

**ПРИМЕНЕНИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ ХИНОЛИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ МИКОБАКТЕРИЯМИ, РЕЗИСТЕНТНЫМИ К
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ**

Настоящее изобретение относится к использованию замещенных хинолиновых производных для ингибирования размножения штаммов *Mycobacterium*, резистентных к лекарственному средству, включая ингибирование размножения штаммов *Mycobacterium*, полирезистентных к лекарственным средствам. Таким образом, замещенные хинолиновые производные могут быть также использованы для лечения или предупреждения бактериальных заболеваний, вызываемых микобактериями, резистентными к лекарственному средству, в частности, микобактериями, полирезистентными к лекарственным средствам. Более конкретно, хинолиновые производные согласно изобретению могут быть использованы для лечения или предупреждения заболеваний, вызываемых микобактериями, резистентными к лекарственному средству, в частности, бактериями *Mycobacterium tuberculosis*, полирезистентными к лекарственным средствам. Настоящее изобретение также относится к комбинации (а) замещенного хинолинового производного и (b) одного или нескольких других антимикобактериальных агентов.

Предшествующий уровень техники

Mycobacterium tuberculosis является возбудителем туберкулеза (ТБ), который представляет собой серьезное и потенциально смертельное инфекционное заболевание, широко распространенное во всем мире. По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения, каждый год туберкулезом заболевают более 8 миллионов человек и 2 миллиона человек ежегодно умирают от туберкулеза. За последнее десятилетие заболеваемость туберкулезом во всем мире возросла на 20%, причем это заболевание преобладает среди беднейших слоев населения. Если такая тенденция будет сохраняться, то в следующие двадцать лет заболеваемость туберкулезом (ТБ) достигнет 41%. Хотя эффективная химиотерапия применяется уже в течение пятидесяти лет, но тем не менее, туберкулез, после СПИД, остается главной

причиной смертности взрослого населения во всем мире. Эпидемии ТБ осложняются еще и тем, что они приводят к вспышке образования полирезистентных к лекарственным средствам штаммов и к их смертельному симбиозу с ВИЧ-инфекцией. У ВИЧ-положительных и ТБ-инфицированных людей вероятность развития активного ТБ в 30 раз выше, чем у ВИЧ-отрицательных индивидуумов, и туберкулез является ответственным за гибель каждого третьего индивидуума с ВИЧ/СПИД во всем мире.

Все существующие способы лечения туберкулеза предусматривают применение комбинации множества лекарственных средств. Так, например, схема введения лекарственного средства, рекомендованная Службой здравоохранения США, включает введение комбинации изониазида, рифампицина и пиперазина в течение двух месяцев, с последующим введением изониазида и рифампицина отдельно в течение четырех месяцев. ВИЧ-инфицированным пациентам эти лекарственные средства вводят еще в течение семи месяцев. Пациентам, инфицированным полирезистентными штаммами *M. tuberculosis*, помимо указанной комбинированной терапии, дополнительно назначают такие лекарственные средства, как этамбутол, стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин, этионамид, циклосерин, ципрофлоксацин и офлоксацин. Какого-либо одного лекарственного средства, которое было бы эффективным для клинического лечения туберкулеза, или какой-либо комбинации лекарственных средств, которая давала бы возможность проводить терапию в течение менее чем шесть месяцев, в настоящее время не существует.

Поэтому острая необходимость в получении новых лекарственных средств, позволяющих улучшить современные способы лечения путем разработки схем лечения, удобных для пациента и медицинского работника, остается актуальной. Наилучшим способом достижения этих целей была бы разработка менее продолжительных курсов лечения, и схем лечения, которые не требовали бы строгого медицинского наблюдения. При использовании комбинации четырех лекарственных средств наибольший эффект от лечения достигается в первые 2 месяца, то есть в период интенсивной или бактерицидной фазы заболевания; причем в этот период

бактериальная нагрузка значительно снижается, и пациенты больше не являются носителями инфекции. После 4-6-месячного курса лечения или стерилизации наступает фаза, которая требует элиминации остаточных бацилл и минимизации риска рецидива. Для достижения этой цели особенно полезными были бы сильные стерилизующие лекарственные средства, которые позволяли бы сократить продолжительность лечения до 2 месяцев или менее. Необходимы также лекарственные средства, которые были бы более удобными для применения, то есть требовали бы менее интенсивного контроля за их приемом. Очевидно, что наиболее эффективным является соединение, которое снижает общую продолжительность лечения и частоту введения лекарственного средства.

Осложнением эпидемического ТБ является увеличение случаев продуцирования штаммов, полирезистентных к лекарственным средствам или ПР-ТБ. Во всем мире из всех случаев заболеваний до четырех процентов приходится на полирезистентный туберкулез (ПР-ТБ), вызываемый бактериями, резистентными к наиболее эффективным из четырех стандартных лекарственных средств, а именно к изониазиду и рифампину. ПР-ТБ, если он не подвергается лечению, является смертельным заболеванием, которое не может быть эффективно вылечено с применением стандартной терапии, и требует лечения лекарственными средствами "второго выбора" в течение 2 лет. В большинстве случаев эти лекарственные средства являются токсичными, дорогостоящими и имеют минимальную эффективность. В отсутствие эффективной терапии пациенты с инфекционным ПР-ТБ продолжают оставаться распространителями заболевания, продуцируя новые инфекционные штаммы ПР-ТБ. Поэтому необходимость в получении лекарственных средств, которые обладали бы активностью против резистентных и/или полирезистентных штаммов, остается актуальной.

Используемый здесь и далее термин "резистентный к лекарственному средству" хорошо известен специалистам-микробиологам. Резистентная к лекарственному средству микобактерия представляет собой микобактерию, которая больше не является восприимчивой, по крайней мере, к одному ранее

эффективному лекарственному средству, и которая вырабатывает способность противостоять воздействию, по крайней мере, одного ранее эффективного антибиотика. Такую устойчивость к лекарственному средству резистентный штамм может передавать своему потомству. Указанная резистентность может быть обусловлена случайной генетической мутацией в бактериальной клетке, которая приводит к изменению ее восприимчивости к одному лекарственному средству или к различным лекарственным средствам.

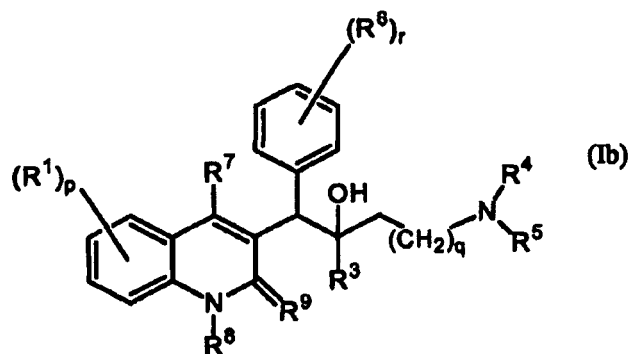
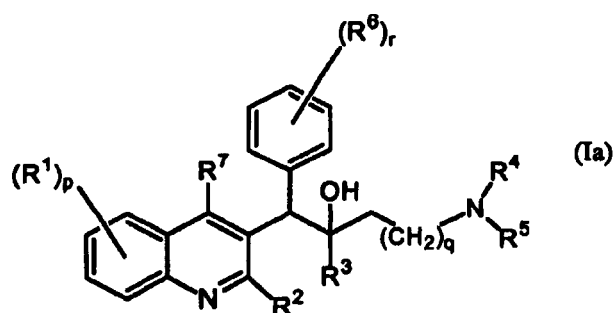
Полирезистентный (ПР) туберкулез представляет собой специфическую форму резистентного к лекарственным средствам туберкулеза, вызываемую бактерией, резистентной, по меньшей мере, к изониазиду и рифампицину (резистентной или нерезистентной к другим лекарственным средствам), которые в настоящее время являются двумя наиболее эффективными противотуберкулезными лекарственными средствами. Таким образом, используемый здесь или далее термин "резистентный к лекарственному средству" включает понятие "резистентный к нескольким лекарственным средствам".

Неожиданно было обнаружено, что замещенные хинолиновые производные согласно изобретению являются очень эффективными для ингибирования роста микобактерий, резистентных к лекарственным средствам, в частности, к нескольким лекарственным средствам, а поэтому они могут быть использованы для лечения заболеваний, вызываемых микобактериями, резистентными к лекарственному средству, в частности, к нескольким лекарственным средствам, а особенно для лечения заболеваний, вызываемых патогенными резистентными, в частности, полирезистентными бактериями, такими как *Mycobacterium* (*M*) *tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. fortuitum*, *M. leprae* и *M. marinum*, а более конкретно, *Mycobacterium tuberculosis*.

Замещенные хинолиновые производные, рассматриваемые в настоящем изобретении, уже были описаны в WO 2004/011436. В этом документе описано антимикобактериальное свойство замещенных хинолиновых производных против чувствительных, восприимчивых штаммов микобактерий, но эти соединения не

эффективны против штаммов микобактерий, резистентных к лекарственному средству, в частности, штаммов микобактерий, резистентных к нескольким лекарственным средствам.

Таким образом, настоящее изобретение относится к применению замещенного хинолинового производного в целях получения лекарственного средства для лечения теплокровных млекопитающих, инфицированных штаммом *Mycobacterium*, резистентным к лекарственному средству, где замещенное хинолиновое производное представляет собой соединение формулы (Ia) или формулы (Ib)

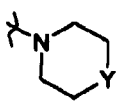


его фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную или основно-аддитивную соль, стереохимически изомерную форму, таутомерную форму или N-оксидную форму, где

R^1 представляет собой водород, галоген, галогеналкил, циано, гидроксигруппы, Ar, Het, алкил, алкилокси, алкилтио, алкилоксиалкил, алкилтиоалкил, Ar-алкил или ди(Ar)алкил;

p представляет собой целое число, равное 1, 2, 3 или 4;

R^2 представляет собой водород, гидроксигруппы, меркапто, алкилокси, алкоксиалкилокси, алкилтио, моно- или ди(алкил)амино

или радикал формулы , где Y представляет собой CH_2 , O, S, NH или N-алкил;

R^3 представляет собой алкил, Ar, Ar-алкил, Het или Het-алкил;

q представляет собой целое число, равное нулю, 1, 2, 3 или 4;

каждый из R^4 и R^5 независимо представляют собой водород, алкил или бензил; или

R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом N, с которым они связаны, могут образовывать радикал, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, 2H-пирролила, 2-пирролинила, 3-пирролинила, пирролила, имидазолидинила, пиразолидинила, 2-имидазолинила, 2-пиразолинила, имидазолила, пиразолила, триазолила, пиперидинила, пиридинила, пиперазинила, имидазолидинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, триазинила, морфолинила и тиоморфолинила, необязательно замещенных алкилом, галогеном, галогеналкилом, гидроксигруппой, алкилокси, амино, моно- или диалкиламино, алкилтио, алкилоксиалкилом, алкилтиоалкилом и пиримидинилом;

R^6 представляет собой водород, галоген, галогеналкил, гидроксигруппу, Ar, алкил, алкилокси, алкилтио, алкилоксиалкил, алкилтиоалкил, Ar-алкил или ди(Ar)алкил; или два смежных радикала R^6 , взятые вместе, могут образовывать двухвалентный радикал формулы $-CH=CH-CH=CH-$;

r представляет собой целое число, равное 1, 2, 3, 4 или 5;
и

R^7 представляет собой водород, алкил, Ar или Het;

R^8 представляет собой водород или алкил;

R^9 представляет собой оксо; или

R^8 и R^9 , взятые вместе, образуют радикал $=N-CH=CH-$;

алкил представляет собой насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 6 атомов углерода; или циклический насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 3 до 6 атомов углерода; или циклический насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 3 до 6 атомов углерода и присоединенный к насыщенному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему от 1 до 6 атомов углерода; где каждый атом углерода может быть, но необязательно, замещен

галогеном, гидроксигруппой, алкилокси или оксогруппой;

Ar представляет собой гомоцикл, выбранный из группы, состоящей из фенила, нафтила, аценафтила, тетрагидронафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, где каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена, циано-, нитро-, амино-, моно- или диалкиламино-, алкила-, галогеналкила-, алкилокси-, галогеналкилокси-, карбоксила-, алкилоксикарбонила-, аминокрбонила-, морфолинила и моно- или диалкиламинокарбонила;

Het представляет собой моноциклический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из N-феноксипиперидинила, пирролила, пирозолила, имидазолила, фуранила, тиенила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила; или бициклический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из хинолинила, хиноксалинила, индолила, бензимидазолила, бензоксазолила, бензизоксазолила, бензотиазолила, бензизотиазолила, бензофуранила, бензотиенила, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила или бензо[1,3]диоксолила; причем каждый моноциклический и бициклический гетероцикл может быть, но необязательно, замещен у атома углерода 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, алкила или алкилокси;

галоген представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и иода, и

галогеналкил представляет собой насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 6 атомов углерода; или циклический насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 3 до 6 атомов углерода, где один или несколько атомов углерода замещены одним или несколькими атомами галогена.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к применению замещенного хинолинового производного в целях приготовления лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой штаммом *Mycobacterium*, резистентным к лекарственному средству, где указанное замещенное хинолиновое производное представляет собой соединение формулы (Ia) или формулы (Ib).

