



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0618374-3 A2**

(22) Data de Depósito: 08/11/2006
(43) Data da Publicação: 30/08/2011
(RPI 2121)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/4439
C07D 471/04

(54) Título: **USO DE UM COMPOSTO OU UM DERIVADO DO MESMO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, MÉTODOS PARA MATAR MICROORGANISMOS CLINICAMENTE LATENTES EM UM MAMÍFERO, PARA TRATAR OU PREVENIR UMA INFECÇÃO MICROBIANA EM UM MAMÍFERO, PARA ESTERILIZAR UM OBJETO, PARA PRESERVAR UM MATERIAL INORGÂNICO OU ORGÂNICO, PARA TRATAR UMA DOENÇA, PARA REDUZIR A DOSE DE AGENTE ANTIMICROBIANO CONVENCIONAL REQUERIDA PARA TRATAR UMA INFECÇÃO MICROBIANA E PARA TRATAR UMA DOENÇA DE PROTOZOÁRIO EM UM MAMÍFERO, PRODUTO COMBINADO, FORMULAÇÃO, USO DE UM PRODUTO COMBINADO, COMPOSTO, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO MESMO**

(57) Resumo: USO DE UM COMPOSTO OU UM DERIVADO DO MESMO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, MÉTODOS PARA MATAR MICROORGANISMOS CLINICAMENTE LATENTES EM UM MAMÍFERO, PARA TRATAR OU PREVENIR UMA INFECÇÃO MICROBIANA EM UM MAMÍFERO, PARA ESTERILIZAR UM OBJETO, PARA PRESERVAR UM MATERIAL INORGÂNICO OU ORGÂNICO, PARA TRATAR UMA DOENÇA, PARA REDUZIR A DOSE DE AGENTE ANTIMICROBIANO CONVENCIONAL REQUERIDA PARA TRATAR UMA INFECÇÃO MICROBIANA E PARA TRATAR UMA DOENÇA DE PROTOZOÁRIO EM UM MAMÍFERO, PRODUTO COMBINADO, FORMULAÇÃO, USO DE UM PRODUTO COMBINADO, COMPOSTO, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO MESMO. É fornecido o uso de compostos da fórmula (I), em que R^2R^3 e X têm os significados dados na descrição, para a preparação de um medicamento para matar microorganismos clinicamente latentes. Também é fornecido o uso de compostos da fórmula (I) para tratar infecções microbianas, assim como certos compostos da fórmula (I) por si.

(30) Prioridade Unionista: 08/11/2005 GB 0522715.2

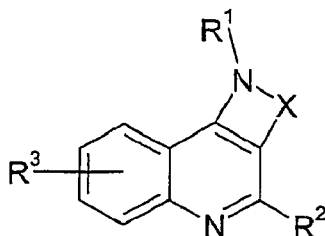
(73) Titular(es): Helperby Therapeutics Limited

(72) Inventor(es): Anthony Coates, David Edward Clark, Derek John Londesbrough, Gary Patrick Reid, Gerlinda Stoddart, Hazel Joan Dyke, Keith Mills, Marc Barry Brown, Petra Helga Beck, Thomas David Pallin, Yanmin Hu

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT GB2006004178 de 08/11/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/054693 de 18/05/2007



(I)

“USO DE UM COMPOSTO OU UM DERIVADO DO MESMO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, MÉTODOS PARA MATAR MICROORGANISMOS CLINICAMENTE LATENTES EM UM MAMÍFERO, PARA TRATAR OU PREVENIR UMA INFECÇÃO MICROBIANA EM UM MAMÍFERO, PARA ESTERILIZAR UM OBJETO, PARA PRESERVAR UM MATERIAL INORGÂNICO OU ORGÂNICO, PARA TRATAR UMA DOENÇA, PARA REDUZIR A DOSE DE AGENTE ANTIMICROBIANO CONVENCIONAL REQUERIDA PARA TRATAR UMA INFECÇÃO MICROBIANA E PARA TRATAR UMA DOENÇA DE PROTOZOÁRIO EM UM MAMÍFERO, PRODUTO COMBINADO, FORMULAÇÃO, USO DE UM PRODUTO COMBINADO, COMPOSTO, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO MESMO”

Esta invenção diz respeito ao uso de compostos com base no sistema de anel de pirrol[3,2-c]quinolina para matar microorganismos clinicamente latentes. A invenção diz respeito ainda ao uso de tais compostos para tratar infecções microbianas, assim como, *inter alia*, certos dos compostos por si.

A lista ou debate de um documento anteriormente publicado neste relatório descritivo não devem necessariamente ser interpretados como uma admissão de que o documento seja parte do estado da técnica ou seja de conhecimento geral comum.

Antes da introdução dos antibióticos, os pacientes que sofressem de infecções bacterianas agudas (por exemplo, tuberculose ou pneumonia) tinham uma chance baixa de sobrevivência. Por exemplo, a mortalidade da tuberculose foi em torno dos 50 %.

Embora a introdução de agentes antibacterianos nos idos de 1940 e 1950 rapidamente mudou este quadro, as bactérias responderam pelo ganho progressivo de resistência aos antibióticos habitualmente usados. Agora, cada país no mundo tem bactérias resistentes a antibiótico. De fato,

mais do que 70 % das bactérias que dão origem às infecções adquiridas em hospital nos USA resistem a pelo menos um dos principais agentes antimicrobianos que são tipicamente usados para combater a infecção (ver Nature Reviews, Drug Discovery 1, 895-910 (2002)).

5 Um modo de tentar resolver o problema crescente de bactérias resistentes é o desenvolvimento de novas classes de agentes antimicrobianos. Entretanto, até a introdução de linezolida em 2000, não tem havido nenhuma classe nova de antibiótico comercializada por mais de 37 anos. Além disso, mesmo o desenvolvimento de novas classes de antibiótico fornecem apenas
10 uma solução temporária e de fato existem já relatos de resistência de certas bactérias à linezolida (ver Lancet 357, 1179 (2001) e Lancet 358, 207-208 (2001)).

De modo a desenvolver soluções de duração mais longas para o problema de resistência bacteriana, está evidente que métodos alternativos
15 são requeridos. Um tal método alternativo é minimizar, tanto quanto for possível, as oportunidades que são dadas às bactérias para desenvolver resistência aos antibióticos importantes.

Assim, estratégias que podem ser adotadas incluem limitar o uso de antibióticos para o tratamento de infecções não agudas, assim como
20 controlar que antibióticos sejam dados aos animais de modo a promover o crescimento.

Entretanto, de modo a atacar o problema mais eficazmente, é necessário obter um entendimento dos mecanismos reais pelos quais as bactérias geram resistência aos agentes antibióticos. Para fazer isto requer
25 primeiro uma consideração de como os agentes antibióticos correntes funcionam para matar bactérias.

Os agentes antimicrobianos alvejam componentes essenciais de metabolismo bacteriano. Por exemplo, as β -lactamas (por exemplo, penicilinas e cefalosporinas) inibem a síntese da parede celular, ao passo que

outros agentes inibem uma faixa diversa de alvos, tais como a DNA girase (quinolonas) e a síntese de proteína (por exemplo, macrolídeos, aminoglicosídeos, tetraciclinas e oxazolidinonas). A faixa de organismos contra os quais os agentes antimicrobianos são eficazes varia, dependendo de quais organismos são severamente dependentes da(s) etapa(s) metabólica(s) que é/são inibida(s). Além disso, o efeito das bactérias podem variar de uma mera inibição de crescimento (isto é, um efeito bacteriostático, como observado com agentes tais como as tetraciclinas) para matar na íntegra (isto é, um efeito bactericida, como observado, por exemplo, com penicilina).

As bactérias têm se desenvolvido na Terra por mais do que 3 bilhões de anos e, neste tempo, têm sido necessário responder aos vastos números de estresses ambientais. Portanto talvez não seja surpresa de que as bactérias tenham desenvolvido uma variedade de aparentemente inesgotável de mecanismos pelos quais elas podem responder aos estresses metabólicos impostos a elas pelos agentes antibióticos. Na verdade, os mecanismos pelos quais as bactérias podem gerar resistência incluem estratégias tão diversas quanto a inativação do medicamento, modificação do sítio de ação, modificação da permeabilidade da parede celular, super produção da enzima alvo e desvio das etapas inibidas.

Não obstante, a taxa de resistência que emerge para um agente particular tem sido observada variar amplamente, dependendo de fatores tais como o mecanismo do agente de ação, se o modo do agente de matar é dependente do tempo ou da concentração, da potência contra a população de bactérias e da magnitude e duração da concentração sérica disponível.

Foi proposto (ver Science 264, 388-393 (1994)) que os agentes que alvejam enzimas únicas (por exemplo, rifampicina) são os mais propensos ao desenvolvimento de resistência. Além disso, quanto mais tempo que os níveis subótimos de agente antimicrobianos estão em contato com as bactérias, mais provável a emergência de resistência.

Além disso, é agora conhecido que muitas infecções bacterianas incluem sub-populações de bactérias que são fenotipicamente resistentes aos antimicrobianos (ver, por exemplo: J. Antimicrob. Chemother. 4, 395-404 (1988); J. Med. Microbiol. 38, 197-202 (1993); J. Bacteriol. 182, 1794-1801 (2000); *ibid.* 182, 6358-6365 (2000); *ibid.* 183, 6746-6751 (2001); FEMS Microbiol. Lett. 202, 59-65 (2001); e Trends in Microbiology 13, 34-40 (2005)). Parece haver diversos tipos de tais bactérias fenotipicamente resistentes, que incluem bactérias persistentes, de fase estacionária, assim como aquelas nas profundidades de biopelículas. Entretanto, cada um destes tipos é caracterizado pela sua taxa baixa de crescimento (comparada com as bactérias da fase log sob as mesmas condições). A privação nutricional e densidades de célula alta também são características comuns de tais bactérias.

Embora resistentes aos agentes antimicrobianos no seu estado de crescimento lento, as bactérias fenotipicamente resistentes diferem daquelas que são genotipicamente resistentes em que elas recuperam a sua suscetibilidade aos antimicrobianos quando elas retornam a um estado de crescimento rápido (por exemplo, quando nutrientes se tornam mais facilmente disponíveis para elas).

A presença de bactérias fenotipicamente resistentes em uma infecção leva à necessidade quanto a cursos prolongado de agentes antimicrobianos, que compreende doses múltiplas. Isto é porque as bactérias resistente, que se multiplicam lentamente fornecem um grupo de organismos “latentes” que podem converter a um estado de crescimento rápido quando as condições permitirem (reiniciando eficazmente deste modo a infecção). As doses múltiplas com o tempo tratam este problema matando gradualmente as bactérias “latentes” que se convertem para a forma “ativa”.

Entretanto, tratar as bactérias “latentes” pela administração de cursos prolongados de antimicrobianos possui seus próprios problemas. Isto é, exposição prolongada de bactérias nas concentrações subótimas de agente

antimicrobiano pode levar à emergência de bactérias genotipicamente resistentes, que podem depois multiplicar rapidamente na presença de concentrações ainda mais altas do antimicrobiano.

Cursos longos de antimicrobianos são mais prováveis de encorajar a emergência de resistência genotípica do que cursos mais curtos pelas razões de que bactérias que não se multiplicam tenderão a sobreviver e, de modo interessante, provavelmente têm uma capacidade realçada para mutar para resistência (ver, por exemplo: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92, 11736-11740 (1995); J. Bacteriol. 179, 6688-6691 (1997); e Antimicrob. Agents Chemother. 44, 1771-1777 (2000)). Por exemplo, a *E. coli* que não se divide continuamente muta para resistência à ciprofloxacina durante uma exposição de sete dias ao agente. [129] Assim, bactérias “latentes” seriam uma das fontes de bactérias genotipicamente resistentes.

Considerando o exposto acima, um novo método para combater o problema de resistência bacteriana seria selecionar e desenvolver agentes antimicrobianos com base na sua capacidade para matar microorganismos “latentes”. A produção de tais agentes permitiria, entre outras coisas, o encurtamento de regimes de quimioterapia no tratamento de infecções microbianas, reduzindo assim a frequência com que a resistência genotípica surge nos microorganismos.

Certas pirrol[2,3-c]quinolinas, assim como seus derivados 2,3-diidro, são divulgados em: Science of Synthesis 15, 389-549 (2005); Heterocycles 48(2), 221-226 (1998); Tetrahedron 52(2), 647-60 (1996); *ibid.* 51(47), 12869-82 (1995); Synlett (Spec. Issue), 507-509 (1995); Tetrahedron Lett. 34(22), 3629-32 (1993); JP 48030280; JP 48030078; JP 48030077; Chem. & Pharm. Bull. 20(1), 109-16 (1972); Yakugaku Zasshi 77, 85-9 (1957); *ibid.* 81, 363-9 (1961); *ibid.* 81, 479-83 e 484-9 (1961); Acta Crystallographica C43(11), 2206-9 (1987); Acta Chimica Sinica 41(7), 668-71 (1984); *ibid.* 42(5), 470-8 (1984); J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1457-63

(1997); e Anti-Cancer Drug Design 9, 51-67 (1994).

As utilidades médicas de tais compostos, por exemplo como inibidores da (H^+/K^+)-ATPase gástrica, como agentes para o tratamento de doenças relacionadas com o fator de liberação de corticotropina (CRF) e/ou o receptor do fator de liberação de corticotropina, como agentes para a prevenção e/ou tratamento de doenças neurodegenerativas, como inibidores dos efeitos de radicais livres, como imunorreguladores, como agentes antiinflamatórios, como analgésicos, como agentes antipiréticos, como agentes hipotensivos, como inibidores de enzimas do caminho da cinurenina, como agentes citotóxicos ou como inibidores da formação de partícula do HIV são mencionados na WO 97/44342; WO 98/05660; WO 99/09029; WO 00/01696; WO 01/42247; WO 2005/076861; EP 0 307 078; EP 0 587 473; JP 06092963; US 4,771,052; US 6,995,163; J. Med. Chem. 33(2), 527-33 (1990); Drug Design e Delivery 7,131-8 (1991); J. Med. Chem. 35, 1845-52 (1992); Farmaco 54(3), 152-160 (1999); Bioorg. Med. Chem. Lett. 9, 2819-22 (1999); Biochem. Biophys. Acta 1029, 24-32 (1990); e Eur. J. Med. Chem. 32, 815-22 (1997).

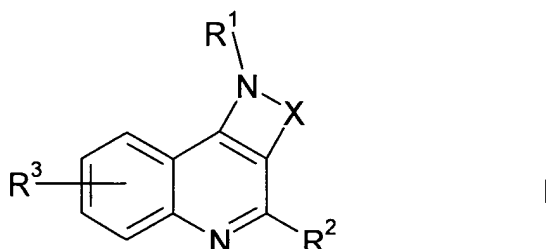
A atividade contra parasitas da malária, *Tzypansonza cruzi* e ameba para certos compostos de 2,3-diidropirrol[3,2-c]quinolina é mencionada na GB 725 745, US 2.691.023, US 2.691.024 e Synthesis 903-906 (2005).

Além disso, a atividade contra certas bactérias em desenvolvimento para um pequeno número de compostos de 2,3-diidropirrol[3,2-c]quinolina é mencionada em Yakugaku Zasshi 77, 90-3 (1957).

Nós agora descobrimos, surpreendentemente, que os derivados de pirrol[2,3-c]quinolina ou seus derivados 2,3-diidro, podem ser usados para matar microorganismos clinicamente latentes.

De acordo com um primeiro aspecto da invenção, é fornecido

o uso de um composto da fórmula I ou um derivado deste farmacologicamente aceitáveis, para a preparação de um medicamento para matar microorganismos clinicamente latentes, em que o composto da fórmula I é representado pela estrutura



em que

R^1 representa

(a) H;

(b) alquila C_{1-12} , cicloalquila C_{3-12} , cicloalquenila C_{3-12} (três últimos grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, nitro, CN, alquila C_{1-6} , alquenila C_{1-6} , alquinila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-8} (três últimos grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, =O, halo, alquila C_{1-4} e alcóxi C_{1-4}), OR^{4a} , $S(O)_nR^{4b}$, $S(O)_2N(R^{4c})(R^{4d})$, $N(R^{4e})S(O)_2R^{4f}$, $N(R^{4g})(R^{4h})$, $B^1-C(O)-B^2-R^{4i}$, arila e Het^1 e grupos cicloalquila C_{3-12} ou cicloalquenila C_{4-12} estes que podem ser opcionalmente substituídos por =O),

(c) arila ou

(d) Het^2 ;

R^2 representa

(a) H;

(b) alquila C_{1-12} , alquenila C_{1-12} , alquinila C_{1-12} , cicloalquila C_{3-12} ou cicloalquenila C_{4-12} , últimos cinco grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, nitro, CN, alquila C_{1-6} , alquenila C_{1-6} , alquinila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-8} (três últimos grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes

selecionados de OH, =O, halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄), OR^{3a}, S(O)_pR^{5b}, S(O)₂N(R^{5c})(R^{5d}), N(R^{5e})S(O)₂R^{5f}, N(R^{5g})(R^{5h}), B³-C(O)-B⁴-R⁵ⁱ, arila e Het³ e grupos cicloalquila C₃₋₁₂ ou

cicloalquenila C₄₋₁₂ estes que podem ser opcionalmente substituídos por =O,

(c) arila ou

(d) Het⁴;

R³ representa H ou de um a quatro substituintes no anel de benzeno fundido selecionados de

(a) halo,

(b) CN,

(c) alquila C₁₋₁₂, alquenila C₁₋₁₂, alquinila C₁₋₁₂, cicloalquila C₃₋₁₂ ou cicloalquenila C₄₋₁₂, últimos cinco grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, nitro, CN, alquila C₁₋₆, alquenila C₁₋₆, alquinila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₈ (três últimos grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, =O, halo, alquila C₁₋₅ e alcóxi C₁₋₄), OR^{6a}, S(O)_qR^{6b}, S(O)₂NR^{6c}(R^{6d}), N(R^{6e})S(O)₂R^{6f}, N(R^{6g})(R^{6h}), B⁵-C(O)-B⁶-R⁶ⁱ, arila e Het⁵ e grupos cicloalquila C₃₋₁₉ ou cicloalquenila C₄₋₁₂ estes que podem ser opcionalmente substituídos por =O,

(d) OR^{7a},

(e) S(O)_rR^{7b},

(f) S(O)₂N(R^{7c})(R^{7d}),

(g) N(R^{7e})S(O)₂R^{7f},

(h) N(R^{7g})(R^{7h}),

(i) B⁷-C(O)-B⁸-R⁷ⁱ,

(j) arila ou

(k) Het⁶;

R^{4a} a R⁴ⁱ, R^{5a} a R⁵ⁱ, R^{6a} a R⁶ⁱ e R^{7a} a R⁷ⁱ independentemente

representam, em cada ocorrência,

(a) H,

(b) alquila C_{1-10} , alquenila C_{2-10} , alquinila C_{2-10} (três últimos grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, OH, alcóxi C_{1-6} , arila e Het⁷),

(c) cicloalquila C_{3-10} , cicloalquila C_{4-10} (últimos dois grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, OH, =O, alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , arila e Het⁸),

(d) arila ou

(e) Het⁹,

contanto que R^{4b} , R^{5b} , R^{6b} ou R^{7b}) não representem H quando

n, p, q ou r,

são respectivamente 1 ou 2;

X representa

(a) $-C(R^{8a})(R^{8b})-C(R^{8c})(R^{8d})-$ ou

(b) $-C(R^{8e})=C(R^{8f})-$;

R^{8a} a R^{8f} independentemente representam H, halo ou alquila C_{1-4} ;

cada arila independentemente representa um grupo aromático carbocíclico C_{6-10} , grupo este que pode compreender um ou dois anéis e pode ser substituído por um ou mais substituintes selecionados de

(a) halo,

(b) CN,

(c) alquila C_{1-12} , alquenila C_{1-12} , alquinila C_{1-12} , cicloalquila C_{3-12} ou cicloalquenila C_{4-12} , últimos cinco grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, nitro, CN, alquila C_{1-6} , alquenila C_{1-6} , alquinila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-8} (três últimos grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, =O, halo, alquila C_{1-4} e alcóxi C_{1-4}), OR^{9a} , $S(O)_tR^{9b}$,

$S(O)_2N(R^{9c})(R^{9d})$, $N(R^{9e})S(O)_2R^{9f}$, $N(R^{9g})(R^{9h})$, $B^9-C(O)-B^{10}-R^{9i}$, fenila, naftila (últimos dois grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, halo, alquila C_{1-4} e alcóxi C_{1-4}) e Het^{10} e grupos cicloalquila C_{3-12} ou cicloalquenila C_{4-12} estes que podem ser

5 opcionalmente substituídos por $=O$,

(d) OR^{10a} ,

(e) $S(O)_uR^{10b}$,

(f) $S(O)_2N(R^{10c})(R^{10d})$,

(g) $N(R^{10e})S(O)_2R^{10f}$,

10 (h) $N(R^{10g})(R^{10h})$,

(i) $B^{11}-C(O)-B^{12}-R^{10i}$,

(j) fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de OH, halo, alquila C_{1-4} e alcóxi C_{1-4}) ou

15 (k) Het^{11} ;

R^{9a} a R^{9i} e R^{10a} a R^{10i} independentemente representam, em cada ocorrência,

(a) H,

(b) alquila C_{1-12} , alquenila C_{2-12} , alquinila C_{2-12} , cicloalquila C_{3-12} , cicloalquenila C_{4-12} (últimos cinco grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, OH, alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-12} , cicloalquenila C_{4-12} (últimos dois grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, $=O$, halo, alquila C_{1-4} e alcóxi C_{1-4}), alcóxi C_{1-6} , NH_2 , $N(H)$ -alquila C_{1-6} , $N(alquila\ C_{1-6})_2$, fenila (que o último grupo é opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, halo, alquila C_{1-4} e alcóxi C_{1-4}) e Het^{12} e grupos cicloalquila C_{3-12} ou cicloalquenila C_{4-12} estes que podem ser

20 25 opcionalmente substituídos por $=O$),

(c) fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por

um ou mais substituintes selecionados de OH, CN, halo, alquila C₁₋₆ e alcóxi C₁₋₆) ou

(e) Het¹³,

contanto que R^{9b} ou R^{10b} não representem H quando t ou u, são

5 respectivamente 1 ou 2;

Het¹ a Het¹³ independentemente representam grupos heterocíclicos de 4 a 14 membros contendo um ou mais heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre, grupos heterocíclicos estes que podem compreender um, dois ou três anéis e podem ser substituídos por
10 um ou mais substituintes selecionados de

(a) halo,

(b) CN,

(c) alquila C₁₋₁₂, alquenila C₁₋₁₂, alquinila C₁₋₁₂, cicloalquila C₃₋₁₂ ou cicloalquenila C₄₋₁₂, últimos cinco grupos estes que são opcionalmente
15 substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, nitro, CN, alquila C₁₋₆, alquenila C₁₋₆, alquinila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₈ (três últimos grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, =O, halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄), OR^{11a}, S(O)_vR^{11b}, S(O)₂N(R^{11c})(R^{11d}), N(R^{11e})S(O)₂R^{11f}, N(R^{11g})(R^{11h}), B¹³-C(O)-B¹⁴-R¹¹ⁱ, fenila, naftila (últimos dois grupos estes que são opcionalmente substituídos por um
20 ou mais substituintes selecionados de OH, halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄) e Het^a e grupos cicloalquila C₃₋₁₂ ou cicloalquenila C₄₋₁₂ estes que podem ser opcionalmente substituídos por =O,

(d) OR^{12a},

(e) =O,

(f) S(O)_wR^{12b},

(g) S(O)₂N(R^{12c})(R^{12d}),

(h) N(R^{12e})S(O)₂R^{12f},

(i) N(R^{12g})(R^{12h}),

25

(j) $B^{15}-C(O)-B^{16}-R^{12i}$,

(k) fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de OH, halo, alquila C_{1-4} e alcóxi C_{1-4}) ou

5 (l) Het^b ;

R^{11a} a R^{11i} e R^{12a} a R^{12l} independentemente representam, em cada ocorrência,

(a) H,

10 (b) alquila C_{1-12} , alquenila C_{2-12} , alquinila C_{2-12} , cicloalquila C_{3-12} , cicloalquenila C_{4-12} (últimos cinco grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, OH, alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-12} , cicloalquenila C_{4-12} (últimos dois grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, =O, halo, alquila C_{1-4} e alcóxi C_{1-4}), alcóxi C_{1-6} , fenila (que o último grupo é
15 opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de OH, halo, alquila C_{1-4} e alcóxi C_{1-4}) e Het^c e grupos cicloalquila C_{3-12} ou cicloalquenila C_{4-12} estes que podem ser opcionalmente substituídos por =O),

(c) fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de OH, halo, alquila C_{1-4} e alcóxi C_{1-4})

20 ou

(e) Het^d ,

contanto que R^{11b} ou R^{12b} não representem H quando v ou w, são respectivamente 1 ou 2;

25 B^1 a B^{16} independentemente representam uma ligação direta, O, S, NH ou $N(R^{13})$;

n, p, q, r, s, t, u, v e w independentemente representam 0, 1 ou 2;

R^{13} representa

(a) alquila C_{1-6} ,

(b) fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de OH, halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄),

(c) cicloalquila C₃₋₇ (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de OH, =O, halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄) ou

(e) Het^e;

Het^a a Het^e independentemente representam grupos heterocíclicos de 5 ou 6 membros contendo de um a quatro heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre, grupos heterocíclicos estes que podem ser substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, =O e alquila C₁₋₆; e

a menos que de outro modo especificado

(i) os grupos alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila e cicloalquenila, assim como a parte de alquila de grupos alcóxi, podem ser substituídos por um ou mais átomos de halo, e

(ii) os grupos cicloalquila e cicloalquenila podem compreender um ou dois anéis e adicionalmente podem ser fundidos no anel a um ou dois anéis de benzeno.

Quando aqui usado, o termo “derivado farmaceuticamente aceitável” inclui referências a:

(a) sais farmaceuticamente aceitáveis com ácidos ou bases (por exemplo, sais de adição ácida); e/ou

(b) solvatos (por exemplo, hidratos)

Sais de adição ácida que podem ser mencionados incluem sais de carboxilato (por exemplo, sais de formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, isobutirato, heptanoato, decanoato, caprato, caprilato, estearato, acrilato, caproato, propiolato, ascorbato, citrato, glicuronato, glutamato, glicolato, um-hidroxibutirato, lactato, tartrato, fenilacetato, mandelato, fenilpropionato, fenilbutirato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato,

hidroxibenzoato, metoxibenzoato, dinitrobenzoato, o-acetoxibenzoato, salicilato, nicotinato, isonicotinato, cinamato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, malato, maleato, hidroximaleato, hipurato, ftalato ou tereftalato), sais de haleto (por exemplo, cloreto, brometo ou
 5 iodeto), sais de sulfonato (por exemplo, sais de benzenossulfonato, metil-, bromo- ou cloro-benzeno-sulfonato, xilenossulfonato, metanossulfonato, etanossulfonato, propano-sulfonato, hidroxietanossulfonato, 1- ou 2-naftaleno-sulfonato ou 1,5-naftalenodissulfonato) ou sais de sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfito, bissulfito, fosfato, monoidrogeno fosfato,
 10 diidrogeno fosfato, metafosfato, pirofosfato ou nitratos e outros.

O termo “derivado farmaceuticamente aceitável” também inclui referências a:

(a) Sais de amônio quaternário alquila C_{1-4} ; ou

(b) N-óxidos,

15 a cada um dos dois átomos N terciários do sistema de anel (2,3-diidro)-pirrolquinolina ou a um átomo N terciário que pode estar presente em qualquer um dos substituintes R^1 , R^2 e R^3 .

Para se evitar dúvidas, as definições dos termos grupos arila, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila e alcóxi fornecidas
 20 acima aplicam-se, a menos que de outro modo estabelecido, a cada uso de tais termos aqui. Além disso, o um ou dois anéis de benzeno que podem ser fundidos aos grupos cicloalquila podem carregar um ou mais dos substituintes definidos em respeito ao grupo cicloalquila relevante.

O termo “halo”, quando aqui usado, inclui flúor, cloro, bromo
 25 e iodo.

Grupos heterocíclicos (Het^1 to Het^{13} e Bet^a to Het^c) podem ser completamente saturados, parcialmente saturados, totalmente aromáticos ou parcialmente aromáticos no caráter. Os valores dos grupos heterocíclicos (Het^1 a Het^{13} e Het^a a Het^c) que podem ser mencionados incluem 1-

azabíciclo[2,2,2]octanila, benzimidazolila, benzo[c]-isoxazolidinila, benzisoxazolila, benzodioxanila, benzodioxepanila, benzodioxolila, benzofuranila, benzofurazanila, benzomorfolinila, 2,1,3-benzoxadiazolila, benzoxazolidinila, benzoxazolila, benzopirazolila, benzo[e]pirimidina, 2,1,3-
 5 benzotiadiazolila, benzotiazolila, benzotienila, benzotriazolila, cromanila, cromenila, cinolinila, 2,3-diidro-benzimidazolila, 2,3-diidrobenzo[b]furanila, 1,3-diidrobenzo[c]furanila, 1,3-diidro-2,1-benzisoxazolila 2,3-diidropirrol[2,3-b]piridinila, dioxanila, furanila, hexaidropirimidinila, hidantoinila, imidazolila, imidazo[1,2-a]piridinila, imidazo[2,3-b]tiazolila,
 10 indolila, isoquinolinila, isoxazolidinila, isoxazolila, maleimido, morfolinila, nafto[1,2-b]furanila, oxadiazolila, 1,2- ou 1,3-oxazinanila, oxazolila, ftalazinila, piperazinila, piperidinila, purinila, piranila, pirazinila, pirazolila, piridinila, pirimidinila, pirrolidinonila, pirrolidinila, pirrolinila, pirrol[2,3-b]piridinila, pirrol[5,1-b] piridinila, pirrol[2,3-c]piridinila, pirrolila,
 15 quinazolinila, quinolinila, sulfolanila, 3-sulfofenila, 4,5,6,7-tetraidro-benzimidazolila, 4,5,6,7-tetraidrobenzopirazolila, 5,6,7,8-tetraidrobenzo[e]pirimidina, tetraidrofuranila, tetraidropiranila, 3,4,5,6-tetraidro-piridinila, 1,2,3,4-tetraidropirimidinila, 3,4,5,6-tetraidropirimidinila, tiadiazolila, tiazolidinila, tiazolila, tienila, tieno[5,1-c]piridinila, tio-cromanila, triazolila,
 20 1,3,4-triazolo[2,3-b]pirimidinila, xantenila e outros.

Os valores de Het¹ que podem ser mencionados incluem benzodioxanila (por exemplo, benzodioxan-2-il), benzodioxolila (por exemplo, benzodioxol-5-il), pirazinila (por exemplo, pirazin-2-il), piridinila (por exemplo, piridin-2-ila ou piridin-3-il), pirrolidinonila (por exemplo, pirrolidinon-1-il) e tetraidrofuranila (por exemplo, tetraidro-furan-2-il).

Os valores de Het² que podem ser mencionados incluem benzimidazolila (por exemplo, benzimidazol-2-il), piperidinila (por exemplo, piperidin-4-il), piridinila (por exemplo, piridin-3-il) e pirrolidinila (por exemplo, pirrolidin-3-il).

Os valores de Het⁶ que podem ser mencionados incluem morfolinila (por exemplo, morfolin-4-il) e piperidinila (por exemplo, piperidin-4-il).

5 Os valores de Het⁹ que podem ser mencionados incluem piperidinila (por exemplo, piperidin-1-il).

Os valores de Het¹¹ que podem ser mencionados incluem piperazinila (por exemplo, piperazin-1-il), piperidinila (por exemplo, piperidin-1-il) e piridinila (por exemplo, piridin-3-il).

10 Os valores de Het¹³ que podem ser mencionados incluem piridinila (por exemplo, piridin-3-il).

Os compostos da fórmula I que podem ser mencionados incluem:

- (a) aqueles em que R¹ e/ou R² representam H; e
 - (b) aqueles em que R¹ representa outro que não H e/ou R²
- 15 representa outro que não H.

Quando aqui usado, o termo “microorganismos” significa:

- (a) fungos (como definido abaixo); e, particularmente
- (b) bactérias (como definido abaixo).

20 Referências aqui para os termos “microbiano”, “anti-microbiano” e “antimicrobianamente” devem ser interpretados de acordo com a definição do “microorganismos”. Por exemplo, o termo “microbiano” significa fúngico ou, particularmente, bacteriano.

Quando aqui usado, o termo “cl clinicamente latente” inclui referências a microorganismos que são viáveis mas não cultiváveis (por exemplo, bactérias que não podem ser detectadas pelas técnicas de cultura padrão mas que são detectáveis e quantificáveis pelas técnicas tais como contagem de diluição de caldo, técnicas microscópicas ou moleculares tais como reação da cadeia de polimerase).

25

O termo “cl clinicamente latente” também inclui referências a

microorganismos que são fenotipicamente tolerante, por exemplo microorganismos que:

(a) sensíveis (por exemplo, na fase log) aos efeitos bioestáticos (por exemplo, bacterioestáticos) de agentes antimicrobianos convencionais (isto é, microorganismos para os quais a concentração inibitória mínima (MIC) de um antimicrobiano convencional é substancialmente inalterada); mas

(b) possuem suscetibilidade drasticamente diminuída a morte induzida por medicamento (por exemplo, microorganismos para os quais, com qualquer agente antimicrobiano convencional dado, a razão da concentração microbicida mínima (por exemplo, concentração bactericida mínima, MBC) para MIC é 10 ou mais).

Em relação ao ponto (a) acima, “substancialmente inalterada” refere-se a valores de MIC que são em qualquer lugar de 50 a 200 % (por exemplo, de 90 a 110 %) do valor determinado sob condições padrão para o microorganismo e agente antimicrobiano convencionais participantes.

Para se evitar dúvidas, o termo “cl clinicamente latente” exclui referências aos microorganismos que são genotipicamente resistentes aos agentes antimicrobianos convencionais (isto é, microorganismos que diferem geneticamente de membros sensíveis a antimicrobiano do mesmo gênero e que demonstra um MIC aumentado (por exemplo, na fase log) para um ou mais agentes antimicrobianos convencionais comparados aos ditos microorganismos sensíveis a antimicrobiano).

O termo “cl clinicamente latente” ainda inclui referências a microorganismos que: -

(i) são metabolicamente ativos; mas

(ii) têm uma taxa de crescimento que está abaixo do limiar de expressão da doença infecciosa.

O termo “limiar de expressão da doença infecciosa” será

entendido por aqueles de habilidade na técnica incluir referências ao limiar da taxa de crescimento abaixo que os sintomas da doença infecciosa (em um paciente infectado com o microorganismo relevante) ausentes.

Em relação ao ponto (i) acima, atividade metabólica do microorganismos latente pode ser determinada por diversos métodos conhecidos por aqueles habilitados na técnica, por exemplo medindo-se os níveis de mRNA nos microorganismos ou pela determinação de sua taxa de captação de uridina. A este respeito, o termo “cl clinicamente latente” ainda inclui referências a microorganismos que, comparados ao mesmo número de microorganismos sob condições de crescimento logarítmicas (*in vitro* ou *in vivo*), possuem níveis reduzidos mas ainda significantes de:

(I) mRNA (por exemplo, de 0,0001 a 50 %, tal como de 1 a 30, 5 a 25 ou 10 a 20 %, do nível de mRNA); e/ou

(II) captação de uridina (por exemplo, [³H]uridina) (por exemplo, de 0,0005 a 50 %, tal como de 1 a 40, 15 a 35 ou 20 a 30 % do nível de captação de [³H]uridina).

Quando aqui usado, o termo “agente(s) antimicrobiano(s) convencional(is)” significa:

- (a) agentes antifúngicos convencionais; e, particularmente
 - (b) agentes antibacterianos convencionais,
- em que cada de (a) e (b) é como definido abaixo.

Quando aqui usado, o termo “agente(s) antimicrobianos(s) convencional(is)” inclui referências a agentes bactericidas e bacteriostáticos que são conhecidos na técnica anterior (isto é, agentes que foram selecionados e desenvolvidos com base nas suas MICs - isto é a sua capacidade para inibir o crescimento de bactérias). A este respeito, agentes antibióticos convencionais particulares que podem ser mencionados incluem qualquer um ou mais dos seguintes.

