



(12) PATENT

(19) NO

(11) 338624

(13) B1

NORGE

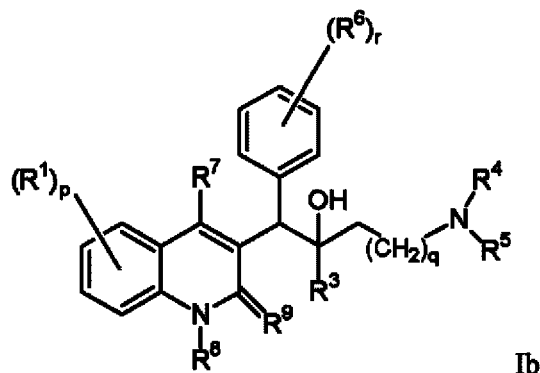
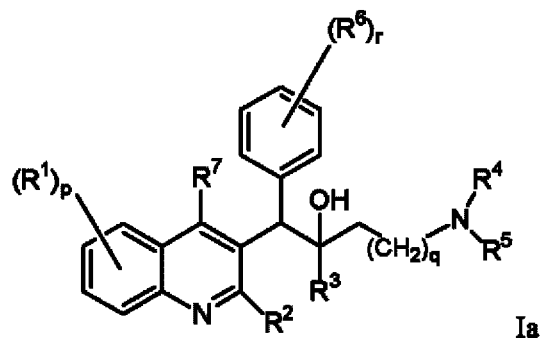
(51) Int Cl.

A61K 31/47 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20066041	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2005.05.24 PCT/EP2005/52371
(22)	Inng.dag	2006.12.28	(85)	Videreføringsdag	2006.12.28
(24)	Løpedag	2005.05.24	(30)	Prioritet	2004.05.28, EP, 04102402
(41)	Alm.tilgj	2007.02.27			
(45)	Meddelt	2016.09.19			
(73)	Innehaver	Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, BE-2340 BEERSE, Belgia			
(72)	Oppfinner	Jozef Frans Elisabetha van Gestel, c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, BE-2340 BEERSE, Belgia Koenraad Jozef Lodewijk Marcel Andries, c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, BE-2340 BEERSE, Belgia			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Anvendelse av substituerte kinolinderivater for behandlingen av legemiddelresistente mykobakterielle sykdommer			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 2004011436 A1			
(57)	Sammendrag				

Den foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelsen av et substituert kinolinderivat for fremstillingen av et medikament for behandlingen av en infeksjon med en legemiddelresistent mykobakteriestamme hvori det substituerte kinolinderivat er en forbindelse ifølge formel (Ia) eller formel (Ib) de farmasøytisk akseptable syre- eller baseaddisjonssalter derav, de stereokjemisk isomere former derav, de tautomere former derav og *N*-oksidformene derav. Også krevd er en sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og, som aktiv ingrediens, en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsene over og ett eller flere andre antimykobakterielle midler.



Foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelsen av substituerte kinolinderivater av formel og struktur som angitt i krav 1 for å fremstille medikamenter til behandling av infeksjoner forårsaket av multilegemiddelresistente mykobakteriestammer. Mer spesielt kan de foreliggende kinolinderivater anvendes for fremstilling av medika-

5 menter til behandling eller forebygging av mykobakterielle sykdommer forårsaket av legemiddelresistente inklusive multilegemiddelresistent *Mycobacterium tuberculosis*. Den foreliggende oppfinnelse vedrører også en kombinasjon av (a) et substituert kinolinderivat ifølge den foreliggende oppfinnelse og (b) ett eller flere andre antimykobakterielle midler.

10

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

Mycobacterium tuberculosis er den forårsakende årsak til tuberkulose (TB), en alvorlig og potensielt fatal infeksjon med en verdensomspennende utbredelse. Esti-

15 mater fra Verdens helseorganisasjon indikerer at mer enn 8 millioner mennesker pådrar seg TB hvert år, og 2 millioner mennesker dør av tuberkulose årlig. I det siste tiår har TB-tilfeller vokst 20 % på verdensbasis med den høyeste belastning i de fattigste samfunn. Hvis disse trender fortsetter, vil TB-utbredelse øke med 41 % i de neste tjue år. Femti år etter introduksjonen av en effektiv kjemoterapi forblir

20 TB, etter AIDS, den ledende smittsomme årsak til voksen mortalitet i verden. Kompliserende for TB-epidemien er den stigende strøm av multilegemiddelresistente stammer, og den dødelige symbiose med HIV. Mennesker som er HIV-positive og smittet med TB har 30 ganger større sannsynlighet for å utvikle aktiv TB enn mennesker som er HIV-negative og TB er ansvarlig for døden til ett av hvert tredje

25 menneske med HIV/AIDS på verdensbasis.

Eksisterende tilnærminger til behandling av tuberkulose involverer alle kombinasjonen av multiple legemidler. For eksempel er regimet anbefalt av U.S. Public Health Service en kombinasjon av isoniazid, rifampicin og pyrazinamid i to måneder, etter-

30 fulgt av isoniazid og rifampicin alene i ytterligere fire måneder. Det fortsettes med disse legemidler i ytterligere syv måneder i pasienter smittet med HIV. For pasienter smittet med multilegemiddelresistente stammer av *M. tuberculosis*, legges midler slik som ethambutol, streptomycin, kanamycin, amikacin, capreomycin, ethionamid, cykloserin, ciprofloksacin og ofloksacin til kombinasjonsterapiene. Det

35 eksisterer intet enkelt middel som er effektivt i den kliniske behandling av tuberkulose, heller ikke noen kombinasjon av midler som gir muligheten for terapi med mindre enn seks måneders varighet.

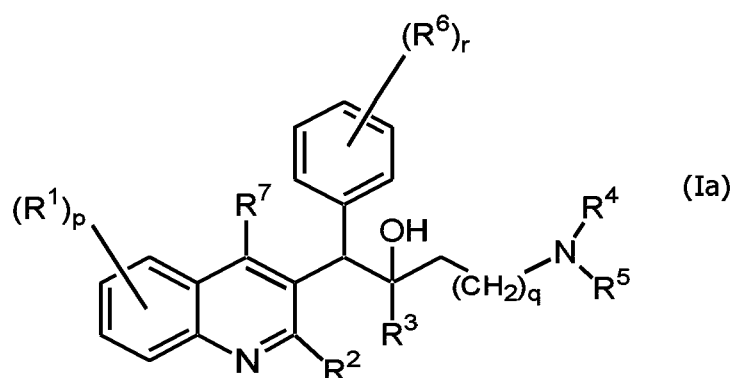
- Det er et høyt medisinsk behov for nye legemidler som forbedrer nåværende behandling ved å muliggjøre regimer som ligger til rette for pasienten og gir aksept. Kortere regimer og de som krever mindre tilsyn er den beste måte å oppnå dette på. Mesteparten av nytten av behandling kommer i de første 2 måneder, under
- 5 den intensive, eller baktericidale, fase når fire legemidler gis sammen; den bakterielle belastning reduseres sterkt, og pasienter blir ikke-smittefarlige. Den 4- til 6-måneder lange fortsettelses-, eller steriliserings-, fasen er nødvendig for å eliminere bestandige bakterier og for å minimalisere risikoen for tilbakefall. Et potent bakteriedrepende legemiddel som forkorter behandling til 2 måneder eller mindre ville
- 10 være ekstremt fordelaktig. Legemidler som fremmer aksept ved å kreve mindre intensivt tilsyn er også nødvendig. Åpenbart ville en forbindelse som reduserer både den totale behandlingstid og frekvensen av legemiddeladministrasjon gi den største fordel.
- 15 Kompliserende for TB-epidemien er den økende utbredelse av multilegemiddelresistente stammer eller MDR-TB. Opptil fire prosent av alle tilfeller over hele verden anses som MDR-TB - de resistente for de mest effektive legemidler i fire-legemiddel-standard, isoniazid og rifampin. MDR-TB er letal når ubehandlet og kan ikke behandles adekvat gjennom standardterapien, så behandling krever opptil
- 20 2 år med "andrelinje" legemidler. Disse legemidler er ofte toksiske, dyre og marginalt effektive. I fravær av en effektiv terapi fortsetter smittefarlige MDR-TB-pasienter å spre sykdommen, hvilket frembringer nye infeksjoner med MDR-TB-stammer. Det er et sterkt medisinsk behov for legemidler som demonstrerer aktivitet mot resistente og/eller MDR-stammer.
- 25 Begrepet "legemiddelresistent" som anvendt i det foregående eller heretter, er et begrep godt forstått av fagmannen i mikrobiologi. En legemiddelresistent mykobakterie er en mykobakterie som ikke lenger er mottakelig for minst ett tidligere effektivt legemiddel; som har utviklet evnen til å tåle antibiotisk angrep av minst
- 30 ett tidligere effektivt legemiddel. En legemiddelresistent stamme kan overføre denne evne til å stå imot til sine etterkommere. Resistensen kan skyldes tilfeldige genetiske mutasjoner i bakteriecellen som endrer dens sensitivitet for et enkelt legemiddel eller for forskjellige legemidler.
- 35 MDR-tuberkulose er en spesifikk form for legemiddelresistent tuberkulose som skyldes en bakterie som er resistent mot i det minste isoniazid og rifampicin (med eller uten resistens mot andre legemidler), som for tiden er de to kraftigst virkende

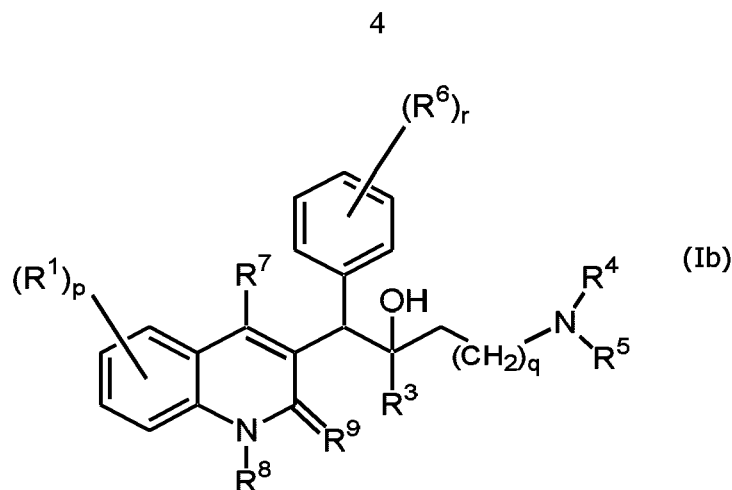
anti-TB-legemidler. Således inkluderer "legemiddelresistens", når anvendt i det foregående eller heretter, multilegemiddelresistens.

Uventet har det nå blitt funnet at de substituerte kinolinderivater av den foreliggende oppfinnelse er svært nyttige for å hemme vekst av legemiddelresistente, spesielt multilegemiddelresistente, mykobakterier og derfor nyttige for behandlingen av sykdommer forårsaket av legemiddelresistente, spesielt multilegemiddelresistente, mykobakterier, spesielt de sykdommer forårsaket av legemiddelresistente, spesielt multilegemiddelresistente, patogene *Mycobacterium (M.) tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. fortuitum*, *M. leprae* og *M. marinum*, mer spesielt *Mycobacterium tuberculosis*.

De substituerte kinolinderivater som vedrører den foreliggende oppfinnelse ble allerede beskrevet i WO 2004/011436. Nevnte dokument beskriver den antimykobakterielle egenskap til de substituerte kinolinderivater mot sensitive, mottakelige mykobakteriestammer, men tier om deres aktivitet mot legemiddelresistente, spesielt multilegemiddelresistent, mykobakterier.

