



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **90267** (13) **C2**  
(51) **МПК (2009)**  
**A61K 31/47**  
**A61P 31/06** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

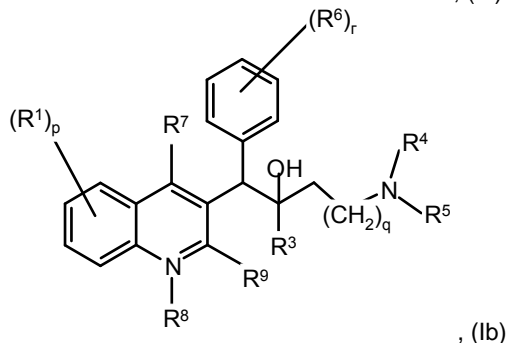
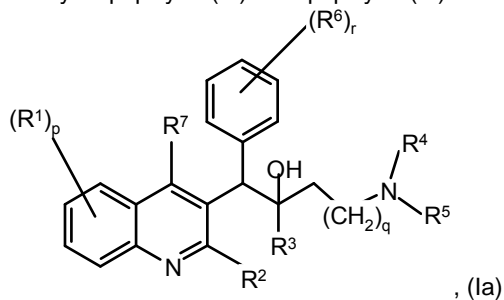
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ ЗАМІЩЕНИХ ХІНОЛІНОВИХ ПОХІДНИХ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ, ЯКІ ВИКЛИКАНІ МІКОБАКТЕРІЯМИ, РЕЗИСТЕНТНИМИ ДО ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

1

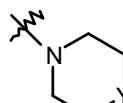
- (21) а200611048  
(22) 24.05.2005  
(24) 26.04.2010  
(86) РСТ/ЕР2005/052371, 24.05.2005  
(31) 04102402.7  
(32) 28.05.2004  
(33) ЕР  
(46) 26.04.2010, Бюл.№ 8, 2010 р.  
(72) АНДРІЄС КОНРААД ЙОЗЕФ ЛОДЕВІЙК МАР-  
СЕЛЬ, ВЕ, ВАН ГЕСТЕЛЬ ЙОЗЕФ ФРАНС ЕЛІЗА-  
БЕТА, ВЕ  
(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., ВЕ  
(56) WO 2004/011436 A, 05.02.2004  
(57) 1. Застосування заміщеного хінолінового похі-  
дного для одержання лікарського засобу для ліку-  
вання інфекції, яку викликає резистентний до лі-  
карського засобу штам *Mycobacterium*, де  
зазначеним заміщеним хіноліновим похідним є  
сполука формули (Ia) або формули (Ib)



її фармацевтично прийнятна кислотно-адитивна або основно-адитивна сіль, стереохімічно ізомерна форма, таутомерна форма або N-оксидна форма, де

2

$R^1$  являє собою водень, галоген, галогеналкіл, ціаногрупу, гідроксигрупу, Ar, Het, алкіл, алкілокси-групу, алкілтіогрупу, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл;  
 $r$  являє собою ціле число, яке дорівнює 1, 2, 3 або 4;  
 $R^2$  являє собою водень, гідроксигрупу, меркапто-групу, алкілоксигрупу, алкілоксіалкілоксигрупу, ал-кілтіогрупу, моно- або ді(алкіл)аміногрупу або

радикал формули  , де Y являє собою

$CH_2$ , O, S, NH або N-алкіл;  
 $R^3$  являє собою алкіл, Ar, Ar-алкіл, Het або Het-алкіл;  
 $q$  являє собою ціле число, яке дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;  
кожний з  $R^4$  та  $R^5$  незалежно являють собою во-день, алкіл або бензил; або  
 $R^4$  та  $R^5$ , узяті разом з атомом N, з яким вони зв'язані, можуть утворювати радикал, вибраний із гру-пи, що складається з піролідінілу, 2H-піролілу, 2-піролінілу, 3-піролінілу, піролілу, імідазолідінілу, піразолідінілу, 2-імідазолінілу, 2-піразолінілу, імі-дазолілу, піразолілу, триазолілу, піперидінілу, піридинілу, піперазинілу, імідазолідінілу, пірида-зинілу, піримідинілу, піразинілу, триазинілу, мор-фолінілу та тіоморфолінілу, необов'язково замі-щених алкілом, галогеном, галогеналкілом, гідроксигрупою, алкілоксигрупою, аміногрупою, моно- або діалкіламіногрупою, алкілтіогрупою, алкілоксіалкілом, алкілтіоалкілом та піримідинілом;  
 $R^6$  являє собою водень, галоген, галогеналкіл, гідроксигрупу, Ar, алкіл, алкілоксигрупу, алкілтіо-групу, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл; або два суміжних радикали  $R^6$ , узяті разом, можуть утворювати двовалентний радикал формули  $-CH=CH-CH=CH-$ ;  
 $r$  являє собою ціле число, яке дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5; та  
 $R^7$  являє собою водень, алкіл, Ar або Het;  
 $R^8$  являє собою водень або алкіл;  
 $R^9$  являє собою оксогрупу; або

**C2**  
(13)

**90267**  
(11)

**UA**  
(19)

$R^8$  та  $R^9$ , узяті разом, утворюють радикал  $=N-CH=CH-$ ;

алкіл являє собою насичений вуглеводневий радикал із прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що має від 3 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що має від 3 до 6 атомів вуглецю та приєднаний до насиченого вуглеводневого радикала із прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю; де кожний атом вуглецю може бути, але необов'язково, заміщений галогеном, гідроксигрупою, алкілоксигрупою або оксогрупою;

Аг являє собою гомоцикл, вибраний із групи, що складається з фенілу, нафтилу, аценафтилу, тетрагідронафтилу, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно вибраний із групи, що складається з гідроксигрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи, моно- або діалкіламіногрупи, алкілу, галогеналкілу, алкілоксигрупи, галогеналкілоксигрупи, карбоксилу, алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу та моно- або діалкіламінокарбонілу;

Нет являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний із групи, що складається з N-феноксипіперидинілу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, фуранілу, тієнілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу та піридазинілу; або біциклічний гетероцикл, вибраний із групи, що складається з хінолінілу, хіноксалінілу, індолілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензізоксазолілу, бензотіазолілу, бензізотіазолілу, бензофуранілу, бензотієнілу, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксинілу або бензо[1,3]діоксолілу; при цьому кожний моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути, але необов'язково, заміщений на атомі вуглецю 1, 2 або 3 замісниками, вибраними із групи, що складається з галогену, гідроксигрупи, алкілу або алкілоксигрупи; галоген являє собою замісник, вибраний із групи, що складається із фтору, хлору, броду та йоду, та галогеналкіл являє собою насичений вуглеводневий радикал із прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що має від 3 до 6 атомів вуглецю, де один або більша кількість атомів вуглецю заміщені одним або декількома атомами галогену.

2. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що  $R^6$  у формулах (Ia) або (Ib) являє собою водень, галоген, галогеналкіл, гідроксигрупу, Аг, алкіл, алкілоксигрупу, алкілтіогрупу, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Аг-алкіл або ді(Аг)алкіл.

3. Застосування за п. 1 або 2, яке **відрізняється** тим, що  $R^1$  у формулах (Ia) або (Ib) являє собою галоген.

4. Застосування за п. 3, яке **відрізняється** тим, що  $R^1$  у формулах (Ia) або (Ib) являє собою бром.

5. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що  $r$  у формулах (Ia) або (Ib) дорівнює 1.

6. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що  $R^2$  у формулах (Ia) або (Ib) являє собою алкілоксигрупу.

7. Застосування за п. 6, яке **відрізняється** тим, що  $R^2$  у формулах (Ia) або (Ib) являє собою  $C_{1-4}$  алкілоксигрупу.

8. Застосування за п. 7, яке **відрізняється** тим, що  $R^2$  у формулах (Ia) або (Ib) являє собою метилоксигрупу.

9. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що  $R^3$  у формулах (Ia) або (Ib) являє собою нафтил або феніл, кожний з яких необов'язково заміщений галогеном.

10. Застосування за п. 9, яке **відрізняється** тим, що  $R^3$  являє собою нафтил.

11. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що  $q$  у формулах (Ia) або (Ib) дорівнює 1.

12. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що кожний з  $R^4$  та  $R^5$  у формулах (Ia) або (Ib) незалежно являє собою водень або алкіл.

13. Застосування за п. 12, яке **відрізняється** тим, що кожний з  $R^4$  та  $R^5$  незалежно являє собою  $C_{1-4}$  алкіл.

14. Застосування за п. 13, яке **відрізняється** тим, що кожний з  $R^4$  та  $R^5$  незалежно являє собою метил.

15. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що  $R^6$  у формулах (Ia) або (Ib) являє собою водень.

16. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що  $R^7$  у формулах (Ia) або (Ib) являє собою водень.

17. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що галогеналкіл у формулах (Ia) або (Ib) являє собою трифторметил.

18. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що алкіл у формулах (Ia) або (Ib) являє собою метил або етил.

19. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що зазначеним заміщеним хіноліновим похідним є сполука формули (Ia).

20. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що зазначеним заміщеним хіноліновим похідним є сполука формули (Ia), де

$R^1$  являє собою водень, галоген, Аг, алкіл або алкілоксигрупу;

$r$  дорівнює 1;

$R^2$  являє собою водень, алкілоксигрупу або алкілтіогрупу;

$R^3$  являє собою нафтил, феніл або тієніл, кожний з яких необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, які вибрані з групи, що складається з галогену або галогеналкілу;

$q$  дорівнює 0, 1, 2 або 3;

$R^4$  та  $R^5$  кожний незалежно являє собою водень або алкіл, або  $R^4$  та  $R^5$ , узяті разом з атомом N, з яким вони зв'язані, можуть утворювати радикал, вибраний із групи, що складається з імідазолілу, тіазолілу, піперидинілу, піперазинілу та тіоморфолінілу;

$R^6$  являє собою водень, алкіл або галоген;  $g$  дорівнює 0 або 1; та  $R^7$  являє собою водень.

21. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що зазначена сполука вибрана із групи, що складається з

1-(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)-4-диметиламіно-1-фенілбутан-2-олу;

1-(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)-4-диметиламіно-2-нафталін-1-іл-1-фенілбутан-2-олу;

1-(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)-2-(2,5-дифторфеніл)-4-диметиламіно-1-фенілбутан-2-олу;

1-(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)-2-(2,3-дифторфеніл)-4-диметиламіно-1-фенілбутан-2-олу;

1-(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)-4-диметиламіно-2-(2-фторфеніл)-1-фенілбутан-2-олу;

1-(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)-4-диметиламіно-2-нафталін-1-іл-1-п-толілбутан-2-олу;

1-(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)-4-метиламіно-2-нафталін-1-іл-1-фенілбутан-2-олу;

1-(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)-4-диметиламіно-2-(3-фторфеніл)-1-фенілбутан-2-олу та

1-(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)-4-диметиламіно-2-феніл-1-фенілбутан-2-олу;

їх фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних або основно-адитивних солей, стереохімічно ізомерних форм або N-оксидних форм.

22. Застосування за п. 21, яке **відрізняється** тим, що зазначена сполука вибрана із групи, що складається з

1-(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)-4-диметиламіно-2-(3-фторфеніл)-1-фенілбутан-2-олу;

1-(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)-4-диметиламіно-2-феніл-1-фенілбутан-2-олу;

1-(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)-4-диметиламіно-2-нафталін-1-іл-1-фенілбутан-2-олу;

їх фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних або основно-адитивних солей, стереохімічно ізомерних форм або N-оксидних форм.

23. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що сполукою є 6-бром- $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси- $\alpha$ -1-нафталініл- $\beta$ -феніл-3-хінолінетанол, його фармацевтично прийнятна кислотно-адитивна або основно-адитивна сіль, стереохімічно ізомерна форма або N-оксидна форма.

24. Застосування за п. 23, яке **відрізняється** тим, що сполукою є 6-бром- $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси- $\alpha$ -1-нафталініл- $\beta$ -феніл-3-хінолінетанол або його фармацевтично прийнятна кислотно-адитивна сіль.

25. Застосування за п. 23, яке **відрізняється** тим, що сполукою є 6-бром- $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси- $\alpha$ -1-нафталініл- $\beta$ -феніл-3-хінолінетанол або його стереохімічно ізомерна форма.

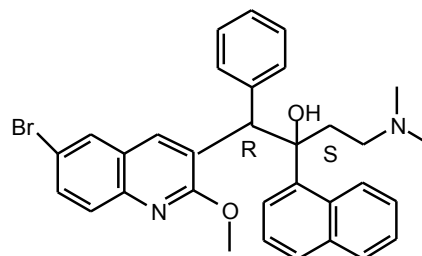
26. Застосування за п. 23, яке **відрізняється** тим, що сполукою є 6-бром- $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси- $\alpha$ -1-нафталініл- $\beta$ -феніл-3-хінолінетанол або його N-оксидна форма.

27. Застосування за п. 23, яке **відрізняється** тим, що сполукою є ( $\alpha$ S, $\beta$ R)-6-бром- $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси- $\alpha$ -1-нафталініл- $\beta$ -феніл-3-хінолінетанол або його фармацевтично прийнятна кислотно-адитивна сіль.

28. Застосування за п. 27, яке **відрізняється** тим, що сполукою є ( $\alpha$ S, $\beta$ R)-6-бром- $\alpha$ -[2-

(диметиламіно)етил]-2-метокси- $\alpha$ -1-нафталініл- $\beta$ -феніл-3-хінолінетанол.

