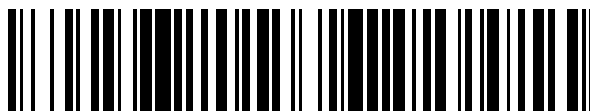


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 685**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2006 E 06808472 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 1945211**

54 Título: **Uso de compuestos de pirroloquinolina para eliminar microorganismos clínicamente latentes**

30 Prioridad:

08.11.2005 GB 0522715

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

08.02.2016

73 Titular/es:

**HELPERBY THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
66 Lincoln's Inn Fields
London WC2A 3LH, GB**

72 Inventor/es:

**BECK, PETRA HELGA;
BROWN, MARC BARRY;
CLARK, DAVID EDWARD;
COATES, ANTHONY;
DYKE, HAZEL JOAN;
HU, YANMIN;
LONDESBROUGH, DEREK JOHN;
MILLS, KEITH;
PALLIN, THOMAS DAVID;
REID, GARY PATRICK y
STODDART, GERLINDA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 558 685 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de compuestos de pirroloquinolina para eliminar microorganismos clínicamente latentes

5 La invención se refiere al uso de compuestos basados en el sistema de anillos de pirrolo[3,2-c]quinolina para eliminar microorganismos clínicamente latentes. La invención se refiere además al uso de tales compuestos para tratar infecciones microbianas, así como, entre otros, a ciertos de los compuestos en sí mismos.

10 El listado o la discusión de un documento publicado anteriormente en la presente memoria descriptiva no se debería tomar necesariamente como el reconocimiento de que el documento es parte del estado de la técnica o es de conocimiento general común.

15 Antes de la introducción de los antibióticos, los pacientes que padecían infecciones bacterianas agudas (por ejemplo tuberculosis o neumonía) tenían pocas posibilidades de supervivencia. Por ejemplo, la mortalidad de la tuberculosis era aproximadamente un 50 %.

20 Aunque la introducción de agentes antibacterianos en los años 1940 y 1950 cambió rápidamente este panorama, las bacterias han respondido desarrollando progresivamente resistencia a los antibióticos usados habitualmente. En la actualidad, cada país en el mundo tiene bacterias resistentes a antibióticos. De hecho, más de un 70 % de las bacterias que dan lugar a infecciones adquiridas en hospitales en los Estados Unidos resisten al menos uno de los agentes antimicrobianos principales que se usan habitualmente para combatir infecciones (véase *Nature Reviews, Drug Discover* 1, 895-910 (2002)).

25 Una forma de abordar el problema creciente de las bacterias resistentes es el desarrollo de nuevas clases de agentes antimicrobianos. Sin embargo, hasta la introducción de linezolid en 2000, no había habido ninguna clase de antibiótico comercializado en 37 años. Además, incluso el desarrollo de nuevas clases de antibióticos proporciona solo una solución temporal, y de hecho ya existen informes de resistencia de ciertas bacterias al linezolid (véanse *Lancet* 357, 1179 (2001) y *Lancet* 358, 207-208 (2001)).

30 Con el fin de desarrollar soluciones a más largo plazo para el problema de la resistencia bacteriana, es evidente que se requieren enfoques alternativos. Uno de tales enfoques alternativos es minimizar, tanto como sea posible, las oportunidades que se dan a las bacterias para desarrollar resistencia a antibióticos importantes.

35 Por lo tanto, se pueden adoptar estrategias que incluyan limitar el uso de antibióticos para el tratamiento de infecciones no agudas, así como controlar los antibióticos que se administran a los animales con el fin de estimular el crecimiento.

40 Sin embargo, con el fin de abordar el problema de forma más eficaz, es necesario adquirir la comprensión de los mecanismos reales mediante los cuales las bacterias generan resistencia a los agentes antibióticos. Para hacer esto se requiere, en primer lugar, la consideración de la forma en que trabajan los agentes antibióticos actuales para eliminar las bacterias.

45 Los agentes antimicrobianos fijan como diana componentes esenciales del metabolismo bacteriano. Por ejemplo, las β -lactamas (por ejemplo, penicilinas y cefalosporinas) inhiben la síntesis de la pared celular, mientras que otros agentes inhiben una amplia diversidad de dianas, tales como ADN girasa (quinolonas) y síntesis de proteínas (por ejemplo macrólidos, aminoglucósidos, tetraciclinas y oxazolidinonas). La diversidad de organismos frente a los que son eficaces los agentes antimicrobianos varía dependiendo de los organismos que dependen principalmente de la etapa o etapas metabólicas que se inhiben. Además, el efecto en las bacterias puede variar desde una mera inhibición del crecimiento (es decir, un efecto bacteriostático, como se observa en agentes tales como las tetraciclinas) hasta la eliminación total (es decir, un efecto bactericida como se observa, por ejemplo, en la penicilina).

50 Las bacterias han crecido en la Tierra durante más de 3 mil millones de años y, en ese tiempo, han necesitado responder a un gran número de factores de estrés ambiental. Por lo tanto, quizá no sea sorprendente que las bacterias hayan desarrollado una diversidad aparentemente interminable de mecanismos mediante los cuales pueden responder a los factores de estrés metabólicos que les imponen los agentes antibióticos. De hecho, los mecanismos mediante los cuales las bacterias pueden generar resistencia incluyen estrategias tan diversas como inactivación del fármaco, modificación del sitio de acción, modificación de la permeabilidad de la pared celular, sobreproducción de la enzima diana y derivación de las etapas inhibidas.

55 No obstante, se ha observado que la tasa de resistencia que surge frente a un agente particular varía ampliamente dependiendo de factores tales como el mecanismo de acción del agente, si el modo de eliminación del agente depende del tiempo o la concentración, la potencia frente a la población de bacterias y la magnitud y duración de la concentración en suero disponible.

65

Se ha propuesto (véase Science 264, 388-393 (1994)) que los agentes que fijan como diana enzimas individuales (por ejemplo, rifampicina) son los más propensos al desarrollo de resistencia. Además, cuanto más tiempo están en contacto con las bacterias niveles subóptimos del agente antimicrobiano, más probable es la aparición de resistencia.

5 Además, se conoce que numerosas infecciones bacterianas incluyen subpoblaciones de bacterias que son *fenotípicamente* resistentes a los antimicrobianos (véase, *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); y *Trends in Microbiology* 13, 34-40 (2005)). Estas parecen ser
10 varios tipos de tales bacterias fenotípicamente resistentes incluyendo bacterias persistentes en fase estacionaria, así como aquellas en las profundidades de biopelículas. Sin embargo, cada uno de estos tipos se caracteriza por su baja tasa de crecimiento (en comparación con las bacterias de fase logarítmica en las mismas condiciones). La privación nutricional y las altas densidades celulares también son características comunes de tales bacterias.

15 Aunque resistentes a los agentes antimicrobianos en sus estados de crecimiento lento, las bacterias fenotípicamente resistentes difieren de las que son *genotípicamente* resistentes en que recuperan su susceptibilidad a los antimicrobianos cuando vuelven a su estado de crecimiento rápido (por ejemplo, cuando los nutrientes se hacen más fácilmente disponibles para ellas).

20 La presencia de bacterias fenotípicamente resistentes en una infección conduce a la necesidad de cursos prolongados de agentes antimicrobianos, que comprenden múltiples dosis. Esto es debido a que las bacterias resistentes que se multiplican lentamente proporcionan una reserva de organismos "latentes" que se pueden convertir a un estado de crecimiento rápido cuando las condiciones lo permitan (reiniciando de ese modo de forma eficaz la infección). Las dosis múltiples a lo largo del tiempo se enfrentan a este problema eliminando gradualmente
25 las bacterias "latentes" que se convierten a la forma "activa".

Sin embargo, enfrentarse a las bacterias "latentes" mediante la administración de cursos prolongados de antimicrobianos presenta sus propios problemas. Es decir, la exposición prolongada de bacterias a concentraciones subóptimas de agentes antimicrobianos puede conducir a la aparición de bacterias genotípicamente resistentes, que a continuación se pueden multiplicar rápidamente en presencia de concentraciones incluso elevadas del antimicrobiano.

30 Es más probable que los cursos prolongados de antimicrobianos estimulen la aparición de resistencia genotípica que los cursos más cortos basándose en que las bacterias que no se multiplican tenderán a sobrevivir y, de forma interesante, probablemente tengan una mejor capacidad de mutación a la resistencia (véanse, por ejemplo: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92, 11736-11740 (1995); *J. Bacteriol.* 179, 6688-6691 (1997); y *Antimicrob. Agents Chemother.* 44, 1771-1777 (2000)). Por ejemplo, la bacteria *E. coli* sin división muta continuamente a resistencia al ciprofloxacino durante una exposición de siete días al agente [129]. De ese modo, las bacterias "latentes" serían una de las fuentes de bacterias genotípicamente resistentes.

40 A la luz de lo expuesto anteriormente, se debería seleccionar un nuevo enfoque para combatir el problema de la resistencia bacteriana y desarrollar agentes antimicrobianos basándose en su capacidad para eliminar microorganismos "latentes". La producción de tales agentes permitiría, entre otras cosas, el acortamiento de los regímenes de quimioterapia en el tratamiento de infecciones microbianas, reduciendo de este modo la frecuencia con que la resistencia genotípica surge en los microorganismos.

45 Se desvelan ciertas pirrolo[2,3-c]quinolinas, así como sus 2,3-dihidro derivados en: *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); documentos de Patente 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 y 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); y *Anti-Cancer Drug Design* 9, 51-67 (1994).

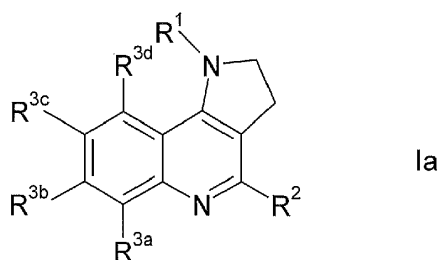
55 Las utilidades médicas de tales compuestos, por ejemplo como inhibidores de la (H⁺/K⁺)-ATPasa gástrica, como agentes para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el factor de liberación de corticotropina (CRF) y/o el receptor del factor de liberación de corticotropina, como agentes para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como inhibidores de los efectos de los radicales libres, como inmunorreguladores, como agentes antiinflamatorios, como analgésicos, como agentes antipiréticos, como agentes hipotensivos, como inhibidores de enzimas de la ruta de quinurenina, como agentes citotóxicos, o como inhibidores de la formación de partículas de VIH se mencionan en los documentos de Patente 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 y 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); y *Eur. J. Med. Chem.* 32, 815-22 (1997).

La actividad frente a parásitos de la malaria, *Trypanosoma cruzi* y amebas de ciertos compuestos de 2,3-dihidropirrololo[3,2-c]quinolina se menciona en los documentos de Patente GB 725 745, US 2.691.023, US 2.691.024 y *Synthesis* 903-906 (2005).

5 Además, la actividad frente a ciertas bacterias en crecimiento de un pequeño número de compuestos de 2,3-dihidropirrololo[3,2-c]quinolina se menciona en *Yakugaku Zasshi* 77, 90-3 (1957).

Los inventores han descubierto, sorprendentemente, que las pirrolo[2,3-c]quinolinas, o sus 2,3-dihidro derivados, se pueden usar para eliminar microorganismos clínicamente latentes.

10 De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.



15 en la que:

R¹ representa

20 3-metilbut-1-ilo, 1-metilbenzimidazol-2-ilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 2-fenoxietilo, benzodioxol-5-ilmetilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 6-fenoxipiridin-3-ilo, 3-hidroxifenilo, 3-hidroxi-5-metilfenilo, 4-hidroxifenilo, 4-(2-dimetilaminoetoxi)fenilo, 3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo, 4-(piridin-3-iloxi)fenilo, benzodioxan-2-ilmetilo, 1-bencilpiperidin-4-ilo, ciclohexilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, fenilo, 4-*iso*-propilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-fenoxifenilo, 4-fenoxifenilo, bencilo, (2-metilfenil)metilo, indan-1-ilo o indan-2-ilo, 3-metoxipropilo, etoxicarbonilmetilo, 2-(metoxicarbonil)etilo, 2-(etoxicarbonil)etilo, 3-(metoxicarbonil)propilo, 3-(etoxicarbonil)propilo, 1-bencilpirrolidin-3-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, 2-piridilmetilo, 5-metilpirazin-2-ilmetilo, 2-(2-piridil)etilo, 2-(3-piridil)etilo, 3-(1-pirrolidin-2-onil)propilo, 2-metilfenilo, 4-(piperidin-1-il)fenilo, 4-(3-piridil)fenilo, 2-fenilpropilo (S)-indan-1-ilo, (R)-indan-1-ilo, 2-(4-clorofenil)etilo, 2-(4-metoxifenil)etilo o 4-(4-fluorofenoxi)fenilo;

30 R² representa alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH y N(H)R^{5g};

R^{3c} representa OR^{7a}, y R^{3a}, R^{3b} y R^{3d} representan todos H;

35 en el que R^{7a} representa,

(a) H,

40 (b) alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀ (estando los tres últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, alcoxi C₁₋₆, arilo y Het⁷),

(c) cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀ (estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, =O, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo y Het⁸),

(d) arilo o

(e) Het⁹,

45 cada arilo representa independientemente un grupo aromático carbocíclico C₆₋₁₀, grupo que puede comprender uno o dos anillos y puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

(a) halo,

50 (b) CN,

(c) alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₁₋₁₂, alquinilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂ o cicloalquenilo C₄₋₁₂, estando los cinco últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ (estando los tres últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄), OR^{9a}, S(O)₂R^{9b}, S(O)₂N(R^{9c})(R^{9d}), N(R^{9e})S(O)₂R^{9f}, N(R^{9g})(R^{9h}), B⁹-C(O)-B¹⁰-R⁹ⁱ, fenilo, naftilo (estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄) y Het¹⁰, y pudiendo además estar los grupos cicloalquilo C₃₋₁₂ o cicloalquenilo C₄₋₁₂ sustituidos con =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) $B^{11}-C(O)-B^{12}-R^{10i}$,
 (j) fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, halo, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}) o
 (k) Het^{11}

Het⁷, Het⁸, Het⁹, Het¹⁰ y Het¹¹ representan independientemente grupos heterocíclicos de 4 a 14 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, grupos heterocíclicos que pueden comprender uno, dos o tres anillos y pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre

- (a) halo,
 (b) CN,
 (c) alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{1-12} , alquinilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-12} o cicloalquenilo C_{4-12} , estando los cinco últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{1-6} , alquinilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} (estando los tres últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, alquilo C_{1-4} y alcoxi), OR^{11a} , $S(O)_vR^{11b}$, $S(O)_2N(R^{11c})(R^{11d})$, $N(R^{11e})S(O)_2R^{11f}$, $N(R^{11g})(R^{11h})$, $B^{13}-C(O)-B^{14}-R^{11i}$, fenilo (estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, halo, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}) y Het^a , y pudiendo además estar los grupos cicloalquilo C_{3-12} o cicloalquenilo C_{4-12} sustituidos con =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) $N(R^{12g})(R^{12h})$,
 (j) $B^{15}-C(O)-B^{16}-R^{12i}$,
 (k) fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, halo, alquilo C_{1-4} y alcoxi) o
 (l) Het^p ;

en los que R^{9a} a R^{9i} y R^{10a} a R^{10i} representan independientemente, en cada aparición,

- (a) H,
 (b) alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-12} , cicloalquenilo C_{4-12} (estando los cinco últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , cicloalquenilo C_{4-12} (estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}), alcoxi C_{1-6} , NH_2 , N(H)-alquilo C_{1-6} , N(alquilo C_{1-6})₂, fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, halo, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}) y Het^{12} , y pudiendo además estar los grupos cicloalquilo C_{3-12} o cicloalquenilo C_{4-12} sustituidos con =O),
 (c) fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, CN, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}) o
 (e) Het^{13} ,

con la condición de que R^{9b} o R^{10b} no representa H cuando t o u, respectivamente es 1 o 2;

en los que R^{11a} a R^{11i} y R^{12a} a R^{12i} representan independientemente, en cada aparición,

- (a) H,
 (b) alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-12} , cicloalquenilo C_{4-12} (estando los cinco últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , cicloalquenilo C_{4-12} (estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}), alcoxi C_{1-6} , fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, halo, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}) y Het^c , y pudiendo además estar los grupos cicloalquilo C_{3-12} o cicloalquenilo C_{4-12} sustituidos con =O),
 (c) fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, halo, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}) o
 (e) Het^d ,

con la condición de que R^{11b} o R^{12b} no representa H cuando v o w, respectivamente es 1 o 2;

en los que B⁹ a B¹⁶ representan independientemente un enlace directo, O, S, NH o N(R¹³);

5 t, u, v y w representan independientemente 0, 1 o 2;

R¹³ representa

- 10 (a) alquilo C₁₋₆,
 (b) fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄), (c) cicloalquilo C₃₋₇ (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄) o
 (e) Het^e;

15 Het^a a Het^e representan independientemente grupos heterocíclicos de 5 o 6 miembros que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, grupos heterocíclicos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, =O y alquilo C₁₋₆; y

a menos que se especifique otra cosa

- 20 (i) los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, y cicloalqueno, así como la parte alquilo de los grupos alcoxi, pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halo, y
 (ii) los grupos cicloalquilo y cicloalqueno pueden comprender uno o dos anillos y pueden ser además anillos condensados a uno o dos anillos de benceno.

25 Cuando se usa en el presente documento, la expresión "*derivado farmacéuticamente aceptable*" incluye referencias a:

- 30 (a) sales farmacéuticamente aceptables con ácidos o bases (por ejemplo sales de adición de ácido); y/o
 (b) solvatos (por ejemplo hidratos).