Настоящее изобретение также относится к способу лечения пациента, страдающего от инфекции, вызываемой микобактериальным штаммом, резистентным к лекарственному средству, или индивидуума с риском заражения таким штаммом, где указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции согласно изобретению.

Соединения формулы (Ia) и (Ib) взаимосвязаны между собой, т.е., например, соединение формулы (Ib), где R⁹ представляет собой оксо, является таутомерным эквивалентом соединения формулы (Ia), где R² представляет собой гидроксильную (кетон-енольная таутомеризация).

В рамках настоящей заявки алкил представляет собой насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 6 атомов углерода; или циклический насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 3 до 6 атомов углерода; или циклический насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 3 до 6 атомов углерода и присоединенный к насыщенному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему от 1 до 6 атомов углерода; где каждый атом углерода может быть, но необязательно, замещен галогеном, гидроксильной группой, алкилокси или оксо. Предпочтительно, алкил представляет собой метил, этил или циклогексилметил.

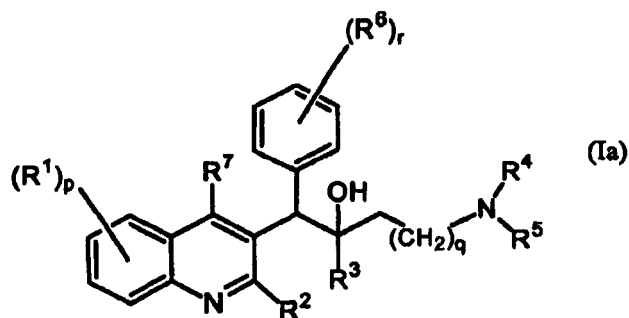
В рамках настоящей заявки Ar представляет собой гомоцикл, выбранный из группы, состоящей из фенила, нафтила, аценафтила, тетрагидронафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, где каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксильной группы, галогена, циано, нитро, амино, моно- или диалкиламино, алкила, галогеналкила, алкилокси, галогеналкилокси, карбоксила, алкилоксикарбонила, аминокрбонила, морфолинила и моно- или диалкиламинокарбонила. Предпочтительно, Ar представляет собой нафтил или фенил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 галогеновыми заместителями.

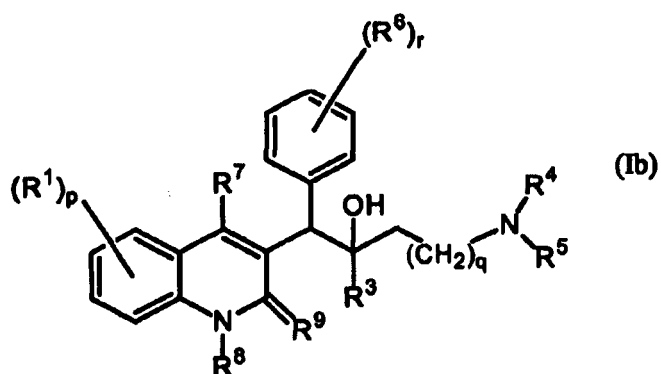
В рамках настоящей заявки Het представляет собой моноциклический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из

N-феноксипиперидинила, пирролила, пиразолила, имидазолила, фуранила, тиенила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила; или бициклический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из хинолинила, хиноксалинила, индолила, бензимидазолила, бензоксазолила, бензизоксазолила, бензотиазолила, бензизотиазолила, бензофуранила, бензотиенила, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила или бензо[1,3]диоксолила; причем каждый моноциклический и бициклический гетероцикл может быть, но необязательно, замещен у атома углерода 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, алкила или алкилокси. Предпочтительно, Нет представляет собой тиенил.

В рамках настоящей заявки галоген представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и йода, а галогеналкил представляет собой насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 6 атомов углерода, или циклический насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 3 до 6 атомов углерода, где один или несколько атомов углерода замещены одним или несколькими атомами галогена. Предпочтительно, галоген представляет собой бром, фтор или хлор, а предпочтительно, галогеналкил представляет собой трифторметил. Если алкил замещен более чем одним атомом галогена, то атомы галогена могут быть одинаковыми или различными.

Предпочтительно, настоящее изобретение относится к описанному выше применению соединений формулы (Ia) или формулы (Ib)



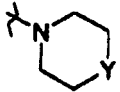


их фармацевтически приемлемой кислотной-аддитивной или основно-аддитивной соли, стереохимически изомерной формы, таутомерной формы или N-оксидной формы, где

R^1 представляет собой водород, галоген, галогеналкил, циано, гидроксигруппы, Ar, Het, алкил, алкилокси, алкилтио, алкилоксиалкил, алкилтиоалкил, Ar-алкил или ди(Ar)алкил;

p представляет собой целое число, равное 1, 2, 3 или 4;

R^2 представляет собой водород, гидроксигруппы, меркапто, алкилокси, алкоксиалкилокси, алкилтио, моно- или ди(алкил)амино

или радикал формулы , где Y представляет собой CH_2 , O, S, NH или N-алкил;

R^3 представляет собой алкил, Ar, Ar-алкил, Het или Het-алкил;

q представляет собой целое число, равное нулю, 1, 2, 3 или 4;

каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой водород, алкил или бензил; или

R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом N, с которым они связаны, могут образовывать радикал, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, 2H-пирролила, 2-пирролинила, 3-пирролинила, пирролила, имидазолидинила, пиразолидинила, 2-имидазолинила, 2-пиразолинила, имидазолила, пиразолила, триазолила, пиперидинила, пиридинила, пиперазинила, имидазолидинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, триазинила, морфолинила и тиоморфолинила, необязательно замещенных алкилом, галогеном, галогеналкилом, гидроксигруппы, алкилокси, амино, моно- или диалкиламино, алкилтио, алкилоксиалкилом, алкилтиоалкилом и

пиримидинилом;

R^6 представляет собой водород, галоген, галогеналкил, гидроксильная группа, Ar , алкил, алкилокси, алкилтио, алкилоксиалкил, алкилтиоалкил, Ar -алкил или ди(Ar)алкил; или два смежных радикала R^6 , взятые вместе, могут образовывать двухвалентный радикал формулы $=C-C=C-C-$;

r представляет собой целое число, равное 1, 2, 3, 4 или 5;

и

R^7 представляет собой водород, алкил, Ar или Het ;

R^8 представляет собой водород или алкил;

R^9 представляет собой оксо; или

R^8 и R^9 , взятые вместе, образуют радикал $=N-CH=CH-$;

алкил представляет собой насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 6 атомов углерода; или циклический насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 3 до 6 атомов углерода; или циклический насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 3 до 6 атомов углерода и присоединенный к насыщенному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему от 1 до 6 атомов углерода; где каждый атом углерода может быть, но необязательно, замещен галогеном, гидроксильной группой, алкилокси или оксо;

Ar представляет собой гомоцикл, выбранный из группы, состоящей из фенила, нафтила, аценафтила, тетрагидронафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, где каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксильной группы, галогена, циано, нитро, амина, моно- или диалкиламино, алкила, галогеналкила, алкилокси, галогеналкилокси, карбоксила, алкилоксикарбонила, аминокрбонила, морфолинила и моно- или диалкиламинокарбонила;

Het представляет собой моноциклический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из N -феноксипиперидинила, пирролила, пиразолила, имидазолила, фуранила, тиенила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила; или бициклический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из хинолинила, хиноксалинила, индолила, бензимидазолила, бензоксазолила,

бензизоксазолила, бензотиазолила, бензизотиазолила, бензофуранила, бензотиенила, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила или бензо[1,3]диоксолила; причем каждый моноциклический и бициклический гетероцикл может быть, но необязательно, замещен у атома углерода 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, алкила или алкилокси;

галоген представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и йода, и

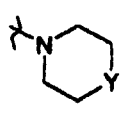
галогеналкил представляет собой насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 6 атомов углерода; или циклический насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 3 до 6 атомов углерода, где один или несколько атомов углерода замещены одним или несколькими атомами галогена.

Настоящее изобретение также относится к вышеописанному применению соединений формулы (Ia) или формулы (Ib), где

R^1 представляет собой водород, галоген, галогеналкил, циано, гидроксигруппу, Ar, Het, алкил, алкилокси, алкилтио, алкилоксиалкил, алкилтиоалкил, Ar-алкил или ди(Ar)алкил;

r представляет собой целое число, равное 1, 2, 3 или 4;

R^2 представляет собой водород, гидроксигруппу, меркапто, алкилокси, алкоксиалкилокси, алкилтио, моно- или ди(алкил)амино

или радикал формулы , где Y представляет собой CH_2 , O, S, NH или N-алкил;

R^3 представляет собой алкил, Ar, Ar-алкил, Het или Het-алкил;

q представляет собой целое число, равное нулю, 1, 2, 3 или 4;

каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой водород, алкил или бензил; или

R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом N, с которым они связаны, могут образовывать радикал, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, 2H-пирролила, 2-пирролинила, 3-пирролинила, пирролила, имидазолидинила, пиазолидинила, 2-имидазолинила,

2-пиразолинила, имидазолила, пиразолила, триазолила, пиперидинила, пиридинила, пиперазинила, имидазолидинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, триазинила, морфолинила и тиоморфолинила, необязательно замещенных алкилом, галогеном, галогеналкилом, гидроксигруппой, алкилокси, амино, моно- или диалкиламино, алкилтио, алкилоксиалкилом, алкилтиоалкилом и пиримидинилом;

R^6 представляет собой водород, галоген, галогеналкил, гидроксигруппу, Ar, алкил, алкилокси, алкилтио, алкилоксиалкил, алкилтиоалкил, Ar-алкил или ди(Ar) алкил;

r представляет собой целое число, равное 1, 2, 3, 4 или 5;
и

R^7 представляет собой водород, алкил, Ar или Het;

R^8 представляет собой водород или алкил;

R^9 представляет собой оксо; или

R^8 и R^9 , взятые вместе, образуют радикал $=N-CH=CH-$;

алкил представляет собой насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 6 атомов углерода; или циклический насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 3 до 6 атомов углерода; или циклический насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 3 до 6 атомов углерода и присоединенный к насыщенному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему от 1 до 6 атомов углерода; где каждый атом углерода может быть, но необязательно, замещен галогеном, гидроксигруппой, алкилокси или оксо;

Ar представляет собой гомоцикл, выбранный из группы, состоящей из фенила, нафтила, аценафтила, тетрагидронафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, где каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена, циано, нитро, амино, моно- или диалкиламино, алкила, галогеналкила, алкилокси, галогеналкилокси, карбоксила, алкилоксикарбонила, аминокрбонила, морфолинила и моно- или диалкиламинокарбонила;

Het представляет собой моноциклический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из N-феноксипиперидинила, пирролила, пиразолила, имидазолила, фуранила, тиенила,

оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила; или бициклический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из хинолинила, хиноксалинила, индолила, бензимидазолила, бензоксазолила, бензизоксазолила, бензотиазолила, бензизотиазолила, бензофуранила, бензотиенила, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила или бензо[1,3]диоксолила; причем каждый моноциклический и бициклический гетероцикл может быть, но необязательно, замещен у атома углерода 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, алкила или алкилокси;

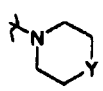
галоген представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и йода, и

галогеналкил представляет собой насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 6 атомов углерода; или циклический насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 3 до 6 атомов углерода, где один или несколько атомов углерода замещены одним или несколькими атомами галогена.