Således vedrører den foreliggende oppfinnelse anvendelsen av et substituert kinolinderivat som angitt i krav 1 for fremstillingen av et medikament for behandlingen av et varmblodig pattedyr smittet med en legemiddelresistent mykobakteriestamme hvori det substituerte kinolinderivat er en forbindelse ifølge formel (Ia) eller formel (Ib)



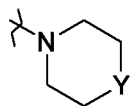


et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en stereokjemisk isomer form derav, en tautomer form derav eller en *N*-oksidform derav, hvori:

R^1 er hydrogen, halo, cyano, Ar, Het, alkyl, alkyloksy;

5 p er et heltall lik 1, 2, 3 eller 4;

R^2 er hydrogen, hydroksy, alkyloksy, alkyloksyalkyloksy, alkyltio eller et



radikal med formel $\text{X-N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Y}$ hvori Y er O;

R^3 er alkyl, Ar, Ar-alkyl eller Het;

q er et heltall lik null, 1, 2, 3 eller 4;

10 R^4 og R^5 er hver uavhengig hydrogen, alkyl eller benzyl; eller

R^4 og R^5 sammen og inklusive N til hvilket de er bundet kan danne et radikal valgt fra gruppen av pyrrolidiny, 2*H*-pyrroly, 2-pyrroliny, 3-pyrroliny, pyrroly, imidazolidiny, pyrazolidiny, 2-imidazoliny, 2-pyrazoliny, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, piperidiny, pyridiny, 15 piperaziny, imidazolidiny, pyridaziny, pyrimidiny, pyraziny, triazinyl, morfoliny og tiomorfoliny, eventuelt substituert med alkyl og pyrimidiny;

R^6 er hydrogen, halo, alkyl; eller

to vicinale R^6 -radikaler kan tas sammen for å danne et bivalent radikal med formel $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

20 r er et heltall lik 1, 2, 3, 4 eller 5; og

R^7 er hydrogen;

R^8 er hydrogen eller alkyl;

R^9 er okso; eller

25 R^8 og R^9 danner sammen radikalet $=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$;

alkyl er et rettkjedet eller mettet hydrokarbonradikal som har fra 1 til 6 karbonatomer;

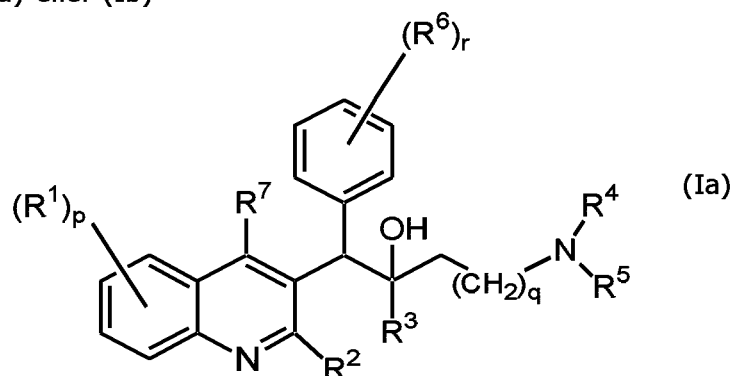
- Ar er en homocykel valgt fra gruppen av fenyl, naftyl, acenaftyl, tetra-
hydronaftyl, hver eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 substituent, hver
substituent uavhengig valgt fra gruppen av halo, cyano, alkyl, haloalkyl, al-
kyloksy, morfolinyl;
- 5 Het er en monocyklisk heterocykel valgt fra gruppen av *N*-fenoksypiperidinyl,
pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, tienyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl,
isotiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl og pyridazinyl; eller en bicyklisk
heterocykel valgt fra gruppen av kinolinyl, kinoksalinyl, indolyl, benzimi-
dazolyl, benzoksazolyl, benzisoksazolyl, benzotiazolyl, benzisotiazolyl, ben-
zofuranlyl, benzotienyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksinyll eller benzo[1,3]-
10 dioksolyl; hver monocykliske og bicykliske heterocykel kan eventuelt være
substituert på et karbonatom med 1, 2 eller 3 substituent valgt fra grup-
pen av halo, hydroksy-alkyl og alkyl;
- halo er en substituent valgt fra gruppen av fluor, klor, brom og jod og
- 15 haloalkyl er et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal som har fra
1 til 6 karbonatomer eller et cyklisk mettet hydrokarbonradikal som
har fra 3 til 6 karbonatomer, hvori ett eller flere karbonatomer er
substituert med ett eller flere haloatomer.
- 20 Mer spesielt vedrører den foreliggende oppfinnelse anvendelsen av et slikt substitu-
ert kinolinderivat for fremstillingen av et medikament for behandlingen av en infek-
sjon med en legemiddelresistent mykobakteriestamme hvori det substituerte
kinolinderivat er en forbindelse ifølge formel (Ia) eller formel (Ib).
- 25 Forbindelsene ifølge formel (Ia) og (Ib) er innbyrdes forbundet ved at f.eks. en for-
bindelse ifølge formel (Ib), med R^9 lik okso er den tautomere ekvivalent av en for-
bindelse ifølge formel (Ia) med R^2 lik hydroksy (keto-enol-tautomeri).
- Innenfor rammen av denne søknad er alkyl et rettkjedet eller forgrenet mettet hy-
30 drokarbonradikal som har fra 1 til 6 karbonatomer; eller er et cyklisk mettet hydro-
karbonradikal som har fra 3 til 6 karbonatomer; eller er et cyklisk mettet hydrokar-
bonradikal som har fra 3 til 6 karbonatomer bundet til et rettkjedet eller forgrenet
mettet hydrokarbonradikal som har fra 1 til 6 karbonatomer; hvori hvert karbona-
tom eventuelt kan være substituert med halo, hydroksy, alkyloksy eller okso.
- 35 Fortrinnsvis er alkyl metyl, etyl eller sykloheksylmetyl.

Innenfor rammen av denne søknad er Ar en homocykel valgt fra gruppen av fenyl,
naftyl, acenaftyl, tetrahydronaftyl, hver eventuelt substituert med 1, 2 eller 3

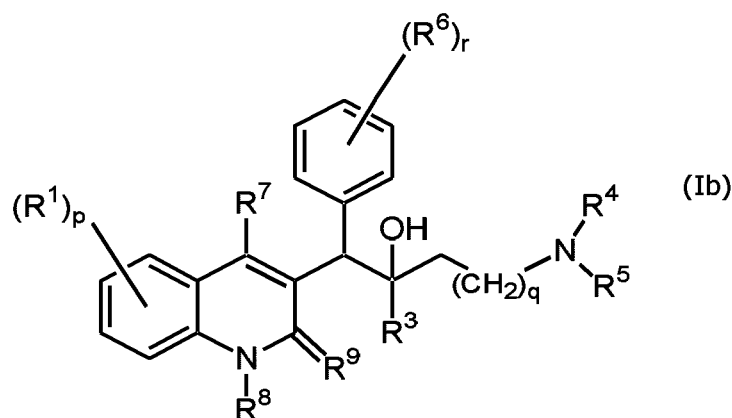
substituent, hver substituent uavhengig valgt fra gruppen av halo, cyano, alkyl, haloalkyl, alkyløksy og morfolinyl. Fortrinnsvis er Ar naftyl eller fenyl, hver eventuelt substituert med 1 eller 2 halosubstituent.

- 5 Innenfor rammen av denne søknad er Het en monocyklisk heterocykel valgt fra gruppen *N*-fenylkarboksyl-piperidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, tienyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl og pyridazinyl; eller en bisyklisk heterosykel valgt fra gruppen av kinolinyl, kinoksalinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzoksazolyl, benzisoksazolyl, benzotiazolyl, benzisotiazolyl, benzofuranyl, benzotienyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksinyll og benzo[1,3]dioksolyl; hver monosyklisk og bisyklisk heterosykel kan valgfritt være substituert på et karbonatom med 1, 2 eller 3 substituent valgt fra gruppen av halo, hydroksyalkyl og alkyl.
- 10
- 15 Fortrinnsvis er Het tienyl.

- Innenfor rammen av denne søknad er halo en substituent valgt fra gruppen av fluor, klor, brom og jod og haloalkyl er et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal som har fra 1 til 6 karbonatomer eller et cyklisk mettet hydrokarbonradikal som har fra 3 til 6 karbonatomer, hvori ett eller flere karbonatomer er substituert med ett eller flere haloatomer. Fortrinnsvis er halo brom, fluor eller klor og forttrinnsvis er haloalkyl trifluormetyl. Når alkyl er substituert med mer enn ett haloatom, kan hvert haloatom være det sammen eller forskjellig.
- 20
- 25 Fortrinnsvis vedrører oppfinnelsen anvendelsen som definert over av forbindelser med formel (Ia) eller (Ib)



7



et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en stereokjemisk isomer form derav, en tautomer form derav eller en *N*-oksidform derav, hvori de enkelte substituenten er som angitt i krav 1 og ovenfor for fremstilling av medika-

5 menter til behandling av sykdommer forårsaket av legemiddelresistente mykobakterier.

For forbindelser ifølge både formel (Ia) og (Ib) er fortrinnsvis R^1 hydrogen, halo, Ar, alkyl eller alkyloksy. Mer foretrukket er R^1 halo. Mest foretrukket er R^1 brom.

10

Fortrinnsvis er p lik 1.

Fortrinnsvis er R^2 hydrogen, alkyloksy eller alkyltio. Mer foretrukket er R^2 alkyloksy, spesielt C_{1-4} alkyloksy. Mest foretrukket er R^2 metyloksy.

15 C_{1-4} alkyl er et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal som har fra 1 til 4 karbonatomer slik som f.eks. metyl, etyl, propyl, 2-metyl-etyl og lignende.

Fortrinnsvis er R^3 naftyl eller fenyl. Mest foretrukket er R^3 naftyl.

20 Fortrinnsvis er q lik null, 1 eller 2. Mer foretrukket er q lik 1.

Fortrinnsvis er R^4 og R^5 hver uavhengig hydrogen eller alkyl, spesielt hydrogen eller C_{1-4} alkyl, mer spesielt C_{1-4} alkyl, mer foretrukket hydrogen, metyl eller etyl, mest foretrukket metyl.

25 C_{1-4} alkyl er et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal som har fra 1 til 4 karbonatomer slik som f.eks. metyl, etyl, propyl, 2-metyl-etyl og lignende.

Fortrinnsvis danner R^4 og R^5 sammen og inklusive N til hvilket de er bundet et radikal valgt fra gruppen av imidazolyl, triazolyl, piperidiny, piperaziny og tiomorfoliny, eventuelt substituert med alkyl, halo, haloalkyl, hydroksy, alkyloksy, alkyltio,

30

alkyloksyalkyl eller alkyltioalkyl, fortrinnsvis substituert med alkyl, mest foretrukket substituert med metyl eller etyl.

Fortrinnsvis er R^6 hydrogen, alkyl eller halo. Mest foretrukket er R^6 hydrogen. Fortrinnsvis er r 0, 1 eller 2.

Fortrinnsvis er R^7 hydrogen eller metyl, mer foretrukket hydrogen.

For forbindelser ifølge bare formel (Ib) er fortrinnsvis R^8 alkyl, fortrinnsvis metyl og R^9 er oksygen.

En interessant gruppe forbindelser er forbindelsene ifølge formel (Ia), de farmasøytisk akseptable syre- eller baseaddisjonssalter derav, de stereokjemisk isomere former derav, de tautomere former derav eller *N*-oksidformene derav.

En interessant gruppe forbindelser er forbindelsene ifølge formel (Ia), de farmasøytisk akseptable syre- eller baseaddisjonssalter derav, de stereokjemisk isomere former derav, de tautomere former derav eller *N*-oksidformene derav, hvor R^1 er hydrogen, halo, Ar, alkyl eller alkyloksy, $p = 1$, R^2 er hydrogen, alkyloksy eller alkyltio, R^3 er naftyl, fenyl eller tienyl, hver eventuelt substituert med 1 eller 2 substituenten valgt fra gruppen av halo og haloalkyl, $q = 0, 1, 2$ eller 3, R^4 og R^5 er hver uavhengig hydrogen eller alkyl eller R^4 og R^5 sammen og inklusive N til hvilken de er bundet danner et radikal valgt fra gruppen av imidazolyl, triazolyl, piperidiny, piperaziny og tiomorfoliny, R^6 er hydrogen, alkyl eller halo, r er lik 0 eller 1 og R^7 er hydrogen.

