



(12) PATENT

(19) NO

(11) 337253

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 215/18 (2006.01)

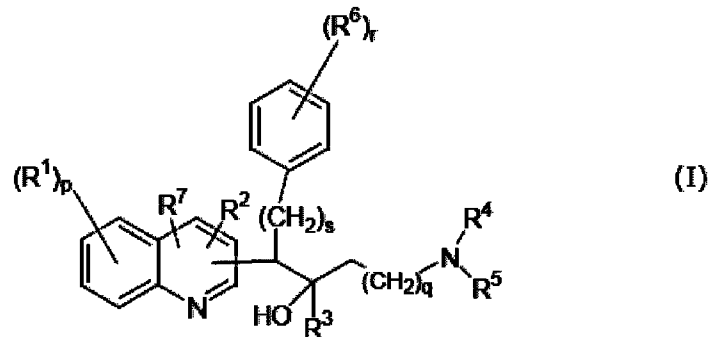
A61P 31/06 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20063821	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2005.01.28 PCT/EP2005/50375
(22)	Inng.dag	2006.08.28	(85)	Videreføringsdag	2006.08.28
(24)	Løpedag	2005.01.28	(30)	Prioritet	2004.01.29, EP, 04075286
(41)	Alm.tilgj	2006.08.28			
(45)	Meddelt	2016.02.22			
(73)	Innehaver	Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, BE-2340 BEERSE, Belgia			
(72)	Oppfinner	Elisabeth Therese Jeanne Pasquier, c/o Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, Janssen-Cilag Campus de Maigremont, BP 615, FR-27106 VAL DE REUIL CEDEX, Frankrike Jérôme Emile Georges Guillemont, c/o Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, A division of Janssen-Cilag, Campus de Maigremont, BP 615, FR-27106 F VAL DE REUIL CEDEX, Frankrike David Francis Alain Lancois, c/o Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, A division of Janssen-Cilag, Campus de Maigremont, BP 615, FR-27106 VAL-DE-REUIL CEDEX, Frankrike			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Kinolinderivater for anvendelse som mykobakterielle inhibitorer			
(56)	Anførte publikasjoner	US 5965572 A			
(57)	Sammendrag				

Den foreliggende oppfinnelse vedrører nye substituerte kinolinderivater ifølge den generelle formel (I) nyttige i behandlingen av mykobakterielle sykdommer slik som TB.



Foreliggende oppfinnelse vedrører nye substituerte kinolinderivater nyttige for behandlingen av mykobakterielle sykdommer, spesielt de sykdommer forårsaket av patogene mykobakterier slik som *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* og *M. marinum*.

5

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

Mycobacterium tuberculosis er det forårsakende middel til tuberkulose (TB), en alvorlig og potensielt fatal infeksjon med en verdensomspennende utbredelse. Estimer 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 % global med den høyeste belastning i de fattigste samfunnene. Hvis disse trender fortsetter, vil TB-utbredelse øke med 41 % i de neste tjue år. Femti år siden introduksjonen av en effektiv kjemoterapi forblir TB etter AIDS, den førende smittefarlige årsak til voksen mortalitet i verden. Kompliserende for TB-epidemien er den økende tendens til multilegemiddelresistente stammer, og den dødelige symbiose med HIV. Mennesker som er HIV-positiv og smittet med TB har 30 ganger større sannsynlige for å utvikle aktiv TB enn mennesker som er HIV-negativ, og TB er ansvarlig for dødsfallet til én av hvert tredje menneske med HIV/AIDS globalt.

15
20

Eksisterende tilnærminger for behandling av tuberkulose involverer alle kombinasjonene av mangfoldige midler. For eksempel er regimet anbefalt av U.S. Public Health Service en kombinasjon av isoniazid, rifampicin og pyrazinamid i to måneder, etterfulgt av isoniazid og rifampicin alene i ytterligere fire måneder. Det fortsettes med disse legemidler i ytterligere sju måneder i pasienter smittet med HIV. For pasienter smittet med multilegemiddelresistente stammer av *M. tuberculosis*, legges midler slik som etambutol, streptomycin, kanamycin, ampicin, capreomycin, etionamid, cykloserin, ciprofoxacin og ofloksacin til kombinasjonsterapiene. Det eksisterer ikke noe enkelt middel som er effektivt i den kliniske behandling av tuberkulose, heller ikke noen kombinasjon av midler som tilbyr muligheten for terapi med mindre enn seks måneders varighet.

25
30

Det er et sterkt medisinsk behov for nye legemidler som forbedrer dagens behandling ved å muliggjøre regimer som fremmer pasient- og tilveiebringeroverensstemmelse. Kortere regimer og de som krever mindre tilsyn er den beste måte for å oppnå dette. Det meste av behandlingsgevinsten kommer i de første 2 måneder, under den intensive, eller baktericidale, fase når fire legemidler gis sammen; den

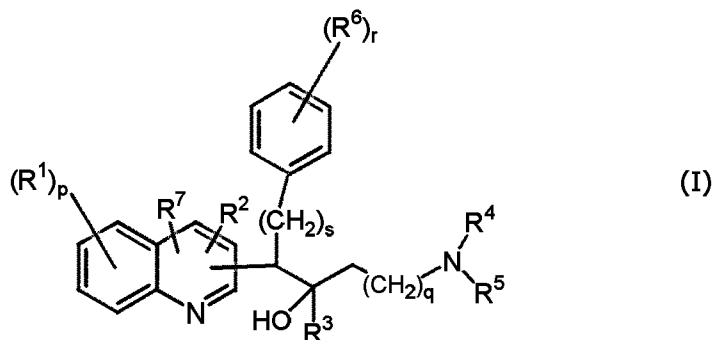
35

- bakterielle belastning reduseres sterkt, og pasienter blir ikke-smittefarlige. Den 4-til 6-måneders fortsettelses- eller steriliseringsfase er nødvendig for å eliminere bestandige basiller og for å minimere risikoen for tilbakefall. Et potent steriliseringslegemiddel som korter behandling med 2 måneder eller mindre ville være
- 5 høyst fordelaktig. Legemidler som letter overensstemmelse ved å kreve mindre intensivt tilsyn er også nødvendige. Åpenbar ville en forbindelse som reduserer både den totale behandlingstid og frekvensen på legemiddeladministrasjon gi den største fordel.
- 10 TB-epidemien kompliseres av den økende utbredelse av multilegemiddelresistente stammer eller MDR-TB. Opptil fire prosent av alle tilfeller globalt anses å være MDR-TB - de resistente for de mest effektive legemidler i fire-legemiddel-
- 15 standarden, isoniazid og rifampin. MDR-TB er dødelig når ubehandlet og kan ikke behandles adekvat gjennom standardterapien, så behandling krever opptil 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, og utvikler nye infeksjoner med MDR-TB-stammer. Det er et sterkt medisinsk behov for et nytt legemiddel med en ny virkningsmekanisme, som sannsynlig vil vise aktivitet mot MDR-stammer.
- 20
- Formålet med den foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe nye forbindelser, spesielt substituerte kinolinderivater, som har egenskapen at de hemmer vekst av mykobakterier og derfor er nyttige for behandlingen av mykobakterielle sykdommer, spesielt de sykdommer forårsaket av patogene mykobakterier slik som *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. smegmatis* og *M. marinum*.
- 25
- Substituerte kinoliner ble allerede beskrevet i US 5 965 572 (Amerikas forente stater) for behandling av antibiotikaresistente infeksjoner og i WO 00/34265 for å hemme veksten av bakterielle mikroorganismer. WO 2004/011436 beskriver
- 30 kinolinderivater som antimykobakterielle midler.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Den foreliggende oppfinnelse vedrører nye substituerte kinolinderivater ifølge formel (I).

5



de farmasøytisk akseptable syre- eller baseaddisjonssalter derav, de kvarternære aminer derav, de stereokjemisk isomere former derav, de tautomere former derav og *N*-oksidformene derav, hvori:

- R^1 er hydrogen, halo, haloalkyl, cyano, hydroksy, Ar, Het, alkyl, alkyloksy, alkyltio, alkyloksyalkyl, alkyltioalkyl, Ar-alkyl eller di(Ar)alkyl;
- 10 p er et heltall lik 1, 2 eller 3;
- s er et heltall lik null, 1, 2, 3 eller 4;
- R^2 er hydrogen; halo; alkyl; hydroksy; merkaptogruppe; alkyloksy eventuelt substituert med amino eller mono- eller di(alkyl)amino eller et radikal

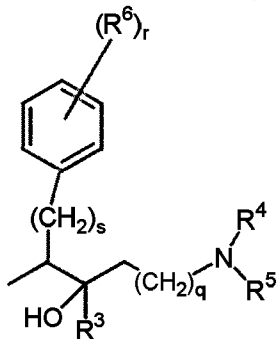
- 15 med formel hvori Z er CH_2 , $CH-R^8$, O, S, $N-R^8$ og t er et heltall lik 1 eller 2 og den stiplede linje representerer en valgfri binding; alkyloksyalkyloksy; alkyltio; mono- eller di(alkyl)amino hvori alkyl eventuelt kan være substituert med én eller to substituent
- 20 hver uavhengig valgt fra alkyloksy eller Ar eller Het eller morfolinyll eller 2-okso-pyrrolidinyll; Ar; Het eller et radikal med formel

- hvori Z er CH_2 , $CH-R^8$, O, S, $N-R^8$; t er et heltall lik 1 eller 2; og den stiplede linje representerer en valgfri binding;

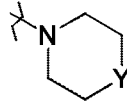
- R^3 er alkyl, Ar, Ar-alkyl, Het eller Het-alkyl;
- q er et heltall lik null, 1, 2, 3 eller 4;
- 25 R^4 og R^5 er hver uavhengig hydrogen, alkyl eller benzyl; eller R^4 og R^5 sammen og inklusive N til hvilket de er bundet kan danne et radikal valgt fra gruppen av pyrrolidinyll, 2H-pyrrolyll, 2-pyrrolinyll, 3-pyrrolinyll,

- pyrrolyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, 2-imidazolinyll, 2-pyrazolinyll, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, piperidinyl, pyridinyl, piperazinyl, imidazolidinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, morfolinyl og tiomorfolinyl, hver av ringene er eventuelt substituert med alkyl, halo, haloalkyl, hydroksy, alkyloksy, amino, mono- eller dialkylamino, alkyltio, alkyloksyalkyl, alkyltioalkyl og pyrimidinyl;
- 5
- R⁶ er hydrogen, halo, haloalkyl, hydroksy, Ar, alkyl, alkyloksy, alkyltio, alkyloksyalkyl, alkyltioalkyl, Ar-alkyl eller di(Ar)alkyl; eller
- 10 to vicinale R⁶-radikaler kan tas sammen for å danne sammen med fenylingen til hvilken de er bundet en naftyl;
- r er et heltall lik 1, 2, 3, 4 eller 5; og
- R⁷ er hydrogen, alkyl, Ar eller Het;
- R⁸ er hydrogen, alkyl, hydroksyl, aminokarbonyl, mono- eller di(alkyl)aminokarbonyl, Ar, Het, alkyl substituert med én eller to Het, alkyl substituert med én eller to Ar, Het-C(=O)- eller Ar-C(=O)-;
- 15 alkyl er et rett eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal som har fra 1 til 6 karbonatomer; eller er et cyklisk mettet hydrokarbonradikal som har fra 3 til 6 karbonatomer; eller er et a cyklisk mettet hydrokarbonradikal som har fra 1 til 6 karbonatomer; hvori hvert karbonatom eventuelt kan
- 20 være substituert med halo, hydroksy, alkyloksy eller okso;
- Ar er en homocykel valgt fra gruppen av fenyl, naftyl, acenaftyl, tetrahydro-naftyl, hver eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 substituent, hver substituent uavhengig valgt fra gruppen av hydroksy, halo, cyano, nitro, amino, mono- eller dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkyloksy, haloalkyloksy, karbok-syl, alkyloksykarbonyl, alkylkarbonyl, aminokarbonyl, morfolinyl og mono-
- 25 eller dialkylaminokarbonyl;
- Het er en monocyklisk heterocykel valgt fra gruppen av N-fenoksy-piperidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, tienyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl og pyridazinyl; eller en bicyklisk heterocykel valgt fra gruppen av kinolinyl, isokinolinyl, 1,2,3,4-
- 30 tetrahydroisokinolinyl, kinoksalinyl, indolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzoksazolyl, benzisoksazolyl, benzotiazolyl, benzisotiazolyl, benzofuranyl, benzotienyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksinyll eller benzo[1,3]dioksolyll; hver
- 35 monocykliske og bicykliske heterocykel kan eventuelt være substituert på et karbonatom med 1, 2 eller 3 substituent valgt fra gruppen av halo, hydroksy, alkyl eller alkyloksy;
- halo er en substituent valgt fra gruppen av fluor, klor, brom og jod og

haloalkyl er et rett 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;



5 forutsatt at når radikalet er plassert i posisjon 3 på kinolinenheten; R^7 er plassert i posisjon 4 på kinolinenheten og R^2 er plassert i posisjon 2 på kinolinenheten og representerer hydrogen, hydroksy, merkapto, alkyloksy, alkyloksyalkyloksy, alkyltio, mono- eller

10 di(alkyl)amino eller et radikal med formel  hvori Y er CH_2 , O, S, NH eller N-alkyl; så er s 1, 2, 3 eller 4.

DETALJERT BESKRIVELSE

15 Innenfor rammen av denne søknad er alkyl et rett eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal som har fra 1 til 6 karbonatomer; eller er et cyklisk mettet hydrokarbonradikal som har fra 3 til 6 karbonatomer; eller er et cyklisk mettet hydrokarbonradikal som har fra 3 til 6 karbonatomer bundet til et rett eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal som har fra 1 til 6 karbonatomer; hvori hvert karbonatom eventuelt kan være substituert med halo, hydroksy, alkyloksy eller okso.

20 Fortrinnsvis er alkyl metyl, etyl eller sykloheksylmetyl. Mer foretrukket er alkyl C_{1-6} alkyl hvilken som en gruppe eller del av en gruppe omfatter de rettkjedede og forgrenede mettede hydrokarbonradikaler som har fra 1 til 6 karbonatomer slik som, metyl, etyl, butyl, pentyl, heksyl, 2-metylbutyl og lignende.

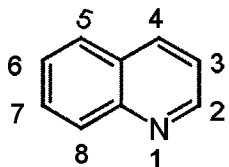
25 Innenfor rammen av denne søknad er Ar en homocykel valgt fra gruppen av fenyl, naftyl, acenaftyl, tetrahydronaftyl, hver eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 substituent, hver substituent uavhengig valgt fra gruppen av hydroksy, halo, cyano, nitro, amino, mono- eller dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkyloksy, haloalkyloksy, karboksyl, alkyloksykarbonyl, aminokarbonyl, morfolinyl og mono- eller

30

dialkylaminokarbonyl. Fortrinnsvis er Ar naftyl eller fenyl, hver eventuelt substituert med 1 eller 2 halosubstituenten.

- Innenfor rammen av denne søknad er Het en monocyklisk heterocykel valgt fra gruppen av N-fenoksy-piperidinyll, pyrrolyll, pyrazolyll, imidazolyll, furanyl, tienyl, oksazolyll, isoksazolyll, tiazolyll, isotiazolyll, triazolyll, pyridinyll, pyrimidinyll, pyrazinyll og pyridazinyll; eller en bicyklisk heterocykel valgt fra gruppen av kinolinyl, isokinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisokinolinyl, kinoksalinyll, indolyll, indazolyll, benzimidazolyll, benzoksazolyll, benzisoksazolyll, benzotiazolyll, benzisotiazolyll, benzofuranyl, benzotienyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksinyll eller benzo[1,3]dioksolyll; hver monocykliske og bicykliske heterocykel kan eventuelt være substituert på et karbonatom med 1, 2 eller 3 substituenten valgt fra gruppen av halo, hydroksey, alkyl eller alkyløksy. Fortrinnsvis er Het tienyl.
- 15 Innenfor rammen av denne søknad er halo en substituent valgt fra gruppen av fluor, klor, brom og jod og haloalkyl er et rett eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal som har fra 1 til 6 karbonatomer eller et cyclisk 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 fortrinnsvis er haloalkyl trifluormetyl.
- 20

Innenfor rammen av denne søknad er kinolinenheten nummerert som følger:



- 25 Radikalet , R², R⁷ og R¹ kan være plassert i enhver tilgjengelig posisjon på kinolinenheten.

