida 10 mg/L e rifampina e uma estirpe resistente a isoniazida 0,2 mg/L e rifampina. A MIC obtida para o composto 12 para ambas as estirpes é 0,03mg/L.

Método in vivo para testar combinações contra ratinhos infectados com *M. tuberculosis*

Ratinhos fêmeas suíços com quatro semanas de idade foram infectados intravenosamente com 5×10^6 CFU da

estirpe H37Rv de *M. tuberculosis*. Em D1 e D14 após a infecção sacrificaram-se dez ratinhos para determinar os valores de referência do peso do baço e contagens de CFU nos baços e nos pulmões após a inoculação e no início do tratamento. Os restantes ratinhos foram atribuídos aos seguintes grupos de tratamento: um grupo de controlo não tratado para monitorizar a sobrevivência, dois grupos de controlo positivo, um com um regime para tuberculose susceptível tratado com 2 meses de isoniazida 25 mg/kg, rifampina 10 mg/kg, pirazinamida 150 mg/kg diariamente, e o outro com um regime para tuberculose resistente a múltiplos fármacos tratado com 2 meses diariamente de amicacina 150 mg/kg, etionamida 50 mg/kg, moxifloxacina 100 mg/kg e pirazinamida 150 mg/kg. Três grupos de controlo negativo foram tratados durante 2 meses com um dos fármacos seguintes, rifampina 10 mg/kg diariamente, moxifloxacina 100 mg/kg diariamente e composto 12 25 mg/kg diariamente. Todos os regimes testados para tuberculose susceptível ou para tuberculose MDR estão resumidos na tabela 11. Todos os grupos continham dez ratinhos e foram tratados durante 8 semanas, desde D14 até D70, cinco dias por semana. Os parâmetros utilizados para avaliar a gravidade da infecção e a eficácia dos tratamentos foram: taxa de sobrevivência, peso do baço, lesões extensas no pulmão e contagens de CFU nos baços e nos pulmões.

Taxa de sobrevivência: Os ratinhos não tratados começaram a morrer por volta do dia 21 após a infecção e todos os ratinhos estavam mortos por volta do dia 28 da infecção. Todos os tratamentos conseguiram prevenir a mortalidade dos ratinhos, e alguns ratinhos morreram devido a acidente da gavagem.

Tabela 11. Concepção experimental

Datas dos sacrifícios			Total de ratinhos		
	D-13	D0	1 mês	2 meses	
<u>Controlos</u>					
tratados	10	10	10	30	
2 Rifampicina			10	10	20
2 Moxifloxacina			10	10	20
2 composto 12			20*	10	30
Controlos Positivos					
2 RMP+INH+PZA			10	10	20
2 AMIK+ETHIO+MXFX+PZA			10	10	20

<u>Regimes testados</u> (regime para TB susceptível)					
2 RMP+INH			10	10	20
2 RMP+composto 12			10	10	20
2 INH+composto 12			10	10	20
2 RMP+INH+composto 12			10	10	20
2 INH+PZA+composto 12			10	10	20
2 RMP+PZA+composto 12			10	10	20
2 RMP+INH+PZA+composto 12			10	10	20

<u>Regimes testados</u> (Regime para TB resistente)					
2 AMIK+ETHIO+PZA			10	10	20
2 AMIK+ETHIO+PZA+composto 12			10	10	20
2 AMIK+MXFX+PZA			10	10	20
2 AMIK+MXFX+PZA+composto 12			10	10	20
2 AMIK+ETHIO+MXFX+PZA+composto 12			10	10	20

Total	10	10	190	170	380

Dosagens:

Rifampicina (RMP) = 10 mg/kg, Isoniazida (INH) = 25 mg/kg,

Pirazinamida (PZA) = 150 mg/kg,

Amicacina (AMIK) = 150 mg/kg,

Etionamida (ETHIO) = 50 mg/kg,

Moxifloxacina (MXFX) = 100 mg/kg, composto 12 = 25 mg/kg

*: Para dosagem no soro

A Tabela seguinte apresenta os resultados da experiência de 2 meses.

Tabela 12. Peso médio do baço e número de CFU por baço e pulmão de ratinhos infectados com *M. tuberculosis* e tratados com vários tratamentos durante 2 meses.