29. Застосування заміщеного хінолінового похідного для одержання лікарського засобу для лікування інфекції, яку викликає резистентний до лікарського засобу штам *Mycobacterium*, де зазначене заміщене хінолінове похідне має наступну структуру



або його фармацевтично прийнятна кислотно-адитивна сіль.

30. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що резистентний до лікарського засобу штам *Mycobacterium* є полірезистентним до лікарських засобів.

31. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що штамом *Mycobacterium* є штам *Mycobacterium tuberculosis*.

32. Комбінація, що містить (а) сполуку формули (Ia) або (Ib) за будь-яким з пп. 1-29 та (б) один або декілька інших антимікобактеріальних засобів.

33. Комбінація, що містить (а) сполуку формули (Ia) або (Ib) за будь-яким з пп. 1-29 та (б) один або декілька інших антимікобактеріальних засобів для застосування як лікарського засобу.

34. Комбінація за п. 32 або 33, яка **відрізняється** тим, що один або декілька інших антимікобактеріальних засобів містять піразинамід.

35. Комбінація за п. 32 або 33, яка **відрізняється** тим, що один або декілька інших антимікобактеріальних засобів вибрані з рифампіцину (=рифампін); ізоніазиду; піразинамиду; амікацину; етіонамиду; моксифлоксацину; етамбутолу; стрептоміцину; пара-аміносаліцилової кислоти; цикloserину; капреоміцину; канаміцину; тіоацетазону; РА-824; хінолонів/фторхінолонів, таких як, наприклад, офлоксацин, ципрофлоксацин, спарфлоксацин; макролідів, таких як, наприклад, кларитроміцин, клофазимін, амоксицилін з клавулоновою кислотою; рифаміцинів; рифабутину; рифапентину.

36. Комбінація за будь-яким з пп. 32-35, яка **відрізняється** тим, що сполукою формули (Ia) або (Ib) є ( $\alpha$ S, $\beta$ R)-6-бром- $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси- $\alpha$ -1-нафталініл- $\beta$ -феніл-3-хінолінетанол або його фармацевтично прийнятна кислотно-адитивна сіль.

37. Комбінація за будь-яким з пп. 32-36, яка **відрізняється** тим, що сполукою формули (Ia) або (Ib) є ( $\alpha$ S, $\beta$ R)-6-бром- $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси- $\alpha$ -1-нафталініл- $\beta$ -феніл-3-хінолінетанол.

38. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій, та, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість (а) сполуки формули (Ia) або (Ib), за будь-яким з пп. 1-29,

та (b) один або декілька інших антимікобактеріальних засобів.

39. Композиція за п. 38, яка **відрізняється** тим, що один або декілька інших антимікобактеріальних засобів містять піразинамід.

40. Композиція за п. 38, яка **відрізняється** тим, що один або декілька інших антимікобактеріальних засобів вибрані з рифампіцину (=рифампін); ізоніазиду; піразинамиду; амікацину; етіонамиду; моксифлоксацину; етамбутолу; стрептоміцину; параміносаліцилової кислоти; циклосерину; капреоміцину; канаміцину; тіоацетазону; РА-824; хінолонів/фторхінолонів, таких як, наприклад, офлоксацин, цiproфлораксацин, спарфлораксацин; макролідів, таких як, наприклад, кларитроміцин, клофазимін, амоксицилін з клавулоновою кислотою; рифаміцинів; рифабутину; рифапентину.

41. Композиція за будь-яким з пп. 38-40, яка **відрізняється** тим, що сполукою формули (Ia) або (Ib) є  $(\alpha S, \beta R)$ -6-бром- $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси- $\alpha$ -1-нафталініл- $\beta$ -феніл-3-хінолінетанол або його фармацевтично прийнятна кислотна адитивна сіль.

42. Композиція за будь-яким з пп. 38-41, яка **відрізняється** тим, що сполукою формули (Ia) або (Ib) є  $(\alpha S, \beta R)$ -6-бром- $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси- $\alpha$ -1-нафталініл- $\beta$ -феніл-3-хінолінетанол.

43. Продукт, що містить (a) сполуку формул (Ia) або (Ib), за будь-яким з пп. 1-29, та (b) один або декілька інших антимікобактеріальних засобів, як комбінований препарат для одночасного, роздільного або послідовного введення для лікування захворювань, які викликані мікобактеріями.

44. Продукт за п. 43, який **відрізняється** тим, що один або декілька інших антимікобактеріальних засобів містять піразинамід.

45. Продукт за п. 43, який **відрізняється** тим, що один або декілька інших антимікобактеріальних засобів вибрані з рифампіцину (=рифампін); ізоніазиду; піразинамиду; амікацину; етіонамиду; моксифлоксацину; етамбутолу; стрептоміцину; параміносаліцилової кислоти; циклосерину; капреоміцину; канаміцину; тіоацетазону; РА-824; хінолонів/фторхінолонів, таких як, наприклад, офлоксацин, цiproфлораксацин, спарфлораксацин; макролідів, таких як, наприклад, кларитроміцин, клофазимін, амоксицилін з клавулоновою кислотою; рифаміцинів; рифабутину; рифапентину.

46. Продукт за будь-яким з пп. 43-45, який **відрізняється** тим, що сполукою формули (Ia) або (Ib) є  $(\alpha S, \beta R)$ -6-бром- $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси- $\alpha$ -1-нафталініл- $\beta$ -феніл-3-хінолінетанол або його фармацевтично прийнятна кислотна адитивна сіль.

47. Продукт за будь-яким з пп. 43-46, який **відрізняється** тим, що сполукою формули (Ia) або (Ib) є  $(\alpha S, \beta R)$ -6-бром- $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси- $\alpha$ -1-нафталініл- $\beta$ -феніл-3-хінолінетанол.

48. Застосування комбінації, фармацевтичної композиції або продукту за будь-яким з пп. 32-47 для одержання лікарського засобу для лікування інфекції, яку викликає резистентний до лікарського засобу штам *Mycobacterium*.

49. Застосування за п. 48, яке **відрізняється** тим, що резистентним до лікарського засобу штамом *Mycobacterium* є резистентний до лікарського засобу штам *Mycobacterium tuberculosis*.

Даний винахід відноситься до застосування заміщених хінолінових похідних для інгібування розмноження штамів *Mycobacterium*, резистентних до лікарського засобу, включаючи інгібування розмноження штамів *Mycobacterium*, полірезистентних до лікарських засобів. Таким чином, заміщені хінолінові похідні можуть бути також використані для лікування або попередження захворювань, які викликають мікобактерії, що є резистентними до лікарського засобу, зокрема, мікобактерії, що є полірезистентними до лікарських засобів. Більш конкретно, хінолінові похідні відповідно до винаходу можуть бути використані для лікування або попередження захворювань, які викликають мікобактерії, що є резистентними до лікарського засобу, зокрема, бактерії *Mycobacterium tuberculosis*, що є полірезистентними до лікарських засобів. Даний винахід також стосується комбінації (a) заміщеного хінолінового похідного та (b) одного або декількох інших антимікобактеріальних агентів.

*Mycobacterium tuberculosis* є збудником туберкульозу (ТБ), що являє собою серйозне та потенційно смертельне інфекційне захворювання, яке широко розповсюджене в усьому світі. За оцінками Всесвітньої Організації Охорони здоров'я, щороку

туберкульозом занедужують більш ніж 8 мільйонів чоловік та 2 мільйони чоловік щорічно вмирають від туберкульозу. За останнє десятиліття захворюваність туберкульозом в усьому світі зросла на 20%, причому це захворювання переважає серед найбільш вразливих верств населення. Якщо така тенденція буде зберігатися, то в наступні двадцять років захворюваність туберкульозом (ТБ) досягне 41%. Хоча ефективна хіміотерапія застосовується вже протягом п'ятдесяти років, але незважаючи на це, туберкульоз, після СНІД, залишається головною причиною смертності дорослого населення в усьому світі. Епідемії ТБ ускладнюються ще й тим, що вони приводять до спалаху утворення полірезистентних до лікарських засобів штамів та до їхнього смертельного симбіозу з ВІЛ-інфекцією. У ВІЛ-позитивних та ТБ-інфікованих людей імовірність розвитку активного ТБ в 30 разів вище, ніж у ВІЛ-негативних індивідумів, та туберкульоз є відповідальним за загибель кожного третього індивідуума з ВІЛ/СНІД в усьому світі.

Способи лікування туберкульозу, що вже існують, передбачають застосування комбінації безлічі лікарських засобів. Так, наприклад, схема введення лікарського засобу, яку рекомендує Служба охорони здоров'я США, включає введення комбі-

нації ізоніазиду, рифампіцину та піразинаміду протягом двох місяців, з наступним введенням ізоніазиду та рифампіцину окремо протягом чотирьох місяців. ВІЛ-інфікованим пацієнтам ці лікарські засоби вводять ще протягом семи місяців. Пацієнтам, які інфіковані полірезистентними штамами *M. tuberculosis*, крім зазначеної комбінованої терапії, додатково призначають такі лікарські засоби, як етамбутол, стрептоміцин, канаміцин, амікацин, капреоміцин, етіонамід, циклосерин, ципрофлоксацин та офлоксацин. Будь-якого одного лікарського засобу, що міг бій бути ефективним для клінічного лікування туберкульозу, або будь-якої комбінації лікарських засобів, яка б давала можливість проводити терапію протягом менш ніж шість місяців, у теперішній час не існує.

З урахуванням усього вищезазначеного залишається актуальною гостра необхідність в одержанні нових лікарських засобів, що дозволяють поліпшити сучасні способи лікування шляхом розробки схем лікування, зручних для пацієнта та медичного працівника. Найкращим способом досягнення цієї мети була б розробка менш тривалих курсів лікування, та схем лікування, які б не вимагали строгого медичного спостереження. При використанні комбінації чотирьох лікарських засобів найбільший ефект від лікування досягається в перші 2 місяці, тобто в період інтенсивної або бактеріцидної фази захворювання; причому в цей період бактеріальне навантаження значно знижується, та пацієнти більше не є носіями інфекції. Після 4-6-місячного курсу лікування або стерилізації настає фаза, що вимагає елімінації залишкових бацил та мінімізації ризику рецидиву. Для досягнення цієї мети особливо корисними були б сильні лікарські засоби, що стерилізують, які б дозволяли скоротити тривалість лікування до 2 місяців або ще менше. Необхідні також лікарські засоби, які б були більш зручними для застосування, тобто вимагали б менш інтенсивного контролю під час їхнього прийому. Очевидно, що найбільш ефективним є сполука, що знижує загальну тривалість лікування та частоту введення лікарського засобу.

Ускладненням епідемічного ТБ є збільшення випадків продукування штамів, полірезистентних до лікарських засобів або до полірезистентного туберкульозу (ПР-ТБ). В усьому світі із всіх випадків захворювань до чотирьох відсотків доводиться на полірезистентний туберкульоз, який викликають бактерії, резистентні до найбільш ефективних з чотирьох стандартних лікарських засобів, а саме до ізоніазиду та рифампіцину. Полірезистентний туберкульоз, якщо він не піддається лікуванню, є смертельним захворюванням, що не може бути ефективно вилікуване із застосуванням стандартної терапії, та вимагає лікування лікарськими засобами "іншої лінійки" протягом 2 років. У більшості випадків ці лікарські засоби є токсичними, дорогими та мають мінімальну ефективність. Під час відсутності ефективної терапії пацієнти з інфекційним полірезистентним туберкульозом продовжують залишатися розповсюджувачами захворювання,

продукуючи нові інфекційні штами полірезистентного туберкульозу. Тому необхідність в одержанні лікарських засобів, які б були активними проти резистентних та/або полірезистентних штамів, залишається актуальною.

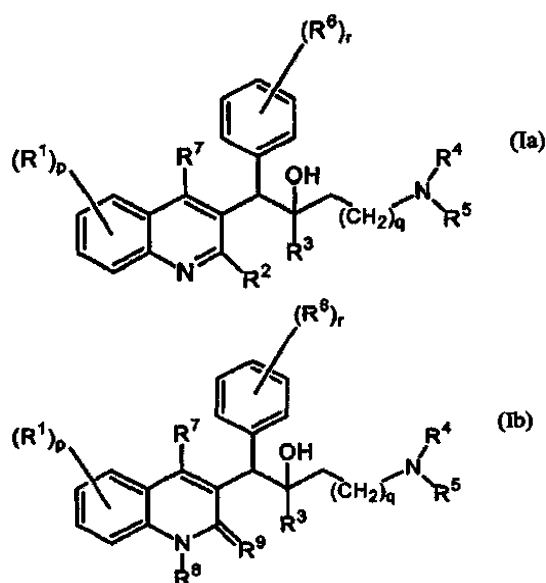
Термін "резистентний до лікарського засобу", який використовується тут та далі у цьому описі, добре відомий фахівцям-мікробіологам. Резистентна до лікарського засобу мікобактерія являє собою мікобактерію, що більше не є сприйнятливою, принаймні, до одного раніше ефективного лікарського засобу, та яка виробляє здатність протистояти впливу, принаймні, одного раніше ефективного антибіотика. Таку стійкість до лікарського засобу резистентний штам може передавати своєму потомству. Зазначена резистентність може бути обумовлена випадковою генетичною мутацією в бактеріальній клітині, що приводить до зміни її сприйнятливості до одного лікарського засобу або до різних лікарських засобів.

Полірезистентний (ПР) туберкульоз являє собою специфічну форму резистентного до лікарських засобів туберкульозу, яку викликає бактерія, резистентна принаймні до ізоніазиду та рифампіцину (резистентна або нерезистентна до інших лікарських засобів), які в теперішній час є двома найбільш ефективними протитуберкульозними лікарськими засобами. Таким чином, термін "резистентний до лікарського засобу", який використовується тут та далі у цьому описі, включає поняття "резистентний до декількох лікарських засобів".