35 La sales de adición de ácido que se pueden mencionar incluyen sales de carboxilato (por ejemplo sales de formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, isobutirato, heptanoato, decanoato, caprato, caprilato, estearato, acrilato, caproato, propiolato, ascorbato, citrato, glucuronato, glutamato, glicolato, α-hidroxi butirato, 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 o tereftalato), sales de haluro (por ejemplo sales de cloruro, bromuro o yoduro), sales de sulfonato (por ejemplo sales de bencenosulfonato, metil-, bromo- o cloro-bencenosulfonato, xilenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, propanosulfonato, hidroxietanosulfonato, 1- o 2- naftalenosulfonato o 1,5-naftalenodisulfonato) o sales de sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato o nitrato.

45 La expresión "*derivado farmacéuticamente aceptable*" también incluye referencias a:

- (a) sales de alquil C₁₋₄ amonio cuaternario; o
 (b) N-óxidos,

50 en cualquiera de los dos átomos terciarios de N del sistema de anillos de (2,3-dihidro-)pirroloquinolina o en un átomo de N terciario que puede estar presente en cualquiera de los sustituyentes R¹, R² y R^{3a} a R^{3d}.

55 Para evitar cualquier duda, las definiciones de los términos de los grupos arilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno y alcoxi proporcionadas anteriormente se aplican, a menos que se indique otra cosa, a cada uso de tales términos en el presente documento. Además, el uno o dos anillos de benceno que se pueden condensar a los grupos cicloalquilo pueden portar uno o más sustituyentes definidos con respecto al grupo cicloalquilo pertinente.

El término "*halo*", cuando se usa en el presente documento, incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

60 Los grupos heterocíclicos (Het⁷ a Het¹¹ y Het^a a Het^e) pueden ser de carácter completamente saturado, parcialmente insaturado, completamente aromático o parcialmente aromático. Los valores de los grupos heterocíclicos (Het⁷ a Het¹¹ y Het^a a Het^e) que se pueden mencionar incluyen 1-azabicyclo[2.2.2]octanilo, benzimidazolilo, benzo[c]isoxazolidinilo, benzisoxazolilo, benzodioxanilo, benzodioxepanilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzomorfolinilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, benzoxazolidinilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, benzo[e]pirimidina, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, 2,3-dihidrobenzimidazolilo, 2,3-dihidrobencolilfuranilo, 1,3-dihidrobencolilfuranilo, 1,3-dihidro-2,1-

benzisoaxazolilo 2,3-dihidropirrol[2,3-*b*]piridinilo, dioxanilo, furanilo, hexahidropirimidinilo, hidantoinilo, imidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[2,3-*b*]tiazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, maleimido, morfolinilo, nafto[1,2-*b*]furanilo, oxadiazolilo, 1,2- o 1,3-oxazinanilo, oxazolilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirrolo[5,1-*b*]piridinilo, pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, sillfolanilo, 3-sulfolenilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzopirazolilo, 5,6,7,8-tetrahidro-benzo[*e*]pirimidina, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 3,4,5,6-tetrahidro-piridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidinilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tieno[5,1-*c*]piridinilo, tiocromanilo, triazolilo, 1,3,4-triazolo[2,3-*b*]pirimidinilo, y xantenilo.

Algunos valores de Het⁹ que se pueden mencionar incluyen piperidinilo (por ejemplo piperidin-1-ilo).

Algunos valores de Het¹¹ que se pueden mencionar incluyen piperazinilo (por ejemplo piperazin-1-ilo), piperidinilo (por ejemplo piperidin-1-ilo) y piridinilo (por ejemplo piridin-3-ilo).

Cuando se usa en el presente documento, el término "*microorganismos*" significa:

- (a) hongos (como se define posteriormente); y, particularmente
- (b) bacterias (como se define posteriormente).

Las referencias en el presente documento a los términos "*microbiano*", "*antimicrobiano*" y "*antimicrobianamente*" se deberán interpretar de acuerdo con la definición de "*microorganismos*". Por ejemplo, el término "*microbiano*" significa fúngico o, particularmente, bacteriano.

Cuando se usa en el presente documento, la expresión "*clínicamente latente*" incluye referencias a microorganismos que son viables pero no cultivables (por ejemplo bacterias que no se pueden detectar mediante técnicas de cultivo convencionales pero que son detectables y cuantificables mediante técnicas tales como recuento de dilución de caldo, o técnicas moleculares tales como la reacción en cadena de la polimerasa).

La expresión "*clínicamente latente*" también incluye referencias a microorganismos que son fenotípicamente tolerantes, por ejemplo microorganismos que:

- (a) son sensibles (por ejemplo en fase logarítmica) a los efectos biostáticos (por ejemplo bacteriostáticos) de agentes antimicrobianos convencionales (es decir microorganismos para los que la concentración inhibitoria mínima (MIC) de un antimicrobiano convencional se mantiene básicamente inalterada); pero

- (b) poseen una susceptibilidad drásticamente disminuida a la eliminación inducida por fármacos (por ejemplo microorganismos para los que, con cualquier agente antimicrobiano convencional dado, la proporción de la concentración microbicida mínima (por ejemplo la concentración bactericida mínima, MBC) con respecto a la MIC es 10 o más).

Con respecto al punto (a) anterior, "*básicamente inalterada*" se refiere a valores de MIC que están en algún punto de un 50 a un 200 % (por ejemplo de un 90 a un 110 %) del valor determinado en condiciones estándar para el microorganismo y el agente antimicrobiano convencional involucrado.

Para evitar cualquier duda, la expresión "*clínicamente latente*" excluye las referencias a microorganismos que son genotípicamente resistentes a agentes antimicrobianos convencionales (es decir microorganismos que difieren genéticamente de los miembros sensibles a antimicrobianos del mismo género y que presentan un aumento de MIC (por ejemplo en fase logarítmica) para uno o más agentes antimicrobianos convencionales en comparación con dichos microorganismos sensibles a antimicrobianos).

La expresión "*clínicamente latente*" incluye además referencias a microorganismos que:

- (i) son metabólicamente activos; pero
- (ii) tienen una tasa de crecimiento que es menor que el umbral de la expresión de enfermedad infecciosa.

Los expertos en la materia entenderán que la expresión "*umbral de la expresión de enfermedad infecciosa*" incluye referencias al umbral de la tasa de crecimiento por debajo del cual están ausentes los síntomas de una enfermedad infecciosa (en un paciente infectado con el microorganismo pertinente).

Con respecto al punto (i) anterior, la actividad metabólica de los microorganismos latentes se puede determinar mediante varios métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo mediante medidas de los niveles de ARNm en los microorganismos o por determinación de su tasa de captación de uridina. A este respecto, la expresión "*clínicamente latente*" incluye además referencias a microorganismos que, en comparación con el mismo número de

microorganismos en condiciones de crecimiento logarítmico (*in vitro* o *in vivo*), poseen niveles reducidos pero significativos de:

5 (I) ARNm (por ejemplo de un 0,0001 a un 50 %, tal como de un 1 a un 30, de un 5 a un 25 o de un 10 a un 20 %, del nivel de ARNm); y/o

(II) captación de uridina (por ejemplo [³H]uridina) (por ejemplo de un 0,0005 a un 50 %, tal como de un 1 a un 40, de un 15 a un 35 o de un 20 a un 30 % del nivel de captación de [³H]uridina).

10 Cuando se usa en el presente documento, la expresión "*agente o agentes antimicrobianos convencionales*" significa:

- (a) agentes antifúngicos convencionales; y, particularmente
- (b) agentes antibacterianos convencionales,

15 en los que cada uno de (a) y (b) es como se define posteriormente.

20 Cuando se usa en el presente documento, la expresión "*agente o agentes antimicrobianos convencionales*" incluye referencias a agentes bactericidas y bacteriostáticos que se conocen en la técnica anterior (es decir agentes que se han seleccionado y desarrollado basándose en sus MIC - concretamente en su capacidad para inhibir el crecimiento de las bacterias). A este respecto, algunos agentes antibióticos convencionales particulares que se pueden mencionar incluyen uno cualquiera con más de los siguientes.

(a) β -Lactamas, incluyendo:

25 (i) penicilinas, tales como

(I) bencilpenicilina, procaína bencilpenicilina, fenoxi-metilpenicilina, meticilina, propicilina, epicilina, ciclacilina, hetacilina, ácido 6-aminopenicilánico, ácido penicílico, sulfona de ácido penicilánico (sulbactam), penicilina G, penicilina V, feneticilina, ácido fenoximetilpenicilínico, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, D-(-)-penicilamina, dicloxacilina, nafcilina y oxacilina,

30 (II) penicilinas resistentes a penicilinas (por ejemplo flucloxacilina),
 (III) penicilinas de amplio espectro (por ejemplo ampicilina, amoxicilina, metampicilina y bacampicilina),
 (IV) penicilinas antipseudomonas (por ejemplo carboxipenicilinas tales como ticarcilina o ureidopenicilinas tales como piperacilina),

35 (V) mecilinams (por ejemplo pivmecilinam), o
 (VI) combinaciones de dos cualesquiera o más de los agentes mencionados en los apartados (I) a (V) anteriores, o combinaciones de cualquiera de los agentes mencionados en los apartados (I) a (V) anteriores con un inhibidor de β -lactamasa tal como tazobactam o, particularmente, ácido clavulánico (ácido que está opcionalmente en forma de sal metálica, por ejemplo en forma de sal con un metal alcalino tal como sodio o, particularmente, potasio);

45 (ii) cefalosporinas, tales como cefaclor, cefadroxilo, cefalexina (cefalexin), cefcapeno, cefcapeno pivoxilo, cefdinir, cefditoren, cefditoren pivoxilo, cefixima, cefotaxima, cefpiroma, cefpodoxima, cefpodoxima proxetilo, cefprozilo, cefradina, ceftazidima, cefteteram, cefteteram pivoxilo, ceftriaxona, cefuroxima, cefuroxima axetilo, cefaloridina, cefacetil, cefamandol, cefaloglicina, ceftobiprol, PPI-0903 (TAK-599), ácido 7-aminocefalosporánico, ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico, cefamandol, cefazolina, cefmetazol, cefoperazona, cefsulodina, sal de cinc de cefalosporina C, cefalotina, cefapirina; y

50 (iii) otras β -lactamas, tales como monobactámicos (por ejemplo aztreonam), carbapenemos (por ejemplo imipenem (opcionalmente en combinación con un inhibidor de enzimas renales tal como cilastatina), meropenem, ertapenem, doripenem (S-4661) y RO4908463 (CS-023)), penemos (por ejemplo faropenem) y 1-oxa- β -lactamas (por ejemplo moxalactama).

55 (b) Tetraciclinas, tales como tetraciclina, demeclociclina, doxiciclina, limeciclina, minociclina, oxitetraciclina, clortetraciclina, meclociclina y metaciclina, así como glicilciclinas (por ejemplo tigeciclina).

60 (c) Aminoglucósidos, tales como amikacina, gentamicina, netilmicina, neomicina, estreptomina, tobramicina, amastatina, butirosina, butirosina A, daunorubicina, dibekacina, dihidroestreptomina, G 418, higromicina B, kanamicina B, kanamicina, kirromicina, paromomicina, ribostamicina, sisomicina, espectinomicina, estreptozocina y tiostreptona.

(d)

65 (i) Macrólidos, tales como azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina, espiramicina, anfotericinas B (por ejemplo anfotericina B), bafilomicinas (por ejemplo bafilomicina A1), brefeldinas (por ejemplo brefeldina A), concanamicinas (por ejemplo concanamicina A), complejo filipino, josamicina, mepartricina, midecamicina,

- nonactina, nistatina, oleandomicina, oligomicinas (por ejemplo oligomicina A, oligomicina B y oligomicina C), pimaricina, rifampicina, rifamicina, rosamicina, tilosina, virginiamicina y fosfomicina.
 (ii) Cetólidos tales como telitromicina y cetromicina (ABT-773).
 (iii) Lincosaminas, tales como lincomicina.
- 5 (e) Clindamicina y clindamicina 2-fosfato.
- (f) Fenicoles, tales como cloramfenicol y tiamfenicol.
- 10 (g) Esteroides, tales como ácido fusídico (opcionalmente en forma de sal metálica, por ejemplo forma de sal con un metal alcalino tal como sodio).
- (h) Glucopéptidos tales como vancomicina, teicoplanina, bleomicina, fleomicina, ristomicina, telavancina, dalbavancina y oritavancina.
- 15 (i) Oxazolidinonas, tales como linezolid y AZD2563.
- (j) Estreptograminas, tales como quinupristina y dalfopristina, o una combinación de las mismas.
- 20 (k)
- (i) Péptidos, tales como polimixinas (por ejemplo colistina y polimixina B), lisostafina, duramicina, actinomicinas (por ejemplo actinomicina C y actinomicina D), actinonina, 7-aminoactinomicina D, antimicina A, antipaína, bacitracina, ciclosporina A, equinomicina, gramicidinas (por ejemplo gramicidina A y gramicidina C), mixotiazol, nisina, paracelsina, valinomicina y viomicina.
- 25 (ii) Lipopéptidos, tales como daptomicina.
 (iii) Lipoglucopeptidos, tales como ramoplanina.
- (l) Sulfonamidas, tales como sulfametoxazol, sulfadiazina, sulfaquinoxalina, sulfatiazol (estando opcionalmente los dos últimos agentes en forma de sal metálica, por ejemplo en forma de sal con un metal alcalino tal como sodio), succinilsulfatiazol, sulfadimetoxina, sulfaguanidina, sulfametazina, sulfamonometoxina, sulfanilamida y sulfasalazina.
- 30 (m) Trimetoprima, opcionalmente en combinación con una sulfonamida, tal como sulfametoxazol (por ejemplo la combinación co-trimoxazol).
- 35 (n) Fármacos antituberculosis, tales como isoniácida, rifampicina, rifabutina, pirazinamida, etambutol, estreptomina, amikacina, capreomicina, kanamicina, quinolonas (por ejemplo las del apartado (q) posterior), ácido *para*-aminosalicílico, cicloserina y etionamida.
- 40 (o) Fármacos antilepróticos, tales como dapsona, rifampicina y clofazimina.
- (p)
- 45 (i) Nitroimidazoles, tales como metronidazol y tinidazol.
 (ii) Nitrofuranos, tales como nitrofurantoína.
- (q) Quinolonas, tales como ácido nalidíxico, norfloxacin, ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino, gemifloxacino, garenoxacin, DX-619, WCK 771 (la sal de arginina de S-(-)-nadifloxacino), 8-quinolinol, cinoxacin, enrofloxacino, flumequina, lomefloxacino, ácido oxolínico y ácido pipemídico.
- 50 (r) Derivados de aminoácidos, tales como azaserina, bestatina, D-cicloserina, 1,10-fenantrolina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina y ácido L-alanil-L-1-aminoetil-fosfónico.
- 55 (s) Ácidos aureólicos, tales como cromomicina A3, mitramicina A y mitomicina C.
- (t) Benzoquinoides, tales como herbimicina A.
- (u) Glucósidos cumarínicos, tales como novobiocina.
- 60 (v) Derivados de difenil éter, tales como irgasán.
- (w) Epipolítidoxipiperazinas, tales como gliotoxina de *Gliocladium fimbriatum*.
- 65 (x) Derivados de ácidos grasos, tales como cerulenina.

(y) Glucosaminas, tales como 1-desoximanojirimicina, 1-desoxinojirimicina y *N*-metil-1-desoxinojirimicina.

(z) Derivados de indol, tales como estaurosporina.

5 (aa) Diaminopirimidinas, tales como iclaprim (AR-100).

(ab) Macrolactamas, tales como ascomicina.

10 (ac) Taxoides, tales como paclitaxel.

(ad) Estatinas, tales como mevastatina.

(ae) Ácidos polifenólicos, tales como ácido (+)-úsrico.

15 (af) Poliéteres, tales como lasalocida A, lonomicina A, monensina, nigericina y salinomicina.

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

20 (ah) Peptidil nucleósidos, tales como blastocidina S, nikomicina, nourseotricina y puromicina.

(ai) Nucleósidos, tales como adenina 9-β-D-arabinofuranósido, 5-azacitidina, cordicepina, formicina A, tubercidina y tunicamicina.

25 (aj) Pleuromutilinas, tales como GSK-565154, GSK-275833 y tiamulina.

(ak) Inhibidores de la péptido deformilasa, tales como LBM415 (NVP PDF-713) y BB 83698.

30 (al) Agentes antibacterianos para la piel, tales como facidina, benzamicina, clindamicina, eritromicina, tetraciclina, sulfadiazina de plata, clortetraciclina, metronidazol, mupirocina, framicitina, gramicidina, sulfato de neomicina, polimixinas (por ejemplo polimixina B) y gentamicina;

35 (am) Agentes diversos, tales como metenamina (hexamina), doxorubicina, piericidina A, estigmatelina, actidiona, anisomicina, apramicina, cumermicina A1, ácido L(+)-láctico, citocalasinas (por ejemplo citocalasina B y citocalasina D), emetina e ionomicina.

Algunos antibióticos convencionales particulares que se pueden mencionar incluyen los enumerados en los apartados (a) a (q) anteriores, tales como:

40 las -cilinas enumeradas en el apartado (a)(i) anterior (por ejemplo amoxicilina, ampicilina, fenoximetilpenicilina o, particularmente, co-amoxiclav (co-amoxicilina));

las cefalosporinas enumeradas en el apartado (a)(ii) anterior (por ejemplo cefuroxima, cefaclor o cefalexina);

los carbapenemos enumerados en el apartado (a)(iii) anterior (por ejemplo ertapenem);

las tetraciclinas enumeradas en el apartado (b) anterior (por ejemplo doxiciclina o minociclina);

45 los macrólidos enumerados en el apartado (d)(i) anterior (por ejemplo claritromicina, eritromicina, roxitromicina o, particularmente, azitromicina);

los cetólidos enumerados en el apartado (d) (ii) anterior (por ejemplo telitromicina);

las oxazolidinonas enumeradas en el apartado (i) anterior (por ejemplo linezolid);

los lipopéptidos enumerados en el apartado (k)(ii) anterior (por ejemplo daptomicina)

50 trimetoprima y las combinaciones con el mismo (por ejemplo co-trimoxazol) enumeradas en el apartado (m) anterior;

los nitrofuranos enumerados en el apartado (p) anterior (por ejemplo nitrofurantoína); y

las quinolonas enumeradas en el apartado (q) anterior (por ejemplo norfloxacin, ciprofloxacino, ofloxacino, o, particularmente, levofloxacino o moxifloxacino).