Når anvendt heretter, er begrepet "forbindelser med formel (I)" eller enhver undergruppe derav, ment å også inkludere deres N-oxidformer, deres salter, deres kva-

ternære aminer, deres tautomere former og deres stereokjemisk isomere former. Av spesiell interesse er de forbindelser med formel (I) som er stereokjemisk rene.

En interessant utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse vedrører de

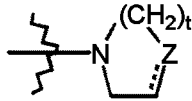
5 forbindelser med formel (I), de farmasøytisk akseptable syre- eller baseaddisjons-salter derav, de stereokjemisk isomere former derav, de tautomere former derav og *N*-oksidformene derav, hvori

R¹ er hydrogen, halo, haloalkyl, cyano, hydroksy, Ar, Het, alkyl, alkyloksy, alkyltio, alkyloksyalkyl, alkyltioalkyl, Ar-alkyl eller di(Ar)alkyl;

10 p er et heltall lik 1, 2 eller 3;

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

R² er hydrogen; halo; alkyl; hydroksy; merkaptio; alkyloksy eventuelt substi-
tuert med amino eller mono- eller di(alkyl)amino eller et radikal med for-

mel  hvori Z er CH₂, CH-R⁸, O, S, N-R⁸ og t er et heltall lik 1

15 eller 2 og den stiplede linje representerer en valgfri binding; alkyloksyalky-loksy; alkyltio; mono- eller di(alkyl)amino hvori alkyl eventuelt kan være substituert med én eller to substituenten hver uavhengig valgt fra alkyloksy eller Ar eller Het eller morfolinyl eller 2-okso-pyrrolidinyl; Het eller et radikal

med formel  hvori Z er CH₂, CH-R⁸, O, S, N-R⁸; t er et hel-

20 tall lik 1 eller 2; og den stiplede linje representerer en valgfri binding;

R³ er alkyl, Ar, Ar-alkyl, Het eller Het-alkyl;

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

R⁴ og R⁵ er hver uavhengig hydrogen, alkyl eller benzyl; eller

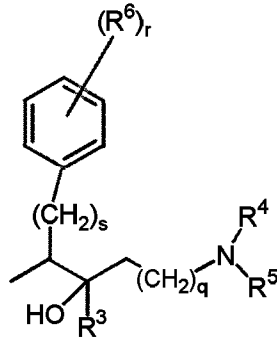
25 R⁴ og R⁵ sammen og inklusive N til hvilket de er bundet kan danne et radikal valgt fra gruppen av pyrrolidinyl, 2H-pyrrolyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, pyrrolyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, 2-imidazoliny, 2-pyrazolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, piperidinyl, pyridinyl, piperazinyl, imidazolidinyl, pyrida-
ziny, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, morfolinyl og tiomorfolinyl, eventuelt substituert med alkyl, halo, haloalkyl, hydroksy, alkyloksy, amino, mono- eller dialkylamino, alkyltio, alkyloksyalkyl, alkyltioalkyl og pyrimidinyl;

30 R⁶ er hydrogen, halo, haloalkyl, hydroksy, Ar, alkyl, alkyloksy, alkyltio, alky-loksyalkyl, alkyltioalkyl, Ar-alkyl eller di(Ar)alkyl; eller

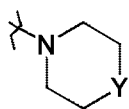
to vicinale R⁶-radikaler kan tas sammen for å danne sammen med fenylingen til
hvilken de er bundet en naftyl;

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

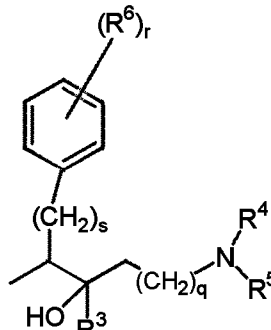
- R⁷ er hydrogen, alkyl, Ar eller Het;
- R⁸ er hydrogen, alkyl, aminokarbonyl, mono- eller di(alkyl)aminokarbonyl, Ar, Het, alkyl substituert med én eller to Het, alkyl substituert med én eller to Ar, Het-C(=O)-
- 5 alkyl er et rett eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal som har fra 1 til 6 karbonatomer; eller er et cyklisk mettet hydrokarbonradikal som har fra 3 til 6 karbonatomer; eller er et a cyklisk mettet hydrokarbonradikal som har fra 3 til 6 karbonatomer bundet til et rett eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal som har fra 1 til 6 karbonatomer; hvori hvert karbonatom eventuelt
- 10 kan være substituert med halo, hydroksy, alkyloksy eller okso;
- Ar er 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 hydroksy, halo, cyano, nitro, amino, mono- eller dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkyloksy, haloalkyloksy,
- 15 karboksyl, alkyloksykarbonyl, alkylkarbonyl, aminokarbonyl, morfolinyl og mono- eller dialkylaminokarbonyl;
- Het er en monocyklisk heterocykel valgt fra gruppen av N-fenoksy piperidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, tienyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl og pyridazinyl; eller en bicyklisk heterocykel valgt fra gruppen av kinolinyl, kinoksalinyl, indolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzoksazolyl, benzisoksazolyl, benzotiazolyl, benzisotiazolyl, benzofuranyl, benzotienyl, 2,3-
- 20 dihydrobenzo[1,4]dioksinyll eller benzo[1,3]dioksolyll; hver monocykliske og bicykliske heterocykel kan eventuelt være substituert på et karbonatom
- 25 med 1, 2 eller 3 substituent valgt fra gruppen av halo, hydroksy, alkyl eller alkyloksy;
- halo er en substituent valgt fra gruppen av fluor, klor, brom og jod og
- haloalkyl er et rett eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal som har fra 1 til 6 karbonatomer eller et cyklisk mettet hydrokarbonradikal som har fra 3 til
- 30 6 karbonatomer, hvori ett eller flere karbonatomer er substituert med ett eller flere haloatomer;



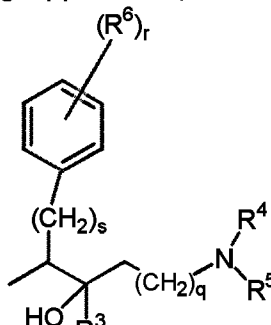
forutsatt at når radikalet er plassert i posisjon 3 på kinolinenheten; R^7 er plassert i posisjon 4 på kinolinenheten og R^2 er plassert i posisjon 2 på kinolinenheten og representerer hydrogen, hydrokso, merkpto, alkyloksy, alkyloksyalkyloksy, alkyltio, mono- eller di(alkyl)amino eller et

5 radikal med formel  hvori Y er CH_2 , O, S, NH eller N-alkyl; så er s 1, 2, 3 eller 4.

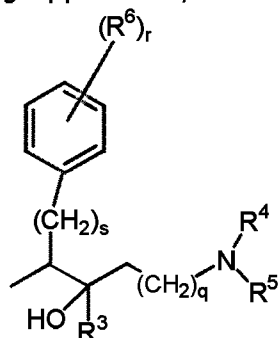
Fortrinnsvis vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, forutsatt at når radikalet

10  er plassert i posisjon 3 på kinolinenheten; R^7 er plassert i posisjon 4 på kinolinenheten og R^2 er plassert i posisjon 2 på kinolinenheten, så er s 1, 2, 3 eller 4.

15 Fortrinnsvis vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, forutsatt at når radikalet

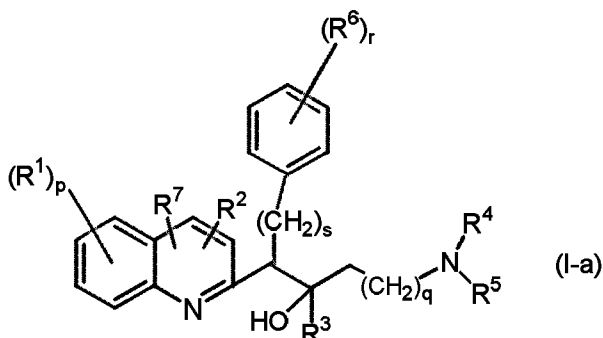
 er plassert i posisjon 3 på kinolinenheten; så er s 1, 2, 3 eller 4.

Fortrinnsvis vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, forutsatt at radikalet



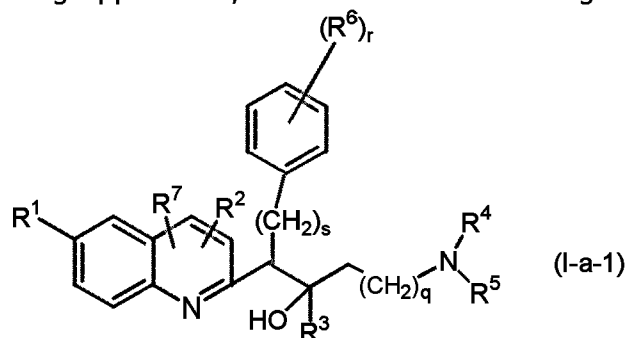
ikke er plassert i posisjon 3 på kinolinenheten.

- 5 Fortrinnsvis vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, hvori forbindelsene har den følgende formel



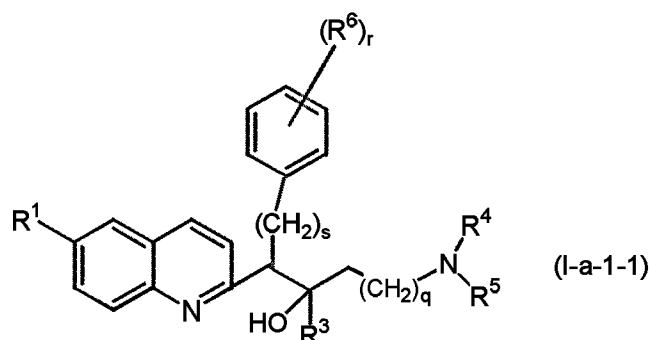
- 10 de farmasøytisk akseptable syre- eller baseaddisjonssalter derav, de kvarternære aminer derav, de stereokjemisk isomere former derav, de tautomere former derav og *N*-oksidformene derav.

Fortrinnsvis vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel (I-a-1) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående



15

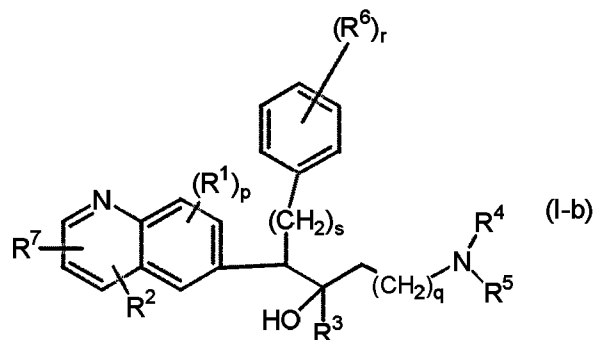
Fortrinnsvis vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel (I-a-1-1) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående



de farmasøytisk akseptable syre- eller baseaddisjonssalter derav, de kvarternære aminer derav, de stereokjemisk isomere former derav, de tautomere former derav og *N*-oksidformene derav.

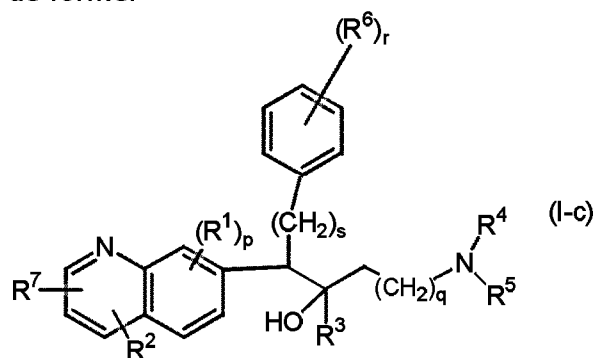
5

Fortrinnsvis vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, hvori forbindelsene har den følgende formel

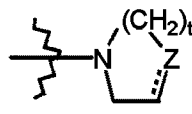
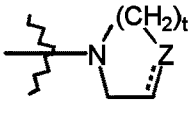
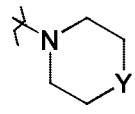


10 de farmasøytisk akseptable syre- eller baseaddisjonssalter derav, de kvarternære aminer derav, de stereokjemisk isomere former derav, de tautomere former derav og *N*-oksidformene derav.

15 Fortrinnsvis vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, hvori forbindelsene har den følgende formel



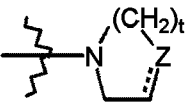
de farmasøytisk akseptable syre- eller baseaddisjonssalter derav, de kvarternære aminer derav, de stereokjemisk isomere former derav, de tautomere former derav og *N*-oksidformene derav.

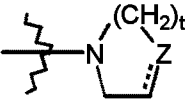
- 5 Fortrinnsvis vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, hvori:
- R^1 er hydrogen, halo, cyano, Ar, Het, alkyl og alkyloksy;
- p er et heltall lik 1, 2, 3 eller 4; spesielt 1 eller 2; mer spesielt 1;
- s er et heltall på 0 eller 1;
- 10 R^2 er hydrogen; alkyl; hydroksy; alkyloksy eventuelt substituert med amino eller mono- eller di(alkyl)amino eller et radikal med formel
- 
- mel hvori Z er CH_2 , $CH-R^{10}$, O, S, $N-R^{10}$ og t er et heltall lik 1 eller 2 og den stiplede linje representerer en valgfri binding; alkyloksyalkyloksy; alkyltio; mono- eller di(alkyl)amino; Ar; Het eller
- 15 et radikal med formel
- 
- hvori Z er CH_2 , $CH-R^{10}$, O, S, $N-R^{10}$; t er et heltall lik 1 eller 2; og den stiplede linje representerer en valgfri binding; spesielt er R^2 hydrogen, hydroksy, alkyloksy, alkyloksyalkyloksy, alkyltio eller et radikal med formel
- 
- hvori Y er O; mer spesielt er R^2 hydrogen, halo eller alkyl, enda mer spesielt er R^2 hydrogen eller alkyl;
- 20 R^3 er alkyl, Ar, Ar-alkyl eller Het; spesielt Ar;
- q er et heltall lik null, 1, 2 eller 3; spesielt 1;
- 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
- 25 fra gruppen av pyrrolidinyll, imidazolyl, triazolyl, piperidinyll, piperazinyl, pyrazinyl, morfolinyl og tiomorfolinyl, eventuelt substituert med alkyl og pyrimidinyl; spesielt er R^4 og R^5 alkyl; mer spesielt er R^4 og R^5 C_{1-6} alkyl, fortrinnsvis metyl;
- R^6 er hydrogen, halo eller alkyl; eller
- 30 to vicinale R^6 -radikaler kan tas sammen for å danne sammen med fenylingen til hvilken de er bundet en naftyl;
- r er et heltall lik 1; og
- R^7 er hydrogen eller Ar; spesielt hydrogen eller fenyl;

- alkyl er et rett eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal som har fra 1 til 6 karbonatomer; eller er et cyklisk mettet hydrokarbonradikal som har fra 3 til 6 karbonatomer; eller er et a cyklisk mettet hydrokarbonradikal som har fra 3 til 6 karbonatomer bundet til et rett eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal som har fra 1 til 6 karbonatomer; hvori hvert karbonatom eventuelt kan være substituert med halo eller hydroksy;
- 5
- Ar er 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, haloalkyl, cyano, alkyloksy og morfolinyl;
- 10
- Het er en monocyklisk heterocykel valgt fra gruppen av N-fenoksy-piperidinyl, furanyl, tienyl, pyridinyl, pyrimidinyl; eller en bicyklisk heterocykel valgt fra gruppen av benzotienyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksinyll eller benzo[1,3]-dioksolyll; hver monocykliske og bicykliske heterocykel kan eventuelt være substituert på et karbonatom med 1, 2 eller 3 alkylsubstituent; og
- 15
- halo er en substituent valgt fra gruppen av fluor, klor og brom.
- For forbindelser ifølge formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, er fortrinnsvis R^1 hydrogen, halo, Ar, Het, alkyl eller alkyloksy. Mer foretrukket er R^1 hydrogen, halo, Ar, alkyl eller alkyloksy; enda mer foretrukket er
- 20
- R^1 halo. Mest foretrukket er R^1 brom eller klor.