Настоящее изобретение также относится к вышеописанному применению соединений формулы (Ia) или формулы (Ib), где

R^1 представляет собой водород, галоген, циано, Ar, Het, алкил и алкилокси;

r представляет собой целое число, равное нулю, 1, 2, 3 или 4;

R^2 представляет собой водород, гидроксигруппу, алкилокси, алкилоксиалкилокси, алкилтио или радикал формулы , где Y представляет собой O;

R^3 представляет собой алкил, Ar, Ar-алкил или Het;

q представляет собой целое число, равное нулю, 1, 2 или 3;

каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой водород, алкил или бензил; или

R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом N, с которым они связаны, могут образовывать радикал, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, имидазолила, тиазолила, пиперидинила, пиперазинила, пиразинила, морфолинила и тиоморфолинила,

необязательно замещенных алкилом и пиримидинилом;

R^6 представляет собой водород, галоген или алкил; или два смежных радикала R^6 , взятые вместе, могут образовывать двухвалентный радикал формулы $-CH=CH-CH=CH-$;

r представляет собой целое число, равное 1;

R^7 представляет собой водород;

R^8 представляет собой водород или алкил,

R^9 представляет собой оксо; или

R^8 и R^9 , взятые вместе, образуют радикал $=N-CH=CH-$;

алкил представляет собой насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 6 атомов углерода; или циклический насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 3 до 6 атомов углерода; или циклический насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 3 до 6 атомов углерода и присоединенный к насыщенному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему от 1 до 6 атомов углерода; где каждый атом углерода может быть, но необязательно, замещен галогеном или гидроксигруппой;

Ar представляет собой гомоцикл, выбранный из группы, состоящей из фенила, нафтила, аценафтила, тетрагидронафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, где каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из галогена, галогеналкила, циано, алкилокси и морфолинила;

Het представляет собой моноциклический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из N -феноксипиперидинила, фуранила, тиенила, пиридинила, пиримидинила; или бициклический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из бензотиенила, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила или бензо[1,3]диоксолила; где каждый моноциклический и бициклический гетероцикл может быть, но необязательно, замещен у атома углерода 1, 2 или 3 алкильными заместителями; и

галоген представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из фтора, хлора и брома.

В соединениях формул (Ia) и (Ib), предпочтительно, R^1 представляет собой водород, галоген, Ar , алкил или алкилокси.

Более предпочтительно, R^1 представляет собой галоген. Наиболее предпочтительно, R^1 представляет собой бром.

Предпочтительно, p равно 1.

Предпочтительно, R^2 представляет собой водород, алкилокси или алкилтио. Более предпочтительно, R^2 представляет собой алкилокси, в частности, C_{1-4} алкилокси. Наиболее предпочтительно, R^2 представляет собой метилокси.

C_{1-4} алкил представляет собой насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 4 атомов углерода, такой как, например, метил, этил, пропил, 2-метилэтил и т.п.

Предпочтительно, R^3 представляет собой нафтил, фенил или тиенил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, где указанным заместителем, предпочтительно, является галоген или галогеналкил, наиболее предпочтительно, галоген. Более предпочтительно, R^3 представляет собой нафтил или фенил, каждый из которых необязательно замещен галогеном, предпочтительно, 3-фтором. Еще более предпочтительно, R^3 представляет собой нафтил или фенил. Наиболее предпочтительно, R^3 представляет собой нафтил.

Предпочтительно, q равно нулю, 1 или 2. Более предпочтительно, q равно 1.

Предпочтительно, каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой водород или алкил, в частности, водород или C_{1-4} алкил, более конкретно, C_{1-4} алкил, более предпочтительно, водород, метил или этил, наиболее предпочтительно, метил.

C_{1-4} алкил представляет собой насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 4 атомов углерода, такой как, например, метил, этил, пропил, 2-метилэтил и т.п.

Предпочтительно, R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом N, с которым они связаны, могут образовывать радикал, выбранный из группы, состоящей из имидазолила, триазолила, пиперидинила, пиперазинила и тиоморфолинила, необязательно замещенных алкилом, галогеном, галогеналкилом, гидроксильной группой, алкилокси, алкилтио, алкилоксиалкилом или алкилтиоалкилом,

предпочтительно, алкилом, а наиболее предпочтительно, метилом или этилом.

Предпочтительно, R^6 представляет собой водород, алкил или галоген. Наиболее предпочтительно, R^6 представляет собой водород. Предпочтительно, r равно 0, 1 или 2.

Предпочтительно, R^7 представляет собой водород или метил, а более предпочтительно, водород.

В соединениях только формулы (Ib) R^8 , предпочтительно, представляет собой алкил, а более предпочтительно, метил, а R^9 представляет собой кислород.

Представляющей интерес группой соединений являются соединения формулы (Ia), их фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные или основнo-аддитивные соли, стереохимически изомерные формы, таутомерные формы или N-оксидные формы.

Представляющей интерес группой соединений являются соединения формулы (Ia), их фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные или основнo-аддитивные соли, стереохимически изомерные формы, таутомерные формы или N-оксидные формы, в которых R^1 представляет собой водород, галоген, Ar, алкил или алкилокси, $p=1$, R^2 представляет собой водород, алкилокси или алкилтио, R^3 представляет собой нафтил, фенил или тиенил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и галогеналкила, $q=0, 1, 2$ или 3; каждый из R^4 и R^5 независимо представляют собой водород или алкил, либо R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом N, с которым они связаны, могут образовывать радикал, выбранный из группы, состоящей из имидазолила, триазолила, пиперидинила, пиперазинила и тиоморфолинила; R^6 представляет собой водород, алкил или галоген, r равно 0 или 1, а R^7 представляет собой водород.

Предпочтительными соединениями являются

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(3,5-дифторфенил)-4-диметиламино-1-фенилбутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-метиламино-2-нафталин-

1-ил-1-фенилбутан-2-ол, соответствующий 6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанол;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,5-дифторфенил)-4-диметиламино-1-фенилбутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,3-дифторфенил)-4-диметиламино-1-фенилбутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-диметиламино-2-(2-фторфенил)-1-фенилбутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-диметиламино-2-нафталин-1-ил-1-п-толилбутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-метиламино-2-нафталин-1-ил-1-фенилбутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-диметиламино-2-(3-фторфенил)-1-фенилбутан-2-ол; и

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-диметиламино-2-фенил-1-фенилбутан-2-ол;

их фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные или основнo-аддитивные соли, стереохимически изомерные формы, таутомерные формы или N-оксидные формы.

Еще более предпочтительными соединениями являются

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-диметиламино-2-(3-фторфенил)-1-фенилбутан-2-ол;

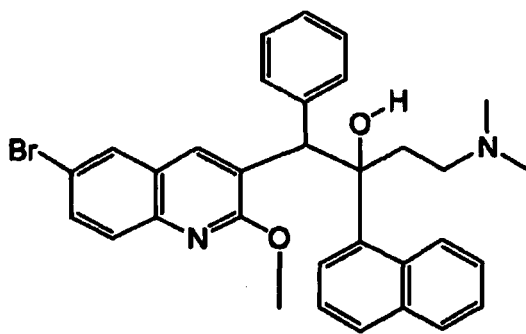
1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-диметиламино-2-фенил-1-фенилбутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-диметиламино-2-нафталин-1-ил-1-фенилбутан-2-ол, соответствующий 6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанолю;

их фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные или основнo-аддитивные соли, стереохимически изомерные формы, таутомерные формы или N-оксидные формы.

Альтернативным химическим названием соединения 1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-диметиламино-2-нафталин-1-ил-1-фенилбутан-2-ола является 6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-

метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанол. Указанное соединение может быть также представлено следующей формулой:



Наиболее предпочтительным соединением является одно из следующих соединений:

6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанол, его фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные или основнo-аддитивные соли, стереохимически изомерные формы, таутомерные формы или N-оксидные формы; или

6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанол или его фармацевтически приемлемая кислотнo-аддитивная соль; или

6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанол или его стереохимически изомерная форма;

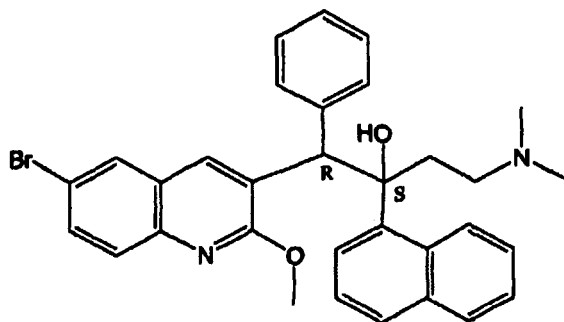
6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанол или его N-оксидная форма;

($\alpha S, \beta R$)-6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанол, то есть соединение 12, или его фармацевтически приемлемая кислотнo-аддитивная соль; или

($\alpha S, \beta R$)-6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанол, то есть соединение 12.

Таким образом, наиболее предпочтительным соединением является ($\alpha S, \beta R$)-6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанол, соответствующий (1R,2S)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-диметиламино-2-нафталин-1-ил-1-фенилбутан-2-олу. Указанное соединение может быть также

представлено ниже следующей формулой:



Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли представляют собой терапевтически активные нетоксичные кислотно-аддитивные соли, которые могут быть образованы соединениями формул (Ia) и (Ib). Указанные кислотно-аддитивные соли могут быть получены путем обработки основной формы соединений формул (Ia) и (Ib) соответствующими кислотами, например, неорганическими кислотами, например, галогенводородной кислотой, в частности, соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, азотной кислотой и фосфорной кислотой; органическими кислотами, например, уксусной кислотой, гидроксидуксусной кислотой, пропановой кислотой, молочной кислотой, пировиноградной кислотой, щавелевой кислотой, малоновой кислотой, янтарной кислотой, малеиновой кислотой, фумаровой кислотой, яблочной кислотой, винной кислотой, лимонной кислотой, метансульфоновой кислотой, этансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, *p*-толуолсульфоновой кислотой, цикламиновой кислотой, салициловой кислотой, *p*-аминосалициловой кислотой и памовой кислотой.

Соединения формул формулы (Ia) и (Ib), содержащие кислотные протоны, могут быть также превращены в их терапевтически активные нетоксичные основно-аддитивные соли путем обработки соответствующими органическими и неорганическими основаниями. Соответствующие основные соли включают, например, соли аммония; соли щелочных и щелочноземельных металлов, в частности, соли лития, натрия, калия, магния и кальция; соли, образованные органическими основаниями, например, соли бензатина, *N*-метил-*D*-глюкамина,

гибрамина; и соли, образованные аминокислотами, например, аргинином и лизином.

И, наоборот, указанные кислотнo-аддитивные или основнo-аддитивные соли могут быть превращены в свободные формы путем их обработки соответствующим основанием или соответствующей кислотой.

Термин "аддитивная соль", используемый в рамках настоящей заявки, также включает сольваты, которые могут быть образованы соединениями формул (Ia) и (Ib), а также их солями. Такими сольватами являются, например, гидраты и алкоголяты.

Используемый здесь термин "стереохимически изомерные формы" означает все возможные изомерные формы, которые могут иметь соединения формул (Ia) и (Ib). Если это не оговорено или не указано особо, химические названия соединений обозначают смесь всех возможных стереохимически изомерных форм; указанные смеси содержат все диастереомеры и энантиомеры основной молекулярной структуры. Более конкретно, стереогенные центры могут иметь R- или S-конфигурацию; а заместители на двухвалентных циклических (частично) насыщенных радикалах могут иметь либо цис-, либо транс-конфигурацию. Очевидно, что стереохимически изомерные формы соединений формул (Ia) и (Ib) также входят в объем настоящего изобретения.

В соответствии с соглашениями по CAS-номенклатуре, если в молекуле присутствуют два стереогенных центра с известной абсолютной конфигурацией, то обозначение R или S присваивают (в соответствии с правилом последовательности Кана-Ингольда-Прелога) хиральному центру с наименьшим номером, то есть базисному центру. Конфигурацию второго стереогенного центра определяют с использованием относительных обозначений $[R^*, R^*]$ или $[R^*, S^*]$, где R^* всегда определяют как базисный центр; $[R^*, R^*]$ означает центры с той же самой хиральностью, а $[R^*, S^*]$ означает центры с отличающейся хиральностью. Так, например, если хиральный центр в положении с наименьшим номером в молекуле имеет S-конфигурацию, а второй центр имеет R-конфигурацию, то стереоконфигурация будет определена как

$S-[R^*, S^*]$. Если используются "α" и "β", то положение самого "старшего" заместителя на асимметрическом атоме углерода в циклической системе, имеющей наименьший номер положения, всегда произвольно считается "α"-положением от средней плоскости, определяемой циклической системой. Положение самого "старшего" заместителя на другом асимметрическом атоме углерода в указанной циклической системе по отношению к положению самого "старшего" заместителя на базисном атоме обозначается "α", если он находится на той же стороне от средней плоскости, определяемой циклической системой, или "β", если он находится на другой стороне от средней плоскости, определяемой циклической системой.