55 Cuando se usa en el presente documento, la expresión "*agente o agentes antimicrobianos convencionales*" incluye referencias a agentes fúngicos y fungistáticos que se conocen en la técnica anterior (es decir agentes que se han seleccionado y desarrollado basándose en sus MIC - en concreto su capacidad para inhibir el crecimiento de hongos). A este respecto, algunos agentes antifúngicos convencionales particulares que se pueden mencionar incluyen uno cualquiera o más de los siguientes.

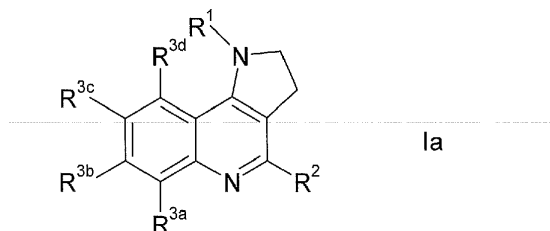
60 (a) antifúngicos de azol, tales como imidazoles (por ejemplo clotrimazol, econazol, fenticonazol, ketoconazol, miconazol, sulconazol, y tioconazol) o triazoles (por ejemplo fluconazol, itraconazol y voriconazol);

(b) antifúngicos de polieno, tales como anfotericina y nistatina;

65 (c) agentes antifúngicos diversos tales como griseofulvina, caspofungina o flucitosina, empleándose opcionalmente los dos últimos agentes en combinación;

(d) antifúngicos de alilamina, tales como terbinafina.

El compuesto de la presente invención se representa como un compuesto de fórmula Ia,



5 en la que R¹ y R² son como se han definido anteriormente en el presente documento y cada uno de R^{3a} a R^{3d} representa H o un sustituyente como se ha definido anteriormente en el presente documento.

En lo sucesivo en el presente documento, las referencias a los compuestos de fórmula I, a menos que el contexto indique otra cosa, pretenden incluir referencias a los compuestos de fórmula Ia.

10 Realizaciones específicas de los compuestos de fórmula Ia que se pueden mencionar incluyen aquellas en las que:

(1) R^{7a} representa:

15 alquilo C₁₋₁₀ (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo y arilo);
 cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₄
 y alcoxi C₁₋₄);
 arilo; o
 Het⁹;
 20 en el que arilo y Het⁹ son como se han definido anteriormente en el presente documento.

(2) R^{7a} representa:

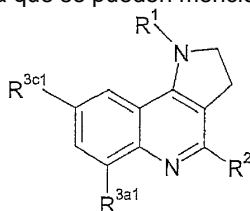
25 alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo y fenilo (estando
 el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₄ y
 alcoxi C₁₋₄));
 cicloalquilo C₅₋₆ (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, metilo y
 metoxi);
 fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre
 30 halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄); o
 Het⁹;
 en el que Het⁹ es como se ha definido anteriormente en el presente documento.

(3) R^{7a} representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo
 35 C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

Algunos valores específicos de R¹ que se pueden mencionar con respecto a los compuestos de fórmula I incluyen 3-
 40 metilbut-1-ilo, 1-metilbenzimidazol-2-ilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 2-fenoxietilo, benzodioxol-5-ilmetilo, 6-
 metoxipiridin-3-ilo, 6-fenoxipiridin-3-ilo, 3-hidroxifenilo, 3-hidroxi-5-metilfenilo, 4-hidroxifenilo, 4-(2-
 dimetilaminoetoxi)fenilo, 3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo, 4-(piridin-3-iloxi)fenilo o, particularmente,
 benzodioxan-2-ilmetilo, 1-bencilpiperidin-4-ilo, ciclohexilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, fenilo, 4-
 iso-propilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-fenoxifenilo, 4-fenoxifenilo, bencilo, (2-metilfenil)metilo, indan-1-ilo o indan-2-ilo.

Otros valores específicos de R¹ que se pueden mencionar con respecto a los compuestos de fórmula I incluyen 3-
 45 metoxipropilo, etoxicarbonilmetilo, 2-(metoxicarbonil)etilo, 2-(etoxicarbonil)etilo, 3-(metoxicarbonil)propilo, 3-
 (etoxicarbonil)propilo, 1-bencilpirrolidin-3-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, 2-piridilmetilo, 5-
 metilpirazin-2-ilmetilo, 2-(2-piridil)etilo, 2-(3-piridil)etilo, 3-(1-pirrolidin-2-onil)propilo, 2-metilfenilo, , 4-(piperidin-1-
 il)fenilo, 4-(3-piridil)fenilo, 2-fenilpropilo o, particularmente, (S)-indan-1-ilo, (R)-indan-1-ilo, 2-(4-clorofenil)etilo, 2-(4-
 50 metoxifenil)etilo o 4-(4-fluorofenoxi)fenilo.

Algunos compuestos particulares de fórmula Ia que se pueden mencionar incluyen los de la siguiente fórmula,



en la que:

R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente en el presente documento;
 R^{3a1} representa H y R^{3c1} representa fenoxi,

El compuesto mencionado en el primer aspecto de la invención se puede utilizar en medicina. De ese modo, de acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula Ia, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso en medicina.

Además, el compuesto de fórmula Ia se puede usar para eliminar microorganismos clínicamente latentes. De ese modo, de acuerdo con un tercer aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula Ia, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para la preparación de un medicamento para eliminar microorganismos clínicamente latentes en el que los microorganismos se seleccionan entre bacterias y hongos. En una realización, el uso de acuerdo con este aspecto de la invención es uso *ex vivo*.

Además de eliminar microorganismos clínicamente latentes, los inventores han descubierto que los compuestos de fórmula I son capaces de eliminar microorganismos de numerosos fenotipos diferentes, incluyendo microorganismos en crecimiento.

A este respecto, los cuarto, quinto y sexto aspectos de la invención proporcionan, respectivamente:

(a) el uso de un compuesto de fórmula Ia, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección microbiana, en el que la infección microbiana se selecciona entre una infección bacteriana y fúngica;

(b) un compuesto de fórmula Ia como se ha definido anteriormente en el presente documento para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección microbiana en un mamífero en el que la infección microbiana se selecciona entre una infección bacteriana y fúngica;

(c) el uso (por ejemplo el uso *ex vivo*) de un compuesto de fórmula I1 para eliminar microorganismos, en el que los microorganismos se seleccionan entre bacterias y hongos.

Para evitar cualquier duda, como se usa en el presente documento, el término "*tratamiento*" incluye tratamiento terapéutico y/o profiláctico.

Como se ha mencionado anteriormente, los usos de acuerdo con el tercer y sexto aspectos de la invención pueden ser usos *ex vivo*, tales como el uso de un compuesto de fórmula Ia, como se ha definido anteriormente en el presente documento:

(a) como agente esterilizante; o

(b) como conservante.

Por otra parte, los compuestos de fórmula Ia se pueden emplear en métodos de esterilización o conservación, tales como:

(i) un método para esterilizar un objeto, comprendiendo el método aplicar a dicho objeto un compuesto de fórmula Ia, como se ha definido anteriormente en el presente documento; en el que el objeto es distinto del cuerpo humano o animal; o

(ii) un método para conservar un material inorgánico o, preferentemente, orgánico, comprendiendo dicho método poner en contacto, combinar o mezclar dicho material con un compuesto de fórmula Ia, como se ha definido anteriormente en el presente documento, en el que el material inorgánico u orgánico se selecciona entre polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel, alimentos, agua y mezclas y disoluciones acuosas.

Cuando se usa para eliminar microorganismos clínicamente latentes o para tratar una infección microbiana, los compuestos de fórmula Ia se pueden usar solos (es decir como agentes microbicidas o antimicrobianos únicos) o en combinación con uno cualquiera o más de los agentes antimicrobianos convencionales descritos anteriormente.

Además, cuando se usan como agente esterilizante, los compuestos de fórmula Ia se pueden usar solos o en combinación con agentes esterilizantes convencionales. La expresión "*agente esterilizante convencional*", cuando se usa en el presente documento, incluye referencias a alcoholes (por ejemplo licores metilados industriales o etanol), cloruro sódico, timol, clorhexidina, tensioactivos catiónicos (por ejemplo cetrimida), yodo (combinado opcionalmente con povidona), compuestos fenólicos (por ejemplo triclosán), oxidantes (por ejemplo peróxido de hidrógeno, permanganato potásico o hipoclorito sódico) y uno cualquiera o más de los agentes antimicrobianos convencionales descritos anteriormente.

De ese modo, de acuerdo con el séptimo y octavo aspectos de la invención, se proporciona, respectivamente:

(i) un producto de combinación que comprende

(A) un compuesto de fórmula Ia, como se ha definido anteriormente en el presente documento, y
 (B) un agente antibiótico convencional, como se ha definido anteriormente en el presente documento,
 en el que cada uno de los componentes (A) y (B) se formula en una mezcla con un adyuvante, diluyente o
 vehículo farmacéuticamente aceptable; y

(b) una formulación que comprende un compuesto de fórmula Ia, como se ha definido anteriormente en el
 presente documento, y un agente esterilizante convencional, como se ha definido anteriormente en el presente
 documento, o una sal y/o solvato del mismo.

El producto de combinación de acuerdo con el séptimo aspecto de la invención proporciona la administración del
 componente (A) junto con el componente (B), y de ese modo se pueden presentar en forma de formulaciones
 distintas, en las que al menos una de las formulaciones comprende el componente (A) y al menos otra
 comprende el componente (B), o se pueden presentar (es decir formular) en forma de una preparación
 combinada (es decir presentada en forma de una formulación individual que incluye el componente (A) y el
 componente (B)).

De ese modo, se proporciona además:

una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula Ia como se ha definido anteriormente en el
 presente documento y un agente antimicrobiano convencional, como se ha definido anteriormente en el presente
 documento, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo, en una mezcla con un adyuvante,
 diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable (formulación que se denomina en lo sucesivo en el presente
 documento una "preparación combinada"); y

También se describe en el presente documento un kit de partes que comprende los componentes:

(I) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula Ia, como se ha definido anteriormente en
 el presente documento, en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; y
 (II) una formulación farmacéutica que incluye un agente antimicrobiano convencional, como se ha definido
 anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo, en una
 mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable,
 proporcionándose cada uno de los componentes (I) y (II) en una forma que es adecuada para la administración
 uno junto con el otro.

El componente (I) del kit de partes es de ese modo el componente (A) en una mezcla con un adyuvante, diluyente o
 vehículo farmacéuticamente aceptable. De forma similar, el componente (II) es el componente (B) en una mezcla
 con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se describe en el presente documento un método para preparar un kit de partes como se ha definido
 anteriormente, método que comprende poner un componente (I), como se ha definido anteriormente, en asociación
 con un componente (II), como se ha definido anteriormente, haciendo de ese modo los dos componentes adecuados
 para la administración uno junto con el otro.

Al poner los dos componentes "en asociación con" uno con el otro, los inventores incluyen que los componentes (I) y
 (II) del kit de partes se pueden:

(i) proporcionar en forma de formulaciones distintas (es decir independientemente el uno del otro), que
 posteriormente se ponen conjuntamente para su uso uno junto con el otro en terapia de combinación; o
 (ii) envasar y presentar conjuntamente en forma de componentes distintos de un "envase de combinación" para
 su uso uno junto con el otro en terapia de combinación.

De ese modo, se proporciona además un kit de partes que comprende:

(1) uno de los componentes (I) y (II) como se define en el presente documento; junto con
 (2) instrucciones para usar ese componente uno junto con el otro de los dos componentes.

Los kits de partes que se describen en el presente documento puede comprender más de una formulación
 incluyendo una cantidad/dosis apropiada del componente (A), y/o más de una formulación incluyendo una
 cantidad/dosis apropiada del componente (B), con el fin de proporcionar dosificación de repetición. Si está presente
 más de una formulación (que comprende cualquiera de los compuestos activos), tales formulaciones pueden ser
 iguales, o pueden ser diferentes en términos de la dosis del componente (A) o del componente (B), la composición
 química y/o la forma física.

El producto de combinación de acuerdo con el séptimo aspecto de la invención se puede usar para eliminar microorganismos clínicamente latentes y/o tratar una infección microbiana. De ese modo, aspectos adicionales de la invención proporcionan:

- 5 (i) el uso de un producto de combinación de acuerdo con el séptimo aspecto de la invención para la preparación de un medicamento para eliminar microorganismos clínicamente latentes;
- (ii) un producto de combinación de acuerdo con el séptimo aspecto de la invención para su uso en la eliminación de microorganismos clínicamente latentes en un mamífero;
- 10 (iii) el uso de un producto de combinación de acuerdo con el séptimo aspecto de la invención para la preparación de un medicamento para tratar una infección microbiana; y
- (iv) un producto de combinación de acuerdo con el séptimo aspecto la invención para su uso en el tratamiento o
- 15 la prevención de una infección microbiana en un mamífero.

El método del apartado (iv) anterior proporciona la ventaja de que la cantidad de agente antimicrobiano convencional requerida para tratar la infección microbiana se reduce en comparación con la requerida en ausencia de un compuesto de fórmula Ia.

20 Cuando se usa en el presente documento, el término "*bacterias*" (y los derivados del mismo, tales como "*infección bacteriana*") incluye referencias a organismos (e infecciones debidas a organismos) de las siguientes clases y tipos específicos:

- 25 Cocos Gram-positivos, tales como estafilococos (por ejemplo *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, *Staph. saprophyticus*, *Staph. auricularis*, *Staph. capitis capitis*, *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. sciuri*, *Staph. simulans*, *Staph. warneri* y *Staph. xylosus*) y
- 30 Streptococci (por ejemplo beta-haemolytic, pyogenic streptococci (tales como *Strept. agalactiae*, *Strept. canis*, *Strept. dysgalactiae dysgalactiae*, *Strept. dysgalactiae equisimilis*, *Strept. equi equi*, *Strept. equi zooepidemicus*, *Strept. iniae*, *Strept. porcinus* y *Strept. pyogenes*),
- estreptococos piogénicos microaerofílicos (estreptococos "milleri", tales como *Strept. anginosus*, *Strept. constellatus constellatus*, *Strept. constellatus pharyngidis* y *Strept. intermedius*),
- 35 estreptococos orales de los grupos "mitis" (alfa-hemolíticos - estreptococos "viridans", tales como *Strept. mitis*, *Strept. oralis*, *Strept. sanguinis*, *Strept. cristatus*, *Strept. gordonii* y *Strept. panasanguinis*), "salivarius" (no hemolíticos, tales como *Strept. salivarius* y *Strept. vestibularis*) y "mutans" (estreptococos de la superficie dental, tales como *Strept. criceti*, *Strept. mutants*, *Strept. rattii* y *Strept. sobrinus*),
- Strept. acidominimus*, *Strept. bovis*, *Strept. faecalis*, *Strept. equinus*, *Strept. pneumoniae* y *Strept. suis*,
- 40 o estreptococos clasificados alternativamente como los Grupos A, B, C, D, E, G, L, P, U o V de estreptococos);
- Cocos Gram-negativos, tales como *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria cinerea*, *Neisseria elongata*, *Neisseria flavescens*, *Neisseria lactamica*, *Neisseria mucosa*, *Neisseria sicca*, *Neisseria subflava* y *Neisseria weaveri*;
- Bacilos, tales como *Bacillus anthracis*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus thuringiensis*, *Bacillus stearothermophilus* y
- 45 *Bacillus cereus*;
- Enterobacterias, tales como
- Escherichia coli*,
- Enterobacter (por ejemplo *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans* y *Enterobacter cloacae*)
- Citrobacter (tales como *Citrob. freundii* y *Citrob. divernis*),
- 50 Hafnia (por ejemplo *Hafnia alvei*),
- Erwinia (por ejemplo *Erwinia persicinus*),
- Morganella morganii*,
- Salmonela (*Salmonella enteric* y *Salmonella typhi*),
- Shigella (por ejemplo *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii* y *Shigella sonnei*),
- 55 Klebsiella (por ejemplo *Klebs. pneumoniae*, *Klebs. oxitoca*, *Klebs. ornitholytica*, *Klebs. planticola*, *Klebs. ozaenae*, *Klebs. terrigena*, *Klebs. granulomatis* (*Calymmatobacterium granulomatis*) y *Klebs. rhinoscleromatis*),
- Proteus (por ejemplo *Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri* y *Pr. vulgaris*), Providencia (por ejemplo *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri* y *Providencia stuartii*),
- Serratia (por ejemplo *Serratia marcescens* y *Serratia liquifaciens*), y
- 60 Yersinia (por ejemplo *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis* y *Yersinia pseudotuberculosis*);
- Enterococos (por ejemplo *Enterococcus avium*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus cecorum*, *Enterococcus dispar*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus flavescens*, *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus hirae*, *Enterococcus malodoratus*, *Enterococcus mundtii*, *Enterococcus pseudoavium*, *Enterococcus raffinosus* y *Enterococcus solitarius*);
- 65 Helicobacter (por ejemplo *Helicobacter pylori*, *Helicobacter cinaedi* y *Helicobacter fennelliae*);