Fortrinnsvis er forbindelsen:

- 1-(6-brom-2-metoksy-kinolin-3-yl)-2-(3,5-difluor-fenyl)-4-dimetylamino-1-fenyl-butan-2-ol;
- 1-(6-brom-2-metoksy-kinolin-3-yl)-4-dimetylamino-2-naftalen-1-yl-1-fenyl-butan-2-ol som tilsvarer 6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol;
- 1-(6-brom-2-metoksy-kinolin-3-yl)-2-(2,5-difluor-fenyl)-4-dimetylamino-1-fenyl-butan-2-ol;
- 1-(6-brom-2-metoksy-kinolin-3-yl)-2-(2,3-difluor-fenyl)-4-dimetylamino-1-fenyl-butan-2-ol;
- 1-(6-brom-2-metoksy-kinolin-3-yl)-4-dimetylamino-2-(2-fluor-fenyl)-1-fenyl-butan-2-ol;

- 1-(6-brom-2-metoksy-kinolin-3-yl)-4-dimetylamino-2-naftalen-1-yl-1-p-tolyl-butan-2-ol;
 - 1-(6-brom-2-metoksy-kinolin-3-yl)-4-metylamino-2-naftalen-1-yl-1-fenyl-butan-2-ol;
 - 5 ○ 1-(6-brom-2-metoksy-kinolin-3-yl)-4-dimetylamino-2-(3-fluor-fenyl)-1-fenyl-butan-2-ol; og
 - 1-(6-brom-2-metoksy-kinolin-3-yl)-4-dimetylamino-2-fenyl-1-fenyl-butan-2-ol;
- et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en stereokjemisk isomer form derav, en tautomer form derav eller en *N*-oksidform derav.

10

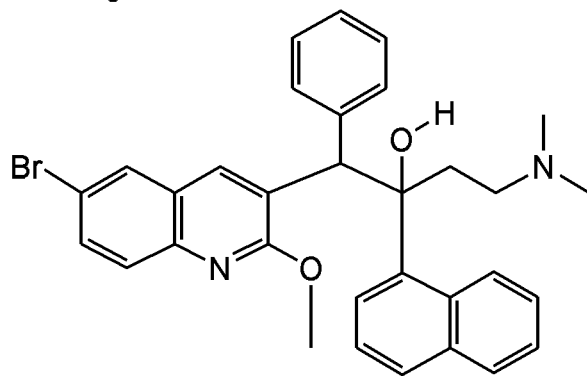
Enda mer foretrukket er forbindelsen

- 1-(6-brom-2-metoksy-kinolin-3-yl)-4-dimetylamino-2-(3-fluor-fenyl)-1-fenyl-butan-2-ol;
- 1-(6-brom-2-metoksy-kinolin-3-yl)-4-dimetylamino-2-fenyl-1-fenyl-butan-2-ol;
- 15 ○ 1-(6-brom-2-metoksy-kinolin-3-yl)-4-dimetylamino-2-naftalen-1-yl-1-fenyl-butan-2-ol som tilsvarer 6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol;

et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en stereokjemisk isomer form derav, en tautomer form derav eller en *N*-oksidform derav.

20

Et alternativt kjemisk navn for 1-(6-brom-2-metoksy-kinolin-3-yl)-4-dimetylamino-2-naftalen-1-yl-1-fenyl-butan-2-ol er 6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol. Nevnte forbindelse kan også representeres som følger:



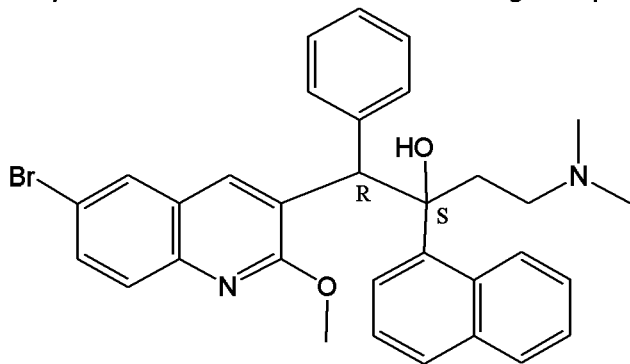
25

Mest foretrukket er forbindelsen én av de følgende:

- 6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol,
- et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en stereokjemisk
- 30 isomer forms derav, en tautomer form derav eller en *N*-oksidform derav; eller

- 6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol, eller et farmasøytisk aksetpabelt syreaddisjonssalt derav; eller 6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol, eller en stereokjemisk isomer form derav; eller
- 5 6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol, eller et *N*-oksid form derav; eller (α S, β R)-6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol, dvs. forbindelse 12, eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav; eller
- 10 (α S, β R)-6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol, dvs. forbindelse 12.

- Således er mest foretrukket forbindelsen (α S, β R)-6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol som tilsvarer
- 15 (1R,2S)-1-(6-brom-2-metoksy-kinolin-3-yl)-4-dimetylamino-2-naftalen-1-yl-1-fenyl-butan-2-ol. Forbindelsen kan også representeres som følger:



- De farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter er definert til å omfatte de terapeutisk aktive ikke-toksiske syreaddisjonssaltformer som forbindelsene ifølge både
- 20 formel (Ia) og (Ib) er i stand til å danne. Syreaddisjonssaltene kan oppnås ved å behandle baseformen av forbindelsene ifølge både formel (Ia) og (Ib) med passende syrer, f.eks. uorganiske syrer, f.eks. hydrohalosyre, spesielt saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, salpetersyre og fosforsyre; organiske syrer, f.eks. eddiksyre,
- 25 hydroksyeddiksyre, propansyre, melkesyre, pyrodruesyre, oksalsyre, malonsyre, ravsyre, maleinsyre, fumarsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, cyklamsyre, salisylsyre, p-aminosalisylsyre og pamoinisyre.
- 30 Forbindelsene ifølge både formel (Ia) og (Ib) inneholdende sure protoner kan også omdannes til sine terapeutisk aktive ikke-toksiske baseaddisjonssaltformer ved behandling med passende organiske og uorganiske baser. Passende basesaltformer

omfatter, f.eks., ammoniumsaltene, alkali- og jordalkalimetallsaltene, spesielt lithium-, natrium-, kalium-, magnesium- og kalsiumsalter, salter med organiske baser, f.eks. benzatin-, *N*-metyl-D-glukamin-, hybraminsaltene, og salter med aminosyrer, f.eks. arginin og lysin.

5

Omvendt kan syre- eller baseaddisjonssaltformene omdannes til de frie former ved behandling med en passende base eller syre.

Begrepet addisjonssalt som anvendt innenfor rammen av denne søknad, omfatter også solvatene som forbindelsene ifølge både formel (Ia) og (Ib) samt saltene derav, er i stand til å danne. Slike solvater er, f.eks., hydrater og alkoholater.

10

Begrepet "stereokjemisk isomere former" som anvendt heri definerer alle mulige isomere former som forbindelsene med både formel (Ia) og (Ib) kan inneha. Med mindre annet er nevnt eller indikert, betegner den kjemiske angivelse av forbindelser blandingen av alle mulige stereokjemisk isomere former, nevnte blandinger inneholdende alle diastereomerer og enantiomerer med den grunnleggende molekylstruktur. Mer spesielt kan stereogene sentre ha *R*- eller *S*-konfigurasjon; substituenten på bivalente cykliske (delvis) mettede radikaler kan ha enten *cis*- eller *trans*-konfigurasjon. Stereokjemisk isomere former av forbindelsene med både formel (Ia) og (Ib) er åpenbart ment å være omfattet innenfor rammen av denne oppfinnelse.

15

20

Ved å følge CAS-nomenklaturkonvensjoner, når to stereogene sentre med kjent absolutt konfigurasjon er tilstede i et molekyl, tilordnes en *R*- eller *S*-deskriptor (basert på Cahn-Ingold-Prelog-sekvensregel) til det lavest nummererte kirale senter, referansesenteret. Konfigurasjonen til det andre stereogene senter indikeres ved å anvende relative deskriptorer [*R**,*R**] eller [*R**,*S**], hvor *R** alltid er spesifisert som referansesentre og [*R**,*R**] indikerer sentre med den samme kiralitet og [*R**,*S**] indikerer sentre med ulik kiralitet. For eksempel, hvis det lavest nummererte kirale senter i molekylet har en *S*-konfigurasjon og det andre senter er *R*, ville stereodeskriptoren bli spesifisert som *S*-[*R**,*S**]. Hvis "α" og "β" anvendes: er stillingen til substituent med den høyeste prioritet på det asymmetriske karbonatom i ringsystemet som har det laveste ringnummer, vilkårlig alltid i "α"-stillingen til det midlere plan bestemt av ringsystemet. Stillingen til substituent med høyest prioritet på det andre asymmetriske karbonatom i ringsystemet relativt til stillingen av substituenten med den høyeste prioritet på referanseatomet benevnes "α", hvis den

25

30

35

er på den samme siden av det midlere plan bestemt av ringsystemet, eller "β", hvis den er på den andre siden av det midlere plan bestemt av ringsystemet.

Forbindelser med både formel (Ia) og (Ib) og noen av intermediatforbindelsene har
5 alltid minst to stereogene sentre i sin struktur som kan føre til minst 4 stereokjemisk forskjellige strukturer.

De tautomere former av forbindelsene med både formel (Ia) og (Ib) er ment å omfatte de forbindelser med både formel (Ia) og (Ib) hvori f.eks. en enolgruppe er
10 omdannet til en ketogruppe (keto-enol-tautomeri).

N-oksidformene av forbindelsene ifølge både formel (Ia) og (Ib) er ment å omfatte de forbindelser med både formel (Ia) og (Ib) hvori ett eller flere tertiære nitrogenatomer er oksidert til det såkalte N-oksid.

15 Forbindelsene med både formel (Ia) og (Ib) som fremstilt i fremgangsmåtene beskrevet under kan syntetiseres i form av racemiske blandinger av enantiomerer som kan separeres fra hverandre ved å følge kjente oppløsningsprosedyrer i faget. De racemiske forbindelser med både formel (Ia) og (Ib) kan omdannes til de tilsvarende diastereomere saltformer ved reaksjon med en passende kiral syre. De diastereomere saltformer separeres deretter, f.eks., ved selektiv eller fraksjonell krystallisasjon og enantiomerene frigjøres derfra med alkali. En alternativ måte for å separere de enantiomere former av forbindelsene med både formel (Ia) og (Ib) involverer væskeskromatografi ved å anvende en kiral stasjonær fase. De rene stereokjemisk isomere former kan også avledes fra de tilsvarende rene stereokjemisk isomere former av de passende utgangsmaterialer, forutsatt at reaksjonen skjer stereospesifikt. Fortrinnsvis hvis en spesifikk stereoisomer er ønsket, vil forbindelsen bli syntetisert ved stereospesifikke fremstillingsmetoder. Disse metoder vil fordelaktig anvende enantiomert rene utgangsmaterialer.

30 En interessant utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse er anvendelsen av et substituert kinolinderivat ifølge formel (Ia) eller formel (Ib), spesielt (αS, βR)-6-brom-α-[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy-α-1-naftalenyl-β-fenyl-3-kinolinetanol, for fremstillingen av et medikament for behandlingen av en infeksjon med en legemiddelresistent mykobakteriestamme som definert over hvori den legemiddelresistente mykobakteriestamme er en legemiddelresistent *M. tuberculosis*-stamme.

En ytterligere interessant utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse er anvendelsen av et substituert kinolinderivat ifølge formel (Ia) eller formel (Ib), spesielt (α S, β R)-6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol, for fremstillingen av et medikament for behandlingen av et menneske smittet med en legemiddelresistent mykobakteriestamme, spesielt en legemiddelresistent *M. tuberculosis*-stamme.

Enda en ytterligere interessant utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse er anvendelsen av et substituert kinolinderivat ifølge formel (Ia) eller formel (Ib), spesielt (α S, β R)-6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol, for fremstillingen av et medikament for behandlingen av en infeksjon med en multilegemiddelresistent mykobakteriestamme, spesielt en multilegemiddelresistent *M. tuberculosis*-stamme, spesielt for fremstillingen av et medikament for behandlingen av et pattedyr, inklusive et menneske, smittet med en multilegemiddelresistent mykobakteriestamme, spesielt en multilegemiddelresistent *M. tuberculosis*-stamme.