Несподівано було виявлено, що заміщені хінолінові похідні відповідно до винаходу є дуже ефективними для інгібування росту мікобактерій, резистентних до лікарських засобів, зокрема, до декількох лікарських засобів, а тому вони можуть бути використані для лікування захворювань, які викликані мікобактеріями, резистентними до лікарського засобу, зокрема, до декількох лікарських засобів, а особливо для лікування захворювань, які викликані патогенними резистентними, зокрема, полірезистентними бактеріями, такими як *Mycobacterium (M) tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. fortuitum*, *M. leprae* та *M. marinum*, а більш конкретно, *Mycobacterium tuberculosis*.

Заміщені хінолінові похідні, які розглянуті в даному винаході, вже були описані у Міжнародній публікації WO 2004/011436. У цьому документі описана антимікобактеріальна властивість заміщених хінолінових похідних проти чутливих, сприйнятливих штамів мікобактерій, але ці сполуки не є ефективними проти штамів мікобактерій, резистентних до лікарського засобу, зокрема, штамів мікобактерій, резистентних до декількох лікарських засобів.

Таким чином, даний винахід відноситься до застосування заміщеного хінолінового похідного з метою одержання лікарського засобу для лікування теплокровних ссавців, інфікованих штамом *Mycobacterium*, резистентним до лікарського засобу, де заміщене хінолінове похідне являє собою сполуку формули (Ia) або формули (Ib)



його фармацевтично прийнятну кислотну-адитивну або основно-адитивну сіль, стереохімічно ізомерну форму, таутомерну форму або N-оксидну форму, де

$R^1$  являє собою водень, галоген, галогеналкіл, ціано групу, гідрокси групу, Ar, Het, алкіл, алкілокси групу, алкілтіо групу, алкілоксиалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ди(Ar)алкіл;

$r$  являє собою ціле число, яке дорівнює 1, 2, 3 або 4;

$R^2$  являє собою водень, гідрокси групу, меркапто групу, алкілокси групу, алкоксиалкілокси групу, алкілтіо групу, моно- або ди(алкіл)аміно групу або

радикал формули де Y являє собою

$\text{CH}_2$ , O, S, NH або N-алкіл;

$R^3$  являє собою алкіл, Ar, Ar-алкіл, Het або Het-алкіл;

$q$  являє собою ціле число, яке дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

кожний з  $R^4$  та  $R^5$  незалежно являють собою водень, алкіл або бензил; або

$R^4$  та  $R^5$  узяті разом з атомом N, з яким вони зв'язані, можуть утворювати радикал, обраний з групи, що складається з піролідинілу, 2H-піролілу, 2-піролінілу, 3-піролінілу, піролілу, імідазолідинілу, піразолідинілу, 2-імідазолінілу, 2-піразолінілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу, піперидинілу, піридинілу, піперазинілу, імідазолідинілу, піридазинілу, пірімідинілу, піразинілу, триазинілу, морфолінілу та тіоморфолінілу, необов'язково заміщених алкілом, галогеном, галогеналкілом, гідрокси групою, алкілокси групою, аміно групою, моно- або діалкіламіно групою, алкілтіо групою, алкілоксиалкілом, алкілтіоалкілом та пірімідинілом;

$R^6$  являє собою водень, галоген, галогеналкіл, гідрокси групу, Ar, алкіл, алкілокси групу, алкілтіо групу, алкілоксиалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ди(Ar)алкіл; або два суміжних радикали  $R^6$  узяті разом, можуть утворювати двовалентний радикал формули  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ;

$s$  являє собою ціле число, яке дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5; та

$R^7$  являє собою водень, алкіл, Ar або Het;

$R^8$  являє собою водень або алкіл;

$R^9$  являє собою оксо групу; або

$R^8$  та  $R^9$  узяті разом, утворюють радикал  $=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ ;

алкіл являє собою насичений вуглеводневий радикал із прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що має від 3 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що має від 3 до 6 атомів вуглецю та приєднаний до насиченого вуглеводневого радикалу із прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю; де кожен атом вуглецю може бути, але необов'язково, заміщений галогеном, гідрокси групою, алкілокси групою або оксо групою;

Ar являє собою гомоцикл, обраний із групи, що складається з фенілу, нафтилу, аценафтилу, тетрагідронафтилу, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний із групи, що складається з гідрокси групи, галогену, ціано групи, нітро групи, аміно групи, моно- або діалкіламіно групи, алкілу, галогеналкілу, алкілокси групи, галогеналкілокси групи, карбоксилу, алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу та моно- або діалкіламінокарбонілу;

Het являє собою моноциклічний гетероцикл, обраний із групи, що складається з N-феноксіпіперидинілу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, фуранілу, тієнілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, піридинілу, пірімідинілу, піразинілу та піридазинілу; або бициклічний гетероцикл, обраний із групи, що складається з хінолінілу, хіноксалінілу, індолілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензізоксазолілу, бензотіазолілу, бензізотіазолілу, бензофуранілу, бензотієнілу, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксинілу або бензо[1,3]діоксолілу; при цьому кожний моноциклічний та бициклічний гетероцикл може бути, але необов'язково, заміщений у атомі вуглецю 1, 2 або 3 замісниками, обраними із групи, що складається з галогену, гідрокси групи, алкілу або алкілокси групи;

галоген являє собою замісник, обраний із групи, що складається із фтору, хлору, бром та йоду, та

галогеналкіл являє собою насичений вуглеводневий радикал із прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що має від 3 до 6 атомів вуглецю, де один або більша кількість атомів вуглецю заміщені одним або декількома атомами галогену.

Більш конкретно, даний винахід відноситься до застосування заміщеного хінолінового похідного з метою приготування лікарського засобу для лікування інфекції, яку викликає штам *Mycobacterium*, резистентний до лікарського засобу, де зазначене заміщене хінолінове похідне являє собою сполуку формули (Ia) або формули (Ib).

Даний винахід також відноситься до способу лікування пацієнта, що потерпає від інфекції, яку викликає мікобактеріальний штам, резистентний

до лікарського засобу, або індивідуума з ризиком зараження таким штамом, де зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції відповідно до винаходу.

Сполуки формули (Ia) та (Ib) взаємозалежні між собою, тобто, наприклад, сполука формули (Ib), де  $R^9$  являє собою оксо групу, є таутомерним еквівалентом сполуки формули (Ia), де  $R^2$  являє собою гідрокси групу (кето-енольна таутомеризація).

У рамках даної заявки алкіл являє собою насичений вуглеводневий радикал із прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що має від 3 до 6 атомів вуглецю, або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що має від 3 до 6 атомів вуглецю й приєднаний до насиченого вуглеводневого радикалу із прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю; де кожен атом вуглецю може бути, але необов'язково, заміщений галогеном, гідрокси групою, алкілокси групою або оксо групою. Переважно, алкіл являє собою метил, етил або циклогексилметил.

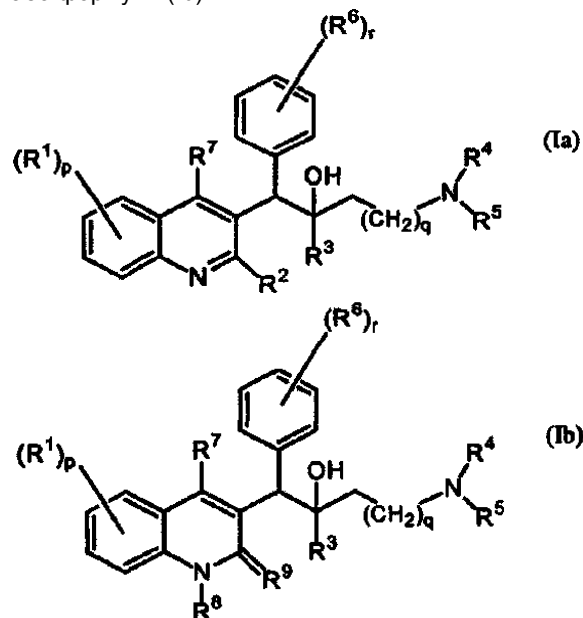
У рамках даної заявки Ar являє собою гомоцикл, обраний із групи, що складається з фенілу, нафтилу, аценафтилу, тетрагідронафтилу, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний із групи, що складається з гідрокси групи, галогену, ціано групи, нітро групи, аміно групи, моно- або діалкіламіно групи, алкілу, галогеналкілу, алкілокси групи, галогеналкілокси групи, карбоксилу, алкіл-локсикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу та моно- або діалкіламінокарбонілу. Переважно, Ar являє собою нафтил або феніл, кожний з яких необов'язково заміщений 1 або 2 галогеновими замісниками.

У рамках даної заявки Het являє собою моноциклічний гетероцикл, обраний із групи, що складається з N-феноксипіперидинілу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, фуранілу, тієнілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу та піридазинілу; або бициклічний гетероцикл, обраний із групи, що складається з хінолінілу, хіноксалінілу, індолілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензізоксазолілу, бензотіазолілу, бензізотіазолілу, бензофуранілу, бензотієнілу, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксинілу або бензо[1,3]діоксолілу; при цьому кожний моноциклічний та бициклічний гетероцикл може бути, але необов'язково, заміщений на атомі вуглецю 1, 2 або 3 замісниками, обраними із групи, що складається з галогену, гідрокси групи, алкілу або алкілокси групи. Переважно, Het являє собою тієніл.

У рамках даної заявки галоген являє собою замісник, обраний із групи, що складається із фтору, хлору, бромов та йоду, а галогеналкіл являє собою насичений вуглеводневий радикал із прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що має від 3 до 6 атомів вуглецю, де один або більша кількість атомів вуглецю заміщені одним або декількома атомами галогену.

Переважно, галоген являє собою бром, фтор або хлор, а переважно, галогеналкіл являє собою трифторметил. Якщо алкіл заміщений більш ніж одним атомом галогену, то атоми галогену можуть бути однаковими або різними.

Переважно, даний винахід відноситься до описаного вище застосування сполук формули (Ia) або формули (Ib)



їхньої фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної або основно-адитивної солі, стереохімічно ізомерної форми, таутомерної форми або N-оксидної форми, де

$R^1$  являє собою водень, галоген, галогеналкіл, ціано групу, гідрокси групу, Ar, Het, алкіл, алкілокси групу, алкілтіо групу, алкілоксиалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ди(Ar)алкіл;

$q$  являє собою ціле число, яке дорівнює 1, 2, 3 або 4;

$R^2$  являє собою водень, гідрокси групу, меркапто групу, алкілокси групу, алкоксиалкілокси групу, алкілтіо групу, моно- або ди(алкіл)аміно групу або

радикал формули де Y являє собою

$CH_2$ , O, S, NH або N-алкіл,

$R^3$  являє собою алкіл, Ar, Ar-алкіл, Het або Het-алкіл;

$q$  являє собою ціле число, яке дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

кожний з  $R^4$  та  $R^5$  незалежно являє собою водень, алкіл або бензил; або

$R^4$  та  $R^5$ , узяті разом з атомом N, з яким вони зв'язані, можуть утворювати радикал, обраний із групи, що складається з піролідинілу, 2H-піролілу, 2-піролінілу, 3-піролінілу, піролілу, імідазолідинілу, піразолідинілу, 2-імідазолідинілу, 2-піразолідинілу, імідазолілу, піразолілу, тριαзолілу, піперидинілу, піридинілу, піперазинілу, імідазолідинілу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу, тριαзинілу, морфолінілу та тіоморфолінілу, необов'язково заміщених алкілом, галогеном, галогеналкілом, гідрокси групою, алкілокси групою, аміно групою,

моно- або діалкіламіно групою, алкілтіо групою, алкілоксиалкілом, алкілтіоалкілом та пірімідинілом;

$R^6$  являє собою водень, галоген, галогеналкіл, гідрокси групу, Ar, алкіл, алкілокси групу, алкілтіо групу, алкілоксиалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ди(Ar)алкіл; або два суміжних радикали  $R^6$ , узяті разом, можуть утворювати двовалентний радикал формули  $=C-C=C-C-$ ;

$g$  являє собою ціле число, яке дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5; та

$R^7$  являє собою водень, алкіл, Ar або Het;

$R^8$  являє собою водень або алкіл;

$R^9$  являє собою оксо групу; або

$R^6$  та  $R^9$ , узяті разом, утворюють радикал  $=N-CH=CH-$ ;

алкіл являє собою насичений вуглеводневий радикал із прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що має від 3 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що має від 3 до 6 атомів вуглецю й приєднаний до насиченого вуглеводневого радикалу із прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю; де кожен атом вуглецю може бути, але необов'язково, заміщений галогеном, гідрокси групою, алкілокси групою або оксо групою;

Ar являє собою гомоцикл, обраний із групи, що складається з фенілу, нафтилу, аценафтилу, тетрагідронафтилу, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний із групи, що складається з гідрокси групи, галогену, ціано групи, нітро групи, аміно групи, моно- або діалкіламіно групи, алкілу, галогеналкілу, алкілокси групи, галогеналкілокси групи, карбоксилу, алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу та моно- або діалкіламінокарбонілу;

Het являє собою моноциклічний гетероцикл, обраний із групи, що складається з N-феноксипіперидинілу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, фуранілу, тієнілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, піридинілу, пірімідинілу, піразинілу та піридазинілу; або бициклічний гетероцикл, обраний із групи, що складається з хінолінілу, хіноксалінілу, індолілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензізоксазолілу, бензотіазолілу, бензізотіазолілу, бензофуранілу, бензотієнілу, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксинілу або бензо[1,3]діоксолілу; при цьому кожний моноциклічний та бициклічний гетероцикл може бути, але необов'язково, заміщений на атомі вуглецю 1, 2 або 3 замісниками, обраними із групи, що складається з галогену, гідрокси групи, алкілу або алкілокси групи;

галоген являє собою замісник, обраний із групи, що складається із фтору, хлору, броду та йоду, та

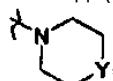
галогеналкіл являє собою насичений вуглеводневий радикал із прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що має від 3 до 6 атомів вуглецю, де один або більша кількість атомів вуглецю заміщені одним або декількома атомами галогену.