Соединения формул (Ia) и (Ib) и некоторые из промежуточных соединений всегда имеют в своей структуре, по меньшей мере, два стереогенных центра, что может приводить к образованию, по меньшей мере, 4 стереохимически различных структур.

Таутомерные формы соединений формул (Ia) и (Ib) представляют собой соединения формул (Ia) и (Ib), в которых, например, енольная группа превращена в кетогруппу (кетоенольная таутомерия).

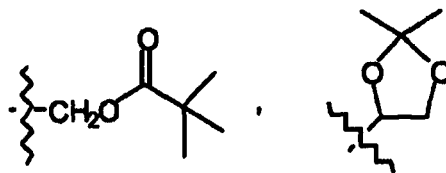
N-оксидные формы соединений формул (Ia) и (Ib) представляют собой соединения формул (Ia) и (Ib), в которых один или несколько третичных атомов азота окислены до так называемого N-оксида.

Соединения формул (Ia) и (Ib), получаемые описанными ниже способами, могут быть синтезированы в форме рацемических смесей энантиомеров, которые могут быть отделены друг от друга в соответствии с хорошо известными процедурами разделения. Рацемические соединения формул (Ia) и (Ib) могут быть превращены в соответствующие диастереомерные соли посредством взаимодействия с подходящей хиральной кислотой. Затем указанные диастереомерные соли разделяют, например, путем селективной или фракционированной кристаллизации, и выделяют энантиомеры путем обработки щелочью. Альтернативный способ разделения энантиомерных форм соединений формул (Ia) и (Ib) включает

проведение жидкостной хроматографии с использованием хиральной стационарной фазы. Указанные стереохимически чистые изомерные формы могут быть также получены из соответствующих стереохимически чистых изомерных форм соответствующих исходных соединений при условии, что данная реакция происходит стереоспецифически. Если желательно получить специфический стереоизомер, то указанное соединение, предпочтительно, синтезируют стереоспецифическими методами. В этих методах преимущественно используют энантимерно чистые исходные соединения.

Настоящее изобретение также включает производные (обычно называемые "пролекарствами") фармакологически активных соединений согласно изобретению, которые разлагаются *in vivo* с образованием соединений согласно изобретению. Пролекарства обычно (но не всегда) являются менее эффективными по отношению к рецептору-мишени, чем соединения, которые образуются после разложения этих пролекарств. Пролекарства являются особенно ценными, если нужное соединение имеет химические или физические свойства, которые затрудняют его введение или делают его неэффективным. Так, например, нужное соединение может быть лишь плохо растворимым, либо оно может плохо транспортироваться через слизистую оболочку или иметь слишком короткое время полужизни в плазме. Более подробное обсуждение пролекарств можно найти в Stella, V. J. et al., "Prodrugs", *Drugs Delivery Systems*, 1985, pp.112-176 и *Drugs*, 1985, 29, pp.455-473.

Пролекарственные формы фармакологически активных соединений согласно изобретению обычно представляют собой соединения формул (Ia) и (Ib), их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные или основно-аддитивные соли, стереохимически изомерные формы, таутомерные формы и N-оксидные формы, имеющие кислотную группу, которая является этерифицированной или амидированной. Такими этерифицированными кислотными группами являются группы формулы $-COOR^x$, где R^x представляет собой C_{1-6} алкил, фенил, бензил или одну из следующих групп:



Амидированными группами являются группы формул $-\text{CONR}^Y\text{R}^Z$, где R^Y представляет собой H , C_{1-6} алкил, фенил или бензил, а R^Z представляет собой $-\text{OH}$, H , C_{1-6} алкил, фенил или бензил.

Соединения согласно изобретению, имеющие аминогруппу, могут быть дериватизированы кетоном или альдегидом, таким как формальдегид, с образованием основания Манниха. Это основание будет гидролизоваться в водном растворе в соответствии с кинетикой первого порядка.

В представляющем интерес варианте настоящего изобретения используется замещенное хинолиновое производное формул (Ia) и (Ib), в частности, $(\alpha\text{S}, \beta\text{R})$ -6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанол, в целях получения лекарственного средства для лечения инфекций, вызываемых определенным выше резистентным к лекарственному средству штаммом *Mycobacterium*, где указанный, резистентный к лекарственному средству штамм *Mycobacterium* представляет собой штамм резистентный *M. tuberculosis*.

В другом представляющем интерес варианте настоящего изобретения используется замещенное хинолиновое производное формул (Ia) и (Ib), в частности, $(\alpha\text{S}, \beta\text{R})$ -6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанол, в целях получения лекарственного средства для лечения инфекций, вызываемых определенным выше резистентным к лекарственному средству штаммом *Mycobacterium*, в частности, резистентным штаммом *M. tuberculosis*.

В еще одном представляющем интерес варианте настоящего изобретения используется замещенное хинолиновое производное формул (Ia) или (Ib), в частности, $(\alpha\text{S}, \beta\text{R})$ -6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанол, в целях получения лекарственного средства для лечения инфекций, вызываемых определенным выше полирезистентным

к лекарственным средствам штаммом *Mycobacterium*, в частности, полирезистентным к лекарственным средствам штаммом *M. tuberculosis*, а более конкретно, в целях получения лекарственного средства для лечения млекопитающего, включая человека, инфицированного полирезистентным штаммом *Mycobacterium*, в частности, полирезистентным штаммом *M. tuberculosis*.

Как было установлено выше, соединения формул (Ia) и (Ib) могут быть использованы при заболеваниях, вызываемых микобактериями, резистентными к лекарственному средству, в частности, полирезистентными к лекарственным средствам. Точная доза и частота введения зависят от конкретно используемого соединения формулы (Ia) или (Ib); конкретного состояния, подвергаемого лечению; тяжести состояния, подвергаемого лечению, возраста, массы и общего физического состояния данного пациента, а также от другого назначенного индивидууму медикаментозного лечения, хорошо известного специалистам. Кроме того, очевидно, что указанное эффективное суточное количество может быть снижено или увеличено в зависимости от ответа, вырабатываемого у индивидуума, подвергаемого лечению, и/или в зависимости от результатов обследования индивидуума лечащим врачом, прописывающим ему соединения согласно изобретению.

Учитывая тот факт, что соединения формул (Ia) и (Ib) обладают активностью против микобактериальных штаммов, резистентных к лекарственному средству, в частности, полирезистентных к лекарственным средствам, эти соединения согласно изобретению могут быть объединены с другими антимикобактериальными средствами для эффективной борьбы с заболеваниями, вызываемыми микобактериями.

Поэтому настоящее изобретение также относится к комбинации (a) соединения формулы (Ia) или (Ib), в частности, $(\alpha S, \beta R)$ -6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хиолинэтанола или его фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли и (b) одного или нескольких других антимикобактериальных средств.

Настоящее изобретение также относится к комбинации (а) соединения формулы (Ia) или (Ib), в частности, (α S, β R)-6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанол или его фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли и (b) одного или нескольких других антимикобактериальных средств, применяемых в медицине.

В объем настоящего изобретения также входит фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и, в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество (а) соединения формулы (Ia) или (Ib), в частности, (α S, β R)-6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанол или его фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли и (b) одного или нескольких других антимикобактериальных средств.

Настоящее изобретение также относится к использованию определенной выше комбинации или фармацевтической композиции для лечения инфекции, вызываемой резистентным к лекарственному средству штаммом *Mycobacterium*, в частности, резистентным к лекарственному средству штаммом *M. tuberculosis*. Определенная выше комбинация или фармацевтическая композиция может быть также использована для лечения инфекции, вызываемой чувствительным штаммом *Mycobacterium*, в частности, чувствительным штаммом *M. tuberculosis*.

В определенной выше комбинации или фармацевтической композиции, соединением формулы (Ia) или (Ib), предпочтительно, является соединение формулы (Ia).

Другими антимикобактериальными средствами, которые могут быть объединены с соединениями формул (Ia) и (Ib), являются, например, рифампицин (=рифампин); изониазид; пипразинамид; амикацин; этионамид; моксифлоксацин; этамбутол; стрептомицин; пара-аминосалициловая кислота; циклосерин; капреомицин; канамицин; тиацетазон; PA-824; хинолоны/фторхинолоны, такие как, например, офлоксацин, ципрофлоксацин, спарфлоксацин; макролиды, такие как, например, кларитромицин, клофазимин,

амоксициллин с клавулановой кислотой; рифамицины; рифабутин и рифапентин.

Предпочтительно, соединения согласно изобретению, имеющие формулу (Ia) или (Ib), в частности, $(\alpha S, \beta R)$ -6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанол, объединяют с рифапентином и моксифлоксацином.

Другой представляющей интерес комбинацией согласно изобретению является комбинация (a) соединения формулы (Ia) или (Ib), в частности, $(\alpha S, \beta R)$ -6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанола или его фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли, и (b) одного или нескольких других антимикобактериальных средств, где одним или несколькими из указанных других антимикобактериальных средств является пипразинамид. Так, например, настоящее изобретение также относится к комбинации соединения формулы (Ia) или (Ib), в частности, $(\alpha S, \beta R)$ -6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанола или его фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли и пипразинамида, и, необязательно, одного или нескольких других антимикобактериальных средств. Примерами таких комбинаций являются комбинация $(\alpha S, \beta R)$ -6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанола или его фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли и пипразинамида; комбинация $(\alpha S, \beta R)$ -6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанола или его фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли, пипразинамида и рифапентина; комбинация $(\alpha S, \beta R)$ -6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанола или его фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли, пипразинамида и изониазида; комбинация $(\alpha S, \beta R)$ -6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанола или его фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли, пипразинамида и моксифлоксацина; комбинация $(\alpha S, \beta R)$ -6-бром- α -[2-

(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанол или его фармацевтически приемлемой кислотной аддитивной соли, пипразинамида и рифампина. Было обнаружено, что соединение формул (Ia) или (Ib), в частности, (α S, β R)-6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанол или его фармацевтически приемлемая кислотная аддитивная соль и пипразинамид обладают синергическим действием.

Представляющими интерес комбинациями также являются комбинации, содержащие соединение формул (Ia) или (Ib), описанные в таблице 11 и 12.

В объем настоящего изобретения также входит фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель, и, в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество активных ингредиентов, указанных в вышеуказанных комбинациях.

Фармацевтическая композиция согласно изобретению может быть получена в виде различных фармацевтических форм для их введения. Подходящими композициями могут быть любые композиции, обычно используемые для системного введения лекарственных средств. Для получения фармацевтических композиций согласно изобретению, эффективное количество конкретных соединений, необязательно в форме аддитивной соли, используемых в качестве активного ингредиента, объединяют с фармацевтически приемлемым носителем с получением однородной смеси, где указанный носитель может принимать различные формы широкого ряда в зависимости от формы препарата, предпочтительной для введения. Эти фармацевтически приемлемые композиции, предпочтительно, получают в виде стандартной лекарственной формы, подходящей, в частности, для перорального или парентерального введения. Так, например, для получения композиций в виде лекарственной формы для перорального введения могут быть использованы любые подходящие фармацевтические среды, такие как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п., в случае приготовления жидких препаратов для перорального введения, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы; либо могут быть

использованы твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, разбавители, замасливатели, связывающие агенты, дезинтеграторы и т.п., в случае приготовления порошков, драже, капсул и таблеток. Таблетки и капсулы, благодаря простоте их введения, являются наиболее предпочтительными стандартными лекарственными формами для перорального введения, в которых обычно используются твердые фармацевтические носители. В композицию для парентерального введения для облегчения ее растворимости может быть включен носитель, который обычно состоит, по крайней мере, в значительной степени, из стерильной воды, хотя он может включать и другие ингредиенты. Так, например, могут быть получены растворы для инъекций, в которых носитель содержит физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Могут быть также получены суспензии для инъекций, в которых могут быть использованы соответствующие жидкие носители, суспендирующие агенты и т.п. В объем настоящего изобретения также входят твердые препараты, которые, непосредственно перед их применением, могут быть превращены в жидкие препараты.