Som allerede angitt over kan forbindelsene med formel (Ia) og (Ib) anvendes for å behandle legemiddelresistente inklusive multilegemiddelresistente mykobakterielle sykdommer. Den nøyaktige dosering og administrasjonsfrekvens avhenger av den spesielle forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) anvendt, den spesielle tilstand som behandles, alvorligheten av tilstanden som behandles, alderen, vekten og den generelle fysiske tilstand til den spesielle pasient samt annen medisineringsindividet kan ta, som er velkjent for fagmannen. Videre er det åpenbart at den effektive daglige mengde kan senkes eller økes avhengig av responsen til det behandlede individ og/eller avhengig av evalueringen til legen som foreskriver forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse.

Gitt det faktum at forbindelsene med formel (Ia) og (Ib) er aktive mot legemiddelresistente inklusive multilegemiddelresistente mykobakterielle stammer, kan de foreliggende forbindelser kombineres med andre antimykobakterielle midler for å effektivt bekjempe mykobakterielle sykdommer.

Derfor vedrører den foreliggende oppfinnelse også en kombinasjon av (a) en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib), spesielt (α S, β R)-6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, og (b) ett eller flere andre antimykobakterielle midler.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også en kombinasjon av (a) en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib), spesielt (α S, β R)-6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, og (b) ett eller flere andre antimykobakterielle midler for anvendelse som en medisin.

En farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og, som aktiv ingrediens, en terapeutisk effektiv mengde av (a) en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib), spesielt (α S, β R)-6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, og (b) ett eller flere andre antimykobakterielle midler, er også omfattet av den foreliggende oppfinnelse.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også anvendelsen av en kombinasjon eller farmasøytisk sammensetning som definert over for fremstilling av medikamenter til behandling av en infeksjon med en legemiddelresistent mykobakteriestamme, spesielt en legemiddelresistent *M tuberculosis*-stamme.

I den over definert kombinasjon eller farmasøytisk sammensetning er forbindelsen med formel (Ia) eller (Ib) fortrinnsvis en forbindelse med formel (Ia).

De andre mykobakterielle midler som kan kombineres med forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib) er f.eks. rifampicin (= rifampin); isoniazid; pyrazinamid; amikacin; ethionamid; moxifloksacin; ethambutol; streptomycin; para-aminosalisylsyre; cykloserin; capreomycin; kanamycin; thioacetazon; PA-824; kinoloner/fluor-kinoloner slik som f.eks. ofloksacin, ciprofloksacin, sparfloksacin; makrolider slik som f.eks. klaritromycin, clofazimin, amoksisillin med clavulansyre; rifamyciner; rifabutin; rifapentin.

Fortrinnsvis kombineres de foreliggende forbindelser med formel (Ia) eller (Ib), spesielt (α S, β R)-6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol med rifapentin og moxifloksacin.

En annen interessant kombinasjon ifølge den foreliggende oppfinnelse er en kombinasjon av (a) en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib), spesielt (α S, β R)-6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, og (b) ett eller flere andre anti-

- mykobakterielle midler hvori nevnte ett eller flere andre antimykobakterielle midler omfatter pyrazinamid. Således vedrører den foreliggende oppfinnelse også en kombinasjon av en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib), spesielt (α S, β R)-6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol eller et
- 5 farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, og pyrazinamid og eventuelt ett eller flere andre antimykobakterielle midler. Eksempler på slike kombinasjoner er kombinasjonen av (α S, β R)-6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, og pyrazinamid; kombinasjonen av (α S, β R)-6-brom- α -[2-
- 10 (dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, pyrazinamid og rifapentin; kombinasjonen av (α S, β R)-6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, pyrazinamid og isoniazid; kombinasjonen av (α S, β R)-6-brom- α -[2-
- 15 (dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, pyrazinamid og moxifloksacin; kombinasjonen av (α S, β R)-6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, pyrazinamid og rifampin.
- 20 Det har blitt funnet at en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib), spesielt (α S, β R)-6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, og pyrazinamid virker synergistisk.
- 25 Også interessante kombinasjoner er de kombinasjoner omfattende en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib), som beskrevet i tabell 11 og 12.

- En farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og, som aktiv ingrediens, en terapeutisk effektiv mengde av de aktive ingredienser listet i kombinasjonene over, er også omfattet av den foreliggende oppfinnelse.
- 30

- Den foreliggende farmasøytiske sammensetning kan ha forskjellige farmasøytiske former for administrasjonsformål. Som passende sammensetninger kan det nevnes alle sammensetninger vanligvis anvendt for systemisk administrering av legemidler.
- 35 For å fremstille de farmasøytiske sammensetninger av denne oppfinnelse kombineres en effektiv mengde av de spesielle forbindelser, eventuelt i addisjonssaltform, som den aktive ingrediens i tett tilsetning med en farmasøytisk akseptabel bærer, hvilken bærer kan ha en vid variasjon av former avhengig av preparatformen øns-

- ket for administrasjon. Disse farmasøytiske sammensetninger er ønskelig i enhetsdoseringsform passende, spesielt, for administrasjon oralt eller ved parenteral injeksjon. I fremstilling av sammensetningene i oral doseringsform kan, f.eks., enhver av de vanlige farmasøytiske medier anvendes slik som, f.eks., vann, glykoler, oljer, alkoholer og lignende i tilfellet av orale flytende preparater slik som suspensjoner, siruper, eliksirer, emulsjoner og løsninger; eller faste bærere slik som stivelses, sukkere, kaolin, fortynningsmidler, smøremidler, bindemidler, desintegrendere midler og lignende i tilfellet av pulvere, piller, kapsler og tabletter. På grunn av deres enkelhet ved administrasjon, representerer tabletter og kapsler de mest fordelaktige oral enhetsdoseringsformer i hvilket tilfelle faste farmasøytiske bærere åpenbart anvendes. For parenterale sammensetninger vil bæreren vanligvis omfatte sterilt vann, i det minste for en stor del, selv om andre ingredienser, f.eks., for å hjelpe på løselighet, kan inkluderes. Injiserbare løsninger kan, f.eks., fremstilles hvor bæreren omfatter salineløsning, glukoseløsning eller en blanding av saline- og glukoseløsning. Injiserbare suspensjoner kan også fremstilles i hvilket tilfelle passende flytende bærere, suspensjonsmidler og lignende kan anvendes. Også inkludert er preparater i fast form som er ment å bli omdannet, kort før bruk, til preparater i flytende form.
- 20 Avhengig av administrasjonsmåten vil den farmasøytiske sammensetning fortrinnsvis omfatte fra 0,05 til 99 vekt%, mer foretrukket fra 0,1 til 70 vekt% av de aktive ingredienser, og fra 1 til 99,95 vekt%, mer foretrukket fra 30 til 99,9 vekt% av en farmasøytisk akseptabel bærer, alle prosenter er basert på den totale sammensetning.
- 25 Vekt-til-vektforholdende av forbindelsen med formel (Ia) eller (Ib) og (b) de(t) andre antimykobakterielle mid(del/ler) når gitt som en kombinasjon kan bestemmes av fagmannen. Nevnte forhold og den eksakte dosering og administrasjonsfrekvens avhenger av den spesielle forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) og de(t) andre antimykobakterielle mid(del/ler) anvendt, den spesielle tilstand som behandles, alvorligheten av tilstanden som behandles, alderen, vekten og den generelle fysiske tilstand til den spesielle pasient samt annen medisinerings individet kan ta, som er velkjent for fagmannen. Videre er det åpenbart at den effektive daglige mengde kan senkes eller økes avhengig av responsen til de behandlede individ
- 30 og/eller avhengig av evalueringen til legen som foreskriver forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse.
- 35 Forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib) og de ett eller flere andre antimykobakterielle midler kan kombineres i et enkelt preparat eller de kan formuleres i separate

preparater slik at de kan administreres samtidig, separat eller sekvensielt. Således vedrører den foreliggende oppfinnelse også et produkt inneholdende (a) en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib), og (b) ett eller flere andre antimykobakterielle midler, som et kombinert preparat for samtidig, separat eller sekvensiell anvendelse i behandlingen av mykobakterielle sykdommer.

Den farmasøytiske sammensetning kan i tillegg inneholde forskjellige andre ingredienser kjent i faget, f.eks., et smøremiddel, stabiliseringsmiddel, bufferingsmiddel, emulgerende middel, viskositetsregulerende middel, surfaktant, preservativ, smaksstoff eller fargestoff.

Det er spesielt fordelaktig å formulere de ovennevnte farmasøytiske sammensetninger i enhetsdoseringsform for administrasjonsletthet og doseringsuniformitet. Enhetsdoseringsform som anvendt heri refererer til fysisk diskrete enheter passende som enhetsdoseringsform, hver enhet inneholdende en forbestemt kvantitet av aktiv ingrediens beregnet for å frembringe den ønskede terapeutiske effekt i assosiasjon med den nødvendige farmasøytisk bærer. Eksempler på slike enhetsdoseringsformer er tabletter (inklusive skårne eller belagte tabletter), kapsler, piller, pulverpakker, kjeks, suppositorier, injiserbare løsninger eller suspensjoner og lignende, og segregerte multipler derav.

Den daglige dosering av forbindelsen ifølge oppfinnelsen vil, selvfølgelig, variere med den anvendte forbindelse, administrasjonsmåten, den ønskede behandling og den indikerte mykobakterielle sykdom. Imidlertid vil generelt tilfredsstillende resultater oppnås når forbindelsen ifølge oppfinnelsen administreres ved en daglig dosering som ikke overskrider 1 gram, f.eks. i området fra 10 til 50 mg/kg kroppsvekt.

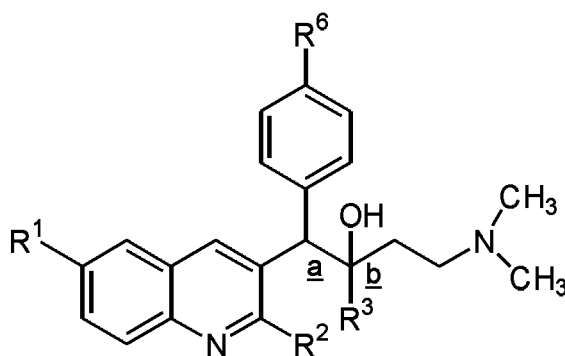
Forbindelsene med formel (Ia) og (Ib) og deres fremstilling er beskrevet i WO 2004/011436.

For noen forbindelser ble den absolutte stereokjemiske konfigurasjon til de(t) stereogene karbonatom(er) deri ikke bestemt eksperimentelt. I de tilfeller er den stereokjemisk isomere form som først ble isolert benevnt som "A" og den andre som "B", uten ytterligere referanse til den faktiske stereokjemiske konfigurasjon. Imidlertid kan nevnte "A" og "B" isomere former karakteriseres utvetydig av en fagmann ved å anvende kjente metoder i faget slik som, f.eks., røntgendiffraksjon. I tilfelle "A" og "B" er stereoisomere blandinger kan de separeres ytterligere hvorved de respektive isolerte første fraksjoner benevnes "A1" og "B1" og de andre som

“A2” og “B2”, uten ytterligere referanse til den faktiske stereokjemiske konfigurasjon.

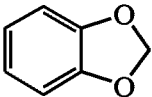
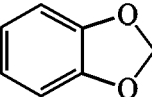
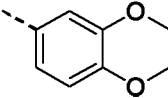
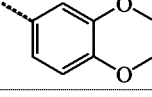
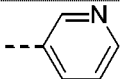
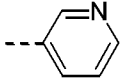
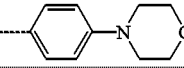
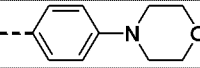
- De følgende tabeller lister forbindelser med formel (Ia) og (Ib), som alle kan fremstilles ifølge metodene beskrevet i WO 2004/011436.