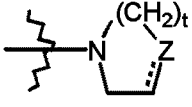
For forbindelser ifølge formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, er fortrinnsvis p lik 1 eller 2. Mer foretrukket er p lik 1.

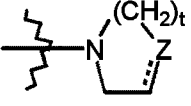
- 25
- For forbindelser ifølge formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, er fortrinnsvis R^2 hydrogen; halo; alkyl; hydroksy; merkpto; alkyloksy eventuelt substituert med amino eller mono- eller di(alkyl)amino eller et radi-

kal med formel  hvori Z er CH_2 , $CH-R^8$, O, S, $N-R^8$ og t er et heltall lik 1 eller 2 og den stiplede linje representerer en valgfri binding; alkyloksyalkyloksy; alkyltio; mono- eller di(alkyl)amino hvori alkyl eventuelt kan være substituert med én eller to substituent hver uavhengig valgt fra alkyloksy eller Ar eller Het eller morfolinyl eller 2-okso-pyrrolidinyl; Het eller et radikal med formel

- 30
-  hvori Z er CH_2 , $CH-R^8$, O, S, $N-R^8$; t er et heltall lik 1 eller 2; og den stiplede linje representerer en valgfri binding.

Dessuten er en interessant gruppe forbindelser med formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, de forbindelser hvori R^2 er hydrogen; alkyl; alkyloksy eventuelt substituert med amino eller mono- eller

di(alkyl)amino eller et radikal med formel  hvori Z er CH_2 , $CH-R^{10}$, O, S, $N-R^{10}$ og t er et heltall lik 1 eller 2 og den stiplede linje representerer en valgfri binding; mono- eller di(alkyl)amino; Ar; Het eller et radikal med formel

 hvori Z er CH_2 , $CH-R^{10}$, O, S, $N-R^{10}$; t er et heltall lik 1 eller 2; og den stiplede linje representerer en valgfri binding. Mer foretrukket er R^2 hydrogen, halo, alkyl, alkyloksy eller alkyltio. Enda mer foretrukket er R^2 hydrogen, halo eller C_{1-6} alkyl (f.eks. etyl). Mest foretrukket er R^2 hydrogen eller C_{1-6} alkyl (f.eks. etyl).

For forbindelser ifølge formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, er fortrinnsvis R^3 naftyl, fenyl eller Het, hver eventuelt substituert med 1 eller 2 substituent, denne substituent er fortrinnsvis et halo eller haloalkyl, mest foretrukket er et halo. Mer foretrukket er R^3 eventuelt substituert naftyl eller eventuelt substituert fenyl. Mest foretrukket er R^3 naftyl eller eventuelt substituert fenyl (f.eks. 3-halofenyl eller 3,5-dihalofenyl).

For forbindelser ifølge formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, er q lik null, 1 eller 2. Mer foretrukket er q lik 1.

For forbindelser ifølge formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, er R^4 og R^5 hver uavhengig hydrogen eller alkyl, mer foretrukket hydrogen, eller C_{1-6} alkyl, f.eks. metyl eller etyl, mest foretrukket metyl.

For forbindelser ifølge formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, danner R^4 og R^5 sammen og inklusive N til hvilket de er bundet et radikal valgt fra gruppen av imidazolyl, triazolyl, piperidinyll, piperazinyll og tiomorfolinyl, eventuelt substituert med alkyl, halo, haloalkyl, hydroksy, alkyloksy, alkyltio, alkyloksyalkyl eller alkyltioalkyl, fortrinnsvis substituert med alkyl, mest foretrukket substituert med metyl eller etyl.

For forbindelser ifølge formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, er R^6 hydrogen, halo, haloalkyl, hydroksy, Ar, alkyl, alkyloksy, alkyltio, alkyloksyalkyl, alkyltioalkyl, Ar-alkyl eller di(Ar)alkyl. Mer foretrukket er R^6

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

5 For forbindelser ifølge formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, er fortrinnsvis R^7 hydrogen, metyl eller Ar, mer foretrukket hydrogen eller Ar, f.eks. fenyl.

10 For forbindelser ifølge formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, er fortrinnsvis R^8 hydrogen, alkyl, aminokarbonyl, mono- eller di(alkyl)aminokarbonyl, Ar, Het, alkyl substituert med én eller to Het, alkyl substituert med én eller to Ar, Het-C(=O)-.

For forbindelser ifølge formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, er fortrinnsvis s et heltall lik 0 eller 1.

15 En interessant gruppe forbindelser med formel (I) eller enhver undergruppe derav, som definert i det foregående, er de forbindelser hvori R^1 er halo, spesielt brom;

p er lik 1;

s er lik 0 eller 1;

20 R^2 er hydrogen, halo eller alkyl; spesielt hydrogen eller alkyl;

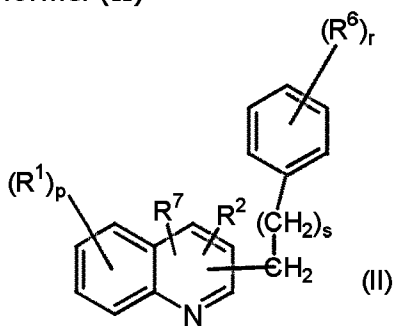
R^3 er eventuelt substituert fenyl eller eventuelt substituert naftyl, spesielt 3-halofenyl, 3,5-dihalofenyl eller naftyl;

R^4 og R^5 er C_{1-6} alkyl, spesielt metyl.

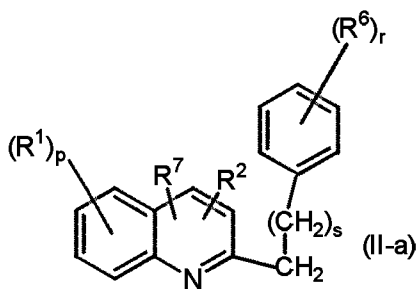
R^6 er hydrogen og r er 1.

25 R^7 er hydrogen eller Ar, spesielt hydrogen eller fenyl.

Interessante intermediater av den foreliggende oppfinnelse er intermediater med formel (II)



30 hvori R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , p og s er som definert i det foregående, spesielt interessant intermediater er intermediater med formel (II-a)



hvor R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , p og s er som definert i det foregående.

De farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter er definert å omfatte de terapeutisk aktive ikke-toksiske syreaddisjonssaltformer som forbindelsene ifølge formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, er i stand til å danne. Syreaddisjonssaltene kan oppnås ved å behandle baseformen av forbindelsene ifølge formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, med passende syrer, f.eks. uorganiske syrer, f.eks. hydrohalosyre, spesielt saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, salpetersyre og fosforsyre; organiske syrer, f.eks. eddiksyre, hydroksyeddiksyre, propansyre, melkesyre, pyrodruesyre, oksalsyre, malonsyre, ravsyre, maleinsyre, fumarsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, cyklamsyre, salisylysyre, p-aminosalisylysyre og pamoinsyre.

Forbindelsene ifølge formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, 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 litium-, 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.

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 formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, samt saltene derav, er i stand til å danne. Slike solvater er, f.eks., hydrater og alkoholater.

Begrepet "katernært amin" som anvendt i det foregående definerer de katernære ammoniumsalter som forbindelsene med formel (I) eller enhver undergruppe der-

av, som beskrevet i det foregående, er i stand til å danne ved reaksjon mellom et basisk nitrogen av en forbindelse med formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, og et passende kvaterniseringsmiddel, slik som, f.eks., et eventuelt substituert alkylhalid, arylhalid eller arylalkylhalid, f.eks. metyljodid eller benzyljodid. Andre reaktanter med gode utgående grupper kan også anvendes, slik som alkyltrifluormetansulfonater, alkylmetansulfonater og alkyl-p-toluensulfonater. Et kvaternært amin har et positivt ladet nitrogen. Farmasøytisk akseptable motiver inkluderer klor, brom, jod, trifluoracetat og acetat. Det utvalgte motiver kan introduseres ved å anvende ionebytterresiner.

10

Begrepet "stereokjemisk isomere former" som anvendt heri definerer alle mulige isomere former som forbindelsene med formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, 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; substituentene på bivalente cykliske (delvis) mettede radikaler kan ha enten cis- eller trans-konfigurasjonen. Stereokjemisk isomere former av forbindelsene med formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, er åpenbart ment å være omfattet innenfor rammen av denne oppfinnelse.

15

20

Ved å følge CAS-nomenklaturkonvensjonene, når to stereogene sentre med kjent absolutt konfigurasjon er til stede i et molekyl, tilordnes en R- eller S-deskriptor (basert på Cahn-Ingold-Prelogs 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 referansesenteret og [R^*,R^*] indikerer sentere med den samme kiralitet og [R^*,S^*] indikerer sentere 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 spesifiseres som S-[R^*,S^*]. Hvis " α " og " β " anvendes: er posisjonen til substituenten med den høyeste prioritet på det asymmetriske karbonatom i ringsystemet som har det laveste ringnummer, vilkårlig alltid i " α "-stilling til midtplanet bestemt av ringsystemet. Posisjonen til substituenten med den høyeste prioritet på det andre asymmetriske karbonatom i ringsystemet relativt til posisjonen av substituent med den høyeste prioritet på referanseatomet benevnes " α ", hvis den er på den samme side av midtplanet bestemt av ringsystemet, eller " β ", hvis den er på den andre side av midtplanet bestemt av ringsystemet.

30

35

Forbindelser med formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, og noen av intermediatforbindelsene har alltid i det minste ett stereocenter i sin struktur som kan føre til minst 2 stereokjemisk forskjellige strukturer.

5

Forbindelsene med formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, som fremstilt i prosessene beskrevet under kan syntetiseres i form av racemiske blandinger av enantiomerer hvilke kan separeres fra hverandre ved å følge kjente oppløsningsprosedyrer i faget. De racemiske forbindelser med formel

10

(I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, 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 frigis derfra med alkali. En alternativ måte for å separere de enantiomere former av forbindelsene med formel (I) eller enhver

15

undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, involverer væskekromatografi 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 syntetiseres ved stereo-

20

spesifikke fremstillingsmetoder. Disse metoder vil fordelaktig anvende enantiomert rene utgangsmaterialer.

De tautomere former av forbindelsene med formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, er ment å omfatte de forbindelser med formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, hvori f.eks. en enolgruppe omdannes til en ketogruppe (keto-enol-tautomeri).

25

N-oksidformene av de foreliggende forbindelser er ment å omfatte forbindelsene med formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, hvori ett eller flere tertiære nitrogenatomer er oksidert til det såkalte *N*-oksid.

30

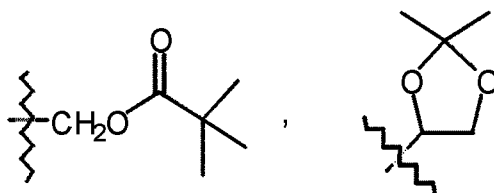
Oppfinnelsen omfatter også derivatforbindelser (vanligvis kalt "prodroger") av de farmakologisk aktive forbindelser i henhold til oppfinnelsen, hvilke degraderes *in vivo* til å gi forbindelsene i henhold til oppfinnelsen. Prodroger er vanligvis (men ikke alltid) av lavere potens ved målreseptoren enn forbindelsene til hvilke de degraderes. Prodroger er spesielt nyttige når den ønskede forbindelse har kjemiske eller fysiske egenskaper som gjør dens administrasjon vanskelig eller ineffektiv. For eksempel kan den ønskede forbindelse være bare dårlig løselig, den kan være

35

dårlig transportert over det mukosale epitel, eller den kan ha en uønsket kort plas-
mahalveringstid. Ytterligere diskusjon av prodroger kan bli funnet i Stella, V. J. et
al., "Prodrugs", *Drug Delivery Systems*, 1985, s. 112-176 og *Drugs*, 1985, **29**, s.
455-473.

5

Prodrogeformer av de farmakologisk aktive forbindelser i henhold til oppfinnelsen
vil generelt være forbindelser ifølge formel (I) eller enhver undergruppe derav, som
beskrevet i det foregående, de farmasøytisk akseptable syre- eller baseaddisjons-
salter derav, de stereokjemisk isomere former derav, de tautomere former derav
10 og *N*-oksidformene derav, som har en syregruppe som foresteres eller amideres.
Inkludert i slike foresterede syregrupper er grupper med formelen $-\text{COOR}^x$, hvor R^x
er et C_{1-6} alkyl, fenyl, benzyl eller én av de følgende grupper:



- 15 Amiderte grupper inkluderer grupper med formel $-\text{CONR}^y\text{R}^z$, hvori R^y er H,
 C_{1-6} alkyl, fenyl eller benzyl og R^z er $-\text{OH}$, H, C_{1-6} alkyl, fenyl eller benzyl.

Forbindelser i henhold til oppfinnelsen som har en aminogruppe kan derivatiseres
med et keton eller et aldehyd slik som formaldehyd for å danne en Mannich-base.

- 20 Denne base vil hydrolysere med førsteordens kinetikk i vandig løsning.

Forbindelsene i henhold til oppfinnelsen har overraskende blitt vist å være passen-
de for behandlingen av mykobakterielle sykdommer, spesielt de sykdommer forårs-
saket av patogene mykobakterier, inklusive legemiddelresistente og multilegemid-
25 delresistente mykobakterier, slik som *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M.*
avium, *M. smegmatis* og *M. marinum*. Den foreliggende oppfinnelse vedrører såle-
des også forbindelser med formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskre-
vet i det foregående, som definert i det foregående, de farmasøytisk akseptable sy-
re- eller baseaddisjonssalter derav, de stereokjemisk isomere former derav, de tau-
30 tomere former derav og *N*-oksidformene derav, for anvendelse som en medisin.

Oppfinnelsen vedrører også en sammensetning omfattende en farmasøytisk aksep-
tabel bærer og, som aktiv ingrediens, en terapeutisk effektiv mengde av en forbin-
delse i henhold til oppfinnelsen. Forbindelsene i henhold til oppfinnelsen kan for-

muleres i forskjellige farmasøytiske former for administrasjonsformål. Som passende sammensetninger kan det nevnes alle sammensetninger vanligvis anvendt for systemisk administrering av legemidler. For å fremstille de farmasøytiske sammensetninger ifølge denne oppfinnelse kombineres en effektiv mengde av den spesielle forbindelse, 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 ønsket for administrasjon. Disse farmasøytiske sammensetninger er ønskelig i enhetsdoseringsform passende, spesielt, for administrasjon oralt eller ved parenteral injeksjon. For eksempel, i fremstilling av sammensetningene i oral doseringsform, kan et hvilket som helst 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, sirupper, eliksirer, emulsjoner og løsninger; eller faste bærere slik som stivelses, sukere, kaolin, fortynningsmidler, smøremidler, bindemidler, desintegrerende midler og lignende i tilfellet av pulvere, piller, kapsler og tabletter. På grunn av deres letthet i administrasjon, representerer tabletter og kapsler de mest fordelaktige orale doseringsenhetsformer 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 hvilke er ment å omdannes, kort før bruk, til preparater i flytende form.