Даний винахід також відноситься до вищепри-  
саного застосування сполук формули (Ia) або фо-  
рмули (Ib), де

$R^1$  являє собою водень, галоген, галогеналкіл, ціано групу, гідрокси групу, Ar, Het, алкіл, алкілокси групу, алкілтіо групу, алкілоксиалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ди(Ar)алкіл;

$r$  являє собою ціле число, яке дорівнює 1, 2, 3 або 4;

$R^2$  являє собою водень, гідрокси групу, меркапто групу, алкілокси групу, алкоксиалкілокси групу, алкілтіо групу, моно- або ди(алкіл)аміно групу або

радикал формули , де Y являє собою

$CH_2$ , O, S, NH або N-алкіл;

$R^3$  являє собою алкіл, Ar, Ar-алкіл, Het або Het-алкіл;

$q$  являє собою ціле число, яке дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

кожний з  $R^4$  та  $R^5$  незалежно являє собою во-  
день, алкіл або бензил; або

$R^4$  та  $R^5$ , узяті разом з атомом N, з яким вони зв'язані, можуть утворювати радикал, обраний із групи, що складається з піролідинілу, 2H-піролілу, 2-піролінілу, 3-піролінілу, піролілу, імідазолідинілу, піразолідинілу, 2-імідазолінілу, 2-піразолінілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу, піперидинілу, піридинілу, піперазинілу, імідазолідинілу, піридазинілу, пірімідинілу, піразинілу, триазинілу, морфолінілу та тіоморфолінілу, необов'язково заміщених алкілом, галогеном, галогеналкілом, гідрокси групою, алкілокси групою, аміно групою, моно- або діалкіламіно групою, алкілтіо групою, алкілоксиалкілом, алкілтіоалкілом та пірімідинілом;

$R^6$  являє собою водень, галоген, галогеналкіл, гідрокси групу, Ar, алкіл, алкілокси групу, алкілтіо групу, алкілоксиалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ди(Ar)алкіл;

$g$  являє собою ціле число, яке дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5; та

$R^7$  являє собою водень, алкіл, Ar або Het;

$R^8$  являє собою водень або алкіл;

$R^9$  являє собою оксо групу; або

$R^8$  та  $R^9$ , узяті разом, утворюють радикал  $=N-CH=CH-$ ;

алкіл являє собою насичений вуглеводневий радикал із прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що має від 3 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що має від 3 до 6 атомів вуглецю та приєднаний до насиченого вуглеводневого радикалу із прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю; де кожен атом вуглецю може бути, але необов'язково, заміщений галогеном, гідрокси групою, алкілокси групою або оксо групою;

Ar являє собою гомоцикл, обраний із групи, що складається з фенілу, нафтилу, аценафтилу, тетрагідронафтилу, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний із групи, що складається з гідрокси групи, галогену, ціано групи, нітро групи, аміно групи, моно- або діалкіламіно групи, алкілу,



галогеналкілу, алкілокси групи, галогеналкілокси групи, карбоксилу, алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу та моно- або діалкіламінокарбонілу;

Het являє собою моноциклічний гетероцикл, обраний із групи, що складається з N-феноксипіперидинілу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, фуранілу, тієнілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тiazолілу, ізотіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу та піридазинілу; або бициклічний гетероцикл, обраний із групи, що складається з хінолінілу, хіноксалінілу, індолілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензізоксазолілу, бензотіазолілу, бензізотіазолілу, бензофуранілу, бензотієнілу, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксинілу або бензо[1,3]діоксолілу; при цьому кожен моноциклічний та бициклічний гетероцикл може бути, але необов'язково, заміщений на атомі вуглецю 1, 2 або 3 замісниками, обраними із групи, що складається з галогену, гідрокси групи, алкілу або алкілокси групи;

галоген являє собою замісник, обраний із групи, що складається із фтору, хлору, броду та йоду, та

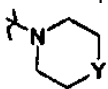
галогеналкіл являє собою насичений вуглеводневий радикал із прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що має від 3 до 6 атомів вуглецю, де один або більша кількість атомів вуглецю заміщені одним або декількома атомами галогену.

Даний винахід також відноситься до вищеприданого застосування сполук формули (Ia) або формули (Ib), де

$R^1$  являє собою водень, галоген, ціано групу, Ar, Het, алкіл та алкілокси групу;

r являє собою ціле число, яке дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

$R^2$  являє собою водень, гідрокси групу, алкілокси групу, алкілоксиалкілокси групу, алкілтіо групу

або радикал формули , де Y являє собою O;

$R^3$  являє собою алкіл, Ar, Ar-алкіл або Het; q являє собою ціле число, яке дорівнює 0, 1, 2 або 3;

кожний з  $R^4$  та  $R^5$  незалежно являє собою водень, алкіл або бензил; або

$R^4$  та  $R^5$ , узяті разом з атомом N, з яким вони зв'язані, можуть утворювати радикал, обраний із групи, що складається з піролідинілу, імідазолілу, триазолілу, піперидинілу, піперазинілу, піразинілу, морфолінілу та тіоморфолінілу, необов'язково заміщених алкілом та піримідинілом;

$R^6$  являє собою водень, галоген або алкіл; або два суміжних радикали  $R^6$ , узяті разом, можуть утворювати двовалентний радикал формули -CH=CH-CH=CH-;

г являє собою ціле число, яке дорівнює 1;

$R^7$  являє собою водень;

$R^8$  являє собою водень або алкіл,

$R^9$  являє собою око групу; або

$R^8$  та  $R^9$ , узяті разом, утворюють радикал =N-CH=CH-;

алкіл являє собою насичений вуглеводневий радикал із прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що має від 3 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що має від 3 до 6 атомів вуглецю та приєднаний до насиченого вуглеводневого радикалу із прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю; де кожен атом вуглецю може бути, але необов'язково, заміщений галогеном або гідрокси групою;

Ar являє собою гомоцикл, обраний із групи, що складається з фенілу, нафтилу, аценафтилу, тетрагідронафтилу, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний із групи, що складається з галогену, галогеналкілу, ціано групи, алкілокси групи та морфолінілу;

Het являє собою моноциклічний гетероцикл, обраний із групи, що складається з N-феноксипіперидинілу, фуранілу, тієнілу, піридинілу, піримідинілу; або бициклічний гетероцикл, обраний із групи, що складається з бензотієнілу, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксинілу або бензо[1,3]діоксолілу; де кожен моноциклічний та бициклічний гетероцикл може бути, але необов'язково, заміщений на атомі вуглецю 1, 2 або 3 алкільними замісниками; та

галоген являє собою замісник, обраний із групи, що складається із фтору, хлору та броду.

У сполуках формул (Ia) і (Ib), переважно,  $R^1$  являє собою водень, галоген, Ar, алкіл або алкілокси групу. Більш переважно,  $R^1$  являє собою галоген. Найбільш переважно,  $R^1$  являє собою бром.

Переважно, r дорівнює 1.

Переважно,  $R^2$  являє собою водень, алкілокси групу або алкілтіо групу. Більш переважно,  $R^2$  являє собою алкілокси групу, зокрема,  $C_{1-4}$ алкілокси групу. Найбільш переважно,  $R^2$  являє собою метилокси групу.

$C_{1-4}$ алкіл являє собою насичений вуглеводневий радикал із прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, такий як, наприклад, метил, етил, пропил, 2-метилетил та інші їм подібні.

Переважно,  $R^3$  являє собою нафтил, феніл або тієніл, кожний з яких необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, де зазначеним замісником, переважно, є галоген або галогеналкіл, найбільше переважно, галоген. Більш переважно,  $R^3$  являє собою нафтил або феніл, кожний з яких необов'язково заміщений галогеном, переважно, 3-фтором. Ще більш переважно,  $R^3$  являє собою нафтил або феніл. Найбільш переважно,  $R^3$  являє собою нафтил.

Переважно, q дорівнює 0, 1 або 2. Більш переважно, q дорівнює 1.

Переважно, кожний з  $R^4$  та  $R^5$  незалежно являє собою водень або алкіл, зокрема, водень або  $C_{1-4}$ алкіл, більш конкретно,  $C_{1-4}$ алкіл, більш переважно, водень, метил або етил, найбільше переважно, метил.

$C_{1-4}$ алкіл являє собою насичений вуглеводневий радикал із прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, такий як,

наприклад, метил, етил, пропил, 2-метилетил та інші їм подібні.

Переважно,  $R^4$  та  $R^5$ , узяті разом з атомом N, з яким вони зв'язані, можуть утворювати радикал, обраний із групи, що складається з імідазолілу, триазолілу, піперидинілу, піперазинілу та тіоморфолінілу, необов'язково заміщених алкілом, галогеном, галогеналкілом, гідрокси групою, алкілокси групою, алкілтіо групою, алкілоксиалкілом або алкілтіоалкілом, переважно, алкілом, а найбільш переважно, метилом або етилом.

Переважно,  $R^6$  являє собою водень, алкіл або галоген. Найбільш переважно,  $R^6$  являє собою водень. Переважно,  $g$  дорівнює 0, 1 або 2.

Переважно,  $R^7$  являє собою водень або метил, а більш переважно, водень.

У сполуках тільки формули (Ib)  $R^8$ , переважно, являє собою алкіл, а більш переважно, метил, а  $R^9$  являє собою кисень.

Групою сполук, що представляє інтерес, є сполуки формули (Ia), їх фармацевтично прийнятні кислотнo-адитивні або основно-адитивні солі, стереохімічно ізомерні форми, таутомерні форми або N-оксидні форми.

Групою сполук, що представляє інтерес, є сполуки формули (Ia), їх фармацевтично прийнятні кислотнo-адитивні або основно-адитивні солі, стереохімічно ізомерні форми, таутомерні форми або N-оксидні форми, у яких  $R^1$  являє собою водень, галоген, Ag, алкіл або алкілокси групу,  $p=1$ ,  $R^2$  являє собою водень, алкілокси групу або алкілтіо групу,  $R^3$  являє собою нафтил, феніл або тієніл, кожний з яких необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, обраними із групи, що складається з галогену та галогеналкілу,  $q=0, 1, 2$  або 3; кожний з  $R^4$  та  $R^5$  незалежно являють собою водень або алкіл, або  $R^4$  та  $R^5$ , узяті разом з атомом N, з яким вони зв'язані, можуть утворювати радикал, обраний із групи, що складається з імідазолілу, триазолілу, піперидинілу, піперазинілу та тіоморфолінілу;  $R^6$  являє собою водень, алкіл або галоген,  $g$  дорівнює 0 або 1, а  $R^7$  являє собою водень.

Кращими сполуками є

1-(6-бром-2-метоксифінолін-3-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)-4-диметиламіно-1-фенілбутан-2-ол;  
1-(6-бром-2-метоксифінолін-3-іл)-4-метиламіно-2-нафталін-1-іл-1-фенілбутан-2-ол, що відповідає 6-бром-(-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-(-1-нафталініл-(-феніл-3-хінолінетанолу);

1-(6-бром-2-метоксифінолін-3-іл)-2-(2,5-дифторфеніл)-4-диметиламіно-1-фенілбутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксифінолін-3-іл)-2-(2,3-дифторфеніл)-4-диметиламіно-1-фенілбутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксифінолін-3-іл)-4-диметиламіно-2-(2-фторфеніл)-1-фенілбутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксифінолін-3-іл)-4-диметиламіно-2-нафталін-1-іл-1-п-толілбутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксифінолін-3-іл)-4-метиламіно-2-нафталін-1-іл-1-фенілбутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксифінолін-3-іл)-4-диметиламіно-2-(3-фторфеніл)-1-фенілбутан-2-ол;  
та

1-(6-бром-2-метоксифінолін-3-іл)-4-диметиламіно-2-феніл-1-фенілбутан-2-ол,

їхні фармацевтично прийнятні кислотнo-адитивні або основно-адитивні солі, стереохімічно ізомерні форми, таутомерні форми або N-оксидні форми.

Ще більш кращими сполуками є

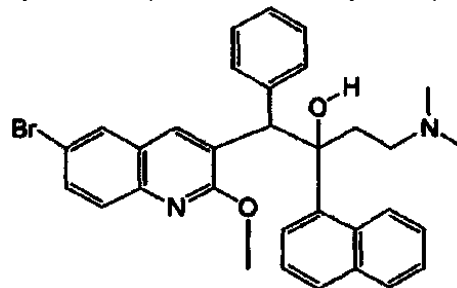
1-(6-бром-2-метоксифінолін-3-іл)-4-диметиламіно-2-(3-фторфеніл)-1-фенілбутан-2-ол,

1-(6-бром-2-метоксифінолін-3-іл)-4-диметиламіно-2-феніл-1-фенілбутан-2-ол,

1-(6-бром-2-метоксифінолін-3-іл)-4-диметиламіно-2-нафталін-1-іл-1-фенілбутан-2-ол, що відповідає 6-бром-(-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-(-1-нафталініл-(-феніл-3-хінолінетанолу);

їх фармацевтично прийнятні кислотнo-адитивні або основно-адитивні солі, стереохімічно ізомерні форми, таутомерні форми або N-оксидні форми.