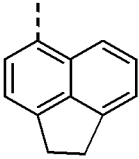
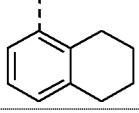
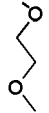
Tabell 1:

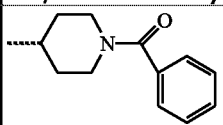
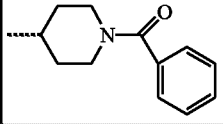
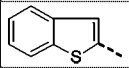
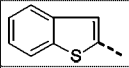
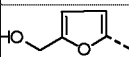


Forb. nr.	Eks. nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Stereokjemi og smeltepunkter
1	B1	Br	OCH ₃	fenyl	H	(A1); 194 °C
2	B1	Br	OCH ₃	fenyl	H	(A2); 191 °C
3	B1	Br	OCH ₃	fenyl	H	(A); 200 °C
4	B1	Br	OCH ₃	fenyl	H	(B); 190 °C
16	B1	Br	OCH ₃	4-klorfenyl	H	(A); 200 °C
17	B1	Br	OCH ₃	4-klorfenyl	H	(B); 190 °C
20	B1	Br	OCH ₃	2-tienyl	H	(A); 96 °C
21	B1	Br	OCH ₃	2-tienyl	H	(B); 176 °C
22	B1	CH ₃	OCH ₃	fenyl	H	(A); 148 °C
23	B1	CH ₃	OCH ₃	fenyl	H	(B); 165 °C
24	B1	Br	OCH ₃	3-tienyl	H	(A); 162 °C
25	B1	Br	OCH ₃	3-tienyl	H	(B); 160 °C
26	B1	fenyl	OCH ₃	fenyl	H	(A); 174 °C
27	B1	fenyl	OCH ₃	fenyl	H	(B); 192 °C
28	B1	F	OCH ₃	fenyl	H	(A); 190 °C
29	B1	F	OCH ₃	fenyl	H	(B); 166 °C
30	B1	Cl	OCH ₃	fenyl	H	(A); 170 °C
31	B1	Cl	OCH ₃	fenyl	H	(B); 181 °C
32	B1	Br	SCH ₃	fenyl	H	(A); 208 °C
33	B1	Br	SCH ₃	fenyl	H	(B); 196 °C

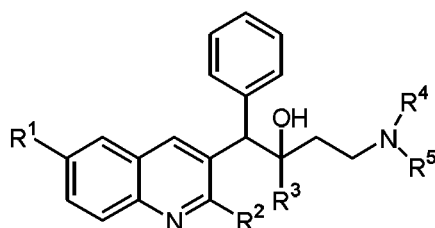
Forb. nr.	Eks. nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Stereokjemi og smeltepunkter
34	B1	OCH ₃	OCH ₃	fenyl	H	(A); 165 °C
35	B1	OCH ₃	OCH ₃	fenyl	H	(B); 165 °C
36	B1	Br	OCH ₃	fenyl	Cl	(A); 197 °C
37	B1	Br	OCH ₃	fenyl	Cl	(B); 221 °C
38	B9	Br	OCH ₃	3-fluorfenyl	H	(A); 198 °C
39	B9	Br	OCH ₃	3-fluorfenyl	H	(B); 207 °C
108	B9	Br	OCH ₃	3-fluorfenyl	H	(A1); 160 °C
109	B9	Br	OCH ₃	3-fluorfenyl	H	(A2); 156 °C
40	B1	H	OCH ₃	fenyl	H	(A); 152 °C
41	B1	H	OCH ₃	fenyl	H	(B); 160 °C
42	B1	H	OCH ₃	CH ₃	H	(A); 140 °C
43	B1	H	OCH ₃	CH ₃	H	(B); 120 °C
59	B1	Br	OH	fenyl	H	(A); >260 °C
60	B1	Br	OH	fenyl	H	(B); 215 °C
5	B2	Br	OCH ₂ CH ₃	fenyl	H	(A); 162 °C
6	B2	Br	OCH ₂ CH ₃	fenyl	H	(B); 74 °C
7	B3	Br	H	fenyl	H	(A); 98 °C
8	B3	Br	H	fenyl	H	(B); 180 °C
12	B7	Br	OCH ₃	1-naftyl	H	(A1); 118 °C; $\underline{a}=\text{R}$, $\underline{b}=\text{S}$; $[\alpha]_D^{20} = -166,98$ (c=0,505 g/100 ml i DMF)
13	B7	Br	OCH ₃	1-naftyl	H	(A2); 120 °C; $\underline{a}=\text{S}$; $\underline{b}=\text{R}$; $[\alpha]_D^{20} = -167,60$ (c=0,472 g/100 ml i DMF)
14	B7	Br	OCH ₃	1-naftyl	H	(A); 210 °C
15	B7	Br	OCH ₃	1-naftyl	H	(B); 244 °C
45	B7	Br	OCH ₃	2-naftyl	H	(A); 262 °C
46	B7	Br	OCH ₃	2-naftyl	H	(B); 162 °C
67	B8	Br	OCH ₃	2,5-difluorfenyl	H	(A); 60 °C
68	B8	Br	OCH ₃	2,5-difluorfenyl	H	(B); 208 °C
110	B8	Br	OCH ₃	2,5-difluorfenyl	H	(A1); 167 °C
111	B8	Br	OCH ₃	2,5-difluorfenyl	H	(A2); olje
69	B1	Br	OCH ₃	2-fluorfenyl	H	(A); olje
70	B1	Br	OCH ₃	2-fluorfenyl	H	(B); olje

Forb. nr.	Eks. nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Stereokjemi og smeltepunkter
71	B1	Br	OCH ₃	1-naftyl	CH ₃	(A); 174 °C
72	B1	Br	OCH ₃	1-naftyl	CH ₃	(B); 178 °C
73	B1	Br	OCH ₃	1-naftyl	Cl	(B); 174 °C
74	B1	Br	OCH ₃	1-naftyl	Cl	(A); 110 °C
75	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 196 °C
76	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 130 °C
77	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 202 °C
78	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 202 °C
79	B1	Br		1-naftyl	H	(A); >250 °C
80	B1	Br	OCH ₃	4-cyanofenyl	H	(A); 224 °C
81	B1	Br	OCH ₃	4-cyanofenyl	H	(B); 232 °C
82	B1	CH ₃	OCH ₃	1-naftyl	H	(A); 202 °C
83	B1	CH ₃	OCH ₃	1-naftyl	H	(B); 198 °C
84	B1	fenyl	OCH ₃	1-naftyl	H	(A); 248 °C
85	B1	fenyl	OCH ₃	1-naftyl	H	(B); 214 °C
86	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 184 °C
87	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 186 °C
88	B1	Br	SCH ₃	1-naftyl	H	(A); 240 °C
89	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 236 °C
90	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 206 °C
91	B1	H	OCH ₃	1-naftyl	H	(A); 178 °C
92	B1	H	OCH ₃	1-naftyl	H	(B); 160 °C
93	B1	H	OCH ₃	3-fluorfenyl	H	(A); 178 °C
94	B1	H	OCH ₃	3-fluorfenyl	H	(B); 182 °C
95	B1	Br	OCH ₃	2-fenyletyl	H	(A); 178 °C
96	B1	Br	OCH ₃	2-fenyletyl	H	(B); 146 °C
97	B1	OCH ₃	OCH ₃	1-naftyl	H	(A); 168 °C
98	B1	OCH ₃	OCH ₃	1-naftyl	H	(B); 154 °C

Forb. nr.	Eks. nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Stereokjemi og smeltepunkter
113	B14	Br	OCH ₃	2,3-difluorfenyl	H	(A); 128 °C
114	B14	Br	OCH ₃	2,3-difluorfenyl	H	(B); 213 °C
115	B15	Br	OCH ₃	3,5-difluorfenyl	H	(A); 192 °C
116	B15	Br	OCH ₃	3,5-difluorfenyl	H	(B); 224 °C
117	B15	Br	OCH ₃	3,5-difluorfenyl	H	(A1); 161 °C
118	B15	Br	OCH ₃	3,5-difluorfenyl	H	(A2); 158 °C
119	B7	Cl	OCH ₃	1-naftyl	H	(A); 212 °C
120	B7	Cl	OCH ₃	1-naftyl	H	(B); 236 °C
122	B7	Br	OCH ₃		H	(B); 227 °C
127	B7	Br	OCH ₃	5-brom-2-naftyl	H	(A); 226 °C
130	B7	Br	OCH ₃	5-brom-2-naftyl	H	(B); 220 °C
131	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 206 °C
134	B9	OCH ₃	OCH ₃	3-fluorfenyl	H	(A); 172 °C
135	B9	OCH ₃	OCH ₃	3-fluorfenyl	H	(B); 182 °C
143	B7	Br	OCH ₃	3-brom-1-naftyl	H	(A); 234 °C
150	B7	Br	OCH ₃	3-brom-1-naftyl	H	(B); 212 °C
159	B8	Br	OCH ₃	2,5-difluorfenyl	H	(A1); 208 °C
160	B8	Br	OCH ₃	2,5-difluorfenyl	H	(A2); 167 °C
162	B7	Br	OCH ₃	6-metoksy-2-naftyl	H	(A); 206 °C
163	B7	Br	OCH ₃	6-metoksy-2-naftyl	H	(B); 206 °C
164	B9	Br		3-fluorfenyl	H	(A); 118 °C
165	B9	Br		3-fluorfenyl	H	(B); olje
167	B8	Br	OCH ₃	2,6-difluorfenyl	H	(B); 180 °C
174	B9		OCH ₃	3-fluorfenyl	H	(A); 159 °C
175	B9		OCH ₃	3-fluorfenyl	H	(B); 196 °C

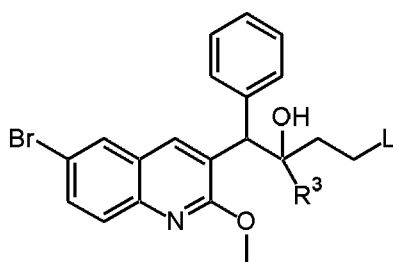
Forb. nr.	Eks. nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Stereokjemi og smeltepunkter
176	B7	Br		1-naftyl	H	(A); olje
179	B9	CN	OCH ₃	3-fluorfenyl	H	(A); 213 °C
180	B9	CN	OCH ₃	3-fluorfenyl	H	(B); 163 °C
181	B9	Br	OCH ₃	4-fluorfenyl	H	(A); 198 °C
182	B9	Br	OCH ₃	4-fluorfenyl	H	(B); 238 °C
183	B1	Br	OCH ₃	3-trifluor-metylfenyl	H	(A); 170 °C
188	B1	Br	OCH ₃	1,4-pyrimidin-2-yl	H	(A); 110 °C
189	B1	Br	OCH ₃	1,4-pyrimidin-2-yl	H	(B); 145 °C
195	B15	Br	OCH ₃	3,4-difluorfenyl	H	(A); 250 °C
196	B15	Br	OCH ₃	3,4-difluorfenyl	H	(B); 184 °C
201	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 214 °C
202	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 246 °C
203	B9		OCH ₃	3-fluorfenyl	H	(A); 225 °C
204	B9		OCH ₃	3-fluorfenyl	H	(B); 216 °C
205	B7	Br	OCH ₃	1-naftyl	F	(A); 213 °C
206	B7	Br	OCH ₃	1-naftyl	F	(B); 213 °C
207	B15	F	OCH ₃	3,5-difluorfenyl	H	(A); 232 °C
208	B15	F	OCH ₃	3,5-difluorfenyl	H	(B); 188 °C
212	B7		OCH ₃	1-naftyl	H	(B); 220 °C

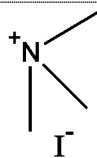
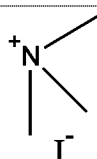
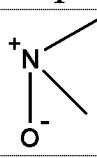
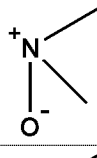
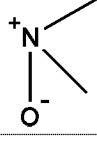
Tabell 2:

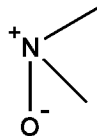
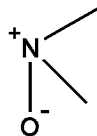
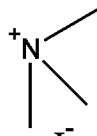
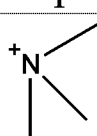
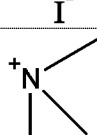