Avhengig av administrasjonsmåten vil den farmasøytiske sammensetning fortrinnsvis omfatte fra 0,05 til 99 vekt%, mer foretrukket fra 0,1 til 70 vekt% av den aktive ingrediens med formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, og fra 1 til 99,95 vekt%, mer foretrukket fra 30 til 99,9 vekt% av en farmasøytisk akseptabel bærer, alle prosentdelene er basert på den totale sammensetning.

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

- Det er spesielt fordelaktige å formulere de ovennevnte farmasøytiske sammensetninger i enhetsdoseringsform for letthet av administrasjon og doseringsuniformitet. Enhetsdoseringsform som anvendt heri refererer til fysisk atskilte enheter passende som enhetsdoseringer, hver enhet inneholdende en forutbestemt kvantitet av aktiv ingrediens beregnet for å frembringe den ønskede terapeutiske effekt sammen med den nødvendige farmasøytiske bærer. Eksempler på slike enhetsdoseringsformer er tablett (inklusive skårne eller belagte tablett), kapsler, piller, pulverpakker, kjeks, suppositorier, injiserbare løsninger eller suspensjoner og lignende, og segregerte multipler derav.
- 5
- 10 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 g, f.eks. i området fra 10 til 50 mg/kg kroppsvekt.
- 15
- Videre vedrører den foreliggende oppfinnelse også anvendelsen av en forbindelse med formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, de farmasøytisk akseptable syre- eller baseaddisjonssalter derav, de stereokjemisk isomere former derav, de tautomere former derav og *N*-oksidformene derav, samt
- 20
- enhver av de ovennevnte farmasøytiske sammensetninger derav for fremstillingen av et medikament for forebyggingen eller behandlingen av mykobakterielle sykdommer.
- Følgelig tilveiebringer oppfinnelsen, i et annet aspekt, en fremgangsmåte for å behandle en pasient som lider av, eller med risiko for, en mykobakteriell sykdom, hvilken omfatter å administrere til pasienten en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse eller farmasøytisk sammensetning i henhold til oppfinnelsen.
- 25
- Forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse kan også kombineres med ett eller flere andre antimykobakterielle midler.
- 30
- Derfor vedrører den foreliggende oppfinnelse også en kombinasjon av (a) en forbindelse med formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, og (b) ett eller flere andre antimykobakterielle midler.
- 35
- Den foreliggende oppfinnelse vedrører også en kombinasjon av (a) en forbindelse med formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, 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 (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, og (b) ett eller flere andre antimykobakterielle midler er også omfattet av den foreliggende oppfinnelse.

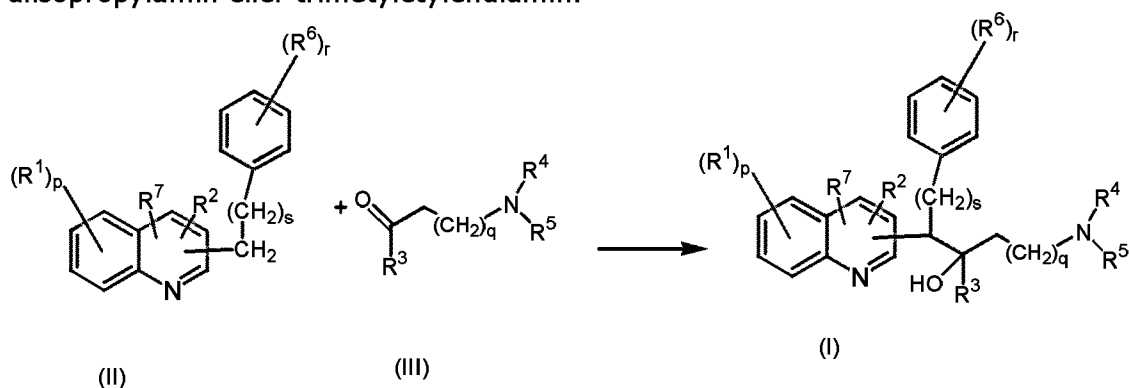
De andre mykobakterielle midler som kan kombineres med forbindelsene med formel (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, er f.eks. rifampicin (=rifampin); isoniazid; pyrazinamid; amikacin; etionamid; moxifloksacin; etambutol; streptomycin; para-aminosalisylsyre; cykloserin; capreomycin; kanamycin; tioacetazon; PA-824; kinoloner/fluorkinoloner 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 (I) eller enhver undergruppe derav, som beskrevet i det foregående, med rifapentin og moxifloksacin.

20 GENERELL FREMSTILLING

Forbindelsene i henhold til oppfinnelsen kan generelt fremstilles ved en rekke trinn, som hver er kjent for fagmannen.

Forbindelser med formel (I) kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (II) med et intermediat med formel (III) i nærvær av et passende koblingsmiddel, slik som f.eks. *n*-butyllitium, sek-BuLi, og i nærvær av et passende løsningsmiddel, slik som f.eks. tetrahydrofuran, og eventuelt i nærvær av en passende base, slik som f.eks. 2,2,6,6-tetrametylpiiperidin, $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, *N,N*-diisopropylamin eller trimetyletylendiamin.



I reaksjonen over kan den oppnådde forbindelse med formel (I) isoleres, og, om nødvendig, renses i henhold til metodologier generelt kjent i faget slik som, f.eks., ekstraksjon, krystallisasjon, destillasjon, triturering og kromatografi.

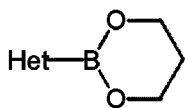
I tilfelle forbindelsen med formel (I) krystalliserer ut, kan den isoleres ved filtrering.

- 5 Ellers kan krystallisasjon forårsakes av tilsetningen av et passende løsningsmiddel, slik som f.eks. vann; acetonitril; en alkohol, slik som f.eks. metanol, etanol; og kombinasjoner av løsningsmidlene. Alternativt kan reaksjonsblandingen også inndampes til tørrhet, etterfulgt av rensing av residuet ved kromatografi (f.eks. omvendt fase HPLC, flashkromatografi og lignende). Reaksjonsblandingen kan også
- 10 renses ved kromatografi uten tidligere inndamping av løsningsmidlet. Forbindelsen med formel (I) kan også isoleres ved inndamping av løsningsmidlet etterfulgt av omkrystallisasjon i et passende løsningsmiddel, slik som f.eks. vann; acetonitril; en alkohol, slik som f.eks. metanol; og kombinasjoner av nevnte løsningsmidler.
- 15 Fagmannen vil gjenkjenne hvilken metode som bør anvendes, hvilket løsningsmiddel som er det mest passende å anvende eller det hører til rutineeksperimentering å finne den mest passende isoleringsmetode.

- Forbindelsene med formel (I) kan videre fremstilles ved å omdanne forbindelser med formel (I) til hverandre i henhold til kjente gruppetransformasjonsreaksjoner i
- 20 faget.

- Forbindelsene med formel (I) kan omdannes til de tilsvarende *N*-oksidformer ved å følge kjente prosedyrer i faget for å omdanne et trivalent nitrogen til dets *N*-oksidform. *N*-oksidasjonsreaksjonen kan generelt utføres ved å reagere utgangsmaterialet med formel (I) med et passende organisk eller uorganisk peroksid. Pas-
- 25 ssende uorganiske peroksider omfatter, f.eks., hydrogenperoksid, alkalimetall- eller jordalkalimetallperoksider, f.eks. natriumperoksid, kaliumperoksid; passende organiske peroksider kan omfatte peroksyurer slik som, f.eks., benzenkarboperoksyre eller halosubstituert benzenkarboperoksyre, f.eks. 3-klorbenzenkarboperoksyre, peroksoalkansyrer, f.eks. peroksoeddiksyre, alkylhydroperoksider, f.eks.
- 30 *t*-butylhydroperoksid. Passende løsningsmidler er, f.eks., vann, lavere alkoholer, f.eks. etanol og lignende, hydrokarboner, f.eks. toluen, ketoner, f.eks. 2-butanon, halogenerte hydrokarboner, f.eks. diklormetan, og blandinger av slike løsningsmidler.

- 35 Forbindelser med formel (I) hvori R^1 representerer halo, kan omdannes til en forbindelse med formel (I) hvori R^1 representerer Het, f.eks. pyridyl, ved reaksjon



med $\text{Pd(PPh}_3)_4$, i nærvær av en passende katalysator, slik som f.eks.

$\text{Pd(PPh}_3)_4$, et passende løsningsmiddel, slik som f.eks. dimetyleter eller en alkohol, f.eks. metanol og lignende, og en passende base, slik som f.eks. dinatriumkarbonat eller dikaliumkarbonat.

5

Forbindelser med formel (I) hvori R^1 representerer halo kan også omdannes til en forbindelse med formel (I) hvori R^1 representerer metyl, ved reaksjon med $\text{Sn(CH}_3)_4$ i nærvær av en passende katalysator, slik som f.eks. $\text{Pd(PPh}_3)_4$, et passende løsningsmiddel, slik som f.eks. toluen.

10

Noen av forbindelsene med formel (I) og noen av intermediatene i den foreliggende oppfinnelse kan bestå av en blanding av stereokjemisk isomere former. Rene stereokjemisk isomere former av forbindelsene og intermediatene kan oppnås ved anvendelsen av kjente prosedyrer i faget. For eksempel kan diastereoisomerer separeres ved fysiske metoder slik som selektiv krystallisasjon eller kromatografiske teknikker, f.eks. motstrømsfordeling, væskekromatografi og lignende metoder. Enantiomerer kan oppnås fra racemiske blandinger ved å først omdanne de racemiske blandinger med passende oppløsningsmidler slik som, f.eks., kirale syrer, til blandinger av diastereomere salter eller forbindelser; deretter fysisk separere blandinger av diastereomere salter eller forbindelser ved, f.eks., selektiv krystallisasjon eller kromatografiske teknikker, f.eks. væskekromatografi og lignende metoder; og til sist omdanne de separerte diastereomere salter eller forbindelser til de tilsvarende enantiomerer. Rene stereokjemisk isomere former kan også oppnås fra de rene stereokjemisk isomere former av de passende intermediater og utgangsmaterialer, forutsatt at de mellomliggende reaksjoner skjer stereospesifikt.

25

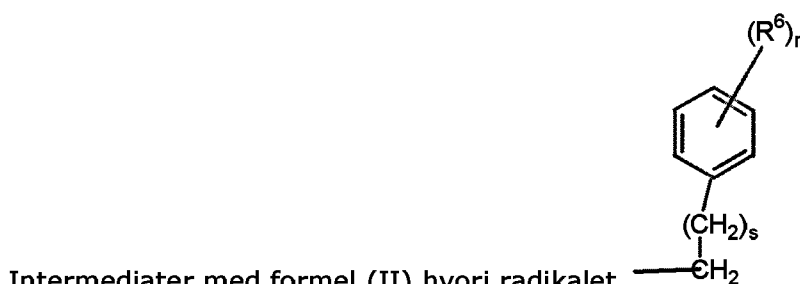
En alternativ måte for å separere de enantiomere former av forbindelsene med formel (I) og intermediater involverer væskekromatografi, spesielt væskekromatografi ved å anvende en kiral stasjonær fase.

30

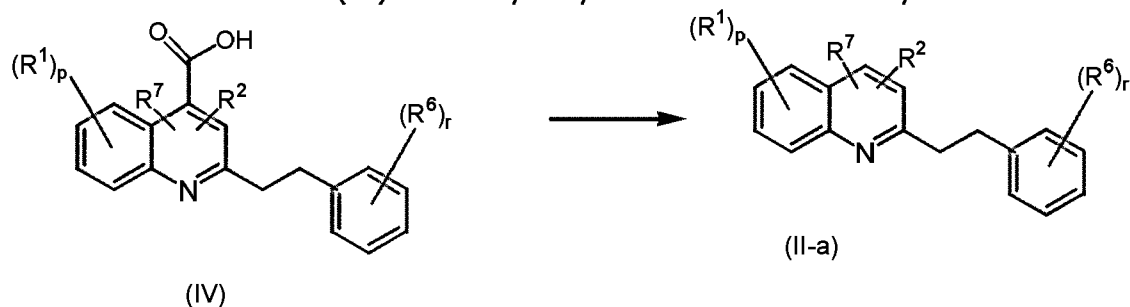
Det skal forstås at i de over eller de følgende fremstillinger kan reaksjonsproduktene isoleres fra reaksjonsmediet og, hvis nødvendig, renses ytterligere i henhold til metodologier generelt kjent i faget slik som, f.eks., ekstraksjon, krystallisasjon, destillasjon, triturering og kromatografi.

35

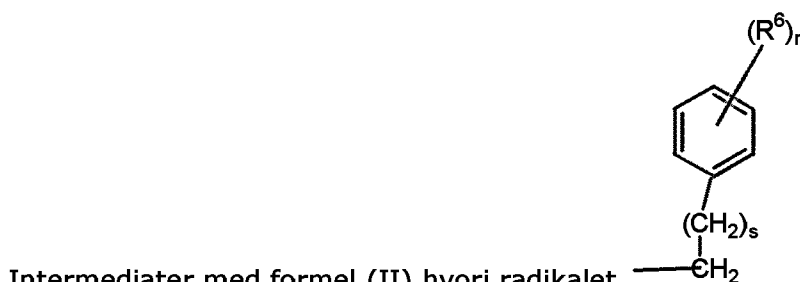
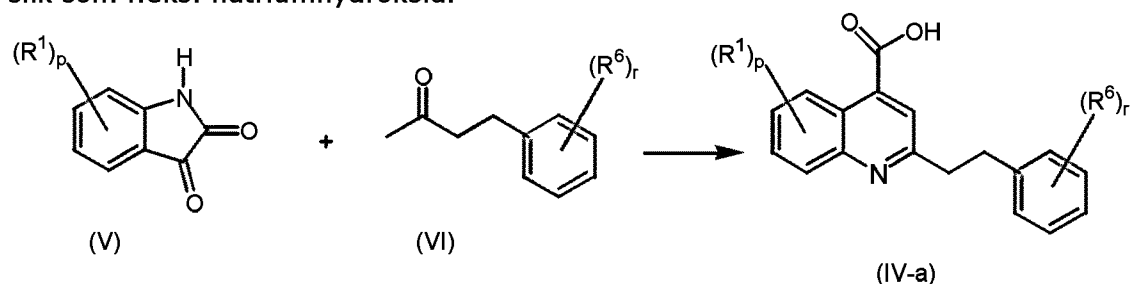
Noen av intermediatene og utgangsmaterialene er kjente forbindelser og kan være kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles i henhold til kjente prosedyrer i faget.



- 5 Intermediater med formel (II) hvori radikalet ---CH_2 er plassert i posisjon 2 på kinolinringen, s er et heltall lik 1 og posisjon 4 på kinolinringen er usubstituert, intermediatene er representert ved formel (II-a), kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (IV) med fenyloksybenzen i nærvær av etylacetat.

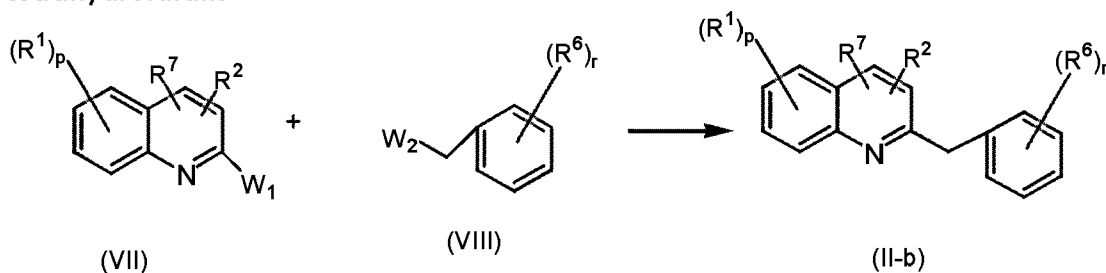


- 10 Intermediater med formel (IV) hvori R^2 og R^7 representerer hydrogen, intermediatene er representert ved formel (IV-a), kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (V) med et intermediat med formel (VI) i nærvær av en passende base, slik som f.eks. natriumhydroksid.