- (a) β -Lactamas, que incluem:

(i) penicilinas, tais como

(I) benzilpenicilina, procaína benzilpenicilina, fenóxi-metilpenicilina, meticilina, propicilina, epicilina, ciclacilina, hetacilina, ácido 6-aminopenicilânico, ácido penicílico, ácido penicilânico sulfono
5 (sulbactama), penicilina G, penicilina V, feneticilina, ácido fenoximetilpenicilínico, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, D-(-)-penicilamina, dicloxacilina, nafcilina e oxacilina,

(II) penicilinas resistentes a penicilinase (por exemplo, flucloxacilina),

10 (III) penicilinas de espectro amplo (por exemplo, ampicilina, amoxicilina, metampicilina e bacampicilina),

(IV) penicilinas antipseudomonais (por exemplo, carboxipenicilinas tais como ticarcilina ou ureidopenicilinas tais como piperacilina),

15 (V) mecilinamas (por exemplo, pivmecilinam), ou

(IV) combinações de qualquer dois ou mais dos agentes mencionados de (I) a (V) acima ou combinações de qualquer dos agentes mencionados de (I) a (V) acima com um inibidor de β -lactamase tal como azobactama ou, particularmente, ácido clavulânico (ácido este que está
20 opcionalmente na forma de sal metálico, por exemplo, na forma de sal com um metal alcalino tal como sódio ou, particularmente, potássio);

(ii) cefalosporinas, tais como cefaclor, cefadroxila, cefalexina (cefalexina), cefcapeno, cefcapeno pivoxila, cefdinir, cefditoren, cefditoren pivoxila, cefixima, cefotaxima, cefpiroma, cefpodoxima, cefpodoxima
25 proxetila, cefprozila, cefradina, ceftazidima, cefteram, cefteram pivoxila, ceftriaxona, cefuroxima, cefuroxima axetila, cefaloridina, cefacetila, cefamandola, cefaloglicina, ceftobiprola, PPI-0903 (TAK-599), ácido 7-aminocefalosporânico, ácido 7-aminodes-acetoxicefalosporânico, cefamandol, cefazolin, cefinetazol, cefoperazona, cefsulodin, sal de zinco de cefalosporina

C, cefalotina, cefapirina; e

(iii) outras β -lactamas, tais como monobactamas (por exemplo, aztreonama), carbapenemas (por exemplo, imipenema (opcionalmente em combinação com um inibidor de enzima renal tal como cilastatina), meropenema, ertapenema, doripenema (S-4661) e RO4908463 (CS-023)), penemas (por exemplo, faropenema) e 1-oxa- β -lactamas (por exemplo, moxalactama).

(b) Tetraciclina, tais como tetraciclina, demeclociclina, doxiciclina, limeciclina, minociclina, oxitetraclina, clortetraciclina, meclociclina e metaciclina, assim como glicilciclina (por exemplo, tigeciclina).

(c) Aminoglicosídeos, tais como amicacina, gentamicina, netilmicina, neomicina, estreptomicina, tobramicina, amastatina, butirosina, butirosema A, daunorubicina, dibecacina, diidro-estreptomicina, G 418, higromicina B, canamicina B, canamicina, quirromicina, paromomicina, ribostamicina, sisomicina, espectinomicina, estreptozocina e tiostreptona.

(d) (i) Macrólidos, tais como azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina, espiramicina, anfotericinas B (por exemplo, vanfotericina B), bafilomicinas (por exemplo, bafilomicina A1), brefeldinas (por exemplo, brefeldema A), concanamycin (por exemplo, concanamycin A), complexo de filipina, josamicina, mepartricina, midecamicina, nonactina, nistatina, oleandomicina, oligomicinas (por exemplo, oligomicina A, oligomicina B e oligomicina C), pimaricina, rifampicina, rifamicina, rosamicina, tilosina, virginiamicina e fosfomicina.

(ii) Cetolidas tais como telitromicina e cetromicina (ABT-773).

(iii) Lincosaminas, tais como lincomicina.

(e) Clindamicina e clindamicina 2-fosfato.

(f) Fenicóis, tais como cloranfenicol e tianfenicol.

(g) Esteróides, tais como ácido fugídico (opcionalmente na forma de sal metálico, por exemplo, na forma de sal com um metal alcalino tal como sódio).

(h) Glicopeptídeos tais como vancomicina, teicoplanina,
5 bleomicina, fleomicina, ristomicina, telavancina, dalbavancina e oritavancina.

(i) Oxazolidinonas, tais como linezolida e AZD2563.

(j) Estreptograminas, tais como quinupristina e dalfopristina ou uma combinação destes.

(k) (i) Peptídeos, tais como polimixinas (por exemplo,
10 colistina e polimixina B), lisoestafina, duramicina, actinomicinas (por exemplo, actinomicina C e actinomicina D), actinonina, 7-aminoactinomicina D, antimicina A, antipaína, bacitracina, ciclosporema A, ecinomicina, gramicidinas (por exemplo, gramicidina A e gramicidina C), mixotiazol, nisina, paracelsina, valinomicina e viomicina.

15 (ii) Lipopeptídeos, tais como daptomicina.

(iii) Lipoglicopeptídeos, tais como ramoplanina.

(l) Sulfonamidas, tais como sulfametoxazol, sulfadiazina, sulfaquinoxalina, sulfatiazol (os dois últimos agentes estes que são
20 opcionalmente na forma de sal metálico, por exemplo, na forma de sal com um metal alcalino tal como sódio), succinilsulfatiazol, sulfadimetoxina, sulfaguanidina, sulfametazina, sulfamonometoxina, sulfanilamida e sulfasalazina.

(m) Trimetoprima, opcionalmente em combinação com um sulfonamida, tal como sulfametoxazol (por exemplo, a combinação de co-
25 trimoxazol).

(n) medicamentos anti-tuberculose, tais como isoniazida, rifampicina, rifabutina, pirazinamida, etambutol, estreptomicina, amicacina, capreomicina, canamicina, quinolonas (por exemplo, aqueles em (q) abaixo), ácido para-aminossalicílico, ciclosserina e etionamida.

(o) medicamentos antilepróticos, tais como dapsona, rifampicina e clofazimina.

(p) (i) Nitroimidazóis, tais como metronidazol e tinidazol.

(ii) Nitrofuranos, tais como nitrofurantoína.

5. (q) Quinolonas, tais como ácido nalidíxico, norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina, gemifloxacina, garenoxacin, DX-619, WCK 771 (o sal de arginina do S-(-)-nadifloxacina), 8-quinolinol, cinoxacin, enrofloxacina, flumequina, lomefloxacina, ácido oxolínico e ácido pipemídico.

10 (r) derivados de aminoácidos, tais como azasserina, bestatina, D-ciclosserina, 1,10-fenantrolina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina e ácido L-alanil-L-1-aminoetilfosfônico.

(s) ácidos aureólicos, tais como cromomicina A3, mitramicina A e mitomicina C.

15 (t) Benzocinóides, tais como herbimicina A.

(u) Coumarin-glicosídeos, tais como novobiocina.

(v) Derivados de éter difenílico, tal como irgasan.

(w) Epipolitiodixopiperazinas, tais como gliotoxina de *Gliocladium fimbriatum*.

20 (x) Derivados de ácido graxo, tal como cerulenina.

(y) Glicosaminas, tais como 1-deoximanojirimicina, 1-deoxinojirimicina e N-metil-1-deoxinojirimicina.

(z) Derivados de indol, tais como estaurosporina.

(aa) Diaminopirimidinas, tais como iclaprim (AR-100).

25 (ab) Macrolactamas, tais como ascomicina.

(ac) Taxóides, tais como paclitaxel.

(ad) Estatinas, tais como mevastatina.

(ae) Ácidos polifenólicos, tais como (+)-ácido úsnico.

(af) Poliéteres, tais como lasalocida A, lonomicina A,

monensina, nigericina e salinomicina.

(ag) Derivados de ácido picolínico, tal como ácido fusárico.

(ah) Nucleosídeos peptidílicos, tais como blasticidina S, nicomicina, nourseotricina e puromicina.

5 (ai) Nucleosídeos, tais como adenina 9-β-D-arabinofuranosida, 5-azacitidina, cordicepina, formicina A, tubercidina e tunicamicina.

(aj) Pleuromutilinas, tais como GSK-565154, GSK-275833 e tiamulina.

10 (ak) Inibidores de peptídeo desformilase, tal como LBM415 (NVP PDF-713) e BB 83698.

(al) Agentes antibacterianos para pele, tal como fucidina, benzamicina, clindamicina, eritromicina, tetraciclina, sulfadiazina de prata, clortetraciclina, metronidazol, mupirocina, framicitina, gramicidina, sulfato de neomicina, polimixinas (por exemplo, polimixina B) e gentamicina;

15 (al) Agentes mistos, tais como metenamina (hexamina), doxorubicina, piericidema A, estigmatelina, actidiona, anisomicina, apramicina, coumeimicina A1, L(+)-ácido láctico, citocalasinas (por exemplo, citocalasina B e citocalasina D), emetina e ionomicina.

20 Os antibióticos particularmente convencionais que podem ser mencionados incluem aqueles listados de (a) a (q) acima, tais como:

as cilinas listadas em (a)(i) acima (por exemplo, amoxicilina, ampicilina, fenoximatilpenicilina ou, particularmente, co-amoxiclav (co-amoxicilina));

25 as cefalosporinas listadas de (a)(ii) acima (por exemplo, cefuroxima, cefaclor ou cefalexina);

as carbapenemas listadas de (um)(iii) acima (por exemplo, ertapenema);

as tetraciclinas listadas de (b) acima (por exemplo, doxiciclina ou minociclina);

os macrolídeos listados de (d)(i) acima (por exemplo, claritromicina, eritromicina, roxitromicina ou, particularmente, azitromicina);

os cetolídeos listados de (d) (ii) acima (por exemplo, telitromicina);

5 as oxazolidinonas listadas de (i) acima (por exemplo, linezolid);

os lipopeptídeos listados de (k)(ii) acima (por exemplo, daptomicina);

trimetoprim e as combinações com este (por exemplo, co-
10 trimoxazol) listadas de (m) acima;

os nitrofuranos listados de (p) acima (por exemplo, nitrofurantoína); e

as quinolonas listadas de (q) acima (por exemplo, norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina, ou, particularmente, levofloxacina
15 ou moxifloxacina).

Quando aqui usado, o termo “agente(s) antifúngico(s) convencional(is)” inclui(em) referências a agentes fungicidas e fungostáticos que são conhecidos na técnica anterior (isto é, agentes que foram selecionados e desenvolvidos com base nas suas MICs - isto é a sua capacidade para inibir
20 o crescimento de fungos). A este respeito, agentes antifúngicos convencionais particulares que podem ser mencionados incluem qualquer um ou mais dos seguintes.

(a) antifúngicos de azol, tais como imidazóis (por exemplo, clotrimazol, econazol, fenticonazol, cetoconazol, miconazol, sulconazol e
25 tioconazol) ou triazóis (por exemplo, fluconazol, itraconazol e voriconazol);

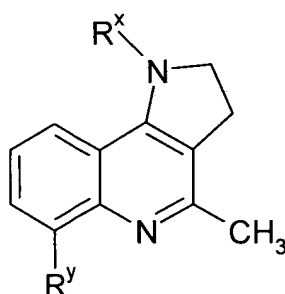
(b) antifúngicos de polieno, tais como vanfotericina e nistatina;

(c) agentes antifúngicos mistos tais como griseofulvina, caspofungina ou flucitosina, os dois últimos agentes estes que são opcionalmente utilizados em combinação;

(d) antifúngicos de alilamina, tais como terbinafina.

Os compostos da fórmula I que podem ser mencionados incluem os seguintes.

(1) Um composto da fórmula I, como mais acima definido,
5 contanto que o composto não seja da fórmula



em que:

(a) R^y representa H e R^x representa H, metila, 2-hidroxietila, fenila, 4-metilfenila, 4-metoxifenila ou 2-clorofenila;

(b) R^y representa metóxi e R^x representa fenila; ou

10 (c) R^y representa hidróxi e R^x representa metila, 2-hidroxietila ou fenila.

(Em outras palavras, o composto não é:

4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol- [3,2-c]quinolina;

1,4-dimetil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

15 1[2-hidroxietil]-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

4-metil-1-fenil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

4-metil-1-(4-metilfenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

4-metil-1-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]

quinolina;

20 4-metil-1-(2-clorofenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

6-metóxi-4-metil-1-fenil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c] quinolina;

6-hidróxi-1,4-dimetil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

6-hidróxi-1[2-hidroxietil]-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]

quinolina; ou

6-hidróxi-4-metil-1-fenil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]

quinolina.)

(2) Um composto da fórmula I, como mais acima definido, contanto que R^3 não represente H ou um único substituinte OR^{7a} na posição 6 do sistema de anel pirrol[3,2 -c]quinolina ou 2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina, em que R^{7a} :

- (a) é como mais acima definido;
- (b) representa H ou alquila C_{1-10} ; ou
- (c) representa H ou metila.

(3) Um composto da fórmula I, como mais acima definido, em que X representa $-C(R^{8a})(R^{8b})-C(R^{8c})R^{8d}-$, em que R^{8a} a R^{8d} são como mais acima definidos.

As formas de realização particulares dos compostos da fórmula I incluem aqueles em que:

(1) R^1 representa

alquila C_{1-6} ou cicloalquila C_{3-7} (últimos dois grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, alquila C_{1-4} , cicloalquila C_{3-6} (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alquila C_{1-4} e alcóxi C_{1-4}), OR^{4a} , $C(O)OR^{4i}$, arila e Het^1) (tais como alquila C_{1-6} ou cicloalquila C_{3-7} (últimos dois grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, alquila C_{1-4} , cicloalquila C_{3-6} (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alquila C_{1-4} e alcóxi C_{1-4}), OR^{4a} , arila e Het^1),

arila ou

Het^2 ;

(2) R^2 representa alquila C_{1-6} opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, OR^{5a} , $N(R^{5g})(R^{5h})$ e $C(O)OR^{5i}$;

(3) R^3 representa H ou, particularmente, de um a quatro substituintes no anel de benzeno fundido selecionados

de halo (por exemplo, cloro),

CN,

5 alquila C_{1-6} opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, CN e OR^{6a} ,

OR^{7a} ,

$S(O)_rR^{7b}$,

$N(H)R^{7h}$,

10 $C(O)R^{7i}$,

$C(O)OR^{7i}$,

arila e

Het⁶

(por exemplo, R^3 representa de um a quatro substituintes no
15 anel de benzeno fundido selecionados de alquila C_{1-6} (opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, CN e OR^{6a}), OR^{7a} , $S(O)_rR^{7b}$, arila e Het⁶);

(4) R^{4a} a R^{4i} , R^{5a} a R^{5i} , R^{6a} a R^{6i} e R^{7a} a R^{7i} independentemente representam, em cada ocorrência,

20 alquila C_{1-10} (opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo e arila),

cicloalquila C_{3-6} (opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, alquila C_{1-4} e alcóxi C_{1-4}),

arila ou

25 Het⁹,

ou R^{4a} a R^{4i} , R^{5a} a R^{5i} , R^{6a} a R^{6i} e R^{7a} a R^{7i} também podem representar H, contanto que R^{4b} , R^{5b} , R^{6b} ou R^{7b} não representem H quando n, p, q ou r, sejam respectivamente 1 ou 2;

(5) X representa $-C(H)R^{8a}-C(H)R^{8c}-$;

(6) R^{8a} a R^{8f} independentemente representam H ou metila;

(7) cada arila independentemente representa um grupo aromático carbocíclico C₆₋₁₀, grupo este que pode compreender um ou dois anéis e podem ser substituídos por um ou mais substituintes selecionados de

5 halo,

CN,

alquila C₁₋₆ opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, cicloalquila C₃₋₆ (últimos grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄), OR^{9a} , $S(O)_tR^{9b}$, $S(O)_2N(H)R^{9c}$, $N(H)S(O)_2R^{9f}$, $N(R^{9g})(R^h)$, $B^9-C(O)-B^{10}-R^{9i}$, fenila (últimos grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, halo, metila e metóxi) e Het¹⁰,

OR^{10a} ,

15 $S(O)_uR^{10b}$,

$N(R^{10g})(R^{10h})$,

$B^{11}-C(O)-B^{12}-R^{10i}$,

fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de OH, halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄) ou

20 Het¹¹;

(8) R^{9a} a R^{9i} e R^{10a} a R^{11i} independentemente representam, em cada ocorrência,

H,

25 alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆ (últimos dois grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, OH, alquila C₁₋₄, cicloalquila C₄₋₆ (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄), alcóxi C₁₋₄, NH₂, N(H)-alquila C₁₋₄, N(alquila C₁₋₄)₂, fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes

selecionados de OH, halo, metila e metóxi) e Het¹²),

fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de OH, halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄) ou Het¹³,

5 contanto que R^{9b} ou R^{10b} não representem H quando t ou u, sejam respectivamente 1 ou 2;

 Het¹ a Het¹³ independentemente representam grupos heterocíclicos de 5 a 10 membros contendo de um a quatro heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre, grupos heterocíclicos estes
10 que podem compreender um ou dois anéis e podem ser substituídos por um ou mais substituintes selecionados de

 halo,

 alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆, últimos dois grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de
15 halo, OH, alquila C₁₋₄, cicloalquila C₄₋₆ (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄), alcóxi C₁₋₄, fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de OH, halo, metila e metóxi) e Heta,

20 OR^{12a},

 =O,

 S(O)_wR^{12b},

 N(R,^{12g})(R^{12h}),

 B¹⁵-C(O)-B¹⁶-R¹²ⁱ

25 fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de OH, halo, metila e metóxi) ou

 Het^b;

 (10) R^{11a} a R¹¹ⁱ e R^{12a} a R¹²ⁱ independentemente representam, em

cada ocorrência,

H,

alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆ (últimos dois grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, OH, alquila C₁₋₄, cicloalquila C₄₋₆ (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄), alcóxi C₁₋₄, fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de OH, halo, metila e metóxi) e Het^c,

fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de OH, halo, metila e metóxi) ou

Het^d,

contanto que R^{11b} ou R^{12b} não representem H quando v ou w, sejam respectivamente 1 ou 2;

(11) B¹ to B¹⁶ independentemente representam uma ligação direta, O, S ou NH;

(12) R¹³ representa alquila C₁₋₄ ou fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de OH, halo, metila e metóxi);

(13) Het^a a Het^e independentemente representam grupos heterocíclicos de 5 ou 6 membros contendo um ou mais heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre, grupos heterocíclicos estes que podem ser substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, =O e metila;

(14) a menos que de outro modo especificado, grupos alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila e cicloalquenila, assim como a parte de alquila de grupos alcóxi, não são substituídos;

(15) a menos que de outro modo especificado, grupos cicloalquila compreendem um ou (se número suficiente de átomos C está presente) dois anéis e são opcionalmente fundidos no anel a um anel de

benzeno (assim como para formar um grupo tal como, por exemplo, 1,2,3,4-tetraidronaftila ou, particularmente, indanila).

As formas de realização mais particulares dos compostos da fórmula I incluem aqueles em que:

5 (1) R^1 representa

Alquila C_{1-5} (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de flúor, cicloalquila C_{3-5} (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de flúor, metila e metóxi), alcóxi C_{1-4} (por exemplo, metóxi),
 10 fenóxi, fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alquila C_{1-4} e alcóxi C_{1-4}) e Het^1),

cicloalquila C_{3-6} , (que o último grupo é opcionalmente fundido a um anel de benzeno (por exemplo, para formar um grupo tal como indanila ou 1,2,3,4-tetraidronaftila) e é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de flúor, metila e metóxi),
 15

fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alquila C_{1-6} (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de OR^{9a} , $N(R^{9g})(R^{9h})$ e fenila), OR^{10a} e Het^{11}), ou

20 Het^2 ;

(2) Het^1 representa grupo heterocíclico aromático ou parcialmente aromático de 5 a 10 membros contendo de um a quatro heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre, grupo heterocíclico este que compreende um ou dois anéis e é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alquila C_{1-3} (por exemplo, metila) e alcóxi C_{1-3} (por exemplo, metóxi) (por exemplo, Het^1 representa um grupo heterocíclico aromático ou parcialmente aromático de 9 ou 10 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados de oxigênio e nitrogênio, tal como um grupo benzodioxanila ou benzodioxolila);
 25

(3) Het² representa um grupo heterocíclico de 5 a 10 membros contendo de um a quatro heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre, grupo heterocíclico este que compreende um ou dois anéis e é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, 5 alquila C₁₋₃ (que o último grupo é opcionalmente substituído por fenila) e OR^{12a} (por exemplo, Het² representa um grupo heterocíclico aromático ou completamente saturado de 5 ou 6 membros, contendo um ou dois heteroátomos selecionados de oxigênio e nitrogênio, tal como um grupo piridila ou piperidinila, grupo este que é opcionalmente substituído por alquila 10 C1-2 (que o último grupo é opcionalmente substituído por fenila), alcóxi C₁₋₃ (por exemplo, metóxi) ou fenóxi);

(4) Het¹¹ representa um grupo heterocíclico, completamente saturado, parcialmente saturado ou aromático de 5 a 6 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre, 15 grupo heterocíclico este que é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo e alquila C₁₋₃ (por exemplo, Het¹¹ representa um grupo heterocíclico completamente saturado de 6 membros, contendo um ou dois heteroátomos selecionados de oxigênio e nitrogênio, tal como um grupo piperazila, grupo este que é opcionalmente substituído por 20 alquila C₁₋₃ (por exemplo, metila));

(5) R^{9a} a R⁹ⁱ independentemente representam, em cada ocorrência, H ou alquila C₁₋₃ (por exemplo, metila);

(6) R^{10a} representa, independentemente em cada ocorrência, H,

25 alquila C₁₋₄, cicloalquila C₅₋₆ (últimos dois grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, metila, metóxi, NH₂, N(H)CH₃, N(CH₃)₂ ou fenila),

fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, metila e metóxi) ou

Het¹³;

(7) Het¹³ representa um grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 membros contendo de um a quatro heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre, grupo heterocíclico este que compreende um ou dois anéis e é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alquila C₁₋₃ (por exemplo, metila) e alcóxi C₁₋₃ (por exemplo, metóxi) (por exemplo, Het² representa um grupo heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados de oxigênio e nitrogênio, tal como um grupo piridila não substituído);

(7) R^{12a} representa alquila C₁₋₆, cicloalquila C₅₋₆ (últimos dois grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, metila e metóxi) ou fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, metila e metóxi);

(8) R² representa alquila C₁₋₃ opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, OH e N(H)R^{5g} (por exemplo, R² representa alquila C₁₋₃ não substituído, tal como metila);

(9) R³ representa um a três (por exemplo, um ou dois) substituintes no anel de benzeno fundido selecionados de

alquila C₁₋₃ (opcionalmente substituído por um ou mais grupos halo),

N(H)R^{7h},

Het⁶ ou, particularmente,

OR^{7a}

(tal como um a três (por exemplo, um ou dois) substituintes no anel de benzeno fundido selecionados de alquila C₁₋₃ (opcionalmente substituídos por um ou mais grupos halo) ou, particularmente, OR_{7a});

(10) R^{7a} representa, independentemente em cada ocorrência, alquila C₁₋₆ (opcionalmente substituído por um ou mais

substituintes selecionados de halo e fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄))

cicloalquila C₅₋₆ (opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, metila e metóxi),

fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄) ou

Het⁹;

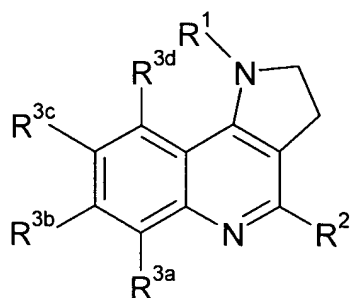
(11) R^{7a} representa fenila opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄);

(12) Het⁶ representa um grupo heterocíclico completamente saturado de 5 a 6 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados de oxigênio e nitrogênio (por exemplo, um grupo piperidinila (tal como um piperidin-1-il)), grupo este que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos alquila C₁₋₂;

(13) Het⁹ representa um grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 membros contendo de um a quatro heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre, grupo heterocíclico este que compreende um ou dois anéis e é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alquila C₁₋₃ (por exemplo, metila) e alcóxi C₁₋₃ (por exemplo, metóxi);

(14) X representa -CH₂-CH₂-.

Em uma forma de realização particular da invenção, o composto da fórmula I pode ser representado como um composto da fórmula Ia,



Ia

em que R^1 e R^2 são como mais acima definidos e cada um de R^{3a} a R^{3d} representa H ou um substituinte como mais acima definido em relação ao grupo R^3 .

Em seguida, referências aos compostos da fórmula I são, a menos que o contexto indique de outro modo, intencionadas a incluir referências aos compostos da fórmula Ia. Ao contrário, onde referência é feita às formas de realização particulares dos compostos da fórmula Ia, estas formas de realização aplicam-se igualmente, onde relevante, aos compostos da fórmula I.

As formas de realização particulares dos compostos da fórmula Ia que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

(1) um ou ambos de R^{3a} e R^{3c} representam um substituinte como mais acima definido em relação ao grupo R^3 e R^{3b} e R^{3d} ambos representam H;

(2) R^{3a} e R^{3c} independentemente representam H, OR^{7a} , $N(H)R^{7h}$ ou Het^6 (por exemplo, H ou OR^{7a}), em que R^{7a} , R^{7h} e Het^6 são como mais acima definidos, contanto que R^{3a} e R^{3c} ambos não representem H.

As formas de realização mais particulares dos compostos da fórmula Ia que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

R^1 representa

Alquila C_{1-5} (que o último grupo é opcionalmente substituído por cicloalquila C_{3-5} (por exemplo, ciclopropila), fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, metila e metóxi), fenóxi, benzodioxanila (por exemplo, benzodioxan-2-il) ou benzodioxolila (por exemplo, benzodioxo1-5-il)),

cicloalquila C_{3-6} (que o último grupo é opcionalmente fundido a um anel de benzeno (por exemplo, para fornecer um grupo cicloalquila tal como ciclopropila ou um grupo cicloalquila fundido em benzo tal como 1,2,3,4-tetraidronaftila ou indanila (por exemplo, indan-2-ila, indan-1-ila, (S)-

indan-1-ila ou (R)-indan-1-il))),

fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes (por exemplo, um ou dois substituintes, tais como um único substituinte na posição 4) selecionado de halo (por exemplo, flúor),
 5 alquila C_{1-4} (por exemplo, metila ou, particularmente, iso-propila), OH, alcóxi C_{1-4} (que o último grupo é opcionalmente substituído por $N(CH_3)_2$, fornecendo, por exemplo, um metóxi ou grupo $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$), fenóxi (que o último grupo não é substituído ou é substituídos por um ou mais, por exemplo, um ou dois, substituintes selecionados de metóxi ou,
 10 particularmente, halo (tal como flúor)), piridilóxi (por exemplo, pirid-3-ilóxi) e piperazinila (opcionalmente substituído por metila, fornecendo, por exemplo, 4-metilpiperazin-1-il),

piridila (por exemplo, pirid-3-ila), que o último grupo é opcionalmente substituído (por exemplo, na posição 6) por metóxi ou fenóxi,
 15 ou

piperidinila (por exemplo, piperidin-4-ila), que o último grupo é opcionalmente substituído (por exemplo, na posição 1) por alquila C_{1-2} (que o último grupo é opcionalmente substituído por fenila, fornecendo, por exemplo, benzila);

20 R^{3a} e R^{3c} independentemente representam

H,

alcóxi C_{1-4} (opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halo (por exemplo, para fornecer um grupo alcóxi substituído tal como trifluorometóxi ou, particularmente, um grupo alcóxi não substituído tal como
 25 metóxi ou etóxi)),

-N(H)-(fenila), a parte fenila do que o último grupo é (opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, metila e metóxi),

um heterociclo ligado em N, completamente saturado de 5 ou

6 membros contendo um Átomo N (por intermédio do qual o grupo é ligado) e opcionalmente contendo um outro heteroátomo selecionado de N e O (por exemplo, um grupo piperidin-1-ila) ou

fenóxi (opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, metila e metóxi),

(por exemplo, R^{3a} e R^{3c} independentemente representam H, alcóxi C_{1-4} (opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halo (por exemplo, para fornecer um grupo alcóxi substituído tal como trifluorometóxi ou, particularmente, um grupo alcóxi não substituído tal como metóxi ou etóxi)) ou fenóxi (opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, metila e metóxi)),

contanto que R^{3a} e R^{3c} ambos não representem H.

Além disso, nos compostos da fórmula Ia, as formas de realização do grupo R^1 que podem ser mencionadas incluem fenila substituído (por exemplo, na posição 4) por um grupo alquila C_{3-12} (por exemplo, um grupo alquila C_{3-12} ramificado, tal como iso-propila) e opcionalmente ainda substituído como definido acima em respeito ao R^1 (quando este grupo representa arila).

As formas de realização específicas dos compostos da fórmula Ia que podem ser ainda mencionadas incluem aqueles em que:

(1) R^{3a} e R^{3c} são ambos outros que não H (por exemplo, R^{3a} e R^{3c} ambos representam OR^{7a} , em que R^{7a} é como mais acima definido) e R^{3b} e R^{3d} ambos representam H;

(2) R^{3a} é outro que não H (por exemplo, R^{3a} representa OR^{7a} , em que R^{7a} é como mais acima definido) e R^{3b} , R^{3c} e R^{3d} todos representam H; ou, particularmente,

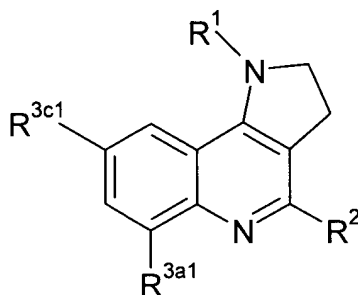
(3) R^{3c} é outro que não H (por exemplo, R^{3c} representa OR^{7a} , em que R^{7a} é como mais acima definido) e R^{3a} , R^{3b} e R^{3d} todos representam H.

Os valores específicos de R^1 que podem ser mencionados em

relação aos compostos da fórmula I incluem 3-metilbut-1-ila, 1-metilbenzimidazol-2-ila, ciclopropila, ciclopropilmetila, 2-fenoxietila, benzodioxol-5-ilmetila, 6-metoxipiridin-3-ila, 6-fenoxipiridin-3-ila, 3-hidroxifenila, 3-hidróxi-5-metilfenila, 4-hidroxifenila, 4-(2-dimetilamino-etóxi)fenila, 3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenila, 4-(piridin-3-ilóxi)-fenila ou, particularmente, benzodioxan-2-ilmetila, 1-benzilpiperidin-4-ila, cicloexila, 1,2,3,4-tetraidronaft-1-ila, 1-feniletila, 2-feniletila, fenila, 4-isopropilfenila, 4-metoxifenila, 3-fenoxifenila, 4-fenoxifenila, benzila, (2-metilfenil)metila, indan-1-ila ou indan-2-ila.

Outros valores específicos de R^1 que podem ser mencionados em relação aos compostos da fórmula I incluem 3-metoxipropila, etoxycarbonilmetila, 2-(metoxycarbonil)etila, 2-(etóxi-carbonil)etila, 3-(metoxycarbonil)propila, 3-(etoxycarbonil)propila, 1-benzilpirrolidin-3-ila, 1-metilpiperidin-4-ila, tetraidrofurano-2-ilmetila, 2-piridilmetila, 5-metilpirazin-2-ilmetila, 2-(2-piridil)etila, 2-(3-piridil)etila, 3-(1-pirrolidin-2-onil)propila, 2-metilfenila, 4-(piperidin-1-il)fenila, 4-(3-piridil)fenila, 2-fenilpropila ou, particularmente, (S)-indan-1-ila, (R)-indan-1-ila, 2-(4-clorofenil)etila, 2-(4-metoxifenil)etila ou 4-(4-fluorofenóxi)fenila.

Os compostos particulares da fórmula Ia que podem ser mencionados incluem aqueles da seguinte fórmula,



em que:

R^1 e R^2 são como mais acima definidos;

R^{3a1} representa H e R^{3c1} representa fenóxi,

ou, quando R^1 representa

alquila C₁₋₂ substituído por fenila opcionalmente substituído (por exemplo, benzila, (2-metilfenil)metila, 1-feniletila ou, particularmente, 2-feniletila),

cicloalquila C₅₋₆ fundido a um anel de benzeno (por exemplo, 1,2,3,4-tetraidronaftila, indan-1-ila ou, particularmente, indan-2-il), ou

fenila substituído por fenóxi,

então R^{3a1} pode adicionalmente representar metóxi ou fenóxi e R^{3a} pode adicionalmente representar H, metóxi, trifluorometóxi ou etóxi, contanto que R^{3a1} e R^{3a2} ambos não representem fenóxi.

O medicamento mencionado no primeiro aspecto da invenção pode ser utilizado em um método de tratamento médico. Assim, de acordo com um segundo aspecto da invenção, é fornecido um método de matar microorganismos clinicamente latentes em um mamífero infectado com tais microorganismos latentes, o método que compreende administrar ao dito mamífero uma quantidade microbiocidamente eficaz do composto da fórmula I, como mais acima definido.

Além disso, o composto da fórmula I pode ser usado para matar microorganismos clinicamente latentes. Assim, de acordo com um terceiro aspecto da invenção, é fornecido o uso de um composto da fórmula I, como mais acima definido, para matar microorganismos clinicamente latentes. Em uma forma de realização, o uso de acordo com este aspecto da invenção é um uso em *ex vivo*.

Além disso para matar microorganismos clinicamente latentes, os inventores descobriram que os compostos da fórmula I são capazes de matar microorganismos de muitos fenótipos diferentes, que incluem microorganismo em crescimento.

A este respeito, o quarto, quinto e sexto aspectos da invenção fornecem, respectivamente:

(a) o uso de um composto da fórmula I, como mais acima

definido, para a preparação de um medicamento para o tratamento de um infecção microbiana;

(b) um método de tratar ou prevenir um infecção microbiana em um mamífero, o método que compreende administrar ao dito mamífero uma quantidade antimicrobianamente eficaz de um composto da fórmula I, como mais acima definido;

(c) uso (por exemplo, uso *ex vivo*) de um composto da fórmula I para matar microorganismos.

Para se evitar dúvidas, como aqui usado, o termo “tratamento” inclui tratamento terapêutico e/ou profilático.

Do quarto ao sexto aspectos da invenção, é preferido que o composto da fórmula I não seja:

(i) 1,4-dimetil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(ii) 1-[2-hidroxietil]-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(iii) 4-metil-1-fenil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2 -c]quinolina;

(iv) 4-metil-1-(4-metilfenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(v) 4-metil-1-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(vi) 4-metil-1-(2-clorofenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(vii) 6-metóxi-4-metil-1-fenil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(viii) 6-hidróxi-1,4-dimetil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(xi) 6-hidróxi-1-[2-hidroxietil]-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina; ou

(x) 6-hidróxi-4-metil-1-fenil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-

quinolina.

Como mencionado acima, o uso de acordo com o terceiro e sexto aspectos da invenção pode ser o uso *ex vivo*, tal como o uso de um composto da fórmula I, como mais acima definido:

5 (a) como um agente de esterilização; ou

(b) como um preservante.

Ao contrário, os compostos da fórmula I podem ser utilizados nos métodos de esterilização ou preservação, tal como:

10 (i) um método de esterilizar um objeto, o método que compreende aplicar ao dito objeto um composto da fórmula I, como mais acima definido; ou

(ii) um método de preservar um material inorgânico ou, preferivelmente, orgânico, o dito método que compreende contactar, combinar ou misturar o dito material com um composto da fórmula I, como
15 mais acima definido.

Em relação ao método descrito a (i) acima, o objetivo é preferivelmente outro que não um corpo humano ou animal. Além disso, os materiais que podem ser preservados de acordo com o método descrito a (ii) acima incluem polímeros, lubrificantes, tintas, fibras, couro, papel, gêneros
20 alimentícios, água e soluções e misturas aquosas.

Quando usado para matar microorganismos clinicamente latentes ou para tratar uma infecção microbiana, o compostos da fórmula I pode ser usado sozinho (isto é, como o único agente microbiocida ou antimicrobiano) ou em combinação com qualquer um ou mais dos agentes
25 antimicrobianos convencionais descritos acima.

Além disso, quando usado como um agente de esterilização, o compostos da fórmula I pode ser usado sozinho ou em combinação com um agente convencional de esterilização. O termo “agente convencional de esterilização”, quando aqui usado, inclui referências a álcoois (por exemplo,

soluções alcoólicas metiladas industriais ou etanol), cloreto de sódio, timol, clorexidina, tensoativos catiônicos (por exemplo, cetrimida), iodo (opcionalmente combinado com povidona), fenólicos (por exemplo, triclosan), oxidantes (por exemplo, peróxido de hidrogênio, permanganato de potássio ou hipoclorito de sódio) e qualquer um ou mais dos agentes antimicrobianos convencionais descritos acima.

Assim, de acordo com sétimo e oitavo aspectos da invenção, é fornecido, respectivamente:

(i) um produto de combinação que compreende

(A) um composto da fórmula I, como mais acima definido, e

(B) um agente antibiótico convencional, como mais acima definido, em que cada um dos componentes (A) e (B) é formulado em mistura com um adjuvante, diluente ou carregador farmaceuticamente aceitáveis; e

(b) uma formulação que compreende um composto da fórmula I, como mais acima definido e um agente convencional de esterilização, como mais acima definido ou um sal ou solvato destes.