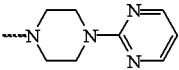
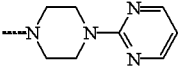
Forb. nr.	Eks. nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Fys. data (salt/smelte punkter) og stereokjemi
18	B1	Br	OCH ₃	fenyl	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	.etandioat (2:3); (A); 230 °C
19	B1	Br	OCH ₃	fenyl	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	.etandioat (2:3), (B); 150 °C
44	B4	Br	OCH ₃	fenyl	H	H	(A); 190 °C
9	B4	Br	OCH ₃	fenyl	H	H	(B); 204 °C
141	B7	Br	OCH ₃	2-naftyl	CH ₃	CH ₂ CH ₃	(A); 188 °C
142	B7	Br	OCH ₃	2-naftyl	CH ₃	CH ₂ CH ₃	(B); 202 °C
230	B12	Br	OCH ₃	1-naftyl	CH ₃	benzyl	/olje
147	B7	Br	OCH ₃	1-naftyl	CH ₃	CH ₂ CH ₃	(A); 168 °C
148	B7	Br	OCH ₃	1-naftyl	CH ₃	CH ₂ CH ₃	(B); 212 °C
56	B13	Br	OCH ₃	1-naftyl	CH ₃	H	(A); 204 °C
214	B13	Br	OCH ₃	1-naftyl	CH ₃	H	(B); 225 °C

Tabell 3:

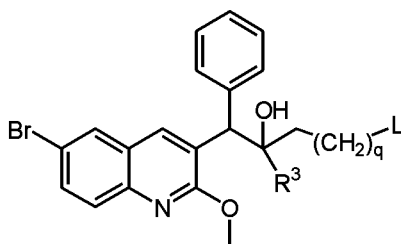


Forb. nr.	Eks. nr.	R ³	L	Stereokjemi og smeltepunkter
47	B1	fenyl	1-piperidinyll	(A); 190 °C
48	B1	fenyl	1-piperidinyll	(B); 210 °C
128	B1	2-naftyll	1-piperidinyll	(A); 254 °C
129	B1	2-naftyll	1-piperidinyll	(B); 212 °C
49	B1	fenyl	1-imidazolyll	(A); 216 °C
50	B1	fenyl	1-imidazolyll	(B); 230 °C
51	B1	fenyl	1-(4-metyl)piperazinyll	(A); 150 °C
52	B1	fenyl	1-(4-metyl)piperazinyll	(B); 230 °C
53	B1	fenyl	1-(1,2,4-triazolyll)	(A); 180 °C
54	B1	fenyl	1-(1,2,4-triazolyll)	(B); 142 °C
55	B1	fenyl	tiomorfolinyll	(A); olje
57	B5	fenyl		(A); 244 °C
10	B5	fenyl		(B); 198 °C
58	B6	fenyl		(A); 208 °C
11	B6	fenyl		(B); 208 °C
99	B11	1-naftyll		(A1); 218 °C

Forb. nr.	Eks. nr.	R ³	L	Stereokjemi og smeltepunkter
100	B6	1-naftyl		(A2); 218 °C
101	B6	1-naftyl		(B); 175 °C
102	B5	1-naftyl		(A2); 210 °C
103	B5	1-naftyl		(B); >250 °C
121	B5	1-naftyl		(A1); 210 °C
123	B1	fenyl	morfolinyl	(A); 226 °C
124	B1	fenyl	morfolinyl	(B); 210 °C
136	B7	2-naftyl	4-metylpyrazinyl	(A); 188 °C
137	B7	2-naftyl	4-metylpyrazinyl	(B); 232 °C
139	B7	2-naftyl	morfolinyl	(A); 258 °C
140	B7	2-naftyl	morfolinyl	(B); 214 °C
144	B7	2-naftyl	pyrrolidinyl	(A); 238 °C
145	B7	1-naftyl	1-piperidinyl	(A); 212 °C
146	B7	1-naftyl	1-piperidinyl	(B); 220 °C
149	B7	1-naftyl	4-metylpyrazinyl	(B); 232 °C
151	B7	3-brom-1-naftyl	4-metyl piperazinyl	(A); 178 °C
152	B7	3-brom-1-naftyl	4-metyl piperazinyl	(B); 226 °C
153	B7	6-brom-2-naftyl	4-metyl piperazinyl	(A); 208 °C
154	B7	6-brom-2-naftyl	4-metyl piperazinyl	(B); 254 °C
155	B7	6-brom-2-naftyl	1-piperidinyl	(A); 224 °C
156	B7	1-naftyl	4-metyl piperazinyl	(A); 200 °C
157	B7	6-brom-2-naftyl	1-pyrrolidinyl	(B); 220 °C
158	B7	1-naftyl	morfolinyl	(B); 272 °C
166	B7	6-brom-2-naftyl	1-piperidinyl	(B); 218 °C

Forb. nr.	Eks. nr.	R ³	L	Stereokjemi og smeltepunkter
170	B7	2-naftyl	1-pyrrolidinyll	(A); 238 °C
171	B7	2-naftyl	1-pyrrolidinyll	(B); 218 °C
172	B7	1-naftyl	1,2,4-triazol-1-yl	/142 °C
173	B7	1-naftyl	1,2-imidazol-1-yl	(A); 222 °C
177	B7	6-brom-2-naftyl	morfolinyll	(A); 242 °C
178	B7	6-brom-2-naftyl	morfolinyll	(B); 246 °C
187	B7	1-naftyl	1,2-imidazol-1-yl	(B); 236 °C
200	B7	2-naftyl		(A); 254 °C
209	B7	2-naftyl		(B); 198 °C

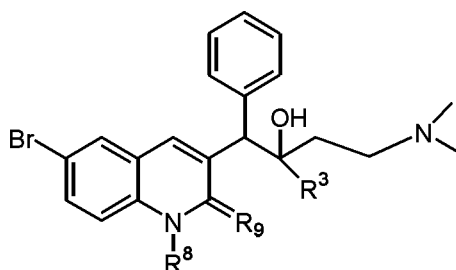
Tabell 4:



Forb. nr.	Eks. nr.	R ³	Q	L	Stereokjemi og smeltepunkter
61	B1	fenyl	0	N(CH ₃) ₂	(A); 220 °C
62	B1	fenyl	0	N(CH ₃) ₂	(B); 194 °C
63	B1	fenyl	2	N(CH ₃) ₂	(A); 150 °C
64	B1	fenyl	2	N(CH ₃) ₂	(B); 220 °C
125	B7	2-naftyl	2	N(CH ₃) ₂	(A); 229 °C
126	B7	2-naftyl	2	N(CH ₃) ₂	(B); 214 °C
65	B1	fenyl	3	N(CH ₃) ₂	(A); 130 °C
66	B1	fenyl	3	N(CH ₃) ₂	(B); 170 °C
132	B7	2-naftyl	2	pyrrolidinyll	(A); 227 °C
133	B7	2-naftyl	2	pyrrolidinyll	(B); 222 °C
161	B7	2-naftyl	2	morfolinyll	(B); 234 °C
186	B7	1-naftyl	2	N(CH ₃) ₂	(A); 187 °C
190	B7	2-naftyl	3	N(CH ₃) ₂	(A); 170 °C
191	B7	2-naftyl	3	N(CH ₃) ₂	(B); 145 °C

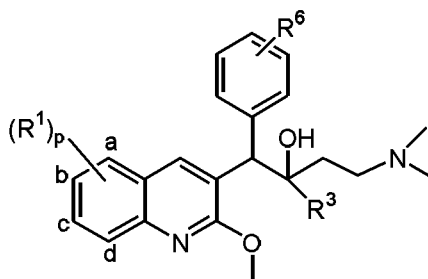
Forb. nr.	Eks. nr.	R ³	Q	L	Stereokjemi og smeltepunkter
192	B7	2-naftyl	2	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(A); 90 °C
193	B7	2-naftyl	2	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(B); 202 °C
194	B7	1-naftyl	2	pyrrolidinyll	(B); 206 °C
197	B7	1-naftyl	3	N(CH ₃) ₂	(A); 160 °C
198	B7	2-naftyl	2	morfolinyl	(A); 215 °C
199	B7	1-naftyl	2	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(A); 185 °C
210	B7	1-naftyl	2	morfolinyl	(B); 222 °C
211	B7	1-naftyl	2	morfolinyl	(A); 184 °C

Tabell 5:



Forb. nr.	Eks. nr.	R ³	R ⁸	R ⁹	Stereokjemi og smeltepunkter
104	B1	fenyl	-CH=CH-N=		(A); 170 °C
105	B1	fenyl	-CH=CH-N=		(B); 150 °C
106	B1	fenyl	CH ₃	=O	(A); 224 °C
107	B1	fenyl	CH ₃	=O	(B); 180 °C
138	B7	1-naftyl	H	=O	(A1); >260 °C

5 Tabell 6:



Forb. nr.	Ek s. nr.	R ¹				R ³	R ⁶	Stereokjemi og smelte- punkter
		a	b	c	d			
215	B9	H	Br	CH ₃	H	3-fluorfenyl	H	(A); 197 °C
216	B9	H	Br	CH ₃	H	3-fluorfenyl	H	(B); 158 °C
217	B7	H	H	Br	H	1-naftyl	H	(A); 212 °C
218	B7	H	H	Br	H	1-naftyl	H	(B); 172 °C
219	B9	H	Br	H	CH ₃	3-fluorfenyl	H	(A); 220 °C
220	B9	H	Br	H	CH ₃	3-fluorfenyl	H	(B); 179 °C
221	B7	Br	H	H	H	1-naftyl	H	(A); 170 °C
224	B7	Br	H	H	H	1-naftyl	H	/205 °C
222	B7	H	Br	H	H	1-naftyl		(A); 155 °C
223	B7	H	Br	H	H	1-naftyl		(B); 205 °C
225	B7	H	Br	CH ₃	H	1-naftyl	H	(A); 238 °C
226	B7	H	Br	CH ₃	H	1-naftyl	H	(B); 208 °C
227	B1 5	H	Br	CH ₃	H	3,5-difluorfenyl	H	(A); 195 °C
228	B1 5	H	Br	CH ₃	H	3,5-difluorfenyl	H	(B); 218 °C
229	B7	H	CH ₃	CH ₃	H	1-naftyl	H	(A); 238 °C

Farmakologiske eksempler

In-vitro-metode for testing av forbindelser mot resistente mykobakteriestammer

- In vitro*-aktiviteten har blitt vurdert ved bestemmelsen av den minimale hemmende konsentrasjon (MIC: MIC vil være den laveste legemiddelkonsentrasjon som hemmer mer enn 99 % av bakterieveksten på kontrollmedium uten antibiotika) i fast medium.

For *in vitro*-testen ble det følgende medium anvendt: 10 % oleinsyre albumin dektrose katalase (OADC)-anrikt 7H11 medium.

- 10 Som inokulum ble anvendt: to passende fortyninger av 10 % OADC-anrikt 7H9 buljongkultur aldret i 3 til 14 dager avhengig av de mykobakterielle arter (sluttinokula = ca 10^2 og 10^4 cfu (kolonidannende enheter))
- Inkubasjonene ble gjort ved 30 °C eller 37 °C i 3 til 42 dager avhengig av de mykobakterielle arter.

- 15 Tabell 7 og 8 lister MICene (mg/l) mot forskjellige kliniske isolater av resistente mykobakteriestammer. Tabell 9 og 10 liser MICene (mg/l) mot forskjellige kliniske isolater av mykobakteriestammer resistente mot fluorkinoloner.

I tabellene er rifampin og ofloksacin også inkludert som referanse.