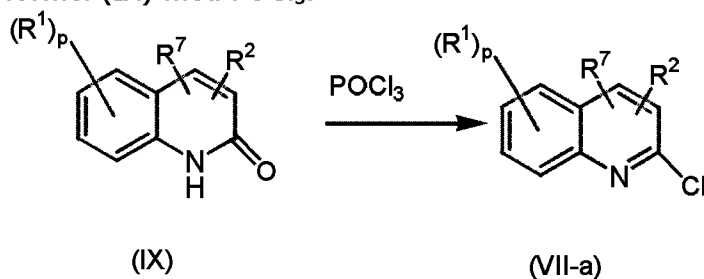


- 15 Intermediater med formel (II) hvori radikalet ---CH_2 er plassert i posisjon 2 på kinolinringen og s er 0, intermediatene er representert ved formel (II-b), kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (VII) hvori W_1 representerer en passende utgående gruppe, slik som f.eks. halo, f.eks. klor og lignende, med et intermediat med formel (VIII) hvori W_2 representerer en passende utgående gruppe, slik som f.eks. halo, f.eks. klor, brom og lignende, i nærvær av Zn, klortrimetylsi-

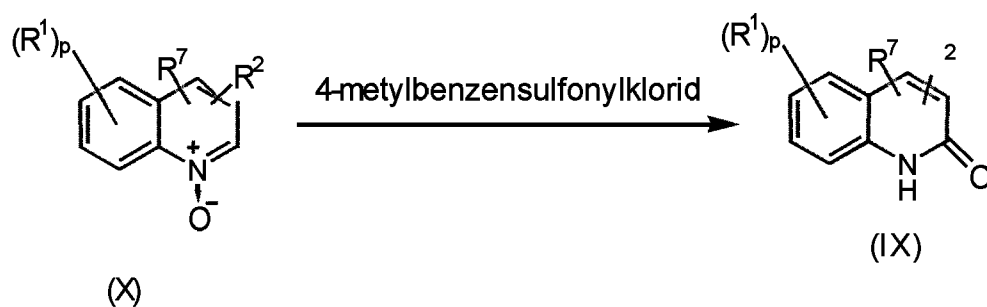
lan, 1,2-dibrometan og Pd(PPh₃)₄ og et passende løsningsmiddel slik som f.eks. tetrahydrofuran.



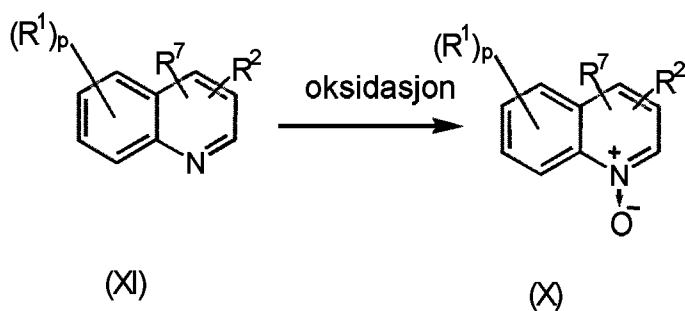
- 5 Intermediater med formel (VII) hvori W₁ representerer klor, intermediatene er representert ved formel (VII-a), kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (IX) med POCl₃.



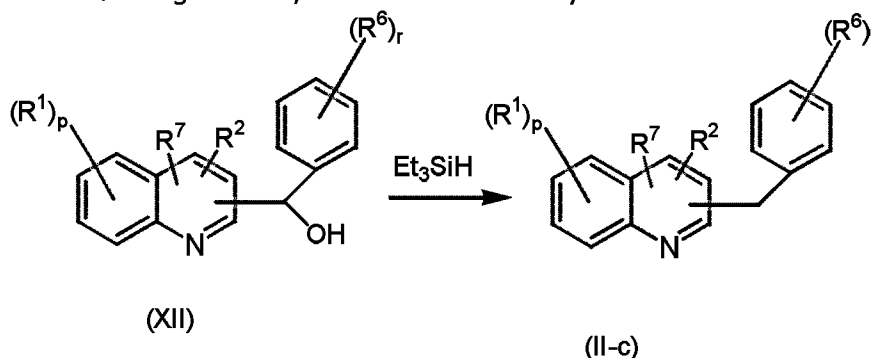
- 10 Intermediater med formel (IX) kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (X) med 4-metylbensensulfonylchlorid i nærvær av et passende løsningsmiddel, slik som f.eks. metylenklorid, og en passende base, slik som f.eks. dikaliumkarbonat.



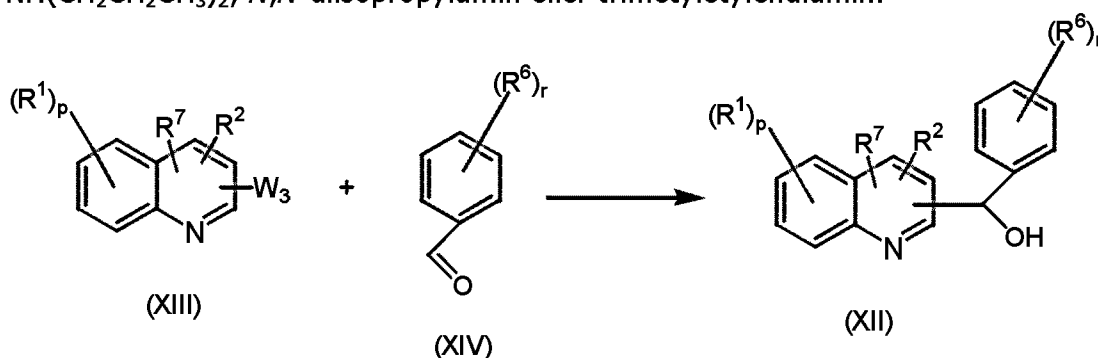
- 15 Intermediater med formel (X) kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XI) med et passende oksidasjonsmiddel, slik som f.eks. 3-klorbenzenkarboperoksyre, i nærvær av et passende løsningsmiddel, slik som f.eks. metylenklorid.



- Intermediater med formel (II) hvori s er 0, intermediatene er representert ved formel (II-c), kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XII) med Et_3SiH i nærvær av en passende syre, slik som f.eks. trifluoreddiksyre, og et passende løsningsmiddel, slik som f.eks. metylenklorid.

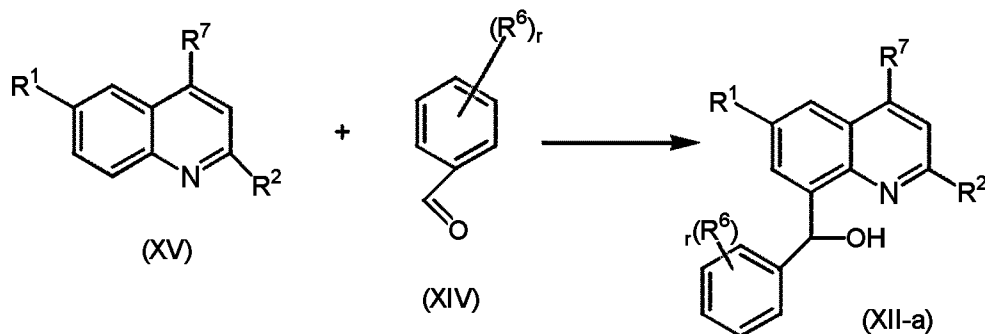


- Intermediater med formel (XII) kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XIII) hvori W_3 representerer en passende utgående gruppe, slik som f.eks. halo, f.eks. klor eller brom og lignende, med et intermediat med formel (XIV) i nærvær av et passende koblingsmiddel, slik som f.eks. *n*-butyllitium, sek-BuLi, og i nærvær av et passende løsningsmiddel, slik som f.eks. tetrahydrofuran, og eventuelt i nærvær av en passende base, slik som f.eks. 2,2,6,6-tetrametylpiperidin, $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, *N,N*-diisopropylamin eller trimetyletylendiamin.



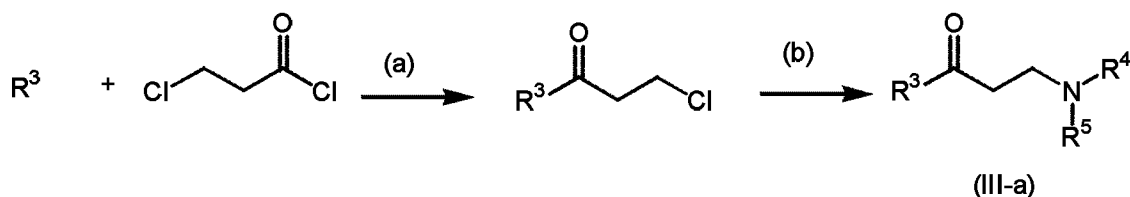
- Intermediater med formel (XII) hvori radikal er plassert i posisjon 8 på kinolinringen, R^2 er plassert i posisjon 2, R^7 er plassert i posisjon 4 og R^1 er plassert i posisjon 6 på kinolinringen, intermediatene er representert ved formel (XII-a), kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XV) med et intermediat med formel (XIV) i nærvær av et passende koblingsmiddel, slik som f.eks. *n*-butyllitium, sek-BuLi, og i nærvær av et passende løsningsmiddel, slik som f.eks. tetrahydrofuran,

og eventuelt i nærvær av en passende base, slik som f.eks. 2,2,6,6-tetrametylpiperidin, $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, *N,N*-diisopropylamin eller trimetyletylendiamin.



- 5 Intermediater med formel (III) er forbindelser som enten er kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles i henhold til konvensjonelle reaksjonsprosedyrer generelt kjent i faget. For eksempel kan intermediatforbindelser med formel (III) hvori q er lik 1, intermediatene er representert ved formel (III-a), fremstilles i henhold til det følgende reaksjonsskjema (1):

10

Skjema 1

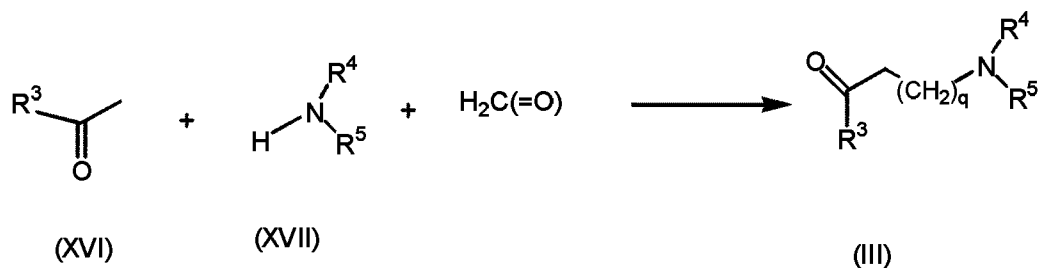
15

Reaksjonsskjema (1) omfatter trinn (a) hvor en passende R^3 reageres ved Friedel-Craft-reaksjon med et passende acylklorid slik som 3-klorpropionylklorid eller 4-klorbutyrylklorid, i nærvær av en passende Lewis-syre, slik som AlCl_3 , FeCl_3 , SnCl_4 , TiCl_4 eller ZnCl_2 og et passende reaksjonsinert løsningsmiddel, slik som metylenklorid eller etylendiklorid. Reaksjonen kan beleilig utføres ved en temperatur som strekker seg mellom romtemperatur og refluksstemperatur. I et neste trinn (b) introduseres en aminogruppe (f.eks. $-\text{NR}^4\text{R}^5$) ved å reagere intermediatforbindelsen oppnådd i trinn (a) med et passende amin.

20

Intermediater med formel (III) kan også fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XVI) og et intermediat med formel (XVII) med formaldehyd i nærvær av et passende løsningsmiddel, slik som f.eks. en alkohol, f.eks. etanol, og en passende syre, f.eks. HCl .

25



Det er åpenbart at i de foregående og i de følgende reaksjoner kan reaksjonsproduktene isoleres fra reaksjonsmediet og, om nødvendig, renses ytterligere i henhold til metodologier generelt kjent i faget, slik som ekstraksjon, krystallasjon og kromatografi. Det er videre åpenbart at reaksjonsprodukter som eksisterer i mer enn én enantiomer form, kan isoleres fra sin blanding ved kjente teknikker, spesielt preparativ kromatografi, slik som preparativ HPLC. Typisk kan forbindelser med formel (I) separeres i sine isomere former.

10

De følgende eksempler illustrerer den foreliggende oppfinnelse uten å være begrenset dertil.

EKSPERIMENTELL DEL

15

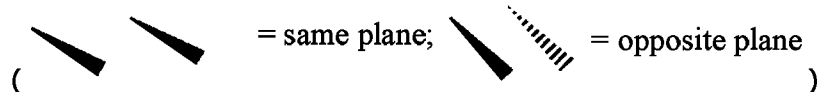
For noen forbindelser ble den absolutte stereokjemiske konfigurasjon til de(t) stereogene karbonatom(er) deri ikke bestemt eksperimentelt. I disse tilfeller er den stereokjemisk isomere form som først ble isolert betegnet som "A" og den andre som "B", uten ytterligere referanse til den faktiske stereokjemiske konfigurasjon.

20

Imidlertid kan de "A"- og "B"-isomere former karakteriseres entydig av en fagmann, ved å anvende kjente metoder i faget slik som, f.eks., røntgendiffraksjon. Isoleringsmetoden er beskrevet i detalj under.

25

For noen av sluttforbindelsene er stereokjemiske konfigurasjoner indikert i strukturene. Disse konfigurasjoner er relative konfigurasjoner som indikerer at gruppene det gjelder er lokalisert i det samme eller motsatte plan av molekylet



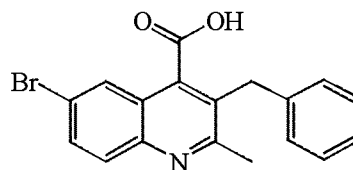
30

Heretter er "DIPE" definert som diisopropyleter, "THF" er definert som tetrahydrofuran, "HOAc" er definert som eddiksyre, "EtOAc" er definert som etylacetat.

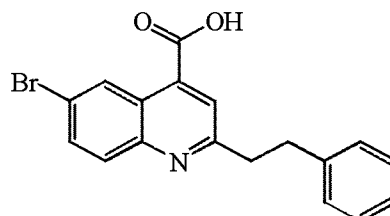
A. Fremstilling av intermediatforbindelsene

Eksempel A1

Fremstilling av intermediat 1 og



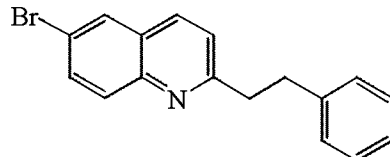
intermediat 2



- En blanding av 5-brom-1*H*-indol-2,3-dion (0,221 mol) i NaOH 3 N (500 ml) ble omrørt ved 80 °C i 30 minutter og deretter avkjølt til romtemperatur. 4-fenyl-2-butanon (0,221 mol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt og refluksert i 90 minutter, avkjølt til romtemperatur og surgjort med HOAc inntil pH=5. Presipitatet ble filtrert fra, vasket med H₂O og tørket. Utbytte: 75 g (95 %) av en blanding av intermediat 1 og intermediat 2.

10 Eksempel A2

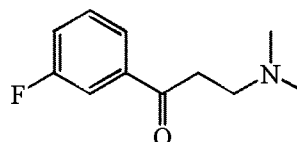
Fremstilling av intermediat 3



- En blanding av intermediat 1 og intermediat 2 (0,21 mol) i 1,1'-oksybis[benzen] (600 ml) ble omrørt ved 300 °C i 12 timer. EtOAc ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert tre ganger med HCl 6 N, gjort basisk med fast K₂CO₃ og ekstrahert med CH₂Cl₂. Det organiske sjikt ble separert, tørket (MgSO₄), filtrert og løsningsmidlet ble inndampet. Residuet (36 g) ble rensert ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 15-40 μm). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble inndampet. Utbytte: 11 g (16 %) av intermediat 3.