Grupo ^a	Nºratinhos	Peso Baço (mg)	CFU médias (log ₁₀) por	
			Baço	Pulmão
Pré-tratamento	10	631±121	6,40±0,30	6,94±0,51
R 10 mg/kg	9	391±70	2,75±0,34	1,89±0,50
M 100 mg/kg	10	400±99	3,53±0,34	2,89±0,57
J 25 mg/kg	8	248±47	1,24±0,50	0,22±0,32
RHZ	10	326±78	1,91±0,52	0,97±0,61
AEtZM	10	331±86	1,60±0,38	0,10±0,09
RH	10	400±100	2,49±0,42	1,09±0,36
RJ	9	304±61	2,06±0,61	1,63±0,77
HJ	8	293±56	1,27±0,31	0,36±0,40
RHJ	9	297±74	0,64±0,63	0,19±0,36
HZJ	7	257±40	0,07±0	0,07±0
RZJ	9	281±56	0,07±0	0,07±0
RHZJ	10	265±47	0,12±0,15	0,07±0
AEtZ	10	344±46	2,75±0,25	1,20±0,26
AEtZJ	9	331±86	0,10±0,10	0,07±0
AMZ	10	287±31	1,89±0,51	0,75±0,55
AMZJ	8	296±63	0,07±0	0,07±0
AEtMZJ	8	285±53	0,07±0	0,07±0

^a: Exceptuando os valores de pré-tratamento que foram obtidos de ratinhos sacrificados no dia 14 após a inoculação, os restantes resultados foram obtidos de ratinhos sacrificados no dia 42 após a inoculação. O tratamento começou no dia 14 e foi administrado cinco vezes por semana durante quatro semanas. Isoniazida (H), rifampina (R), moxifloxacina (M), pirazinamida (Z), composto 12 (J), amicacina (A), etionamida (Et).

Teste in vitro de susceptibilidade ao composto 12 de estirpes de *M. tuberculosis* completamente susceptíveis e resistentes a múltiplos fármacos num ensaio em meio sólido

Testou-se a susceptibilidade ao composto 12 de 73 estirpes de *M. tuberculosis* num ensaio em meio sólido (placas de agar). O painel de estirpes incluiu estirpes (41) completamente susceptíveis a fármacos anti-tuberculose padrão bem como estirpes (32) resistentes a múltiplos fármacos (MDR), isto é, estirpes resistentes a pelo menos rifampina e isoniazida.

As placas de agar foram consolidadas com soluções que continham composto 12 numa concentração que variou desde 0,002 mg/L até 0,256 mg/L (8 concentrações diferentes testadas). Em seguida, os isolados de *M. tuberculosis* foram plaqueados em cada placa de agar e as placas foram seladas e incubadas a 36°C durante 3 semanas.

Analizou-se o crescimento dos isolados 3 semanas após a inoculação das placas; definiu-se a MIC de um isolado como a primeira concentração à qual não se observou crescimento.

Para todas as estirpes testadas não se observou crescimento para concentrações superiores a 0,064 mg/L; a maioria das estirpes exibiu uma MIC de 0,032 mg/L.

Não se observaram diferenças nas MICs entre estirpes de *M. tuberculosis* completamente susceptíveis e MDR.

Teste in vivo da susceptibilidade de M. tuberculosis ao composto 12 em combinação com outros agentes antimicobacterianos

Ratinhos suíços foram inoculados intravenosamente com 10^6 log unidades formadoras de colónias (CFU) da estirpe H37Rv. O composto 12 (J) foi administrado por gavagem 5 dias/semana (grupo de tratamento uma vez por dia) ou uma vez por semana desde o dia 14 até ao dia 70 após a inoculação, em monoterapia ou em associação com isoniazida (H), rifampina (R), pirazinamida (Z) ou moxifloxacina (M). Determinaram-se as CFU no pulmão após 1 ou 2 meses de tratamento. Os resultados estão reunidos nas Tabelas 13 e 14.

Tabela 13. Resultados para o grupo uma-vez-por-dia após 1 e 2 meses

	CFU		% ratinhos positivo	Decréscimo 1 mês	Decréscimo 2 meses
	1 mês	2 meses	2º mês	vs D0	vs D0
D0	7,23				
R	6,01	4,07	10/10	-1,22	-3,16
H	4,89	4,72	10/10	-2,34	-2,51
Z	6,17	6,43	7/7	-1,06	-0,8
M	5,51	4,3	10/10	-1,72	-2,93
J	4,14	2,28	8/10	-3,09	-4,95
RH	5,07	3,12	10/10	-2,16	-4,11
RZ	5,38	1,91	8/10	-1,85	-5,32
HZ	5,47	3,93	10/10	-1,76	-3,3
RM	5,52	3,13	8/10	-1,71	-4,1
JR	4,67	1,89	7/10	-2,56	-5,34
JH	3,75	1,91	8/10	-3,48	-5,32
JZ	1,61	0	0/10	-5,62	-7,23