Альтернативною хімічною назвою сполуки 1-(6-бром-2-метоксифінолін-3-іл)-4-диметиламіно-2-нафталін-1-іл-1-фенілбутан-2-олу є 6-бром-(-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-(-1-нафталініл-(-феніл-3-хінолінетанол. Зазначена сполука може бути також представлена наступною формулою:



Найбільш кращою сполукою є одна з наступних сполук:

6-бром- $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси- $\alpha$ -1-нафталініл-3-феніл-3-хінолінетанол, його фармацевтично прийнятні кислотнo-адитивні або основно-адитивні солі, стереохімічно ізомерні форми, таутомерні форми або N-оксидні форми; або

6-бром-(-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-(-1-нафталініл-(-феніл-3-хінолінетанол або його фармацевтично прийнятна кислотнo-адитивна сіль; або

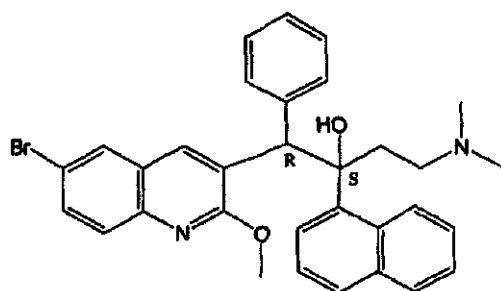
6-бром-(-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-(-1-нафталініл-(-феніл-3-хінолінетанол або його стереохімічно ізомерна форма;

6-бром-(-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-(-1-нафталініл-(-феніл-3-хінолінетанол або його N-оксидна форма;

((S,(R)-6-бром-(-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-(-1-нафталініл-(-феніл-3-хінолінетанол, тобто сполука 12, або його фармацевтично прийнятна кислотнo-адитивна сіль; або

((S,(R)-6-бром-(-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-(-1-нафталініл-(-феніл-3-хінолінетанол, тобто сполука 12.

Таким чином, найбільш кращою сполукою є ((S,(R)-6-бром-(-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-(-1-нафталініл-(-феніл-3-хінолінетанол, що відповідає (1R,2S)-1-(6-бром-2-метоксифінолін-3-іл)-4-диметиламіно-2-нафталін-1-іл-1-фенілбутан-2-олу. Зазначена сполука може бути також представлена нижченаведеною формулою:



Фармацевтично прийнятні кислотнo-адитивні солі являють собою терапевтично активні нетоксичні кислотнo-адитивні солі, які можуть бути утворені сполуками формул (Ia) та (Ib). Зазначені кислотнo-адитивні солі можуть бути отримані шляхом обробки основної форми сполук формул (Ia) та (Ib) відповідними кислотами, наприклад, неорганічними кислотами, наприклад, галоген водневою кислотою, зокрема, соляною кислотою, бромистоводневою кислотою, сірчаною кислотою, азотною кислотою та фосфорною кислотою; органічними кислотами, наприклад, оцтовою кислотою, гідроксioцтовою кислотою, пропановою кислотою, молочною кислотою, піровиноградною кислотою, щавлевою кислотою, маленовою кислотою, бурштиною кислотою, малеїною кислотою, фумаровою кислотою, яблучною кислотою, винною кислотою, лимонною кислотою, метансульфоновою кислотою, етансульфоновою кислотою, бензолсульфоновою кислотою, п-толуолсульфоновою кислотою, цикламіною кислотою, саліциловою кислотою, п-аміносаліциловою кислотою та павовою кислотою.

Сполуки формул формули (Ia) та (Ib), що містять кислотні протони, можуть бути також перетворені в їх терапевтично активні нетоксичні основно-адитивні солі шляхом обробки відповідними органічними та неорганічними основами. Відповідні основні солі включають, наприклад, солі амонію; солі лужних та лужноземельних металів, зокрема, солі літію, натрію, калію, магнію та кальцію; солі, утворені органічними основами, наприклад, солі бензатину, N-метил-D-глюкаміну, гібрамину; та солі, утворені амінокислотами, наприклад, аргініном та лізином.

Та, навпаки, зазначені кислотнo-адитивна або основно-адитивна солі можуть бути перетворені у вільні форми шляхом їхньої обробки відповідною основою або відповідною кислотою.

Термін "адитивна сіль", який використовується у рамках даної заявки, також включає сольвати, які можуть бути утворені сполуками формул (Ia) та (Ib), а також їхніми солями. Такими сольватами є, наприклад, гідрати та алкогольати.

Термін "стереохімічно ізомерні форми", який використовується у рамках даної заявки, означає всі можливі ізомерні форми, які можуть мати сполуки формул (Ia) та (Ib). Якщо це не обговорено або не зазначене особливо, хімічні назви сполук позначають суміш всіх можливих стереохімічно ізомерних форм; зазначені суміші містять всі діастереомери та енантіомери основної молекулярної структури. Більш конкретно, стереогенні центри можуть мати R- або S-конфігурацію; а замісники на двовалентних циклічних (частково) насичених ра-

дикалах можуть мати або цис-, або транс-конфігурацію. Очевидно, що стереохімічно ізомерні форми сполук формул (Ia) та (Ib) також входять в обсяг даного винаходу.

Відповідно до угод по CAS-номенклатурі, якщо в молекулі присутні два стереогенні центри з відомою абсолютною конфігурацією, то позначення R або S дають (відповідно до правила послідовності Кана-Інгольда-Прелога) хіральному центру з найменшим номером, тобто базисному центру. Конфігурацію другого стереогенного центра визначають із використанням відносних позначень  $[R^*, R^*]$  або  $[R^*, S^*]$ , де  $R^*$  завжди визначають як базисний центр;  $[R^*, R^*]$  означає центри з тієї ж самою хіральністю, а  $[R^*, S^*]$  означає центри із хіральністю, що відрізняється. Так, наприклад, якщо хіральний центр у положенні з найменшим номером у молекулі має S-конфігурацію, а другий центр має R-конфігурацію, те стереоконфігурація буде визначена як S-  $[R^* S^*]$ . Якщо використовуються "(" та "(", то положення самого "старшого" замісника на асиметричному атомі вуглецю в циклічній системі, що має найменший номер положення, завжди доволіно вважається "("-положенням від середньої площини, обумовленою циклічною системою. Положення самого "старшого" замісника на іншому асиметричному атомі вуглецю в зазначеній циклічній системі стосовно положення самого "старшого" замісника на базисному атомі позначається "(", якщо він перебуває на тій же стороні від середньої площини, обумовленою циклічною системою, або "(", якщо він перебуває на іншій стороні від середньої площини, обумовленою циклічною системою.

Сполуки формул (Ia) та (Ib) та деякі із проміжних сполук завжди мають у своїй структурі, щонайменше, два стереогенних центри, що може приводити до утворення, щонайменше, 4 стереохімічно різних структур.

Таутомерні форми сполук формул (Ia) та (Ib) являють собою сполуки формул (Ia) та (Ib), у яких, наприклад, енольна група перетворена в кетогрупу (кето-енольна таутомерія).

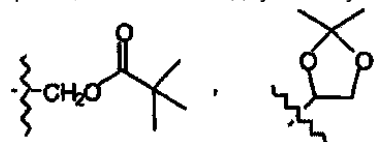
N-оксидні форми сполук формул (Ia) та (Ib) являють собою сполуки формул (Ia) та (Ib), у яких один або більша кількість третинних атомів азоту окиснені до так називаного N-оксиду.

Сполуки формул (Ia) та (Ib), які одержують описаними нижче способами, можуть бути синтезовані у формі рацемічних сумішей енантіомерів, які можуть бути відділені друг від друга відповідно до добре відомих з рівня техніки процедур розділення. Рацемічні сполуки формул (Ia) та (Ib) можуть бути перетворені у відповідні діастереомерні солі за допомогою взаємодії з придатною хіральною кислотою. Потім зазначені діастереомерні солі розділяють, наприклад, шляхом селективної або фракціонованої кристалізації, та виділяють енантіомери шляхом обробки лугом. Альтернативний спосіб розділення енантіомерних форм сполук формул (Ia) та (Ib) включає проведення рідинної хроматографії з використанням хіральної стаціонарної фази. Зазначені стереохімічно чисті ізомерні форми можуть бути також отримані з відповідних стереохімічно чистих ізомерних форм відповідних вихідних сполук за умови, що дана

реакція відбувається стереоспецифічно. Якщо бажано одержати специфічний стереоізомер, то зазначену сполуку, переважно, синтезують стереоспецифічними методами. У цих методах переважно використовують енантімерно чисті вихідні сполуки.

Даний винахід також включає похідні (звичайно називані "проліками") фармакологічно активних сполук відповідно до винаходу, які розкладаються *in vivo* з утворенням сполук відповідно до винаходу. Проліки звичайно (але не завжди) є менш ефективними стосовно рецептора-мішені, у порівнянні зі сполуками, які утворюються після розкладання цих проліків. Проліки є особливо коштовними, якщо потрібна сполука має хімічні або фізичні властивості, які утрудняють його введення або роблять його неефективним. Так, наприклад, потрібна сполука може бути лише погано розчинною, або вона може погано транспортуватися через слизову оболонку або мати занадто короткий час напівжиття в плазмі. Більше докладне обговорення проліків можна знайти в Stella, V. J. et al., "Prodrugs", Drugs Delivery Systems, 1985, pp. 112-176 й Drugs, 1985, 29, pp. 455-473.

Форми проліків фармакологічно активних сполук відповідно до винаходу звичайно являють собою сполуки формул (Ia) та (Ib), їх фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні або основні-адитивні солі, стереохімічно ізомерні форми, таутомерні форми та N-оксидні форми, що мають кислотну групу, що є етерифікованою або амідованою. Такими етерифікованими кислотними групами є групи формул  $-COOR^x$ , де  $R^x$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, феніл, бензил або одну з наступних груп:



Амідованими групами є групи формул  $-CONR^yR^z$ , де  $R^y$  являє собою H,  $C_{1-4}$ алкіл, феніл або бензил, а  $R^z$  являє собою -ВН, H,  $C_{1-6}$ алкіл, феніл або бензил.

Сполуки відповідно до винаходу, що мають аміногрупу, можуть бути дериватизовані кетоном або альдегідом, таким як формальдегід, з утворенням основи Манніха. Ця основа буде гідролізуватися у водному розчині відповідно до кінетики першого порядку.

У варіанти даного винаходу, що представляє інтерес, використовується заміщене хінолінове похідне формул (Ia) та (Ib), зокрема,  $\alpha(S,R)$ -6-бром-(-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-(-1-нафталініл-(-феніл-3-хінолінетанол, з метою одержання лікарського засобу для лікування інфекцій, які викликані зазначеним вище резистентним до лікарського засобу штамом *Mycobacterium*, де зазначений, резистентний до лікарського засобу штам *Mycobacterium* являє собою штам резистентний *M. tuberculosis*.

В іншому варіанті даного винаходу, що представляє інтерес, використовується заміщене хінолінове похідне формул (Ia) та (Ib), зокрема,  $\alpha(S,R)$ -6-бром-(-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-(-1-нафталініл-(-феніл-3-хінолінетанол, з

метою одержання лікарського засобу для лікування інфекцій, які викликані зазначеним вище резистентним до лікарського засобу штамом *Mycobacterium*, зокрема, резистентним штамом *M. tuberculosis*.

У ще одному варіанті даного винаходу, що представляє інтерес, використовується заміщене хінолінове похідне формул (Ia) або (Ib), зокрема,  $\alpha(S,R)$ -6-бром-(-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-(-1-нафталініл-(-феніл-3-хінолінетанол, з метою одержання лікарського засобу для лікування інфекцій, які викликані зазначеним вище полірезистентним до лікарських засобів штамом *Mycobacterium*, зокрема, полірезистентним до лікарських засобів штамом *M. tuberculosis*, а більш конкретно, з метою одержання лікарського засобу для лікування ссавця, включаючи людину, інфікованого полірезистентним штамом *Mycobacterium*, зокрема, полірезистентним штамом *M. tuberculosis*.

Як було встановлено вище, сполуки формул (Ia) та (Ib) можуть бути використані при захворюваннях, які викликані мікобактеріями, резистентними до лікарського засобу, зокрема, полірезистентними до лікарських засобів. Точна доза та частота введення залежать від того, яку конкретно сполуку формули (Ia) або (Ib) використовують; конкретного стану, що піддається лікуванню; важкості стану, що піддається лікуванню, віку, маси та загального фізичного стану даного пацієнта, а також від іншого призначеного індивідуумові медикаментозного лікування, добре відомого фахівцем. Крім того, мабуть, що зазначена ефективна добова кількість може бути знижена або збільшена залежно від відклику, який виробляється в індивідуума, що піддається лікуванню, та/або залежно від результатів обстеження індивідуума лікарем, що прописує йому сполуки відповідно до винаходу.

З огляду на той факт, що сполуки формул (Ia) та (Ib) мають активність проти мікобактеріальних штамів, резистентних до лікарського засобу, зокрема, полірезистентних до лікарських засобів, ці сполуки відповідно до винаходу можуть бути об'єднані з іншими антимікобактеріальними засобами для ефективної боротьби із захворюваннями, які викликають мікобактерії.

Тому даний винахід також відноситься до комбінації (a) сполуки формули (Ia) або (Ib), зокрема, ((S,R)-6-бром-(-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-(-1-нафталініл-(-феніл-3-хінолінетанолу або його фармацевтично прийнятної кислотної-адитивної солі та (b) одного або декількох інших антимікобактеріальних засобів.