Eksempel A3

Fremstilling av intermediat 4



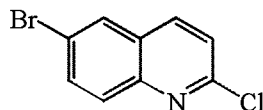
- 20 En blanding av 1-(3-fluorfenyl)etanon (0,195 mol), formaldehyd (0,235 mol) og NH(CH₃)₂.HCl (0,235 mol) i etanol (300 ml) og HCl kons. (1 ml) ble omrørt og refluksert natten over, deretter brakt til romtemperatur. Presipitatet ble filtrert, vas-

ket med etanol og tørket. Modersjiktet ble inndampet. Residuet ble tatt opp i diety-
leter. Presipitatet ble filtrert, vasket med dietyleter og tørket. Denne fraksjon ble
tatt opp i K_2CO_3 10 %. Presipitatet ble vasket med CH_2Cl_2 og tørket. Utbytte: 18,84
g (49 %) av intermediat 4.

5

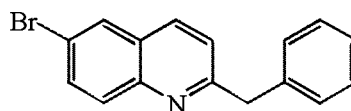
Eksempel A4

a. Fremstilling av intermediat 5



En blanding av 6-brom-2(1*H*)-kinolinon (0,089 mol) i $POCl_3$ (55 ml) ble omrørt ved
60 °C natten over, deretter ved 100 °C i 3 timer og løsningsmidlet ble inndampet.
Residuet ble tatt opp i CH_2Cl_2 , helt ut i isvann, gjort basisk med konsentrert NH_4OH ,
10 filtrert over celite og ekstrahert med CH_2Cl_2 . Det organiske sjikt ble separert, tør-
ket ($MgSO_4$), filtrert og løsningsmidlet ble inndampet. Utbytte: 14,5 g av interme-
diat 5 (67 %).

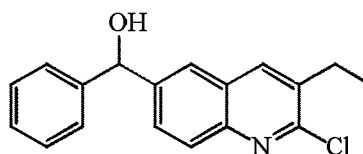
b. Fremstilling av intermediat 6



En blanding av Zn (0,029 mol) og 1,2-dibrometan (0,001 mol) i THF (6 ml) ble om-
15 rørt og refluxert i 10 minutter, deretter avkjølt til romtemperatur. Klortrimetyl-
silan (0,001 mol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minut-
ter. En løsning av brommetylbenzen (0,025 mol) i THF (25 ml) ble tilsatt dråpevis
ved 5 °C i 90 minutter. Blandingen ble omrørt ved 0 °C i 2 timer. En løsning av
intermediat 5 (fremstilt i henhold til A4.a) (0,021 mol) i THF (75 ml) ble tilsatt.
20 $Pd(PPh_3)_4$ (0,0008 mol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt og refluxert i 2 timer,
deretter avkjølt til romtemperatur, helt ut i NH_4Cl 10 % og ekstrahert med EtOAc.
Det organiske sjikt ble vasket med H_2O , deretter med mettet NaCl, tørket ($MgSO_4$),
filtrert og løsningsmidlet ble inndampet. Residuet (12 g) ble rensert ved kolonne-
kromatografi over silikagel (eluent: cykloheksan/ CH_2Cl_2 50/50; 20-45 μm). To
25 fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble inndampet. Utbytte av den andre frak-
sjon: 2,5 g av intermediat 6.

Eksempel A5

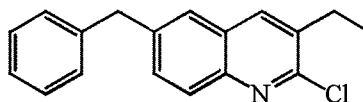
a. Fremstilling av intermediat 7



n-BuLi (1,6 M) (0,066 mol) ble tilsatt dråpevis ved -50 °C til en blanding av 6-
30 brom-2-klor-3-etylkinolin (0,055 mol) i THF (150 ml). Blandingen ble omrørt ved -

50 °C i 1 time. En løsning av benzaldehyd (0,066 mol) i THF (70 ml) ble tilsatt ved -70 °C. Blandingen ble omrørt ved -70 °C i 1 time, helt ut i H₂O ved 0 °C og ekstrahert med EtOAc. Det organiske sjikt ble separert, tørket (MgSO₄), filtrert og løsningsmidlet ble inndampet. Residuet (15 g) ble krystallisert fra DIPE/iPrOH. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 7,6 g av intermediat 7 (46 %).

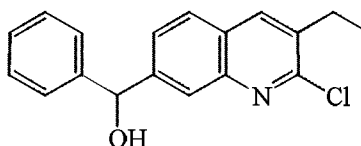
b. Fremstilling av intermediat 8



En blanding av intermediat 7 (fremstilt i henhold til A5.a) (0,021 mol), Et₃SiH (0,21 mol) og CF₃COOH (0,21 mol) i CH₂Cl₂ (100 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 3 dager. H₂O ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med CH₂Cl₂. Det organiske sjikt ble separert, vasket med K₂CO₃ 10 %, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og løsningsmidlet ble inndampet. Residuet (8 g) ble rensert ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: cykloheksan/AcOEt 95/5; 15-40 μm). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble inndampet. Utbytte: 3,8 g (64 %, smp.: 66 °C).

15 Eksempel A6

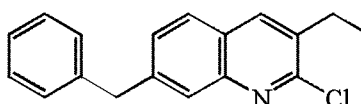
a. Fremstilling av intermediat 9



n-butyllitium (0,055 mol) ble tilsatt langsomt ved -70 °C til en blanding av 7-brom-2-klor-3-etylkinolin (0,037 mol) i THF (100 ml) under N₂-strøm. Blandingen ble omrørt i 2 timer, deretter ble en løsning av benzaldehyd (0,055 mol) i THF (55 ml) tilsatt. Blandingen ble omrørt i 3 timer, vann ble tilsatt ved -20 °C og blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske sjikt ble separert, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og løsningsmidlet ble inndampet. Residuet (12,2 g) ble rensert ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: cykloheksan/AcOEt 80/20; 15-40 μm). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble inndampet. Utbytte: 6,1 g av intermediat 9 (56 %).

25

b. Fremstilling av intermediat 10



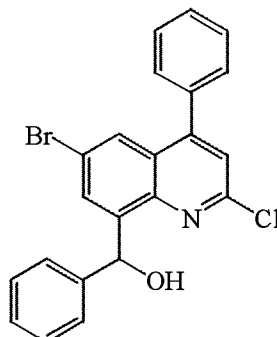
En blanding av intermediat 9 (fremstilt i henhold til A6.a) (0,0205 mol), Et₃SiH (0,205 mol) og CF₃COOH (0,205 mol) i CH₂Cl₂ (300 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 7 dager. H₂O ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med CH₂Cl₂. Det organiske sjikt ble separert, vasket med K₂CO₃ 10 %, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og løsningsmidlet ble inndampet. Residuet (7,1 g) ble rensert ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: cykloheksan/AcOEt 95/5; 15-40 μm). De rene

30

fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble inndampet. Utbytte: 4,8 g av intermediat 10 (83 %).

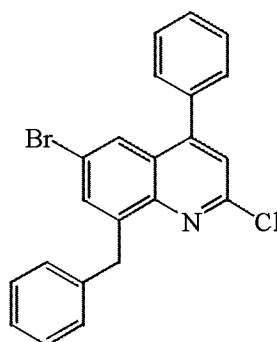
Eksempel A7

a. Fremstilling av intermediat 11



- 5 n-butyllitium (0,0090 mol) ble tilsatt langsomt ved $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ til en blanding av 2,2,6,6-tetrametylpiperidin (0,0090 mol) i THF (15 ml) under N_2 -strøm. Blandingen ble omrørt i 20 minutter, deretter avkjølt til $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. En løsning av 6-brom-2-klor-4-fenylkinolin (0,0060 mol) i THF (40 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 1 time. En løsning av benzaldehyd (0,0090 mol) i THF (15 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 1 time ved $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ deretter 3 timer ved romtemperatur. H_2O ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske sjikt ble separert, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og løsningsmidlet ble inndampet. Residuet (3,0 g) ble rensert ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: cykloheksan/AcOEt: 95/5; 15-40 μm). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble inndampet. Utbytte: 1,8 g av intermediat 11 (71 %).

b. Fremstilling av intermediat 12

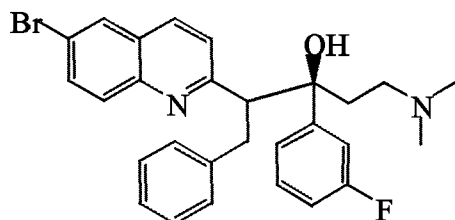


- En blanding av intermediat 11 (fremstilt i henhold til A7.a) (0,0042 mol), Et_3SiH (0,0424 mol) og CF_3COOH (0,0424 mol) i CH_2Cl_2 (100 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. H_2O ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med CH_2Cl_2 . Det organiske sjikt ble separert, vasket med K_2CO_3 10 %, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og løsningsmidlet ble inndampet. Residuet (1,3 g) ble krystallisert fra DIPE. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 0,66 g (38 %, smp.: $121\text{ }^{\circ}\text{C}$)

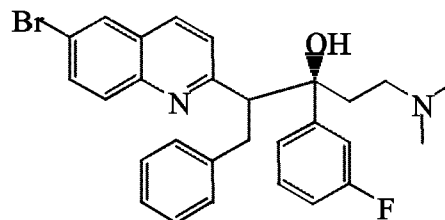
B. Fremstilling av sluttforbindelsene

Eksempel B1

Fremstilling av forbindelse 1 og forbindelse 4



Forbindelse 1 (dia A)

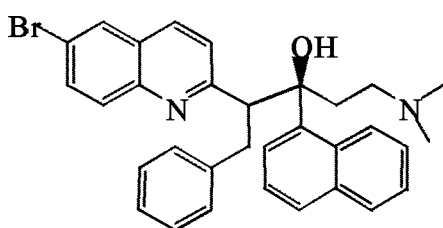


Forbindelse 4 (dia B)

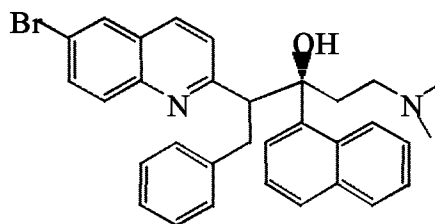
- n-BuLi 1,6 M (0,0072 mol) ble tilsatt ved -20 °C til en blanding av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin.hydroklorid (1:1) (0,0071 mol) i THF (25ml) under nitrogenstrøm.
- 5 Blandingen ble omrørt i 20 minutter deretter avkjølt til -70 °C. En løsning av intermediat 3 (0,0061 mol) i THF (5 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 2 timer. En løsning av intermediat 4 (0,0061 mol) i THF (5 ml) ble tilsatt ved -70 °C. Blandingen ble omrørt ved -70 °C i 3 timer. NH₄Cl 10 % ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske sjikt ble separert, tørket (MgSO₄), filtrert og løsningsmidlet ble inndampet. Residuet (3,4g) ble rensert ved kolonnekromatografi
- 10 over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1; 15-40 μm). To fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble inndampet. Det første residu (0,9 g) ble krystallisert fra diisopropyleter. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 0,49 g av forbindelse 1 (diastereoisomer A) (smp.: 136 °C). Det andre residu (0,79 g) ble
- 15 krystallisert fra diisopropyleter. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 0,105 g av forbindelse 4 (diastereoisomer B) (smp.: 179 °C).

Eksempel B2

Fremstilling av forbindelse 2 og forbindelse 3



Forbindelse 2 (dia A)

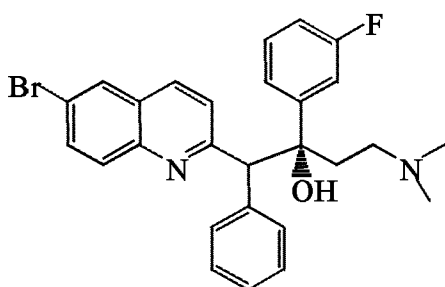


Forbindelse 3 (dia B)

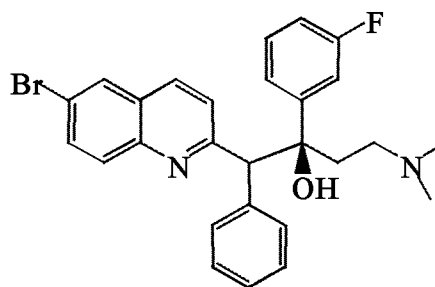
- n-BuLi 1,6 M (0,0072 mol) ble tilsatt dråpevis ved -20 °C til en løsning av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin.hydroklorid (1:1) (0,0071 mol) i THF (25 ml) under nitrogenstrøm. Blandingen ble omrørt i 20 minutter. Deretter avkjølt til -70 °C. En
- 5 løsning av intermediat 3 (0,0061 mol) i THF (5 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 2 timer. En løsning av 3-(dimetylamino)-1-(1-naftalenyl)-1-propanon (0,0062 mol) i THF (5 ml) ble tilsatt ved -70 °C. Blandingen ble omrørt ved -70 °C i 3 timer. NH₄Cl 10 % ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske sjikt ble separert, tørket (MgSO₄), filtrert og løsningsmidlet ble inndampet.
- 10 Residuet (4 g) ble rensert ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1; 15-40 μm). To fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble inndampet. Det første residu (0,61 g) ble krystallisert fra DIPE. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 0,303 g av forbindelse 2 (diastereoisomer A) (smp. 143 °C). Det andre residu (0,56 g) ble rensert ved kolonnekromatografi
- 15 over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble inndampet. Utbytte: 0,104 g av forbindelse 3 (diastereoisomer B) (smp. : 69 °C).

Eksempel B3

Fremstilling av forbindelse 5 og 6



Forbindelse 5 (dia A)

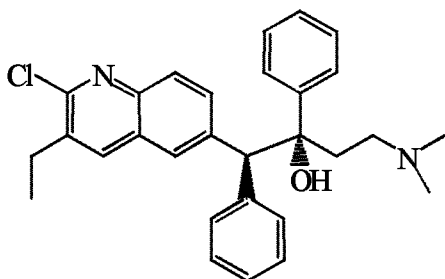


Forbindelse 6 (dia B)

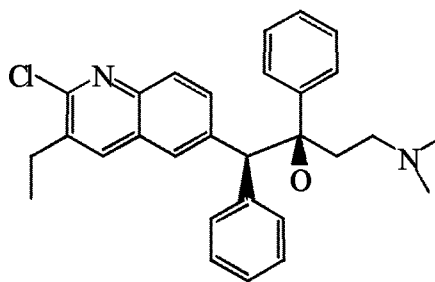
- n-BuLi 1,6 M (0,0048 mol) ble tilsatt ved $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ til en blanding av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,0049 mol) i THF (15 ml). Blandingen ble omrørt ved $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 20 minutter. En løsning av intermediat 6 (fremstilt i henhold til A4.b)
- 5 (0,004 mol) i THF (5 ml) ble tilsatt ved $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Blandingen ble omrørt ved $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 2 timer. En løsning av intermediat 4 (fremstilt i henhold til A3) (0,004 mol) i THF (5 ml) ble tilsatt ved $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Blandingen ble omrørt ved $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 3 timer. NH_4Cl 10 % ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske sjikt ble separert, tørket (MgSO_4), filtrert og løsningsmidlet ble inndampet. Utbytte: 2,1 g.
- 10 Denne fraksjon ble rensert ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96,5/3,5/0,1; 15-40 μm). To fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble inndampet. Utbytte: 0,123 g av fraksjon A og 0,122 g av fraksjon B. Fraksjon A ble rensert ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 μm). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet
- 15 ble inndampet. Utbytte: 0,119 g. Denne fraksjon ble tatt opp i $i\text{Pr}_2\text{O}$ /pentan. Blandingen ble inndampet. Utbytte: 0,077 g av forbindelse 5 (smp.: $58\text{ }^{\circ}\text{C}$). Fraksjon B ble krystallisert fra DIPE. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 0,039 g av forbindelse 6 (smp.: $134\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Eksempel B4

Fremstilling av forbindelse 13 og 14



Forbindelse 13 (dia A)



Forbindelse 14 (dia B)

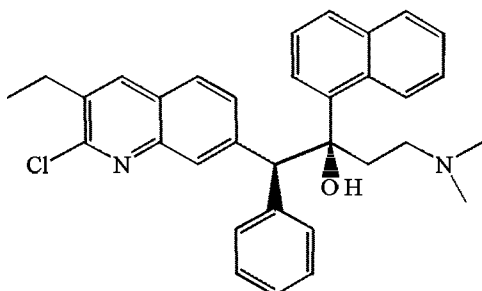
- n-BuLi 1,6 M (0,013 mol) ble tilsatt ved -20°C til en blanding av *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,013 mol) i TF (25 ml) under N_2 -strøm. Blandingen ble omrørt ved -20°C i 20 minutter, deretter avkjølt til -70°C . En løsning av intermediet 8 (fremstilt i henhold til A5.b) (0,0106 mol) i THF (25 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 45 minutter. En løsning av 3-(dimetylamino)-1-(1-naftalenyl)-1-propanon (0,013 mol) i THF (20 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -70°C i 2 timer, helt ut i H_2O ved -30°C og ekstrahert med EtOAc. Det organiske sjikt ble separert, tørket (MgSO_4), filtrert og løsningsmidlet ble inndampet. Residuet (5,5 g) ble rensert ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1; 15-40 μm). To fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble inndampet. Utbytte: 0,33 g av forbindelse 13 (diastereoisomer A) (3 %) og 0,11 g av forbindelse 14 (diastereoisomer B) (1 %).