В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция предпочтительно содержит от 0,05 до 99 масс.%, а более предпочтительно, от 0,1 до 70 масс.% активных ингредиентов, и от 1 до 99,95 масс.%, а более предпочтительно, от 30 до 99,9 масс.% фармацевтически приемлемого носителя, где все проценты приводятся по массе всей композиции.

Отношение масс./масс. соединений формулы (Ia) или (Ib) и (b) другого(их) антимикобактериального(ых) средства(средств), если они взяты в комбинации, может быть определено любым специалистом в данной области. Такие отношения и точная доза и частота введения зависят от конкретно используемого соединения формулы (Ia) или (Ib) и другого(их) антимикобактериального(ых) средства(средств), конкретного состояния, подвергаемого лечению, тяжести состояния, подвергаемого лечению, возраста, массы и общего физического состояния данного пациента, а также от другого медикаментозного лечения, назначаемого индивидууму, хорошо известного специалистам. Кроме того, очевидно, что

указанное эффективное суточное количество может быть снижено или увеличено в зависимости от ответа, вырабатываемого у индивидуума, подвергаемого лечению, и/или в зависимости от результатов обследования индивидуума лечащим врачом, прописывающим ему соединения согласно изобретению.

Соединения формулы (Ia) или (Ib) и одно или несколько других антимикобактериальных средств могут быть объединены в одном препарате, либо они могут быть приготовлены в виде отдельных препаратов, которые могут быть введены одновременно, отдельно или последовательно. Так, например, настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему (a) соединение формулы (Ia) или (Ib) и (b) одно или несколько других антимикобактериальных средств, полученному в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного введения в целях лечения заболеваний, вызываемых микобактериями.

Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать другие различные ингредиенты, известные специалистам, например, замасливатель, стабилизатор, забуферивающий агент, эмульгирующий агент, агент, регулирующий вязкость, поверхностно-активное вещество, консервант, ароматизатор или краситель.

Для облегчения введения дозы и придания ей однородности, особенно предпочтительно, чтобы вышеупомянутые фармацевтические композиции были приготовлены в виде стандартной лекарственной формы. Используемый здесь термин "стандартная лекарственная форма" означает физически дискретные единицы, подходящие для однократного приема, где каждая такая единица содержит предварительно определенное количество активного ингредиента, рассчитанное на продуцирование нужного терапевтического эффекта, в комбинации с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких стандартных лекарственных форм являются таблетки (включая таблетки с насечками или таблетки с покрытиями), капсулы, драже, пакеты с порошком, облатки, суппозитории, растворы для инъекций или суспензии и т.п. и их дробные формы. Очевидно, что суточная доза соединения согласно

изобретению варьируется в зависимости от используемого соединения, способа введения, выбранного курса лечения и микобактериального заболевания, для которого показано данное лечение. Однако, в общих чертах, удовлетворительные результаты могут быть достигнуты при введении соединения согласно изобретению в суточной дозе, не превышающей 1 грамм, например, в пределах от 10 до 50 мг/кг массы тела.

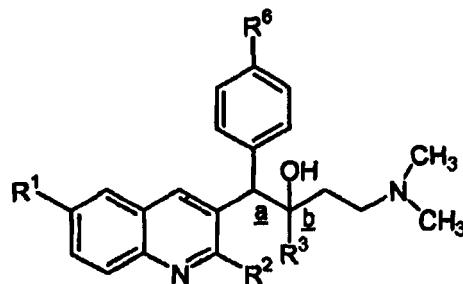
Соединения формул (Ia) и (Ib) и их получение описано в заявке WO 2004/011436, которая вводится в настоящее описание посредством ссылки.

У некоторых соединений абсолютная стереохимическая конфигурация стереогенного(ых) атома(ов) углерода не была экспериментально определена. В этих случаях стереохимически изомерная форма, которая была выделена первой, обозначена "А", а вторая обозначена "В" без какого-либо упоминания на их фактическую стереохимическую конфигурацию. Однако указанные изомерные формы "А" и "В" могут быть однозначно охарактеризованы специалистом в данной области хорошо известными методами, такими как, например, рентгенография.

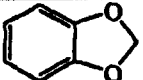
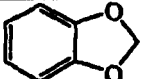
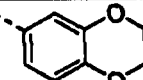
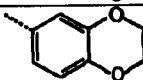

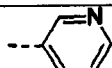
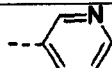
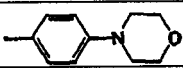
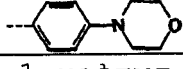
В случае, если "А" и "В" представляют собой стереоизомерные смеси, то они могут быть затем разделены с получением соответствующих первых фракций, обозначенных "А1" и "В1" и вторых фракций, обозначенных "А2" и "В2", без какого-либо упоминания на их фактическую стереохимическую конфигурацию.

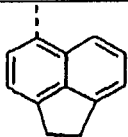
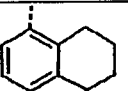





В нижеследующих таблицах перечислены соединения формул (Ia) и (Ib), каждое из которых может быть получено методами, описанными в WO 2004/011436.

Таблица 1:



Соед. №	Прим. №	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Стереохимия и температуры плавления
1	B1	Br	OCH ₃	фенил	H	(A1); 194°C
2	B1	Br	OCH ₃	фенил	H	(A2); 191°C
3	B1	Br	OCH ₃	фенил	H	(A); 200°C
4	B1	Br	OCH ₃	фенил	H	(B); 190°C
16	B1	Br	OCH ₃	4-хлорфенил	H	(A); 200°C
17	B1	Br	OCH ₃	4-хлорфенил	H	(B); 190°C
20	B1	Br	OCH ₃	2-тиенил	H	(A); 96°C
21	B1	Br	OCH ₃	2-тиенил	H	(B); 176°C
22	B1	Br	OCH ₃	фенил	H	(A); 148°C
23	B1	Br	OCH ₃	фенил	H	(B); 165°C
24	B1	Br	OCH ₃	3-тиенил	H	(A); 162°C
25	B1	Br	OCH ₃	3-тиенил	H	(B); 160°C
26	B1	фенил	OCH ₃	фенил	H	(A); 174°C
27	B1	фенил	OCH ₃	фенил	H	(B); 192°C
28	B1	F	OCH ₃	фенил	H	(A); 190°C
29	B1	F	OCH ₃	фенил	H	(B); 166°C
30	B1	Cl	OCH ₃	фенил	H	(A); 170°C
31	B1	Cl	OCH ₃	фенил	H	(B); 181°C
32	B1	Br	SCH ₃	фенил	H	(A); 208°C
33	B1	Br	SCH ₃	фенил	H	(B); 196°C
34	B1	OCH ₃	OCH ₃	фенил	H	(A); 165°C
35	B1	OCH ₃	OCH ₃	фенил	H	(B); 165°C
36	B1	Br	OCH ₃	фенил	Cl	(A); 197°C
37	B1	Br	OCH ₃	фенил	Cl	(B); 221°C
38	B9	Br	OCH ₃	3-фторфенил	H	(A); 198°C
39	B9	Br	OCH ₃	3-фторфенил	H	(B); 207°C
108	B9	Br	OCH ₃	3-фторфенил	H	(A1); 160°C
109	B9	Br	OCH ₃	3-фторфенил	H	(A2); 156°C
40	B1	H	OCH ₃	фенил	H	(A); 152°C
41	B1	H	OCH ₃	фенил	H	(B); 160°C
42	B1	H	OCH ₃	CH ₃	H	(A); 140°C
43	B1	H	OCH ₃	CH ₃	H	(B); 120°C
59	B1	Br	OH	фенил	H	(A); >260°C
60	B1	Br	OH	фенил	H	(B); 215°C
5	B2	Br	OCH ₂ CH ₃	фенил	H	(A); 162°C
6	B2	Br	OCH ₂ CH ₃	фенил	H	(B); 74°C
7	B3	Br	H	фенил	H	(A); 98°C
8	B3	Br	H	фенил	H	(A); 180°C
12	B7	Br	OCH ₃	1-нафтил	H	(A1); 118°C a=R, b=S; [альфа] _D ²⁰ = -166,98 (c=0,505 г/100 мл в ДМФ)

13	B7	Br	OCH ₃	1-нафтил	H	(A); 120°C a=S, b=R; [альфа] _D ²⁰ = +167,60 (c=0,472 г/100 мл в ДМФ)
14	B7	Br	OCH ₃	1-нафтил	H	(A); 210°C
15	B7	Br	OCH ₃	1-нафтил	H	(B); 244°C
45	B7	Br	OCH ₃	2-нафтил	H	(A); 262°C
46	B7	Br	OCH ₃	2-нафтил	H	(B); 162°C
67	B8	Br	OCH ₃	2,5-дифторфенил	H	(A); 60°C
68	B8	Br	OCH ₃	2,5-дифторфенил	H	(B); 208°C
110	B8	Br	OCH ₃	2,5-дифторфенил	H	(A1); 167°C
111	B8	Br	OCH ₃	2,5-дифторфенил	H	(A2); масло
69	B1	Br	OCH ₃	2-фторфенил	H	(A); масло
70	B1	Br	OCH ₃	2-фторфенил	H	(B); масло
71	B1	Br	OCH ₃	1-нафтил	CH ₃	(A); 174°C
72	B1	Br	OCH ₃	1-нафтил	CH ₃	(B); 178°C
73	B1	Br	OCH ₃	1-нафтил	Cl	(B); 174°C
74	B1	Br	OCH ₃	1-нафтил	Cl	(A); 110°C
75	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 196°C
76	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 130°C
77	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 202°C
78	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 202°C
79	B1	Br		1-нафтил	H	(A); >250°C
80	B1	Br	OCH ₃	4-цианофенил	H	(A); 224°C
81	B1	Br	OCH ₃	4-цианофенил	H	(B); 232°C
82	B1	CH ₃	OCH ₃	1-нафтил	H	(A); 202°C
83	B1	CH ₃	OCH ₃	1-нафтил	H	(B); 198°C
84	B1	фенил	OCH ₃	1-нафтил	H	(A); 248°C
85	B1	фенил	OCH ₃	1-нафтил	H	(B); 214°C
86	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 184°C
87	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 186°C
88	B1	Br	SCH ₃	1-нафтил	H	(A); 240°C
89	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 236°C
90	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 206°C
91	B1	Br	OCH ₃	1-нафтил	H	(A); 178°C
92	B1	Br	OCH ₃	1-нафтил	H	(B); 160°C
93	B1	Br	OCH ₃	3-фторфенил	H	(A); 178°C

94	B1	Br	OCH ₃	3-фторфенил	H	(B); 182°C
95	B1	Br	OCH ₃	2-фенилэтил	H	(A); 178°C
96	B1	Br	OCH ₃	2-фенилэтил	H	(B); 146°C
97	B1	OCH ₃	OCH ₃	1-нафтил	H	(A); 168°C
98	B1	OCH ₃	OCH ₃	1-нафтил	H	(B); 154°C
113	B14	Br	OCH ₃	2,3-дифторфенил	H	(A); 128°C
114	B14	Br	OCH ₃	2,3-дифторфенил	H	(B); 213°C
115	B15	Br	OCH ₃	3,5-дифторфенил	H	(A); 192°C
116	B15	Br	OCH ₃	3,5-дифторфенил	H	(B); 224°C
117	B15	Br	OCH ₃	3,5-дифторфенил	H	(A1); 161°C
118	B15	Br	OCH ₃	3,5-дифторфенил	H	(A2); 158°C
119	B7	Cl	OCH ₃	1-нафтил	H	(A); 212°C
120	B7	Cl	OCH ₃	1-нафтил	H	(B); 236°C
122	B7	Br	OCH ₃		H	(B); 227°C
127	B7	Br	OCH ₃	5-бром-2-нафтил	H	(A); 226°C
130	B7	Br	OCH ₃	5-бром-2-нафтил	H	(B); 220°C
131	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 206°C
134	B9	OCH ₃	OCH ₃	3-фторфенил	H	(A); 172°C
135	B9	OCH ₃	OCH ₃	3-фторфенил	H	(B); 182°C
143	B7	Br	OCH ₃	3-бром-1-нафтил	H	(A); 234°C
150	B7	Br	OCH ₃	3-бром-1-нафтил	H	(B); 212°C
159	B8	Br	OCH ₃	2,5-дифторфенил	H	(A1); 208°C
160	B8	Br	OCH ₃	2,5-дифторфенил	H	(A2); 167°C
162	B7	Br	OCH ₃	6-метокси-2-нафтил	H	(A); 206°C
163	B7	Br	OCH ₃	6-метокси-2-нафтил	H	(B); 206°C
164	B9	Br		3-фторфенил	H	(A); 118°C
165	B9	Br		3-фторфенил	H	(B); масло
167	B8	Br	OCH ₃	2,6-дифторфенил	H	(B); 180°C
174	B9		OCH ₃	3-фторфенил	H	(A); 159°C
175	B9		OCH ₃	3-фторфенил	H	(B); 196°C
176	B7	Br		1-нафтил	H	(A); масло
179	B9	CN	OCH ₃	3-фторфенил	H	(A); 213°C
180	B9	CN	OCH ₃	3-фторфенил	H	(B); 163°C