- Acinetobacter (por ejemplo *A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A. Iwoffii* y *A. radioresistens*);
- Pseudomonas (por ejemplo *Ps. aeruginosa*, *Ps. maltophilia* (*Stenotrophomonas maltophilia*), *Ps. alcaligenes*, *Ps. chlororaphis*, *Ps. fluorescens*, *Ps. luteola*, *Ps. mendocina*, *Ps. monteilii*, *Ps. oryzihabitans*, *Ps. pertucinogena*, *Ps. pseudocaligenes*, *Ps. putida* y *Ps. stutzeri*);
- 5 *Bacteriodes fragilis*;
- Peptococos (por ejemplo *Peptococcus niger*);
- Peptoestreptococos;
- 10 Clostridium (por ejemplo *C. perfringens*, *C. difficile*, *C. botulinum*, *C. tetani*, *C. absonum*, *C. argentinense*, *C. baratii*, *C. bifermentans*, *C. beijerinckii*, *C. butyricum*, *C. cadaveris*, *C. carnis*, *C. celatum*, *C. clostridioforme*, *C. cochlearium*, *C. coccleatum*, *C. fallax*, *C. ghonii*, *C. glycolicum*, *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. ramosum*, *C. septicum*, *C. sordelii*, *C. sfenoides*, *C. sporogenes*, *C. subterminale*, *C. symbiosum* y *C. tertium*);
- 15 Mycoplasma (por ejemplo *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. genitalium* y *M. urealyticum*);
- Micobacterias (por ejemplo *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium karzsasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium smegmitis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium alvei*, *Mycobacterium asiaticum*, *Mycobacterium aurum*, *Mycobacterium bohemium*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium branderi*, *Mycobacterium brumae*, *Mycobacterium celatum*, *Mycobacterium chubense*, *Mycobacterium confluentis*, *Mycobacterium conspicuum*, *Mycobacterium cookii*, *Mycobacterium flavescens*, *Mycobacterium radium*, *Mycobacterium gastri*, *Mycobacterium genavense*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium goodii*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium hassicum*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium interjectum*, *Mycobacterium heidelbergense*, *Mycobacterium lentiflavum*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium microgenicum*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium mucogenicum*, *Mycobacterium neoaurum*, *Mycobacterium nonchromogenicum*, *Mycobacterium peregrinum*, *Mycobacterium phlei*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium shimoidei*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium terrae*, *Mycobacterium thermoresistabile*, *Mycobacterium triplex*, *Mycobacterium triviale*, *Mycobacterium tusciae*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium vaccae*, *Mycobacterium wolinskyi* y *Mycobacterium xerzopi*);
- 20 *Haemophilus* (por ejemplo *Haemophilis influenzae*, *Haemophilis ducreyi*, *Haemophilis aegyptius*, *Haemophilis parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus* y *Haemophilus parahaemolyticus*);
- Actinobacillus* (por ejemplo *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Actinobacillus equuli*, *Actinobacillus hominis*, *Actinobacillus lignieresii*, *Actinobacillus suis* y *Actinobacillus ureae*);
- 25 *Actinomyces* (por ejemplo *Actinomyces israelii*);
- Brucella* (por ejemplo *Brucella abortus*, *Brucella canis*, *Brucella melitensis* y *Brucella suis*);
- Campylobacter* (por ejemplo *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter lari* y *Campylobacter fetus*);
- 30 *Listeria naonocytogenes*;
- Vibrios* (por ejemplo *Vibrio cholera* y *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio alginolyticus*, *Vibrio carchariae*, *Vibrio fluvialis*, *Vibrio furnissii*, *Vibrio hollisae*, *Vibrio metschnikovii*, *Vibrio mimicus* y *Vibrio vulnificus*);
- Erysipelothrix rhusopatia*;
- Corinebacterias* (por ejemplo *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium jeikeum* y *Corynebacterium urealyticum*);
- 35 *Espiroquetas*, tales como *Borrelia* (por ejemplo *Borrelia recurrentis*, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia andersonii*, *Borrelia bissettii*, *Borrelia garinii*, *Borrelia japonica*, *Borrelia lusitaniae*, *Borrelia tanukii*, *Borrelia turd*, *Borrelia valaisiana*, *Borrelia caucasica*, *Borrelia crocidurae*, *Borrelia duttoni*, *Borrelia graingeri*, *Borrelia hermsii*, *Borrelia hispanica*, *Borrelia latyschewii*, *Borrelia mazzottii*, *Borrelia parkeri*, *Borrelia persica*, *Borrelia turicatae* y *Borrelia venezuelensis*) y *Treponema* (*Treponema pallidum* ssp. *pallidum*, *Treponema pallidum* ssp. *endemicum*, *Treponema pallidum* ssp. *pertenue* y *Treponema carateum*);
- 40 *Pasteurella* (por ejemplo *Pasteurella aerogenes*, *Pasteurella bettyae*, *Pasteurella canis*, *Pasteurella dagmatis*, *Pasteurella gallinarum*, *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida multocida*, *Pasteurella multocida gallicida*, *Pasteurella multocida septica*, *Pasteurella pneumotropica* y *Pasteurella stomatis*);
- Bordetella* (por ejemplo *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella hinzii*, *Bordetella holmseii*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella pertussis* y *Bordetella trematum*);
- 45 *Nocardias*, tales como *Nocardia* (por ejemplo *Nocardia asteroides* y *Nocardia brasiliensis*);
- Rickettsia* (por ejemplo *Rickettsia* o *Coxiella burnetii*);
- Legionella* (por ejemplo *Legionella anisa*, *Legionella birminghamensis*, *Legionella bozemanii*, *Legionella cincinnatiensis*, *Legionella dumoffii*, *Legionella feeleeii*, *Legionella gormanii*, *Legionella hackeliae*, *Legionella israelensis*, *Legionella jordanis*, *Legionella lansingensis*, *Legionella longbeachae*, *Legionella maceachernii*, *Legionella micdadei*, *Legionella oakridgensis*, *Legionella pneumophila*, *Legionella sainthelensi*, *Legionella tucsonensis* y *Legionella wadsworthii*);
- 50 *Moraxella catarrhalis*;
- Stenotrophomonas maltophilia*;
- 55 *Burkholderia cepacia*;
- Francisella tularensis*;

- Gardnerella (por ejemplo *Gardnerella vaginalis* y *Gardnerella mobiluncus*);
Streptobacillus moniliformis;
- Flavobacteriaceae, tales como *Capnocytophaga* (por ejemplo *Capnocytophaga canimorsus*, *Capnocytophaga cynodegmi*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Capnocytophaga granulosa*, *Capnocytophaga haemolytica*,
5 *Capnocytophaga ochracea* y *Capnocytophaga sputigena*);
- Bartonella* (*Bartonella bacilliformis*, *Bartonella clarridgeiae*, *Bartoraella elizabetae*, *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana* y *Bartonella vinsonii arupensis*);
- Leptospira* (por ejemplo *Leptospira biflexa*, *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira inadai*, *Leptospira interrogans*,
10 *Leptospira kirschneri*, *Leptospira noguchii*, *Leptospira santarosai* y *Leptospira weilii*);
- Espirilos (por ejemplo *Spirillum minus*);
- Bacteroides* (por ejemplo *Bacteroides caccae*, *Bacteroides capillosus*, *Bacteroides coagulans*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides forsythus*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides merdae*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides putredinis*, *Bacteroides pyogenes*, *Bacteroides splanchnicus*, *Bacteroides stercoris*,
15 *Bacteroides tectus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides ureolyticus* y *Bacteroides vulgatus*);
- Prevotella* (por ejemplo *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 orals*, *Prevotella oris*,
20 *Prevotella oulora*, *Prevotella tanneriae*, *Prevotella venoralis* y *Prevotella zooglyphiformans*);
- Porphyromonas* (por ejemplo *Porphyromonas asaccharolytica*, *Porphyromonas cangingivalis*, *Porphyromonas canoris*, *Porphyromonas cansulci*, *Porphyromonas catoniae*, *Porphyromonas circumdentaria*, *Porphyromonas crevioricanis*, *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas gingivicanis*,
25 *Porphyromonas levii* y *Porphyromonas macacae*);
- Fusobacterias* (por ejemplo *F. gonadiaformans*, *F. mortiferum*, *F. naviforme*, *F. necrogenes*, *F. necrophorum necrophorum*, *F. necrophorum fundiliforme*, *F. nucleatum nucleatum*, *F. nucleatum fusiforme*, *F. nucleatum polymorfum*, *F. nucleatum vincentii*, *F. periodonticum*, *F. russii*, *F. ulcerans* y *F. varium*);
- Clamidia (por ejemplo *Chlamydia trachomatis*);
- Clamidófila (por ejemplo *Chlamydomphila abortus* (*Chlamydia psittaci*), *Chlamydomphila pneumoniae* (*Chlamydia pneumoniae*) y *Chlamydomphila psittaci* (*Chlamydia psittaci*));
- 30
- Leuconostoc*
- (por ejemplo
- Leuconostoc citreum*
- ,
- Leuconostoc cremoris*
- ,
- Leuconostoc dextranicum*
- ,
- Leuconostoc lactis*
- ,
- Leuconostoc mesenteroides*
- y
- Leuconostoc pseudomesenteroides*
-);
- Gemella* (por ejemplo *Gemella bergeri*, *Gemella haemolysans*, *Gemella morbillorum* y *Gemella sanguinis*); and
Ureaplasma (por ejemplo *Ureaplasma parvum* y *Ureaplasma urealyticum*).
- 35 En una realización de la invención, el término "bacterias" incluye referencias a cualquiera de las clases o tipos específicos de organismos anteriores, excepto *Shigella* (por ejemplo *Shigella flexneri*) o *Salmonella* (por ejemplo *Salmonella typhi*).
- 40 Cuando se usa en el presente documento, el término "hongos" (y los derivados del mismo, tales como "infección fúngica") incluye referencias a organismos (o infecciones debidas a organismos) de las siguientes clases y tipos específicos:
- Absidia* (por ejemplo *Absidia corymbifera*);
- Ajellomyces* (por ejemplo *Ajellomyces capsulatus* y *Ajellomyces dermatitidis*);
- 45
- Arthroderma*
- (por ejemplo
- Arthroderma benhamiae*
- ,
- Arthroderma fulvum*
- ,
- Arthroderma gypseum*
- ,
- Arthroderma incurvatum*
- ,
- Arthroderma otae*
- y
- Arthroderma varabreuseghemii*
-);
- Aspergillus* (por ejemplo *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus niger*);
- Blastomyces* (por ejemplo *Blastomyces dermatitidis*);
- 50
- Candida*
- (por ejemplo
- Candida albicans*
- ,
- Candida glabrata*
- ,
- Candida guilliermondii*
- ,
- Candida krusei*
- ,
- Candida parapsilosis*
- ,
- Candida tropicalis*
- y
- Candida pelliculosa*
-);
- Cladophialophora* (por ejemplo *Cladophialophora carrionii*);
- Coccidioides* (por ejemplo *Coccidioides immitis*);
- Cryptococcus* (por ejemplo *Cryptococcus neoformans*);
- 55
- Cunninghamella*
- (por ejemplo
- Cunninghamella*
- sp.);
- Epidermophyton* (por ejemplo *Epidermophyton floccosum*);
- Exophiala* (por ejemplo *Exophiala dermatitidis*);
- Filobasidiella* (por ejemplo *Filobasidiella neoformans*);
- Fonsecaea* (por ejemplo *Fonsecaea pedrosoi*);
- 60
- Fusarium*
- (por ejemplo
- Fusarium solani*
-);
- Geotrichum* (por ejemplo *Geotrichum candidum*);
- Histoplasma* (por ejemplo *Histoplasma capsulatum*);
- Hortaea* (por ejemplo *Hortaea werneckii*);
- Issatschenkia* (por ejemplo *Issatschenkia orientalis*);
- 65
- Madurella*
- (por ejemplo
- Madurella grisea*
-);
- Malassezia* (por ejemplo *Malassezia furfur*, *Malassezia globosa*, *Malassezia obtusa*, *Malassezia pachydermatis*, *Malassezia restricta*, *Malassezia slooffiae* y *Malassezia sympodialis*);

Microsporium (por ejemplo *Microsporium canis*, *Microsporium fulvum* y *Microsporium gypseum*);

Mucor (por ejemplo *Mucor circinelloides*);

Nectria (por ejemplo *Nectria haematococca*);

Paecilomyces (por ejemplo *Paecilomyces variotii*);

5 *Paracoccidioides* (por ejemplo *Paracoccidioides brasiliensis*);

Penicillium (por ejemplo *Penicillium marneffe*);

Pichia (por ejemplo *Pichia anomala* y *Pichia guilliermondii*);

Pneumocystis (por ejemplo *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis carinii*));

Pseudallescheria (por ejemplo *Pseudallescheria boydii*);

10 *Rhizopus* (por ejemplo *Rhizopus oryzae*);

Rhodotorula (por ejemplo *Rhodotorula rubra*);

Scedosporium (por ejemplo *Scedosporium apiospermum*);

Schizophyllum (por ejemplo *Schizophyllum commune*);

Sporothrix (por ejemplo *Sporothrix schenckii*);

15 *Trichophyton* (por ejemplo *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton verrucosum* y *Trichophyton violaceum*); y

Trichosporon (por ejemplo *Trichosporon asahii*, *Trichosporon cutaneum*, *Trichosporon inkin* y *Trichosporon mucoides*).

20 De ese modo, los compuestos de fórmula Ia, o los productos de combinación que comprenden compuestos de fórmula Ia, se pueden usar para eliminar cualquiera de los organismos bacterianos o fúngicos mencionados anteriormente (clínicamente latentes o de otro modo).

Algunas bacterias particulares que se pueden mencionar a este respecto incluyen:

25 estafilococos, tales como *Staph. aureus* (sensibles a la metilina (es decir, MSSA) o resistentes a la metilina (es decir, MRSA)) y *Staph. epidermidis*;

estreptococos, tales como *Strept. agalactiae* y *Strept. pyogenes*;

bacilos, tales como *Bacillus anthracis*;

30 enterobacterias, tales como *Escherichia coli*, *Klebsiella* (por ejemplo *Klebs. pneumoniae* y *Klebs. oxitoca*) y *Proteus* (por ejemplo *Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri*, y *Pr. vulgaris*);

Haemophilis influenzae;

enterococos, tales como *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*; y

micobacterias, tales como *Mycobacterium tuberculosis*.

35 Algunos hongos particulares que también se pueden mencionar a este respecto incluyen *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* y *Pneumocystis jiroveci*.

Algunas infecciones bacterianas o fúngicas particulares que se pueden mencionar con respecto a

40 (i) el uso de acuerdo con el cuarto aspecto de la invención,
(ii) el uso de acuerdo con el sexto aspecto de la invención y
(iii) los usos descritos anteriormente que implican el producto de combinación de acuerdo con el séptimo aspecto de la invención (es decir, el uso del apartado (iii) anterior o el apartado (iv) anterior),

45 incluyen infecciones con *Staph. aureus* (sensibles a la metilina (es decir, MSSA) o resistentes a la metilina (es decir, MRSA)) y *Staph. epidermidis*;

estreptococos, tales como *Strept. agalactiae* y *Strept. pyogenes*,

50 bacilos, tales como *Bacillus anthracis*,

enterobacterias, tales como *Escherichia coli*, *Klebsiella* (por ejemplo *Klebs. pneumoniae* y *Klebs. oxitoca*) y *Proteus* (por ejemplo *Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri* y *Pr. vulgaris*),

Haemophilis influenzae,

enterococos, tales como *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*,

55 micobacterias, tales como *Mycobacterium tuberculosis* u

hongos tales como *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* y *Pneumocystis jiroveci*.

60 A este respecto, las afecciones particulares que los compuestos de fórmula Ia, o los productos de combinación que comprenden los compuestos de fórmula Ia, se pueden usar para tratar incluyen tuberculosis (por ejemplo tuberculosis pulmonar, tuberculosis no pulmonar (tal como tuberculosis de glándulas linfáticas, tuberculosis genitourinaria, tuberculosis de huesos y articulaciones, meningitis tuberculosa y tuberculosis miliar), ántrax, abscesos, acné vulgar, actinomicosis, disentería bacilar, conjuntivitis bacteriana, queratitis bacteriana, botulismo, úlcera de Buruli, infecciones de huesos y articulaciones, bronquitis (aguda o crónica), brucelosis, heridas por quemadura, enfermedad por arañazo de gato, celulitis, chancroide, colangitis, colecistitis, difteria cutánea, fibrosis quística, cistitis, panbronquiolitis difusa, difteria, caries dental, enfermedades del tracto respiratorio superior,

65

empiema, endocarditis, endometritis, fiebre entérica, enteritis, epididimitis, epiglotitis, erisipelas, erisipeloide, eritrasma, infecciones oculares, furúnculos, vaginitis por *Gardnerella*, infecciones gastrointestinales (gastroenteritis), infecciones genitales, gingivitis, gonorrea, granuloma inguinal, fiebre de Haverhill, quemaduras infectadas, infecciones posteriores a operaciones dentales, infecciones en la región oral, infecciones asociadas a prótesis, abscesos intraabdominales, enfermedad del legionario, lepra, leptospirosis, listeriosis, abscesos hepáticos, enfermedad de Lyme, linfogranuloma venéreo, mastitis, mastoiditis, meningitis e infecciones del sistema nervioso, micetoma, nocardiosis (por ejemplo pie de Madura), uretritis no específicas, oftalmia (por ejemplo oftalmia neonatal), osteomielitis, otitis (por ejemplo otitis externa y otitis media), orquitis, pancreatitis, paroniquia, pelviperitonitis, peritonitis, peritonitis con apendicitis, faringitis, flemones, pinta, peste, efusión pleural, neumonía, infecciones de heridas posoperatorias, gangrena gaseosa posoperatoria, prostatitis, colitis pseudomembranosa, psitacosis, enfisema pulmonar, pielonefritis, pioderma (por ejemplo impétigo), fiebre Q, fiebre por mordedura de rata, reticulosis, enfermedad de Ritter, salmonelosis, salpingitis, artritis séptica, infecciones sépticas, septicemia, sinusitis, infecciones de la piel (por ejemplo granulomas de la piel), sífilis, infecciones sistémicas, amigdalitis, síndrome del choque tóxico, tracoma, tularemia, tifoidea, tífus (por ejemplo tífus epidémico, tífus murino, fiebre de los matorrales y fiebre maculosa), uretritis, infecciones de heridas, pian, aspergilosis, candidiasis (por ejemplo candidiasis orofaríngea, candidiasis vaginal o balanitis), criptococosis, favus, histoplasmosis, intertrigo, mucormicosis, tinea (por ejemplo tinea corporis, tinea capitis, tinea cruris, tinea pedis y tinea unguium), onicomicosis, pitiriasis versicolor, dermatofitosis y esporotricosis.