- 15 Følgende forbindelse ble fremstilt i henhold til prosedyren over. Rensingen av residuet (*) er indikert fordi den er forskjellig fra den over beskrevne rensing.

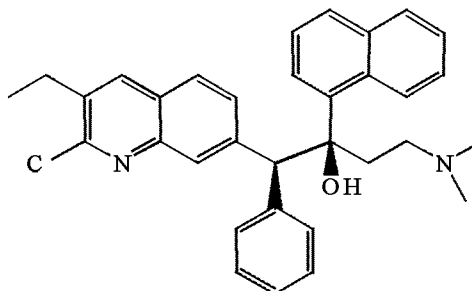
forbindelse 15	Residuet (5,4 g) ble rensert ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 μm). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble inndampet. Utbytte: 0,17 g av forbindelse 15 (blanding av diastereoisomer A og diastereoisomer B: 45/55) (3 %).	<p>Forbindelse 15 (A/B 45/55)</p>
----------------	---	-----------------------------------

Eksempel B5

Fremstilling av forbindelse 7 og 8



Forbindelse 7 (diastereoisomer A)



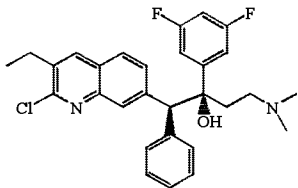
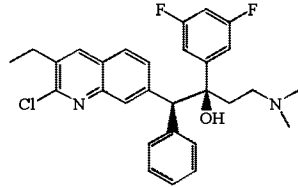
Forbindelse 8 (diastereoisomer B)

n-butyllitium (0,0043 mol) ble tilsatt langsomt ved $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ til en blanding av diisopropylamin (0,0043 mol) i THF (10 ml) under N_2 -strøm. Blandingen ble omrørt i 20 minutter, deretter avkjølt til $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. En løsning av intermediat 10 (fremstilt i henhold til A6.b) (0,0036 mol) i THF (10 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 2 timer. En løsning av 3-(dimetylamino)-1-(1-naftalenyl)-1-propanon (0,0043 mol) i THF (10 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 2 timer. H_2O ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske sjikt ble separert, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og løsningsmidlet ble inndampet. Residuet (*) (1,8 g) ble

10 rensed ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,2; 15-40 μm). To fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble inndampet. Utbytte: 0,17 g av fraksjon 1 og 0,15 g av fraksjon 2. Fraksjon 1 ble krystallisert fra MeOH. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 0,082 g av forbindelse 7 (5 %, diastereoisomer A). Fraksjon 2 ble rensed ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 98/2; 15-40 μm). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble inndampet. Utbytte: 0,13 g av forbindelse 8 (7 %, diastereoisomer B).

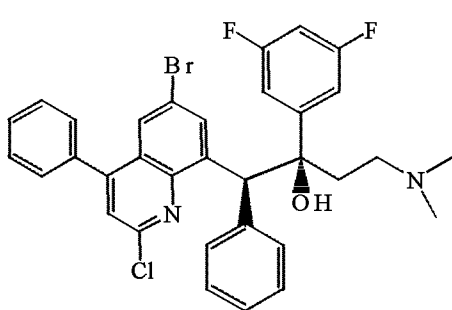
15

Følgende forbindelser ble fremstilt i henhold til prosedyren over. Rensingen av residuet (*) er indikert fordi den er forskjellig fra rensingen beskrevet over.

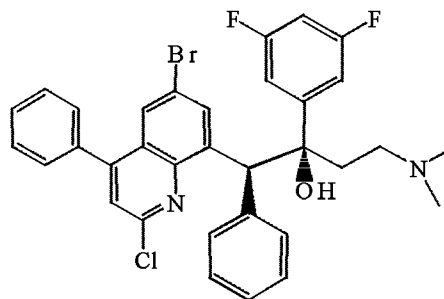
<p>forbindelse 9 og forbindelse 10</p>	<p>Residuet (1,9 g) ble rensed ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/MeOH: 99/1; 15-40 μm). To fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble inndampet. Utbytte: Fraksjon 1: 0,42 g av diastereoisomer A og fraksjon 2: 0,31 g (18 %) av forbindelse 9 (diastereoisomer B). Fraksjon 1 ble krystallisert fra CH₃OH. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 0,22 g av forbindelse 10 (diastereoisomer A) (13 %; smp.: 185 °C).</p>	<div style="text-align: center;">  <p>Forbindelse 10 (diastereoisomer A)</p>  <p>Forbindelse 9 (diastereoisomer B)</p> </div>
--	--	---

Eksempel B6

Fremstilling av forbindelse 11 og 12



Forbindelse 11 (diastereoisomer A)



Forbindelse 12 (diastereoisomer B)

- 5 n-butyllitium (0,002 mol) ble tilsatt langsomt ved -20 °C til en blanding av diisopropylamin (0,002 mol) i THF (5 ml) under N₂-strøm. Blandingen ble omrørt i 20 minutter, deretter avkjølt til -70 °C. En løsning av intermediat 12 (fremstilt i henhold til A7.b) (0,0017 mol) i THF (7 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 2 timer. En løsning av 1-(3,5-difluorfenyl)-3-dimetylamino-1-propanon (- (0,002 mol) i THF
- 10 (4 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 2 timer. H₂O ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske sjikt ble separert, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og løsningsmidlet ble inndampet. Residuet (1,1 g) ble rensed ved ko-

lonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/MeOH: 99/1; 15-40 µm). To fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble inndampet. Utbytte: 0,061 g av fraksjon 1 og 0,070 g av fraksjon 2. Fraksjon 1 ble krystallisert fra MeOH. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 0,046 g av forbindelse 11 (5 %, smp.: 220 °C, diastereoisomer A). Fraksjon 2 ble krystallisert fra MeOH. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Utbytte: 0,053 g (5 %, smp.: 216 °C, diastereoisomer B).

C. Analytiske metoder

Forbindelsenes masse ble registrert med LCMS (væskrokromatografi massespektrometri). Tre metoder ble anvendt hvilke er beskrevet under. Dataene er samlet i tabell 1 under.

LCMS-metode 1

LCMS-analyse ble utført (elektrosprayionisasjon i positiv form, skanningsform fra 100 til 900 amu) på en Kromasil C18-kolonne (Interchim, Montluçon, FR; 5 µm, 4,6 x 150 mm) med en strømningshastighet på 1 ml/minutt. To mobilfaser (mobilfase A: 30 % 6,5 mM ammoniumacetat + 40 % acetonitril + 30 % maursyre (2 ml/l); mobilfase B: 100 % acetonitril) ble anvendt for å kjøre en gradientbetingelse fra 100 % A i 1 minutt til 100 % B i 4 minutter, 100 % B i 5 minutter til 100 % A i 3 minutter, og ekvilibrert på nytt med 100 % A i 2 minutter.

LCMS-metode 2

LCMS-analyse ble utført (elektrosprayionisasjon i både positiv og negativ (pulset) form skanning fra 100 til 1000 amu) på en Kromasil C18-kolonne (Interchim, Montluçon, FR; 3,5 µm, 4,6 x 100 mm) med en strømningshastighet på 0,8 ml/minutt. To mobilfaser (mobilfase A: 35 % 6,5 mM ammoniumacetat + 30 % acetonitril + 35 % maursyre (2 ml/l); mobilfase B: 100 % acetonitril) ble anvendt for å kjøre en gradientbetingelse fra 100 % A i 1 minutt til 100 % B i 4 minutter, 100 % B ved en strømningshastighet på 1,2 ml/minutt i 4 minutter til 100 % A ved 0,8 ml/minutt i 3 minutter, og ekvilibrert på nytt med 100 % A i 1,5 minutter.

Tabell 1: LCMS modertopp

Nr.	MH+	LCMS-metode
Forbindelse 7	509	1
forbindelse 9	495	2
forbindelse 15	495	1

Nr.	MH+	LCMS- metode
forbindelse 13	509	1
forbindelse 14	509	1

D. Farmakologiske eksempler

D.1. In-vitro-metode for testing av forbindelser mot M. tuberculosis

Flatbunnede, sterile 96-brønns plast mikrotiterplater ble fylt med 100 µl Middle-
 5 brook (1x) buljongmedium. Deretter ble bruksløsninger (10 x endelig test-
 konsentrasjon) av forbindelser tilsatt i 25 µl volumer til en serie av duplikatbrønner
 i kolonne 2 for å tillate evaluering av deres effekter på bakterievekst. Serielle fem-
 dobbelt fortyntninger ble gjort direkte i mikrotiterplatene fra kolonne 2 til 11 ved å
 anvende et kundetilpasset robotsystem (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Pipette-
 10 tupper ble byttet ut etter hver 3. fortyntning for å minimere pipetteringsfeil med
 høyhydrofobe forbindelser. Ubehandlete kontrollprøver med (kolonne 1) og uten
 (kolonne 12) inokulum ble inkludert i hver mikrotiterplate. Omtrent 5000 CFU per
 brønn av Mycobacterium tuberculosis (stamme H37RV), i et volum på 100 µl i
 Middlebrook (1x) buljongmedium, ble satt til radene A til H, unntatt kolonne 12.
 15 Det samme volum av buljongmedium uten inokulum ble satt til kolonne 12 i rad A
 til H. Kulturene ble inkubert ved 37 °C i 7 dager i en fuktet atmosfære (inkubator
 med åpen luftventil og kontinuerlig ventilasjon). Én dag før slutten av inkubasjo-
 nen, 6 dager etter inokulasjon, ble resazurin (1:5) tilsatt til alle brønner i et volum
 på 20 µl og plater ble inkubert i ytterligere 24 timer ved 37 °C. På dag 7 ble bakte-
 20 rieveksten kvantifisert fluorometrisk.

Fluorescensen ble avlest i et computerkontrollert fluorometer (Spectramax Gemini
 EM, Molecular Devices) ved en eksitasjonsbølgelengde på 530 nm og en emisjons-
 bølgelengde på 590 nm. Prosent veksthemming oppnådd av forbindelsene ble be-
 25 regnet i henhold til standardmetoder, og MIC-data (som representerer IC90er ut-
 trykket i mikrogram/ml) ble beregnet.

D.2. In-vitro-metode for testing av forbindelser for antibakteriell aktivitet mot stamme M. Smegmatis ATCC607

30 Flatbunnede, sterile 96-brønns plast mikrotiterplater ble fylt med 180 µl sterilt
 deionisert vann, supplert med 0,25 % BSA. Deretter ble bruksløsninger (7,8 x en-
 delig testkonsentrasjon) av forbindelser tilsatt i 45 µl volumer til en serie av dupli-
 katbrønner i kolonne 2 for å tillate evaluering av deres effekter på bakterievekst.
 Serielle femdobbelte fortyntninger (45 µl i 180 µl) ble gjort direkte i mikrotiterplate-

- ne fra kolonne 2 til 11 ved å anvende et kundetilpasset robotsystem (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Pipettetupper ble byttet ut etter hver 3. fortynning for å minimere pipetteringsfeil med høyhydrofobe forbindelser. Ubehandlete kontrollprøver med (kolonne 1) og uten (kolonne 12) inokulum ble inkludert i hver mikrotiterplate.
- 5 Omtrent 250 CFU per brønn av bakterieinokulum, i et volum på 100 µl i 2,8x Mueller-Hinton buljongmedium, ble satt til radene A til H, unntatt kolonne 12. Det samme volum med buljongmedium uten inokulum ble satt til kolonne 12 i rad A til H. Kulturene ble inkubert ved 37 °C i 48 timer i en fuktet 5 % CO₂-atmosfære (inkubator med åpen luftventil og kontinuerlig ventilasjon). Ved slutten av inkubasjonen,
- 10 to dager etter inokulasjon, ble bakterieveksten kvantifisert fluorometrisk. Derfor ble Alamar Blue (10x) tilsatt til alle brønner i et volum på 20 µl og plater ble inkubert i ytterligere 2 timer ved 50 °C.

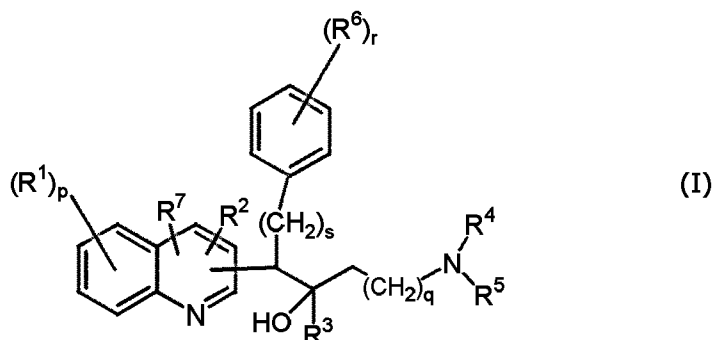
- Fluorescensen ble avlest i et computerkontrollert fluorometer (Cytofluor, Biosearch)
- 15 ved en eksitasjonsbølgelengde på 530 nm og en emisjonsbølgelengde på 590 nm (økning 30). Prosent veksthemming oppnådd av forbindelsene ble beregnet i henhold til standardmetoder. pIC₅₀ var definert som den 50 % hemmende konsentrasjon for bakterievekst. Resultatene er vist i tabell 2.