JM	4,61	2,13	7/9	-2,62	-5,1
RHZ	3,87	2,22	9/9	-3,36	-5,01
RMZ	4,59	1,36	8/10	-2,64	-5,87
JHZ	1,71	0,18	2/9	-5,52	-7,05
JHR	4,37	1,15	8/10	-2,86	-6,08
JMR	4,42	1,37	8/9	-2,81	-5,86
JRZ	2,31	0,07	3/10	-4,92	-7,16
JMZ	1,44	0,03	2/9	-5,79	-7,2

Tabela 14. Resultados para o grupo uma-vez-por-semana após
2 meses

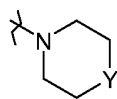
Tabela 14

	CFU no pulmão*	% ratinhos positivos
D0	7,23	
J	1,99+/-0,75	9/9
M	6,44+/-0,5	7/7
P	3,26+/-0,58	10/10
JP	1,63+/-0,92	8/9
JPM	1,85+/-0,7	10/10
JPH	1,48+/-0,79	10/10
JPZ	0,23+/-0,72	1/10

Lisboa, 24 de Junho de 2008

p é um inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;

R^2 é hidrogénio, hidroxí, mercapto, alquiloxi, alquiloalquiloxi, alquiltio, mono ou di(alquil)amino ou um radical de fórmula:



em que Y é CH_2 , O, S, NH ou N-alquilo;

R^3 é alquilo, Ar, Ar-alquilo, Het ou Het-alquilo;

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

R^4 e R^5 são, cada um independentemente, hidrogénio, alquilo ou benzilo, ou

R^4 e R^5 em conjunto e incluindo o N ao qual estão ligados podem formar um radical seleccionado do grupo que consiste em pirrolidinilo, 2H-pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo e tiomorfolinilo, opcionalmente substituído com alquilo, halo, haloalquilo, hidroxí, alquiloxi, amino, mono ou dialquilamino, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo e pirimidinilo;

R^6 é hidrogénio, halo, haloalquilo, hidroxí, Ar, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo ou di(Ar)alquilo, ou dois radicais R^6 vizinhos podem ser tomados em conjunto para formar um radical bivalente de fórmula $-CH=CH-CH=CH-$;

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

R^7 é hidrogénio, alquilo, Ar ou Het;

R^8 é hidrogénio ou alquilo;

R^9 é oxo, ou

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

alquilo é um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono, ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 até 6 átomos de carbono, ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 até 6 átomos de carbono ligado a um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono, em que cada átomo de carbono pode estar opcionalmente substituído com halo, hidroxí, alquiloxi ou oxo;

Ar é um homociclo seleccionado do grupo que consiste em fenilo, naftilo, acenaftilo, tetra-hidronaftilo, cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, em que cada substituinte é independentemente seleccionado do grupo que consiste em hidroxí, halo, ciano, nitro, amino, mono ou dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, haloalquiloxi, carboxilo, alquiloxicarbonilo, amino-carbonilo, morfolinilo e mono ou dialquilamino-carbonilo;

Het é um heterociclo monocíclico seleccionado do grupo que consiste em N-fenoxipiperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo e piridazinilo, ou um heterociclo bicíclico seleccionado do grupo que consiste em quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxinilo ou benzo

[1,3]dioxolilo, em que cada heterociclo monocíclico e bicíclico pode estar opcionalmente substituído num átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados do grupo que consiste em halo, hidroxil, alquilo ou alquiloxi;

halo é um substituinte seleccionado do grupo que consiste em fluoro, cloro, bromo e iodo, e

haloalquilo é um radical hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 até 6 átomos de carbono em que um ou mais átomos de carbono estão substituídos com um ou mais átomos halo.

2. Utilização de acordo com a Reivindicação 1, em que R^6 na Fórmula (Ia) ou (Ib) é hidrogénio, halo, haloalquilo, hidroxil, Ar, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo ou di(Ar)alquilo.
3. Utilização de acordo com a Reivindicação 1 ou 2, em que, na Fórmula (Ia) ou (Ib), R^1 é halo.
4. Utilização de acordo com a Reivindicação 3, em que, na Fórmula (Ia) ou (Ib), R^1 é bromo.
5. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que, na Fórmula (Ia) ou (Ib), p é igual a 1.
6. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que, na Fórmula (Ia) ou (Ib), R^2 é alquiloxi.