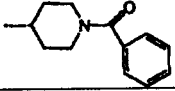
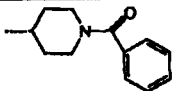
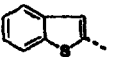
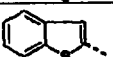
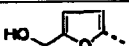
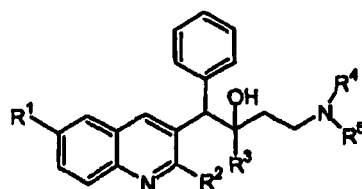
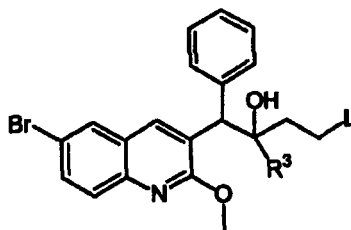
181	B9	Br	OCH ₃	4-фторфенил	H	(A); 198°C
182	B9	Br	OCH ₃	4-фторфенил	H	(B); 238°C
183	B1	Br	OCH ₃	3-трифтор-метилфенил	H	(A); 170°C
188	B1	Br	OCH ₃	1,4-пиримидин-2-ил	H	(A); 110°C
189	B1	Br	OCH ₃	1,4-пиримидин-2-ил	H	(B); 145°C
195	B15	Br	OCH ₃	3,4-дифторфенил	H	(A); 250°C
196	B15	Br	OCH ₃	3,4-дифторфенил	H	(B); 184°C
201	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 214°C
202	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 246°C
203	B9		OCH ₃	3-фторфенил	H	(A); 225°C
204	B9		OCH ₃	3-фторфенил	H	(B); 216°C
205	B7	Br	OCH ₃	1-нафтил	F	(A); 213°C
206	B7	Br	OCH ₃	1-нафтил	F	(B); 213°C
207	B15	F	OCH ₃	3,5-дифторфенил	H	(A); 232°C
208	B15	F	OCH ₃	3,5-дифторфенил	H	(B); 188°C
212	B7		OCH ₃	1-нафтил	F	(B); 220°C



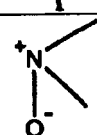
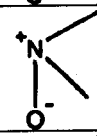
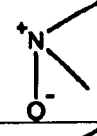
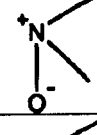
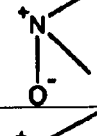
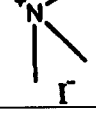
Таблица 2:



Соед. №	Прим. №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Физические данные (соль/температуры плавления) и стереохимия
18	B1	Br	OCH ₃	фенил	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	.этандиоат (2:3); (A); 230°C
19	B1	Br	OCH ₃	фенил	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	.этандиоат (2:3); (B); 150°C
44	B4	Br	OCH ₃	фенил	H	H	(A); 190°C
9	B4	Br	OCH ₃	фенил	H	H	(B); 204°C
141	B7	Br	OCH ₃	2-нафтил	CH ₃	CH ₂ CH ₃	(A); 188°C
142	B7	Br	OCH ₃	2-нафтил	CH ₃	CH ₂ CH ₃	(B); 202°C
230	B12	Br	OCH ₃	1-нафтил	CH ₃	бензил	/масло
147	B7	Br	OCH ₃	1-нафтил	CH ₃	CH ₂ CH ₃	(A); 168°C
148	B7	Br	OCH ₃	1-нафтил	CH ₃	CH ₂ CH ₃	(B); 212°C
56	B13	Br	OCH ₃	1-нафтил	CH ₃	H	(A); 204°C
214	B13	Br	OCH ₃	1-нафтил	CH ₃	H	(B); 225°C

Таблица 3:



Соед. №	Прим. №	R ³	L	Стереохимия и температуры плавления
47	B1	фенил	1-пиперидинил	(A); 190°C
48	B1	фенил	1-пиперидинил	(B); 210°C
128	B1	2-нафтил	1-пиперидинил	(A); 254°C
129	B1	2-нафтил	1-пиперидинил	(B); 212°C
49	B1	фенил	1-имидазолил	(A); 216°C
50	B1	фенил	1-имидазолил	(B); 230°C
51	B1	фенил	1-(4-метил) пиперазинил	(A); 150°C
52	B1	фенил	1-(4-метил) пиперазинил	(B); 230°C
53	B1	фенил	1-(1,2,4-триазолил)	(A); 180°C
54	B1	фенил	1-(1,2,4-триазолил)	(B); 142°C
55	B1	фенил	тиоморфолинил	(A); масло
57	B5	фенил		(A); 244°C
10	B5	фенил		(B); 198°C
58	B6	фенил		(A); 208°C
11	B6	фенил		(B); 208°C
99	B11	1-нафтил		(A1); 218°C
100	B6	1-нафтил		(A2); 218°C
101	B6	1-нафтил		(B); 175°C
102	B5	1-нафтил		(A2); 210°C



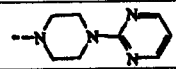
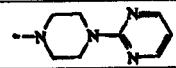
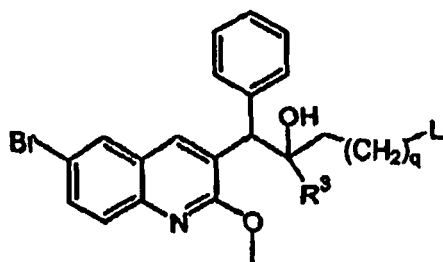
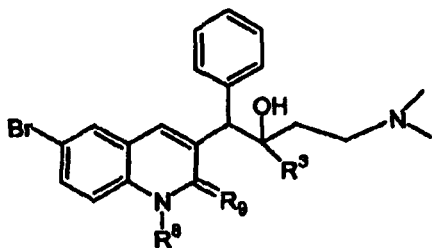
103	B5	1-нафтил		(B); >250°C
121	B5	1-нафтил		(A1); 210°C
123	B1	фенил	морфолинил	(A); 226°C
124	B1	фенил	морфолинил	(B); 210°C
136	B7	2-нафтил	4-метилпиразинил	(A); 188°C
137	B7	2-нафтил	4-метилпиразинил	(B); 232°C
139	B7	2-нафтил	морфолинил	(A); 258°C
140	B7	2-нафтил	морфолинил	(B); 214°C
144	B7	2-нафтил	пирролидинил	(A); 238°C
145	B7	1-нафтил	1-пиперидинил	(A); 212°C
146	B7	1-нафтил	1-пиперидинил	(B); 220°C
149	B7	1-нафтил	4-метилпиразинил	(B); 232°C
151	B7	3-бром-1-нафтил	4-метилпиперазинил	(A); 178°C
152	B7	3-бром-1-нафтил	4-метилпиперазинил	(B); 226°C
153	B7	6-бром-2-нафтил	4-метилпиперазинил	(A); 208°C
154	B7	6-бром-2-нафтил	4-метилпиперазинил	(B); 254°C
155	B7	6-бром-2-нафтил	1-пиперидинил	(A); 224°C
156	B7	1-нафтил	4-метилпиперазинил	(A); 200°C
157	B7	6-бром-2-нафтил	1-пирролидинил	(B); 220°C
158	B7	1-нафтил	морфолинил	(B); 272°C
166	B7	6-бром-2-нафтил	1-пиперидинил	(B); 218°C
170	B7	2-нафтил	1-пирролидинил	(A); 238°C
171	B7	2-нафтил	1-пирролидинил	(B); 218°C
172	B7	1-нафтил	1,2,4-триазол-1-ил	/142°C
173	B7	1-нафтил	1,2-имидазол-1-ил	(A); 222°C
177	B7	6-бром-2-нафтил	морфолинил	(A); 242°C
178	B7	6-бром-2-нафтил	морфолинил	(B); 246°C
187	B7	1-нафтил	1,2-имидазол-1-ил	(B); 236°C
200	B7	2-нафтил		(A); 254°C
209	B7	2-нафтил		(B); 198°C

Таблица 4:



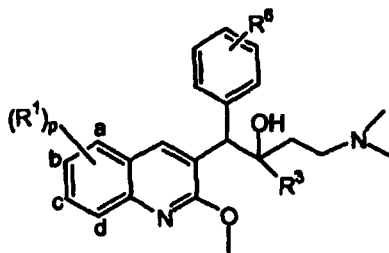
Соед. №	Прим. №	R ³	Q	L	Стереохимия и температуры плавления
61	B1	фенил	0	N(CH ₃) ₂	(A); 220°C
62	B1	фенил	0	N(CH ₃) ₂	(B); 194°C
63	B1	фенил	2	N(CH ₃) ₂	(A); 150°C
64	B1	фенил	2	N(CH ₃) ₂	(B); 220°C
125	B7	2-нафтил	2	N(CH ₃) ₂	(A); 229°C
126	B7	2-нафтил	2	N(CH ₃) ₂	(B); 214°C
65	B1	фенил	3	N(CH ₃) ₂	(A); 130°C
66	B1	фенил	3	N(CH ₃) ₂	(B); 170°C
132	B7	2-нафтил	2	пирролидинил	(A); 227°C
133	B7	2-нафтил	2	пирролидинил	(B); 222°C
161	B7	2-нафтил	2	морфолинил	(B); 234°C
186	B7	1-нафтил	2	N(CH ₃) ₂	(A); 187°C
190	B7	2-нафтил	3	N(CH ₃) ₂	(A); 170°C
191	B7	2-нафтил	3	N(CH ₃) ₂	(B); 145°C
192	B7	2-нафтил	2	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(A); 90°C
193	B7	2-нафтил	2	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(B); 202°C
194	B7	1-нафтил	2	пирролидинил	(B); 206°C
197	B7	1-нафтил	3	N(CH ₃) ₂	(A); 160°C
198	B7	2-нафтил	2	морфолинил	(A); 215°C
199	B7	1-нафтил	2	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(A); 185°C
210	B7	1-нафтил	2	морфолинил	(B); 222°C
211	B7	1-нафтил	2	морфолинил	(A); 184°C

Таблица 5:



Соед. №	Прим. №	R ³	R ⁸	R ⁹	Стереохимия и температуры плавления
104	B1	фенил	-CH=CH-N=		(A); 170°C
105	B1	фенил	-CH=CH-N=		(B); 150°C
106	B1	фенил	CH ₃	=O	(A); 224°C
107	B1	фенил	CH ₃	=O	(B); 180°C
138	B7	1-нафтил	H	=O	(A1); >260°C

Таблица 6:



Соед. №	Прим. №	R ¹				R ³	R ⁶	Стереохимия и температуры плавления
		a	b	c	d			
215	B9	H	Br	CH ₃	H	3-фторфенил	H	(A); 197°C
216	B9	H	Br	CH ₃	H	3-фторфенил	H	(B); 158°C
217	B7	H	H	Br	H	1-нафтил	H	(A); 212°C
218	B7	H	H	Br	H	1-нафтил	H	(B); 172°C
219	B9	H	Br	H	CH ₃	3-фторфенил	H	(A); 220°C
220	B9	H	Br	H	CH ₃	3-фторфенил	H	(B); 179°C
221	B7	Br	H	H	H	1-нафтил	H	(A); 170°C
224	B7	Br	H	H	H	1-нафтил	H	/205°C
222	B7	H	Br	H	H	1-нафтил		(A); 155°C
223	B7	H	Br	H	H	1-нафтил		(B); 205°C
225	B7	H	Br	CH ₃	H	1-нафтил	H	(A); 238°C
226	B7	H	Br	CH ₃	H	1-нафтил	H	(B); 208°C
227	B15	H	Br	CH ₃	H	3,5-дифторфенил	H	(A); 195°C
228	B15	H	Br	CH ₃	H	3,5-дифторфенил	H	(B); 218°C
229	B7	H	CH ₃	CH ₃	H	1-нафтил	H	(A); 238°C

Фармакологические примеры

In vitro метод тестирования соединений против резистентных штаммов *Mycobacteria*

In vitro активность оценивали путем определения минимальной ингибирующей концентрации (MIC) (MIC означает наименьшую концентрацию лекарственного средства, ингибирующую более чем 99% роста бактерий на контрольной среде без антибиотика) в твердой среде.