O produto de combinação de acordo com o sétimo aspecto da invenção fornece a administração do componente (A) em conjunção com o componente (B) e pode ser assim apresentado como formulações separadas, em que pelo menos uma destas formulações compreende o componente (A) e pelo menos uma compreende o componente (B) ou pode ser apresentado (isto é, formulado) como uma preparação combinada (isto é, apresentada como uma única formulação que inclui componente (A) e componente (B)).

Assim, é ainda fornecido:

(1) uma formulação farmacêutica que inclui um composto da fórmula I, como mais acima definido e um agente antimicrobiano convencional, como mais acima definido ou um derivado deste farmaceuticamente aceitável, em mistura com um adjuvante, diluente farmaceuticamente aceitáveis ou carregador (formulação esta que é em

seguida aludida como uma “preparação combinada”); e

(2) um kit de partes que compreende os componentes:

(I) uma formulação farmacêutica que inclui um composto da fórmula I, como mais acima definido, em mistura com um adjuvante, diluente ou carregador farmacêuticamente aceitáveis; e

(II) uma formulação farmacêutica que inclui um agente antimicrobiano convencional, como mais acima definido ou um derivado deste farmacêuticamente aceitável, em mistura com um adjuvante, diluente ou carregador farmacêuticamente aceitáveis,

componentes (I) e (II) estes que são cada um fornecidos em uma forma que seja adequada para administração em conjunção um com o outro.

Componente (I) do kit de partes é assim componente (A) em mistura com um adjuvante, diluente ou carregador farmacêuticamente aceitáveis. Similarmente, o componente (II) é componente (B) em mistura com um adjuvante, diluente ou carregador farmacêuticamente aceitáveis.

De acordo com um nono aspecto da invenção, é fornecido um método de fabricar um kit de partes como definido acima, método este que compreende levar um componente (I), como definido acima, em associação com um componente (II), como definido acima, tornando assim os dois componentes adequados para administração em conjunção um com o outro.

Levando-se os dois componentes “em associação um com o outro”, incluímos que os componentes (I) e (II) do kit de partes podem ser:

(i) fornecidos como formulações separadas (isto é, independentemente um de outro), que são subsequentelemente levadas juntas para o uso em conjunção um com o outro na terapia de combinação; ou

(ii) empacotados e apresentados juntos como componentes separados de um “pacote de combinação” para o uso em conjunção um com o outro na terapia de combinação.

Assim, é ainda fornecido um kit de partes que compreende:

(1) um dos componentes (I) e (II) como aqui definidos; junto com

(2) instruções para o uso deste componente em conjunção um com o outro dos dois componentes.

Os kits de partes aqui descritos podem compreender mais do que uma formulação que inclui uma quantidade/dose apropriadas do componente (A), e/ou mais do que uma formulação que inclui uma quantidade/dose apropriadas do componente (B), de modo a fornecer dosagem repetida. Se mais do que uma formulação (que compreende cada composto ativo) está presente, tais formulações podem ser as mesmas ou podem ser diferentes nos termos da dose de componente (A) ou componente (B), composição química e/ou forma física.

O produto de combinação de acordo com o sétimo aspecto da invenção pode ser usado para matar microorganismos clinicamente latentes e/ou tratar uma infecção microbiana. Assim, outros aspectos da invenção fornecem:

(i) o uso de um produto de combinação de acordo com o sétimo aspecto da invenção para a preparação de um medicamento para matar microorganismos clinicamente latentes;

(ii) um método de matar microorganismos clinicamente latentes em um mamífero, o método que compreende administrar ao dito mamífero uma quantidade microbiocidamente eficaz de um produto de combinação de acordo com o sétimo aspecto da invenção;

(iii) o uso de um produto de combinação de acordo com o sétimo aspecto da invenção para a preparação de um medicamento para tratar uma infecção microbiana; e

(iv) um método de tratar ou prevenir uma infecção microbiana em um mamífero, o método que compreende administrar ao dito mamífero

uma quantidade antimicrobianamente eficaz de um produto de combinação de acordo com o sétimo aspecto da invenção.

O método de (iv) acima fornece a vantagem de que a quantidade de agente antimicrobiano convencional requerida para tratar a infecção microbiana é reduzida comparada com aquela requerida na ausência de um composto da fórmula I.

Quando aqui usados, os termos “bactérias” (e derivados destes, tais como; “infecção bacteriana”) incluem referências a organismos (ou infecções devido a organismos) das seguintes classes e tipos específicos:

Cocos Gram-positivos, tais como

Estafilococos (por exemplo, *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, *Staph. saprophyticus*, *Staph. auricularis*, *Staph. capitis capite*, *Staph. c. ureolyticus*, *Staph. caprae*, *Staph. cohnii cohnii*, *Staph. c. urealyticus*, *Staph. equorum*, *Staph. gallinarum*, *Staph. haemolyticus*, *Staph. hominis hominis*, *Staph. h. novobiosepticus*, *Staph. hyicus*, *Staph. intermedius*, *Staph. lugdunensis*, *Staph. pasteurii*, *Staph. saccharolyticus*, *Staph. schleiferi schleiferi*, *Staph. s. coagulans*, *Staph. Staph. simulans*, *Staph. warneri* e *Staph. xilosus*) e

Estreptococo (por exemplo, estreptococo beta-haemolítico, piogênico (tal como *Strept. agalactiae*, *Strept. canis*, *Strept. dysgalactiae dysgalactiae*, *Strept. dysgalactiae equisimilis*, *Strept. equi equi*, *Strept. equi zooepidemicus*, *Strept. iniae*, *Strept. porcinus* e *Strept. pyogenes*),

estreptococo microaerofílico, piogênico (Estreptococo “esfarelado”, tal como *Strept. anginosus*, *Strept. constellatus constellatus*, *Strept. constellatus phoyngidis* e *Strept. interniedius*),

estreptococo oral de “mitis” (Estreptococo alfa-hemolítico “viridans”, tal como *Strept. mite*, *Strept. oralis*, *Strept. sanguinis*, *Strept. cristatus*, *Strept. gordonii* e *Strept. parasanguinis*), “salivarius” (não hemolítico, tal como *Strept. salivarius* e *Strept. vestibularis*) e grupos

- “mutans” (estreptococo da superfície do dente, tal como *Strept. criceti*, *Strept. mutans*, *Strept. rattii* e *Strept. sobrinus*), *Strept. acidominimus*, *Strept. bovis*, *Strept. faecalis*, *Strept. equinus*, *Strept. pneumoniae* e *Strept. Buis*, ou Estreptococo alternativamente classificado como Estreptococo dos Grupos A, B, C, D, E, G, L, P, U ou V);

Cocos Gram-negativos, tais como *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria cinerea*, *Neisseria elongata*, *Neisseria flavescens*, *Neisseria lactamica*, *Neisseria mucosa*, *Neisseria sicca*, *Neisseria subflava* e *Neisseria weaveri*;

- 10 *Bacillaceae*, tal como *Bacillus anthracis*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus thuringiensis*, *Bacillus stearothermophilus* e *Bacillus cereus*;

Enterobacteriaceae, tal como

Escherichia coli,

Enterobacter (por exemplo, *Enterobacter aerogenes*,

- 15 *Enterobacter agglomerans* e *Enterobacter cloacae*)

Citrobacter (tal como *Citrob. freundii* e *Citrob. divernis*),

Hafnia (por exemplo, *Hafnia alvei*),

Erwinia (por exemplo, *Erwinia persicinus*),

Morganella morganii,

- 20 *Salmonella* (*Salmonella enterica* e *Salmonella typhi*),

Shigella (por exemplo, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii* e *Shigella sonnei*),

Klebsiella (por exemplo, *Klebs. pneumoniae*, *Klebs. oxytoca*, *Klebs. ornitholytica*, *Klebs. planticola*, *Klebs. ozaenae*, *Klebs. terrigena*, *Klebs. granulomatis* (*Calydonnatobacterium granulomatis*) e *Klebs. rhinoscleromatis*),

- 25 *Proteus* (por exemplo, *Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri* e *Pr. vulgaris*),

Providencia (por exemplo, *Providencia alcalifaciens*,

Providencia rettgeri e *Providencia stuartii*),

Serratia (por exemplo, *Serratia marcescens* e *Serratia liquifaciens*) e

Yersinia (por exemplo, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*
5 e *Yersinia pseudotuberculosis*);

Enterococcus (por exemplo, *Enterococcus avium*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus cecorum*, *Enterococcus dispar*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus flavescens*, *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus hirae*, *Enterococcus*
10 *malodoratus*, *Enterococcus mundtii*, *Enterococcus pseudoavium*, *Enterococcus raffinosus* e *Enterococcus solitarius*);

Helicobacter (por exemplo, *Helicobacter pylori*, *Helicobacter cinaedi* e *Helicobacter fennelliae*);

Acinetobacter (por exemplo, *A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A.*
15 *haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A. lwoffii* e *A. I*);

Pseudomonas (por exemplo, *Ps. aeruginosa*, *Ps. maltophilia* (*Stenotrophomonas maltophilia*), *Ps. alcaligenes*, *Ps. chlororaphis*, *Ps. fluorescens*, *Ps. luteola*, *Ps. mendocina*, *Ps. monteilii*, *Ps. oryzae*, *Ps. pertucinogena*, *Ps. pseudocalcaligenes*, *Ps. putida* e *Ps. stutzeri*);

20 *Bacterioides fragilis*;

Peptococcus (por exemplo, *Peptococcus niger*);

Peptostreptococcus ;

Clostridium (por exemplo, *C. perfringens*, *C. difficile*, *C. botulinum*, *C. tetani*, *C. absonum*, *C. argentinense*, *C. baratii*, *C. bifementans*,
25 *C. beijerinckii*, *C. butyricum*, *C. cadaveris*, *C. carnis*, *C. celatum*, *C. clostridioforme*, *C. cochlearium*, *C. cocleatum*, *C. fallax*, *C. ghonii*, *C. glicolicum*, *C. haemolyticum*, *C. hastiforme*, *C. histolyticum*, *C. indolis*, *C. innocuum*, *C. irregulare*, *C. leptum*, *C. limosum*, *C. malenominatum*, *C. novyi*, *C. oroticum*, *C. paraputrificum*, *C. piliforme*, *C. putrefaciens*, *C. ranzosum*,

C. septicum, *C. sordelii*, *C. sfenoides*, *C. sporogenes*, *C. subterminale*, *C. symbiosum* e *C. tertium*);

Mycoplasma (por exemplo, *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. genitalium* e *M. urealyticum*);

5 *Mycobacterias* (por exemplo, *Mycobacterium tuberculosis*,
Mycobacterium avium, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium marinum*,
Mycobacterium kansasii, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium*
abscessus, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium*
africanum, *Mycobacterium alvei*, *Mycobacterium asiaticum*, *Mycobacterium*
10 *aurum*, *Mycobacterium bohemium*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium*
branderi, *Mycobacterium brumae*, *Mycobacterium celatum*, *Mycobacterium*
chubense, *Mycobacterium confluente*, *Mycobacterium conspicuum*,
Mycobacterium cookii, *Mycobacterium flavescens*, *Mycobacterium gadium*,
Mycobacterium gastri, *Mycobacterium genavense*, *Mycobacterium gordonae*,
15 *Mycobacterium goodii*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium*
hassium, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium interjectum*,
Mycobacterium heidelbergense, *Mycobacterium lentiflavum*, *Mycobacterium*
malmoense, *Mycobacterium microgenicum*, *Mycobacterium microti*,
Mycobacterium mucogenicum, *Mycobacterium neoaurum*, *Mycobacterium*
20 *nonchromogenicum*, *Mycobacterium peregrinum*, *Mycobacterium phlei*,
Mycobacterium scrofulaceum, *Mycobacterium shimoidei*, *Mycobacterium*
simiae, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium terrae*, *Mycobacterium*
thermoresistibile, *Mycobacterium triplex*, *Mycobacterium triviale*,
Mycobacterium tusciae, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium vaccae*,
25 *Mycobacterium wolinskyi* e *Mycobacterium xenopi*);

Haemophilus (por exemplo, *Haemophilus influenzae*,
Haemophilus ducreyi, *Haemophilus aegyptius*, *Haemophilus parainfluenzae*,
Haemophilus haemolyticus e *Haemophilus parahaemolyticus*);

Actinobacillus (por exemplo, *Actinobacillus*

actinomycetemcomitans, *Actinobacillus equuli*, *Actinobacillus hominis*,
Actinobacillus lignieresii, *Actinobacillus suis* e *Actinobacillus ureae*);

Actinomyces (por exemplo, *Actinomyces israelii*);

Brucella (por exemplo, *Brucella abortus*, *Brucella canis*,
 5 *Brucella melintensis* e *Brucella suis*);

Campilobacter (por exemplo, *Campilobacter jejuni*,
Campilobacter coli, *Campilobacter lari* e *Campilobacter fetus*);

Listeria monocytogenes;

Vibrio (por exemplo, *Vibrio cholerae* e *Vibrio*
 10 *parahaemolyticus*, *Vibrio alginolyticus*, *Vibrio carchariae*, *Vibrio fluvialis*,
Vibrio furnissii, *Vibrio hollisae*, *Vibrio metschnikovii*, *Vibrio Mimicus* e
Vibrio vulnificus);

Erysipelothrix rhusopathiae;

Corynebacteriaceae (por exemplo, *Corynebacterium difteriae*,
 15 *Corynebacterium jeikeum* e *Corynebacterium urealyticum*);

Spirochaetaceae, tal como *Borrelia* (por exemplo, *Borrelia*
recurrente, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia* *Borrelia andersonii*, *Borrelia*
bissettii, *Borrelia garinii*, *Borrelia japonica*, *Borrelia lusitaniae*, *Borrelia*
tanukii, *Borrelia turdi*, *Borrelia valaisiana*, *Borrelia caucasica*, *Borrelia*
 20 *crocidurae*, *Borrelia duttoni*, *Borrelia graingeri*, *Borrelia hermsii*, *Borrelia*
hispanica, *Borrelia latyschewii*, *Borrelia mazzottii*, *Borrelia parkeri*, *Borrelia*
persica, *Borrelia turicatae* e *Borrelia venezuelensis*) e *Treponema*
(Treponema pallidum ssp. pallidum, Treponema pallidum ssp. endemicum,
Treponema pallidum ssp. pertenue e Treponema carateum);

Pasteurella (por exemplo, *Pasteurella aerogenes*, *Pasteurella*
 25 *bettyae*, *Pasteurella canis*, *Pasteurella dagmato*, *Pasteurella gallinarum*,
Pasteurella haemolytica, *Pasteurella multocida multocida*, *Pasteurella*
multocida gallicida, *Pasteurella multocida septica*, *Pasteurella*
pneumotropica e *Pasteurella stomatis*);

Bordetella (por exemplo, *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella hinzii*, *Bordetella holmseii*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella pertussis* e *Bordetella trematum*);

5 *Nocardiaceae*, tal como *Nocardia* (por exemplo, *Nocardia asteroidees* e *Nocardia brasiliensis*);

Rickettsia (por exemplo, *Rickettsii* ou *Coxiella burnetii*);

Legionella (por exemplo, *Legionella anisa*, *Legionella birminghamensis*, *Legionella bozemanii*, *Legionella cincinnatiensis*, *Legionella duinoffii*, *Legionella feeleeii*, *Legionella gormanii*, *Legionella*
10 *hackeliae*, *Legionella israelensis*, *Legionella jordanis*, *Legionella lansingensis*, *Legionella longbcadae*, *Legionella maccadaernii*, *Legionella micdadei*, *Legionella oakridgensis*, *Legionella pneumophila*, *Legionella sainthelensi*, *Legionella tucsonensis* e *Legionella wadsworthii*);

Moraxella catarrhalis;

15 *Stenotrophomonas maltophilia*;

Burkholderia cepacia;

Francisella tularensis;

Gardnerella (por exemplo, *Gardnerella vaginalis* e *Gardnerella mobiluncus*);

20 *Streptobacillus moniliformis*;

Flavobacteriaceae, tal como *Capnocytophaga* (por exemplo, *Capnocytophaga canimorsus*, *Capnocytophaga cynodegmi*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Capnocytophaga granulosa*, *Capnocytophaga haemolytica*, *Capnocytophaga ochracea* e *Capnocytophaga sputigena*);

25 *Bartonella* (*Bartonella bacilliformis*, *Bartonella clarridgeiae*, *Bartonella elizabetae*, *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana* e *Bartonella vinsonii arupensis*);

Leptospira (por exemplo, *Leptospira biflexa*, *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira inadai*, *Leptospira interrogans*, *Leptospira*

- *kirschneri*, *Leptospira noguchii*, *Leptospira santarosai* e *Leptospira weilii*);
Spirillum (por exemplo, *Spirillum minus*);
Bacteroides (por exemplo, *Bacteroides caccae*, *Bacteroides capillosus*, *Bacteroides coagulans*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides forsythus*, *Bacteroides Bacteroides merdae*,
5 *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides putredinis*, *Bacteroides pyogenes*, *Bacteroides splanchnicus*, *Bacteroides stercoris*, *Bacteroides tectus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides ureolyticus* e *Bacteroides vulgatus*);
- 10 *Prevotella* (por exemplo, *Prevotella bivia*, *Prevotella buccae*, *Prevotella corporis*, *Prevotella dentalis* (*Mitsuokella dentalis*), *Prevotella denticola*, *Prevotella disiens*, *Prevotella enoeca*, *Prevotella heparinolytica*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella loeschii*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella nigrescens*, *Prevotella orails*, *Prevotella oris*, *Prevotella oulora*,
15 *Prevotella tannerae*, *Prevotella venoralis* e *Prevotella zoogloformans*);
Porphyromonas (por exemplo, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Porphyromonas cangingivalis*, *Porphyromonas canons*, *Porphyromonas cansulci*, *Porphyromonas catoniae*, *Porphyromonas circumdentaria*, *Porphyromonas crevioricanis*, *Porphyromonas endodontalis*,
20 *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas gingivicanis*, *Porphyromonas levii* e *Porphyromonas macacae*);
Fusobacterium (por exemplo, *F. gonadiaformans*, *F. mortiferum*, *F. naviforme*, *F. necrogenes*, *F. necrophorum necrophorum*, *F. necrophorum fundiliforme*, *F. nucleatum nucleatum*, *F. nucleatum fusiforme*,
25 *F. nucleatum polimorphum*, *F. nucleatum vincentii*, *F. periodonticum*, *F. russii*, *F. ulcerans* e *F. varium*);
Chlamydia (por exemplo, *Chlamydia trachoniatis*);
Chlamydophila (por exemplo, *Chlamydophila abortus* (*Chlamydia psittaci*), *Chlamydophila pneunioniae* (*Chlamydia pneumoniae*) e

Chlamydophila psittaci (*Chlamydia psittaci*));

Leuconostoc (por exemplo, *Leuconostoc citreum*, *Leuconostoc cremoris*, *Leuconostoc dextranicum*, *Leuconostoc lacte*, *Leuconostoc mesenteroides* e *Leuconostoc pseudomesenteroides*);

5 *Gemella* (por exemplo, *Gemella bergeri*, *Gemella haemolysans*, *Gemella morbillorum* e *Gemella sanguinis*); e

Ureaplasma (por exemplo, *Ureaplasma parvum* e *Ureaplasma urealyticum*).

Em uma forma de realização da invenção, o termo “bactéria”
10 inclui referências a qualquer uma das classes ou tipos específicos de organismos, exceto para *Shigella* (por exemplo, *Shigella flexneri*) ou *Salmonella* (por exemplo, *Salmonella typhi*).

Quando aqui usados, os termos “fungos” (e derivados destes, tais como “infecção fúngica”) inclui referências a organismos (ou infecções
15 devido a organismos) das seguintes classes e tipos específicos:

Absidia (por exemplo, *Absidia corymbifera*);

Ajellomyces (por exemplo, *Ajellomyces capsulatus* e *Ajellomyces dermatitidis*);

20 *Arthroderma* (por exemplo, *Arthroderma benhamiae*, *Arthrodermia fulvum*, *Arthroderma gypseuni*, *Arthroderma incurvatum*, *Arthroderma otae* e *Arthroderma vanbreuseghemii*);

Aspergillus (por exemplo, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus* e *Aspergillus niger*);

Blastomyces (por exemplo, *Blastomyces dermatitidis*);

25 *Candida* (por exemplo, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida parapsilose*, *Candida tropicalis* e *Candida pelliculosa*);

Cladophialophora (por exemplo, *Cladophialophora carrionii*);

Coccidioides (por exemplo, *Coccidioides immitis*);

- Cuptococcus* (por exemplo, *Cuptococcus neoformans*);
Cunninghamella (por exemplo, *Cunninghamella* sp.)
Epidermophyton (por exemplo, *Epidermophyton floccosum*);
Exophiala (por exemplo, *Exophiala dermatitidis*);
5 *Filobasidiella* (por exemplo, *Filobasidiella neoformans*);
Fonsecaea (por exemplo, *Fonsecaea pedrosoi*);
Fusarium (por exemplo, *Fusarium solani*);
Geotrichum (por exemplo, *Geotrichum candidum*);
Histoplasma (por exemplo, *Histoplasma capsulatum*);
10 *Hortaea* (por exemplo, *Hortaea werneckii*);
Issatschenkia (por exemplo, *Issatschenkia orientalis*);
Madurella (por exemplo, *Madurella grisae*);
Malassezia (por exemplo, *Malassezia furfur*, *Malassezia globosa*, *Malassezia obtusa*, *Malassezia pachydermato*, *Malassezia restricta*,
15 *Malassezia slooffiae* e *Malassezia sympodialis*);
Microsporum (por exemplo, *Microsporum canis*, *Microsporum fulvum* e *Microsporum gypseum*);
Mucor (por exemplo, *Mucor circinelloides*);
Nectria (por exemplo, *Nectria haematococca*);
20 *Paecilomyces* (por exemplo, *Paecilomyces variotii*);
Paracoccidioides (por exemplo, *Paracoccidioides brasiliensis*);
Penicillium (por exemplo, *Penicillium marneffei*);
Pichia (por exemplo, *Pichia anomala* e *Pichia guilliermondii*);
25 *Pneumocystis* (por exemplo, *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis carinii*)); *Pseudallescheria* (por exemplo, *Pseudallescheria boydii*);
Rhizopus (por exemplo, *Rhizopus oryzae*);
Rhodotorula (por exemplo, *Rhodotorula rubra*);

Scedosporium (por exemplo, *Scedosporium apiospermum*);

Schizophyllum (por exemplo, *Schizophyllum commune*);

Sporothrix (por exemplo, *Sporothrix schenckii*);

Trichophyton (por exemplo, *Trichophyton mentagrophytes*,

5 *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton verrucosum* e *Trichophyton violaceum*);
e

Trichosporon (por exemplo, *Trichosporon asahii*,
Trichosporon cutaneum, *Trichosporon inkin* e *Trichosporon mucoides*).

Assim, os compostos da fórmula I ou produtos de combinação
10 que compreendem compostos da fórmula I, podem ser usados para matar
qualquer um dos organismos bacterianos ou fúngicos mencionados acima
(cl clinicamente latente ou de outro modo).

As bactérias particulares que podem ser mencionadas a este
respeito incluem:

15 Estafilococos, tais como *Staph. aureus* (sensível a Meticilina
(isto é, MSSA) ou resistente a Meticilina (isto é, MRSA)) e *Staph.*
epidermidis;

Estreptococos, tal como *Strept. agalactiae* e *Strept. pyogenes*;

Bacillaceae, tal como *Bacillus anthracis*;

20 *Enterobacteriaceae*, tal como *Escherichia coli*, *Klebsiella* (por
exemplo, *Klebs. pneumoniae* e *Klebs. oxytoca*) e *Proteus* (por exemplo, *Pr.*
mirabilis, *Pr. rettgeri* e *Pr. vulgaris*);

Haemophilis influenzae;

Enterococos, tais como *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus*
25 *faecium*; e

Mycobacteria, tal como *Mycobacterium tuberculosis*.

Fungos particulares que também podem ser mencionados a
este respeito incluem *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus*
neoformans, *Histoplasma capsulatum* e *Pneumocystis jiroveci*.

Infecções bacterianas ou fúngicas particulares que podem ser mencionadas em relação a

- (i) o uso de acordo com o quarto aspecto da invenção,
- (ii) o método de acordo com o sexto aspecto da invenção e

5 (iii) o uso e método descritos acima envolvendo o produto de combinação de acordo com o sétimo aspecto da invenção (isto é, uso (iii) acima ou método (iv) acima),

incluem infecções com

10 *Staph. aureus* (sensível a Meticilina (isto é, MSSA) ou resistente a Meticilina (isto é, MRSA)) e *Staph. epidermidis*,

Estreptococos, tal como *Strept. agalactiae* e *Strept. pyogenes*,
Bacillaceae, tal como *Bacillus anthracis*,

15 *Enterobacteriaceae*, tal como *Escherichia coli*, *Klebsiella* (por exemplo, *Klebs. pneumoniae* e *Klebs. oxytoca*) e *Proteus* (por exemplo, *Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri* e *Pr. vulgaris*),

Haemophilis influenzae,

Enterococos, tal como *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*, Mycobacteria, tal como *Mycobacterium tuberculosis* ou

20 fungos tais como *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* e *Pneumocystis jiroveci*.

A este respeito, condições particulares em que os compostos da fórmula I ou produtos de combinação que compreendem compostos da fórmula I, podem ser usados para tratar incluem tuberculose (por exemplo, tuberculose pulmonar, tuberculose não pulmonar (tal como glândulas
 25 linfáticas tuberculosas, tuberculose genito-urinária, tuberculose de osso e das juntas, meningite tuberculosas) e tuberculose miliar), antraz, abscessos, acne comum, actinomicose, disenteria bacilar, conjuntivite bacteriana, queratite bacteriana, botulismo, úlcera de Buruli, infecções ósseas e das juntas, bronquite (aguda ou crônica), brucelose, ferimentos de queimadura,

febre da arranhadura de gato, celulite, cancróide, colangiíte, colecistite, difteria cutânea, fibrose cística, cistite, panbronquiólite difusa, difteria, cáries dentárias, doenças do trato respiratório superior, empiema, endocardite, endometrite, febre entérica, enterite, epididimite, epiglótite, erisipelas, erisipelóide, eritrasma, infecções oculares, furúnculos, vaginite de Gardnerella, infecções gastrointestinais (gastroenterite), infecções genitais, gengivite, gonorréia, granuloma inguinal, febre de Haverhill, queimaduras infectadas, infecções a seguir de operações dentárias, infecções na região oral, infecções associadas com próteses, abscessos intraabdominal, doença dos Legionários, lepra, leptospirose, listeriose, abscessos hepáticos, doença de Lime, linfogranuloma venéreo, mastite, mastoidite, meningite e infecções do sistema nervoso, micetoma, nocardiose (por exemplo, pés de Madura), uretrite não específica, oftalmia (por exemplo, oftalmia do recém nascido), osteomielite, otite (por exemplo, otite externa e otite media), orquite, pancreatite, paroníquia, pelveoperitonite, peritonite, peritonite com apendicite, faringite, flegmões, pinta, praga, efusão pleural, pneumonia, infecções em ferimentos pós operatórios, gangrena gasosa pós operatória, prostatite, colite pseudo-membranosa, psitacose, enfisema pulmonar, pielonefrite, pioderma (por exemplo, impetigo), febre Q, febre da mordida de rato, reticulose, doença de Ritter, salmonelose, salpingite, artrite séptica, infecções séptica, septicemia, sinusite, infecções de pele (por exemplo, granulômas de pele), sífilis, infecções sistêmicas, amigdalite, síndrome do choque séptico, tracoma, tularemia, tifóide, tifo (por exemplo, tifo epidêmico, tifo de murino, tifo de esfregação e febre pintada), uretrite, infecções em ferimento, framboesia, aspergilose, candidíase (por exemplo, candidíase orofaríngea, candidíase vaginal ou balanitis), criptococose, favo, histoplasmose, intertrigo, mucormicose, tinha (por exemplo, tinha do corpo, tinha da cabeça, tinha crural, tinha do pé e tinha ungueal), onicomicose, pitiríase versicolor, tinha e esporotricose.

Outras condições que podem ser mencionadas a este respeito incluem infecções com MSSA, MRSA, *Staph. epidermidis*, *Strept. agalactiae*, *Strept. pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebs. pneumoniae*, *Klebs. oxytoca*, *Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri*, *Pr. vulgaris*, *Haemophilis influenzae*,
 5 *Enterococcus faecalis* ou *Enterococcus faecium*.

Os compostos específicos da fórmula I que podem ser mencionados em relação aos aspectos da invenção descritos acima incluem os seguintes compostos:

- 10 (a) 6,8-dimetóxi-1-(4-iso-propilfenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (b) 6-metóxi-1-(4-fenoxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;
- (c) 6-metóxi-1-(4-iso-propilfenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;
- 15 (d) 6,8-dimetóxi-1-(4-fenoxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;
- (e) 4-metil-8-fenóxi-1-(4-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;
- (f) 1-(4-iso-propilfenil)-6-fenóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol -
 20 [2,3-c]quinolina; e
- (g) 4,6-dimetil-1-(4-metilfenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina,

assim como, particularmente, os compostos dos Exemplos de 1 a 8 abaixo.

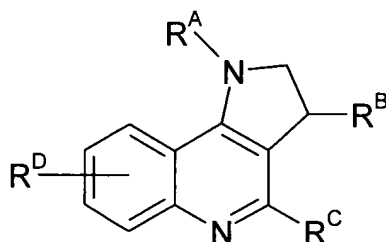
25 O uso de certos compostos da fórmula I na medicina, que inclui compostos da fórmula I (e Ia), como mais acima definidos, é, para o conhecimento dos inventores, novo.

Para se evitar dúvidas, referências aqui aos compostos da fórmula I inclui referências a todos as formas de realização descritas acima

em relação aos compostos das fórmulas I e Ia.

A este respeito, um outro aspecto da invenção fornece um composto da fórmula Ib para o uso na medicina, em que os compostos da fórmula Ib levam a mesma definição como compostos da fórmula I, como mais acima definido, exceto que o composto não é:

(a) da seguinte fórmula



em que

(i) R^A representa metila, benzila ou $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{alquila } C_{1-2})_2$,

R^B representa H,

R^C representa H ou metila e

R^D representa H ou um ou dois substituintes selecionados de Cl, OH, alcóxi C_{1-2} e $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$,

(ii) R^A representa $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ou $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_2\text{OCH}_3)$,

R^B representa H,

R^C representa metila ou 2,4,6-trimetilfenila e

R^D representa um único substituinte selecionado de 2,4,6-trimetilfenila e iodo,

(iii) R^A representa benzila, 1-feniletila ou fenila, que o último grupo é substituído na posição 2 por metila ou metóxi e é opcionalmente ainda substituído na posição 4 por flúor, OH, metila, metóxi ou benzilóxi ou na posição 6 por metila,

R^B representa H, alquila C_{1-3} (por exemplo, metila, etila ou isopropila) ou alquila C_{1-2} terminado por OH,

R^C representa H, metila ou hidroximetila e

R^D representa H ou um único substituinte (por exemplo, na

posição 6) selecionado de F, OH, metila, metóxi, trifluorometóxi, OCH₂CH₂OH ou OCH₂CF₃,

(iv) R^A representa metila, 2-hidroxietila ou fenila, que o último grupo é opcionalmente isoladamente substituído na posição 2 por cloro ou na
5 posição 4 por metila ou metóxi,

R^B representa H,

R^C representa metila e

R^D representa H ou um único substituinte (por exemplo, na
posição 6) selecionado de OH e metóxi,

10 (v) R^A representa fenila substituído por um único OH ou grupo metóxi,

R^B representa H,

R^C representa metila e

R^D representa H ou

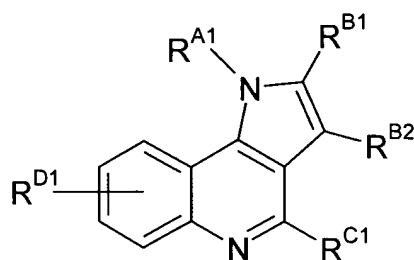
15 (vi) R^A representa H ou fenila opcionalmente substituído por um único substituinte (por exemplo, na posição 4) selecionado de metila, cloro ou flúor ou por um único substituinte de trifluorometila (por exemplo, na posição 3),

R^B representa H,

20 R^C representa metila e

R^D representa um único substituinte de cloro ou flúor (por exemplo, na posição 8) ou dois substituintes (por exemplo, nas posições 6 e 8 ou 6 e 9) que são ambos cloro ou metóxi; ou

(b) da seguinte fórmula



25 em que

(i) R^{A1} representa 2-etoxietila ou $CH(R^{alk1})(R^{alk2})$, em que R^{alk1}

e

R^{alk2} independentemente representam etila, n-propila ou metoximetila,

5 R^{B1} e R^{B2} ambos representam H,

R^{C1} representa metila ou 2,4,6-trimetilfenila e

10 R^{D1} representa um único substituinte (por exemplo, nas posições 6 ou 7) que é seleccionado de iodo, metila, arila ou Het^6 , em que arila e Het^6 são como mais acima definidos ou R^{D1} representa um substituinte metila na posição 6 e um substituinte metila na posição 7,

(ii) R^{A1} representa alquila C_{1-2} , 1-feniletila ou fenila, que o último grupo é substituído na posição 2 por metila ou metóxi e é opcionalmente ainda substituído na posição 4 por F, OH, metóxi, acetóxi ou benzilóxi,

15 R^{B1} representa H,

R^{B2} representa H, alquila C_{1-3} ou alquila C_{1-2} terminado por OH,

R^{C1} representa H ou metila e

20 R^{D1} representa um único substituinte (por exemplo, na posição 6) que é seleccionado de Cl, OH, metóxi, trifluorometóxi, OCE_2CH_2OH ou OCH_2CF_3 ,

(iii) R^{A1} representa metila, n-butila, benzila ou fenila, que o último grupo é substituído na posição 2 por metila e é opcionalmente ainda substituído na posição 4 por F, metóxi, $OC(O)O$ -i-butila ou $OC(O)$ -i-butila,

25 R^{B1} representa H, metila, hidroximetila, n-propila ou fenila,

R^{B2} representa H, alquila C_{1-3} , hidroximetila ou fenila,

R^{C1} representa H ou metila e

R^{D1} representa um único substituinte (por exemplo, na posição 6) que é seleccionado de Cl e metóxi,

(iv) R^{A1} representa fenila, grupo este que é opcionalmente substituído por F ou metóxi,

R^{B1} , R^{B2} e R^{C1} todos representam trifluorometila e

5 R^{D1} representa H ou um único substituinte que é selecionado de F e metóxi,

(v) R^{A1} , R^{B1} , R^{B2} e R^{C1} todos representam metila e

R^{D1} representa um ou dois substituintes selecionados de Cl, metila e metóxi,

10 (vi) R^{A1} representa metila, etila, 2-etoxietila, 2-isopropoxietila, 3-metoxipropila, n-butila ou fenila,

R^{B1} representa metila, hidroximetila ou n-propila,

R^{B2} representa H ou fenila,

R^{C1} representa H ou metila e

15 R^{D1} representa um único substituinte (por exemplo, na posição 6) que é selecionado de Cl, metóxi e 2,4,6-trimetilfenila ou

(vii) R^{A1} representa fenila,

R^{B1} e R^{B2} ambos representam H, R^{C1} representa metila e

R^{D1} representa H ou um único substituinte metóxi (por exemplo, na posição 8).

20 O uso dos compostos da fórmula Ib na medicina inclui seu uso como produtos farmacêuticos. A invenção portanto fornece ainda o uso de um composto da fórmula Ib como um produto farmacêutico.

Os compostos específicos da fórmula Ib que podem ser mencionados incluem os seguintes compostos:

25 (a) 6, 8 - dimetóxi-1-(4-iso-propilfenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(b) 6-metóxi-1-(4-fenoxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;

(c) 6-metóxi-1-(4-iso-propilfenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-

pirrol[3,2-c]quinolina;

(d) 6,8-dimetóxi-1-(4-fenoxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(e) 4-metil-8-fenóxi-1-(4-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

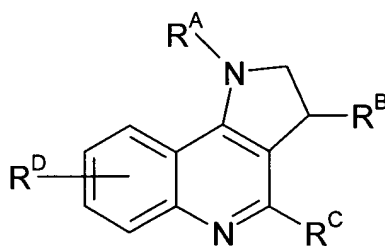
(f) 1-(4-iso-propilfenil)-6-fenóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina; e

(g) 4,6-dimetil-1-(4-metilfenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina,

assim como, particularmente, os compostos dos Exemplos de 1 a 8 abaixo.