20

Tabell 7:

Stammer	Rifampin	Forbindelse 12	Forbindelse 109	Forbindelse 2
<i>M. tuberculosis</i> isoniazid-resistent lavt nivå	0,5	0,06	0,12	0,25
<i>M. tuberculosis</i> isoniazid-resistent høyt nivå	0,5	≤ 0,01	0,03	≤ 0,01
<i>M. tuberculosis</i> rifampin-resistent	>256	0,06	0,12	0,06

Tabell 8:

Stammer	Rifampin	Forbindelse 12
<i>M. tuberculosis</i> isoniazid-resistent høyt nivå	0,25	0,01
<i>M. tuberculosis</i> isoniazid-resistent høyt nivå	0,5	0,06
<i>M. tuberculosis</i> isoniazid-resistent høyt nivå	0,12	0,03
<i>M. tuberculosis</i> isoniazid-resistent høyt nivå	≤ 0,06	0,01
<i>M. tuberculosis</i> isoniazid-resistent høyt nivå og streptomycinresistent	0,25	0,01
<i>M. tuberculosis</i> rifampin-resistent	256	0,03
<i>M. tuberculosis</i> rifampin-resistent	16	0,03
<i>M. tuberculosis</i> rifampin-resistent	256	0,01
<i>M. tuberculosis</i> streptomycin-resistent	0,5	0,01
<i>M. tuberculosis</i> ethambutol-resistent	0,25	0,01
<i>M. tuberculosis</i> pyrazinamid-resistent	0,5	0,03

Tabell 9:

Stammer	Rifampin	Forbindelse 12	Ofloksacin
<i>M. tuberculosis</i>	1	0,06	8 (Ala83Val Ser84Pro)*
<i>M. tuberculosis</i>	2	0,12	32 (Asp87Gly)*
<i>M. avium</i>	16	0,007	128 (Ala83Val)*

* Indikasjonene mellom parentesene indikerer mutasjonene i proteinet ansvarlige for ofloksacin-resistens

5

Tabell 10:

Stammer	Rifampin	Forbindelse 12	Ofloksacin
<i>M. smegmatis</i>	64	0,01	8 (Asp87Gly)*
<i>M. smegmatis</i>	64	0,01	32 (Ala 83 Val og Asp87Gly)*
<i>M. smegmatis</i>	64	0,01	32 (Ala83Val og Asp87Gly)*
<i>M. smegmatis</i>	128	0,007	2 (Ala83Val)*
<i>M. smegmatis</i>	ND	0,003	32 (Asp87Gly)*
<i>M. fortuitum</i>	128	0,01	1
<i>M. fortuitum</i>	128	0,007	1 (Ser84Pro)*
<i>M. fortuitum</i>	>64	0,01	1,5 (Asp87Gly)*

* Indikasjonene mellom parentesene indikerer mutasjonene i proteinet ansvarlige for ofloksacinresistens.

10

Fra disse resultater kan det konkluderes med at de foreliggende forbindelser er ytterst aktive mot legemiddelresistente mykobakteriestammer. Det er intet bevis for kryssresistens med antituberkulose legemidler: isoniazid, rifampin, streptomycin, ethambutol og pyrazinamid.

5

På den samme måte er det intet bevis på kryssresistens med fluorkinoloner.

Forbindelse 12 ble også testet mot 2 multilegemiddelresistente *M. tuberculosis*-stammer, dvs. en stamme resistent mot isoniazid 10 mg/l og rifampin og en stamme resistent mot isoniazid 0,2 mg/l og rifampin. MIC oppnådd for forbindelse 12 for begge stammer er 0,03 mg/l.

10

In vivo-metode for testing av kombinasjoner mot M. tuberculosis infiserte mus

15

Fire uker gamle old Swiss hunnmus ble infisert intravenøst med 5×10^6 CFU av *M. tuberculosis* H37Rv-stamme. På D1 og D14 etter infeksjonen ble ti mus avlivet for å bestemme grunnlinjeverdier for miltvekt og CFU-tellinger i miltene og lungene etter inokulasjon og ved behandlingsbegynnelse. De gjenværende mus ble allokert til de følgende behandlingsgrupper: en ubehandlet kontrollgruppe for overvåkning av overlevelse, to positive kontrollgrupper, én med et regime for susceptibel tuberkulose behandlet i 2 måneder med isoniazid 25 mg/kg, rifampin 10 mg/kg, pyrazinamid 150 mg/kg daglig, og den andre med et regime for multilegemiddelresistent tuberkulose behandlet i 2 måneder med dagelig amikacin 150 mg/kg, etionamid 50 mg/kg, moxifloksacin 100 mg/kg og pyrazinamid 150 mg/kg. Tre negative kontrollgrupper ble behandlet i 2 måneder med ett av de følgende legemidler, rifampin 10 mg/kg dagelig, moxifloksacin 100 mg/kg dagelig og forbindelse 12 25 mg/kg dagelig. Alle de testede regimer enten for susceptibel tuberkulose eller for MDR-tuberkulose er summert i tabell 11. Alle gruppene inneholdt ti mus og ble behandlet i løpet av 8 uker fra D14 til D70 fem dager i uken. Parameterne anvendt for å vurderes infeksjonsalvorligheten og behandlingseffektiviteten var: overlevelseshastighet, miltvekt, totale lungelesjoner og CFU-tellinger i miltene og i lungene.

20

25

30

Overlevelseshastighet: De ubehandlede mus begynte å dø på dag 21 etter infeksjon og alle musene var døde på dag 28 med infeksjon. Alle behandlingene var i stand til å forhindre mortaliteten av mus og få mus død på grunn av magesondeuhell.

35

Tabell 11. Eksperimentelt design

Avlivningsdata				Total mus		
5	-----					
		D-13	D0	1 mnd	2 mnd	
	<u>Kontroller</u>					
	Ubehandlet	10	10	10		30
10	2 Rifampicin			10	10	20
	2 Moxifloksacin			10	10	20
	2 forbindelse 12			20*	10	30
	<u>Positive kontroller</u>					
	2 RMP+INH+PZA			10	10	20
15	2 AMIK+ETIO+MXFX+PZA		10	10	20	

	<u>Testede regimer (Mottakelig TB-regime)</u>					
	2 RMP+INH			10	10	20
20	2 RMP+ forbindelse 12			10	10	20
	2 INH+ forbindelse 12				10	10
	2 RMP+INH+ forbindelse 12			10	10	20
	2 INH+PZA+ forbindelse 12			10	10	20
	2 RMP+PZA+ forbindelse 12			10	10	20
25	2 RMP+INH+PZA+ forbindelse 12			10	10	20
	 <u>Testede regimer (Resistent TB-regime)</u>					
	2 AMIK+ETIO+PZA		10	10	20	
	2 AMIK+ETIO +PZA+ forbindelse 12			10	10	20
30	2 AMIK+MXFX+PZA		10	10	20	
	2 AMIK +MXFX+PZA+ forbindelse 12			10	10	20
	2 AMIK+ETIO+MXFX+PZA+ forbindelse 12			10	10	20

35	Totalt	10	10	190	170	380

Doseringer:

Rifampicin (RMP)= 10 mg/kg, Isoniazid (INH) = 25 mg/kg,

Pyrazinamid (PZA) = 150 mg/kg, Amikacin (AMIK) = 150 mg/kg,

40 Ethionamid (ETIO) = 50 mg/kg, Moxifloksacin (MXFX) = 100 mg/kg,

forbindelse 12 = 25 mg/kg *: for serumdosering

Den følgende tabell viser resultatene med 2 måneder eksperiment.

Tabell 12. Gjennomsnittelig miltvekt og antall CFU per milt og lunge av *M. tuberculosis*-infiserte mus og behandlet med forskjellige behandlinger i 2 måneder

5	Gruppe ^a	Ant. mus	Miltvekt (mg)	Gj.snitt CFU (log ₁₀) per	
				Milt	Lunge
10	Forbehandling	10	631±121	6,40±0,30	6,94±0,51
	R 10 mg/kg	9	391±70	2,75±0,34	1,89±0,50
	M 100 mg/kg	10	400±99	3,53±0,34	2,89±0,57
15	J 25 mg/kg	8	248±47	1,24±0,50	0,22±0,32
	RHZ	10	326±78	1,91±0,52	0,97±0,61
	AEtZM	10	331±86	1,60±0,38	0,10±0,09
20	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
25	RHJ	9	297±74	0,64±0,63	0,19±0,36
	HZJ	7	257±40	0,07±0	0,07±0
	RZJ	9	281±56	0,07±0	0,07±0
	RHZJ	10	265±47	0,12±0,15	0,07±0
	AEtZ	10	344±46	2,75±0,25	1,20±0,26
30	AEtZJ	9	331±86	0,10±0,10	0,07±0
	AMZ	10	287±31	1,89±0,51	0,75±0,55
	AMZJ	8	296±63	0,07±0	0,07±0
	AEtMZJ	8	285±53	0,07±0	0,07±0

^a: Unntatt forbehandlingsverdiene ble oppnådd fra mus avlivet på dag 14 etter inokulasjon, de resterende resultater ble oppnådd fra mus avlivet på dag 42 etter inokulasjon. Behandling begynte på dag 14, og ble administrert fem ganger ukentlig i fire uker. Isoniazid (H), rifampin (R), moxifloksacin (M), pyrazinamid (Z), forbindelse 12 (J), amikacin (A), ethionamid (Et).

In vitro-testing av susceptibilitet for forbindelse 12 i fullstendig susceptible og multilegemiddelresistente *M. tuberculosis*-stammer i fast mediumassay

Susceptibiliteten for forbindelse 12 i 73 *M. tuberculosis*-stammer ble testet i et fast mediumassay (agarplater). Panelet med stammer inkluderte stammer (41) fullstendig susceptible for standard antituberkuloselegemidler samt multilegemiddelresistent (MDR)-stammer (32). dvs. stammer resistent mot i det minste rifampin og isoniazid.

Agarplater ble smeltet med løsninger inneholdende forbindelse 12 i en konsentrasjon som strakk seg fra 0,002 mg/l til 0,256 mg/l (8 forskjellige konsentrasjoner testet). *M. tuberculosis*-isolater ble deretter pletert på hver agarplate og platene ble forseglet og inkubert ved 36 °C i 3 uker.

Isolatvekst ble analysert 3 uker etter plateinokulasjon og et isolats MIC ble definert som den første konsentrasjon ved hvilken ingen vekst ble observert.

For alle de testede stammer, ble ingen vekst sett ved konsentrasjoner høyere enn 0,064 mg/l, flertallet av stammer viste en MIC på 0,032 mg/l.

Ingen forskjell i MIC ble sett mellom fullstendig susceptible og MDR *M. tuberculosis*-stammer.

In vivo-testing av susceptibilitet av *M. tuberculosis* for forbindelse 12 i kombinasjon med andre antimykobakterielle midler.

Swiss-mus ble inokulert intravenøst med 10^6 log kolonidannende enheter (CFU) av stamme H37Rv. Forbindelse 12 (J) ble administrert ved magesonde 5 dager/uke (gruppe med behandling en gang dagelig) eller en gang ukentlig fra dag 14 til dag 70 etter inokulasjon, i monoterapi eller i assosiasjon med isoniazid (H), rifampin (R), pyrazinamide (Z) eller moxifloksacin (M). Lunge CFU ble bestemt etter 1 eller 2 måneder med behandling. Resultatene er samlet i tabell 13 og 14.