Algunas afecciones adicionales que se pueden mencionar a este respecto incluyen infecciones con MSSA, MRSA, *Staph. epidermidis*, *Strept. agalactiae*, *Strept. pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebs. pneumoniae*, *Klebs. oxitoca*, *Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri*, *Pr. vulganis*, *Haemophilis influenzae*, *Enterococcus faecalis* o *Enterococcus faecium*.

Algunos compuestos específicos que se pueden mantener con respecto a los aspectos de la invención descritos anteriormente incluyen los compuestos de los Ejemplos 1 a 8 posteriores.

El uso de ciertos compuestos de fórmula la en medicina, como se han definido anteriormente en el presente documento, es, según el conocimiento de los inventores, nuevo.

Para evitar cualquier duda, las referencias en el presente documento a los compuestos de fórmula la incluyen referencias a todas las realizaciones descritas anteriormente con respecto a los compuestos de fórmulas I y la.

Los compuestos de fórmula la son, según el conocimiento de los inventores, nuevos por sí mismos.

Cuando se usa en el presente documento, la expresión "*compuestos de los Ejemplos 1 a 8 posteriores*" se refiere a los compuestos del título de aquellos ejemplos, es decir:

- (4) 8-metoxi-4-metil-1-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (5) {2-[4-(8-metoxi-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il)-feniloxi]etil}dimetilamina;
- (6) 8-metoxi-4-metil-1-[4-(piridin-3-iloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (7) 4-metil-8-fenoxi-1-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (8) 1-bencil-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina
- (9) 1-(indan-2-il)-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina
- (13) 4-metil-1-(2-feniletil)-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (15) 1-(1-bencil-piperidin-4-il)-A-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (16) 1-(indan-1-il)-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (17) 1-(benzodioxan-2-ilmetil)-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (18) 4-metil-8-fenoxi-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (19) 1-ciclohexil-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (20) 8-etoxi-4-metil-1-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (21) 1-(4-metoxifenil)-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (23) 4-metil-1-(2-metilfenil)metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (24) 4-metil-8-fenoxi-1-(4-iso-propilfenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (25) 4-metil-8-fenoxi-1-(1-feniletil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (26) 8-metoxi-4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (30) 8-metoxi-1-(4-metoxifenil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (31) 8-trifluorometoxi-1-(4-fenoxifenil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (35) 4-metil-1-(2-feniletil)-8-trifluorometoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (43) 8-metoxi-4-metil-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-c]quinolina;
- (49) 1-[4-[2-(*N,N*-dimetilamino)etoxi]fenil]-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (50) 1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-8-metoxi-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (51) 1-(benzodioxan-2-ilmetil)-8-metoxi-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (52) 1-ciclohexil-8-metoxi-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (53) 8-metoxi-4-metil-1-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- (54) 4-metil-8-fenoxi-1-[4-(3-piridil)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
- (55) 4-metil-8-fenoxi-1-[2-(3-piridil)etil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;

- (56) 4-metil-8-fenoxi-1-(2-piridilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]-quinolina;
 (57) 4-metil-1-(5-metilpirazin-2-ilmetil)-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina;
 (62) 1-[3-(4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il)propil]-pirrolidin-2-ona;
 (63) 4-metil-8-fenoxi-1-[2-(2-piridil)etil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina;
 5 (68) 4-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina;
 (69) 1-(1-bencilpirrolidin-3-il)-8-metoxi-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina;
 (71) 1-((S)-indan-1-il)-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina;
 (72) 1-((R)-indan-1-il)-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina;
 (73) 1-(3-metoxipropil)-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina;
 10 (74) 4-metil-8-fenoxi-1-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina;
 (75) 1-[2-(4-clorofenil)etil]-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina;
 (76) 1-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina;
 (77) 4-metil-8-fenoxi-1-(2-fenilpropil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina;
 (79) 8-hidroxi-4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina;
 15 (82) 8-metoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpirrazin-1-il)-3-fluorofenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina;

y sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de los mismos.

Además de tener actividad frente a hongos y bacterias, los compuestos de fórmula la en la que R^{7a} representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ o los compuestos de los Ejemplos 1 a 8 posteriores también pueden tener actividad frente a otros organismos, tales como protozoos. Por lo tanto, de acuerdo con aspectos adicionales de la invención, se proporciona:

- (i) el uso de un compuesto de fórmula la donde R^{7a} se ha definido anteriormente o los compuestos de los Ejemplos 1 a 8 posteriores, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad protozoaria;
 25 (ii) un compuesto de fórmula la donde R^{7a} se ha definido anteriormente o los compuestos de los Ejemplos 1 a 8 posteriores para su uso en el tratamiento de una enfermedad protozoaria en un mamífero;
 (iii) el uso (por ejemplo, el uso *ex vivo*) de un compuesto de fórmula la donde R^{7a} se ha definido anteriormente o los compuestos de los Ejemplos 1 a 8 posteriores, para eliminar protozoos.
 30

Cuando se usa en el presente documento, el término "*protozoo*" (y los derivados del mismo, tal como "*enfermedad protozoaria*") incluye referencias a organismos (o infecciones debidas a organismos) de las siguientes clases y tipos específicos:

- leishmania (por ejemplo *Leishmania donovani*);
Plasmodium spp.;
Trypanosoma spp.;
Giardia lamblia;
 40 coccidios (por ejemplo *Cyptosporidium parvum*, *Isospora belli*);
 toxoplasma (por ejemplo *Toxoplasma gondii*);
Balantidium coli;
 amebas (por ejemplo *Entamoeba*, tal como *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba coli*, *Entamoeba hartmanni* y *Entamoeba polecki*); y
 45 microsporidios (por ejemplo *Enterocytozoon bieneusi*, *Encephalitozoon hellem*, *Encephalitozoon cuniculi* y *Septata intestinalis*).

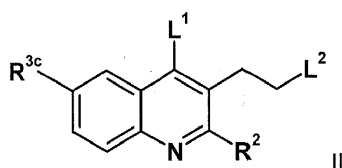
Algunas afecciones particulares que los compuestos se pueden usar para tratar incluyen leishmaniasis, malaria, tripanosomiasis, toxoplasmosis, giardiasis, balantidiasis, amebiasis (disentería amebiana), criptosporidiosis, isosporiasis y microsporidiosis.

Además, los compuestos de fórmula la se pueden emplear en el uso o el método de los apartados (i) y (ii) anteriores cuando la enfermedad protozoaria es distinta de malaria o amebiasis. Además, los compuestos de fórmula la se pueden emplear en el uso del apartado (iii) anterior cuando el protozoo es distinto de *Plasmodium spp.* o amebas.

Los compuestos de fórmula la, se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo como se describe en lo sucesivo en el presente documento.

De ese modo, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula la, que comprende:

- (a) la reacción de un compuesto de fórmula II,



en la que L^1 y L^2 representan independientemente un grupo saliente y R^2 , R^{3c} son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula III,

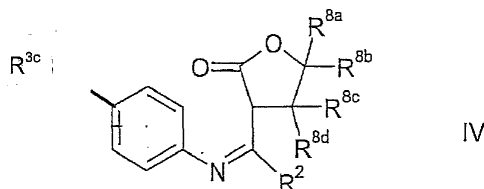


en la que R^1 es como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (por ejemplo por reacción a temperatura (tal como de 70 a 225 °C) y/o presión (es decir, superior a 1 atmósfera) elevadas en presencia de un disolvente orgánico adecuado, tal como un alcohol C_{1-4} (por ejemplo etanol o *n*-butanol) (por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo por reacción del compuesto de fórmula II con entre 1 y 3 equivalentes (por ejemplo, de 1,5 a 2 equivalentes) del compuesto de fórmula III a temperatura elevada (por ejemplo, superior a 120 °C, tal como de 150 a 200 °C o, particularmente, de 175 a 185 °C (por ejemplo 180 °C)), en el que la mezcla de reacción se calienta opcionalmente mediante el uso de microondas, en presencia de un disolvente de alto punto de ebullición adecuado (por ejemplo un alquilenglicol, tal como etilenglicol) o, cuando el compuesto de fórmula III es líquido a la temperatura de reacción, en presencia de un exceso del compuesto de fórmula III); o

(b) desprotección de un derivado protegido de un compuesto de fórmula Ia como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia.

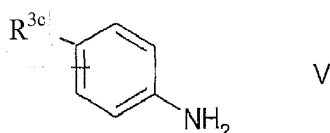
En la formación de compuestos de fórmula Ia se puede utilizar la eliminación de oxidantes externos (por ejemplo, oxígeno atmosférico), con el fin de minimizar la formación de los correspondientes compuestos de fórmula Ia insaturados. Esto se puede ver afectado, por ejemplo, mediante la desgasificación de los disolventes de reacción y/o reactivos, o mediante el uso de un antioxidante (por ejemplo, a un nivel bajo, tal como un 0,5 % en moles) tal como hidroxitolueno butilado ("BHT").

Los compuestos de fórmula II en los que L^1 y L^2 representan ambos halo se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la materia; por ejemplo mediante la reacción del correspondiente compuesto de fórmula IV,

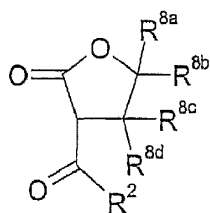


en la que R^2 , R^3 , son como se han definido anteriormente en el presente documento, y R^{8a} a R^9 son H con un agente combinado deshidratante/halogenante (por ejemplo $P(O)Cl_3$), por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (por ejemplo, a temperatura elevada, opcionalmente en presencia de un disolvente orgánico adecuado). Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo mediante reacción a temperatura elevada (por ejemplo, de 75 a 120 °C, tal como de 90 a 100 °C) del compuesto de fórmula IV con 1 a 5 (por ejemplo, 2) equivalentes de $P(O)Cl_3$, opcionalmente (y preferentemente) en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo o, particularmente, tolueno).

Los compuestos de fórmula IV se pueden preparar por reacción del correspondiente compuesto de fórmula V,



en la que R^3 es como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula VI,



VI

en la que R^2 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} y R^{8d} son como se han definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (por ejemplo, a temperatura elevada, tal como de 100 a 180 °C). Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo por reacción a temperatura elevada (por ejemplo, de 75 a 120 °C, tal como de 100 a 118 °C) del compuesto de fórmula V con 1 a 1,5 equivalentes (por ejemplo, 1 o 1,1 equivalente) del compuesto de fórmula VI en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, un hidrocarburo inmiscible en agua de alto punto de ebullición, tal como tolueno) y opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, un ácido, tal como ácido acético o, particularmente, una resina polimérica ácida (resina de intercambio iónico), tal como un polímero polisulfonado de estireno o un copolímero de estireno y divinilbenceno (por ejemplo, Amberlyst 15)). En este caso, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un agente deshidratante (tal como tamices moleculares) o de modo tal que el agua generada por la reacción de condensación se retire mientras transcurre la reacción (por ejemplo mediante el uso de un disolvente inmiscible en agua tal como tolueno y un aparato de Dean-Stark, como conocen los expertos en la materia).

Los compuestos de fórmulas III, V y VI están disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía, o se pueden obtener por analogía con los procesos descritos en el presente documento, o mediante procedimientos sintéticos convencionales, de acuerdo con técnicas convencionales, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando reactivos y condiciones de reacción apropiadas.

Se pueden introducir sustituyentes en los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterocíclico en los compuestos de fórmulas I, II, III, IV, V y VI y/o interconvertirse usando técnicas bien conocidas por los expertos en la materia por medio de interconversiones de grupos funcionales convencionales, de acuerdo con técnicas convencionales, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los reactivos y las condiciones de reacción apropiados. Por ejemplo, hidroxilo se puede convertir en alcoxi, fenilo se puede halogenar para dar halofenilo, halo se puede desplazar con ciano, etc.

Los compuestos de fórmula I se pueden aislar a partir de sus mezclas de reacción usando técnicas convencionales. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I se pueden aislar por conversión en una sal de ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico) (por ejemplo, por medio de la adición del ácido al producto en bruto) y a continuación recristalización de la sal a partir de un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol o, particularmente, etanol). Alternativamente, la sal simplemente se puede lavar o se puede formar una suspensión en presencia de tal disolvente adecuado con el fin de aislar la sal de ácido pura del compuesto de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I puede exhibir tautomería. Todas las formas tautoméricas y las mezclas de las mismas se incluyen dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de fórmula I también pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto pueden exhibir y isomería óptica o diastereoisomería. Los diastereoisómeros se pueden separar usando técnicas convencionales, por ejemplo cromatografía. Los diversos estereoisómeros se pueden aislar mediante separación de una mezcla racémica u otra mezcla de los compuestos usando técnicas convencionales, por ejemplo, HPLC. Alternativamente, los isómeros ópticos deseados se pueden preparar por reacción de los materiales de partida ópticamente activos apropiados en condiciones que no causen racemización o epimerización, o mediante derivatización, por ejemplo con un ácido homoquiral seguido de separación de los derivados diastereoméricos por medios convencionales (por ejemplo, HPLC, cromatografía sobre sílice). Todos los estereoisómeros se incluyen dentro del alcance de la invención.

Los expertos en la materia entenderán que, en los procesos que se han descrito anteriormente y se describen en lo sucesivo en el presente documento, los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar protegerse mediante grupos protectores.

Los grupos funcionales que es deseable proteger incluyen hidroxilo, amino y ácido carboxílico. Algunos grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen grupos alquilo opcionalmente sustituidos y/o insaturados (por ejemplo, metilo, alilo, bencilo o *tert*-butilo), grupos trialkilsililo o dialkylalkilsililo (por ejemplo *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo o trimetilsililo) y tetrahidropirranilo. Algunos grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo C_{1-6} o bencilo.

La protección y desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes o después del acoplamiento, o antes o después de cualquier otra reacción en los esquemas mencionados anteriormente.

Los grupos protectores se pueden retirar de acuerdo con técnicas que conocen bien los expertos en la materia y se describen posteriormente el presente documento.

5 Los expertos en la materia entenderán que, con el fin de obtener compuestos de fórmula I de forma alternativa y, en algunas ocasiones, más conveniente, las etapas del proceso individuales mencionadas anteriormente en el presente documento se pueden llevar a cabo en un orden diferente, y/o las reacciones individuales se pueden llevar a cabo en una etapa diferente de la ruta general (es decir, los sustituyentes se pueden añadir a y/o las transformaciones químicas se pueden llevar a cabo en, diferentes compuestos intermedios a los mencionados anteriormente en el presente documento en una reacción particular). Esto puede invalidar, o hacer necesaria, la necesidad de grupos protectores.

El tipo de química implicada estará dictada por la necesidad, y el tipo de grupos protectores así como la secuencia para conseguir la síntesis.

15 El uso de grupos protectores se describe completamente en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J W F McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

20 Los derivados protegidos de los compuestos de fórmula I se pueden convertir químicamente en los compuestos de la invención usando técnicas de desprotección convencionales (por ejemplo, hidrogenación). El experto en la materia también entenderá que también se puede hacer referencia a que ciertos compuestos de fórmula I son "derivados protegidos" de otros compuestos de fórmula I.

25 Los expertos en la materia también entenderán que ciertos compuestos de fórmula I serán útiles como compuestos intermedios en la síntesis de ciertos otros compuestos de fórmula I.

30 Cuando se usa en los usos médicos descritos anteriormente, los compuestos de fórmula I se pueden formular para la administración a un paciente. A este respecto, de acuerdo con otro aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Los medicamentos, productos de combinación (componentes de) y formulaciones farmacéuticas mencionados anteriormente se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo mezclando los compuestos de fórmula I con excipiente o excipientes.

40 Cuando se formulan con excipientes, los compuestos de fórmula I pueden estar presentes en los medicamentos, productos de combinación (componentes de) y formulaciones farmacéuticas mencionados anteriormente en una concentración de un 0,1 a un 99,5 % (tal como de un 0,5 a un 95 %) en peso de la mezcla total.

45 Cuando se administran a pacientes por medio de cualquiera de los medicamentos, productos de combinación (componentes de) y formulaciones farmacéuticas mencionados anteriormente, los compuestos de fórmula I se administrarán normalmente por vía oral, mediante cualquier vía parenteral o mediante inhalación.

En el caso de animales, los compuestos de fórmula I también se pueden administrar mediante incorporación del compuesto de fórmula I en alimentos o agua potable.

La vía de administración preferente de los compuestos de la invención es oral.

50 Las dosis adecuadas de los compuestos de la invención para tratamiento profiláctico y/o terapéutico de mamíferos (por ejemplo seres humanos) incluyen, por ejemplo, 0,001-100 mg/kg de peso corporal con administración peroral y 0,001-50 mg/kg de peso corporal con administración parenteral.

55 En una realización de la invención en particular, los compuestos de fórmula I se administran por vía tópica. De ese modo, se proporciona:

(I) una composición farmacéutica tópica que comprende un compuesto de fórmula I en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable;

(II) un producto de combinación para administración tópica que comprende

60 (A) un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente en el presente documento, y

(B) un agente antibiótico convencional, como se ha definido anteriormente en el presente documento,

en el que cada uno de los componentes (A) y (B) se formula en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

65 En relación a (II) mencionado anteriormente, el producto de combinación proporciona la administración del componente (A) junto con el componente (B), y por tanto se puede presentar como formulaciones tópicas

separadas, en el que al menos una de esas formulaciones comprende el componente (A) y al menos una comprende el componente (B), o se puede presentar (es decir, formular) como una preparación tópica combinada (es decir, presentada como una formulación tópica individual que incluye el componente (A) y el componente (B)).