7. Utilização de acordo com a Reivindicação 6, em que, na Fórmula (Ia) ou (Ib), R^2 é C_{1-4} alquiloxi.
8. Utilização de acordo com a Reivindicação 7, em que, na Fórmula (Ia) ou (Ib), R^2 é metiloxi.
9. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que, na Fórmula (Ia) ou (Ib), R^3 é naftilo ou fenilo, cada um opcionalmente substituído com halo.
10. Utilização de acordo com a Reivindicação 9, em que R^3 é naftilo.
11. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que, na Fórmula (Ia) ou (Ib), q é igual a 1.
12. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que, na Fórmula (Ia) ou (Ib), R^4 e R^5 , cada um independentemente, são hidrogénio ou alquilo.
13. Utilização de acordo com a Reivindicação 12, em que R^4 e R^5 , cada um independentemente, são C_{1-4} alquilo.
14. Utilização de acordo com a Reivindicação 13, em que R^4 e R^5 , cada um independentemente, são metilo.
15. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que, na Fórmula (Ia) ou (Ib), R^6 é hidrogénio.

16. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que, na Fórmula (Ia) ou (Ib), R^7 é hidrogénio.
17. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que, na Fórmula (Ia) ou (Ib), haloalquilo é trifluorometilo.
18. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que, na Fórmula (Ia) ou (Ib), alquilo é metilo ou etilo.
19. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o derivado quinolina substituído é um composto de acordo com a Fórmula (Ia).
20. Utilização de acordo com a Reivindicação 1, em que o derivado quinolina substituído é um composto de acordo com a Fórmula (Ia) em que R^1 é hidrogénio, halo, Ar, alquilo ou alquiloxi, $p = 1$, R^2 é hidrogénio, alquiloxi ou alquiltio, R^3 é naftilo, fenilo ou tienilo, cada um opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes seleccionados do grupo que consiste em halo e haloalquilo, $q = 0, 1, 2$ ou 3 , R^4 e R^5 , cada um independentemente, são hidrogénio ou alquilo ou R^4 e R^5 em conjunto e incluindo o N ao qual estão ligados formam um radical seleccionado do grupo que consiste em imidazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperazinilo e tiomorfolinilo, R^6 é hidrogénio, alquilo ou halo, r é igual a 0 ou 1 e R^7 é hidrogénio.

21. Utilização de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada por** o composto ser seleccionado do grupo que consiste em:

- 1-(6-bromo-2-metoxiquinolino-3-il)-2-(3,5-difluorofenil)-4-dimetilamino-1-fenilbutano-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metoxiquinolino-3-il)-4-dimetilamino-2-naftaleno-1-il-1-fenilbutano-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metoxiquinolino-3-il)-2-(2,5-difluorofenil)-4-dimetilamino-1-fenilbutano-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metoxiquinolino-3-il)-2-(2,3-difluorofenil)-4-dimetilamino-1-fenilbutano-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metoxiquinolino-3-il)-4-dimetilamino-2-(2-fluorofenil)-1-fenilbutano-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metoxiquinolino-3-il)-4-dimetilamino-2-naftaleno-1-il-1-p-tolilbutano-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metoxiquinolino-3-il)-4-metilamino-2-naftaleno-1-il-1-fenilbutano-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metoxiquinolino-3-il)-4-dimetilamino-2-(3-fluorofenil)-1-fenilbutano-2-ol, e
- 1-(6-bromo-2-metoxiquinolino-3-il)-4-dimetilamino-2-fenil-1-fenilbutano-2-ol,

respectivo sal de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitável, respectiva forma estereoquimicamente isomérica ou respectiva forma de *N*-óxido.

22. Utilização de acordo com a Reivindicação 21, em que o composto é seleccionado do grupo que consiste em:

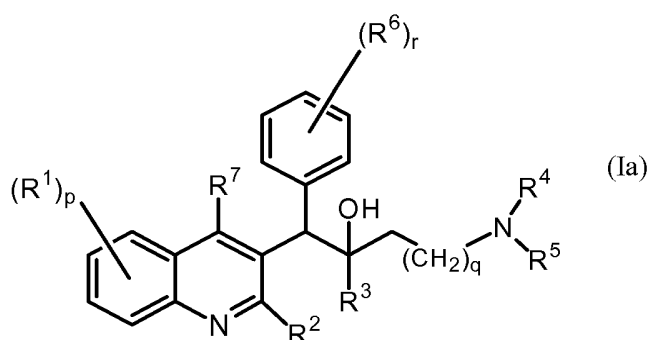
- 1-(6-bromo-2-metoxiquinolino-3-il)-4-dimetilamino-2-(3-fluorofenil)-1-fenilbutano-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metoxiquinolino-3-il)-4-dimetilamino-2-fenil-1-fenilbutano-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metoxiquinolino-3-il)-4-dimetilamino-2-naftaleno-1-il-1-fenilbutano-2-ol;