- 20 Tabell 2: Resultater av en in vitro-undersøkelse av forbindelsene i henhold til oppfinnelsen for *M. smegmatis* (pIC₅₀) og *M. tuberculosis* (pIC₅₀)

Forb. nr.	<i>M. smegmatis</i> pIC ₅₀	<i>M. tuberculosis</i> pIC ₅₀
1	6,2	
2	6,5	
3	5,7	
6	4,9	
15	6,4	5
10	5,9	5,1
14	5,9	
13	5,8	
9	5,8	
8	5,8	
11	5,7	

Patentkrav

1. Forbindelse i henhold til den generelle formel (I)



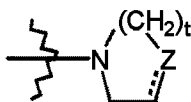
- 5 de farmasøytisk akseptable syre- eller baseaddisjonssalter derav, de kvarternære aminer derav, de stereokjemisk isomere former derav, de tautomere former derav og *N*-oksidformene derav, hvori:

R^1 er hydrogen, halo, haloalkyl, cyano, hydroksy, Ar, Het, alkyl, alkyloksy, alkyltio, alkyloksyalkyl, alkyltioalkyl, Ar-alkyl eller di(Ar)alkyl;

10 p er et heltall lik 1, 2 eller 3;

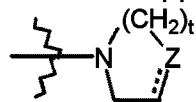
s er et heltall lik null, 1, 2, 3 eller 4;

R^2 er hydrogen; halo; alkyl; hydroksy; merkpto; alkyloksy eventuelt substituert med amino eller mono- eller di(alkyl)amino eller et radikal



med formel $\text{---N}(\text{CH}_2)_t\text{---Z}$ hvori Z er CH_2 , CH-R^8 , O, S, N-R^8 og t er

15 et heltall lik 1 eller 2 og den stiplede linje representerer en valgfri binding; alkyloksyalkyloksy; alkyltio; mono- eller di(alkyl)amino hvori alkyl eventuelt kan være substituert med én eller to substituenten hver uavhengig valgt fra alkyloksy eller Ar eller Het eller morfolinyll eller 2-okso-pyrrolidinyll; Ar; Het eller et radikal med formel



20 $\text{---N}(\text{CH}_2)_t\text{---Z}$ hvori Z er CH_2 , CH-R^8 , O, S, N-R^8 ; t er et heltall lik 1 eller 2; og den stiplede linje representerer en valgfri binding;

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

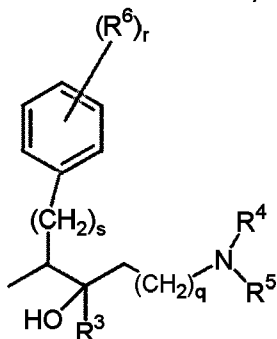
q er et heltall lik null, 1, 2, 3 eller 4;

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

25 R^4 og R^5 sammen og inklusive N til hvilket de er bundet kan danne et radikal valgt fra gruppen av pyrrolidinyll, 2H-pyrrolyll, 2-pyrrolinyll, 3-pyrrolinyll, pyrrolyll, imidazolidinyll, pyrazolidinyll, 2-imidazolinyll, 2-pyrazolinyll,

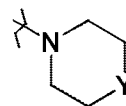
- imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, piperidiny, pyridiny, piperaziny, imidazolidiny, pyridaziny, pyrimidiny, pyraziny, triaziny, morfoliny og tiomorfoliny, hver av ringene er eventuelt substituert med alkyl, halo, haloalkyl, hydroksy, alkyloksy, amino, mono- eller dialkylamino, alkyltio, alkyloksyalkyl, alkyltioalkyl og pyrimidiny;
- 5 R^6 er hydrogen, halo, haloalkyl, hydroksy, Ar, alkyl, alkyloksy, alkyltio, alkyloksyalkyl, alkyltioalkyl, Ar-alkyl eller di(Ar)alkyl; eller to vicinale R^6 -radikaler kan tas sammen for å danne sammen med fenylingen til hvilken de er bundet en naftyl;
- 10 r er et heltall lik 1, 2, 3, 4 eller 5; og R^7 er hydrogen, alkyl, Ar eller Het; R^8 er hydrogen, alkyl, hydroksyl, aminokarbonyl, mono- eller di(alkyl)aminokarbonyl, Ar, Het, alkyl substituert med én eller to Het, alkyl substituert med én eller to Ar, Het-C(=O)- eller Ar-C(=O)-;
- 15 alkyl er et rett eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal som har fra 1 til 6 karbonatomer; eller er et cyklisk mettet hydrokarbonradikal som har fra 3 til 6 karbonatomer; eller er et a cyklisk mettet hydrokarbonradikal som har fra 1 til 6 karbonatomer bundet til et rett eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal som har fra 1 til 6 karbonatomer; hvori hvert karbonatom eventuelt kan
- 20 være substituert med halo, hydroksy, alkyloksy eller okso; Ar er 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 hydroksy, halo, cyano, nitro, amino, mono- eller dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkyloksy, haloalkyloksy,
- 25 karboksyl, alkyloksykarbonyl, alkylkarbonyl, aminokarbonyl, morfoliny og mono- eller dialkylaminokarbonyl; Het er en monocyklisk heterocykel valgt fra gruppen av N-fenoksy piperidiny, pyrroly, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, tienyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, triazolyl, pyridiny, pyrimidiny, pyraziny og pyridaziny; eller en
- 30 bicyklisk heterocykel valgt fra gruppen av kinoliny, isokinoliny, 1,2,3,4-tetrahydroisokinoliny, kinoksaliny, indolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzoksalolyl, benzisoksalolyl, benzotiazolyl, benzisotiazolyl, benzofuranyl, benzotienyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksinyl eller benzo[1,3]dioksolyl; hver monocykliske og bicykliske heterocykel kan eventuelt være substituert på et
- 35 karbonatom med 1, 2 eller 3 substituent valgt fra gruppen av halo, hydroksy, alkyl eller alkyloksy; halo er en substituent valgt fra gruppen av fluor, klor, brom og jod og

haloalkyl er et rett 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;



5 forutsatt at når radikalet er plassert i posisjon 3 på kinolinenheten; R^7 er plassert i posisjon 4 på kinolinenheten og R^2 er plassert i posisjon 2 på kinolinenheten og representerer hydrogen, hydroksy, merkpto, alkyloksy, alkyloksyalkyloksy, alkyltio, mono- eller

di(alkyl)amino eller et radikal med formel



hvori Y er CH_2 ,

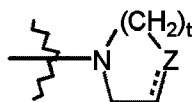
10 O, S, NH eller N-alkyl;

så er s 1, 2, 3 eller 4.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvori

R^2 er hydrogen; halo; alkyl; hydroksy; merkpto; alkyloksy eventuelt substituert

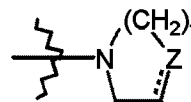
15 med amino eller mono- eller di(alkyl)amino eller et radikal med formel



hvori Z er CH_2 , CH-R^8 , O, S, N-R^8 og t er et heltall lik 1 eller 2 og

den stiplete linje representerer en valgfri binding; alkyloksyalkyloksy; alkyltio; mono- eller di(alkyl)amino hvori alkyl eventuelt kan være substituert med én eller to substituenter hver uavhengig valgt fra alkyloksy eller Ar eller Het eller morfolinyll

20 eller 2-oksopyrrolidinyll; Het eller et radikal med formel



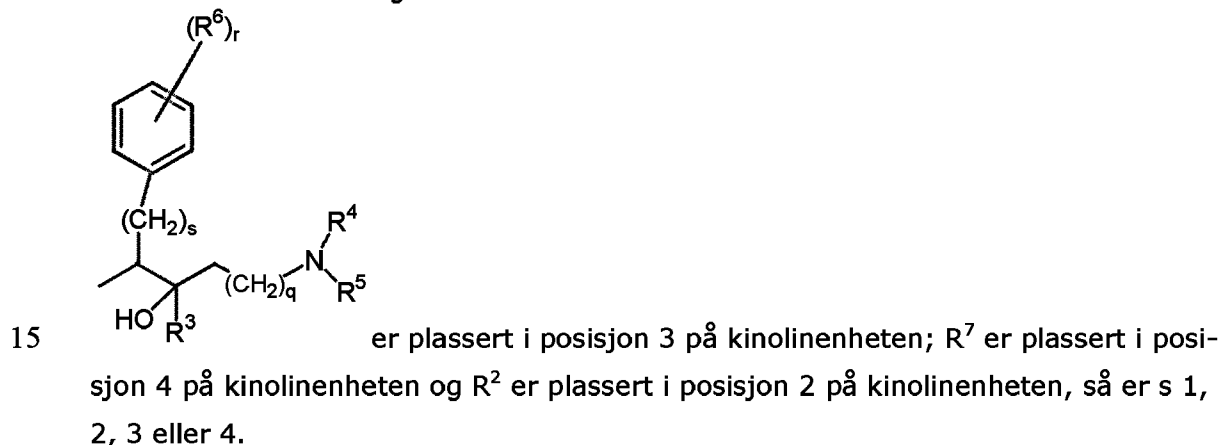
hvori Z er

CH_2 , CH-R^8 , O, S, N-R^8 ; t er et heltall lik 1 eller 2; og den stiplete linje representerer

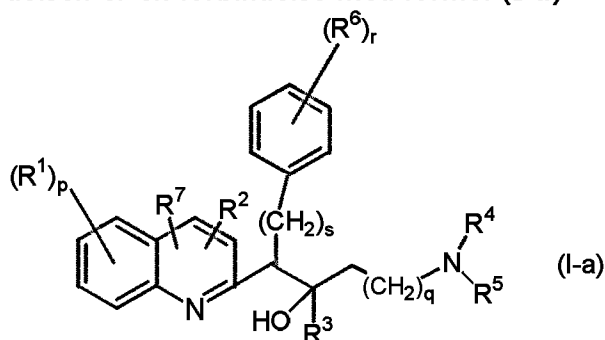
25 en valgfri binding; R^4 og R^5 er hver uavhengig hydrogen, alkyl eller benzyl; eller R^4 og R^5 sammen og inklusive N til hvilket de er bundet kan danne et radikal valgt fra gruppen av pyrrolidinyll, 2H-pyrrolyll, 2-pyrrolinyll, 3-pyrrolinyll, pyrrolyll, imidazolidinyll, pyrazolidinyll, 2-imidazolinyll, 2-pyrazolinyll, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, piperidinyll, pyridinyll, piperazinyll, imidazolidinyll, pyridazinyll, pyrimidinyll, pyrazinyll, triazinyll, morfolinyll og tiomorfolinyll, eventuelt substituert med alkyl, halo, haloal-

kyl, hydroksy, alkyloksi, amino, mono- eller dialkylamino, alkyltio, alkyloksialkyl, alkyltioalkyl og pyrimidinyl; R^8 er hydrogen, alkyl, aminokarbonyl, mono- eller di(alkyl)aminokarbonyl, Ar, Het, alkyl substituert med én eller to Het, alkyl substituert med én eller to Ar, Het-C(=O)-; Het er en monocyklisk heterocykel valgt fra gruppen av N-fenoksy-piperidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, tienyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl og pyridazinyl; eller en bicyklisk heterocykel valgt fra gruppen av kinolinyl, kinoksalinyl, indolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzoksazolyl, benzisoksazolyl, benzotiazolyl, benzisotiazolyl, benzofuranyl, benzotienyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksinyll eller benzo[1,3]dioksolyl; hver monocykliske og bicykliske heterocykel kan eventuelt være substituert på et karbonatom med 1, 2 eller 3 substituenten valgt fra gruppen av halo, hydroksy, alkyl eller alkyloksi;

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2 forutsatt at når radikalet

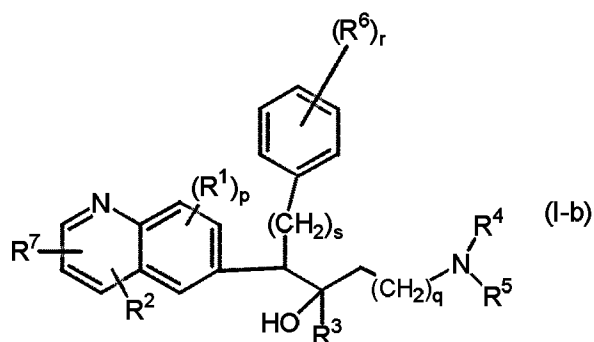


4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori forbindelsen er en forbindelse med formel (I-a)



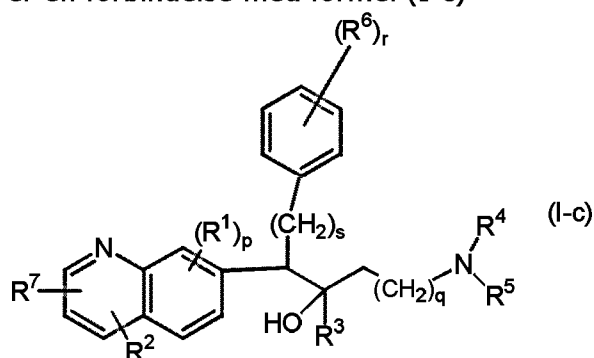
hvori R^1 til R^7 , p, s, r og q er som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 3.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori forbindelsen er en forbindelse med formel (I-b)



hvori R^1 til R^7 , p , s , r og q er som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 3.

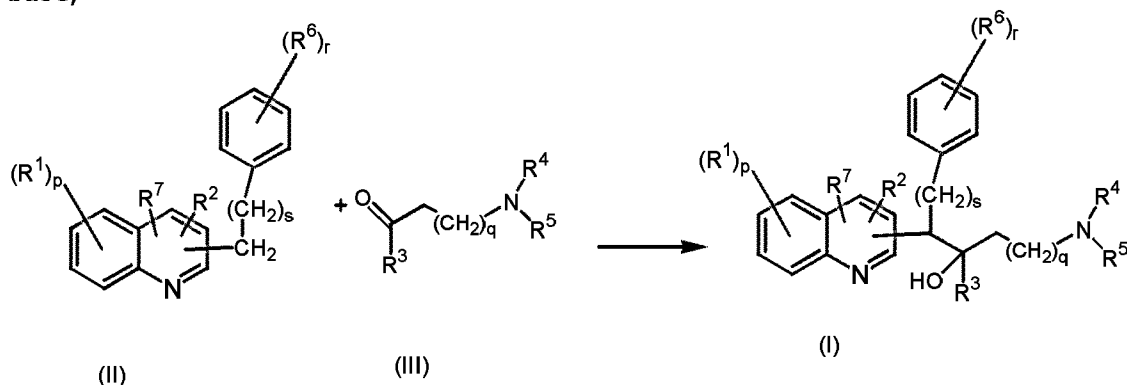
6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori forbindelsen er en forbindelse med formel (I-c)



hvori R^1 til R^7 , p , s , r og q er som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 3.

7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori R^1 er halo.
8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori p er lik 1.
9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori R^2 er hydrogen, halo eller C_{1-6} alkyl.
10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori R^3 er naftyl eller fenyl, hver eventuelt substituert med 1 eller 2 substituent, denne substituent er fortrinnsvis en halo.
11. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori q er et heltall lik 1.

12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori R^4 og R^5 hver er uavhengig hydrogen eller C_{1-6} alkyl.
13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori R^6 er hydrogen, alkyl eller halo.
14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori R^7 er hydrogen eller Ar.
15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori s er et heltall lik 0 eller 1.
16. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav for anvendelse som en medisin.
17. Sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og, som aktiv ingrediens, en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 15.
18. Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15 eller en sammensetning ifølge krav 17 for fremstillingen av et medikament for behandlingen av mykobakterielle sykdommer.
19. Fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved å reagere et intermediat med formel (II) med et intermediat med formel (III) i nærvær av et passende koblingsmiddel og i nærvær av et passende løsningsmiddel, og eventuelt i nærvær av en passende base,



- 30 hvori R^1 til R^7 , p, s, r og q er som definert i krav 1;

eller, hvis ønsket, å omdanne forbindelser med formel (Ia) eller (Ib) til hverandre ved å følge kjente transformasjoner i faget, og videre, hvis ønsket, å omdanne forbindelsene med formel (Ia) eller (Ib), til et terapeutisk aktivt ikke-toksisk syreaddisjonssalt ved behandling med en syre, eller til et terapeutisk aktivt ikke-toksisk baseaddisjonssalt ved behandling med en base, eller omvendt, å omdanne syreaddisjonssaltformen til den frie base ved behandling med alkali, eller å omdanne baseaddisjonssaltet til den frie syre ved behandling med syre; og, hvis ønsket, å fremstille stereokjemisk isomere former, kvaternære aminer, tautomere former eller *N*-oksidformer derav.