Даний винахід також відноситься до комбінації (a) сполуки формули (Ia) або (Ib), зокрема, ((S,R)-6-бром-(-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-(-1-нафталініл-(-феніл-3-хінолінетанолу або його фармацевтично прийнятної кислотної-адитивної солі та (b) одного або декількох інших антимікобактеріальних засобів, які застосовуються у медицині.

В обсяг даного винаходу також входить фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість (a) сполуки формули (Ia) або (Ib), зокрема,  $\alpha(S,R)$ -6-бром- $\alpha$ -[2-

(диметиламіно)етил]-2-метокси- $\alpha$ -1-нафталініл- $\beta$ -феніл-3-хінолінетанолу або його фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі та (b) одного або декількох інших антимікобактеріальних засобів.

Даний винахід також відноситься до використання зазначеної вище комбінації або фармацевтичної композиції для лікування інфекції, яка викликана резистентним до лікарського засобу штамом *Mycobacterium*, зокрема, резистентним до лікарського засобу штамом *M. tuberculosis*. Зазначена вище комбінація або фармацевтична композиція може бути також використана для лікування інфекції, яка викликана чутливим штамом *Mycobacterium*, зокрема, чутливим штамом *M. tuberculosis*.

У зазначеній вище комбінації або фармацевтичній композиції, сполукою формули (Ia) або (Ib), переважно, є сполука формули (Ia).

Іншими антимікобактеріальними засобами, які можуть бути об'єднані зі сполуками формул (Ia) та (Ib), є, наприклад, рифампіцин (=рифампін); ізоніазид; піразинамід; амікацин; етіонамід; моксифлоксацин; етамбутол; стрептоміцин; параміносалицилова кислота; циклосерин, капреоміцин; канаміцин; тіоацетазон; RA-824; хінолони/фторхінолони, такі як, наприклад, офлоксацин, ципрофлоксацин, спарфлоксацин; макроліди, такі як, наприклад, кларитроміцин, клофазімін, амоксицилін із клавулановою кислотою; рифаміцини; рифабутин та рифапентин.

Переважно, сполуки відповідно до винаходу, що мають формулу (Ia) або (Ib), зокрема, ((S,(R)-6-бром-(-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-(-1-нафталініл-(-феніл-3-хінолінетанол, поєднують із рифапентином та моксифлоксацином.

Іншою комбінацією, що представляє інтерес, відповідно до винаходу є комбінація (a) сполуки формули (Ia) або (Ib), зокрема,  $\alpha$ (S,(R)-6-бром-(-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-(-1-нафталініл-(-феніл-3-хінолінетанолу або його фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі, та (b) одного або декількох інших антимікобактеріальних засобів, де одним або декількома із зазначених інших антимікобактеріальних засобів є піразинамід. Так, наприклад, даний винахід також відноситься до комбінації сполуки формули (Ia) або (Ib), зокрема, ((S,(R)-6-бром-(-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-(-1-нафталініл-(-феніл-3-хінолінетанолу або його фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі та піразинамід, та, необов'язково, одного або декількох інших антимікобактеріальних засобів. Прикладами таких комбінацій є комбінація ((S,(R)-6-бром-(-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-(-1-нафталініл-(-феніл-3-хінолінетанолу або його фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі та піразинамід; комбінація ((S,(R)-6-бром-(-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-(-1-нафталініл-(-феніл-3-хінолінетанолу або його фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі, піразинамід та рифапентину; комбінація ((S,(R)-6-бром-(-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-(-1-нафталініл-(-феніл-3-хінолінетанолу або його фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі, піразинамід та ізоніазиду; комбінація ((S,(R)-6-бром-(-[2-

(диметиламіно)етил]-2-метокси-(-1-нафталініл-(-феніл-3-хінолінетанолу або його фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі, піразинамід та моксифлоксацину; комбінація ((S,(R)-6-бром-(-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-(-1-нафталініл-(-феніл-3-хінолінетанолу або його фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі, піразинамід та рифампіну. Було виявлено, що сполука формул (Ia) або (Ib), зокрема, ((S,(R)-6-бром-(-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-(-1-нафталініл-(-феніл-3-хінолінетанол або його фармацевтично прийнятна кислотно-адитивна сіль та піразинамід мають синергічну дію.

Комбінаціями, що представляють інтерес, також є комбінації, що містять сполуку формул (Ia) або (Ib), описані в таблиці 11 та 12.

В обсяг даного винаходу також входить фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій, та, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість активних інгредієнтів, зазначених у вищевказаних комбінаціях.

Фармацевтична композиція відповідно до винаходу може бути отримана у вигляді різних фармацевтичних форм для їхнього введення. Придатними композиціями можуть бути будь-які композиції, які звичайно використовуються для системного введення лікарських засобів. Для одержання фармацевтичних композицій відповідно до винаходу, ефективну кількість конкретних сполук, необов'язково у формі адитивної солі, які використовуються як активний інгредієнт, поєднують із фармацевтично прийнятним носієм з одержанням однорідної суміші, де зазначений носій може приймати різні форми широкого ряду залежно від форми препарату, кращої для введення. Ці фармацевтично прийнятні композиції, переважно, одержують у вигляді стандартної лікарської форми, що підходить, зокрема, для перорального або парентерального введення. Так, наприклад, для одержання композицій у вигляді лікарської форми для перорального введення можуть бути використані будь-які підходящі фармацевтичні середовища, такі як, наприклад, вода, гліколи, олії, спирти та інші їм подібні, у випадку готування рідких препаратів для перорального введення, таких як суспензії, сиропи, еліксири, емульсії та розчини, або можуть бути використані тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, розріджувачі, змашувачі, з'єднувальні агенти, дезінтегратори та інші їм подібні, у випадку готування порошків, драже, капсул та таблеток. Таблетки та капсули, завдяки простоті їхнього введення, є найбільш кращими стандартними лікарськими формами для перорального введення, у яких звичайно використовуються тверді фармацевтичні носії. У композицію для парентерального введення для полегшення її розчинності може бути включений носій, що звичайно складається, принаймні, у значній мірі, зі стерильної води, хоча він може включати й інші інгредієнти. Так, наприклад, можуть бути отримані розчини для ін'єкцій, у яких носій містить фізіологічний розчин, розчин глюкози або суміш фізіологічного розчину та розчину глюкози. Могуть бути також отримані суспензії для ін'єкцій, у яких можуть бути використані відповідні рідкі носії, суспендуючи аге-

нти та інші їм подібні. В обсяг даного винаходу також входять тверді препарати, які, безпосередньо перед їхнім застосуванням, можуть бути перетворені в рідкі препарати.

У залежності від способу введення фармацевтична композиція переважно містить від 0,05 до 99мас.%, а більш переважно, від 0,1 до 70мас.% активних інгредієнтів, та від 1 до 99,95мас.%, а більш переважно, від 30 до 99,9мас.% фармацевтично прийнятного носія, де всі відсотки приводяться за масою всієї композиції.

Відношення мас./мас., сполук формули (Ia) або (Ib) та (b) іншого(їх) антимікобактеріального(их) засобу (засобів), якщо вони взяті в комбінації, може бути визначено будь-яким фахівцем у даній галузі. Такі відношення та точна доза та частота введення залежать від конкретної сполуки формули (Ia) або (Ib), яка використовується, та іншого(их) антимікобактеріального(их) засобу(засобів), конкретного стану, що піддається лікуванню, важкості стану, що піддається лікуванню, віку, маси та загального фізичного стану даного пацієнта, а також від іншого медикаментозного лікування, яке призначається індивідуумові, добре відомого фахівцям. Крім того, мабуть, що зазначена ефективна добова кількість може бути знижена або збільшена залежно від відклику, який виробляється індивідуумом, що піддається лікуванню, та/або залежно від результатів обстеження індивідуума лікарем, що прописує йому сполуки відповідно до даного винаходу.

Сполуки формули (Ia) або (Ib) та одне або невелика кількість інших антимікобактеріальних засобів можуть бути об'єднані в одному препараті, або вони можуть бути приготовлені у вигляді окремих препаратів, які можуть бути введені одночасно, окремо або послідовно. Так, наприклад, даний винахід також відноситься до продукту, що містить (a) сполуку формули (Ia) або (Ib) та (b) один або невелику кількість інших антимікобактеріальних засобів, отриманому у вигляді комбінованого препарату для одночасного, окремого або послідовного введення з метою лікування захворювань, які викликані мікобактеріями.

Фармацевтична композиція може додатково містити інші різні інгредієнти, відомі фахівцям, наприклад, змашувач, стабілізатор, буферизуючий агент, емульгатор, агент, що регулює в'язкість, поверхнево-активну речовину, консервант, ароматизатор або барвник.

Для полегшення введення дози та додання їй однорідності, особливо переважно, щоб вищезгадані фармацевтичні композиції були приготовлені у вигляді стандартної лікарської форми. Термін "стандартна лікарська форма", який використовується у цьому описі, означає фізично дискретні одиниці, що придатні для однократного прийому, де кожна така одиниця містить попередньо визначену кількість активного інгредієнта, розрахована на продукування потрібного терапевтичного ефекту, у комбінації з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких стандартних лікарських форм є таблетки (включаючи таблетки з насінками або таблетки з покриттями), капсули, драже, пакети з порошком, облатки, супозиторії, розчини для ін'єкцій або суспензії та інші їм подібні, та їхні дробові форми. Очевидно, що добова доза сполуки відповідно до винаходу варіюється залежно від сполуки, яка використовується, способу введення, обраного курсу лікування та мікобактеріального захворювання, для якого показане дане лікування. Однак, загалом, задовільні результати можуть бути досягнуті при введенні сполуки відповідно до винаходу в добовій дозі, що не перевищує 1 грам, наприклад, у межах від 10 до 50мг/кг маси тіла.

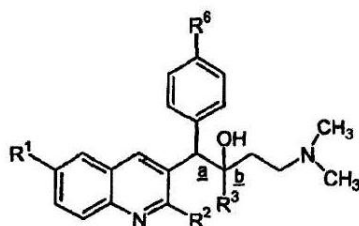
Сполуки формул (Ia) та (Ib) та їхнє одержання описані в заявці WO 2004/011436, що вводиться до даного опису за допомогою посилання.

У деяких сполук абсолютна стереохімічна конфігурація стерео генного(их) атома(ів) вуглецю не була експериментально визначена. У цих випадках стереохімічно ізомерна форма, що була виділена першої, позначена "A", а друга позначена "B" без будь-якого згадування їхньої фактичної стереохімічної конфігурації. Однак зазначені ізомерні форми "A" та "B" можуть бути однозначно охарактеризовані фахівцем у даній галузі добре відомими методами, такими як, наприклад, рентгенографія.

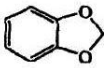
У випадку, якщо "A" та "B" являють собою стереоізомерні суміші, то вони можуть бути потім розділені з одержанням відповідних перших фракцій, позначених "A1" та "B1" та других фракцій, позначених "A2" та "B2", без будь-якого згадування їх фактичної стереохімічної конфігурації.

У нижченаведених таблицях перераховані сполуки формул (Ia) та (Ib), кожна з яких може бути отримано методами, описаними у Міжнародній публікації WO 2004/011436.

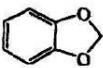
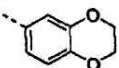
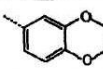



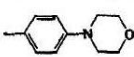
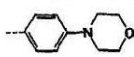
**Таблиця 1**

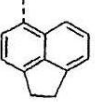








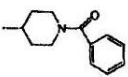
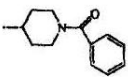



№ спол.	№ прикл.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	Стереохімія та температура плавлення
1	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	феніл	H	(A1), 194 °C
2	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	феніл	H	(A2), 191 °C
3	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	феніл	H	(A); 200 °C
4	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	феніл	H	(B); 190 °C
16	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	4-хлорфеніл	H	(A); 200 °C
17	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	4-хлорфеніл	H	(B); 190 °C
20	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	2-тієніл	H	(A); 96 °C
21	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	2-тієніл	H	(B); 176 °C
22	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	феніл	H	(A); 148 °C
23	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	феніл	H	(B); 165 °C
24	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	3-тієніл	H	(A); 162 °C
25	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	3-тієніл	H	(B); 160 °C
26	B1	феніл	OCH <sub>3</sub>	феніл	H	(A), 174 °C
27	B1	феніл	OCH <sub>3</sub>	феніл	H	(B), 192 °C
28	B1	F	OCH <sub>3</sub>	феніл	H	(A), 190 °C
29	B1	F	OCH <sub>3</sub>	феніл	H	(B), 166 °C
30	B1	Cl	OCH <sub>3</sub>	феніл	H	(A), 170 °C
31	B1	Cl	OCH <sub>3</sub>	феніл	H	(B); 181 °C
32	B1	Br	SCH <sub>3</sub>	феніл	H	(A); 208 °C
33	B1	Br	SCH <sub>3</sub>	феніл	H	(B); 196 °C
34	B1	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	феніл	H	(A); 165 °C
35	B1	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	феніл	H	(B); 165 °C
36	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	феніл	Cl	(A); 197 °C
37	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	феніл	Cl	(B); 221 °C
38	B9	Br	OCH <sub>3</sub>	3-фторфеніл	H	(A); 198 °C
39	B9	Br	OCH <sub>3</sub>	3-фторфеніл	H	(B); 207 °C
108	B9	Br	OCH <sub>3</sub>	3-фторфеніл	H	(A1); 160 °C
109	B9	Br	OCH <sub>3</sub>	3-фторфеніл	H	(A2); 156 °C
40	B1	H	OCH <sub>3</sub>	феніл	H	(A); 152 °C
41	B1	H	OCH <sub>3</sub>	феніл	H	(B); 160 °C