Certos compostos das fórmulas I, Ia e Ib são para o conhecimento dos inventores, novos por si. Assim, ainda em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto da fórmula Ic, em que os compostos da fórmula Ic levam a mesma definição como os compostos da fórmula Tb, como mais acima definidos, exceto que o composto não é:

(a) da seguinte fórmula



em que

(i) R^A representa 2-(dimetilamino)etila,

R^B representa H,

R^C representa metila e

R^D representa um ou dois substituintes selecionados de Cl, OH e metóxi,

(ii) R^A representa fenila substituído por um ou dois substituintes que consistem de um grupo etila na posição 4 ou um ou dois

grupos metóxi nas posições 2 e/ou 4,

R^B representa H,

R^C representa metila e

R^D representa um ou dois substituintes, nas posições 6 e/ou 8,

5 selecionados de trifluorometila e metóxi ou

(iii) R^A representa metila ou fenila, que o último grupo é opcionalmente substituído por um único substituinte selecionado de Cl, F, metila, trifluorometila e metóxi ou por dois grupos metila (por exemplo, nas posições 2 e 6),

10 R^B representa H,

R^C representa H ou metila e

R^D representa H ou um ou dois substituintes selecionados de Cl, F, metila e metóxi; ou

(i) 7,9-dibromo-6-hidróxi-4-metil-1-fenil-2,3-diidro-1H-
15 pirrol[3,2-c]quinolina,

(ii) iodeto de 6-metóxi-4,5-dimetil-1-(2-metilfenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolínio;

(iii) hexafluorofosfato de 1-etil-5-metil-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolínio;

20 (iv) 6,8-dimetóxi-1-(4-iso-propilfenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina,

(iv) 6-metóxi-1-(4-fenoxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina,

(v) 6-metóxi-1-(4-iso-propilfenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-
25 pirrol-[3,2-c]quinolina,

(vi) 6,8-dimetóxi-1-(4-fenoxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina,

(vii) 6,8-dimetóxi-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina,

(viii) 6,9-dimetóxi-1,2,3,4-tetrametil-1H-pirrol[3,2-c]quinolina,

(x) 6,9-dimetóxi-1,2,3,4,8-pentametil-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina,

5 (xi) 2,3-difluoro-1-fenil-2,3,4-tris(trifluorometil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina ou

(xii) 6,9-dimetóxi-2,3,4,8-tetrametil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina.

10 Compostos da fórmula Ic que podem ser mencionados incluem aqueles que (a) são ou (b) não são:

(xi) 1-(4-metoxifenil)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina,

(xii) 4-metil-8-fenóxi-1-(4-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina,

15 (xiii) 1-(4-iso-propilfenil)-8-fenóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina,

(xiv) 1-(4-iso-propilfenil)-6-fenóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina,

20 (xv) 6-fenóxi-1-(4-fenoxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina, ou

(xvi) 6-fenóxi-1-(4-trifluorometoxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina.

Os compostos particulares das fórmulas Ib e Ic que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

25 (a) R^1 é outro que não H;

(b) R^2 é outro que não H; e

(a) R^1 e R^2 são ambos outro que não H.

Compostos da fórmula Ic que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

(1) X representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

(2) R^1 representa

(a) alquenila C_{1-12} , alquinila C_{1-12} , cicloalquila C_{3-12} ou cicloalquenila C_{4-12} , últimos quatro grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, nitro, CN, alquila, alquenila C_{1-6} , alquinila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-8} (três últimos grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, =O, halo, alquila C_{1-4} e alcóxi C_{1-4}), OR^{5a} , $\text{S(O)}_p\text{R}^{5b}$, $\text{S(O)}_2\text{N(R}^{5c})(\text{R}^{5d})$, $\text{N(R}^{5e})\text{S(O)}_2\text{R}^{5f}$, $\text{NR}^{5g})(\text{R}^{5h})$, $\text{B}^3-\text{C(O)}-\text{B}^4-\text{R}^{5i}$, arila e Het³ e que grupos cicloalquila C_{3-12} ou cicloalquenila C_{4-12} podem ser opcionalmente substituídos por =O,

(b) arila substituído como definido acima em respeito de grupos arila, exceto que os substituintes incluem pelo menos um grupo OR^{10a} em que R^{10a} é outro que não H ou alquila C_{1-12} (que o último grupo é opcionalmente substituído como definido acima em respeito ao R^{10a}) ou

(c) Het²;

(3) R^1 representa

(a) cicloalquila C_{3-12} , que o último grupo é opcionalmente fundido a um anel de benzeno e é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, nitro, CN, alquila, alquenila C_{1-6} , alquinila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-8} (três últimos grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, =O, halo, alquila C_{1-4} e alcóxi C_{1-4}), OR^{5a} , =O, $\text{S(O)}_p\text{R}^{5b}$, $\text{S(O)}_2\text{N(R}^{5c})(\text{R}^{5d})$, $\text{N(R}^{5e})\text{S(O)}_2\text{R}^{5f}$, $\text{N(R}^{5g})(\text{R}^5)$, $\text{B}^3-\text{C(O)}-\text{B}^4-\text{R}^{5i}$, arila e Het³,

(b) fenila substituído como definido acima em respeito de grupos arila, exceto que os substituintes incluem pelo menos um grupo OR^{10a} em que R^{10a} é fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de OH, halo, metila e metóxi) ou

(c) Het²;

(4) R^1 representa

(a) cicloalquila C_{4-5} fundido a um anel de benzeno e opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, alquila C_{1-4} , OH e alcóxi C_{1-4} ou

5 (b) fenila substituído como definido acima em respeito de grupos arila, exceto que os substituintes incluem pelo menos um grupo OR^{10a} em que R^{10a} é fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de OH, halo, metila e metóxi);

10 (5) R^3 representa de um a quatro substituintes no anel de benzeno fundido, como definido acima em respeito ao R^3 , exceto que os substituintes incluem pelo menos um OR^{7a} em que R^{7a} é outro que não H ou alquila C_{1-10} (que o último grupo é opcionalmente substituído como definido acima em respeito ao R^{7a});

15 (6) R^3 representa de um a quatro (por exemplo, um ou dois) substituintes no anel de benzeno fundido, como definido acima em respeito ao R^3 , exceto que os substituintes incluem pelo menos um OR^{7a} em que R^{7a} é fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de OH, halo, metila e metóxi);

(7) R^2 representa alquila C_{1-3} não substituído, tal como metila.

20 Além disso, os compostos específicos da fórmula Ic que podem ser mencionados incluem compostos dos Exemplos de 1 a 8 abaixo. Ainda outros compostos da fórmula Ic que podem ser mencionados incluem compostos dos Exemplos de 1 a 8 abaixo, exceto para os seguintes compostos:

25 (1) 1-(4-metoxifenil)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;

(2) 4-metil-8-fenóxi-1-(4-iso-propilfenil)-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina; e

(3) 6,8-dimetóxi-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-

pirrol[3,2-c]quinolina.

Quando aqui usado, o termo “compostos dos Exemplos de 1 a 8 abaixo” refere-se aos compostos do título destes exemplos, isto é,:

(1) 6,8-dimetóxi-4-metil-1-(3-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol
5 -[3,2-c]-quinolina;

(2) 6,8-dimetóxi-4-metil-1-(2-fenoxietil)-2,3-diidro-1H-pirrol-
[3,2-c]-quinolina;

(3) 1-ciclopropil-6,8-dimetóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol-
[3,2-c]-quinolina;

10 (4) 8-metóxi-4-metil-1-(4-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol-
[3,2-c]-quinolina;

(5) {2[4-(8-metóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]
quinolin-1-il)-fenióxi]etil}dimetilamina;

(6) 8-metóxi-4-metil-1-[4-(piridin-3-ilóxi)fenil]-2,3-diidro-1H-
15 pirrol[3,2-c]quinolina;

(7) 4-metil-8-fenóxi-1-fenil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-
quinolina;

(8) 1-benzil-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-
quinolina

20 (9) 1-(indan-2-il)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-
quinolina

(10) 4-metil-6-fenóxi-1-fenil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-
quinolina;

(11) 1-benzil-4-metil-6-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-
25 quinolina;

(12) 1-(indan-2-il)-4-metil-6-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-
c]quinolina;

(13) 4-metil-1-(2-feniletal)-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-
c]-quinolina;

(14) 8-metóxi-4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol [3,2-c]-quinolin-6-ol;

(15) 1-(1-benzil-piperidin-4-il)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

5 (16) 1-(indan-1-il)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(17) 1-(benzodioxan-2-ilmetil)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

10 (18) 4-metil-8-fenóxi-1-(1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(19) 1-cicloexil-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(20) 8-etóxi-4-metil-1-(4-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

15 (21) 1-(4-metoxifenil)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]-quinolina;

(22) 4-metil-1-(4-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

20 (23) 4-metil-1-(2-metilfenil)metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;

(24) 4-metil-8-fenóxi-1-(4-iso-propilfenil)-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]-quinolina;

(25) 4-metil-8-fenóxi-1-(1-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

25 (26) 8-metóxi-4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(27) 6,8-dimetóxi-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(28) 6,8-dimetóxi-1-(3-hidroxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-

pirrol[3,2-c]quinolina;

(29) 6,8-dimetóxi-1-(3-hidróxi-5-metilfenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(30) 8-metóxi-1-(4-metoxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(31) 8-trifluorometóxi-1-(4-fenoxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(32) 6,8-dimetóxi-4-metil-1-[4-(piridin-3-ilóxi)fenil]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(33) 1-benzil-6,8-dimetóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(34) 6,8-dimetóxi-4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(35) 4-metil-1-(2-feniletíl)-8-trifluorometóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(36) 6,8-dimetóxi-1-(indan-1-il)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(37) 6,8-dimetóxi-4-metil-1-[(6-fenóxi)piridin-3-il]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(38) 6,8-dimetóxi-1-[(6-metóxi)piridin-3-il]-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(39) 1-(benzodioxol-5-ilmetil)-6,8-dimetóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(40) 6,8-dimetóxi-4-metil-1-(3-metilbutil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(41) 1-ciclopropilmetil-6,8-dimetóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(42) 4-metil-8-(morfolin-4-il)-1-(4-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

- (43) 8-metóxi-4-metil-1-(1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (44) 4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- 5 (45) 4,6-dimetil-1-(2-metilfenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (46) 4,6-dimetil-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- 10 (47) 4-metil-8-(piperidin-1-il)-1-[4-(piperidin-1-il)fenil]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (48) 4-metil-8-(piperidin-1-il)-1-(3-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (49) 1-{4-[2-(N,N-dimetilamino)etóxi]fenil}-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- 15 (50) 1-[4-(4-fluorofenóxi)fenil]-8-metóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (51) 1-(benzodioxan-2-ilmetil)-8-metóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (52) 1-ciclohexil-8-metóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- 20 (53) 8-metóxi-4-metil-1-fenil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (54) 4-metil-8-fenóxi-1-[4-(3-piridil)fenil]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- 25 (55) 4-metil-8-fenóxi-1-[2-(3-piridil)etil]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (56) 4-metil-8-fenóxi-1-(2-piridilmetil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (57) 4-metil-1-(5-metilpirazin-2-ilmetil)-8-fenóxi-2,3-diidro-

1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(58) 8-cloro-4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(59) 4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolino-8-carboxilato de metila;

(60) 4-metil-8-(morfolin-1-il)-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(61) [4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolino-8-il]acetato de etila;

(62) 1-[3-(4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il)propil]-pirrolidin-2-ona;

(63) 4-metil-8-fenóxi-1-[2-(2-piridil)etil]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(64) 3-(8-metóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-1-il)propionato de etila;

(65) 4-(4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c] quinolina-1-il)butanoato de etila;

(66) 4-(4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c] quinolina-1-il)butanoato de metila;

(67) (4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-1-il)acetato de etila;

(68) 4-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(69) 1-(1-benzilpirrolidin-3-il)-8-metóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(70) 3-(4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c] quinolina-1-il)propionato de metila;

(71) 1-((S)-indan-1-il)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(72) 1-((R)-indan-1-il)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol-
[3,2-c]-quinolina;

(73) 1-(3-metoxipropil)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol-
[3,2-c]-quinolina;

5 (74) 4-metil-8-fenóxi-1-(tetraidrofurano-2-ilmetil)-2,3-diidro-
1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(75) 1-[2-(4-clorofenil)etil]-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-
pirrol[3,2-c]quinolina;

10 (76) 1-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-
pirrol[3,2-c]quinolina;

(77) 4-metil-8-fenóxi-1-(2-fenilpropil)-2,3-diidro-1H-pirrol
[3,2-c]-quinolina;

(78) 8-ciano-4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-
c]-quinolina;

15 (79) 8-hidróxi-4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol [3,2-
c]-quinolina;

(80) 8-fenóxi-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-
quinolina;

20 (81) 6,8-dimetóxi-1-(4-hidroxifenil)-4-metilpirrol[3,2-c]-
quinolina;

(82) 8-metóxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-
fluorofenil]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(83) 4-metil-8-fenilamino-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol-
[3,2-c]-quinolina,

25 (84) [4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[2,3-c]-
quinolina-8-ol]-piperidina e

sais farmacêuticamente aceitáveis e/ou solvatos destes.

Assim como tendo atividade contra fungos e bactérias,
compostos das fórmulas Ib e Ic também podem ter atividade contra outros

organismos, tais como protozoário. Portanto, de acordo com outros aspectos da invenção, é fornecido:

(i) o uso de um composto da fórmula Ib ou Ic, como mais acima definido, para a preparação de um medicamento para o tratamento de um doença protozoária;

(ii) um método de tratar uma doença protozoária em um mamífero, o método que compreende administrar ao dito mamífero uma quantidade eficaz de um composto da fórmula Ib ou Ic, como mais acima definido;

(iii) o uso (por exemplo, uso *ex vivo*) de um composto da fórmula Ib ou Ic para matar protozoário.

Quando aqui usados, os termos “protozoário” (e derivados destes, tais como “doença protozoária”) inclui referências a organismos (ou infecções devido a organismos) das seguintes classes e tipos específicos:

Leshmaniose (por exemplo, *Leishmania donovani*);
Plasmodium spp.;
Trypanosoma spp.;
Giardia lamblia;
coccidia (por exemplo, *Cryptosporidium parvum*, *Isospora belli*);

Toxoplasma (por exemplo, *Toxoplasma gondii*);
Balantidium coli;
ameba (por exemplo, *Entamoeba*, tal como *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba coli*, *Entamoeba hartmanni* e *Entamoeba polecki*); e
Microsporidia (por exemplo, *Enterocytosoon bienersi*, *Encephalitozoon hellem*, *Encephalitozoon cuniculi* e *Septata intestinalis*).

As condições particulares que os compostos da fórmula Ib ou Ic podem ser usadas para tratar incluem Leshmaniose, malária, tripanosomia, toxoplasmose, giardia, balantidia, amebíase ((desintéria amébrica)),

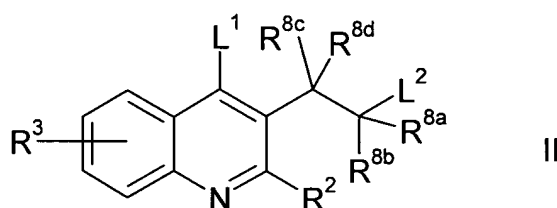
criptosporidiose, isosporia e) microsporidiose.

Além disso, os compostos das fórmulas I e Ia podem ser utilizados no uso ou método em (i) e (ii) acima quando a doença protozoária é outro que não malária ou amebíase. Além disso, os compostos das fórmulas I e Ia podem ser utilizados no uso em (iii) acima quando os protozoários são outros que não *Plasmodium spp.* ou ameba.

Os compostos da fórmula I (que inclui os compostos das fórmulas Ia, Ib e Ic) podem ser preparados de acordo com técnicas conhecidas por aqueles habilitados na técnica, por exemplo como descrito em seguida.

Assim, de acordo com um outro aspecto da invenção é fornecido um processo para a preparação de um composto da fórmula I (por exemplo, um composto da fórmula Ic), que compreende:

(a) para os compostos da fórmula I em que X representa -C(R^{8a})(R^{8b})-C(R^{8c})(R^{8d}), - reação de um composto da fórmula II,



em que L¹ e L² independentemente representam um grupo de partida adequado (por exemplo, halo) e R², R³, R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} e R^{8d} são como mais acima definidos, com um composto da fórmula III,



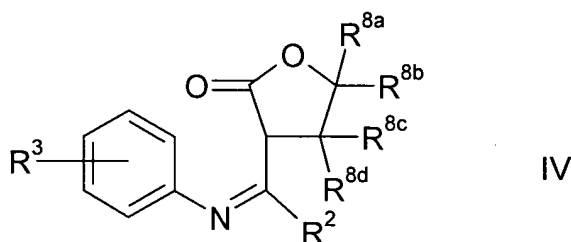
em que R¹ é como mais acima definido, por exemplo sob condições conhecidas por aqueles habilitados na técnica (por exemplo, pela reação em temperatura elevada (tal como 70 a 225°C) e/ou pressão (isto é, acima de 1 atmosfera) na presença de um solvente orgânico adequado, tal como um Álcool C1-4 (por exemplo, etanol ou n-butanol) (por exemplo, a reação pode ser realizada pela reação do composto da fórmula II com entre 1 e 3 equivalentes (por exemplo, de 1,5 a 2 equivalentes) do composto da fórmula III em temperatura elevada (por exemplo, acima de 120°C, tal como

de 150 a 200°C ou, particularmente, de 175 a 185°C (por exemplo, 180°C)), em que a mistura de reação é opcionalmente aquecida pelo uso de microondas, na presença de um solvente de ebulição alta adequada (por exemplo, um alquilenoglicol, tal como etileno glicol) ou, quando o composto da fórmula III é líquido na temperatura de reação, na presença do composto em excesso da fórmula III), ; ou

(b) para os compostos da fórmula I em que X representa $-C(R^{8e})=C(R^{8f})-$, desidrogenação de um composto correspondente da fórmula I em que X representa $-C(H)(R^{8a})-C(H)(R^{8c})-$, por exemplo sob condições conhecidas por aqueles habilitados na técnica (tal como reação em temperatura elevada (por exemplo, de 70 a 225°C) na presença de um catalisador de (des)hidrogenação (por exemplo, paládio sustentado em carbono) e um solvente inerte para a reação, adequada (por exemplo, éter difenílico)).

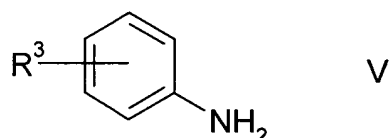
Na formação dos compostos da fórmula I em que X representa $-C(R^{8a})(R^{8b})-C(R^{8c})(R^{8d})-$ (por exemplo, como esboçado em (a) acima), eliminação de oxidantes estranhos (por exemplo, oxigênio atmosférico), pode ser utilizado de modo a minimizar a formação dos compostos correspondentes da fórmula I em que X representa $-C(R^{8e})=C(R^{8f})-$. Isto pode ser efetuado, por exemplo, pela desgaseificação dos solventes e/ou reagentes de reação ou pelo uso de um antioxidante (por exemplo, em um nível baixo, tal como 0,5 % em mol) tal como hidroxitolueno butilado ("BHT").

Os compostos da fórmula II em que L e L² ambos representam halo podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos por aqueles habilitados na técnica, por exemplo pela reação de um composto correspondente da fórmula IV,

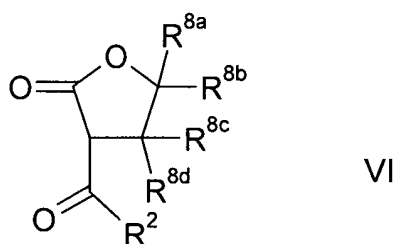


em que R^2 , R^3 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} e R^{8d} são como mais acima definidos, com um agente de desidratação/halogenação combinado (por exemplo, $P(O)Cl_3$), por exemplo sob condições por aqueles habilitados na técnica (por exemplo, em temperatura elevada, opcionalmente na presença de um solvente orgânico adequado). Por exemplo, a reação pode ser realizada pela reação em temperatura elevada (por exemplo, de 75 a 120°C, tal como de 90 a 100°C) do composto da fórmula IV com de 1 a 5 (por exemplo, 2) equivalentes de $P(O)Cl_3$, opcionalmente (e preferivelmente) na presença de um solvente adequado (por exemplo, acetonitrila ou, particularmente, tolueno).

Os compostos da fórmula IV podem ser preparados pela reação de um composto correspondente da fórmula V,



em que R^3 é como mais acima definido, com um composto da fórmula VI,



em que R^2 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} e R^{8d} são como mais acima definidos, por exemplo sob condições por aqueles habilitados na técnica (por exemplo, em temperatura elevada, tal como de 100 a 180°C). Por exemplo, a reação pode ser realizada pela reação em temperatura elevada (por exemplo, de 75 a 120°C, tal como de 100 a 118°C) do composto da fórmula V com de 1 a 1,5 equivalentes (por exemplo, 1 ou 1,1 equivalentes) do composto da fórmula VI na presença de um solvente adequado (por exemplo, um hidrocarboneto de ebulição alta imiscível em água, tal como tolueno) e opcionalmente na

presença de um catalisador adequado (por exemplo, um ácido, tal como ácido acético ou, particularmente, uma resina polimérica ácida (resina de troca iônica), tal como um polímero polissulfonado de estireno ou copolímero de estireno e divinilbenzeno (por exemplo, Amberlyst 15)). Neste caso, a reação
5 pode ser realizada na presença de um agente de desidratação (tal como peneiras moleculares) ou em um tal modo que a água gerada pela reação de condensação é removida enquanto a reação está em progresso (por exemplo, pelo uso de um solvente imiscível em água tal como tolueno e um aparelho de Dean-Stark, como conhecido por aqueles habilitados na técnica).

10 Os compostos das fórmulas III, V e VI são comercialmente disponíveis, são conhecidos na literatura ou podem ser obtidos pela analogia com os processos aqui descritos ou pelos procedimentos sintéticos convencionais, de acordo com as técnicas padrão, a partir de materiais de partida facilmente disponíveis usando reagentes apropriados e condições de
15 reação.

Substituintes em grupos alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalcenila, arila e heterocíclico nos compostos das fórmulas I, II, III, IV, V e VI podem ser introduzidas e/ou interconvertidas usando técnicas bem conhecidas por aqueles habilitados na técnica por via de
20 interconversões de grupos funcionais padrão, de acordo com as técnicas padrão, a partir de materiais de partida facilmente disponíveis usando reagentes apropriados e condições de reação. Por exemplo, hidróxi pode ser convertido para alcóxi, fenila pode ser halogenada para dar halofenila, halo pode ser deslocado pelo ciano, etc.

25 Os compostos da fórmula I podem ser isolados de sua mistura de reação usando técnicas convencionais. Por exemplo, os compostos da fórmula I podem ser isolados pela conversão para um ácido (por exemplo, ácido clorídrico) sal (por exemplo, por via de adição de ácido ao produto bruto) e então a recristalização do sal de um solvente adequado (por exemplo,

metanol ou, particularmente, etanol). Alternativamente, o sal pode ser simplesmente lavado com ou empastado na presença de um tal solvente adequado de modo a isolar o sal de ácido puro sal do composto da fórmula I.

De acordo com a presente invenção, derivados
5 farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da fórmula I também incluem derivados, e/ou compostos “protegidos” que atuam como pró medicamentos, dos compostos da fórmula I.

Os compostos da fórmula I pode exibir tautomerismo. Todas as formas e misturas tautoméricas destes são incluídos dentro do escopo da
10 invenção.

Os compostos da fórmula I também podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos e portanto podem exibir isomerismo óptico e/ou diastereoisomerismo. Os diastereoisômeros podem ser separados usando técnicas convencionais, por exemplo, cromatografia. Os vários
15 estereoisômeros podem ser isolados pela separação de uma mistura racêmica ou outro dos compostos usando técnicas convencionais, por exemplo, HPLC. Alternativamente os isômeros ópticos desejados podem ser fabricados pela reação dos materiais de partida opticamente ativos apropriados sob condições que não causarão racemização ou epimerização ou pela derivação, por
20 exemplo com um ácido homoquiral seguido pela separação dos derivados de diastereomércos por meios convencionais (por exemplo, HPLC, cromatografia em sílica). Todos os estereoisômeros são incluídos dentro do escopo da invenção.

Será avaliado por aqueles de habilidade na técnica que nos
25 processos descritos acima e em seguida os grupos funcionais dos compostos intermediários podem necessitar ser protegidos por grupos de proteção.

Os grupos funcionais que são desejáveis proteger incluem hidróxi, amino e ácido carboxílico. Os grupos de proteção adequados para hidróxi incluem grupos alquila opcionalmente substituídos e/ou não saturados

(por exemplo, metila, alila, benzila ou terc-butila), grupos trialkilsilila ou diarilalkilsilila (por exemplo, t-butildimetilsilila, tbutildifenilsilila ou trimetilsilila) e tetraidropiranila. Os grupos de proteção adequados para ácido carboxílico incluem alquila C₁₋₆ ou ésteres benzílicos.

5 A proteção e desproteção dos grupos funcionais pode ocorrer antes ou depois da ligação ou antes ou depois de qualquer outra reação nos esquemas mencionados acima.

Os grupos de proteção podem ser removidos de acordo com as técnicas que são bem conhecidas por aqueles habilitados na técnica e como
10 descrito em seguida.

As pessoas habilitadas na técnica avaliarão que, de modo a obter os compostos da fórmula I em uma maneira alternativa e, em algumas ocasiões, mais conveniente, as etapas e processo individuais mencionadas mais acima podem ser realizadas em uma ordem diferente, e/ou as reações
15 individuais podem ser realizadas em um estágio diferente na via global (isto é, substituintes podem ser adicionados a e/ou transformações químicas realizadas em, intermediários diferentes daqueles mais acima mencionados em conjunção com uma reação particular). Isto pode anular ou tornar necessário, a necessidade quanto a grupos de proteção.

20 O tipo de química envolvida ditará a necessidade e o tipo, de grupos de proteção assim como a seqüência para realizar a síntese.

O uso de grupos de proteção é completamente descrito no “Protective Groups in Organic Chemistry”, editado por J W F McOmie, Plenum Press (1973) e “Protective Groups in Organic Synthesis”, 3^a edição,
25 T. W. Greene & P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

Derivados protegidos dos compostos da fórmula I podem ser quimicamente convertidos aos compostos da invenção usando técnicas de desproteção adequadas (por exemplo, hidrogenação). A pessoa habilitada também avaliará que certos compostos da fórmula I também podem ser

aludidos como sendo “derivados protegidos” de outros compostos da fórmula I.

5 Aqueles habilitados na técnica também avaliarão que certos compostos da fórmula I serão úteis como intermediários na síntese de certos outros compostos da fórmula I.

Quando usado no método descrito acima de tratamento, os compostos das fórmulas Ib e Ic podem ser formulados para administração a um paciente. A este respeito, de acordo ainda com um outro aspecto da invenção é fornecido uma formulação farmacêutica que inclui um composto
10 das fórmulas Ib ou Ic, em mistura com um produto adjuvante, diluente ou carregador farmaceuticamente aceitável.

Os medicamentos mencionados acima, (componentes de) produtos de combinação e formulações farmacêuticas podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos por aqueles habilitados na técnica, por exemplo para misturar os compostos das fórmulas I, Ia, Ib ou Ic com
15 excipiente ou excipientes.

Quando formulado com excipientes, os compostos das fórmulas I, Ia, Ib ou Ic podem estar presentes nos medicamentos mencionados acima, (componentes de) produtos de combinação e formulações
20 farmacêuticas em uma concentração de 0,1 a 99,5 % (tal como de 0,5 a 95 %) por peso da mistura total.

Quando administrado aos pacientes por meio de qualquer dos medicamentos mencionados acima, (componentes d) produtos de combinação e formulações farmacêuticas, os compostos das fórmulas I, Ia, Ib ou Ic serão
25 normalmente administrados oralmente, por qualquer via parenteral ou via inalação.

No caso de animais, os compostos das fórmulas I, Ia, Ib ou Ic também podem ser administrados pela incorporação do composto das fórmulas I, Ia, Ib ou Ic no alimento ou água de beber.

A via preferida de administração dos compostos da invenção é por via oral.

As doses diárias adequadas dos compostos da invenção no tratamento profilático e/ou terapêutico de mamíferos (por exemplo, seres humanos) incluem, por exemplo, de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal na administração peroral e 0,001 a 50 mg/kg de peso corporal na administração parenteral.

Em uma forma de realização particular da invenção, os compostos das fórmulas I, Ia, Ib ou Ic são administrados topicamente. Assim, de acordo com a invenção é fornecido:

(I) uma composição farmacêutica tópica que compreende um composto das fórmulas I, Ia, Ib ou Ic em mistura com um produto adjuvante, diluente ou carregador farmacêuticamente aceitável;

(II) um produto de combinação para administração tópica que compreende

(A) um composto da fórmula I, como mais acima definido, e

(B) um agente antibiótico convencional, como mais acima definido, em que cada um dos componentes (A) e (B) é formulado em mistura com um adjuvante, diluente ou carregador farmacêuticamente aceitável.

Em relação ao (II) acima, o produto de combinação fornece a administração do componente (A) em conjunção com componente (B) e pode ser assim apresentado com formulações tópicas separadas em que pelo menos uma destas formulações compreende componente (A) e pelo menos uma compreende componente (B) ou pode ser apresentado (isto é, formulado) como uma preparação tópica combinada (isto é, apresentado como uma única formulação tópica que inclui componente (A) e componente (B)).

As composições tópicas, que são úteis para tratar distúrbios da

pele ou de membranas acessíveis pela digitação (tais como membrana da boca, vagina, cérvix, ânus e reto), incluem cremes, ungüentos, loções, pulverizações, géis e soluções ou suspensões aquosas estéreis. Como tais, composições tópicas incluem aquelas em que o(s) ingrediente(s) ativo(s) é (são) dissolvido(s) ou disperso(s) em um veículo dermatológico conhecido na técnica (por exemplo, géis aquosos ou não aquosos, ungüentos, emulsões de água em óleo ou emulsões de óleo em água). Os constituintes de tais veículos podem compreender água, soluções de tampão aquosas, solventes não aquosos (tais como etanol, isopropanol, álcool benzílico, 2-(2-etoxietóxi)etanol, propileno glicol, monolaurato de propileno glicol, glicofurol ou glicerol), óleos (por exemplo, um óleo mineral tal como um parafina líquida, triglicerídeos naturais ou sintéticos tais como Miglyol® ou óleos de silicone tais como dimeticona). Dependendo, *inter alia*, da natureza da formulação assim como do seu uso pretendido e local de aplicação, o veículo dermatológico utilizado pode conter um ou mais componentes selecionados da seguinte lista:

um agente de solubilização ou agente (por exemplo, um β -ciclodextrina, tal como hidroxipropila β -ciclodextrina ou um álcool ou poliol tal como etanol, propileno glicol ou glicerol);

um agente de espessamento (por exemplo, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose ou carbômero);

um agente de formação de gel (por exemplo, um copolímero de polioxietileno-polioxipropileno);

um preservante (por exemplo, álcool benzílico, cloreto de benzalcônio, clorexidina, clorbutol, um benzoato, sorbato de potássio ou EDTA ou sal destes); e

agente(s) tamponante(s) do pH (tal(is) como uma mistura de sais de dihidrogeno fosfato e hidrogeno fosfato ou uma mistura de ácido cítrico e um sal de hidrogeno fosfato).

A quantidade do composto das fórmulas I, Ia, Ib ou Ic usada nas composições tópicas ou produtos de combinação dependerão, *inter alia*, da natureza particular da composição ou produto de combinação, assim como do seu pretendido. Em qualquer evento, aqueles habilitados na técnica serão capazes de determinar, pela rotina e métodos não inventivos, quantidades do composto das fórmulas I, Ia, Ib ou Ic que podem ser utilizadas. Tipicamente, entretanto, o composto das fórmulas I, Ia, Ib ou Ic estará presente na composição ou produto de combinação tópicas de 0,01 a 25 % por peso (por exemplo, de 0,1 a 10 % por peso, tal como de 0,1 a 5 % por peso ou, particularmente, de 0,5 a 3 % (por exemplo, 2 %) por peso) da composição ou produto.

Os métodos de produzir composições farmacêuticas tópicas tais como cremes, ungüentos, loções, pulverizações e soluções ou suspensões aquosas estéreis são bem conhecidas na técnica. Os métodos adequados de preparar composições farmacêuticas tópicas são descritos, por exemplo na WO 95/10999, US 6.974.585, WO 2006/048747, assim como nos documentos citados em qualquer um destas referências.

As composições farmacêuticas tópicas e produtos de combinação de acordo com a presente invenção podem ser usados para tratar uma variedade de distúrbios de pele ou membrana, tal como infecções da pele ou membranas (por exemplo, por exemplo, infecções de membranas nasais, axila, virilha, períneo, reto, pele dermatítica, úlceras da pele e locais de inserção do equipamento médico tal como agulhas i.v., cateteres e traqueostomia ou tubos de alimentação) com qualquer uma das bactérias, fungos descritos mais acima, (por exemplo, qualquer um dos organismos de Estafilococos, Estreptococos, micobactérias ou Pseudomonas mais acima mencionados, tais como *S. aureus* (por exemplo, *S. aureus* resistente a Meticilina (MRSA))).

As condições bacterianas particulares que podem ser tratadas

pelas composições farmacêuticas tópicas e produtos de combinação de acordo com a presente invenção também inclui as condições relacionadas com pele e membrana descritas mais acima, assim como: acne comum; rosácea (que inclui rosácea eritematotelangiectática, papulopustular rosácea, rosácea fimatosa e rosácea ocular); erisipelas; eritrasma; ectima; ectima gangrenosa; impetigo; paroníquia; celulite; foliculite (que inclui foliculite de banheira quente); furunculose; carbunculose; síndrome da pele queimada estafilocócica; escarlatina cirúrgica; doença perianal estreptocócica; síndrome do choque séptico estreptocócico; ceratólise escavada; tricomiose axilar; pioderma; infecções do canal do ouvido externo; síndrome da unha verde; espiroqueta; faciite necrosante; infecções de pele Micobacterianas (tais como lupus comum, escrofuloderma, tuberculose verrucosa, tubercúlides, eritema nodoso, eritema endurativo, manifestações infecções cutâneas de lepra tuberculóide ou lepra lepromatosa, eritema nodoso leproso, *M. kansasii* cutâneo, *M. in almoense*, *M. szulgai*, *M. simiae*, *M. gordonae*, *M. haemophilum*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae* (que inclui *M. abscessus*) ou *M. fortuitum*, granuloma de piscina (ou tanque de peixe), linfadenite e úlcera de Buruli (úlceras de Bairnsdale, úlcera de Searles, úlcera de Kakerifil ou úlcera de Toro)); assim como eczema infectado, queimaduras, abrasões e ferimentos da pele.

As condições fúngicas particulares que podem ser tratadas pelas composições farmacêuticas tópicas e produtos de combinação de acordo com a presente invenção também incluem as condições relacionadas com pele e membrana divulgadas mais acima, assim como: candidíase; esporotricose; tinea (por exemplo, tinea do pé, tinea crural, tinea da cabeça, tinea ungueal ou tinea do corpo); tinea versicolor; e infecções com fungos ovais de *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* ou *Pityrosporum*.

Quando utilizados para tratar uma infecção microbiana, os compostos das fórmulas I, Ia, Ib ou Ic, se administrados por si só ou em

combinação com um agente antimicrobiano convencional, são preferivelmente administrados em um número menor de doses do que é necessário para o tratamento da mesma infecção microbiana utilizando apenas agentes antimicrobianos convencionais (por exemplo, em menos do que 7, 6, 5, 4 ou 3 doses, tais como em 2 doses ou, particularmente, 1 dose).

A este respeito, ainda um outro aspecto da invenção fornece um método de reduzir a dose de agente antimicrobiano convencional requerida para tratar uma infecção microbiana, o método compreendendo co-administrar um composto da fórmula I, Ia, Ib ou Ic.

Os compostos das fórmulas I, Ia, Ib e Ic têm a vantagem de que podem ser usados para matar os microorganismos clinicamente latentes. Além disso, no tratamento de infecções microbianas, os compostos das fórmulas I, Ia, Ib e Ic podem possuir a vantagem adicional de que permitam um período curto de terapia (sozinho ou em combinação com um agente antimicrobiano convencional, aumentando assim a submissão do paciente (através, por exemplo, da necessidade tomar menos doses ou menores de agentes antimicrobianos) e/ou minimizar o risco de gerar sub-populações de microorganismos que são (geneticamente) resistentes aos agentes antimicrobianos convencionais.

Adicionalmente, os compostos de acordo com a invenção podem ter a vantagem de que eles podem ser mais eficazes do que, ser menos tóxicos do que, ter uma faixa mais ampla de atividade do que, ser mais potente do que, produzir menos efeitos colaterais do que ou ter outras propriedades farmacológicas úteis em relação aos compostos conhecidos na técnica anterior.