Для *in vitro*-теста использовали среду 7Н11, обогащенную 10% смесью олеиновой кислоты-альбумина-декстрозокатализатора (OADC). В качестве инокулята использовали два соответствующих разведения 10% OADC-обогащенного культурального бульона 7Н9, возрастом от 3 до 14 дней, в зависимости от вида микобактерии

(конечный инокулят = примерно 10^2 - 10^4 (КОЕ) (колониеобразующих единиц)). Инкубирование проводили при 30°C или 37°C в течение 3-42 дней в зависимости от вида микобактерии.

В таблицах 7 и 8 приводятся МИС (мг/л) против различных клинических изолятов резистентных штаммов *Mycobacterium*. В таблицах 9 и 10 приводятся МИС (мг/л) против различных клинических изолятов штаммов *Mycobacterium*, резистентных к фторхинолонам. В эти таблицы также включены рифампин и офлоксацин в качестве стандарта.

Таблица 7

Штаммы	Рифампин	Соединение 12	Соединение 109	Соединение 2
<i>M. tuberculosis</i> с низким уровнем резистентности к изониазиду	0,5	0,06	0,12	0,25
<i>M. tuberculosis</i> с высоким уровнем резистентности к изониазиду	0,5	≤0,01	0,03	≤0,01
<i>M. tuberculosis</i> , резистентный к рифампину	>256	0,06	0,12	0,06

Таблица 8

Штаммы	Рифампин	Соединение 12
<i>M. tuberculosis</i> с высоким уровнем резистентности к изониазиду	0,25	0,01
<i>M. tuberculosis</i> с высоким уровнем резистентности к изониазиду	0,5	0,06
<i>M. tuberculosis</i> с высоким уровнем резистентности к изониазиду	0,12	0,03
<i>M. tuberculosis</i> с высоким уровнем резистентности к изониазиду	≤0,06	0,01
<i>M. tuberculosis</i> с высоким уровнем резистентности к изониазиду и резистентный к стрептомицину	0,25	0,01

<i>M. tuberculosis</i> , резистентный к рифампину	256	0,03
<i>M. tuberculosis</i> , резистентный к рифампину	16	0,03
<i>M. tuberculosis</i> , резистентный к рифампину	256	0,01
<i>M. tuberculosis</i> , резистентный к стрептомицину	0,5	0,01
<i>M. tuberculosis</i> , резистентный к этамбутолу	0,25	0,01
<i>M. tuberculosis</i> , резистентный к пипразинамиду	0,5	0,03

Таблица 9

Штаммы	Рифампин	Соединение 12	Офлоксацин
<i>M. tuberculosis</i>	1	0,06	8 (Ala83Val Ser84Pro)*
<i>M. tuberculosis</i>	2	0,12	32 (Asp87Gly)*
<i>M. avium</i>	16	0,007	128 (Ala83Val)*

*Символы в скобках указывают на мутации в белке, ответственном за резистентность к офлоксацину.

Таблица 10

Штаммы	Рифампин	Соединение 12	Офлоксацин
<i>M. smegmatis</i>	64	0,01	8 (Asp87Gly)*
<i>M. smegmatis</i>	64	0,01	32 (Ala83Val и Asp87Gly)*
<i>M. smegmatis</i>	64	0,01	32 (Ala83Val и Asp87Gly)*
<i>M. smegmatis</i>	128	0,007	2 (Ala83Val)*
<i>M. smegmatis</i>	ND	0,003	32 (Asp87Gly)*
<i>M. fortuitum</i>	128	0,01	1
<i>M. fortuitum</i>	128	0,007	1 (Ser84Pro)*
<i>M. fortuitum</i>	>64	0,01	1,5 (Asp87Gly)*

* Символы в скобках указывают на мутации в белке, ответственном за резистентность к офлоксацину.

Исходя из этих результатов можно сделать вывод, что соединения согласно изобретению являются в высокой степени

активными против резистентных к лекарственным средствам штаммов *Mycobacterium*. При этом не наблюдалось какой-либо перекрестной резистентности к противотуберкулезным лекарственным средствам, а именно, к изониазиду, рифампину, стрептомицину, этамбуталу и пипразинамиду. Аналогичным образом, не наблюдалось какой-либо перекрестной резистентности к фторхинолонам.

Соединение 12 также тестировали против 2 полирезистентных к лекарственным средствам штаммов *M. tuberculosis*, т.е. штамма, резистентного к 10 мг/л изониазида и к рифампину, и штамма, резистентного к 0,2 мг/л изониазида и к рифампину. МИС для соединения 12 против обоих штаммов составляет 0,03 мг/мл.

In vivo метод тестирования комбинаций, проводимый на мышцах, инфицированных *M. tuberculosis*

4-недельных самок мышей Swiss внутривенно инфицировали 5×10^6 КОЕ штамма H37Rv *M. tuberculosis*. На 1-й и на 14-й дни после инфицирования десять мышей умерщвляли для определения базовых величин массы селезенки, и подсчитывали КОЕ в селезенке и в легких после инокуляции и в начале обработки. Остальных мышей распределяли по следующим группам обработки: необработанная контрольная группа для мониторинга выживания; две группы позитивного контроля, из которых одну группу подвергали обработке, применяемой для восприимчивого туберкулеза и предусматривающей введение 25 мг/кг изониазида, 10 мг/кг рифампина и 150 мг/кг пипразинамида ежедневно в течение 2 месяцев, а другую группу подвергали обработке, применяемой для полирезистентного туберкулеза и предусматривающей введение 150 мг/кг амикацина, 50 мг/кг этионамида, 100 мг/кг моксифлоксацина и 150 мг/кг пипразинамида ежедневно в течение 2 месяцев. Три группы негативного контроля ежедневно обрабатывали в течение 2 месяцев одним из нижеследующих лекарственных средств: 10 мг/кг рифампина, 100 мг/кг моксифлоксацина и 25 мг/кг соединения 12. Все проводимые схемы обработки для восприимчивого туберкулеза или для полирезистентного (ПР) туберкулеза систематизированы в таблице 11. Все группы включали по 10 мышей и подвергались обработке в течение 8 недель, со дня 14 до дня 70, пять дней в

неделю. Оценку тяжести инфицирования и эффективности обработки проводили по следующим параметрам: выживаемость, масса селезенки, макроскопическое поражение легких и число КОЕ в селезенке и в легких.

Выживаемость: необработанные мыши начинали умирать на 21 день после инфицирования, а на 28 день после инфицирования умерли все мыши. Все схемы обработки позволяли предотвращать гибель мышей, однако несколько мышей погибало от травм, полученных при введении желудочного зонда.

Таблица 11

Протокол эксперимента

Даты умерщвления			Все мыши		
	День 13	День 0	1 месяц	2 месяца	
<u>Контроль</u>					
Необработанный	10	10	10		30
2 Рифампицин			10	10	20
2 Моксифлоксацин			10	10	20
2 Соединение 12			20*	10	30
<u>Позитивный контроль</u>					
2 RMP + INH + PZA			10	10	20
2 AMIK + ETHIO + MXFX + PZA			10	10	20
<u>Тестируемые схемы обработки</u> (схема для восприимчивого ТБ)					
2 RMP + INH			10	10	20
2 RMP + соединение 12			10	10	20
2 INH + соединение 12			10	10	20
2 RMP + INH + соединение 12			10	10	20
2 INH + PZA + соединение 12			10	10	20
2 RMP+PZA + соединение 12			10	10	20
2 RMP + INH + PZA + соединение 12			10	10	20
<u>Тестируемые схемы обработки</u> (схема для резистентного ТБ)					
2 AMIK + ETHIO + PZA			10	10	20

2 АМІК + ЕТНІО + РЗА + соединение 12			10	10	20
2 АМІК + МХФХ + РЗА			10	10	20
2 АМІК + МХФХ + РЗА + соединение 12			10	10	20
2 АМІК + ЕТНІО + МХФХ + РЗА + соединение 12			10	10	20
Всего	10	10	190	170	380

Дозы:

рифампицин (RMP) = 10 мг/кг, изониазид (INH)=25 мг/кг,
 пиразинамид (РЗА) = 150 мг/кг, амикацин (АМІК)=150 мг/кг,
 этионамид (ЕТНІО)=50 мг/кг, моксифлоксацин
 (МХФХ)=100 мг/кг,

соединение 12=25 мг/кг*: для сывороточной дозы.

В нижеследующей таблице представлены результаты 2-месячного эксперимента.

Таблица 12

Средняя масса селезенки и число КОЕ в селезенке и в легких у
M. tuberculosis-инфицированных мышей и мышей, подвергнутых
 различным схемам обработки в течение 2 месяцев

Группа ^a	Число мышей	Масса селезенки (мг)	Среднее число КОЕ (log ₁₀)	
			в селезенке	в легких
Предварительная обработка	10	631±121	6,40±0,30	6,94±0,51
R 10 мг/кг	9	391±70	2,75±0,34	1,89±0,50
M 100 мг/кг	10	400±99	3,53±0,34	2,89±0,57
J 25 мг/кг	8	248±47	1,24±0,50	0,22±0,32
RHZ	10	326±78	1,91±0,52	0,97±0,61
AEVZM	10	331±86	1,60±0,38	0,10±0,09
RH	10	400±100	2,49±0,42	1,09±0,36
RJ	9	304±61	2,06±0,61	1,63±0,77
HJ	8	293±56	1,27±0,31	0,36±0,40
RHJ	9	297±74	0,64±0,63	0,19±0,36
HZJ	7	257±40	0,07±0	0,07±0
RZJ	9	281±56	0,07±0	0,07±0
RHZJ	10	265±47	0,12±0,15	0,07±0
AEVZ	10	344±46	2,75±0,25	1,20±0,26
AEVZJ	9	331±86	0,10±0,10	0,07±0
AMZ	10	287±31	1,89±0,51	0,75±0,55
AMZJ	8	296±63	0,07±0	0,07±0
AEVZMJ	8	285±53	0,07±0	0,07±0

а): За исключением величин предварительной обработки, полученных от мышей, умерщвленных на 14-й день после инокуляции, все остальные результаты были получены от мышей, умерщвленных на 42-й день после инокуляции. Обработку начинали на 14-й день и проводили пять раз в неделю в течение 4 недель. Изониазид (H), рифампин (R), моксифлоксацин (M), пиразинамид (Z), соединение 12 (J), амикацин (A), этионамид (Et).

In vitro-тест на восприимчивость к соединению 12 полностью восприимчивых штаммов *M. tuberculosis* и полирезистентных штаммов *M. tuberculosis* в анализе, проводимом на твердой среде

Восприимчивость к соединению 12 у 73 штаммов *M. tuberculosis* тестировали с помощью анализа, проводимого на твердой среде (чашки с агаром). Панель штаммов включала штаммы (41), полностью восприимчивые к стандартным лекарственным средствам против туберкулеза, а также полирезистентные штаммы (ПР) (32), то есть штаммы, резистентные, по меньшей мере, к рифампину и к изониазиду.

Чашки с агаром заливали растворами, содержащими соединение 12 в концентрации от 0,002 мг/л до 0,256 мг/л (8 различных тестируемых концентраций). Затем изоляты *M. tuberculosis* высевали на каждую чашку с агаром и эти чашки запаивали и инкубировали при 36°C в течение 3 недель.

Рост изолятов анализировали в течение 3 недель после инокуляции чашек, и МИС изолята определяли как первую концентрацию, при которой не наблюдалось роста бактерий.

Для всех тестируемых штаммов при концентрациях выше 0,064 мг/л роста не наблюдалось, при этом для большинства штаммов МИС составлял 0,032 мг/л.