42	B1	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	(A); 140 °C
43	B1	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	(B); 120 °C
59	B1	Br	BrH	феніл	H	(A); > 260 °C
60	B1	Br	BrH	феніл	H	(B); 215 °C
5	B2	Br	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	феніл	H	(A); 162 °C
6	B2	Br	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	феніл	H	(B); 74 °C
7	B3	Br	H	феніл	H	(A); 98 °C
8	B3	Br	H	феніл	H	(A); 180 °C
12	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	H	(A1); 118 °C $\underline{a}$ =R, $\underline{b}$ =S; [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -166,98 ( $c$ =0,505 г/100 мл у ДМФ)
13	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	H	(A); 120 °C $\underline{a}$ =S, $\underline{b}$ =R; [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = +167,60 ( $z$ =0,472 г/100 мл у ДМФ)
14	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	H	(A); 210 °C
15	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	H	(B); 244 °C
45	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	2-нафтил	H	(A); 262 °C
46	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	2-нафтил	H	(B); 162 °C
67	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,5-дифторфеніл	H	(A); 60 °C
68	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,5-дифторфеніл	H	(B); 208 °C
110	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,5-дифторфеніл	H	(A1); 167 °C
111	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,5-дифторфеніл	H	(A2), олія
69	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	2-фторфеніл	H	(A); олія
70	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	2-фторфеніл	H	(B); олія
71	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	CH <sub>3</sub>	(A), 174 °C
72	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	CH <sub>3</sub>	(B), 178 °C
73	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	Cl	(B), 174 °C
74	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	Cl	(A), 110 °C
75	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(A), 196 °C

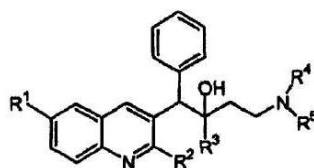


76	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(B); 130 °C
77	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(A); 202 °C
78	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(B); 202 °C
79	B1	Br		1-нафтил	H	(A); > 250 °C
80	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	4-ціанофеніл	H	(A), 224 °C
81	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	4-ціанофеніл	H	(B), 232 °C
82	B1	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	H	(A); 202 °C
83	B1	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	H	(B); 198 °C
84	B1	феніл	OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	H	(A); 248 °C
85	B1	феніл	OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	H	(B); 214 °C
86	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(A); 184 °C
87	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(B); 186 °C
88	B1	Br	SCH <sub>3</sub>	1-нафтил	H	(A), 240 °C
89	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(A), 236 °C
90	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(B), 206 °C
91	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	H	(A), 178 °C
92	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	H	(B), 160 °C
93	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	3-фторфеніл	H	(A); 178 °C
94	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	3-фторфеніл	H	(B), 182 °C
95	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	2-фенілетил	H	(A), 178 °C
96	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	2-фенілетил	H	(B); 146 °C
97	B1	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	H	(A); 168 °C
98	B1	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	H	(B), 154 °C
113	B14	Br	OCH <sub>3</sub>	2,3-дифторфеніл	H	(A), 128 °C
114	B14	Br	OCH <sub>3</sub>	2,3-дифторфеніл	H	(B); 213 °C
115	B15	Br	OCH <sub>3</sub>	3,5-дифторфеніл	H	(A), 192 °C

116	B15	Br	OCH <sub>3</sub>	3,5-дифторфеніл	H	(B); 224 °C
117	B15	Br	OCH <sub>3</sub>	3,5-дифторфеніл	H	(A1); 161 °C
118	B15	Br	OCH <sub>3</sub>	3,5-дифторфеніл	H	(A2); 158 °C
119	B7	Cl	OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	H	(A); 212 °C
120	B7	Cl	OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	H	(B); 236 °C
122	B7	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(B); 227 °C
127	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	5-бром-2-нафтил	H	(A); 226 °C
130	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	5-бром-2-нафтил	H	(B); 220 °C
131	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(A); 206 °C
134	B9	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	3-фторфеніл	H	(A); 172 °C
135	B9	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	3-фторфеніл	H	(B); 182 °C
143	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	3-бром-1-нафтил	H	(A); 234 °C
150	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	3-бром-1-нафтил	H	(B); 212 °C
159	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,5-дифторфеніл	H	(A1); 208 °C
160	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,5-дифторфеніл	H	(A2); 167 °C
162	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	6-метокси-2-нафтил	H	(A); 206 °C
163	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	6-метокси-2-нафтил	H	(B); 206 °C
164	B9	Br		3-фторфеніл	H	(A); 118 °C
165	B9	Br		3-фторфеніл	H	(B); олія
167	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,6-дифторфеніл	H	(B); 180 °C
174	B9		OCH <sub>3</sub>	3-фторфеніл	H	(A), 159 °C
175	B9		OCH <sub>3</sub>	3-фторфеніл	H	(B), 196 °C
176	B7	Br		1-нафтил	H	(A); олія
179	B9	CN	OCH <sub>3</sub>	3-фторфеніл	H	(A); 213 °C

180	B9	CN	OCH <sub>3</sub>	3-фторфеніл	H	(B); 163 °C
181	B9	Br	OCH <sub>3</sub>	4-фторфеніл	H	(A); 198 °C
182	B9	Br	OCH <sub>3</sub>	4-фторфеніл	H	(B); 238 °C
183	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	3-трифтор- метилфеніл	H	(A); 170 °C
188	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	1,4-піримідин-2-іл	H	(A); 110 °C
189	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	1,4-піримідин-2-іл	H	(B); 145 °C
195	B15	Br	OCH <sub>3</sub>	3,4-дифторфеніл	H	(A); 250 °C
196	B15	Br	OCH <sub>3</sub>	3,4-дифторфеніл	H	(B); 184 °C
201	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(A); 214 °C
202	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(B); 246 °C
203	B9		OCH <sub>3</sub>	3-фторфеніл	H	(A); 225 °C
204	B9		OCH <sub>3</sub>	3-фторфеніл	H	(B); 216 °C
205	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	F	(A); 213 °C
206	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	F	(B); 213 °C
207	B15	F	OCH <sub>3</sub>	3,5-дифторфеніл	H	(A); 232 °C
208	B15	F	OCH <sub>3</sub>	3,5-дифторфеніл	H	(B); 188 °C
212	B7		OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	F	(B); 220 °C

Таблиця 2











№ спол.	№ прикл.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Фізичні дані (сіть/температура плавлення) і стереохімія
18	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	Феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	етандіоат (2 3), (A), 230 °C
19	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	Феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	етандіоат (2 3), (B), 150 °C
44	B4	Br	OCH <sub>3</sub>	Феніл	H	H	(A), 190 °C

9	B4	Br	OCH <sub>3</sub>	Феніл	H	H	(B), 204 °C
141	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	2-нафтил	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(A), 188 °C
142	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	2-нафтил	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(B), 202 °C
230	B12	Br	OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	CH <sub>3</sub>	бензил	/оля
147	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(A), 168 °C
148	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(B), 212 °C
56	B13	Br	OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	CH <sub>3</sub>	H	(A), 204 °C
214	B13	Br	OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	CH <sub>3</sub>	H	(B), 225 °C

Таблиця 3

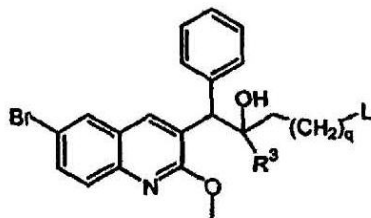


№ спол.	№ прикл.	R <sup>3</sup>	L	Стереохімія та температура плавлення
47	B1	феніл	1-піперидиніл	(A); 190 °C
48	B1	феніл	1-піперидиніл	(B); 210 °C
128	B1	2-нафтил	1-піперидиніл	(A); 254 °C
129	B1	2-нафтил	1-піперидиніл	(B); 212 °C
49	B1	феніл	1-імідазоліл	(A); 216 °C
50	B1	феніл	1-імідазоліл	(B); 230 °C
51	B1	феніл	1-(4-метил)піперазиніл	(A); 150 °C
52	B1	феніл	1-(4-метил)піперазиніл	(B); 230 °C
53	B1	феніл	1-(1,2,4-триазоліл)	(A); 180 °C
54	B1	феніл	1-(1,2,4-триазоліл)	(B); 142 °C
55	B1	феніл	тіоморфолініл	(A); оля
57	B5	феніл		(A); 244 °C
10	B5	феніл		(B); 198 °C

58	B6	феніл		(A); 208 °C
11	B6	феніл		(B); 208 °C
99	B11	1-нафтил		(A1); 218 °C
100	B6	1-нафтил		(A2); 218 °C
101	B6	1-нафтил		(B); 175 °C
102	B5	1-нафтил		(A2); 210 °C
103	B5	1-нафтил		(B); > 250 °C
121	B5	1-нафтил		(A1), 210°C
123	B1	феніл	морфолініл	(A); 226 °C
124	B1	феніл	морфолініл	(B); 210 °C
136	B7	2-нафтил	4-метилпіразиніл	(A), 188 °C
137	B7	2-нафтил	4-метилпіразиніл	(B); 232 °C
139	B7	2-нафтил	морфолініл	(A); 258 °C
140	B7	2-нафтил	морфолініл	(B); 214 °C
144	B7	2-нафтил	піролідиніл	(A); 238 °C
145	B7	1-нафтил	1-піперидиніл	(A), 212 °C
146	B7	1-нафтил	1-піперидиніл	(B); 220 °C
149	B7	1-нафтил	4-метилпіразиніл	(B); 232 °C
151	B7	3-бром-1-нафтил	4-метилпіперазиніл	(A), 178 °C
152	B7	3-бром-1-нафтил	4-метилпіперазиніл	(B); 226 °C
153	B7	6-бром-2-нафтил	4-метилпіперазиніл	(A), 208 °C

154	B7	6-бром-2-нафтил	4-метилпіперазиніл	(B); 254 °C
155	B7	6-бром-2-нафтил	1-піперидиніл	(A); 224 °C
156	B7	1-нафтил	4-метилпіперазиніл	(A); 200 °C
157	B7	6-бром-2-нафтил	1-піролідиніл	(B); 220 °C
158	B7	1-нафтил	морфолініл	(B); 272 °C
166	B7	6-бром-2-нафтил	1-піперидиніл	(B); 218 °C
170	B7	2-нафтил	1-піролідиніл	(A); 238 °C
171	B7	2-нафтил	1-піролідиніл	(B); 218 °C
172	B7	1-нафтил	1,2,4-триазол-1-іл	/142 °C
173	B7	1-нафтил	1,2-імідазол-1-іл	(A); 222 °C
177	B7	6-бром-2-нафтил	морфолініл	(A); 242 °C
178	B7	6-бром-2-нафтил	морфолініл	(B); 246 °C
187	B7	1-нафтил	1,2-імідазол-1-іл	(B); 236 °C
200	B7	2-нафтил		(A); 254 °C
209	B7	2-нафтил		(B); 198 °C

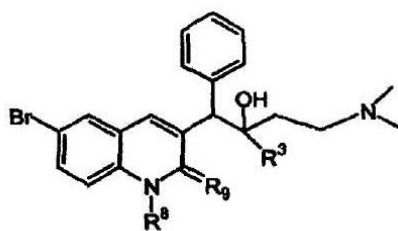
Таблиця 4



№ спол.	№ прикл.	R <sup>3</sup>	Q	L	Стереохімія та температура плавлення
61	B1	феніл	0	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A), 220 °C
62	B1	феніл	0	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(B); 194 °C
63	B1	феніл	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A), 150 °C
64	B1	феніл	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(B); 220 °C
125	B7	2-нафтил	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 229 °C

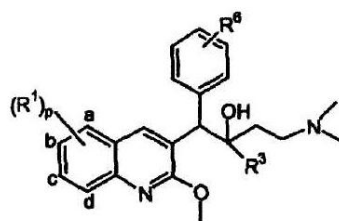
126	B7	2-нафтил	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(B); 214 °C
65	B1	феніл	3	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 130 °C
66	B1	феніл	3	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(B); 170 °C
132	B7	2-нафтил	2	піролідиніл	(A); 227 °C
133	B7	2-нафтил	2	піролідиніл	(B); 222 °C
161	B7	2-нафтил	2	морфолініл	(B); 234 °C
186	B7	1-нафтил	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 187 °C
190	B7	2-нафтил	3	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 170 °C
191	B7	2-нафтил	3	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(B); 145 °C
192	B7	2-нафтил	2	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 90 °C
193	B7	2-нафтил	2	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(B); 202 °C
194	B7	1-нафтил	2	піролідиніл	(B); 206 °C
197	B7	1-нафтил	3	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 160 °C
198	B7	2-нафтил	2	морфолініл	(A); 215 °C
199	B7	1-нафтил	2	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 185 °C
210	B7	1-нафтил	2	морфолініл	(B); 222 °C
211	B7	1-нафтил	2	морфолініл	(A); 184 °C

Таблиця 5



№ спол.	№ прикл.	R <sup>3</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	Стереохімія та температура плавлення
104	B1	феніл	-CH=CH-N=		(A); 170 °C
105	B1	феніл	-CH=CH-N=		(B); 150 °C
106	B1	феніл	CH <sub>3</sub>	=O	(A); 224 °C
107	B1	феніл	CH <sub>3</sub>	=O	(B); 180 °C
138	B7	1-нафтил	H	=O	(A1); > 260 °C

Таблиця 6



№ спол.	№ прикл.	R <sup>1</sup>				R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	Стереохімія та температура плавлення
		a	b	c	d			
215	B9	H	Br	CH <sub>3</sub>	H	3-фторфеніл	H	(A); 197 °C
216	B9	H	Br	CH <sub>3</sub>	H	3-фторфеніл	H	(B); 158 °C
217	B7	H	H	Br	H	1-нафтил	H	(A); 212 °C
218	B7	H	H	Br	H	1-нафтил	H	(B); 172 °C
219	B9	H	Br	H	CH <sub>3</sub>	3-фторфеніл	H	(A); 220 °C
220	B9	H	Br	H	CH <sub>3</sub>	3-фторфеніл	H	(B); 179 °C
221	B7	Br	H	H	H	1-нафтил	H	(A); 170 °C
224	B7	Br	H	H	H	1-нафтил	H	/205 °C
222	B7	H	Br	H	H	1-нафтил		(A); 155 °C
223	B7	H	Br	H	H	1-нафтил		(B); 205 °C
225	B7	H	Br	CH <sub>3</sub>	H	1-нафтил	H	(A); 238 °C
226	B7	H	Br	CH <sub>3</sub>	H	1-нафтил	H	(B); 208 °C
227	B15	H	Br	CH <sub>3</sub>	H	3,5-дифторфеніл	H	(A); 195 °C
228	B15	H	Br	CH <sub>3</sub>	H	3,5-дифторфеніл	H	(B); 218 °C
229	B7	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	1-нафтил	H	(A); 238 °C

#### Фармакологічні приклади

In vitro метод тестування сполук проти резистентних штамів *Mycobacteria*

In vitro активність оцінювали шляхом визначення мінімальної інгібуючої концентрації (MIC) (MIC означає найменшу концентрацію лікарського засобу, який інгібує більш ніж 99% росту бактерій у контрольному середовищі без антибіотика) у твердому середовищі.