Testes Biológicos

Os procedimentos de teste que podem ser utilizados para determinar a atividade biológica (por exemplo, bactericida ou antibacteriano) dos compostos das fórmulas I, Ia, Ib e Ic incluem aqueles conhecidos por pessoas habilitadas na técnica para determinar:

(a) atividade bactericida contra bactérias de fase estacionária ou “persistentes” (isto é, bactérias “cl clinicamente latentes”); e

(b) atividade antibacteriana contra bactérias de fase log.

Em relação ao (b) acima, métodos para determinar a atividade contra bactérias de fase log incluem uma determinação, sob condições padrão (isto é, condições conhecidos por aqueles habilitados na técnica, tais como aqueles descritos na WO 2005/014585, as divulgações deste documento são aqui incorporadas por referência), de Concentração Inibidora Mínima (“MIC”) ou Concentração Bactericida Mínima (“MBC”) para um composto de teste.

Em relação ao (a) acima, métodos para determinar a atividade contra bactérias clinicamente latentes incluem uma determinação, sob condições conhecidas por aqueles habilitados na técnica (tais como aqueles descritos em Nature Reviews, Drug Discovery 1, 895-910 (2002), as divulgações da qual são aqui incorporadas por referência), de Concentração Estacionário-cida Mínima (“MSC”) ou Concentração Dormicida Mínima (“MDC”) para um composto de teste. Os exemplos específicos de tais métodos são descritos abaixo.

Protocolo para Bactérias Piogênicas

Cepas bacterianas

As cepas usadas para a triagem são mostradas na seguinte tabela.

<i>Staphylococcus aureus</i> (Oxford)	Gram positiva	Cepa de referência
<i>Escherichia coli</i> K12	Gram negativa	Cepa de referência
<i>Enterococcus</i>	Gram positiva	Isolado clínico
<i>Pseudomonas</i>	Gram negativa	Isolado clínico
<i>S. aureus</i> resistente à Meticilina (MRSA)	Gram positiva	Isolado clínico
<i>Klebsiella aerogenes</i> .	Gram negativa	Isolado clínico
<i>E. coli</i>	Gram negativa	Isolado clínico
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Gram, positiva	Cepa de referência
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Gram positiva	Cepa de referência
Estreptococos do Grupo A		
Estreptococos do Grupo B (<i>Streptococcus agalactiae</i>)	Gram positiva	Cepa de referência
<i>Streptococcus viridans</i>	Gram positiva	Cepa de referência
<i>Haemophilus influenzae</i>	Gram negativa	Cepa de referência

Cultivo de bactérias

As bactérias (exceto para estreptococo e *H. influenzae*) foram cultivados em 10 ml de caldo nutriente (Nº 2 (Oxoid)) durante a noite a 37°C, com agitação contínua a 120 rpm. *Estreptococo* e *H. influenzae* foram cultivados durante a noite em caldo de Todd-Hewitt (Sigma) sem agitação. As culturas durante a noite foram diluídas (1000 X) em 100 ml de meio de cultivo e depois incubadas com ou sem agitação por 10 dias. A viabilidade das bactérias foi estimada pelas contagens da unidade formadora de colônia (CFU) em intervalos de 2 horas nas primeiras 24 horas e subsequentemente em 12-24 horas. A partir de diluições em série de 10 vezes das culturas experimentais, amostras de 100 µl foram adicionados a placas em triplicata de placas de nutriente ágar (Oxoid) e placas de sangue ágar (Oxoid). As unidades formadoras de colônia (CFU) foram contadas depois da incubação das placas a 37°C por 24 horas.

Culturas de fase Log: As culturas durante a noite descritas acima foram diluídas (1000 X) com caldo iso-sensitest. As culturas foram depois incubadas a 37°C com agitação por 1 a 2 horas até atingir log CFU 6, que serviu como culturas da fase log.

Culturas de fase estacionária: As culturas incubadas por mais do que 24 horas estão na fase estacionária. Para a triagem de medicamento, as culturas na fase estacionária de 5 a 6 dias de idade são usadas como mostrado na Fig. 1 (os períodos entre duas setas).

Medições da atividade bactericida contra culturas da fase log

Concentrações diferentes de cada composto de teste foram incubadas com as culturas na fase log em placas de 96 reservatórios por vários períodos de tempo (2, 4, 6, 12, 24 horas). A atividade bactericida foi depois examinada tomando-se uma leitura de espectrofotômetro (usando uma leitora de placa) das culturas resultantes, assim como pelas contagens de CFU como descrito acima.

Medições da atividade bactericida contra culturas da fase estacionária

Concentrações diferentes de cada composto de teste foram incubadas com culturas da fase estacionária (culturas de 5 a 6 dias) em placas de 96 reservatórios por 24 ou 48 horas. A atividade bactericida foi depois determinada tomando-se contagens de CFU das culturas resultantes, como descrito acima.

Medições da atividade bactericida contra bactérias persistentes

Um antibiótico (por exemplo, gentamicina) foi adicionado a culturas na fase estacionária de 5 a 6 dias até a concentração final de 50 a 100 µg/ml por 24 horas. Depois de 24 horas de tratamento com antibiótico, as células são lavadas 3 vezes com solução salina tamponada com fosfato (PBS) e depois recolocadas em suspensão em PBS. As células bacterianas que sobrevivem são usadas como persistentes. A viabilidade é estimada pelas contagens de CFU. Os persistentes foram depois usados em medições da atividade bactericida para os compostos de teste.

Concentrações diferentes de cada composto de teste foram incubadas com a suspensão de célula (persistente) em placas de 96 reservatórios por vários períodos de tempo (24 e 48 horas). A atividade bactericida foi depois determinada tomando-se as contagens de CFU das culturas resultantes, como descrito acima.

Protocolo para *M. tuberculosis*

Cultivo de M. tuberculosis

M. tuberculosis H37Rv foi cultivada em 10 ml de caldo Middlebrook 7H9 contendo 0,05 % de Tween 80 suplementado com 10 % de ADC sem perturbar por até 100 dias. De modo a obter culturas uniformemente dispersas antes do tratamento experimental, os grumos nas culturas foram quebrados por turbilhonamento das culturas na presença de pérolas de vidro de 2 mm (Philip Harris Scientific, Staffordshire, UK) por 2

minutos, seguido pela sonicação em um sonicador de banho de água (Branson Ultrasonic B. V.) por 5 minutos. Os números de *M tuberculosis* viáveis nas culturas foram determinados pelas contagens de unidade formadora de colônia (CFU) em Middlebrook 7H11 ágar. Séries de diluições de 10 vezes das culturas são feitas em caldo Middlebrook 7H9 com 0,05 % (v/v) Tween 80 mas sem ADC. Depois, 100 µl das amostras foram adicionados a segmentos de um terço das placas de ágar em duplicata. As placas foram incubadas em sacos de polietileno por 3 semanas a 37°C.

Medições da atividade bactericida contra culturas da fase log

Concentrações diferentes de cada composto de teste foram incubadas com culturas na fase log (culturas de 4 dias) por vários períodos de tempo (4, 8, 16, 24 dias). A atividade bactericida foi depois determinada tomando-se contagens CFU das culturas resultantes, como descrito acima.

Medições da atividade bactericida contra culturas da fase estacionária e bactérias persistentes

Modelo 1 -culturas da fase estacionária. Concentrações diferentes de cada composto de teste foram incubadas com as culturas de 100 dias sonicadas, cada concentração a uma cultura de 10 ml separada. Depois da incubação por 5 dias, as contagens de CFU viáveis foram determinadas pela inoculação de um par de placas 7H11 com 100 µl de diluições em série de 10 vezes das culturas resultantes.

Modelo 2 - Bactérias persistentes selecionadas pela rifampicina. Rifampicina (100 mg/L) foi adicionada a cada uma de um conjunto de culturas de 100 dias sonicadas, culturas estas que foram depois incubadas por 5 dias. Depois do primeiro dia de incubação, nenhuma das colônias puderam ser obtidas nas placas inoculadas da cultura. Depois de lavar duas vezes com PBS pela centrifugação, meio 7H9 fresco (e isento de rifampicina) foi adicionado para completar o volume a 10 ml e o composto de teste foi adicionado nas mesmas concentrações como no modelo 1. Depois de

outra incubação por 7 dias, as contagens de CFU foram determinadas inoculando-se 1 ml de cada recipiente em uma placa de 7H11. Estas placas foram depois incubadas por 2 semanas e as colônias muito pequenas foram contadas e marcadas. Depois de mais 2 semanas de incubação, quaisquer colônias não marcadas adicionais (isto é, aquelas que cresceram lentamente) foram adicionadas às contagens. Os estudos de controle mostraram que as contagens de placa começam a produzir colônias na subcultura depois de cerca de 4 dias de incubação das culturas isentas de rifampicina.

Modelo 3 - O procedimento é similar ao modelo 2, mas apenas concentrações diferentes do composto de teste foi adicionado às culturas de 100 dias em três dias depois do tratamento com rifampicina. No final do período de incubação de 7 dias (4 dias com os medicamentos candidatos mais rifampicina), todas as culturas foram lavadas, substituindo com meio isento de composto de teste e depois foram incubadas por um adicional de 7 dias antes que as contagens de CFU fossem determinadas.

Modelos de pele (tópico)

Além do teste *in vitro* contra as bactérias de fase estacionária e log, os compostos das fórmulas I, Ia, Ib e Ic também podem ser testados em vários modelos *in vivo*, que inclui aqueles conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Por exemplo, para a determinação da atividade do composto contra bactérias em ou na pele, os protocolos que podem ser seguidos incluem aqueles descritos em Antimicrobial Agents and Chemotherapy 49(8), 3435-41 (2005), assim como o seguinte.

Modelo bacteriano de pele superficial de camundongo (pele intacta)

Camundongos ICR ou BALB/c de 6 a 8 semanas de idade são obtidos da Harlan UK. Os camundongos são anestesiados pela injeção intraperitoneal de 200 µl de solução de Cloridreto de cetamina/Xilazina. A pele no dorso do camundongo é removida usando um tosquiador elétrico.

Uma área de 2 cm² (2 cm x 1 cm) de pele é marcada com uma caneta marcadora. A área de pele marcada é esfregada usando um cotonete descartável por 3 vezes de modo a examinar os números bacterianos sobre a pele. As bactérias no cotonete disseminar-se-ão nas placas de sangue ágar (Oxoid®).

As culturas bacterianas de fase Log ou fase estacionária serão usadas. As culturas serão concentradas pela centrifugação para se obter 10⁹ a 10¹⁰ CFU/ml. A pelota de célula será recolocada em suspensão com caldo de nutriente ou PBS e glicerol (50 %). 15 a 20 µl, da suspensão de célula são adicionados à área de pele (2 cm²) que dá 10⁶⁻⁷ CFU sobre a pele. A pele é deixada secar por cerca de 15 min. As soluções de composto de teste em concentrações diferentes serão aplicadas sobre a área da pele por períodos diferentes de tempo.

Os números bacterianos sobre a pele serão estimados como segue: Depois que o camundongo foi submetido à eutanásia, a pele na área marcada será cortada e adicionada em um tubo de 2 ml contendo 1 ml de água e pérolas de vidro (1 mm). A pele será homogeneizada usando um agitador recíproco (Hyb aid Ltd, UK) por 45 segundos (ajuste de velocidade de 6,5) ou turbilhonar por 1 min. O composto de teste residual será removido pela lavagem 3 vezes com água ou PBS (se o composto de teste precipita no sistema de tampão, apenas água é usada para a lavagem). As contagens de CFU serão realizadas depois de uma série de diluições de 10 vezes dos homogenados. Amostras de 100 µl serão adicionadas a uma terceira placa de sangue ágar (Oxoid®) em duplicata. As unidades formadoras de colônia (CFU) serão depois contadas usando aCoLye (um contador de colônia) depois da incubação das placas a 37°C por 24 horas.

Modelo de Infecção de Pele Superficial de Camundongo
(modelo de infecção na retirada de fita)

Camundongos ICR ou BALB/c de 6 a 8 semanas de idade são

obtidos da Harlan UK. Os camundongos são anestesiados pela injeção intraperitoneal de 200 µl de solução de Cloridreto de cetamina/Xilazina. A pele dos camundongos no dorso será removida por tosquiador elétrico. Uma área de 2 cm² de pele é retirada com fita usando fita de autoclave. A pele será retirada 10 vezes em sucessão. Depois deste procedimento, a pele se torna visivelmente danificada e é caracterizada pela vermelhidão e brilho mas nenhuma hemorragia regular. Buprenorfina será dada durante o período anestésico e a cada 12 horas por até 3 dias para reduzir a dor prolongada. Depois da retirada da pele, uma infecção bacteriana é iniciada colocando-se 10 µl de uma suspensão de célula bacteriana contendo 10⁷ células das culturas durante a noite ou da fase estacionária sobre a área de pele danificada. A 0 e 4 horas depois da infecção, 3 camundongos serão mortos para estimar as contagens de CFU sobre a pele. Depois de 24 horas, soluções do composto de teste em concentrações diferentes serão aplicadas sobre a área de pele por períodos diferentes de tempo. Os experimentos serão terminados 18 horas depois do último tratamento tópico.

Os números bacterianos dos ferimentos serão estimados como segue: Depois que o camundongo foi submetido à eutanásia, os ferimentos, aproximadamente 2 cm² serão cortados e adicionados a um tubo de 2 ml contendo 1 ml de água e pérolas de vidro (1 mm). A pele será homogeneizada usando um agitador recíproco (Hybaid Ltd, UK) por 45 segundos (ajuste de velocidade de 6,5). O composto de teste residual será removido pela lavagem 3 vezes com água. As contagens de CFU serão realizadas depois de uma série de diluições de 10 vezes dos homogeneizados. Amostras de 100 µl são adicionadas a uma terceira das placas de sangue ágar (Oxoid®) em duplicata. As unidades formadoras de colônia (CFU) são contadas usando aCoLye (um contador de colônia) depois da incubação das placas a 37°C por 24 horas.

A invenção é ilustrada, mas de nenhum modo limitada, pelos seguintes exemplos e por referência às figuras, que apresentam dados que

dizem respeito, *inter alia*, aos estudos biológicos descritos acima.

A Figura 1 ilustra as curvas de cultivo típicas para *S. aureus* e *E. coli*.

5 A Figura 2 ilustra uma curva de cultivo típica para *M. tuberculosis* H37Rv.

A Figura 3 ilustra os efeitos de vários antibióticos conhecidos (Augmentin[®], levofloxacina, azitromicina e linezolid) e de certos compostos da presente invenção, contra *Staphylococcus aureus* na fase estacionária. A bactéria foi cultivada em meio de caldo nutriente com agitação por 5 dias. Os
10 medicamentos foram incubados com a bactéria por 24 horas. As contagens de CFU foram depois realizadas nas células tratadas com medicamento e as células de controle (isentas de medicamento).

A Figure 4 ilustra os efeitos da vancomicina e certos compostos da presente invenção contra *Staphylococcus aureus* Resistentes à
15 Meticilina (MRSA) da fase estacionária. A bactéria foi cultivada em meio de caldo nutriente com agitação por 5 dias. Os medicamentos foram incubados com a bactéria por 24 horas. As contagens de CFU foram realizadas nas células tratadas com medicamento e as células de controle (isentas de medicamento).

20 Chave (Figuras 3 e 4)

HT31:

1-(Indan-2-il)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]
quinolina.

HT42:

25 4-Metil-2-feniletil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-e]
quinolina.

Exemplos

Procedimento Experimental Geral

Os dados analíticos de LC-MS foram obtidos usando o Método

A ou o Método B como indicado.

Método A: Um sistema Hewlett Packard HP1100 LC usando uma coluna de 30 x 4,6 mm 3 microns Phenomenex Luna C18 eluindo a 2 ml/min com um gradiente (5 a 95 % em 4 minutos) de MeCN/água (+0,1 % de ácido fórmico). A detecção pela espectrometria de massa usou um instrumento quadripolar Micromass Platform LC no modo de eletropulverização tanto positivo quanto negativo. A detecção também foi realizada usando um detector de dispersão de luz evaporativo Sedex 65 e um detector de série de Diodo HP1100.

Método B: Um sistema Hewlett Packard 1050 LC usando uma coluna de 100 x 3 mm 5 microns Higgins Clipeus C18 eluindo a 2 ml/min com um gradiente (5 a 95 % em 15 minutos) de MeCN/água (+0,1 % de ácido fórmico). A detecção pela espectrometria de massa usado um instrumento quadripolar triplo Finnigan TSQ700 no modo de eletropulverização positivo. A detecção também foi realizada pela absorção UV a 254 nm.

Materiais de Partida

Os seguintes, compostos comercialmente disponíveis podem ser utilizados na síntese descrita abaixo.

Lista 1

2,4-Dimetoxianilina.

4-Cloroanilina.

4-Metoxianilina.

4-(Morfolin-4-il)anilina.

4-Fenoxianilina.

4-aminofenilacetato de etila.

2-Fenoxianilina.

4-aminobenzoato de metila.

4-Etoxianilina.

4-Cianoanilina.

4-Trifluorometoxianilina.

4-Hidroxianilina.

4-(Piperidin-1-il)anilina.

Lista 2

Ciclopropilamina.

Anilina.

	3-Fenoxianilina.	4-Fenoxianilina.
	4-(2-Dimetilaminoetóxi)anilina.	4-(Piridin-3-ilóxi)anilina.
	1-Benzil-piperidin-4-ilamina.	Indan-2-ilamina.
	Benzilamina.	2-feniletilamina.
5	2-Fenoxietilamina.	4-Hidroxianilina.
	4-Metoxianilina.	3-Hidroxianilina.
	3-Hidróxi-5-metilanolina.	5 -Amino-2-fenoxipiridina
	Indan-1-il amina.	3,4-Metilenodioxanilina.
	3-Metilbutilamina.	5-Amino-2-metoxipiridina.
10	4-iso-Propilanolina.	Ciclopropilmetilamina.
	4-Bromo-3-fluoroanilina.	Benzodioxan-2-ilmetilamina.
	1-Amino-1,2,3,4-tetraidronaftaleno.	Cicloexilamina.
	1-Feniletilamina.	2-Metilbenzilamina.
	4-(Piperidin-1-il)anilina.	4-(4-Fluorofenóxi)anilina.
15	2-(3-Piridil)etilamina.	2-Piridilmetilamina.
	(5-Metilpirazin-2-il)metilamina.	1-(3-Aminopropil)pirrolidin-2-ona.
	2-(2-Piridil)etilamina.	3-aminopropionato de etila
	4-aminobutanoato de etila.	3-aminopropionato de metila.
	4-aminobutanoato de metila.	aminoacetato de etila.
20	4-Amino-1-metilpiperidina.	1-Benzil-3-aminopirrolidina.
	3-Metoxipropilamina.	Tetraidrofuran-2-ilmetilamina.
	2-(4-Clorofenil)etilamina.	2-(4-Metoxifenil)etilamina.
	2-Fenilpropilamina.	

Preparações

25 Preparação 1

Os compostos listados abaixo foram preparados pelo seguinte método geral.

A anilina relevante (0,05 mol; ver Lista 1) e 2-acetil-5-butirolactona (0,05 mol) foram aquecidos a 120°C por uma hora e depois

aquecidos a 160°C por duas horas. Depois esfriados na temperatura ambiente, cloreto de fosforila (50 ml) foi adicionado e a mistura aquecida ao refluxo por uma hora. Depois esfriada na temperatura ambiente mais uma vez, a mistura foi vertida em gelo moído (100 g) e neutralizada com carbonato de sódio (adicionado como um sólido). O produto oleoso resultante foi extraído em diclorometano (50 ml) e a solução orgânica lavada com água (25 ml), depois salmoura (25 ml) e secada com sulfato de magnésio anidro. A filtração e evaporação deram um sólido marrom, a recristalização do qual a partir de etanol deu a 4-cloro-3-(2-cloroetil)-2-metilquinolina substituída alvo como um sólido incolor ou branco amarelado.

(a) 4-Cloro-3-(2-cloroetil)-6,8-dimetóxi-2-metilquinolina

LCMS (Método A): Rt = 3,17 min, m/z = 300,06 [M + H]⁺;

C₁₄H₁₅Cl₂NO₂, Massa mono-isotópica = 299,1.

(b) 4-Cloro-3-(2-cloroetil)-6-metóxi-2-metilquinolina

LCMS (Método A): Rt = 3,16 min, m/z = 269,98 [M + H]⁺;

C₁₃H₁₃C₂NO, Massa mono-isotópica = 269,0.

(c) 4-Cloro-3-(2-cloroetil)-2-metil-6-fenoxiquinolina

LCMS (Método A): Rt = 4,38 min, m/z = 332,00 [M + H]⁺;

C₁₈H₁₅C₂NO, Massa mono-isotópica = 331,05.

(d) 4-Cloro-3-(2-cloroetil)-2-metil-8-fenoxiquinolina

LCMS (Método A): Rt = 4,27 min, m/z = 332,01 [M + H]⁺;

C₁₈H₁₅C₂NO, Massa mono-isotópica = 331,05.

(e) 4-Cloro-3-(2-cloroetil)-6-etóxi-2-metilquinolina

LCMS (Método A): Rt = 3,54 min, m/z = 284,16 [M + H]⁺;

C₁₄H₁₅Cl₂NO, Massa mono-isotópica = 283,05.

(f) 4-Cloro-3-(2-cloroetil)-2-metil-6-(morfolin-4-il)quinolina

¹H RMN (400 Mz, D₆DMSO) δ 7,82 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,65

(dd, J = 9,3, 2,7 Hz 1H), 7,23 (d, J = 2,7 Hz 1H), 3,88 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,79

(m, 4H), 3,41 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,70 (s, 3H).

(g) 4-Cloro-3-(2-cloroetil)-2-metil-6-trifluorometoxiquinolona

LCMS (método A): $R_t = 4,39$ min, $m/z = 323,89$ $[M + H]^+$; $C_{13}H_{10}C_2F_3NO$,
Massa mono-isotópica = 323,01.

(h) 4-Cloro-3-(2-cloroetil)-2-metilquinolona

5 LCMS (método A): $R_t = 3,14$ min, $m/z = 240,13$ $[M + H]^+$;
 $C_{12}H_{11}Cl_2N$, Massa mono-isotópica = 239,03.

(i) 4-Cloro-3-(2-cloroetil)-2,8-dimetilquinolona

LCMS (método A): $R_t = 4,53$ min, $m/z = 253,98$ $[M + H]^+$;
 $C_{13}H_{13}Cl_2N$, Massa mono-isotópica = 253,04.

10 (j) 4-Cloro-3-(2-cloroetil)-2-metil-6-(piperidin-1-il)quinolona
Usado diretamente sem purificação.

(k) 3-(2-Cloroetil)-4,6-dicloro-2-metilquinolona

1H RMN (400 Mz, D_6DMSO) δ 8,13 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,00
(d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 9,0$ Hz, 2,2 Hz, 1H), 3,92 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H),
15 3,45 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,78 (s, 3H).

(l) 4-cloro-3-(2-cloroetil)-2-metilquinolin-6-carboxilato de metila

LCMS (método A): $R_t = 3,80$ min, $m/z = 298,05$ $[M + H]^+$;
 $C_{14}H_{13}Cl_2NO_2$, Massa mono-isotópica = 297,03.

20 (m) 4-cloro-3-(2-cloroetil)-2-metilquinolin-6-ilacetato de etila
LCMS (método A): $R_t = 3,47$ min, $m/z = 326,13$ $[M + H]^+$;
 $C_{16}H_{17}C_2NO_2$, Massa mono-isotópica = 325,06.

(n) 4-Cloro-3-(2-cloroetil)-6-ciano-2-metilquinolona

LCMS (método A): $R_t = 3,69$ min, $m/z = 264,95$ $[M + H]^+$;
25 $C_{13}H_{10}Cl_2N_2$, Massa mono-isotópica = 264,02.

(o) 4-Cloro-3-(2-cloroetil)-6-hidróxi-2-metilquinolona

Usado diretamente sem purificação.

(p) 6-Bromo-4-cloro-3-(2-cloroetil)-2-metilquinolona

1H RMN (400 Mz, $CDCl_3$) δ 8,98 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 8,54 (d,

J = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 3,92 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H).

Preparação 2

4-Cloro-3-(2-cloroetil)-6-fenoxiquinolína

5 (i) (2-oxodiidrofiran-3-ilideno)metóxido de sódio

Uma solução de formiato de etila (4,51 g) e γ -butirolactona (5,0 g) em éter dietílico (50 ml) foi adicionada às gotas a uma suspensão de hidreto de sódio (dispersão em óleo a 60 %, 2,56 g) em éter dietílico (100 ml) contendo metanol (0,2 ml) a uma tal razão como para manter o refluxo suave.

10 A mistura resultante foi depois agitada na temperatura ambiente por 48 horas. A mistura foi evaporada até a secura e o resíduo foi triturado com cicloexano e o sólido foi coletado pela filtração para dar o composto do subtítulo (7,46 g) como um pó branco.

15 ^1H RMN (400 Mz, D_2O) δ 8,35 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 2,70 (m, 2H).

(ii) 3-[1-(Fenoxifenilamino)metilideno]diidrofuran-2-ona

20 Uma mistura de (2-oxodiidrofuran-3-ilideno)metóxido de sódio (1,0 g; ver etapa (i) acima) e cloridreto de 4-fenoxianilina (1,62 g) em metanol (20 ml) foi agitada e aquecida ao refluxo por 30 minutos. A mistura esfriada resultante foi vertida em água e o sólido foi coletado pela filtração e lavado com água e acetato de etila. O sólido resultante foi purificado pela cromatografia em sílica eluindo com uma mistura de metanol e diclorometano (0:100 crescente a 1:20) para dar o composto do subtítulo (0,69 g) como um sólido branco.

25 ^1H RMN (400 Mz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 9,06 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 7,62 (dt, J = 13,4, 2,1 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,96 (m, 4H), 4,29 (t, J = 7,6, 2H), 2,86 (td, J = 7,6, 2,1 Hz, 2H).

(iii) 4-Cloro-3-(2-cloroetil)-6-fenoxiquinolína

Uma mistura de 3-[1-(4-fenoxifenilamino)metilideno]-

diidrofuran-2-ona (0,2 g; ver etapa (ii) acima) e oxicleto de fósforo foi agitada e aquecida ao refluxo por 30 minutos. A mistura esfriada resultante foi adicionada cuidadosamente à água com esfriamento em gelo como requerida e extraída com éter dietílico. A fase orgânica foi lavada com solução de salmoura aquosa, secada (MgSO_4) e filtrada. O filtrado foi evaporado até a secura e o resíduo foi purificado pela cromatografia eluindo com uma mistura de acetato de etila e cicloexano (1:3) para dar o composto de título (0,116 g) como um óleo amarelo claro.

^1H RMN (400 Mz, CDCl_3) δ 8,69 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 9,2, 2,6$ Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 3,83 (t, $J = 7,1$, 2H), 3,40 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H).

Preparação 3

3-[1-(4-Fenoxifenilamino)etilideno]diidrofuran-2-ona

Esboço do Processo em Escala Grande.

Etapa Nº	Operação	Cargas
1	Montar um frasco com flange de 10 litros equipado com separador de Dean-Stark (volume de 250 ml).	
2	Carregar ao frasco 4-fenoxianilina (1 eq).	1100 g
3	Carregar ao frasco 2-acetilbutirolactona (1,1 eq).	703 ml
4	Carregar ao frasco resina de troca iônica Amberlyst 15	110 g
5	Carregar ao frasco tolueno (3 volumes) e agitar	3300 ml
6	Aquecer um vaso de reação ao refluxo. (temperatura de refluxo inicialmente $\sim 100^\circ\text{C}$ e conforme a água é removida a temperatura de refluxo aumentará até $\sim 118^\circ\text{C}$)	
7	A reação foi agitada no refluxo durante a noite (quando ~ 200 ml de água foram coletados no sifão de Dean-Stark remover o concentrado da amostra a vácuo e analisar usando ^1H RMN)	
8	Reação deixada esfriar a 50°C	
9	A mistura de reação foi filtrada para remover a resina. Alguma precipitação do produto ocorrerá no frasco de Büchner. A adição de DCM dissolverá o material. Combinar a mistura de DCM com o filtrado de tolueno para concentração.	
10	Concentrar a mistura de reação a vácuo. Dividir a mistura de reação entre diversos frascos RB.	
11	Secar o sólido bruto em uma estufa a vácuo durante a noite a 50°C .	
12	O sólido bruto foi recristalizado a partir de EtOH absoluto (8 volumes). Dissolveu de 65 a 70°C e no esfriamento precipitou em $\sim 50^\circ\text{C}$.	8800 ml

Preparação 4

4-Cloro -3-(2-cloroetil)-2-metil-6-fenoxiquinolina

Esboço do Processo em Escala Grande.

Etapa Nº	Operação	Cargas
1	Montar um frasco com flange de 10 litros equipado com depurador de HCl	
2	Carregar ao frasco 3-[1-(4fenoxifenilamino)-etilideno]diidrofuran-2-ona (1 eq. ver preparação 3 acima	700 g
3	Carregar ao frasco tolueno (5 volumes)	3550 ml
4	Carregar ao frasco oxicloreto de fósforo (2 eq).	
5	O frasco de reação foi aquecido a 70° C e depois gradualmente até 90° C em cujo ponto uma exoterma lenta aumentou a temperatura de reação até o refluxo	
6	A temperatura de reação foi mantida até 100° C por 2 horas, monitorada quanto a conclusão usando a análise de LC. A reação foi julgada completa quando < 1 % de 3-[1-(4-fenóxi-fenilamino)etilideno] de hidrofuran-2-ona presente. Agitar por mais tempo se > 1 %. NB evolução de gás observada neste estágio.	
7	A reação foi deixada esfriar até 50° C e adicionada água às gotas inicialmente (5 volumes). A reação será exotérmica e pode ser controlada pela adição de água. NB evolução de gás observada nesse estágio.	3550 ml
8	A mistura de reação foi neutralizada pela adição de carbonato de potássio.	~1150 g
9	A mistura de reação foi filtrada para remover sólidos inorgânicos.	
10	A camada de tolueno foi separada, secada em MgSO ₄ e concentrada a vácuo para produzir o produto bruto. NB concentrar em lotes de 1 litro e remover o sólido do frasco antes de concentrar qualquer tolueno adicional.	
11	Secar o sólido bruto em uma estufa a vácuo durante a noite a 50° C.	
12	Triturar o sólido bruto em um pó usando um pistilo e almofariz.	
13	O sólido bruto foi empastado em MeOH (5 volumes) por 2 horas no refluxo, deixado esfriar até a temperatura ambiente e filtrado para dar o composto do título, que foi secado em uma estufa a vácuo a 50° C até peso constante.	3550 ml

Síntese dos Compostos da Fórmula I

5

Exemplo 1

Os compostos listados abaixo foram preparados por qualquer um dos seguintes três métodos gerais. Os compostos brutos foram depois purificados por qualquer um dos métodos de purificação descritos abaixo.

Método geral 1

10

A 4-cloro-3-(2-cloroetil)-2-metilquinolina substituída

relevante (0,5 mmol; ver Preparação 1 acima) e a amina ou anilina primárias desejadas (1,0 mmol; ver Lista 2 acima) foram aquecidas ao refluxo em butanol por 48 horas. O solvente foi depois evaporado antes da purificação do resíduo.

5 Método geral 2

A 4-cloro-3-(2-cloroetil)-2-metilquinolina substituída relevante (0,2 mmol; ver Preparação 1 acima) e a amina ou anilina primárias desejadas (0,4 mmol; ver Lista 2 acima) foram dissolvida(s) em etanol ou n-butanol e aquecida a 170°C em um tubo selado por até 48 horas. O solvente
10 foi depois evaporado antes da purificação do resíduo.

Método geral 3

A 4-cloro-3-(2-cloroetil)-2-metilquinolina substituída relevante (0,55 mmol; ver Preparação 1 acima) e a amina ou anilina primárias desejadas (0,55 mmol; ver Lista 2 acima) foram dissolvida(s) em n-butanol ou
15 etoxietanol e aquecida a 220°C, usando irradiação de microonda, por 20 minutos. O solvente foi depois evaporado antes da purificação do resíduo.

Método de Purificação 1

A 4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina substituída bruta (obtida por qualquer um dos três métodos gerais descritos acima) foi
20 purificada pela HPLC preparativa usando uma coluna 150 x 20,6 mm de 7 microns Genesis C18 eluída a 10 ml/min com um gradiente de água/MeCN (+0,1 % de ácido trifluoroacético ou 0,1 % de ácido fórmico). As frações contendo o produto desejado foram concentradas a vácuo para dar o produto desejado como um sal de trifluoroacetato ou formiato.

25 Método de Purificação 2

A 4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina substituída bruta (obtida por qualquer um dos três métodos gerais descritos acima) foi purificada pela HPLC preparativa automatizada usando uma coluna 250 x 10 mm de 10 microns Luna C18 eluindo a 8 ml/min com um gradiente de

MeCN/água (+0,1 % de ácido fórmico). As frações contendo o produto desejado foram concentradas a vácuo para dar o produto desejado como um sal de ácido fórmico.

Método de Purificação 3

5 A 4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina substituída bruta (obtida por qualquer um dos três métodos gerais descritos acima) foi purificada pela cromatografia cintilante eluindo com diclorometano/metanol/ácido acético/água (240:70:3:2). As frações contendo o produto desejado foram concentradas a vácuo para dar o produto desejado
10 como a base livre.

Método de Purificação 4

A 4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina substituída bruta (obtida por qualquer um dos três métodos gerais descritos acima) foi purificada pela cromatografia cintilante eluindo com uma mistura de metanol
15 e diclorometano (de 1:99 até 1:4). As frações contendo o produto desejado foram concentradas a vácuo para dar o produto desejado como a base livre.

(a) Trifluoroacetato de 6,8-dimetóxi-4-metil-1-(3-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

Preparado usando Método Geral 1 e Método de Purificação 1.

20 LCMS (Método B): $R_t = 8,62$ min, $m/z = 413,12$ $[M + H]^+$; $C_{26}H_{24}N_2O_3$, Massa mono-isotópica = 412,18.

1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 12,95 (s, 1H), 7,60 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,31 (ddd, $J = 8,1, 2,2, 0,9$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,13 (ddd, $J = 8,1, 2,2, 0,9$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,06 (m, 2H), 5,97 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,39 (t, $J = 9,4$ Hz, 2H), 4,06
25 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,31 (t, $J = 9,4$ Hz, 2H), 2,61 (s, 3H).

(b) Trifluoroacetato de 6,8-Dimetóxi-4-metil-1-(2-fenoxietil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1.

LCMS (Método B): $R_t = 7,77$ min, $m/z = 365,12$ $[M + H]^+$; $C_{22}H_{24}N_2O_3$, Massa mono-isotópica = 364,18.

1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 12,5 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 4,42 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,35 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,19 (t, $J = 9,7$ Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,15 (t, $J = 9,7$ Hz, 2H), 2,51 (s, 3H).

(c) Trifluoroacetato de 1-Ciclopropil-6,8-dimetóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1.

LCMS (Método B): $R_t = 6,42$ min, $m/z = 285,12$ $[M + H]^+$; $C_{17}H_{20}N_2O_2$, Massa mono-isotópica = 284,15.

1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 12,54 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,03 (t, $J = 9,4$ Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,06 (t, $J = 9,4$ Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,12 (m, 2H), 1,06 (m, 2H).

(d) Trifluoroacetato de 8-metóxi-4-metil-1-(4-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

Preparado usando Método Geral 3 e Método de Purificação 1.

LCMS (Método B): $R_t = 8,48$ min, $m/z = 383,11$ $[M + H]^+$; $C_{25}H_{22}N_2O_2$, Massa mono-isotópica = 382,17.

1H -RMN (400 MHz, D_4 -metanol): δ 7,70 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,50 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,42 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,40 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 2,60 (s, 3H).

(e) Cloridreto de {2-[4-(8-metóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolin-1-il)fenióxi]etil}dimetilamina

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1.

O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N seguido pela evaporação.

LCMS (Método B): $R_t = 4,63$ min, $m/z = 378,18$ $[M + H]^+$;
 $C_{23}H_{27}N_3O_2$, Massa mono-isotópica = 377,21.

1H -RMN (400 MHz, D_4 -metanol): δ 7,72 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H),
 7,55 (m, 2H), 7,42 (dd, $J = 9,3, 2,7$ Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,44 (d, $J = 2,7$ Hz,
 5 1H), 4,47 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 4,40 (t, $J = 9,4$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H),
 3,41 (s, 3H), 3,40 (t, $J = 9,4$ Hz, 2H), 3,02 (s, 6H), 2,61 (s, 3H).

(f) Trifluoroacetato de 8-metóxi-4-metil-1-[4-(piridin-3-ilóxi)-
 fenil]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

Preparado usando Método Geral 3 e Método de Purificação 1.