5 Las composiciones tópicas, que son útiles para tratar trastornos de la piel o de membranas accesibles por digitación (tal como membrana de la boca, vagina, cuello uterino, ano y recto), incluyen cremas, pomadas, lociones, pulverizaciones, geles y soluciones o suspensiones acuosas estériles. Como tal, las composiciones tópicas incluyen aquellas en las que el principio o principios activos se disuelven o se dispersan en un vehículo dermatológico conocido en la técnica (por ejemplo geles acuosos o no acuosos, pomadas, emulsiones de agua en aceite o de
10 aceite en agua). Los componentes de tales vehículos pueden comprender agua, soluciones tampón acuosas, disolventes no acuosos (tales como etanol, isopropanol, alcohol bencílico, 2-(2-etoxietoxi)etanol, propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, glicofurolo o glicerol), aceites (por ejemplo un aceite mineral tal como parafina líquida, triglicéridos naturales o sintéticos tales como Miglyol™, o aceites de silicona tales como dimeticona). Dependiendo, entre otros, de la naturaleza de la formulación así como de su uso pretendido y sitio de aplicación, el vehículo
15 dermatológico usado puede contener uno o más componentes seleccionados entre la siguiente lista:

un agente o disolvente solubilizante (por ejemplo una β -ciclodextrina, tal como hidroxipropil β -ciclodextrina, o un alcohol o poliol tal como etanol, propilenglicol o glicerol);

20 un agente espesante (por ejemplo hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa o carbómero);

un agente gelificante (por ejemplo un copolímero de polioxietileno-polioxipropileno);

un conservante (por ejemplo alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, clorhexidina, clorbutol, un benzoato, sorbato potásico o EDTA o sal del mismo); y

agente o agentes de tamponamiento del pH (tal como una mezcla de dihidrogenofosfato y sales de hidrogenofosfato, o una mezcla de ácido cítrico y una sal de hidrogenofosfato).

25 La cantidad de compuesto de fórmula Ia, usada en composiciones o productos de combinación tópicos dependerá, entre otros, de la naturaleza de la composición o producto de combinación en particular, así como de su uso pretendido. En cualquier caso, los expertos en la materia serán capaces de determinar, con métodos de rutina y otros distintos a los de la invención, las cantidades de compuesto de fórmula Ia que se pueden usar. Por lo general, sin embargo, el compuesto de fórmula Ia estará presente en la composición o producto de combinación tópicos de
30 un 0,01 a un 25 % en peso (por ejemplo de un 0,1 a un 10 % en peso, tal como de un 0,1 a un 5 % en peso o, en particular, de un 0,5 a un 3 % (por ejemplo un 2 %) en peso) de la composición o producto.

35 En la técnica se conocen bien algunos métodos para producir composiciones farmacéuticas tópicas tales como cremas, pomadas, lociones, pulverizaciones y soluciones o suspensiones acuosas estériles. Algunos métodos adecuados para preparar composiciones farmacéuticas tópicas se describen, por ejemplo en los documentos de patente WO 95/10999, US 6.974.585, WO 2006/048747, así como en documentos mencionados en cualquiera de estas referencias.

40 Las composiciones y productos de combinación farmacéuticos tópicos de acuerdo con la presente invención se pueden usar para tratar una diversidad de trastornos cutáneos o de membranas, tales como infecciones de la piel o membranas (por ejemplo infecciones de membranas nasales, axila, ingle, perineo, recto, piel dermatítica, úlceras cutáneas, y sitios de inserción de equipo médico tales como agujas i.v., catéteres y traqueotomía o tubos de alimentación) con cualquiera de las bacterias, hongos que se han descrito anteriormente en el presente documento,
45 (por ejemplo cualquiera de los organismos estafilococos, estreptococos, micobacterias o pseudomonas mencionados anteriormente en el presente documento, tal como *S. aureus* (por ejemplo *S. aureus* resistente a Metecilina (MRSA))).

50 Las afecciones bacterianas en particular que se pueden tratar con composiciones farmacéuticas y productos de combinación tópicos de acuerdo con la presente invención también incluyen las afecciones relacionadas con la piel y membranas que se han desvelado anteriormente en el presente documento, así como: acné vulgar; rosácea (que incluye rosácea eritematotelangiectásica, rosácea papulopustular, rosácea fimatosa y rosácea ocular); erisipela; eritrasma; ectima; ectima gangrenoso; impétigo; paroniquia; celulitis; foliculitis (incluyendo foliculitis de la tina); furunculosis; carbunculosis; síndrome de la piel escaldada por estafilococos; escarlatina quirúrgica; enfermedad perianal estreptocócica; síndrome de shock tóxico estreptocócico; queratólisis punctata; tricomicosis axilar; pioderma; infecciones del canal auditivo externo; síndrome de uñas verdes; espiroquetas; fascitis necrotizante; infecciones cutáneas por micobacterias (tales como lupus vulgaris, escrofuloderma, tuberculosis verrugosa, tuberculosis, eritema nodoso, eritema indurado, manifestaciones cutáneas de lepra tuberculoides o lepra lepromatosa, eritema nodoso leproso, infecciones cutáneas por *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. szulgai*, *M. simiae*,
60 *M. gordonae*, *M. haemophilum*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae* (incluyendo *M. abscessus*) o infecciones por *M. fortuitum*, granuloma de las piscinas (o acuarios), linfadenitis y úlcera de Buruli (úlceras de Bairnsdale, úlcera de Searles, úlcera de Kakerifu o úlcera de Toro)); así como eccema, quemaduras, abrasiones y heridas cutáneas infectadas.

65 Las afecciones fúngicas en particular que se pueden tratar con composiciones farmacéuticas y productos de combinación tópicos de acuerdo con la presente invención también incluyen las afecciones relacionadas con la piel y

membranas que se han desvelado anteriormente en el presente documento, así como: candidiasis; esporotricosis; tiña (por ejemplo pie de atleta, tiña crural, tiña de la cabeza, tiña de la uña o tiña del cuerpo); tiña versicolor; e infecciones con los hongos de tipo oval *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* o *Pityrosporum*.

5 Cuando se usan para tratar una infección microbiana, los compuestos de fórmula la administrados por sí mismos o en combinación con un agente antimicrobiano convencional, se administran preferentemente en un número de dosis inferior al necesario para el tratamiento de la misma infección microbiana usando solamente agentes antimicrobianos convencionales (por ejemplo en menos de 7, 6, 5, 4, o 3 dosis, tal como en 2 dosis o, en particular, 1 dosis).

10 Los compuestos de fórmula la, tienen la ventaja de que se pueden usar para eliminar microorganismos clínicamente latentes. Además, en el tratamiento de infecciones microbianas, los compuestos de fórmula la pueden tener la ventaja adicional de permitir un periodo de terapia más corto (ya sean solos o en combinación con un agente antimicrobiano convencional), aumentando de este modo el cumplimiento por parte del paciente (por ejemplo, a través de la necesidad de tomar menos dosis o dosis más pequeñas de agentes antimicrobianos) y/o minimizar el riesgo de generar subpoblaciones de microorganismos que sean resistentes (genéticamente) a agentes antimicrobianos convencionales.

15 Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden tener la ventaja de poder ser más eficaces, menos tóxicos, tener un intervalo de actividad más amplio, ser más potentes, producir menos efectos secundarios, o tener otras propiedades farmacológicas útiles con respecto a los compuestos conocidos en la técnica anterior.

Ensayos biológicos

25 Los procedimientos de ensayo que se pueden usar para determinar la actividad biológica (por ejemplo bactericida o antibacteriana) de los compuestos de fórmula la incluyen los conocidos por las personas expertas en la materia para determinar:

30 (a) actividad bactericida frente a bacterias en fase estacionaria o "persistentes" (es decir, bacterias "clínicamente latentes"); y

(b) actividad antibacteriana con respecto a bacterias de fase logarítmica.

35 Con respecto a (b) mencionado anteriormente, algunos métodos para determinar actividad con respecto a bacterias de fase logarítmica incluyen una determinación, en condiciones convencionales (es decir, condiciones conocidas por los expertos en la materia, tales como las que se describen en el documento de patente WO 2005/014585, cuyas divulgaciones del presente documento que se incorporan por la presente por referencia), de Concentración Inhibitoria Mínima ("MIC") o Concentración Bactericida Mínima ("MBC") para un compuesto de ensayo.

40 Con respecto a (a) mencionado anteriormente, algunos métodos para determinar actividad frente a bacterias clínicamente latentes incluyen una determinación, en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como las que se describen en Nature Reviews, Drug Discovery 1, 895-910 (2002), cuyas divulgaciones se incorporan por la presente por referencia), de Concentración Estacionaricida Mínima ("MSC") o Concentración Dormicida Mínima ("MDC") para un compuesto de ensayo. A continuación se describen algunos ejemplos específicos de tales métodos.

Protocolo para bacterias piogénicas

Cepas bactericidas

50 Las cepas usadas para identificación sistemática se muestran en la siguiente tabla.

<i>Staphylococcus aureus</i> (Oxford)	Gram positiva	Cepa de referencia
<i>Escherichia coli</i> K12	Gram negativa	Cepa de referencia
<i>Enterococcus</i>	Gram positiva	Aislado clínico
<i>Pseudomonas</i>	Gram negativa	Aislado clínico
<i>S. aureus</i> resistente a Metilina (MRSA)	Gram positiva	Aislado clínico
<i>Klebsiella aerogenes</i>	Gram negativa	Aislado clínico
<i>E. coli</i>	Gram negativa	Aislado clínico
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Gram positiva	Cepa de referencia

<i>Estreptococos del Grupo A Streptococcus pyogenes</i>	Gram positiva	Cepa de referencia
<i>Estreptococos del Grupo B (Streptococcus agalactiae)</i>	Gram positiva	Cepa de referencia
<i>Streptococcus viridans</i>	Gram positiva	Cepa de referencia
<i>Haemophilis influenzae</i>	Gram negativa	Cepa de referencia

Crecimiento de bacterias

5 Las bacterias (excepto para estreptococos y *H. influenzae*) se cultivaron en 10 ml de caldo de cultivo nutriente (Nº 2 (Oxoid)) durante una noche a 37 °C, con agitación continua a 120 rpm. Los estreptococos y *H. influenzae* se cultivaron durante una noche en caldo de cultivo de Todd-Hewitt (Sigma) sin agitación. Los cultivos realizados durante la noche se diluyeron (1000 X) en 100 ml de medio de crecimiento y a continuación se incubaron con o sin agitación durante 10 días. La viabilidad de las bacterias se calculó con recuentos de unidades formadoras de colonias (CFU) a intervalos de 2 horas en las primeras 24 horas y a continuación a las 12-24 horas. A partir de diluciones en serie 10 veces de los cultivos experimentales, se añadieron 100 µl de muestras a placas por triplicado de placas de agar con nutriente (Oxoid) y placas de agar con sangre (Oxoid). El recuento de las unidades formadoras de colonias (CFU) se hizo después de la incubación de las placas a 37 °C durante 24 horas.

15 Cultivos de fase logarítmica: Los cultivos realizados durante la noche descritos anteriormente se diluyeron (1000 X) con caldo Iso-sensitest. A continuación los cultivos se incubaron a 37 °C con agitación durante 1-2 para alcanzar log CFU 6, que sirvió como cultivos de fase logarítmica.

20 Cultivos en fase estacionaria: Los cultivos incubados durante más de 24 horas están en fase estacionaria. Para identificar sistemáticamente el fármaco, se usan cultivos en fase estacionaria de 5-6 días como se muestra en la Fig. 1 (los periodos entre dos fechas).

Medidas de la actividad bactericida con respecto a cultivos de fase logarítmica

25 Se incubaron diferentes concentraciones de cada compuesto de ensayo con los cultivos de fase logarítmica en placas de 96 pocillos durante diversos periodos de tiempo (2, 4, 6, 12, 24 horas). A continuación, la actividad bactericida se examinó tomando una lectura de espectrofotómetro (usando un lector de placas) de los cultivos resultantes, así como mediante recuentos de CFU como se ha descrito anteriormente.

Medidas de la actividad bactericida con respecto a cultivos en fase estacionaria

30 Se incubaron diferentes concentraciones de cada compuesto de ensayo con cultivos en fase estacionaria (cultivos de 5-6 días) en placas de 96 pocillos durante 24 o 48 horas. A continuación se determinó la actividad bactericida tomando recuentos de CFU de los cultivos resultantes, como se ha descrito anteriormente.

Medida de la actividad bactericida con respecto a bacterias persistentes

40 Un antibiótico (por ejemplo gentamicina) se añadió a cultivos en fase estacionaria de 5-6 días hasta la concentración final de 50 a 100 µg/ml durante 24 horas. Después de 24 horas de tratamiento con antibiótico, las células se lavan 3 veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS), y a continuación se vuelven a suspender en PBS. Las células bacterianas supervivientes se usan como persistentes. La viabilidad se calcula con recuentos de CFU. A continuación, los persistentes se usaron en medidas de actividad bactericida para compuestos de ensayo.

45 Diferentes concentraciones de cada compuesto de ensayo se incubaron con la suspensión celular (persistentes) en placas de 96 pocillos durante diversos periodos de tiempo (24 y 48 horas). A continuación, la actividad bactericida se determinó tomando recuentos de CFU de los cultivos resultantes, como se ha descrito anteriormente.

Protocolo para *M. tuberculosis*

Crecimiento de M. tuberculosis

50 La cepa H37Rv de *M. tuberculosis* se cultivó en 10 ml de caldo de cultivo Middlebrook 7H9 que contenía Tween 80 al 0,05 % complementado con ADC al 10 % sin alteración hasta 100 días. Para obtener cultivos dispersados uniformemente antes del tratamiento experimental, los grupos en los cultivos se dividieron mediante agitación vortical de los cultivos en presencia de perlas de vidrio de 2 mm (Philip Harris Scientific, Staffordshire, UK) durante 2 minutos, seguido de sonicación en un sonicador con baño de agua (Branson Ultrasónico B. V.) durante 5 minutos. Los índices de *M. tuberculosis* viables en los cultivos se determinaron mediante recuentos de unidades formadoras de colonias (CFU) en agar Middlebrook 7H11. Las series de diluciones de los cultivos 10 veces se realizan en caldo de cultivo Middlebrook 7H9 con Tween 80 al 0,05 % (v/v) pero sin ADC. A continuación, se añaden 100 µl de

muestras a un tercio de segmentos de las placas de agar por duplicado. Las placas se incubaron en bolsas de polietileno durante 3 semanas a 37 °C.

Medidas de la actividad bacteriana con respecto a cultivos de fase logarítmica

5 Diferentes concentraciones de cada compuesto de ensayo se incubaron con cultivos de fase logarítmica (cultivos de 4 días) durante diversos periodos de tiempo (4, 8, 16, 24 días). A continuación, la actividad bactericida se determinó tomando recuentos de CFU de los cultivos resultantes, como se ha descrito anteriormente.

10 Medidas de la actividad bactericida con respecto a cultivos en fase estacionaria y bacterias persistentes

Modelo 1 - Cultivos en fase estacionaria. Diferentes concentraciones de cada compuesto de ensayo se incubaron con los cultivos de 100 días sonicados, cada concentración a un cultivo separado de 10 ml. Después del periodo de incubación de 5 días, los recuentos de CFU viables se determinaron por inoculación de un par de placas 7H11 con 15 100 µl de diluciones en serie 10 veces de los cultivos resultantes.

Modelo 2 - Bacterias persistentes seleccionadas con rifampicina. Se añadió rifampicina (100 mg/l) a cada uno de un conjunto de cultivos de 100 días sonicados, cultivos que a continuación se incubaron durante 5 días. Después del primer día de incubación, no se pudieron obtener colonias en las placas inoculadas desde el cultivo. Después de lavar dos veces con PBS mediante centrifugación, se añadió medio 7H9 recién preparado (y sin rifampicina) para preparar el volumen hasta 10 ml y el compuesto de ensayo se añadió en las mismas concentraciones que en el modelo 1. Después de un periodo de incubación adicional durante 7 días, los recuentos de CFU se determinaron por inoculación de 1 ml de cada recipiente en una placa 7H11. A continuación, estas placas se incubaron durante 20 2 semanas y se hizo el recuento de las colonias muy pequeñas y se marcaron. Después de un periodo de incubación adicional de 2 semanas, cualquier colonia sin marcar adicional (es decir, las que crecían lentamente) se añadieron a los recuentos. Los estudios de control han mostrado que los recuentos de placas comienzan a producir colonias en subcultivo después de aproximadamente 4 días de incubación de los cultivos sin rifampicina.

Modelo 3. El procedimiento es similar al del modelo 2, pero solamente se añadieron concentraciones diferentes del compuesto de ensayo al cultivo de 100 días a los tres días después del tratamiento con rifampicina. Al final del periodo de incubación de 7 días (4 días con fármacos candidatos más rifampicina), todos los cultivos se lavaron, se sustituyeron con medios sin compuesto de ensayo, y a continuación se incubaron durante un periodo adicional de 7 días antes de determinar los recuentos de CFU.

35 Modelos en piel (tópicos)

Además del ensayo *in vitro* con respecto a bacterias en fase estacionaria y logarítmica, los compuestos de fórmula la también se pueden someter a ensayo en diversos modelos *in vivo*, incluyendo los conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, para la determinación de la actividad del compuesto con respecto a bacterias en o sobre la piel, algunos protocolos que se pueden seguir incluyen los que se describen en Antimicrobial Agents and 40 Chemotherapy 49 (8), 3435-41 (2005), así como los que siguen a continuación.

Modelo bacteriano en piel superficial de ratón (piel intacta)

45 Los ratones ICR o BALB/c con 6-8 semanas de edad se obtienen en Harlan UK. Los ratones se anestesian con inyección intraperitoneal de 200 µl de solución de clorhidrato de Ketamina /Xilazina. La piel de la espalda del ratón se retira usando una máquina eléctrica para cortar el pelo. Una zona de piel de 2 cm² (2 cm x 1 cm) se marca con un lápiz marcador. La zona de piel marcada se limpia 3 veces con algodón usando un hisopo desechable para examinar los índices bacterianos en la piel. Las bacterias en el hisopo se extenderán en placas de agar con sangre 50 (Oxoid™).