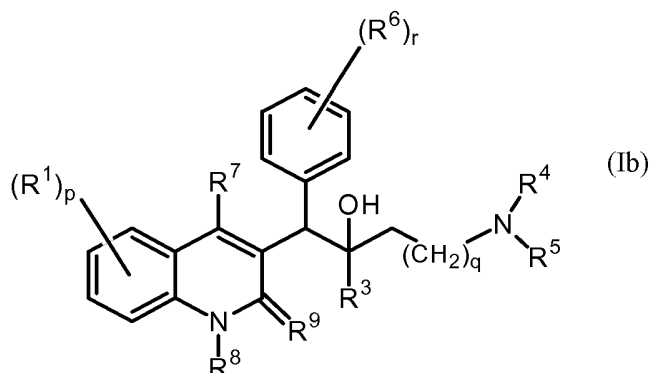
respectivo sal de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitável, respectiva forma estereoquimicamente isomérica ou respectiva forma de *N*-óxido.

23. Utilização de acordo com a Reivindicação 1, em que o composto é 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol, respectivo sal de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitável, respectiva forma estereoquimicamente isomérica ou respectiva forma de *N*-óxido.
24. Utilização de acordo com a Reivindicação 23, em que o composto é 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol ou respectivo sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável.
25. Utilização de acordo com a Reivindicação 23, em que o composto é 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol ou respectiva forma estereoquimicamente isomérica.
26. Utilização de acordo com a Reivindicação 23, em que o composto é 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi-

α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol ou respectiva forma de *N*-óxido.

27. Utilização de acordo com a Reivindicação 23, em que o composto é (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol ou respectivo sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável.
28. Utilização de acordo com a Reivindicação 27, em que o composto é (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol.
29. Utilização de um derivado quinolina substituído para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento de uma infecção com uma estirpe de Micobactéria resistente a fármacos, em que o derivado quinolina substituído tem a estrutura seguinte:





ou respectivo sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

30. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a estirpe de Micobactéria resistente a fármacos é resistente a múltiplos fármacos.
31. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a estirpe de Micobactéria é uma estirpe de *Mycobacterium tuberculosis*.
32. Combinação de (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) como definido em qualquer uma das Reivindicações 1 até 29 e (b) um ou mais agentes antimicobacterianos diferentes.
33. Combinação de (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) como definido em qualquer uma das Reivindicações 1 até 29 e (b) um ou mais agentes antimicobacterianos diferentes para utilização como medicamento.

34. Composição farmacêutica que compreende um transportador farmacêuticamente aceitável e, como ingrediente activo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) como definido em qualquer uma das Reivindicações 1 até 29 e (b) um ou mais agentes antimicobacterianos diferentes.
35. Produto que contém (a) um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) como definido em qualquer uma das Reivindicações 1 até 29 e (b) um ou mais agentes antimicobacterianos diferentes, na forma de uma preparação combinada para utilização simultânea, separada ou sequencial no tratamento de doenças micobacterianas.
36. Combinação, composição farmacêutica ou produto como reivindicados em qualquer uma das Reivindicações 32 até 35, em que um ou mais agentes antimicobacterianos diferentes compreendem pirazinamida.
37. Combinação, composição farmacêutica ou produto como reivindicados em qualquer uma das Reivindicações 32 até 35, em que um ou mais agentes antimicobacterianos diferentes são seleccionados de entre rifampicina (= rifampina); isoniazida; pirazinamida; amicacina; etionamida; moxifloxacina; etambutol; estreptomicina; ácido para-aminossalicílico; cicloserina; capreomicina; canamicina; tioacetazona; PA-824; quinolonas/fluoroquinolonas, tais como, por exemplo, ofloxacina, ciprofloxacina, esparfloxacina; macrólidos, tais como, por exemplo, claritromicina, clofazimina, amoxicilina com ácido clavulânico; rifamicinas; rifabutina; rifapentina.

38. Combinação, composição farmacêutica ou produto como reivindicados em qualquer uma das Reivindicações 32 até 37, em que o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) é (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol ou respectivo sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável.
39. Combinação, composição farmacêutica ou produto como reivindicados em qualquer uma das Reivindicações 32 até 38, em que o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) é (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinoetanol.
40. Utilização de uma combinação, composição farmacêutica ou produto como reivindicados em qualquer uma das Reivindicações 32 até 39 para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento de uma infecção com uma estirpe de Micobactéria resistente a fármacos.
41. Utilização de acordo com a Reivindicação 40, em que a estirpe de Micobactéria resistente a fármacos é uma estirpe de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a fármacos.