10 LCMS (Método B): $R_t = 6,60$ min, $m/z = 384,12$ $[M + H]^+$;
 $C_{24}H_{21}N_3O_2$, Massa mono-isotópica = 383,16

1H -RMN (400 MHz, D_4 -metanol): δ 8,54 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H),
 8,51 (dd, $J = 5, 1,3$ Hz, 1H), 7,86 (ddd, $J = 8,6, 2,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J =$
 9,4 Hz, 1H), 7,75 (ddd, $J = 8,6, 5,0, 0,6$ Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,45 (dd, $J =$
 15 9,4, 2,8 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,50 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,45 (t, $J = 9,5$ Hz,
 2H), 3,50 (s, 3H), 3,43 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 2,63 (s, 3H).

(g) Cloridreto de 4-metil-8-fenóxi-1-fenil-2,3-diidro-1H-pirrol
 -[3,2-c]quinolina

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 3.

20 LCMS (Método B): $R_t = 7,95$ min, $m/z = 353,10$ $[M + H]^+$;
 $C_{24}H_{20}N_2O$, Massa mono-isotópica = 352,16.

1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 14,26 (s, 1H), 8,03 (d, $J =$
 9,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 9,2, 2,6$ Hz, 1H), 7,32 (m, 7H), 7,18 (m, 1H), 6,85
 (m, 2H), 6,29 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,28 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 3,30 (t, $J = 9,5$ Hz,
 25 2H), 2,60 (s, 3H).

(h) 1-Benzil-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-
 quinolina

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 3.

LCMS (Método B): $R_t = 8,17$ min, $m/z = 367,13$ $[M + H]^+$;

$C_{25}H_{22}N_2O$, Massa mono-isotópica = 366,17.

1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 7,97 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,27 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,12 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H).

(i) 1-(Indan-2-il)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 3.

LCMS (Método B): R_t = 8,87 min, m/z = 393,17 $[M + H]^+$;

$C_{27}H_{24}N_2O$, Massa mono-isotópica = 392,19.

1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 7,95 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 5,24 (m, 1H), 3,78 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 3,18 (dd, J = 16,2, 5,7 Hz, 2H), 3,11 (dd, J = 16,2, 7,5 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H).

(j) Cloridreto de 4-metil-6-fenóxi-1-fenil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 3.

LCMS (Método B): R_t = 8,11 min, m/z = 353,12 $[M + H]^+$;

$C_{24}H_{20}N_2O$, Massa mono-isotópica = 352,16.

1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 13,15 (s, 1H), 7,60 (m, 5H), 7,51 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 8,5, 7,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H).

(k) Cloridreto de 1-Benzil-4-metil-6-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolino

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 3.

LCMS (Método B): R_t = 8,28 min, m/z = 367,16 $[M + H]^+$;

$C_{25}H_{22}N_2O$, Massa mono-isotópica = 366,17

¹H-RMN (400 MHz, D₆-DMSO): δ 12,84 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,39 (m, 4H), 7,30 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,18 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H).

5 (l) Cloridreto de 1-(Indan-2-il)-4-metil-6-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 3.

LCMS (Método B): Rt = 8,95 min, m/z = 393,17 [M + H]⁺; C₂₇H₂₄N₂O, Massa mono-isotópica = 392,19.

10 ¹H-RMN (400 MHz, D₆-DMSO): δ 12,75 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,31 (m, 3H), 7,22 (m, 5H), 5,61 (m, 1H), 3,94 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 3,42 (dd, J = 16,3, 7,5 Hz, 2H), 3,32 (dd, J = 16,3, 5,5 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H).

15 (m) Cloridreto de 4-metil-1-(2-feniletil)-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 3.

O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

20 LCMS (Método B): Rt = 8,58 min, m/z = 381,11 [M + H]⁺; C₂₆H₂₄N₂O, Massa mono-isotópica = 380,19.

25 ¹H-RMN (400 MHz, D₆-DMSO): δ 13,91 (s, 1H) 8,03 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,21 (m, 4H), 7,14 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 3,96 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H)

(n) Cloridreto de 8-metóxi-4-metil-1-(4-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1.

O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido

clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS Método B; Rt = 8,48 min, M⁺ = 383,15 [M + H]⁺; C₂₅H₂₂N₂O₂, Massa mono-isotópica = 382,17.

¹H-RMN (400 MHz, D₆-DMSO): δ 14,22 (s, 1H), 7,97 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,07 (m, 2H), 6,36 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,34 (t, J = 9,5 Hz, J = 2H), 2,61 (s, 3H).

(o) Trifluoroacetato de 8-Metóxi-4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c] quinolin-6-ol

10 Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1 (um produto colateral da preparação do Exemplo 3(viii) abaixo).

LCMS (Método B): Rt = 7,42 min, m/z = 335,12 [M + H]⁺; C₂₁H₂₂N₂O₂, Massa mono-isotópica = 334,17.

¹H-RMN (400 MHz, D₆-DMSO): δ 12,45 (s, 1H), 11,79 (s, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 6,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 9,7 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,11 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 9,7 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H).

(p) bis-trifluoroacetato de 1-(1-benzil-piperidin-4-il)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

20 Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1.

LCMS (Método B): Rt = 5,90 min, m/z = 450,22 [M + H]⁺; C₃₀H₃₁N₃O, Massa mono-isotópica = 449,25

¹H-RMN (400 MHz, D₆-DMSO, NaOD): δ 7,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,27 (m, 5H), 7,14 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,64 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,97 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 2,74 (d, br, J = 10,6 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,63 (m, 6H).

(q) Cloridreto de 1-(indan-1-il)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 3.

LCMS (Método B): $R_t = 9,05$ min, $m/z = 393,09$ $[M + H]^+$;
 $C_{27}H_{24}N_2O$, Massa mono-isotópica = 392,19.

1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 13,92 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (dd, $J = 9,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,00 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,05 (m, 3H), 2,83 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,22 (m, 2H)

(r) Cloridreto de 1-(Benzodioxan-2-ilmetil)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 3.

LCMS (Método B): $R_t = 8,57$ min, $m/z = 425,10$ $[M + H]^+$;
 $C_{27}H_{24}N_2O_3$, Massa mono-isotópica = 424,18.

1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 13,99 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 9,3, 2,4$ Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,88 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H), 6,83 (ddd, $J = 8,0, 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 6,77 (ddd, $J = 8,0, 7,1, 1,7$ Hz; 1H), 6,57 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,25 (dd, $J = 11,5, 2,3$ Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,92 (dd, $J = 15,8, 3,7$ Hz, 1H), 3,72 (dd, $J = 11,5, 7,3$ Hz, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,52 (s, 3H).

(s) Cloridreto de 4-metil-8-fenóxi-1-(1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 3.

LCMS (Método B): $R_t = 9,12$ min, $m/z = 407,20$ $[M + H]^+$;
 $C_{28}H_{26}N_2O$, Massa mono-isotópica = 406,20

1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 13,90 (s, br, 1H), 8,02 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,67 (d, br, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,48 (s, br, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,13 (m, 7H), 5,53 (s, br, 1H), 3,90 (s, br, 1H), 3,56 (s, br, 1H), 3,10 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,73 (m, br, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,99 (m, br, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,68 (m, 1H).

(t) 1-Cicloexil-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina

Preparado usando Método Geral 3 e Método de Purificação 4.

LCMS (Método B): $R_t = 8,83$ min, $m/z = 359,17$ $[M + H]^+$;

5 $C_{24}H_{26}N_2O$, Massa mono-isotópica = 358,20.

1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 13,80 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 9,4, 2,6$ Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 3,98 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,07 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,75 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 1,57 (m, 5H), 1,07 (m, 1H), 0,87 (m, 2H).

(u) Formiato de 8-etóxi-4-metil-1-(4-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 2,

LCMS (Método B): $R_t = 8,94$ min, $m/z = 397,15$ $[M + H]^+$;

15 $C_{26}H_{24}N_2O_2$, Massa mono-isotópica = 396,18.

1H -RMN (400 MHz, D_4 -metanol): δ 8,50 (br s, 1H), 7,71 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 9,3, 2,6$ Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,24 (ddd, $J = 8,1, 2,2, 0,9$ Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,12 (ddd, $J = 8,1, 2,2, 0,9$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,50 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,39 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 3,67 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,37 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,28 (t $J = 7,0$ Hz, 3H).

Exemplo 2

Os seguintes compostos foram preparados, a partir dos intermediários apropriados (tais como aqueles descritos mais acima), de acordo com ou pela analogia com métodos aqui descritos:

(i) Trifluoroacetato de 1-(4-metoxifenil)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 3 e Método de Purificação 1.

LCMS (Método B): $R_t = 8,14$ min, $m/z = 383,11$ $[M + H]^F$;

$C_{25}H_{22}N_2O_2$, Massa mono-isotópica = 382,17.

1H -RMN (400 MHz, D_4 -metanol): δ 7,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 6,82 (m, 4H), 6,41 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,33 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H).

(ii) Cloridreto de 4-metil-1-(4-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (Método B): R_t = 8,34 min, m/z = 353,10 $[M + H]^+$; $C_{24}H_{20}N_2O$, Massa mono-isotópica = 352,16.

1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 14,0 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 8,7, 1,2 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H).

(iii) Cloridreto de 4-metil-1-(2-metilfenil)metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (Método B): R_t = 8,48 min, m/z = 381,17 $[M + H]^+$; $C_{26}H_{24}N_2O$, Massa mono-isotópica = 380,19.

1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 13,94 (s, br, 1H), 8,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,11 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 3,26 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

(iv) Cloridreto de 4-metil-8-fenóxi-1-(4-iso-propilfenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 3.
O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (Método B): $R_t = 9,29$ min, $m/z = 395,18$ $[M + H]^+$;

5 $C_{27}H_{26}N_2O$, Massa mono-isotópica = 394,20.

1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 14,1 (s, br, 1H), 8,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 9,2, 2,6$ Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,49 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,30 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 3,31 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 2,88 (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,61 (s, 3H),
10 1,16 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H).

(v) Trifluoroacetato de 4-metil-8-fenóxi-1-(1-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1.

LCMS (Método B): $R_t = 8,60$ min, $m/z = 381,17$ $[M + H]^+$;

15 $C_{26}H_{24}N_2O$, Massa mono-isotópica = 380,19.

1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 13,5 (s, br, 1H), 7,86 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 9,2, 2,6$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 5,69 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,19 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,50 (s, 3H),
20 1,64 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

(vi) Formiato de 8-metóxi-4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina.

Preparado usando Método Geral 1 e Método de Purificação 2.

LCMS (Método B): $R_t = 7,44$ min, $m/z = 319,14$ $[M + H]^+$;

25 $C_{21}H_{22}N_2O$, Massa mono-isotópica = 318,17.

1H -RMN (400 MHz, D_4 -metanol): δ 8,45 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 9,2, 2,6$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 4,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,00 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,14 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,49 (s, 3H).

Exemplo 3

Os seguintes compostos foram preparados, a partir dos intermediários apropriados (tais como aqueles descritos mais acima), de acordo com ou pela analogia com métodos aqui descritos:

- 5 (i) 6,8-dimetóxi-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 3.

LCMS (Método B): $R_t = 6,43$ min, $m/z = 337,13$ $[M + H]^+$;

$C_{20}H_{20}N_2O_3$, Massa mono-isotópica = 336,15.

- 10 1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 9,50 (s, br, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,81 (m, 2H), 6,53 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,90 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 3,95 (t, $J = 9,2$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,16 (t, $J = 9,2$ Hz, 2H), 2,42 (s, 3H).

- 15 (ii) Formiato de 6,8-dimetóxi-1-(3-hidroxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 2.

LCMS (Método B): $R_t = 6,68$ min, $m/z = 337,09$ $[M + H]^+$;

$C_{20}H_{20}N_2O_3$, Massa mono-isotópica = 336,15.

- 20 1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 8,18 (s, 1H), 7,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,65 (m, 3H), 6,58 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,13 (t, $J = 9,2$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,21 (t, $J = 9,2$ Hz, 2H), 2,48 (s, 3H).

- (iii) Formiato de 6,8-dimetóxi-1-(3-hidróxi-5-metilfenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

- 25 Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 2.

LCMS (Método B): $R_t = 7,14$ min, $m/z = 351,12$ $[M + H]^+$;

$C_{21}H_{22}N_2O_3$, Massa mono-isotópica = 350,16.

- 1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 8,18 (s, 1h), 6,64 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,46 (m, 2H), 6,36 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,08 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H),

4,11 (t, $J = 9,2$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,20 (t, $J = 9,2$ Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

(iv) Trifluoroacetato de 8-metóxi-1-(4-metoxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

5 Preparado usando Método Geral 3 e Método de Purificação 1.

LCMS (Método B): $R_t = 7,03$ min, $m/z = 321,12$ $[M + H]^+$;

$C_{20}H_{20}N_2O_2$, Massa mono-isotópica = 320,15

1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 13,55 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,49 (dd, $J = 9,3, 2,8$ Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,31
10 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,35 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,33 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 2,57 (s, 3H).

(v) Cloridreto de 8-trifluorometóxi-1-(4-fenoxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1.

15 O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (Método B): $R_t = 8,95$ min, $m/z = 437,10$ $[M + H]^+$;

$C_{25}H_{19}F_3N_2O_2$, Massa mono-isotópica = 436,14.

1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 14,4 (s, br, 1H), 8,17 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 9,4, 2,6$ Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,23
20 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 4,41 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 3,36 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 2,64 (s, 3H).

(vi) Trifluoroacetato de 6,8-dimetóxi-4-metil-1-[4-(piridin-3-ilóxi)fenil]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

25 Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1.

LCMS (Método B): $R_t = 6,82$ min, $m/z = 414,12$ $[M + H]^+$;

$C_{25}H_{23}N_3O_3$, Massa mono-isotópica = 413,17

1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 12,9 (s, 1H), 8,45 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,94 (d, J

= 2,4 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,33 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H).

(vii) formiato de 1-benzil-6,8-dimetóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

5 Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 2.

LCMS (Método B): Rt = 7,39 min, m/z = 335,13 [M + M⁺];
C₂₁H₂₂N₂O₂, Massa mono-isotópica = 334,17

¹H-RMN (400 MHz, D₆-DMSO): δ 8,22 (s, 1H), 7,38 (m, 4H),
7,28 (m, 1H), 6,66 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H),
10 3,92 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,14 (t, J = 9,5 Hz, 2H),
2,41 (s, 3H).

(viii) Formiato de 6,8-dimetóxi-4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 2.

15 LCMS (Método B): Rt = 7,82 min, m/z = 349,14 [M + H]⁺;
C₂₂H₂₄N₂O₂, Massa mono-isotópica = 348,18.

¹H-RMN (400 MHz, D₆-DMSO): δ 8,22 (s, 1H), 7,31 (m, 4H),
7,22 (m, 1H), 6,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H),
3,85 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 9,5
20 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H).

(ix) Cloridreto de 4-metil-1-(2-feniletil)-8-trifluorometóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1.

O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido
25 clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (Método B): Rt = 8,09 min, m/z = 373,08 [M + H]⁺;
C₂₁H₁₉F₃N₂O, Massa mono-isotópica = 372,14

¹H-RMN (400 MHz, D₆-DMSO): 13,95 (s, br, 1H), 8,06 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,20 (m,

1H), 4,16 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H).

(x) Formiato de 6,8-dimetóxi-1-(indan-1-il)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

5 Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 2,
LCMS (Método B): Rt = 8,19 min, m/z = 361,14 [M + H]⁺;
C₂₃H₂₄N₂O₂, Massa mono-isotópica = 360,18.

¹H-RMN (400 MHz, D₆-DMSO): δ 8,20 (s, 1H), 7,32 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,26 (td, J = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,50 (q, J = 10,0 Hz, 1H), 3,36 (td, J = 10,0, 7,4 Hz, 1H), 2,97 (m, 4H), 2,45 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,13 (m, 1H).

(xi) Trifluoroacetato de 6,8-dimetóxi-4-metil-1-[(6-fenóxi)piridin-3-il]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

15 Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1.
LCMS (Método B): Rt = 7,86 min, m/z = 414,12 [M + H]⁺;
C₂₅H₂₃N₃O₃, Massa mono-isotópica = 413,17.

¹H-RMN (400 MHz, D₆-DMSO): δ 13,01 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,34 (t, 2H), 2,64 (s, 3H).

(xii) Trifluoroacetato de 6,8-dimetóxi-1-[(6-metóxi)piridin-3-il]-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

25 Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1.
LCMS (Método B): Rt = 6,57 min, m/z = 352,13 [M + H]⁺;
C₂₀H₂₁N₃O₃, Massa mono-isotópica = 351,16.

¹H-RMN (400 MHz, D₆-DMSO): δ 12,96 (s, 1H), 8,43 (dd, J = 2,8, 0,5 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,07

(dd, $J = 8,8$, 0,5 Hz, 1H), 5,88 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,36 (t, $J = 9,4$ Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,33 (t, $J = 9,4$ Hz, 2H), 2,63 (s, 3H).

(xiii) Formiato de 1-(benzodioxol-5-ilmetil)-6,8-dimetóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

5 Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 2.

LCMS (Método B): $R_t = 7,39$ min, $m/z = 379,16$ $[M + H]^+$;

$C_{22}H_{22}N_2O_4$, Massa mono-isotópica = 378,16

1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 8,21 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 7,9$, 1,7 Hz, 1H), 6,67 (m, 2H), 5,99 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,11 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 2,40 (s, 3H).

Exemplo 4

Os seguintes compostos foram preparados, a partir dos intermediários apropriados (tais como aqueles descritos mais acima), de acordo com ou pela analogia com métodos aqui descritos:

(a) Formiato de 6,8-dimetóxi-4-metil-1-(3-metilbutil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-e]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 2.

LCMS (método B): $R_t = 7,90$ min, $m/z = 315,14$ $[M + H]^+$;

20 $C_{19}H_{26}N_2O_2$, Massa mono-isotópica = 314,20

1H RMN (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 8,21 (s, 1H), 6,83 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,82 (t, $J = 9,4$ Hz, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,04 (t, $J = 9,4$ Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,69 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 0,95, (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).

25 (b) Trifluoroacetato de 1-ciclopropilmetil-6,8-dimetóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1.

LCMS (método B): $R_t = 7,04$ min, $m/z = 299,13$ $[M + H]^+$;

$C_{18}H_{22}N_2O_2$, Massa mono-isotópica = 298,17

^1H RMN (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 12,40 (br s, 1H), 7,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,86 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,24 (m, 1H), 0,61 (m, 2H) 0,41 (m, 2H).

5 (c) Formiato de 4-metil-8-(morfolin-4-il)-1-(4-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 2.

LCMS (método B): R_t = 8,21 min, m/z = 438,15 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

$\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$, Massa mono-isotópica = 437,21

10 ^1H RMN (400 MHz, D_4 -metanol) δ 8,54 (s, 1H), 7,69 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, J 9,5, 2,6 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,03 (m, 4H), 6,43 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,33 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 2,89 (m, 4H) 2,56 (s, 3H).

15 (d) Formiato de 8-metóxi-4-metil-1-(1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 2.

LCMS (método B): R_t = 8,00 min, m/z = 345,18 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$, Massa mono-isotópica = 344,19

20 ^1H RMN (400 MHz, D_4 -metanol) δ 8,54 (s, 1H), 7,74 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,17 (m, 5H), 5,52 (br s, 1H), 3,67 (br m, 5H), 3,05 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,11 (m, 3H), 1,88 (m, 1H).

(e) Cloridreto de 4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

25 Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): R_t = 7,25 min, m/z = 289,17 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2$, Massa mono-isotópica = 288,16

^1H RMN (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 13,59 (s, 1H), 8,2 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 4,17 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,09 (m, 4H), 2,49 (s, 3H).

5 (f) Cloridreto de 4,6-dimetil-1-(2-metilfenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

10 LCMS (método B): $R_t = 7,25$ min, $m/z = 289,15$ $[\text{M} + \text{H}]^+$; $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2$, Massa mono-isotópica = 288,16

^1H RMN (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 12,06 (s, 1H), 7,66 (dt, $J = 7,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,6, 7,0$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,67 (s, 15 3H), 2,18 (s, 3H).

(g) Cloridreto de 4,6-dimetil-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

20 LCMS (método B): $R_t = 7,60$ min, $m/z = 303,19$ $[\text{M} + \text{H}]^+$; $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2$, Massa mono-isotópica = 302,18

^1H RMN (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 11,73 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,74 (dt, $J = 7,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,6, 7,2$ Hz, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 4,16 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,09 (m, 4H), 25 2,67 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

(h) Cloridreto de 4-metil-8-(piperidin-1-il)-1-[4-(piperidin-1-il)fenil]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1.

O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): $R_t = 8,10$ min, $m/z = 427,17$ $[M + H]^+$;

$C_{28}H_{34}N_4$, Massa mono-isotópica = 426,28

5 1H RMN (400 MHz, D_4 -metanol) δ 7,92 (m, 4H), 7,73 (m, 2H), 7,15 (br s, 1H), 4,48 (t, $J = 9,4$ Hz, 2H), 3,75 (t, $J = 5,5$ Hz, 4H), 3,44 (t, $J = 9,4$ Hz, 2H), 3,22 (br t, $J = 5,5$ Hz, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,12 (m, 4H), 1,83 (m, 6H), 1,66 (m, 2H).

(i) Cloridreto de 4-metil-8-(piperidin-1-il)-1-(3-fenoxifenil)-
10 2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1.

O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): $R_t = 9,32$ min, $m/z = 436,14$ $[M + H]^+$;

15 $C_{29}H_{29}N_3O$, Massa mono-isotópica = 435,23

1H RMN (400 MHz, D_4 -metanol) δ 7,99 (dd, $J = 9,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,61 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 4,46 (t, $J = 9,4$ Hz, 2H), 3,41 (t, $J = 9,4$ Hz, 2H), 3,287 (t, $J = 5,5$ Hz, 4H), 2,63 (s, 3H), 1,88
20 (m, 4H), 1,70 (m, 2H).

(j) Cloridreto de 1-{4-[2-(N,N-dimetilamino)etóxi]fenil}-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1.

O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido
25 clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): $R_t = 5,43$ min, $m/z = 440,11$ $[M + H]^+$;

$C_{28}H_{29}N_3O_2$, Massa mono-isotópica 439,23

1H RMN (400 MHz, D_4 -metanol) δ 7,81 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 9,57 (dd, $J = 9,2, 2,6$ Hz, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,85

(m, 2H), 6,49 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,39 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 4,30 (t, 9,4H, 2H), 3,70 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,36 (t, $J = 9,4$ Hz, 2H), 3,03 (s, 6H), 2,61 (s, 3H).

(k) Cloridreto de 1-[4-(4-fluorofenóxi)fenil]-8-metóxi-4-mefilil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-e]quinolina;

5 Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): $R_t = 8,43$ min, $m/z = 401,06$ $[M + H]^+$; $C_{25}H_{21}FN_2O_2$, Massa mono-isotópica = 400,16

10 1H RMN (400 MHz, D_4 -metanol) δ 7,70 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,43 (dd, $J = 9,4, 2,7$ Hz, 1H), 7,18 (m, 4H), 7,09 (m, 2H), 6,48 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,41 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 3,047 (s, 3H), 3,40 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,61 (s, 3H).

15 (l) Cloridreto de 1-(benzodioxan-2-ilmetil)-8-metóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

20 LCMS (método B): $R_t = 7,31$ min, $m/z = 363,02$ $[M + H]^+$; $C_{22}H_{22}N_2O_3$, Massa mono-isotópica = 362,16

1H RMN (400 MHz, D_4 -metanol) δ 7,71 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,50 (dd $J = 9,3, 2,6$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,63 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,24 (m, 3H), 4,12 (dd, $J = 15,8, 4,0$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 25 3,25 (t, $J = 9,7$ Hz, 2H), 2,53 (s, 3H).

(m) Cloridreto de 1-cicloexil-8-metóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido

clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): $R_t = 7,38$ min, $m/z = 297,13$ $[M + H]^+$;

$C_{19}H_{24}N_2O$, Massa mono-isotópica = 296,19

1H RMN (400 MHz, D_4 -metanol) δ 7,70 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 4,54 (m, 1H), 4,14 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,16 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,12 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,80 (m, 3H), 1,54 (m, 2H), 1,32 (m, 1H).

(n) Cloridreto de 8-metóxi-4-metil-1-fenil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): $R_t = 6,75$ min, $m/z = 291,08$ $[M + H]^+$;

$C_{19}H_{18}N_2O$, Massa mono-isotópica = 290,14

1H RMN (400 MHz, D_4 -metanol) δ 7,72 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,40 (dd, $J = 9,4, 2,7$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,45 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 3,42 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

(o) Cloridreto de 4-metil-8-fenóxi-1-[4-(3-piridil)fenil]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): $R_t = 7,48$ min, $m/z = 446,05$ $[M + H]^+$;

$C_{29}H_{23}N_3O_2$, Massa mono-isotópica = 445,18

1H RMN (400 MHz, D_4 -metanol) δ 8,80 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,24 (ddd, $J = 8,8, 2,7, 1,1$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J = 8,8, 5,7$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 9,2, 2,6$ Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,47 (d, $J = 2,6$

Hz, 1H), 4,38 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H).

(p) Cloridreto de 4-metil-8-fenóxi-1-[2-(3-piridil)etil]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1.

5 O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): Rt = 5,48 min, m/z = 382,13 [M + H]⁺;

C₂₅H₂₃N₃O, Massa mono-isotópica = 381,18

¹H RMN (400 MHz, D₄-metanol) δ 8,78 (d, J = 5,9 Hz, 1H),
10 8,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,32 (dt, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,1, 5,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,15 (m, 3H), 4,12 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 2,55 (s, 3H).

(q) Cloridreto de 4-metil-8-fenóxi-1-(2-piridilmetil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
15

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1.

O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): Rt = 6,72 min, m/z 368,10 [M + H]⁺;

20 C₂₄H₂₁N₃O, Massa mono-isotópica = 367,17

¹H RMN (400 MHz, D₄-metanol) δ 8,75 (dd, J = 5,8, 1,2 Hz, 1H), 8,43 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,91 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,88 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,22 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H).
25

(r) Cloridreto de 4-metil-1-(5-metilpirazin-2-ilmetil)-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1.

O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido

clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): $R_t = 6,51$ min, $m/z = 383,10$ $[M + H]^+$;

$C_{24}H_{22}N_4O$, Massa mono-isotópica = 382,18

1H RMN (400 MHz, D_4 -metanol) δ 8,50 (s, 1H), 8,43 (s, 1H),

5 7,83 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,20 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 3,29 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

(s) Cloridreto de 8-cloro-4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

10 Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): $R_t = 7,55$ min, $m/z = 323,05$ $[M + H]^+$;

$C_{20}H_{19}ClN_2$, Massa mono-isotópica = 322,12.

15 1H RMN (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 14,02 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 9,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 4,15 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,08 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 3,10 (m, 4H), 2,49 (s, 3H).

20 (t) Cloridreto de 4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-8-carboxilato de metila;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): $R_t = 7,17$ min, $m/z = 347,08$ $[M + H]^+$;

25 $C_{22}H_{22}N_2O_2$, Massa mono-isotópica = 346,17

1H RMN (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 14,09 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J = 8,9, 1,6$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 4,19 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 4,12 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,16 (m, 4H), 2,52 (s, 3H).

(u) Cloridreto de 4-metil-8-(morfolin-1-il)-1-(2-fenila etil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): $R_t = 7,26$ min, $m/z = 374,14$ $[M + H]^+$; $C_{24}H_{27}N_3O$, Massa mono-isotópica = 373,22

1H RMN (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 13,66 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 9,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,16 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,00 (t, $J = 9,7$ Hz, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,12 (m, 8H), 2,47 (s, 3H).

(v) Cloridreto de [4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-8-il]acetato de etila;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): $R_t = 7,57$ min, $m/z = 375,08$ $[M + H]^+$; $C_{24}H_{26}N_2O_2$, Massa mono-isotópica = 374,20

1H RMN (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 13,67 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 4,16 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,11 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,03 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,09 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

(w) Cloridreto de 1-[3-(4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il)propil]-pirrolidin-2-ona;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): $R_t = 6,58$ min, $m/z = 402,11$ $[M + H]^+$;

$C_{25}H_{27}N_3O_2$, Massa mono-isotópica = 401,21

1H RMN (400 MHz, D_4 -metanol) δ 7,80 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 4,14 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,21 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,35 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).

(x) Cloridreto de 4-metil-8-fenóxi-1-[2-(2-piridil)etil]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1.

10 O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): R_t = 6,28 min, m/z = 382,10 $[M + H]^+$;

$C_{25}H_{23}N_3O$, Massa mono-isotópica = 381,18

15 1H RMN (400 MHz, D_4 -metanol) δ 8,78 (dd, J = 5,9, 1,3 Hz, 1H), 8,54 (td, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,86 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 4,26 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H).

20 (y) Cloridreto de 3-(8-metóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-1-il)propionato de etila;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1.

O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): R_t = 6,21 min, m/z = 315,07 $[M + H]^+$;

25 $C_{18}H_{22}N_2O_3$, Massa mono-isotópica = 314,16

1H RMN (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 13,77 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,09 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,12 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

(z) Cloridreto de 4-(4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-1-il)butanoato de etila;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): $R_t = 7,67$ min, $m/z = 391,07$ $[M + H]^+$; $C_{24}H_{26}N_2O_3$, Massa mono-isotópica = 390,19.

1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 14,80 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 9,3, 2,5$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 4,06 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,02 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,09 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,14 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

(aa) Cloridreto de 4-(4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-1-il)butanoato de metila;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): $R_t = 7,26$ min, $m/z = 377,08$ $[M + H]^+$; $C_{23}H_{24}N_2O_3$, Massa mono-isotópica = 376,18

1H RMN (400 MHz, D_4 -metanol) δ 7,81 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 9,3, 2,5$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 4,12 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,19 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,90 (m, 2H).

(ab) Cloridreto de (4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina-1-il)acetato de etila;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): $R_t = 7,21$ min, $m/z = 362,99$ $[M + H]^+$;

$C_{22}H_{22}N_2O_3$, Massa mono-isotópica = 362,16

1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 14,92 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 9,3, 2,5$ Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,04 (m, 4H), 3,15 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,13 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

(ac) dicloridreto de 4-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): $R_t = 4,68$ min, $m/z = 374,14$ $[M + H]^+$;

$C_{24}H_{27}N_3O$, Massa mono-isotópica = 373,22

1H RMN (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 14,04 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,01 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 3,43 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,14 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 2,00 (d, $J = 13,0$ Hz, 2H).

(ad) cloridreto de 1-(1-benzilpirrolidin-3-il)-8-metóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): $R_t = 4,54$ min, $m/z = 374,16$ $[M + H]^+$;

$C_{24}H_{27}N_3O$, Massa mono-isotópica = 373,22

1H RMN (400 MHz, D_6 -DMSO+TFA-D) δ 7,90 (br d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 3H), 7,56 - 7,40 (m, 4H), 5,80 - 5,55 (m, 1H), 4,50 (2br s, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,98 (2br s, 3H), 3,73 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,48 (m, 2H).

(ae) cloridreto 3-(4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-

c]quinolina-1-il)propionato de metila;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): Rt 7,05 min, $m/z = 363,07 [M + H]^+$; $C_{22}H_{22}N_2O_3$, Massa mono-isotópica = 362,16

1H RMN (400 MHz, D_4 -metanol) δ 7,83 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 9,3, 2,5$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 4,13 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 3,97 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,18 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,66 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,52 (s, 3H).

(af) 1-((S)-indan-1-il)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 3. O produto foi isolado como o sal de acetato e depois convertido para a base livre pela separação entre carbonato de sódio aquoso e diclorometano seguido pela evaporação da fase orgânica.

LCMS (método B): Rt = 8,81min, $m/z = 393,06[M + H]^+$; $C_{27}H_{24}N_2O$, Massa mono-isotópica = 392,19

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 5,88 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,00 (m, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,11 (m, 1H).

(ag) 1-((R)-indan-1-il)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 3. O produto foi isolados como o sal de acetato e depois convertido para a base livre pela separação entre carbonato de sódio aquoso e diclorometano seguido pela evaporação da fase orgânica.

LCMS (método B): Rt = 8,68 min, $m/z = 393,11 [M + H]^+$;

$C_{27}H_{24}N_2O$, Massa mono-isotópica = 392,19

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 5,87 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,99 (m, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,11 (m, 1H).

(ah) cloridreto de 1-(3-metoxipropil)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): R_t 7,31 min, $m/z = 349,13$ $[M + H]^+$;

$C_{22}H_{24}N_2O_2$, Massa mono-isotópica = 348,18

1H RMN (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 13,76 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 4,06 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 3,73 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,22 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,13 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,82 (m, 2H).

(ai) Cloridreto de 4-metil-8-fenóxi-1-(tetraidrofuran-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): $R_t = 7,35$ min, $m/z = 361,12$ $[M + H]^+$;

$C_{23}H_{24}N_2O_2$, Massa mono-isotópica = 360,16

1H RMN (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 13,83 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 9,2, 2,5$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 4,15 (td, $J = 11,3, 7,9$ Hz, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,73 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,52 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,74 (m, 3H), 1,27 (m, 1H).

(aj) Cloridreto de 1-[2-(4-clorofenil)etil]-4-metil-8-fenóxi-2,3-

diidro-1H-pirrol [3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): $R_t = 8,91$ min, $m/z = 415,08$ $[M + H]^+$; $C_{26}H_{23}ClN_2O$, Massa mono-isotópica = 414,15.

1H RMN (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 13,82 (2s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,68 (dd, $J = 9,2, 2,5$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 3,98 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 3,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,10 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,90 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,50 (s, 3H).

(ak) Cloridreto de 1-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): $R_t = 8,44$ min, $m/z = 411,12$ $[M + H]^+$; $C_{27}H_{26}N_2O_2$, Massa mono-isotópica = 410,20

RMN (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 13,67 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 9,3, 2,5$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 6,76 (m, 2H), 3,97 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,09 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,83 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,49 (s, 3H).

(al) Cloridreto de 4-metil-8-fenóxi-1-(2-fenilpropil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): $R_t = 8,72$ min, $m/z = 395,11$ $[M + H]^+$; $C_{27}H_{26}N_2O$, Massa mono-isotópica = 394,20

¹H RMN (400 MHz, D₆-DMSO) δ 13,81 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,44 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,09 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,67 (dd, J = 15,0, 9,4 Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,04 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

(am) Cloridreto de 8-ciano-4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): Rt = 6,59 min, m/z = 314,12 [M + H]⁺; C₂₁H₁₉N₃, Massa mono-isotópica = 313,16

¹H RMN (400 MHz, D₆-DMSO) δ 14,21 (s, 1H), 8,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 4,25 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,50 (s, 3H).

(an) Cloridreto de 8-hidróxi-4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 2 e Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): Rt = 6,75 min, m/z = 305,11 [M+11]⁺; C₂₀H₂₀N₂O, Massa mono-isotópica = 304,16

¹H RMN (400 MHz, D₆-DMSO) δ 13,51 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 4,07 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,90 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H).

(ao) Cloridreto de 8-fenóxi-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando Método Geral 3 e Método de Purificação 4.

O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação.

LCMS (método B): $R_t = 8,52$ min, $m/z = 367,08$ $[M + H]^+$;

5 $C_{25}H_{22}N_2O$, Massa mono-isotópica = 366,17

1H RMN (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 13,79 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 9,3, 2,5$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,19 (m, 6H), 7,03 (m, 2H), 3,99 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 3,94 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,16 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 2,91 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H).

10 Exemplo 5

Trifluoroacetato de 6,8-Dimetóxi-1-(4-hidroxifenil)-4-metilpirrol[3,2-c]quinolina

Uma mistura de 6,8-dimetóxi-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina (0,1 g; ver Exemplo 3(i) acima), paládio em carbono (10 %, 0,1 g) e éter difenílico (5 ml) foram aquecidos até 200°C por 2 horas. a mistura foi esfriada até a temperatura ambiente, diluída com metanol e filtrada através de Celite®. O filtrado foi evaporado até a secura e o resíduo foi purificado usando Método de Purificação 1 para dar o composto de título (0,004 g).

LCMS (Método B): $R_t = 6,50$ min, $m/z = 335,13$ $[M + H]^+$;

20 $C_{20}H_{18}N_2O_3$, Massa mono-isotópica = 334,13

1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 10,24 (s, br, 1H), 7,92 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,25 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,15 (s, 3H).

Exemplo 6

25 Cloridreto de 8-Metóxi-4-metil-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-fluoro-fenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

(i) 1-(4-Bromo-3-fluorofenil)-8-metóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina

O composto do subtítulo foi preparado a partir dos

intermediários apropriados pela analogia com Método Geral 3 (acima) e foi purificado usando Método de Purificação 1.

^1H RMN (400 Mz, D_4 -metanol) δ 7,86 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 9,3, 2,7$ Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,42 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,45 (t, $J = 9,3$ Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,42 (t, $J = 9,3$ Hz, 2H), 2,64 (s, 3H).