Se usarán cultivos bacterianos de fase logarítmica o en fase estacionaria. Los cultivos se concentrarán mediante centrifugación para obtener de 10⁹ a 10¹⁰ cfu/ml. El sedimento celular se volverá a suspender con caldo de cultivo nutriente o PBS y glicerol (50 %). Se añaden 15-20 µl de la suspensión celular a la zona de piel (2 cm²) que proporciona 10⁶⁻⁷ CFU en la piel. Se permite que la piel se seque durante aproximadamente 15 min. Las soluciones del compuesto de ensayo a diferentes concentraciones se aplicarán en la zona de piel durante diferentes periodos de tiempo.

Los índices bacterianos en la piel se calcularán como sigue a continuación: Después de haber sometido a eutanasia al ratón, la piel en la zona marcada se cortara y se añadirá en un tubo de 2 ml que contiene 1 ml de agua y perlas de vidrio (1 mm). La piel se homogeneizará usando un agitador recíproco (Hybaid Ltd, UK) durante 45 segundos (ajuste de la velocidad a 6,5) o con agitación vorticial durante 1 min. El compuesto de ensayo residual se eliminará lavando 3 veces con agua o PBS (si el compuesto de ensayo precipita en el sistema tampón, para lavar solamente se usa agua). Los recuentos de CFU se realizarán después de una serie de diluciones 10 veces de los homogenatos. Se añadirán muestras de 100 µl a un tercio de placas de agar con sangre (Oxoid™) por duplicado. A continuación, se 65

hará el recuento de las unidades formadoras de colonias (CFU) usando aCoLye (un contador de colonias) después de incubación de las placas a 37 °C durante 24 horas.

Modelo de infección de piel superficial de ratón (Modelo de infección por separación con cinta)

5 Los ratones ICR o BALB/c con 6-8 semanas de edad se obtienen en Harlan UK. Los ratones se anestesian con inyección intraperitoneal de 200 µl de solución de clorhidrato de Ketamina /Xilazina. La piel de la espalda del ratón se retirará usando una máquina eléctrica para cortar el pelo. Una zona de piel de 2 cm² se retira con cinta usando cinta para autoclave. La piel se retirará 10 veces de forma sucesiva. Después de este procedimiento, la piel aparece visiblemente dañada y se caracteriza por enrojecimiento y brillo pero no por sangrado regular. Se administrará buprenorfina durante el periodo de anestesia y cada 12 horas hasta 3 días para reducir el dolor prolongado. Después de la separación de la piel, se inicia una infección bacteriana colocando una suspensión de 10 µl de células bacterianas que contiene 10⁷ células a partir de cultivos durante una noche o en fase estacionaria en la zona de piel dañada. A las 0 y 4 horas después de la infección, 3 ratones se sacrificarán para calcular los recuentos de CFU en la piel. Después de 24 horas, las soluciones de compuesto de ensayo a diferentes concentraciones se aplicarán en la zona de piel durante diferentes periodos de tiempo. Los experimentos terminarán 18 h después del último tratamiento tópico.

20 Los índices bacterianos en las heridas se calcularán como sigue a continuación: Después de haber sometido al ratón a eutanasia, se cortarán las heridas, de aproximadamente 2 cm² y se añadirán a un tubo de 2 ml que contiene 1 ml de agua y perlas de vidrio (1 mm). La piel se homogenizará usando un agitador recíproco (Hybaid Ltd, UK) durante 45 segundos (ajuste de la velocidad a 6,5). El compuesto de ensayo residual se eliminará lavando 3 veces con agua. Se realizarán recuentos de CFU después de una serie de dilución de los homogeneizados 10 veces. Se añaden muestras de 100 µl a un tercio de placas de agar con sangre (Oxoid™) por duplicado. Se hace recuento de unidades formadoras de colonias (CFU) usando aCoLye (un contador de colonias) después de incubación de las placas a 37 °C durante 24 horas.

30 La invención se ilustra, pero en modo alguno se limita, con los siguientes ejemplos y por referencia a las figuras, que presentan datos con respecto, entre otros, a los estudios biológicos que se han descrito anteriormente.

La Figura 1 ilustra curvas de crecimiento habituales para *S. aureus* y *E. coli*.

La Figura 2 ilustra una curva de crecimiento habitual para la cepa H37Rv de *M. tuberculosis*.

35 La Figura 3 ilustra los efectos de diversos antibióticos conocidos (Augmentin™, levofloxacino, azitromicina y linezolid), y de ciertos compuestos de la presente invención, con respecto a *Staphylococcus aureus* en fase estacionaria. La bacteria se cultivó en medio de caldo de cultivo nutriente con agitación durante 5 días. Los fármacos se incubaron con la bacteria durante 24 horas. A continuación, se hicieron recuentos de CFU en las células tratadas con fármaco y las células de control (sin fármaco).

40 La Figura 4 ilustra los efectos de la vancomicina y ciertos compuestos de la presente invención con respecto a *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina (MRSA) en fase estacionaria. La bacteria se cultivó en medio de caldo de cultivo nutriente con agitación durante 5 días. Los fármacos se incubaron con la bacteria durante 24 horas. A continuación, se hicieron recuentos de CFU en las células tratadas con fármaco y las células de control (sin fármaco).

Clave (Figuras 3 y 4)

HT31:

1-(Indan-2-il)-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina.

HT42:

4-Metil-2-feniletíl-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina.

Ejemplos

Procedimiento experimental general

60 Los datos de CL-EM analítica se obtuvieron usando el Método A o el Método B, según se indique.

Método A: sistema Hewlett Packard HP1100 LC que usa una columna fenomenex Luna C18 de 30 x 4,6 mm y 3 micrómetros que eluye a 2 ml/min con un gradiente (5-95 % durante 4 minutos) de MeCN/agua (+ 0,1 % de ácido fórmico). La detección mediante espectrometría de masas usó un instrumento cuadrupolar Micromass Platform LC

en modo de electronebulización tanto positiva como negativa. La detección también se llevó a cabo usando un detector evaporativo de dispersión de luz Sedex 65 y un detector de conjunto de diodos HP1100.

- 5 Método B: sistema Hewlett Packard 1050 LC que usa una columna Higgins Clipeus C18 de 100 x 3 mm y 5 micrómetros que eluye a 2 ml/min con un gradiente (5 a 95 % durante 15 minutos) de MeCN/agua (+ 0,1 % de ácido fórmico). La detección mediante espectrometría de masas usó un instrumento cuadrupolar triple Finnigan TSQ700 en modo de electronebulización positiva. La detección también se llevó a cabo mediante absorción UV a 254 nm.

Materiales de partida

- 10 Se pueden emplear los siguientes compuestos disponibles en el mercado en las síntesis descritas posteriormente.

Lista 1

2,4-Dimetoxianilina	4-Cloroanilina
4-Metoxianilina	4-(Morfolin-4-il) anilina
4-Fenoxianilina	4-Aminofenilacetato de etilo
2-Fenoxianilina	4-Aminobenzoato de metilo
4-Etoxianilina	4-Cianoanilina
4-Trifluorometoxianilina	4-Hidroxianilina
4-(Piperidin-1-il)anilina	

15 *Lista 2*

Ciclopropilamina	Anilina
3-Fenoxianilina	4-Fenoxianilina
4-(2-Dimetilaminoetoxi)anilina	4-(Piridin-3-iloxi)anilina
1-Bencil-piperidin-4-ilamina	Indan-2-ilamina
Bencilamina	2-Feniletilamina
2-Fenoxietilamina	4-Hidroxianilina
4-Metoxianilina	3-Hidroxianilina
3-Hidroxil-5-metilaminilina	5-Amino-2-fenoxipiridina
Indan-1-ilamina	3,4-Metilendioxi-anilina
3-Metilbutilamina	5-Amino-2-metoxipiridina
4- <i>iso</i> -Propilaminilina	Ciclopropilmetilamina
4-Bromo-3-fluoroanilina	Benzodioxan-2-ilmetilamina
1-Amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno	Ciclohexilamina
1-Feniletilamina	2-Metilbencilamina
4-(Piperidin-1-il)anilina	4-(4-Fluorofenoxi)anilina
2-(3-Piridil)etilamina	2-Piridilmetilamina
(5-Metilpirazin-2-il)metilamina	1-(3-Aminopropil)pirrolidin-2-ona
2-(2-Piridil)etilamina	3-Aminopropionato de etilo
4-Aminobutanoato de etilo	3-Aminopropionato de metilo
4-Aminobutanoato de metilo	Aminoacetato de etilo
4-Amino-1-metilpiperidina	1-Bencil-3-aminopirrolidina
3-Metoxipropilamina	Tetrahidrofuran-2-ilmetilamina
2-(4-Clorofenil)etilamina	2-(4-Metoxifenil)etilamina
2-Fenilpropilamina	

PreparacionesPreparación 1

5 Los compuestos enumerados posteriormente se preparó mediante el siguiente método general.

Se calentaron la anilina pertinente (0,05 mol; véase la Lista 1) y 2-acetil-5-butirolactona (0,05 mol) a 120 °C durante una hora, y a continuación se calentaron a 160 °C durante dos horas. Después de refrigeración a temperatura ambiente, se añadió cloruro de fosforilo (50 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. Después de refrigeración a temperatura ambiente de nuevo, la mezcla se vertió sobre hielo triturado (100 g) y se neutralizó con carbonato sódico (añadido en forma sólida). El producto aceitoso resultante se extrajo en diclorometano (50 ml) y la solución orgánica se lavó con agua (25 ml), y a continuación con solución salina concentrada (25 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. La filtración y evaporación proporcionaron un sólido de color pardo, la recristalización del cual a partir de etanol proporcionó la diana 4-cloro-3-(2-cloroetil)-2-metilquinolina sustituida en forma de un sólido incoloro o de color blanquecino.

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

LCMS (Método A): $t_R = 3,17$ min, $m/z = 300,06$ $[M+H]^+$; $C_{14}H_{15}Cl_2NO_2$, masa monoisotópica = 299,1.

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

LCMS (Método A): $t_R = 3,16$ min, $m/z = 269,98$ $[M+H]^+$; $C_{13}H_{13}Cl_2NO$, masa monoisotópica = 269,0.

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

LCMS (Método A): $t_R = 4,38$ min, $m/z = 332,00$ $[M+H]^+$; $C_{18}H_{15}Cl_2NO$, masa monoisotópica = 331,05.

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

LCMS (Método A): $t_R = 4,27$ min, $m/z = 332,01$ $[M+H]^+$; $C_{18}H_{15}Cl_2NO$, masa monoisotópica = 331,05.

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

LCMS (Método A): $t_R = 3,54$ min, $m/z = 284,16$ $[M+H]^+$; $C_{14}H_{15}Cl_2NO$, masa monoisotópica = 283,05.

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

RMN 1H (400 MHz, D_6DMSO) 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-trifluorometoxiquinolina

LCMS (Método A): $t_R = 4,39$ min, $m/z = 323,89$ $[M+H]^+$; $C_{13}H_{10}Cl_2F_3NO$, masa monoisotópica = 323,01.

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

LCMS (Método A): $t_R = 3,14$ min, $m/z = 240,13$ $[M+H]^+$; $C_{12}H_{11}Cl_2N$, masa monoisotópica = 239,03.

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

LCMS (Método A): $t_R = 4,53$ min, $m/z = 253,98$ $[M+H]^+$; $C_{13}H_{13}Cl_2N$, masa monoisotópica = 253,04.

(j) 4-Cloro-3-(2-cloroetil)-2-metil-6-(piperidin-1-il)quinolina

55 Usado directamente sin purificación.

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

60 RMN 1H (400 MHz, 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), 3,45 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,78 (s, 3H).

(l) 4-Cloro-3-(2-cloroetil)-2-metilquinolina-6-carboxilato de metilo

65 LCMS (Método A): $t_R = 3,80$ min, $m/z = 298,05$ $[M+H]^+$; $C_{14}H_{13}Cl_2NO_2$, masa monoisotópica = 297,03.

(m) 4-Cloro-3-(2-cloroetil)-2-metilquinolin-6-ilacetato de etilo

LCMS (Método A): $t_R = 3,47$ min, $m/z = 326,13$ $[M+H]^+$; $C_{16}H_{17}Cl_2NO_2$, masa monoisotópica = 325,06.

5 (n) 4-Cloro-3-(2-cloroetil)-6-ciano-2-metilquinolina

LCMS (Método A): $t_R = 3,69$ min, $m/z = 264,95$ $[M+H]^+$; $C_{13}H_{10}Cl_2N_2$, masa monoisotópica = 264,02.

10 (o) 4-Cloro-3-(2-cloroetil)-6-hidroxi-2-metilquinolina

Usado directamente sin purificación.

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

15 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

Preparación 2

20 4-Cloro-3-(2-cloroetil)-6-fenoxiquinolona

(i) (2-Oxodihidrofuran-3-iliden)metóxido sódico

25 Una solución de formiato de etilo (4,51 g) y γ -butirolactona (5,0 g) en dietil éter (50 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro sódico (suspensión aceitosa al 60 %, 2,56 g) en dietil éter (100 ml) que contenía metanol (0,2 ml) a una velocidad tal que se mantuviera un reflujo suave. La mezcla resultante se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se trituró con ciclohexano y el sólido se recogió por filtración para obtener el compuesto del subtítulo (7,46 g) en forma de un polvo de color blanco.

30 RMN 1H (400 MHz, D_2O) δ 8,35 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 2,70 (m, 2H).

(ii) 3-[1-(4-Fenoxifenilamino)metiliden]dihidrofurano-2-ona

35 Una mezcla de (2-oxodihidrofuran-3-iliden)metóxido sódico (1,0 g; véase la etapa (i) anterior) y clorhidrato de 4-fenoxianilina (1,62 g) en metanol (20 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla enfriada resultante se vertió en agua y el sólido se recogió por filtración y se lavó con agua y acetato de etilo. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de metanol y diclorometano (0:100 aumentando a 1:20) para obtener el compuesto del subtítulo (0,69 g) en forma de un sólido de color blanco.

40 RMN 1H (400 MHz, D_6 -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-fenoxiquinolona

45 Una mezcla de 3-[1-(4-fenoxifenilamino)metiliden]dihidrofurano-2-ona (0,2 g; véase la etapa (ii) anterior) y oxiclورو de fósforo se agitó y se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla enfriada resultante se añadió cuidadosamente a agua con hielo para refrigeración según necesidades y se extrajo con dietil éter. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada acuosa, se secó ($MgSO_4$) y se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexenona (1:3) para obtener el compuesto del título (0,116 g) en forma de un aceite de color amarillo.

50 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

Preparación 3

55 3-[1-(4-Fenoxifenilamino)etiliden]dihidrofurano-2-ona

Esquema de proceso a gran escala.

Etapa nº	Operación	Cargas
1	Instalar un matraz de 10 l con abrazadera equipado con separador Dean-Stark (250 ml de volumen).	
2	Cargar en el matraz 4-fenoxianilina (1 eq.).	1100 g

Etapa n°	Operación	Cargas
3	Cargar en el matraz 2-acetilbutirolactona (1,1 eq.).	703 ml
4	Cargar en el matraz resina de intercambio iónico Amberlyst 15.	110 g
5	Cargar en el matraz tolueno (3 volúmenes) y agitar.	3300 ml
6	Calentar el recipiente de reacción hasta reflujo. (Temperatura de reflujo inicial ~100 °C y a medida que se retira agua la temperatura de reflujo aumenta a ~118 °C)	
7	La reacción se agitó a reflujo durante una noche. (Cuando se han recogido ~200 ml de agua en la trampa de Dean-Stark, se retirar una muestra concentrada al vacío y analizar usando RMN ¹ H).	
8	La reacción se deja enfriar hasta 50 °C.	
9	La mezcla de reacción se filtró para retirar la resina. Se produce cierta precipitación del producto en el matraz Büchner. La adición de DCM disuelve el material. Combinar la mezcla de DCM con el filtrado de tolueno para concentración.	
10	Concentrar la mezcla de reacción al vacío. Dividir la mezcla de reacción entre varios matraces RB.	
11	Secar el sólido en bruto en un horno de vacío durante una noche a 50 °C.	
12	El sólido bruto se recrystalizó a partir de EtOH absoluto (8 volúmenes). (Se disolvió a 65-70 °C y en la refrigeración precipitó a ~-50 °C).	8800 ml

Preparación 4

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

5

Esquema de proceso a gran escala.

Etapa n°	Operación	Cargas
1	Instalar un matraz de 10 l con abrazadera equipado con lavador de HCl.	
2	Cargar en el matraz 3-[1-(4-fenoxifenilamino)-etiliden]dihidrofurano-2-ona (1 eq.; véase la Preparación 3 anterior).	709 g
3	Cargar en el matraz tolueno (5 volúmenes).	3550 ml
4	Cargar en el matraz oxocloruro de fósforo (2 eq.).	448 ml
5	El matraz de reacción se calentó a 70 °C y a continuación gradualmente a 90 °C, punto en el que un proceso exotérmico lento aumentó la temperatura de reacción hasta reflujo.	
6	La temperatura de reacción se mantuvo a 100 °C durante 2 h, y se monitorizó hasta la finalización usando análisis por LC. La reacción pareció completarse cuando estuvo presente <1 % de 3-[1-(4-fenoxi-fenilamino)etiliden]dihidrofurano-2-ona. Se agitó durante más tiempo si >1 %. Nótese que se observó desprendimiento de gas en esta etapa.	
7	La reacción se dejó enfriar hasta 50 °C y se añadió agua gota a gota inicialmente (5 volúmenes). La reacción se volvió exotérmica y se pudo controlar por adición de agua. Nótese que se observó desprendimiento de gas en esta etapa.	3550 ml
8	La mezcla de reacción se neutralizó por adición de carbonato potásico.	~1150 g
9	La mezcla de reacción se filtró para retirar los sólidos inorgánicos.	
10	La fase de tolueno se separó, se secó sobre MgSO ₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto. Nótese que se ha de concentrar en lotes de 1 l y retirar el sólido del matraz antes de concentrar cualquier cantidad de tolueno.	
11	Secar el sólido bruto en un horno de vacío durante una noche a 50 °C.	
12	Moler el sólido en bruto hasta un polvo usando un mortero.	
13	El sólido en bruto se convirtió en una suspensión en MeOH (5 volúmenes) durante 2 h a reflujo, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró para obtener el compuesto del título, que se secó en un horno de vacío a 50 °C hasta peso constante.	3550 ml

Síntesis de los compuestos de fórmula IEjemplo 1

5 Los compuestos enumerados posteriormente se prepararon mediante uno de los siguientes tres métodos generales. Los compuestos en bruto se purificaron a continuación mediante uno de los métodos de purificación descritos posteriormente.