Для in vitro-тесту використовували середовище 7H11, збагачене 10% сумішшю олеїнової кислоти альбуміна-декстрозокаталази (OADC). У якості інокулята використовували два відповідні розведення 10% OADC-збагаченого культурально-

го бульйону 7H9, віком від 3 до 14 днів, залежно від виду мікобактерії (кінцевий інокулят=приблизно 10<sup>2</sup>-10<sup>4</sup> (КУО) (колоніїутворюючих одиниць)). Інкубування проводили при температурі 30°C або 37°C протягом 3- 42 днів залежно від виду мікобактерії.

В таблицях 7 та 8 наведені MIC (мг/л) проти різних клінічних ізолятів резистентних штамів *Mycobacterium*. У таблицях 9 та 10 наведені MIC (мг/л) проти різних клінічних ізолятів штамів *Mycobacterium*, резистентних до фторхінолонів. У ці таблиці як стандарт також включені рифампін та офлоксацин.



Таблиця 7

Штами	Рифампин	Сполука 12	Сполука 109	Сполука 2
M. tuberculosis з низьким рівнем резистентності до ізоніазиду	0,5	0,06	0,12	0,25
M. tuberculosis з високим рівнем резистентності до ізоніазиду	0,5	≤0,01	0,03	≤0,01
M. tuberculosis, резистентний до рифампіну	>256	0,06	0,12	0,06

Таблиця 8

Штами	Рифампин	Сполука 12
M. tuberculosis з високим рівнем резистентності до ізоніазиду	0,25	0,01
M. tuberculosis з високим рівнем резистентності до ізоніазиду	0,5	0,06
M. tuberculosis з високим рівнем резистентності до ізоніазиду	0,12	0,03
M. tuberculosis з високим рівнем резистентності до ізоніазиду	≤0,06	0,01
M. tuberculosis з високим рівнем резистентності до ізоніазиду й резистентного до стрептоміцину	0,25	0,01
M. tuberculosis, резистентний до рифампіну	256	0,03
M. tuberculosis, резистентний до рифампіну	16	0,03
M. tuberculosis, резистентний до рифампіну	256	0,01
M. tuberculosis, резистентний до стрептоміцину	0,5	0,01
M. tuberculosis, резистентний до етамбутолу	0,25	0,01
M. tuberculosis, резистентний до піразинаміду	0,5	0,03

Таблиця 9

Штами	Рифампин	Сполука 12	Офлоксацин
M. tuberculosis	1	0,06	8 (Ala83Val Ser84Pro)*
M. tuberculosis	2	0,12	32 (Asp87Gly)*
M. avium	16	0,007	128 (Ala83Val)*

\*Символи в дужках указують на мутації в білку, відповідальному за резистентність до офлоксацину.

Таблиця 10

Штами	Рифампин	Сполука 12	Офлоксацин
M. smegmatis	64	0,01	8 (Asp87Gly)*
M. smegmatis	64	0,01	32 (Ala83Val й Asp87Gly)*
M. smegmatis	64	0,01	32 (Ala83Val й Asp87Gly)*
M. smegmatis	128	0,007	2 (Ala83Val)*
M. smegmatis	ND	0,003	32 (Asp87Gly)*
M. fortuitum	128	0,01	1
M. fortuitum	128	0,007	1 (Ser84Pro)*
M. fortuitum	>64	0,01	1,5(Asp87Gly)*

\* Символи в дужках указують на мутації в білку, відповідальному за резистентність до офлоксацину.

Виходячи із цих результатів можна зробити висновок, що сполуки відповідно до винаходу є у високому ступені активними проти резистентних до лікарських засобів штамів *Mycobacterium*. При цьому не спостерігалось будь-якої перехресної резистентності до протитуберкульозних лікарських засобів, а саме, до ізоніазиду, рифампіну, стрептоміцину, етамбутолу та піразинаміду. Аналогічним чином, не спостерігалось будь-якої перехресної резистентності до фторхінолонів.

Сполуку 12 також тестували проти 2 полірезистентних до лікарських засобів штамів *M. tuberculosis*, тобто штамів, резистентних до 10мг/л ізоніазиду та до рифампіну, та штамів, резистент-

ного до 0,2мг/л ізоніазиду та до рифампіну. MIC для сполуки 12 проти обох штамів становить 0,03мг/мл.

In vivo метод тестування комбінацій, проведений на мишах, інфікованих *M. tuberculosis*

4-тижневих самок мишей Swiss внутрішньо інфікували  $5 \times 10^6$  КУО штамів H37Rv *M. tuberculosis*. На 1-й та на 14-й день після інфікування десять мишей умертвили для визначення базових величин маси селезінки, та підраховували КУО в селезінці та у легенях після інюкуляції та на початку обробки. Інших мишей розподіляли по наступних групах обробки: неопрацьована контрольна група для моніторингу виживання; дві групи

позитивного контролю, з яких одну групу піддавали обробці, яку застосовували для сприйнятливого туберкульозу та, якій передбачали введення 25мг/кг ізоніазиду, 10мг/кг рифампіну й 150мг/кг піразинаміду щодня протягом 2 місяців, а іншу групу піддавали обробці, яку, застосовували для полірезистентного туберкульозу та, яка передбачала введення 150мг/кг амикацину, 50мг/кг етіонаміду, 100мг/кг моксифлоксацину та 150мг/кг піразинаміду щодня протягом 2 місяців. Три групи негативного контролю щодня обробляли протягом 2 місяців одним з нижченаведених лікарських засобів: 10мг/кг рифампіну, 100мг/кг моксифлоксацину та 25мг/кг сполуки 12. Всі проведені схеми обробки для сприйнятливого туберкульозу або для

полірезистентного (ПР) туберкульозу систематизовані в таблиці 11. Всі групи включали по 10 мишей та піддавалися обробці протягом 8 тижнів, від дня 14 до дня 70, п'ять днів у тиждень. Оцінку важкості інфікування та ефективності обробки проводили за наступними параметрами: виживаність, маса селезінки, макроскопічна поразка легенів та число КУО в селезінці та у легенях.

Вживаність: неопрацьовані миші починали вмирати на 21 день після інфікування, а на 28 день після інфікування вмерли усі миші. Всі схеми обробки дозволяли запобігати загибель мишей, однак декілька мишей загинуло від травм, отриманих при введенні шлунокового зонда.

Таблиця 11

## Протокол експерименту

Дати умиртвіння	Усі миші				
	День 13	День 0	1 місяць	2 місяця	
Контроль					
Неопрацьований	10	10	10		30
2 Рифампіцин			10	10	20
2 Моксифлоксацин			10	10	20
2 Сполука 12			20*	10	30
Позитивний контроль					
2 RMP+INH+PZA			10	10	20
2 AMIK+ETHIO+MXFX+PZA			10	10	20
Схеми обробки, що тестуються (схема для сприйнятливого ТБ)					
2 RMP+INH			10	10	20
2 RMP+сполука 12			10	10	20
2 INH+сполука 12			10	10	20
2 RMP+INH+сполука 12			10	10	20
2 INH+PZA+сполука 12			10	10	20
2 RMP+PZA+сполука 12			10	10	20
2 RMP+INH+PZA+сполука 12			10	10	20
Схеми обробки, що тестуються (схема для резистентного ТБ)					
2 AMIK+ETHIO+PZA			10	10	20
2 AMIK+ETHIO+PZA+сполука 12			10	10	20
2 AMIK+MXFX+PZA			10	10	20
2 AMIK+MXFX+PZA+сполука 12			10	10	20
2 AMIK+ETHIO+MXFX+PZA+сполука 12			10	10	20
Усього	10	10	190	170	380

Дози:  
рифампіцин (RMP)=10мг/кг, ізоніазид (INH)=25мг/кг, піразинамід (PZA)=150мг/кг, амикацин (AMIK)=150мг/кг,

етіонамід (ETHIO)=50мг/кг, моксифлоксацин (MXFX)=100мг/кг, сполука 12=25мг/кг\*: для сироваткової дози. У нижченаведеній таблиці представлені результати 2-місячних експериментів.

Таблиця 12

Середня маса селезінки та число КУО в селезінці та легенях інфікованих *M. tuberculosis* мишах та мишах, яких піддавали обробці за допомогою різних схем обробці протягом 2 місяців

Група <sup>a</sup>	Кількість мишей	Маса селезінки (мг)	Середнє число КУО ( $\log_{10}$ )	
			в селезінці	в легенях
Попередня обробка	10	631±121	6,40±0,30	6,94±0,51
R 10мг/кг	9	391±70	2,75±0,34	1,89±0,50
M 100мг/кг	10	400±99	3,53±0,34	2,89±0,57

J 25мг/кг	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	321±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	0,007±0	0,007±0
RZJ	9	281±56	0,007±0	0,007±0
RHZJ	10	265±47	0,12±0,15	0,007±0
AEtZ	10	344±46	2,75±0,25	1,20±0,26
AEtZJ	9	331±86	0,10±0,10	0,007±0
AMZ	10	287±31	1,89±0,51	0,74±0,55
AMZJ	8	296±63	0,007±0	0,007±0
AEtMZJ	8	285±53	0,007±0	0,007±0

a): За винятком величин попередньої обробки, отриманих від мишей, яких умертвляли на 14-й день після інюкуляції, всі інші результати були отримані від мишей, яких умертвляли на 42-й день після інюкуляції. Обробку починали на 14-й день та проводили п'ять разів на тиждень протягом 4 тижнів. Ізоніазид (H), рифампін (R), моксифлоксацин (M), піразинамід (Z), сполука 12 (J), амікацин (A), етіонамід (Et).

In vitro-тест на сприйнятливості до сполуки 12 повністю сприйнятливих штамів *M. tuberculosis* та полірезистентних штамів *M. tuberculosis* в аналізі, проведеному у твердому середовищі

Сприйнятливості до сполуки 12 в 73 штамів *M. tuberculosis* тестували за допомогою аналізу, проведеного у твердому середовищі (чашки з агаром). Панель штамів включала штам (41), повністю сприйнятливий до стандартних лікарських засобів проти туберкульозу, а також полірезистентні штам (ПР) (32), тобто штам, резистентні, щонайменше, до рифампіну та до ізоніазиду.

Чашки з агаром заливали розчинами, що містять сполуку 12 у концентрації від 0,002мг/л до 0,256мг/л (8 різних концентрацій, які тестували). Потім ізоляти *M. tuberculosis* висівали на кожну чашку з агаром та ці чашки запаювали та інкубували при температурі 36°C протягом 3 тижнів.

Ріст ізолятів аналізували протягом 3 тижнів після інюкуляції чашок, та MIC ізолята визначали як першу концентрацію, при якій не спостерігалось росту бактерій.

Для всіх штамів, які тестували, при концентраціях вище 0,064мг/л росту не спостерігалось, при цьому для більшості штамів MIC становив 0,032мг/л.

Будь-якого розходження в MIC між повністю чутливими та полірезистентними (ПР) штамми *M. tuberculosis* не спостерігалось.

In vivo тест на сприйнятливості *M. tuberculosis* до сполуки 12, узятую в комбінації з іншими антимікобактеріальними засобами

Мишей Swiss внутрішньо інюкулювали  $10^6$  log колоніютворюючих одиниць (КУО) штаму H37Rv. Сполуку 12 (J) вводили через шлунок зонд протягом 5 днів на тиждень (для групи обробки один раз на день) або один раз на тиждень від дня 14 до дня 70 після інюкуляції, окремо (у якості монотерапії) або в комбінації з ізоніазидом (H), рифампіном (R), піразинамідом (Z) або моксифлоксацином (M). Через 1 або 2 місяці після обробки визначали число КУО в легенях. Результати систематизовані в таблицях 13 та 14.

Таблиця 13

Результати для групи обробки один раз на день через 1 та 2 місяці

	КУО		% позитивних мишей 2 місяці	Зниження через 1 місяць у порівнянні з днем 0	Зниження через 2 місяці у порівнянні з днем 0
	1 місяць	2 місяці			
День 0	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	7/11	-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

Продовження таблиці 13

JZ	1,61	0	0	-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

Таблиця 14

Результати для групи обробки, яку проводили один раз на день через 2 місяці

	КУО * в легенях	% позитивних мишей
День 0	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