Tabell 13: Resultater for gruppen med en gang dagelig etter 1 og 2 måneder

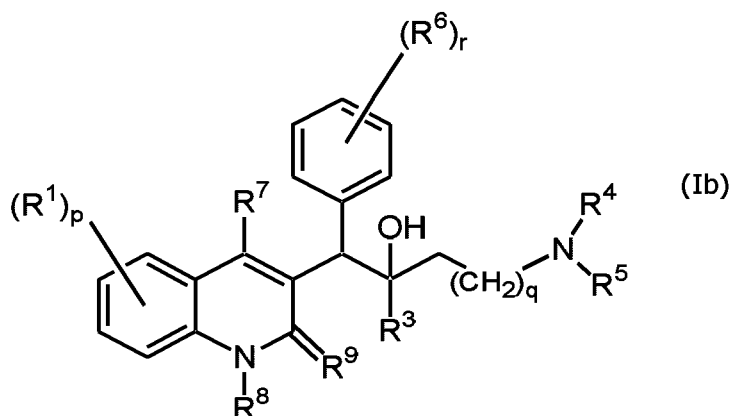
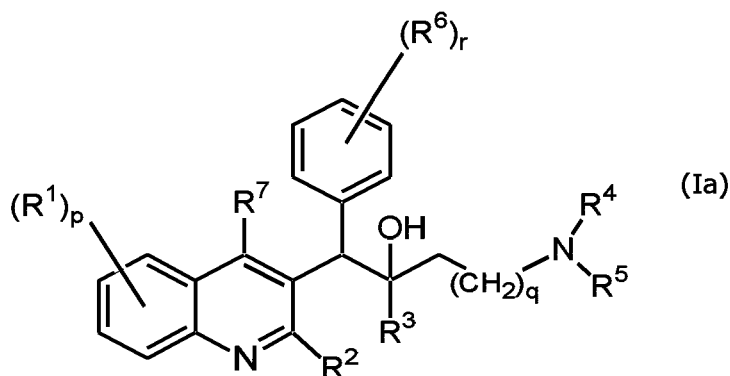
	CFU		% positive mus	Reduksjon 1 mnd	Reduksjon 2 mnd
	1 mnd	2 mnd	2. mnd	vs D0	vs D0
D0	7,23				
R	6,01	4,07	10/10	-1,22	-3,16
H	4,89	4,72	10/10	-2,34	-2,51
Z	6,17	6,43	7/7	-1,06	-0,8
M	5,51	4,3	10/10	-1,72	-2,93
J	4,14	2,28	8/10	-3,09	-4,95
RH	5,07	3,12	10/10	-2,16	-4,11
RZ	5,38	1,91	8/10	-1,85	-5,32
HZ	5,47	3,93	10/10	-1,76	-3,3
RM	5,52	3,13	8/10	-1,71	-4,1
JR	4,67	1,89	7/10	-2,56	-5,34
JH	3,75	1,91	8/10	-3,48	-5,32
JZ	1,61	0	0/10	-5,62	-7,23
JM	4,61	2,13	7/9	-2,62	-5,1
RHZ	3,87	2,22	9/9	-3,36	-5,01
RMZ	4,59	1,36	8/10	-2,64	-5,87
JHZ	1,71	0,18	2/9	-5,52	-7,05
JHR	4,37	1,15	8/10	-2,86	-6,08
JMR	4,42	1,37	8/9	-2,81	-5,86
JRZ	2,31	0,07	3/10	-4,92	-7,16
JMZ	1,44	0,03	2/9	-5,79	-7,2

Tabell 14: Resultater for gruppen med en gang ukentlig etter 2 måneder

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

Patentkrav

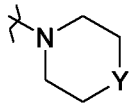
1. Anvendelse av et substituert kinolinderivat for fremstilling av et medikament for behandling av en infeksjon med en legemiddelresistent Mycobacteria-stamme hvor det substituerte kinolinderivatet er en forbindelse i følge formel (Ia) eller formel (Ib)



10

en farmasøytisk akseptabel syre eller baseaddisjonssalt derav, en stereokjemisk isomer form derav, en tautomer form derav eller en *N*-oksidform derav, hvor:

- 15 R^1 er hydrogen, halo, cyano, Ar, Het, alkyl, alkyloxy;
 p er et heltall lik med 1, 2, 3 eller 4;
 R^2 er hydrogen, hydroksy, alkyloksy, alkyloksyalkyloksy, alkyltio, el-

R^3 er et radikal med formel  hvor Y er O;
 er alkyl, Ar, Ar-alkyl eller Het;

- q er et heltall likt med 0, 1, 2, 3 eller 4;
- R⁴ og R⁵ er hver uavhengig av hverandre hydrogen, alkyl eller benzyl; eller
- 5 R⁴ og R⁵ sammen og inkluderende den N som de er bundet til, kan danne et radikal valgt fra gruppen av pyrrolidiny, 2*H*-pyrrolyl, 2-pyrroliny, 3-pyrroliny, pyrrolyl, imidazolidiny, pyrazolidiny, 2-imidazolinyl, 2-pyrazolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, piperidiny, pyri-
- 10 diny, piperaziny, imidazolidiny, pyridaziny, pyrimidiny, pyra- ziny, triaziny, morfoliny og tiomorfoliny alternativt substituert med alkyl, og pyrimidiny;
- R⁶ er hydrogen, halo, alkyl; eller
- to vicinale R⁶ radikaler kan bli tatt sammen for å danne et bivalent radikal med
- 15 formel
- CH=CH-CH=CH-;
- r er et heltall likt 1, 2, 3, 4 eller 5; og
- R⁷ er hydrogen;
- R⁸ er hydrogen eller alkyl;
- 20 R⁹ er okso; eller
- R⁸ og R⁹ danner sammen radikalet =N-CH=CH-;
- alkyl er et rett eller mettet hydrokarbonradikal med mellom 1 til 6 karbonatomer;
- Ar is a homosykel valgt fra gruppen av fenyl, naftyl, acenaftyl, tetra-
- 25 hydronaftyl, hver alternativt substituert med 1, 2 eller 3 substituen- ter, hver substituent uavhengig valgt fra gruppen av halo, cyano, al- kyl, haloalkyl, alkyloksy, morfoliny;
- Het er en monosyklisk heterosykel valgt fra gruppen *N*-fenylkarboksyl- piperidiny, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, tienyl, oksazolyl,
- 30 isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyridiny, pyrimidiny, pyraziny og pyridaziny; eller en bisyklisk heterosykel valgt fra gruppen av kinoliny, kinoksaliny, indolyl, benzimidazolyl, benzoksazolyl, ben- zisoksazolyl, benzotiazolyl, benzisotiazolyl, benzofuranyl, benzotienyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksiny og benzo[1,3]dioksoly; hver mono-
- 35 syklisk og bisyklisk heterosykel kan valgfritt være substituert på et karbonatom med 1, 2 eller 3 substituenten valgt fra gruppen av halo, hydroksyalkyl og alkyl;
- halo er en substituent valgt fra gruppen av fluor, klor, brom og jod og

haloalkyl er et rett eller forgrenet, mettet hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer.

- 5 2. Anvendelse ifølge krav 1 eller 2 hvori R^1 er halo i formel (Ia) eller (Ib).
3. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav hvori p er lik 1 i formel (Ia) eller (Ib).
- 10 4. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav hvori i formel (Ia) eller (Ib) R^2 er alkylloksy.
5. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav hvori i formel (Ia) eller (Ib) R^3 er naftyl eller fenyl, hver eventuelt substituert med halo.
- 15 6. Anvendelse i følge krav 6 hvori R^3 er naftyl.
7. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav hvori i formel (Ia) eller (Ib) q er lik 1.
- 20 8. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav hvori i formel (Ia) eller (Ib) R^4 og R^5 hver uavhengig er hydrogen eller alkyl.
9. Anvendelse i følge krav 9 hvori R^4 og R^5 hver uavhengig er C_{1-4} alkyl.
- 25 10. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav hvori i formel (Ia) eller (Ib) R^6 er hydrogen.
11. Anvendelse i følge krav 1, hvor forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av:
 - 30 ○ 1-(6-brom-2-metoksy-kinolin-3-yl)-2-(3,5-difluor-fenyl)-4-dimetylamino-1-fenyl-butan-2-ol;
 - 1-(6-brom-2-metoksy-kinolin-3-yl)-4-dimetylamino-2-naftalen-1-yl-1-fenyl-butan-2-ol;
 - 1-(6-brom-2-metoksy-kinolin-3-yl)-2-(2,5-difluor-fenyl)-4-dimetylamino-1-fenyl-butan-2-ol;
 - 35 ○ 1-(6-brom-2-metoksy-kinolin-3-yl)-2-(2,3-difluor-fenyl)-4-dimetylamino-1-fenyl-butan-2-ol;

- 1-(6-brom-2-metoksy-kinolin-3-yl)-4-dimetylamino-2-(2-fluor-fenyl)-1-fenyl-butan-2-ol;
- 1-(6-brom-2-metoksy-kinolin-3-yl)-4-dimetylamino-2-naftalen-1-yl-1-p-tolyl-butan-2-ol;
- 5 ○ 1-(6-brom-2-metoksy-kinolin-3-yl)-4-metylamino-2-naftalen-1-yl-1-fenyl-butan-2-ol;
- 1-(6-brom-2-metoksy-kinolin-3-yl)-4-dimetylamino-2-(3-fluor-fenyl)-1-fenyl-butan-2-ol; og
- 10 ○ 1-(6-brom-2-metoksy-kinolin-3-yl)-4-dimetylamino-2-fenyl-1-fenyl-butan-2-ol;

et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en stereokjemisk isomer form derav, en tautomer form derav eller en *N*-oksidform derav.

12. Anvendelse i følge krav 12 hvori forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av
- 15 ○ 1-(6-brom-2-metoksy-kinolin-3-yl)-4-dimetylamino-2-(3-fluor-fenyl)-1-fenyl-butan-2-ol;
 - 1-(6-brom-2-metoksy-kinolin-3-yl)-4-dimetylamino-2-fenyl-1-fenyl-butan-2-ol;
 - 20 ○ 1-(6-brom-2-metoksy-kinolin-3-yl)-4-dimetylamino-2-naftalen-1-yl-1-fenyl-butan-2-ol;

et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en stereokjemisk isomer form derav, en tautomer form derav eller en *N*-oksidform derav.

13. Anvendelse i følge krav 1 hvori forbindelsen er 6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol, et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, en stereokjemisk isomer form derav, en tautomer form derav eller en *N*-oksidform derav.

14. Anvendelse i følge krav 14 hvori forbindelsen er
- 30 6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol, eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.

15. Anvendelse i følge krav 14 hvori forbindelsen er
- 35 6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol, eller en stereokjemisk isomer form derav.

16. Anvendelse i følge krav 14 hvori forbindelsen er

6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol, eller en *N*-oksidform derav.

17. Anvendelse i følge krav 14 hvori forbindelsen er
5 (aS, β R)-6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol, eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.
18. Anvendelse i følge krav 18 hvori forbindelsen er
10 (aS, β R)-6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol.
19. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav hvori den legemiddelresistente mykobakteriestamme er multilegemiddelresistent.
- 15 20. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav hvori mykobakteriestammen er en *Mykobacterium tuberculosis*-stamme.
21. Kombinasjon av (a) en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 19 og (b) ett eller flere andre antimykobakterielle midler.
20
22. Kombinasjon av (a) en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 19 og (b) ett eller flere andre antimykobakterielle midler for anvendelse som en medisin.
25
23. Farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og, som aktiv ingrediens, en terapeutisk effektiv mengde av (a) en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 19 og (b) ett eller flere andre antimykobakterielle midler.
30
24. Produkt inneholdende (a) en forbindelse med formel (Ia) eller (Ib) som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 19, og (b) ett eller flere andre antimykobakterielle midler, som et kombinert preparat for samtidig, separat eller sekvensiell anvendelse i behandlingen av mykobakterielle sykdommer.
35
25. Kombinasjon, farmasøytisk sammensetning eller produkt ifølge et hvilket som helst av kraven 22 til 25 hvori de ett eller flere andre antimykobakterielle midler omfatter pyrazinamid.

26. Kombinasjon, farmasøytisk sammensetning eller produkt ifølge et hvilket som helst av kravene 22 til 26 hvori forbindelsen med formel (Ia) eller (Ib) er (α S, β R)-6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.
- 5
27. Kombinasjon, farmasøytisk sammensetning eller produkt ifølge et hvilket som helst av kravene 22 til 27 hvori forbindelsen med formel (Ia) eller (Ib) er (α S, β R)-6-brom- α -[2-(dimetylamino)etyl]-2-metoksy- α -1-naftalenyl- β -fenyl-3-kinolinetanol.
- 10
28. Anvendelse av en kombinasjon, en farmasøytisk sammensetning eller et produkt ifølge et hvilket som helst av kravene 22 til 28 for fremstilling av et medikament til behandling av en infeksjon med en legemiddelresistent mykobakteriestamme.
- 15
29. Anvendelse i følge krav 29 hvori den legemiddelresistente mykobakteriestamme er en legemiddelresistent *M. tuberculosis*-stamme.