O composto foi convertido para a base livre pela separação entre diclorometano e solução de bicarbonato de sódio aquoso, seguido pela evaporação da fase orgânica. A base livre foi usada diretamente sem outra purificação.

(ii) Cloridreto de 8-Metóxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-fluorofenil]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

Uma mistura de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-8-metóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina (0,075 g; ver etapa (i) acima), 1-metilpiperazina (0,023 g), acetato de paládio (0,003 g), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenila (0,003 g), terc-butoxido de sódio (0,026 g) e tolueno (5 ml) foi agitada e aquecida até 80°C sob uma atmosfera de nitrogênio durante a noite. A mistura foi depois agitada e aquecida ao refluxo durante a noite. Mais acetato de paládio (0,003 g) e 2-(di-terc-butilfosfino)bifenila (0,003g) foram adicionados e a mistura foi agitada e aquecida ao refluxo durante a noite. A mistura foi evaporada até a secura e o resíduo foi separado entre acetato de etila e solução de bicarbonato de sódio aquoso. A camada orgânica foi lavada com água, solução de salmoura aquosa, secada (MgSO_4) e filtrada. O filtrado foi evaporado até a secura e o resíduo foi purificado usando Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação para dar o composto de título (0,009 g).

LCMS (Método B): $R_t = 4,79$ min, $m/z = 407,17$ $[\text{M} + \text{H}]^+$; $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}$, Massa mono-isotópica = 406,22

¹H-RMN (400 MHz, D₄-metanol): δ 7,75 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 12,9, 2,3 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 3,68 (s, br, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,40 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 3,40, 3,25 (singletos amplos, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

Exemplo 7

Formiato de 4-metil-8-fenilamino-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]-quinolina

(i) 8-Bromo-4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

O composto do subtítulo foi preparado a partir dos intermediários apropriados pela analogia com Método Geral 3 (acima) e depois usado sem purificação.

LCMS (método A): Rt = 2,42 min, m/z = 367 [M + H]⁺; C₂₀H₁₉BrN₂, Massa mono-isotópica = 367,07

(ii) Formiato de 4-metil-8-fenilamino-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

Uma mistura de 8-bromo-4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina (0,308 g; ver etapa (i) acima), anilina (0,064 ml) 2-dicicloexil-fosfina 2'-dimetilamino bifenila (0,028 g), tris-(dibenzilidienoacetona)-dipaládio (0,032 g), terc-butóxido de sódio (0,094 g) e tolueno (8 ml) foi desgaseificada e depois aquecida em microonda até 140°C por 30 minutos. A mistura foi diluída com água, extraída com acetato de etila, lavada com água, secada (MgSO₄) e filtrada. O filtrado foi evaporado até a secura e o resíduo foi purificado usando Método de Purificação 1 para dar o composto de título (0,08 g).

LCMS (método B): Rt = 8,61 min, m/z = 380,12 [M + H]⁺; C₂₆H₂₅N₃, Massa mono-isotópica = 379,20

¹H RMN (400 MHz, D₆-DMSO) δ 8,40 (s, 1H), 8,27 (s, 1H),

7,70 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,17 (m, 5H), 7,06 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,00 (t, $J = 9,4$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H).

Exemplo 8

5 Cloridreto de [4-Metil-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[2,3-c]-quinolino-8-ol]-piperidina

(i) Ácido 4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolino-8-carboxílico

4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina-8-carboxilato de metila bruto (ver Exemplo 4 (t) acima) foi dissolvido(s) em uma mistura de metanol (3 ml) e água (3 ml) e hidróxido de sódio (0,2 g) foi adicionado e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi evaporada até a secura e o resíduo foi dissolvido(s) em acetato de etila e lavado com solução aquosa de ácido cítrico, secado (MgSO_4) e filtrado.

15 O filtrado foi evaporado até a secura e o resíduo foi purificado usando Método de Purificação 1. O produto (composto do subtítulo) foi usado diretamente sem outra purificação.

(ii) Cloridreto de [4-Metil-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[2,3-c]quinolino-8-ol]piperidina

20 Uma mistura de ácido 4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-8-carboxílico bruto (0,05 g; ver etapa (i) acima), piperidina (0,085 g), acetato de etila (2 ml), piridina (0,2 ml) e hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urônio (0,051 g) foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A mistura

25 resultante foi evaporada até a secura e o resíduo foi purificado pelo Método de Purificação 1. O produto foi depois convertido ao sal de cloridreto pela adição de ácido clorídrico 1 N, seguido pela evaporação para dar o composto de título (0,023 g).

LCMS (método B): $R_t = 7,06$ min, $m/z = 400,14$ $[\text{M} + \text{H}]^+$;

$C_{26}H_{29}N_3O$, Massa mono-isotópica = 399,23

1H RMN (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 13,88 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 4,13 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 3,59 (br, 2H), 3,31 (br, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 1,50 (br m, 6H).

Exemplo 9

Cloridreto de 4-metil-1-(2-feniletil)-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

Esboço do Processo em Escala Grande.

Etapa Nº	Operação	Cargas
1	Montar um frasco com flange de 10 litros e purgar com N_2	
2	Carregar ao frasco 4-cloro-3-(2-cloroetil)-2-metil-6-fenoxiquinolina (1 eq. ver Preparação 4 acima)	745,3 g
3	Carregar ao frasco etileno glicol (5 volumes)	3700 ml
4	Nitrogênio foi borbulhado através da mistura de reação por 30 minutos	
5	Fenetilamina (2,0) foi adicionada e o frasco evacuado e purgado com N_2 3 vezes	560 ml
6	A mistura de reação foi aquecida até 180° C sob uma atmosfera de N_2 .	
7	A reação foi analisada quanto à conclusão depois de 2 horas pela análise de LC e a cada hora depois disso até completar a reação. A reação foi julgada completa quando o nível de intermediário de reação na temperatura ambiente a 16,8 min < 1 %.	3550 ml
8	A mistura de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente e deixada agitar durante a noite.	
9	Água (5volumes) foi adicionada à mistura de reação.	3700 ml
10	A mistura de reação foi acidificada ao pH 1 usando HCl conc.	~10 ml
11	A mistura foi extraída usando DCM (2 x 5 volumes)	2 x 3700 ml
12	Os extratos de DCM foram combinados e lavados com água (5 volumes).	3700 ml
13	Os extratos de DCM foram secados em $MgSO_4$.	
14	A mistura de DCM foi destilada sob pressão atmosférica até que o precipitado começasse a se formar.	
15	Acetona (6 volumes) foi adicionada e a quantidade remanescente de DCM removida pela destilação até que uma temperatura de topo constante fosse atingida. Adicionar quantidade adicional de acetona para aumentar a mobilidade da pasta fluída se requerido.	4500 ml
16	A mistura foi deixada esfriar até a temperatura ambiente e agitada por 1 hora.	
17	O precipitado foi filtrado e a torta sólida lavada com acetona (2 volumes).	1500 ml
18	O estágio bruto 3 foi dissolvido em EtOH (4 volumes) no refluxo.	3000 ml

19	A mistura foi deixada esfriar até 70° C e um refinamento e filtração realizados transferindo a mistura para um frasco flangeado de 10 litros	
20	A mistura filtrada foi deixada esfriar até a temperatura ambiente resultando na formação de um precipitado. O precipitado foi filtrado e a torta úmida lavada com acetona (2 volumes). Uma recristalização adicional pode ser usada para melhorar a pureza.	1500 ml
21	O composto do título foi secado em uma estufa a vácuo até peso constante a 50° C.	

Exemplo 10

Os compostos dos Exemplos 1 a 8 acima podem ser formulados para administração tópica de acordo com qualquer uma das seguintes formulações (em que “composto ativo 5” representa qualquer um dos compostos dos Exemplos 1 a 8 acima).

Excipiente (p/p)	Formulação							
	A(i)	A(ii)	B(i)	B(ii)	C(i)	C(ii)	D	E
Álcool benzílico	1,0	1,0	1,0	1,0	-	-	2,0	2,1
Sorbato de potássio	-	-	-	-	0,04	0,1	-	-
EDTA	-	-	-	-	0,04	0,1	-	-
Etanol	9,9	10	7,7	7,7	-	-	10,2	10
Polietileno glicol	15,2	15	5,7	5,7	-	-	15,0	14,9
Glicerol	-	-	25,1	25	-	-	-	10,2
Kleptose®	-	-	-	-	20,1	20	-	-
Klucel®	-	-	-	-	2,0	2,0	-	-
HEC	2	2	2,2	2,0	-	-	2	2,0
Água	-	-	-	-	75,82	75,8	68,8	58,8
Tampão de Citrato/fosfato 5,5 pH	69,8	70	56,3	56,6	-	-	-	-
Composto ativo	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0

As formulações alternativas incluem aquelas com base em B(i) e B(ii) acima, mas tendo concentração de propileno glicol aumentada (mas menor do que 15 % p/p) e concentração de glicerol diminuída.

Exemplo 11

Os compostos dos Exemplos 1 a 8 acima foram descobertos possuir atividade em testes biológicos descritos acima. A atividade biológica que foi determinada incluiu um *log kill*, a 25, 10 ou 5 µg/ml do composto de teste, acima de 0,5 (por exemplo, de 0,5 a 7) contra fase estacionária e/ou bactérias persistentes de tipos *E. coli*, *Enterococcus*, *Staph. aureus*,

Streptococcus e *Mycobacterium tuberculosis*.

De fato, os seguintes compostos têm a atividade indicada.

(a) O composto do Exemplo 1(a), quando testado contra bactérias da fase estacionária de *Staph. aureus* a 5 µg/ml do composto de teste, demonstrou um *log kill* de 3,55.

(c) O composto do Exemplo 1(h), quando testado contra bactérias persistentes de *E.* a 25 µg/ml do composto de teste, demonstrou um *log kill* de 3,83.

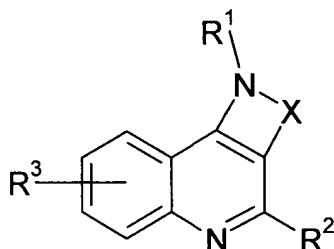
Abreviações

10	br	=	amplo (em relação ao RMN)
	d	=	dublete (em relação ao RMN)
	DCM	=	diclorometano
	DMSO	=	sulfóxido de dimetila
	EDTA	=	ácido etilenodiaminotetraacético
15	HEC	=	hidroxietilcelulose
	HPLC	=	cromatografia líquida de alto desempenho
	LC	=	cromatografia líquida
	m	=	Multiplete (em relação ao RMN)
	MBC	=	concentração bactericida mínima
20	Me	=	metila
	min.	=	minuto(s)
	MIC	=	Concentração Inibidora Mínima
	MS	=	Espectroscopia de massa
	RMN	=	Ressonância magnética nuclear
25	q	=	quarteto (em relação ao RMN)
	s	=	singleto (em relação ao RMN)
	t	=	triplete (em relação ao RMN)

Os prefixos n-, s-, i-, t- e terc- têm seus significados usuais: normal, secundário, iso e terciário.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto da fórmula I, ou um derivado do mesmo farmacologicamente aceitável, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para matar microorganismos clinicamente latentes, em que o composto da fórmula I é representado pela estrutura



em que

R^1 representa

(a) H;

(b) alquila C_{1-12} , cicloalquila C_{3-12} , cicloalquenila C_{3-12} (três últimos grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, nitro, CN, alquila C_{1-6} , alquenila C_{1-6} , alquinila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-8} (três últimos grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, =O, halo, alquila C_{1-4} e alcóxi C_{1-4}), OR^{4a} , $S(O)_nR^{4b}$, $S(O)_2N(R^{4c})(R^{4d})$, $N(R^{4e})S(O)_2R^{4f}$, $N(R^{4g})(R^{4h})$, $B^1-C(O)-B^2-R^{4i}$, arila e Het^1 e grupos cicloalquila C_{3-12} ou cicloalquenila C_{4-12} estes que podem ser opcionalmente substituídos por =O),

(c) arila ou

(d) Het^2 ;

R^2 representa

(a) H;

(b) alquila C_{1-12} , alquenila C_{1-12} , alquinila C_{1-12} , cicloalquila C_{3-12} ou cicloalquenila C_{4-12} , últimos cinco grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, nitro, CN, alquila C_{1-6} , alquenila C_{1-6} , alquinila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-8}

(três últimos grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, =O, halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄), OR^{3a}, S(O)_pR^{5b}, S(O)₂N(R^{5c})(R^{5d}), N(R^{5e})S(O)₂R^{5f}, N(R^{5g})(R^{5h}), B³-C(O)-B⁴-R⁵ⁱ, arila e Het³ e grupos cicloalquila C₃₋₁₂ ou cicloalquenila C₄₋₁₂ estes que podem ser opcionalmente substituídos por =O,

(c) arila ou

(d) Het⁴;

R³ representa H ou de um a quatro substituintes no anel de benzeno fundido selecionados de

(a) halo,

(b) CN,

(c) alquila C₁₋₁₂, alquenila C₁₋₁₂, alquinila C₁₋₁₂, cicloalquila C₃₋₁₂ ou cicloalquenila C₄₋₁₂, últimos cinco grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, nitro, CN, alquila C₁₋₆, alquenila C₁₋₆, alquinila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₈ (três últimos grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, =O, halo, alquila C₁₋₅ e alcóxi C₁₋₄), OR^{6a}, S(O)_qR^{6b}, S(O)₂NR^{6c}(R^{6d}), N(R^{6e})S(O)₂R^{6f}, N(R^{6g})(R^{6h}), B⁵-C(O)-B⁶-R⁶ⁱ, arila e Het⁵ e grupos cicloalquila C₃₋₁₉ ou cicloalquenila C₄₋₁₂ estes que podem ser opcionalmente substituídos por =O,

(d) OR^{7a},

(e) S(O)_rR^{7b},

(f) S(O)₂N(R^{7c})(R^{7d}),

(g) N(R^{7e})S(O)₂R^{7f},

(h) N(R^{7g})(R^{7h}),

(i) B⁷-C(O)-B⁸-R⁷ⁱ,

(j) arila ou

(k) Het⁶;

R^{4a} a R⁴ⁱ, R^{5a} a R⁵ⁱ, R^{6a} a R⁶ⁱ e R^{7a} a R⁷ⁱ independentemente

representam, em cada ocorrência,

(a) H,

(b) alquila C_{1-10} , alquenila C_{2-10} , alquinila C_{2-10} (três últimos grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, OH, alcóxi C_{1-6} , arila e Het⁷),

(c) cicloalquila C_{3-10} , cicloalquila C_{4-10} (últimos dois grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, OH, =O, alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , arila e Het⁸),

(d) arila ou

(e) Het⁹,

contanto que R^{4b} , R^{5b} , R^{6b} ou R^{7b} não representem H quando n, p, q ou r, são respectivamente 1 ou 2;

X representa

(a) $-C(R^{8a})(R^{8b})-C(R^{8c})(R^{8d})-$ ou

(b) $-C(R^{8e})=C(R^{8f})-$;

R^{8a} a R^{8f} independentemente representam H, halo ou alquila C_{1-4} ;

cada arila independentemente representa um grupo aromático carbocíclico C_{6-10} , grupo este que pode compreender um ou dois anéis e pode ser substituído por um ou mais substituintes selecionados de

(a) halo,

(b) CN,

(c) alquila C_{1-12} , alquenila C_{1-12} , alquinila C_{1-12} , cicloalquila C_{3-12} ou cicloalquenila C_{4-12} , últimos cinco grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, nitro, CN, alquila C_{1-6} , alquenila C_{1-6} , alquinila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-8} (três últimos grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, =O, halo, alquila C_{1-4} e alcóxi C_{1-4}), OR^{9a} , $S(O)_tR^{9b}$, $S(O)_2N(R^{9c})(R^{9d})$, $N(R^{9e})S(O)_2R^{9f}$, $N(R^{9g})(R^{9h})$, $B^9-C(O)-B^{10}-R^{9i}$,

fenila, naftila (últimos dois grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄) e Het¹⁰ e grupos cicloalquila C₃₋₁₂ ou cicloalquenila C₄₋₁₂ estes que podem ser opcionalmente substituídos por =O,

(d) OR^{10a},

(e) S(O)_uR^{10b},

(f) S(O)₂N(R^{10c})(R^{10d}),

(g) N(R^{10e})S(O)₂R^{10f},

(h) N(R^{10g})(R^{10h}),

(i) B¹¹-C(O)-B¹²-R¹⁰ⁱ,

(j) fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de OH, halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄) ou

(k) Het¹¹;

R^{9a} a R⁹ⁱ e R^{10a} a R¹⁰ⁱ independentemente representam, em cada ocorrência,

(a) H,

(b) alquila C₁₋₁₂, alquenila C₂₋₁₂, alquinila C₂₋₁₂, cicloalquila C₃₋₁₂, cicloalquenila C₄₋₁₂ (últimos cinco grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, OH, alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₁₂, cicloalquenila C₄₋₁₂ (últimos dois grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, =O, halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄), alcóxi C₁₋₆, NH₂, N(H)-alquila C₁₋₆, N(alquila C₁₋₆)₂, fenila (que o último grupo é opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄) e Het¹² e grupos cicloalquila C₃₋₁₂ ou cicloalquenila C₄₋₁₂ estes que podem ser opcionalmente substituídos por =O),

(c) fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de OH, CN, halo, alquila C₁₋₆ e alcóxi

C₁₋₆) ou

(e) Het¹³,

contanto que R^{9b} ou R^{10b} não representem H quando t ou u, são respectivamente 1 ou 2;

5 Het¹ a Het¹³ independentemente representam grupos heterocíclicos de 4 a 14 membros contendo um ou mais heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre, grupos heterocíclicos estes que podem compreender um, dois ou três anéis e podem ser substituídos por um ou mais substituintes selecionados de

10 (a) halo,

(b) CN,

(c) alquila C₁₋₁₂, alquenila C₁₋₁₂, alquinila C₁₋₁₂, cicloalquila C₃₋₁₂ ou cicloalquenila C₄₋₁₂, últimos cinco grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, nitro, CN, alquila C₁₋₆, alquenila C₁₋₆, alquinila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₈ (três últimos grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, =O, halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄), OR^{11a}, S(O)_vR^{11b}, S(O)₂N(R^{11c})(R^{11d}), N(R^{11e})S(O)₂R^{11f}, N(R^{11g})(R^{11h}), B¹³-C(O)-B¹⁴-R¹¹ⁱ, fenila, naftila (últimos dois grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄) e Het^a e grupos cicloalquila C₃₋₁₂ ou cicloalquenila C₄₋₁₂ estes que podem ser opcionalmente substituídos por =O,

(d) OR^{12a},

(e) =O,

25 (f) S(O)_wR^{12b},

(g) S(O)₂N(R^{12c})(R^{12d}),

(h) N(R^{12e})S(O)₂R^{12f},

(i) N(R^{12g})(R^{12h}),

(j) B¹⁵-C(O)-B¹⁶-R¹²ⁱ,

(k) fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de OH, halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄) ou

(l) Het^b;

R^{11a} a R¹¹ⁱ e R^{12a} a R^{12l} independentemente representam, em cada ocorrência,

(a) H,

(b) alquila C₁₋₁₂, alquenila C₂₋₁₂, alquinila C₂₋₁₂, cicloalquila C₃₋₁₂, cicloalquenila C₄₋₁₂ (últimos cinco grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, OH, alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₁₂, cicloalquenila C₄₋₁₂ (últimos dois grupos estes que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, =O, halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄), alcóxi C₁₋₆, fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de OH, halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄) e Het^c e grupos cicloalquila C₃₋₁₂ ou cicloalquenila C₄₋₁₂ estes que podem ser opcionalmente substituídos por =O),

(c) fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de OH, halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄) ou

(e) Het^d,

contanto que R^{11b} ou R^{12b} não representem H quando v ou w, são respectivamente 1 ou 2;

B¹ a B¹⁶ independentemente representam uma ligação direta, O, S, NH ou N(R¹³);

n, p, q, r, s, t, u, v e w independentemente representam 0, 1 ou 2;

R¹³ representa

(a) alquila C₁₋₆,

(b) fenila (que o último grupo é opcionalmente substituído por

um ou mais substituintes selecionados de OH, halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄),

(c) cicloalquila C₃₋₇ (que o último grupo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de OH, =O, halo, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄) ou

5 (e) Het^e;

Het^a a Het^e independentemente representam grupos heterocíclicos de 5 ou 6 membros contendo de um a quatro heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre, grupos heterocíclicos estes que podem ser substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halo, =O e alquila C₁₋₆; e

a menos que de outro modo especificado

(i) os grupos alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila e cicloalquenila, assim como a parte de alquila de grupos alcóxi, podem ser substituídos por um ou mais átomos de halo, e

15 (ii) os grupos cicloalquila e cicloalquenila podem compreender um ou dois anéis e adicionalmente podem ser fundidos no anel a um ou dois anéis de benzeno.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula I não é:

20 (i) 4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(ii) 1,4-dimetil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(iii) 1-[2-hidroxietil]-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(iv) 4-metil-1-fenil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

25 (v) 4-metil-1-(4-metilfenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(vi) 4-metil-1-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(vii) 4-metil-1-(2-clorofenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-

c]quinolina;

(viii) 6-metóxi-4-metil-1-fenil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(ix) 6-hidróxi-1,4-dimetil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(x) 6-hidróxi-1-[2-hidroxietyl]-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina; ou

(xi) 6-hidróxi-4-metil-1-fenil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina.

3. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula I é qualquer composto selecionado de:

(1) 6,8-dimetóxi-4-metil-1-(3-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(2) 6,8-dimetóxi-4-metil-1-(2-fenoxietil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina,

(3) 1-ciclopropil-6,8-dimetóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(4) 8-metóxi-4-metil-1-(4-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(5) {2-[4-(8-metóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il)-fenóxi]etyl}dimetilamina;

(6) 8-metóxi-4-metil-1-[4-(piridin-3-ilóxi)fenil]-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;

(7) 4-metil-8-fenóxi-1-fenil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(8) 1-benzil-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

(9) 1-(indan-2-il)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-

- c]quinolina
- (10) 4-metil-6-fenóxi-1-fenil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (11) 1-benzil-4-metil-6-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- 5 (12) 1-(indan-2-il)-4-metil-6-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (13) 4-metil-1-(2-feniletíl)-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- 10 (14) 8-metóxi-4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolin-6-ol;
- (15) 1-(1-benzil-piperidin-4-il)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;
- (16) 1-(indan-1-il)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- 15 (17) 1-(benzodioxan-2-ilmetil)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;
- (18) 4-metil-8-fenóxi-1-(1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- 20 (19) 1-ciclo-hexil-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (20) 8-etóxi-4-metil-1-(4-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (21) 1-(4-metoxifenil)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- 25 (22) 4-metil-1-(4-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (23) 4-metil-1-(2-metilfenil)metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

- (24) 4-metil-8-fenóxi-1-(4-iso-propilfenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (25) 4-metil-8-fenóxi-1-(1-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- 5 (26) 8-metóxi-4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (27) 6,8-dimetóxi-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (28) 6,8-dimetóxi-1-(3-hidroxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- 10 (29) 6,8-dimetóxi-1-(3-hidróxi-5-metilfenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (30) 8-metóxi-1-(4-metoxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- 15 (31) 8-trifluorometóxi-1-(4-fenoxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;
- (32) 6,8-dimetóxi-4-metil-1-[4-(piridin-3-ilóxi)fenil]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (33) 1-benzil-6,8-dimetóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- 20 (34) 6,8-dimetóxi-4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (35) 4-metil-1-(2-feniletíl)-8-trifluorometóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- 25 (36) 6,8-dimetóxi-1-(indan-1-il)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (37) 6,8-dimetóxi-4-metil-1-[(6-fenóxi)piridin-3-il]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (38) 6,8-dimetóxi-1-[(6-metóxi)piridin-3-il]-4-metil-2,3-

diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(39) 1-(benzodioxol-5-ilmetil)-6,8-dimetóxi-4-metil-2,3-

diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(40) 6,8-dimetóxi-4-metil-1-(3-metilbutil)-2,3-diidro-1H-

5 pirrol[3,2-c]-quinolina;

(41) 1-ciclopropilmetil-6,8-dimetóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-

pirrol[3,2-c]quinolina;

(42) 4-metil-8-(morfolin-4-il)-1-(4-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-

pirrol-[3,2-c]quinolina;

10 (43) 8-metóxi-4-metil-1-(1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il)-2,3-

diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(44) 4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-

c]quinolina;

(45) 4,6-dimetil-1-(2-metilfenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-

15 c]quinolina;

(46) 4,6-dimetil-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-

c]quinolina;

(47) 4-metil-8-(piperidin-1-il)-1-[4-(piperidin-1-il)fenil]-2,3-

diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

20 (48) 4-metil-8-(piperidin-1-il)-1-(3-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-

pirrol-[3,2-c]quinolina;

(49) 1-{4-[2-(N,N-dimetilamino)etóxi]fenil}-4-metil-8-fenóxi-

2,3- diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(50) 1-[4-(4-fluorofenóxi)fenil]-8-metóxi-4-metil-2,3-diidro-

25 1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;

(51) 1-(benzodioxan-2-ilmetil)-8-metóxi-4-metil-2,3-diidro-

1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;

(52) 1-ciclo-hexil-8-metóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-

c]quinolina;

- (53) 8-metóxi-4-metil-1-fenil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (54) 4-metil-8-fenóxi-1-[4-(3-piridil)fenil]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- 5 (55) 4-metil-8-fenóxi-1-[2-(3-piridil)etil]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (56) 4-metil-8-fenóxi-1-(2-piridilmetil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (57) 4-metil-1-(5-metilpirazin-2-ilmetil)-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]-quinolina;
- 10 (58) 8-cloro-4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (59) 4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolino-8-carboxilato de metila;
- 15 (60) 4-metil-8-(morfolin-1-il)-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (61) [4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolino-8-il]-acetato de etila;
- (62) 1-[3-(4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1il)propil]-pirrolidin-2-ona;
- 20 (63) 4-metil-8-fenóxi-1-[2-(2-piridil)etil]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (64) 3-(8-metóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolino-1-il)-propionato de etila;
- 25 (65) 4-(4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolino-1-il)-butanoato de etila;
- (66) 4-(4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolino-1-il)-butanoato de metila;
- (67) (4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-1-

il)-acetato de etila;

(68) 4-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;

(69) 1-(1-benzilpirrolidin-3-il)-8-metóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;

(70) 3-(4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-1-il)-propionato de metila;

(71) 1-((S)-indan-1-il)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(72) 1-((R)-indan-1-il)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(73) 1-(3-metoxipropil)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(74) 4-metil-8-fenóxi-1-(tetraidrofuran-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;

(75) 1-[2-(4-clorofenil)etil]-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(76) 1-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;

(77) 4-metil-8-fenóxi-1-(2-fenilpropil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(78) 8-ciano-4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina,

(79) 8-hidróxi-4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(80) 8-fenóxi-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(81) 6,8-dimetóxi-1-(4-hidroxifenil)-4-metilpirrol[3,2-c]quinolina;

(82) 8-metóxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-fluorofenil]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(83) 4-metil-8-fenilamino-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

5 (84) [4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[2,3-c]quinolino-8-ol]-piperidina;

(85) 6,8-dimetóxi-1-(4-iso-propilfenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;

10 (86) 6-metóxi-1-(4-fenoxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(87) 6-metóxi-1-(4-iso-propilfenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(88) 6,8-dimetóxi-1-(4-fenoxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

15 (89) 4-metil-8-fenóxi-1-(4-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]-quinolina;

(90) 1-(4-iso-propilfenil)-6-fenóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

20 (91) 4,6-dimetil-1-(4-metilfenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina,

e sais e/ou solvatos destes farmacêuticamente aceitáveis.

4. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula I é qualquer composto selecionado de:

25 (1) 6,8-dimetóxi-4-metil-1-(3-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(2) 6,8-dimetóxi-4-metil-1-(2-fenoxietil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(3) 1-ciclopropil-6,8-dimetóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

- (4) 8-metóxi-4-metil-1-(4-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (5) {2-[4-(8-metóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il)-fenóxi]etil} dimetil amina;
- 5 (6) 8-metóxi-4-metil-1-[4-(piridin-3-ilóxi)fenil]-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;
- (7) 4-metil-8-fenóxi-1-fenil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (8) 1-benzil-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina
- 10 (9) 1-(indan-2-il)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina
- (10) 4-metil-6-fenóxi-1-fenil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- 15 (11) 1-benzil-4-metil-6-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (12) 1-(indan-2-il)-4-metil-6-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (13) 4-metil-1-(2-feniletíl)-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- 20 (14) 8-metóxi-4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolin-6-ol;
- (15) 1-(1-benzil-piperidin-4-il)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;
- 25 (16) 1-(indan-1-il)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (17) 1-(benzodioxan-2-ilmetil)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;
- (18) 4-metil-8-fenóxi-1-(1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il)-2,3-

diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(19) 1-ciclo-hexil-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(20) 8-etóxi-4-metil-1-(4-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(21) 1-(4-metoxifenil)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(22) 4-metil-1-(4-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(23) 4-metil-1-(2-metilfenil)metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(24) 4-metil-8-fenóxi-1-(4-iso-propilfenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(25) 4-metil-8-fenóxi-1-(1-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(26) 8-metóxi-4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(27) 6,8-dimetóxi-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(28) 6,8-dimetóxi-1-(3-hidroxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(29) 6,8-dimetóxi-1-(3-hidróxi-5-metilfenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(30) 8-metóxi-1-(4-metoxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(31) 8-trifluorometóxi-1-(4-fenoxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;

(32) 6,8-dimetóxi-4-metil-1-[4-(piridin-3-ilóxi)fenil]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

- (33) 1-benzil-6,8-dimetóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (34) 6,8-dimetóxi-4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- 5 (35) 4-metil-1-(2-feniletíl)-8-trifluorometóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (36) 6,8-dimetóxi-1-(indan-1-il)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (37) 6,8-dimetóxi-4-metil-1-[(6-fenóxi)piridin-3-il]-2,3-diidro-10 1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (38) 6,8-dimetóxi-1-[(6-metóxi)piridin-3-il]-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (39) 1-(benzodioxol-5-ilmetil)-6,8-dimetóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- 15 (40) 6,8-dimetóxi-4-metil-1-(3-metilbutil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (41) 1-ciclopropilmetil-6,8-dimetóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (42) 4-metil-8-(morfolin-4-il)-1-(4-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-20 pirrol-[3,2-c]quinolina;
- (43) 8-metóxi-4-metil-1-(1,2,3,4-tetraidronaftafen-1-il)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (44) 4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- 25 (46) 4,6-dimetil-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (47) 4-metil-8-(piperidin-1-il)-1-[4-(piperidin-1-il)fenil]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (48) 4-metil-8-(piperidin-1-il)-1-(3-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-

pirrol-[3,2-c]quinolina;

(49) 1-{4-[2-(N,N-dimetilamino)etóxi]fenil}-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(50) 1-[4-(4-fluorofenóxi)fenil]-8-metóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;

(51) 1-(benzodioxan-2-ilmetil)-8-metóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;

(52) 1-ciclo-hexil-8-metóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(53) 8-metóxi-4-metil-1-fenil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(54) 4-metil-8-fenóxi-1-[4-(3-piridil)fenil]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(55) 4-metil-8-fenóxi-1-[2-(3-piridil)etil]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(56) 4-metil-8-fenóxi-1-(2-piridilmetil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(57) 4-metil-1-(5-metilpirazin-2-ilmetil)-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;

(58) 8-cloro-4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(59) 4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-8-carboxilato de metila;

(60) 4-metil-8-(morfolin-1-il)-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(61) [4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-8-il]-acetato de etila;

(62) 1-[3-(4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il)-propil]-pirrolidin-2-ona;

- (63) 4-metil-8-fenóxi-1-[2-(2-piridil)etil]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (64) 3-(8-metóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-1-il)-propionato de etila;
- 5 (65) 4-(4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-1-il)-butanoato de etila;
- (66) 4-(4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-1-il)-butanoato de metila;
- (67) (4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-1-
10 il)acetato de etila;
- (68) 4-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;
- (69) 1-(1-benzilpirrolidin-3-il)-8-metóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;
- 15 (70) 3-(4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-1-il)-propionato de metila;
- (71) 1-((S)-indan-1-il)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (72) 1-((R)-indan-1-il)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-
20 pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (73) 1-(3-metoxipropil)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (74) 4-metil-8-fenóxi-1-(tetraidrofuran-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;
- 25 (75) 1-[2-(4-clorofenil)etil]-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (76) 1-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina;
- (77) 4-metil-8-fenóxi-1-(2-fenilpropil)-2,3-diidro-1H-

pirrol[3,2-c]-quinolina,

(78) 8-ciano-4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(79) 8-hidróxi-4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

(80) 8-fenóxi-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(81) 6,8-dimetóxi-1-(4-hidroxifenil)-4-metilpirrol[3,2-c]quinolina;

(82) 8-metóxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-fluorofenil]-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

(83) 4-metil-8-fenilamino-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

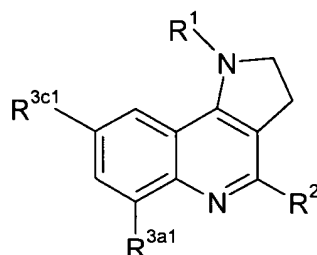
(84) [4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-diidro-1H-pirrol[2,3-c]quinolina-8-ol] piperidina,

e sais e/ou solvatos destes farmaceuticamente aceitáveis.

5. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula I é 8-metóxi-4-metil-1-(4-fenóxi-fenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina, ou um sal ou solvato do mesmo farmaceuticamente aceitável.

6. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula I é 1-indan-2-il-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina, ou um sal ou solvato do mesmo farmaceuticamente aceitável.

7. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula I é representado pela seguinte fórmula



em que:

R^1 e R^2 são como definidos na reivindicação 1;

R^{3a1} representa H e R^{3c1} representa fenóxi,

ou, quando R^1 representa

alquila C_{1-2} substituído por fenila opcionalmente substituído,

cicloalquila C_{5-6} fundido a um anel de benzeno, ou

fenila substituído por fenóxi,

então R^{3a1} pode adicionalmente representar metóxi ou fenóxi e

R^{3a} pode adicionalmente representar H, metóxi, trifluorometóxi ou etóxi,

contanto que R^{3a1} e R^{3a2} ambos não representem fenóxi.

8. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que no composto da fórmula I, X representa - $C(R^{8a})(R^{8b})-C(R^{8c})(R^{8d})-$, em que R^{8a} a R^{8d} são como definidos na reivindicação 1.

9. Uso de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que no composto da fórmula I, R^3 representa outro que não H ou um único substituinte OH ou metóxi na posição 6 do sistema de anel de 2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina.

10. Método para matar microorganismos clinicamente latentes em um mamífero infectado com tais bactérias latentes, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao dito mamífero um composto da fórmula I, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9.

11. Uso de um composto da fórmula I, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizado pelo fato de ser para matar microorganismos clinicamente latentes.

12. Uso de um composto da fórmula I, como definido em qualquer uma das reivindicações de 2 a 9, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma infecção microbiana.

13. Método para tratar ou prevenir uma infecção microbiana em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao dito mamífero um composto da fórmula I, como definido em qualquer uma das reivindicações de 2 a 9.

14. Uso de um composto da fórmula I, como definido em qualquer uma das reivindicações de 2 a 9, caracterizado pelo fato de ser para matar microorganismos.

15. Uso de acordo com as reivindicações 11 ou 14, caracterizado pelo fato de que o uso é *ex vivo*.

16. Uso de um composto da fórmula I, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizado pelo fato de ser empregado como um agente de esterilização ou como um conservante.

17. Método para esterilizar um objeto, caracterizado pelo fato de que compreende aplicar ao dito objeto um composto da fórmula I, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9.

18. Método para preservar um material inorgânico ou orgânico, caracterizado pelo fato de que compreende contactar, combinar ou misturar o dito material com um composto da fórmula I, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9.

19. Uso de acordo com as reivindicações 1 ou 12, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula I é o único agente microbicida ou antimicrobiano no medicamento.

20. Produto combinado, caracterizado pelo fato de que compreende:

(A) um composto da fórmula I, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, e

(B) um agente antimicrobiano convencional,
em que cada um dos componentes (A) e (B) é formulado em mistura com um adjuvante, diluente ou carreador farmacêuticamente aceitável.