Какого-либо различия в МИС между полностью чувствительными и полирезистентными (ПР) штаммами *M. tuberculosis* не наблюдалось.

In vivo тест на восприимчивость *M. tuberculosis* к соединению 12, взятому в комбинации с другими антимикобактериальными средствами

Мышей Swiss внутривенно инокулировали 10^6 log

колониобразующих единиц (КОЕ) штамма H37Rv. Соединение 12 (J) вводили через желудочный зонд 5 дней в неделю (для группы обработки один раз в день) или один раз в неделю со дня 14 до дня 70 после инокуляции, отдельно (в качестве монотерапии) или в комбинации с изониазидом (H), рифампином (R), пипразинамидом (Z) или моксифлоксацином (M). Через 1 или 2 месяца после обработки определяли число КОЕ в легких. Результаты систематизированы в таблицах 13 и 14.

Таблица 13

Результаты для группы обработки один раз в день через 1 и 2 месяца

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

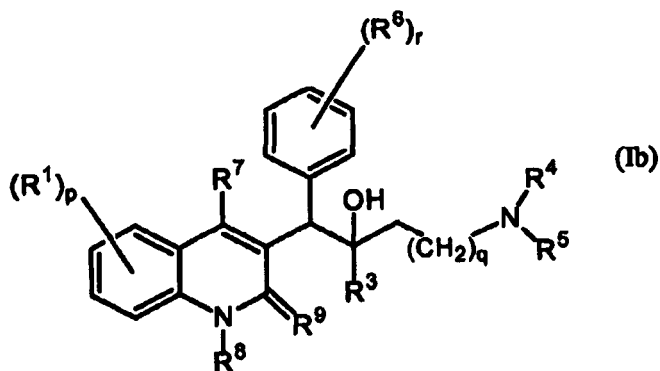
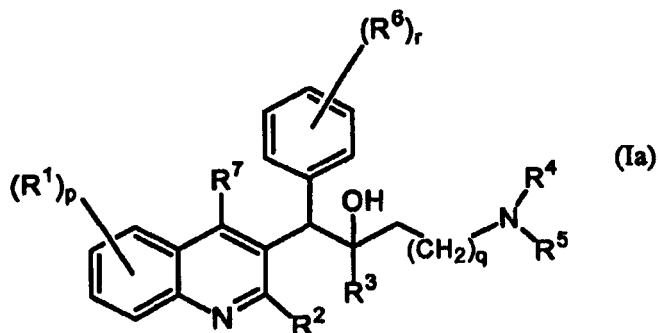
Таблица 14

Результаты для группы обработки, проводимой
один раз в день через 2 месяца

	КОЕ * в легких	% позитивных мышей
День 0	7,23	
J	1,99+/-0,75	9/9
M	6,44+/-0,5	7/7
P	3,26+/-0,58	10/10
JP	1,63+/-0,92	8/9
JPM	1,85+/-0,7	10/10
JPH	1,48+/-0,79	10/10
JPZ	0,23+/-0,72	1/10

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение замещенного хинолинового производного для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой резистентным к лекарственному средству штаммом *Mycobacterium*, где указанным замещенным хинолиновым производным является соединение формулы (Ia) или формулы (Ib)

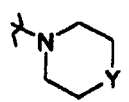


его фармацевтически приемлемая кислотнo-аддитивная или основнo-аддитивная соль, стереохимически изомерная форма, таутомерная форма или N-оксидная форма, где

R^1 представляет собой водород, галоген, галогеналкил, циано, гидроксн, Ar, Het, алкил, алкилокси, алкилтио, алкилоксиалкил, алкилтиоалкил, Ar-алкил или ди(Ar)алкил;

p представляет собой целое число, равное 1, 2, 3 или 4;

R^2 представляет собой водород, гидроксн, меркапто, алкилокси, алкилоксиалкилокси, алкилтио, моно- или

ди(алкил)амино или радикал формулы , где Y представляет собой CH_2 , O, S, NH или N-алкил;

R^3 представляет собой алкил, Ar, Ar-алкил, Het или Het-алкил;

q представляет собой целое число, равное нулю, 1, 2, 3 или

4;

каждый из R^4 и R^5 независимо представляют собой водород, алкил или бензил; или

R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом N, с которым они связаны, могут образовывать радикал, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, 2H-пирролила, 2-пирролинила, 3-пирролинила, пирролила, имидазолидинила, пиразолидинила, 2-имидазолинила, 2-пиразолинила, имидазолила, пиразолила, триазолила, пиперидинила, пиридинила, пиперазинила, имидазолидинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, триазинила, морфолинила и тиоморфолинила, необязательно замещенных алкилом, галогеном, галогеналкилом, гидроксильной, алкилокси, амино, моно- или диалкиламино, алкилтио, алкилоксиалкилом, алкилтиоалкилом и пиримидинилом;

R^6 представляет собой водород, галоген, галогеналкил, гидроксильную, Ar, алкил, алкилокси, алкилтио, алкилоксиалкил, алкилтиоалкил, Ar-алкил или ди(Ar)алкил; или два смежных радикала R^6 , взятые вместе, могут образовывать двухвалентный радикал формулы $-CH=CH-CH=CH-$;

r представляет собой целое число, равное 1, 2, 3, 4 или 5;

и

R^7 представляет собой водород, алкил, Ar или Het;

R^8 представляет собой водород или алкил;

R^9 представляет собой оксо; или

R^8 и R^9 , взятые вместе, образуют радикал $=N-CH=CH-$;

алкил представляет собой насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 6 атомов углерода; или циклический насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 3 до 6 атомов углерода; или циклический насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 3 до 6 атомов углерода и присоединенный к насыщенному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему от 1 до 6 атомов углерода; где каждый атом углерода может быть, но необязательно, замещен галогеном, гидроксильной, алкилокси или оксо;

Ar представляет собой гомоцикл, выбранный из группы, состоящей из фенила, нафтила, аценафтила, тетрагидронафтила,

каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, где каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогенной, циано-, нитро-, аминной, моно- или диалкиламинной, алкильной, галогеналкильной, алкилокси-, галогеналкилокси-, карбоксильной, алкилоксикарбонильной, аминокарбонильной, морфолиновой и моно- или диалкиламинокарбонильной;

Net представляет собой моноциклический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из N-феноксипиперидинила, пирролила, пирозолила, имидазолила, фуранила, тиенила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила; или бициклический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из хинолинила, хиноксалинила, индолила, бензимидазолила, бензоксазолила, бензизоксазолила, бензотиазолила, бензизотиазолила, бензофуранила, бензотиенила, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила или бензо[1,3]диоксолила; причем, каждый моноциклический и бициклический гетероцикл может быть, но необязательно, замещен у атома углерода 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогенной, гидроксигруппы, алкильной или алкилокси-

галогенной представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и йода, и

галогеналкил представляет собой насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 6 атомов углерода; или циклический насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 3 до 6 атомов углерода, где один или несколько атомов углерода замещены одним или несколькими атомами галогена.

2. Применение по п.1, где R^6 в формулах (Ia) или (Ib) представляет собой водород, галоген, галогеналкил, гидроксигруппу, Ar, алкил, алкилокси-, алкилтио-, алкилоксиалкил-, алкилтиоалкил-, Ar-алкил или ди(Ar)алкил.

3. Применение по п.1 или 2, где R^1 в формулах (Ia) или (Ib) представляет собой галоген.

4. Применение по любому из предыдущих пунктов, где p в формулах (Ia) или (Ib) равно 1.

5. Применение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 в

формулах (Ia) или (Ib) представляет собой алкилокси.

6. Применение по любому из предыдущих пунктов, где R^3 в формулах (Ia) или (Ib) представляет собой нафтил или фенил, каждый из которых необязательно замещен галогеном.

7. Применение по п.6, где R^3 представляет собой нафтил.

8. Применение по любому из предыдущих пунктов, где q в формулах (Ia) или (Ib) равно 1.

9. Применение по любому из предыдущих пунктов, где каждый из R^4 и R^5 в формулах (Ia) или (Ib) независимо представляет собой водород или алкил.

10. Применение по п.9, где каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой C_{1-4} алкил.

11. Применение по любому из предыдущих пунктов, где R^6 в формулах (Ia) или (Ib) представляет собой водород.

12. Применение по любому из предыдущих пунктов, где R^7 в формулах (Ia) или (Ib) представляет собой водород.

13. Применение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из группы, состоящей из

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(3,5-дифторфенил)-4-диметиламино-1-фенилбутан-2-ола;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-диметиламино-2-нафталин-1-ил-1-фенилбутан-2-ола;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,5-дифторфенил)-4-диметиламино-1-фенилбутан-2-ола;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,3-дифторфенил)-4-диметиламино-1-фенилбутан-2-ола;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-диметиламино-2-(2-фторфенил)-1-фенилбутан-2-ола;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-диметиламино-2-нафталин-1-ил-1-п-толилбутан-2-ола;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-метиламино-2-нафталин-1-ил-1-фенилбутан-2-ола;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-диметиламино-2-(3-фторфенил)-1-фенилбутан-2-ола; и

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-диметиламино-2-фенил-1-фенилбутан-2-ола;

их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных или основно-аддитивных солей, стереохимически изомерных форм, таутомерных форм или N-оксидных форм.

14. Применение по п.13, где указанное соединение выбрано из группы, состоящей из

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-диметиламино-2-(3-фторфенил)-1-фенилбутан-2-ола;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-диметиламино-2-фенил-1-фенилбутан-2-ола;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-диметиламино-2-нафталин-1-ил-1-фенилбутан-2-ола;

их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных или основно-аддитивных солей, стереохимически изомерных форм, таутомерных форм или N-оксидных форм.

15. Применение по п.1, где соединением является 6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанол, его фармацевтически приемлемая кислотно-аддитивная или основно-аддитивная соль, стереохимически изомерная форма, таутомерная форма или N-оксидная форма.

16. Применение по п.15, где соединением является 6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанол или его фармацевтически приемлемая кислотно-аддитивная соль.

17. Применение по п.15, где соединением является 6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанол или его стереохимически изомерная форма.

18. Применение по п.15, где соединением является 6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанол или его N-оксидная форма.

19. Применение по п.15, где соединением является (α S, β R)-6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанол или его фармацевтически приемлемая кислотно-аддитивная соль.

20. Применение по п.19, где соединением является (α S, β R)-

6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанол.

21. Применение по любому из предыдущих пунктов, где указанный резистентный к лекарственному средству штамм *Mycobacterium* является полирезистентным к лекарственным средствам.

22. Применение по любому из предыдущих пунктов, где указанным штаммом *Mycobacterium* является штамм *Mycobacterium tuberculosis*.

23. Комбинация (a) соединения формул (Ia) или (Ib) по любому из п.п.1-20 и (b) одного или нескольких других антимикобактериальных средств.

24. Комбинация (a) соединения формул (Ia) или (Ib) по любому из п.п.1-20 и (b) одного или нескольких других антимикобактериальных средств для применения в качестве лекарственного средства.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель, и, в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество (a) соединения формулы (Ia) или (Ib), по любому из п.п.1-20, и (b) одного или нескольких других антимикобактериальных средств.

26. Продукт, содержащий (a) соединение формул (Ia) или (Ib), по любому из п.п. 1-20, и (b) один или несколько других антимикобактериальных средств, в качестве комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного введения для лечения заболеваний, вызываемых микобактериями.

27. Комбинация, фармацевтическая композиция или продукт по любому из п.п.23-26, где одним из указанных других антимикобактериальных средств является пиразинамид.

28. Комбинация, фармацевтическая композиция или продукт по любому из п.п.23-27, где указанным соединением формулы (Ia) или (Ib) является (α S, β R)-6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанол или его фармацевтически приемлемая кислотно-аддитивная соль.

29. Комбинация, фармацевтическая композиция или продукт по

любому из п.п.23-28, где указанным соединением формулы (Ia) или (Ib) является $(\alpha S, \beta R)$ -6-бром- α -[2-(диметиламино)этил]-2-метокси- α -1-нафталинил- β -фенил-3-хинолинэтанол.

30. Применение комбинации, фармацевтической композиции или продукта по любому из п.п.23-29 для лечения инфекции, вызываемой резистентным к лекарственному средству штаммом *Mycobacterium*.

31. Применение по п.30, где указанным резистентным к лекарственному средству штаммом *Mycobacterium* является резистентный к лекарственному средству штамм *M. tuberculosis*.

По доверенности