21. Produto combinado de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o agente antimicrobiano convencional é uma penicilina (opcionalmente combinada com um inibidor da β -lactamase), uma cefalosporina, uma monobactama, uma carbapenema (opcionalmente combinada com um inibidor de enzima renal), uma 1-oxa- β -lactama, uma tetraciclina, um aminoglicosídeo, um macrolídeo, um cetolídeo, uma lincosamina, clindamicina, 2-fosfato de clindamicina, um fenicol, um esteróide, um glicopeptídeo, uma oxazolidinona, uma estreptogramina (ou uma combinação de estreptograminas), uma polimixina, um lisoestafina, uma actinomicina, actinonina, 7-aminoactinomicina D, antimicina A, antipaína, bacitracina, ciclosporina A, equinomicina, uma gramicidina, mixotiazol, nisina, paracelsina, valinomicina, viomicina, um lipopeptídeo, uma sulfonamida (opcionalmente em combinação com trimetoprim), trimetoprim, isoniazid, rifampicina, rifabutina, pirazinamida, etambutol, estreptomina, dapsona, clofazimina, um nitroimidazol, um nitrofurano, uma quinolona, azasserina, bestatin, D-ciclosserina, 1,10-fenantrolina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, L-alanil-L-1-aminoetil-fosfônico, um ácido aureólico, um benzoquinóide, um coumarin-glicosídeo, irgasan, uma epipolítiodixopiperazina, cerulenina, uma glicosamina, estaurosporina, uma macrolactama, um taxóide, uma estatina, um ácido polifenólico, lasalocid A, lonomicina A, monensina, nigericina, salinomicina, ácido fusárico, blasticidina S, nicomicina, nourseotricina, puromicina, adenina 9- β -D-arabinofuranosídeo, 5-azacitidina, cordicepina, formicina A, tubercidina, tunicamicina, metenamina (hexamina), piericidina A, estigmatelina, actidiona, anisomicina, apramicina, coumermicina A1, ácido L(+)-lático, uma citochalasina, emetina, ionomicina, um azol antifúngico, um polieno antifúngico, griseofulvina, caspofungina ou flucitosina (os dois últimos agentes estes que são opcionalmente utilizados em combinação) ou uma alilamina antifúngica.

22. Produto combinado de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o agente antimicrobiano convencional é co-amoxiclav.

23. Produto combinado de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o agente antimicrobiano convencional é a azitromicina.

24. Produto combinado de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o agente antimicrobiano convencional é a telitromicina.

25. Produto combinado de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o agente antimicrobiano convencional é linezolida.

26. Produto combinado de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o agente antimicrobiano convencional é daptomicina.

27. Produto combinado de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o agente antimicrobiano convencional é levofloxacina.

28. Produto combinado de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o agente antimicrobiano convencional é moxifloxacina.

29. Produto combinado de acordo com qualquer uma das reivindicações de 20 a 28, caracterizado pelo fato de que é uma formulação farmacêutica que inclui um composto da fórmula I, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9 e um agente antimicrobiano convencional, como definido em qualquer uma das reivindicações de 20 a 28, ou um derivado do mesmo farmaceuticamente aceitável, em mistura com um adjuvante, diluente ou carreador farmaceuticamente aceitável.

30. Produto combinado de acordo com qualquer uma das

reivindicações de 20 a 28, caracterizado pelo fato de que é um kit de partes que compreende os componentes:

(I) uma formulação farmacêutica que inclui um composto da fórmula I, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, em mistura com um adjuvante, diluente ou carreador farmaceuticamente aceitável; e

(II) uma formulação farmacêutica que inclui um agente antimicrobiano convencional, como definido em qualquer uma das reivindicações de 20 a 28, ou um derivado do mesmo farmaceuticamente aceitável, em mistura com um adjuvante, diluente ou carreador farmaceuticamente aceitável,

componentes (I) e (II) estes que são cada um fornecidos em uma forma que é adequada para administração em conjunção um com o outro.

31. Formulação, caracterizada pelo fato de que compreende um composto da fórmula I, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9 e um agente de esterilização convencional, ou um sal ou solvato do mesmo.

32. Uso de um produto combinado como definido em qualquer uma das reivindicações de 20 a 30, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para matar microorganismos clinicamente latentes.

33. Método para matar microorganismos clinicamente latentes em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao dito mamífero um produto combinado como definido em qualquer uma das reivindicações de 20 a 30.

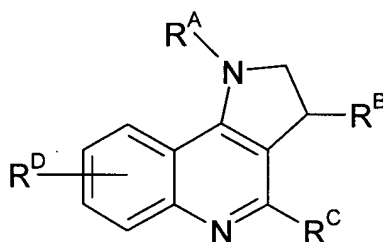
34. Uso de um produto combinado como definido em qualquer uma das reivindicações de 20 a 30, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para tratar uma infecção microbiana.

35. Método para tratar ou prevenir uma infecção microbiana

em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao dito mamífero um produto combinado como definido em qualquer uma das reivindicações de 20 a 30.

36. Composto da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizado pelo fato de que é para o uso na medicina, contanto que o composto não seja:

(a) da seguinte fórmula



em que

(i) R^A representa metila, benzila ou $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{alquila C1-2})_2$,

R^B representa H,

R^C representa H ou metila e

R^D representa H ou um ou dois substituintes selecionados de Cl, OH, alcóxi C_{1-2} e $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$,

(ii) R^A representa $\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ou $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_2\text{OCH}_3)$,

R^B representa H,

R^C representa metila ou 2,4,6-trimetilfenila e

R^D representa um único substituinte selecionado de 2,4,6-trimetilfenila e iodo,

(iii) R^A representa benzila, 1-feniletila ou fenila, que o

último grupo é substituído na posição 2 por metila ou metóxi e é opcionalmente substituído ainda na posição 4 por flúor, OH, metila, metóxi ou benzilóxi, ou na posição 6 por metila,

R^B representa H, metila, etila ou iso-propila, ou alquila C1-2 terminado por OH,

R^C representa H, metila ou hidroximetila e

R^D representa H ou um único substituinte na posição 6 selecionado de F, OH, metila, metóxi, trifluorometóxi, OCH_2CH_2OH ou OCH_2CF_3 ,

(iv) R^A representa metila, 2-hidroxietila ou fenila, que o último grupo é opcionalmente substituído de modo isolado na posição 2 por cloro ou na posição 4 por metila ou metóxi,

R^B representa H,

R^C representa metila e

R^D representa H ou um único substituinte na posição 6 selecionado de OH e metóxi,

R^A representa fenila substituído por um único OH ou grupo metóxi,

R^B representa H,

R^C representa metila e

R^D representa H,

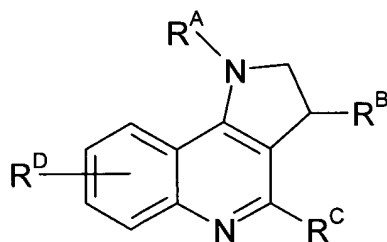
(vi) R^A representa H ou fenila opcionalmente substituído por um único substituinte na posição 4 selecionado de metila, cloro ou flúor ou por um único substituinte trifluorometila na posição 3,

R^B representa H,

R^C representa metila e

R^D representa um único substituinte cloro ou flúor na posição 8 ou dois substituintes nas posições 6 e 8 ou 6 e 9 que são ambos cloro ou metóxi; ou

(b) da seguinte fórmula



em que

(i) R^{A1} representa 2-etoxietila ou $CH(R^{alk1})(R^{alk2})$, em que R^{alk1} e R^{alk2} independentemente representam etila, n-propila ou metoximetila, R^{B1} e R^{B2} ambos representam H,

R^{C1} representa metila ou 2,4,6-trimetilfenila e

R^{D1} representa um único substituinte nas posições 6 ou 7 que é selecionado de iodo, metila, arila ou Het^6 , em que arila e Het^6 são como definidos na reivindicação 1 ou R^{D1} representa um substituinte metila na posição 6 e um substituinte mesitila na posição 7,

(ii) R^{A1} representa alquila C_{1-2} , 1-feniletila ou fenila, que o último grupo é substituído na posição 2 por metila ou metóxi e é opcionalmente ainda substituídos na posição 4 por F, OH, metóxi, acetóxi ou benzilóxi,

R^{B1} representa H,

R^{B2} representa H, alquila C1-3 ou alquila C1-2 terminado por OH,

R^{C1} representa H ou metila e

R^{D1} representa um único substituinte na posição 6 que é selecionado de Cl, OH, metóxi, trifluorometóxi, OCH_2CH_2OH ou OCH_2CF_3 ,

(iii) R^{A1} representa metila, n-butila, benzila ou fenila, que o último grupo é substituído na posição 2 por metila e é opcionalmente ainda substituído na posição 4 por F, metóxi, $OC(O)O$ -i-butila ou $OC(O)$ -i-butila,

R^{B1} representa H, metila, hidroximetila, n-propila ou fenila,

R^{B2} representa H, alquila C_{1-3} , hidroximetila ou fenila,

R^{C1} representa H ou metila e

R^{D1} representa um único substituinte na posição 6 que é selecionado de Cl e metóxi,

(iv) R^{A1} representa fenila, grupo este que é opcionalmente substituído por F ou metóxi,

R^{B1} , R^{B2} e R^{C1} todos representam trifluorometila e

R^{D1} representa H ou um único substituinte que é selecionado de F e metóxi,

(v) R^{A1} , R^{B1} , R^{B2} e R^{C1} todos representam metila e

R^{D1} representa um ou dois substituintes selecionados de Cl, metila e metóxi,

(vi) R^{A1} representa metila, etila, 2-etoxietila, 2-isopropóxi-etila, 3-metoxipropila, n-butila ou fenila,

R^{B1} representa metila, hidroximetila ou n-propila,

R^{B2} representa H ou fenila,

R^{C1} representa H ou metila e

R^{D1} representa um único substituinte na posição 6 que é selecionado de Cl, metóxi e 2,4,6-trimetilfenila ou

(vii) R^{A1} representa fenila,

R^{B1} e R^{B2} ambos representam H,

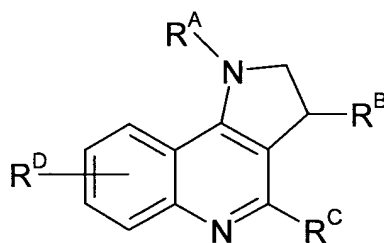
R^{C1} representa metila e

R^{D1} representa H ou um único substituinte metóxi na posição

8.

37. Composto da fórmula I, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que o composto não é:

(a) da seguinte fórmula



em que

(i) R^A representa 2-(dimetilamino)etila,

R^B representa H,

R^C representa metila e

R^D representa um ou dois substituintes selecionados de Cl, OH

e metóxi,

(ii) R^A representa fenila substituído por um ou dois substituintes que consiste de um grupo etila na posição 4 ou um ou dois grupos metóxi nas posições 2 e/ou 4,

5 R^B representa H,

R^C representa metila e

R^D representa um ou dois substituintes, nas posições 6 e/ou 8, selecionados de trifluorometila e metóxi ou

10 (iii) R^A representa metila ou fenila, que o último grupo é opcionalmente substituído por um único substituinte selecionado de Cl, F, metila, trifluorometila e metóxi ou por dois grupos metila (nas posições 1 e 6),

R^B representa H,

R^C representa H ou metila e

15 R^D representa H ou um ou dois substituintes selecionados de Cl, F, metila e metóxi; ou

(b) (i) 7,9-dibromo-6-hidróxi-4-metil-1-fenil-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina,

20 (ii) iodeto de 6-metóxi-4,5-dimetil-1-(2-metilfenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolínio;

(iii) hexafluorofosfato de 1-etil-5-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolínio;

(iv) 6,8-dimetóxi-1-(4-iso-propilfenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina,

25 (v) 6-metóxi-1-(4-fenoxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina,

(vi) 6-metóxi-1-(4-iso-propilfenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina,

(vii) 6,8-dimetóxi-1-(4-fenoxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-

pirrol[3,2-c]quinolina,

(viii) 6,8-dimetóxi-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina,

(ix) 6,9-dimetóxi-1,2,3,4-tetrametil-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina,

(x) 6,9-dimetóxi-1,2,3,4,8-pentametil-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina,

(xi) 2,3-difluoro-1-fenil-2,3,4-tris(trifluorometil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina ou

(xii) 6,9-dimetóxi-2,3,4,8-tetrametil-2,3-diidro-1H-pirrol-[3,2-c]quinolina.

38. Composto da fórmula I, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que o composto além disso não é:

(xi) 1-(4-metoxifenil)-4-metil-8-fenóxi-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina,

(xii) 4-metil-8-fenóxi-1-(4-fenoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina,

(xiii) 4-metil-8-fenóxi-1-(4-iso-propilfenil)-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina,

(xiv) 1-(4-iso-propilfenil)-6-fenóxi-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina,

(xv) 6-fenóxi-1-(4-fenoxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina, ou

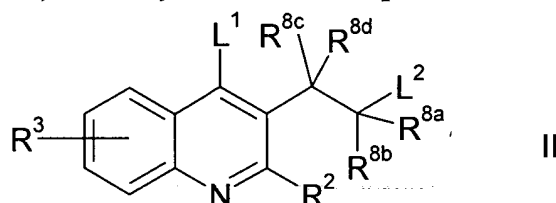
(xvi) 6-fenóxi-1-(4-trifluorometoxifenil)-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina.

39. Formulação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que inclui um composto da fórmula I, como definido em qualquer uma das reivindicações de 4 a 7, 37 ou 38, em mistura com um adjuvante, diluente ou carreador farmacêuticamente aceitável.

40. Processo para a preparação de um composto da fórmula I

como definido em qualquer uma das reivindicações de 4 a 7, 37 ou 38, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) para os compostos da fórmula I em que X representa -C(R^{8a})(R^{8b})-C(R^{8c})(R^{8d})-, a reação de um composto da fórmula II,



em que L¹ e L² independentemente representam um grupo de partida e R², R³, R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} e R^{8d} são como definidos na reivindicação de 4 a 7, 37 ou 38, com um composto da fórmula III,



em que R¹ é como definido em qualquer uma das reivindicações de 4 a 7, 37 ou 38;

(b) para os compostos da fórmula I em que X representa -C(R^{8a})=C(R^{8f})-, a desidrogenação de um composto correspondente da fórmula I em que X representa -C(H)(R^{8a})-C(H)(R^{8a})-; ou

(c) a desproteção de um derivado protegido de um composto da fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações de 4 a 7, 37 ou 38.

41. Uso de um composto da fórmula I, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9 ou de 36 a 38 ou um produto combinado como definido em qualquer uma das reivindicações de 20 a 30, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de tuberculose, antraz, abscessos, acne vulgar, actinomicose, disenteria bacilar, conjuntivite bacteriana, queratite bacteriana, botulismo, úlcera de Buruli, infecções ósseas e das juntas, bronquite (aguda ou crônica), brucelose, ferimentos de queimadura, febre da arranhadura de gato, celulite, cancroide, colangiíte, colecistite, difteria cutânea, fibrose cística, cistite, panbronquiólite difusa, difteria, cáries dentárias, doenças do trato respiratório

superior, empiema, endocardite, endometrite, febre entérica, enterite, epididimite, epiglote, erisipelas, erisipelóide, eritasma, infecções oculares, furúnculos, Vaginite de Gardnerella, infecções gastrointestinais, infecções genitais, gengivite, gonorréia, granuloma inguinal, febre de Haverhill, 5 queimaduras infectadas, infecções a seguir de operações dentárias, infecções na região oral, infecções associadas com próteses, abscessos intra-abdominal, doença dos Legionários, lepra, leptospirose, listeriose, abscessos hepáticos, doença de Lyme, linfogranuloma venéreo, mastite, mastoidite, meningite e infecções do sistema nervoso, micetoma, nocardiose, uretrite não específica, 10 oftalmia, osteomielite, otite, orquite, pancreatite, paroníquia, pelveoperitonite, peritonite, peritonite com apendicite, faringite, flegmões, pinta, praga, efusão pleural, pneumonia, infecções em ferimentos pós operatórios, gangrena gasosa pós operatória, prostatite, colite pseudo-membranosa, psitacose, enfisema pulmonar, pielonefrite, pioderma, febre Q, febre da mordida de rato, 15 reticulose, doença de Ritter, salmonelose, salpingite, artrite séptica, infecções sépticas, septicemia, sinusite, infecções da pele, sífilis, infecções sistêmicas, tonsilite, síndrome do choque tóxico, tracoma, tularemia, tifóide, tifo, uretrite, infecções em ferimento, framboesia, aspergilose, candidíase, criptococose, favo, histoplasmose, intertrigo, mucormicose, tinha, onicomicose, pitiríase 20 versicolor, tinha, esporotricose ou infecções com MSSA, MRSA, *Staph. epidermidis*, *Strept. agalactiae*, *Strept. pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebs. pneumoniae*, *Klebs. wytica*, *Pr. mirabilis*, *Pr. Rettger*, *Pr. vulgaris*, *Haemophilis influenzae*, *Enterococcus faecalis* ou *Enterococcus faecium*.

42. Método para tratar uma doença, a dita doença sendo 25 tuberculose, antraz, abscessos, acne vulgar, actinomicose, disenteria bacilar, conjuntivite bacteriana, queratite bacteriana, botulismo, úlcera de Buruli, infecções ósseas e das juntas, bronquite (aguda ou crônica), brucelose, ferimentos de queimadura, febre da arranhadura de gato, celulite, cancróide, colangiíte, colecistite, difteria cutânea, fibrose cística, cistite, panbronquiolite

difusa, difteria, cáries dentárias, doenças do trato respiratório superior, empiema, endocardite, endometrite, febre entérica, enterite, epididimite, epiglote, erisipelas, erisipelóide, eritasma, infecções oculares, furúnculos, Vaginite de Gardnerella, infecções gastrointestinais, infecções genitais, gengivite, gonorréia, granuloma inguinal, febre de Haverhill, queimaduras infectadas, infecções a seguir de operações dentárias, infecções na região oral, infecções associadas com próteses, abscessos intra-abdominais, doença dos Legionários, lepra, leptospirose, listeriose, abscessos hepáticos, doença de Lyme, linfogranuloma venéreo, mastite, mastoidite, meningite e infecções do sistema nervoso, micetoma, nocardiose, uretrite não específica, oftalmia, osteomielite, otite, orquite, pancreatite, paroníquia, pelveoperitonite, peritonite, peritonite com apendicite, faringite, flegmões, pinta, praga, efusão pleural, pneumonia, infecções em ferimentos pós operatórios, gangrena gasosa pós operatória, prostatite, colite pseudo-membranosa, psitacose, enfisema pulmonar, pielonefrite, pioderma, febre Q, febre da mordida de rato, reticulose, doença de Ritter, salmonelose, salpingite, artrite séptica, infecções sépticas, septicemia, sinusite, infecções de pele, sífilis, infecções sistêmicas, tonsilite, síndrome do choque séptico, tracoma, tularemia, tifoide, tifo, uretrite, infecções em ferimento, framboesia, aspergilose, candidíase, criptococose, favo, histoplasmose, intertrigo, mucormicose, tinha, onicomicose, pitíriase versicolor, tinha, esporotricose ou infecções com MSSA, MRSA, *Staph. epidermidis*, *Strept. agalactiae*, *Strept. pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebs. pneumoniae*, *Klebs. oxitoca*, *Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri*, *Pr. vulgaris*, *Haemophilis influenzae*, *Enterococcus faecalis* ou *Enterococcus faecium* em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao dito mamífero um composto da fórmula I, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9 ou de 36 a 38 ou um produto combinado como definido em qualquer uma das reivindicações de 20 a 30.

43. Método para reduzir a dose de agente antimicrobiano

convencional requerida para tratar uma infecção microbiana, caracterizado pelo fato de que compreende co-administrar um composto da fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9 ou de 36 a 38.

44. Método para tratar ou prevenir uma infecção microbiana de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que a quantidade de agente antimicrobiano convencional requerida para tratar a infecção microbiana é reduzida comparada com aquela requerida na ausência de um composto de fórmula I.

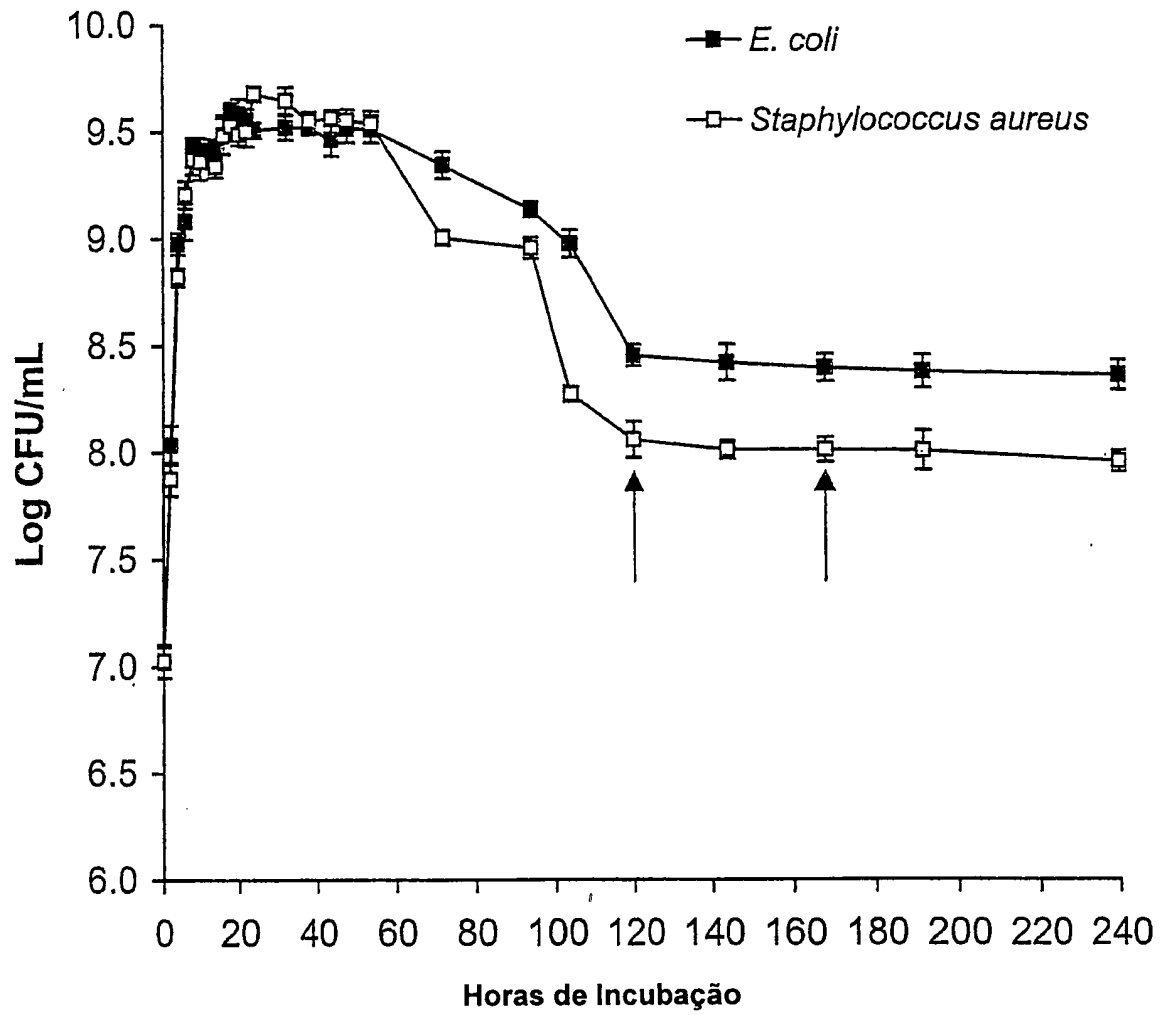
45. Uso de um composto da fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações de 4 a 7 ou de 36 a 38, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença de protozoário.

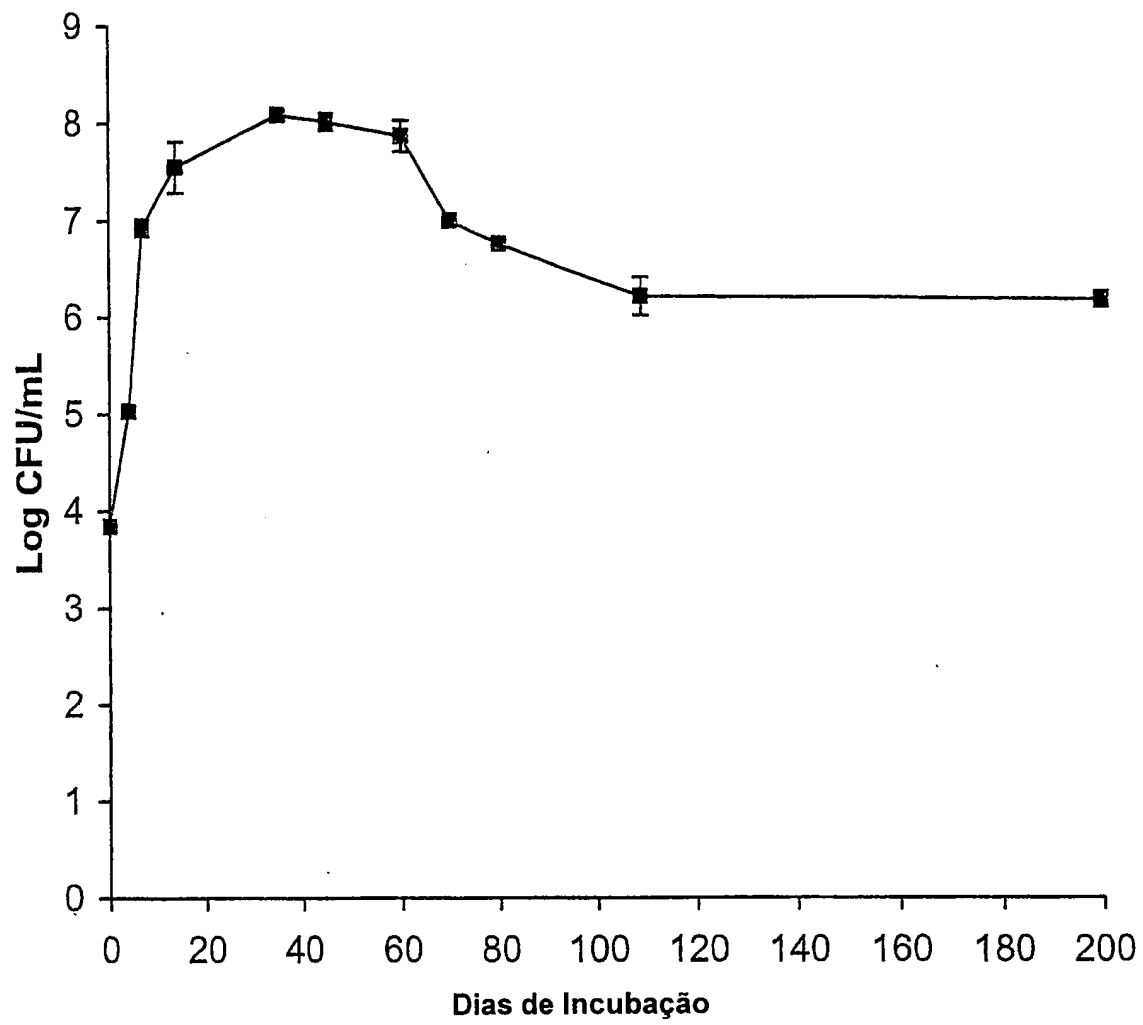
46. Método para tratar uma doença de protozoário em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao dito mamífero um composto da fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações de 4 a 7 ou de 36 a 38.

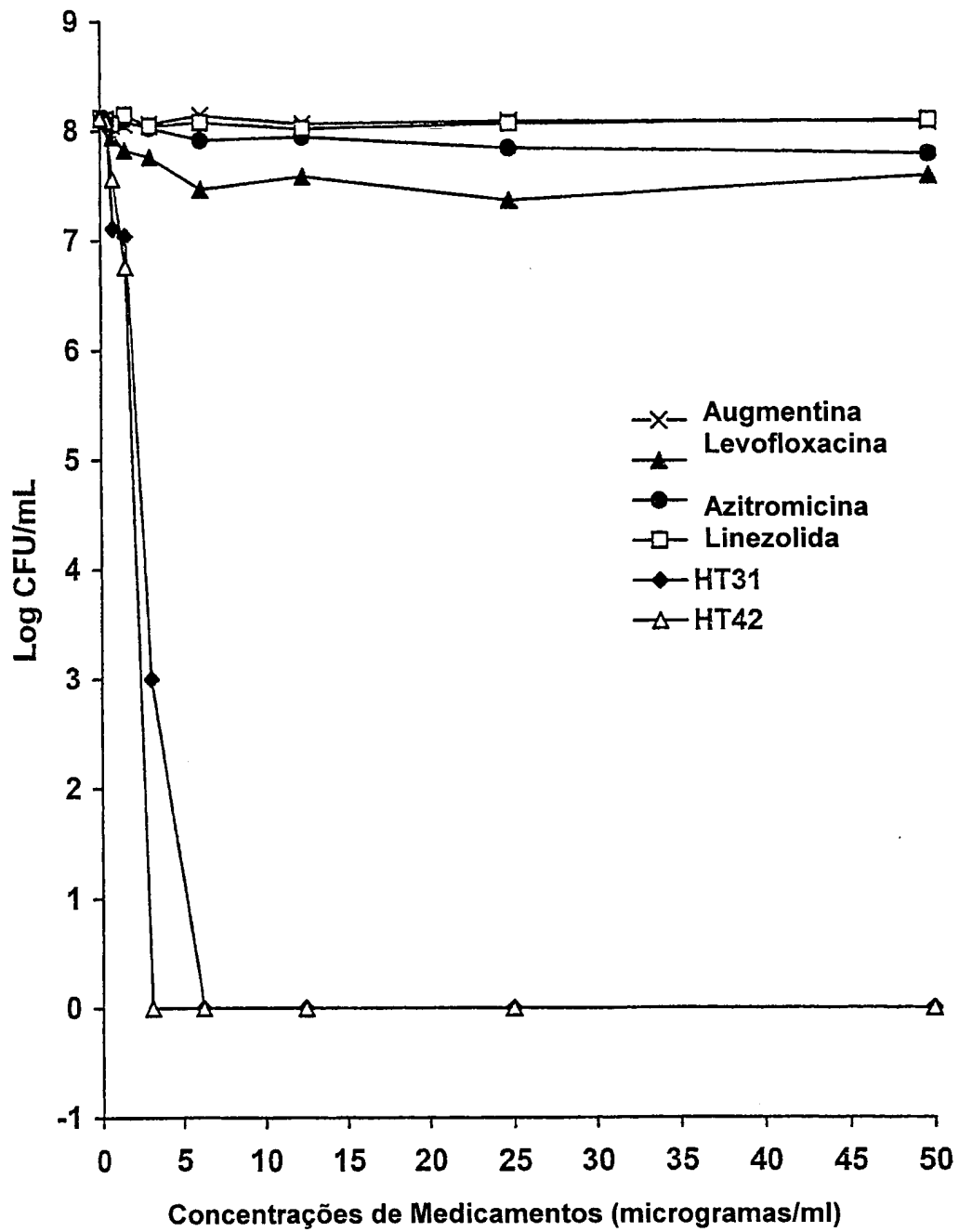
47. Uso de um composto da fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9 ou de 36 a 38, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença de protozoário outra que não a malária ou amebíase.

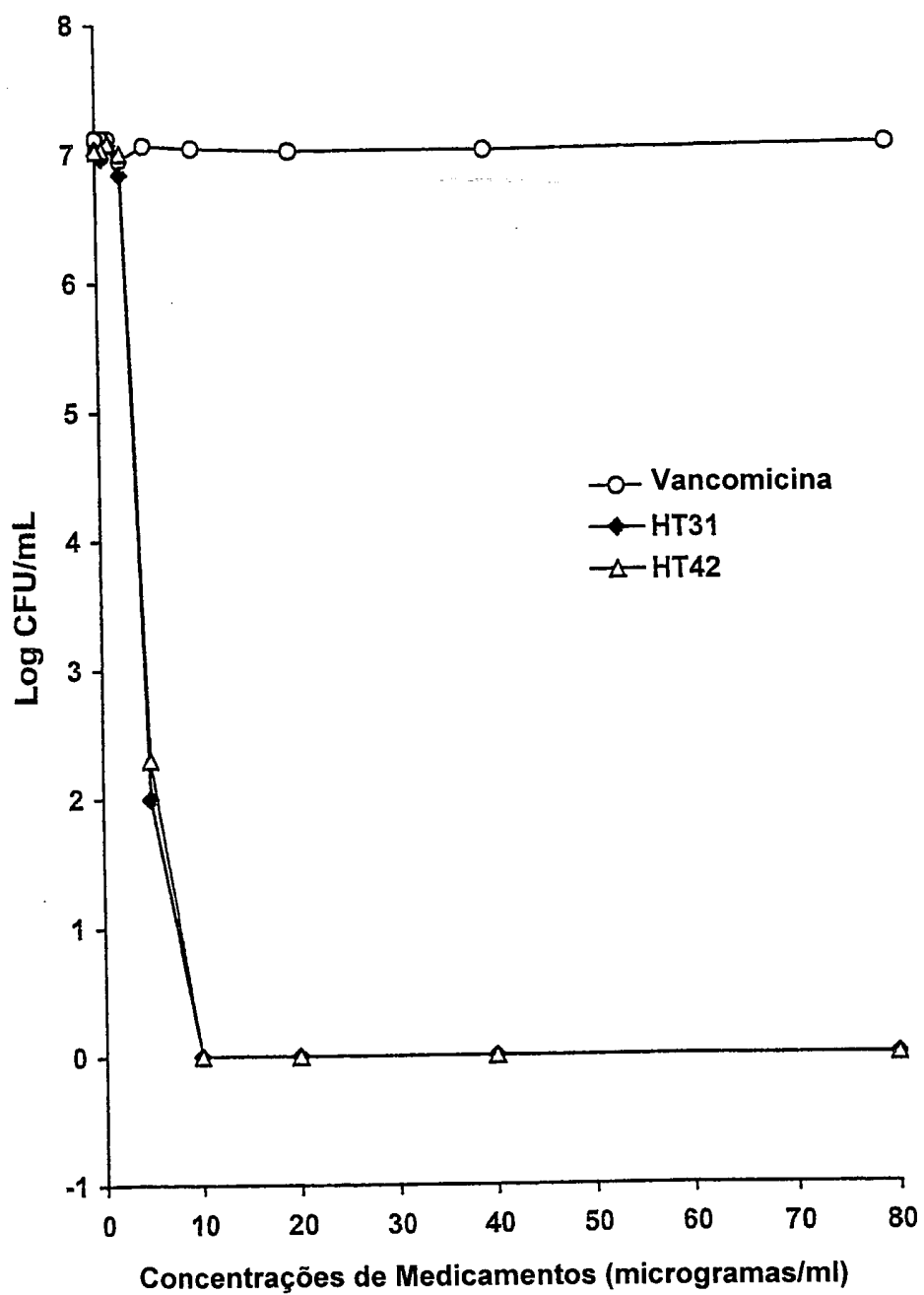
48. Método para tratar uma doença de protozoário em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao dito mamífero um composto da fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9 ou de 36 a 38, em que a doença de protozoário é outra que não a malária ou amebíase.

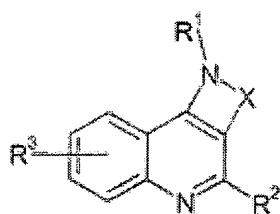
49. Produto combinado de acordo com qualquer uma das reivindicações de 20 a 30 ou uma formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 39, caracterizado(a) pelo fato de que o produto ou formulação é para a administração tópica.

**Fig. 1.**

**Fig. 2.**

**Fig. 3.**

**Fig. 4.**



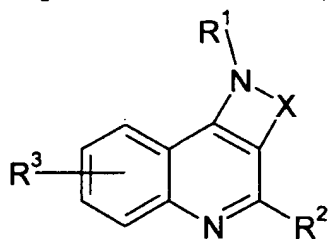
(I)

P10628374-3

RESUMO

“USO DE UM COMPOSTO OU UM DERIVADO DO MESMO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, MÉTODOS PARA MATAR MICROORGANISMOS CLINICAMENTE LATENTES EM UM MAMÍFERO, PARA TRATAR OU PREVENIR UMA INFECÇÃO MICROBIANA EM UM MAMÍFERO, PARA ESTERILIZAR UM OBJETO, PARA PRESERVAR UM MATERIAL INORGÂNICO OU ORGÂNICO, PARA TRATAR UMA DOENÇA, PARA REDUZIR A DOSE DE AGENTE ANTIMICROBIANO CONVENCIONAL REQUERIDA PARA TRATAR UMA INFECÇÃO MICROBIANA E PARA TRATAR UMA DOENÇA DE PROTOZOÁRIO EM UM MAMÍFERO, PRODUTO COMBINADO, FORMULAÇÃO, USO DE UM PRODUTO COMBINADO, COMPOSTO, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO MESMO”

É fornecido o uso de compostos da fórmula (I), em que R^2 , R^3 e X têm os significados dados na descrição, para a preparação de um medicamento para matar microorganismos clinicamente latentes. Também é fornecido o uso de compostos da fórmula (I)



para tratar infecções microbianas, assim como certos compostos da fórmula (I) por si.