Método General 1

10 La 4-cloro-3-(2-cloroetil)-2-metilquinolina sustituida pertinente (0,5 mmol; véase la Preparación 1 anterior) y la amina primaria o anilina deseada (1,0 mmol; véase la Lista 2 anterior) se calentaron a reflujo en butanol durante 48 horas. A continuación se evaporó el disolvente antes de la purificación del residuo.

Método General 2

15 La 4-cloro-3-(2-cloroetil)-2-metilquinolina sustituida pertinente (0,2 mmol; véase la Preparación 1 anterior) y la amina primaria o anilina deseada (0,4 mmol; véase la Lista 2 anterior) se disolvieron en etanol o *n*-butanol y se calentaron a 170 °C en un tubo cerrado herméticamente durante hasta 48 horas. A continuación se evaporó el disolvente antes de la purificación del residuo.

Método General 3

20 La 4-cloro-3-(2-cloroetil)-2-metilquinolina sustituida pertinente (0,55 mmol; véase la Preparación 1 anterior), y la amina primaria o anilina deseada (0,55 mmol; véase la Lista 2 anterior) se disolvieron en *n*-butanol o etoxietanol y se calentaron a 220 °C, usando irradiación de microondas, durante 20 min. A continuación se evaporó el disolvente antes de la purificación del residuo.

Método de Purificación 1

30 La 4-metil-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,2-*c*]quinolina en bruto sustituida (obtenida mediante uno cualquiera de los tres métodos generales descritos anteriormente) se purificó mediante HPLC preparativa usando una columna Genesis C18 de 150 x 20,6 mm y 7 micrómetros eluyendo a 10 ml/min con un gradiente de agua/MeCN (+ 0,1 % de ácido trifluoroacético o 0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para obtener el producto deseado en forma de una sal de trifluoroacetato o formiato.

Método de Purificación 2

40 La 4-metil-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,2-*c*]quinolina en bruto sustituida (obtenida mediante uno cualquiera de los tres métodos generales descritos anteriormente) se purificó mediante HPLC preparativa automatizada usando una columna Luna C18 de 250 x 10 mm y 10 micrómetros eluyendo a 8 ml/min con un gradiente de MeCN/agua (+ 0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para obtener el producto deseado en forma de una sal de ácido fórmico.

Método de Purificación 3

50 La 4-metil-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,2-*c*]quinolina en bruto sustituida (obtenida mediante uno cualquiera de los tres métodos generales descritos anteriormente) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con diclorometano/metanol/ácido acético/agua (240:70:3:2). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para obtener el producto deseado en forma de la base libre.

Método de Purificación 4

55 La 4-metil-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,2-*c*]quinolina en bruto sustituida (obtenida mediante uno cualquiera de los tres métodos generales descritos anteriormente) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con una mezcla de metanol y diclorometano (de 1:99 hasta 1:4). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para obtener el producto deseado en forma de una base libre.

60 (a) Trifluoroacetato de 6,8-dimetoxi-4-metil-1-(3-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,2-*c*]quinolina (fuera del alcance de la invención)

Preparado usando el Método General 1 y el Método de Purificación 1.

LCMS (Método B): $t_R = 8,62$ min, $m/z = 413,12$ $[M+H]^+$; $C_{26}H_{24}N_2O_3$, masa monoisotópica = 412,18.

65 RMN 1H (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 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,31 (t, $J = 9,4$ Hz, 2H), 2,61 (s, 3H).

(b) Trifluoroacetato de 6,8-dimetoxi-4-metil-1-(2-fenoxietil)-2,3-dihidro-1H-pirrololo[3,2-c]quinolina (fuera del alcance de la invención)

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1.

- 5 LCMS (Método B): $t_R = 7,77$ min, $m/z = 365,12$ $[M+H]^+$; $C_{22}H_{24}N_2O_3$, masa monoisotópica = 364,18.
 RMN 1H (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).

10 (c) Trifluoroacetato de 1-ciclopropil-6,8-dimetoxi-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrololo[3,2-c]quinolina (fuera del alcance de la invención)

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1.

- 15 LCMS (Método B): $t_R = 6,42$ min, $m/z = 285,12$ $[M+H]^+$; $C_{17}H_{20}N_2O_2$, masa monoisotópica = 284,15.
 RMN 1H (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-metoxi-4-metil-1-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-pirrololo[3,2-c]quinolina

20 Preparado usando el Método General 3 y el Método de Purificación 1.

LCMS (Método B): $t_R = 8,48$ min, $m/z = 383,11$ $[M+H]^+$; $C_{25}H_{22}N_2O_2$, masa monoisotópica = 382,17.
 RMN 1H (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).

25 (e) Clorhidrato de {2-[4-(8-metoxi-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrololo[3,2-c]quinolin-1-il)feniloxi]etil}dimetilamina

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N seguido de evaporación.

- 30 LCMS (Método B): $t_R = 4,63$ min, $m/z = 378,18$ $[M+H]^+$; $C_{23}H_{27}N_3O_2$, masa monoisotópica = 377,21.
 RMN 1H (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, 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-metoxi-4-metil-1-[4-(piridin-3-iloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrololo[3,2-c]quinolina

- 35 Preparado usando el Método General 3 y el Método de Purificación 1.
 LCMS (Método B): $t_R = 6,60$ min, $m/z = 384,12$ $[M+H]^+$; $C_{24}H_{21}N_3O_2$, masa monoisotópica = 383,16.
 RMN 1H (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, $J = 9,4, 2,8$ 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) Clorhidrato de 4-metil-8-fenoxi-1-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrololo[3,2-c]quinolina

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 3.

- 45 LCMS (Método B): $t_R = 7,95$ min, $m/z = 353,10$ $[M+H]^+$; $C_{24}H_{20}N_2O$, masa monoisotópica = 352,16.
 RMN 1H (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, 2H), 2,60 (s, 3H).

(h) 1-Bencil-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrololo[3,2-c]quinolina

- 50 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 3.
 LCMS (Método B): $t_R = 8,17$ min, $m/z = 367,13$ $[M+H]^+$; $C_{25}H_{22}N_2O$, masa monoisotópica = 366,17.
 RMN 1H (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).
- 55 (i) 1-(Indan-2-il)-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrololo[3,2-c]quinolina

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 3.

- 60 LCMS (Método B): $t_R = 8,87$ min, $m/z = 393,17$ $[M+H]^+$; $C_{27}H_{24}N_2O$, masa monoisotópica = 392,19.
 RMN 1H (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) Clorhidrato de 4-metil-6-fenoxi-1-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrololo[3,2-c]quinolina (fuera del alcance de la invención)

65 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 3.

LCMS (Método B): $t_R = 8,11$ min, $m/z = 353,12$ $[M+H]^+$; $C_{24}H_{20}N_2O$, masa monoisotópica = 352,16.

RMN ¹H (400 MHz, D₆-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).

5 (k) Clorhidrato de 1-bencil-4-metil-6-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina (fuera del alcance de la invención)

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 3.

LCMS (Método B): t_R = 8,28 min, m/z = 367,16 [M+H]⁺; C₂₅H₂₂N₂O, masa monoisotópica = 366,17.

10 RMN ¹H (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).

(l) Clorhidrato de 1-(indan-2-il)-4-metil-6-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina (fuera del alcance de la invención)

15 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 3.
LCMS (Método B): t_R = 8,95 min, m/z = 393,17 [M+H]⁺; C₂₇H₂₄N₂O, masa monoisotópica = 392,19.
RMN ¹H (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).

(m) Clorhidrato de 4-metil-1-(2-feniletil)-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

25 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 3. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

LCMS (Método B): t_R = 8,58 min, m/z = 381,11 [M+H]⁺; C₂₆H₂₄N₂O, masa monoisotópica = 380,19.

30 RMN ¹H (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) Clorhidrato de 8-metoxi-4-metil-1-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

35 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

LCMS (Método B): t_R = 8,48 min, M⁺ = 383,15 [M+H]⁺; C₂₅H₂₂N₂O₂, masa monoisotópica = 382,17.

RMN ¹H (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), 4,3 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,34 (t, J = 9,5 Hz, J = 2H), 2,61 (s, 3H).

40 (o) Trifluoroacetato de 8-metoxi-4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-6-ol (fuera del alcance de la invención)

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1 (producto secundario de la preparación del Ejemplo 3 (viii) posterior).

45 LCMS (Método B): t_R = 7,42 min, m/z = 335,12 [M+H]⁺; C₂₁H₂₂N₂O₂, masa monoisotópica = 334,17.

RMN ¹H (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).

50 (p) bis-Trifluoroacetato de 1-(1-bencil-piperidin-4-il)-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1.

LCMS (Método B): t_R = 5,90 min, m/z = 450,22 [M+H]⁺; C₃₀H₃₁N₃O, masa monoisotópica = 449,25.

55 RMN ¹H (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, a, J = 10,6 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,63 (m, 6H).

(q) Clorhidrato de 1-(indan-1-il)-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

60 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 3.

LCMS (Método B): t_R = 9,05 min, m/z = 393,09 [M+H]⁺; C₂₇H₂₄N₂O, masa monoisotópica = 392,19.

RMN ¹H (400 MHz, D₆-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).

65 (r) Clorhidrato de 1-(benzodioxan-2-ilmetil)-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 3.

LCMS (Método B): $t_R = 8,57$ min, $m/z = 425,10$ $[M+H]^+$; $C_{27}H_{24}N_2O_3$, masa monoisotópica = 424,18.

RMN 1H (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) Clorhidrato de 4-metil-8-fenoxi-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 3.

LCMS (Método B): $t_R = 9,12$ min, $m/z = 407,20$ $[M+H]^+$; $C_{28}H_{26}N_2O$, masa monoisotópica = 406,20.

RMN 1H (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 13,90 (s, a, 1H), 8,02 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,67 (d, a, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,48 (s, a, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,13 (m, 7H), 5,53 (s, a, 1H), 3,90 (s, a, 1H), 3,56 (s, a, 1H), 3,10 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,73 (m, a, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,99 (m, a, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,68 (m, 1H).

(t) 1-Ciclohexil-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

Preparado usando el Método General 3 y el Método de Purificación 4.

LCMS (Método B): $t_R = 8,83$ min, $m/z = 359,17$ $[M+H]^+$; $C_{24}H_{26}N_2O$, masa monoisotópica = 358,20.

RMN 1H (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-etoxi-4-metil-1-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 2.

LCMS (Método B): $t_R = 8,94$ min, $m/z = 397,15$ $[M+H]^+$; $C_{26}H_{24}N_2O_2$, masa monoisotópica = 396,18.

RMN 1H (400 MHz, D_4 -metanol): δ 8,50 (s, a, 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).

Ejemplo 2

Los siguientes compuestos se prepararon, a partir de los compuestos intermedios apropiados (tales como los descritos anteriormente en el presente documento), de acuerdo con o de forma análoga a los métodos descritos en el presente documento:

(i) Trifluoroacetato de 1-(4-metoxifenil)-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando el Método General 3 y el Método de Purificación 1.

LCMS (Método B): $t_R = 8,14$ min, $m/z = 383,11$ $[M+H]^+$; $C_{25}H_{22}N_2O_2$, masa monoisotópica = 382,17.

RMN 1H (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) Clorhidrato de 4-metil-1-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina (fuera del alcance de la invención)

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

LCMS (Método B): $t_R = 8,34$ min, $m/z = 353,10$ $[M+H]^+$; $C_{24}H_{20}N_2O$, masa monoisotópica = 352,16.

RMN 1H (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) Clorhidrato de 4-metil-1-(2-metilfenil)metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

LCMS (Método B): $t_R = 8,48$ min, $m/z = 381,17$ $[M+H]^+$; $C_{26}H_{24}N_2O$, masa monoisotópica = 380,19.

RMN 1H (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 13,94 (s, a, 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) Clorhidrato de 4-metil-8-fenoxi-1-(4-iso-propilfenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 3. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

LCMS (Método B): $t_R = 9,29$ min, $m/z = 395,18$ $[M+H]^+$; $C_{27}H_{26}N_2O$, masa monoisotópica = 394,20.

5 RMN 1H (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 14,1 (s, a, 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 (sept, J = 7,0 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,16 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

(v) Trifluoroacetato de 4-metil-8-fenoxi-1-(1-feniletil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

10 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1.

LCMS (Método B): $t_R = 8,60$ min, $m/z = 381,17$ $[M+H]^+$; $C_{26}H_{24}N_2O$, masa monoisotópica = 380,19.

15 RMN 1H (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 13,5 (s, a, 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), 1,64 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

(vi) Formiato de 8-metoxi-4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina.

Preparado usando el Método General 1 y el Método de Purificación 2.

LCMS (Método B): $t_R = 7,44$ min, $m/z = 319,14$ $[M+H]^+$; $C_{21}H_{22}N_2O$, masa monoisotópica = 318,17.

20 RMN 1H (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).

Ejemplo 3

25 Los siguientes compuestos se prepararon, a partir de los compuestos intermedios apropiados (tales como los descritos anteriormente en el presente documento), de acuerdo con o de forma análoga a los métodos descritos en el presente documento:

30 (i) 6,8-Dimetoxi-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina (fuera del alcance de la invención)

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 3.

LCMS (Método B): $t_R = 6,43$ min, $m/z = 337,13$ $[M+H]^+$; $C_{20}H_{20}N_2O_3$, masa monoisotópica = 336,15.

35 RMN 1H (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 9,50 (s, a, 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).

(ii) Formiato de 6,8-dimetoxi-1-(3-hidroxifenil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina; (fuera del alcance de la invención)

40 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 2.

LCMS (Método B): $t_R = 6,68$ min, $m/z = 337,09$ $[M+H]^+$; $C_{20}H_{20}N_2O_3$, masa monoisotópica = 336,15.

RMN 1H (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).

45 (iii) Formiato de 6,8-dimetoxi-1-(3-hidroxifenil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina; (fuera del alcance de la invención)

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 2.

LCMS (Método B): $t_R = 7,14$ min, $m/z = 351,12$ $[M+H]^+$; $C_{21}H_{22}N_2O_3$, masa monoisotópica = 350,16.

50 RMN 1H (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 8,18 (s, 1 h), 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-metoxi-1-(4-metoxifenil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

55 Preparado usando el Método General 3 y el Método de Purificación 1.

LCMS (Método B): $t_R = 7,03$ min, $m/z = 321,12$ $[M+H]^+$; $C_{20}H_{20}N_2O_2$, masa monoisotópica = 320,15.

60 RMN 1H (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 (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) Clorhidrato de 8-trifluorometoxi-1-(4-fenoxifenil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

65 LCMS (Método B): $t_R = 8,95$ min, $m/z = 437,10$ $[M+H]^+$; $C_{25}H_{19}F_3N_2O_2$, masa monoisotópica = 436,24.

RMN ¹H (400 MHz, D₆-DMSO): δ 14,4 (s, a, 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 (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).

- 5 (vi) Trifluoroacetato de 6,8-dimetoxi-4-metil-2-[4-(piridin-3-iloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina; (fuera del alcance de la invención)

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1.

LCMS (Método B): t_R = 6,82 min, m/z = 414,12 [M+H]⁺; C₂₅H₂₃N₃O₃, masa monoisotópica = 413,17.

- 10 RMN ¹H (400 MHz, D₆-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).

- 15 (vii) Formiato de 1-bencil-6,8-dimetoxi-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina (fuera del alcance de la invención)

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 2.

LCMS (Método B): t_R = 7,39 min, m/z = 335,13 [M+H]⁺; C₂₁H₂₂N₂O₂, masa monoisotópica = 334,17.

- 20 RMN ¹H (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), 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-dimetoxi-4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina (fuera del alcance de la invención)

- 25 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 2.

LCMS (Método B): t_R = 7,82 min, m/z = 349,14 [M+H]⁺; C₂₂H₂₄N₂O₂, masa monoisotópica = 348,18.

- 30 RMN ¹H (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 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H).

(ix) Clorhidrato de 4-metil-1-(2-feniletíl)-8-trifluorometoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

- 35 LCMS (Método B): t_R = 8,09 min, m/z = 373,08 [M+H]⁺; C₂₁H₁₉F₃N₂O, masa monoisotópica = 372,14.

RMN ¹H (400 MHz, D₆-DMSO): 13,95 (s, a, 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).

- 40 (x) Formiato de 6,8-dimetoxi-1-(indan-1-il)-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina, (fuera del alcance de la invención)

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 2.

LCMS (Método B): t_R = 8,19 min, m/z = 361,14 [M+H]⁺; C₂₃H₂₄N₂O₂, masa monoisotópica = 360,18.

- 45 RMN ¹H (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).

- 50 (xi) Trifluoroacetato de 6,8-dimetoxi-4-metil-1-[(6-fenoxi)piridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina, (fuera del alcance de la invención)

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1.

LCMS (Método B): t_R = 7,86 min, m/z = 414,12 [M+H]⁺; C₂₅H₂₃N₃O₃, masa monoisotópica = 413,17.

- 55 RMN ¹H (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).

- 60 (xii) Trifluoroacetato de 6,8-dimetoxi-1-[(6-metoxi)piridin-3-il]-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina, (fuera del alcance de la invención)

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1.

LCMS (Método B): t_R = 6,57 min, m/z = 352,13 [M+H]⁺; C₂₀H₂₁N₃O₃, masa monoisotópica = 351,16.

- 65 RMN ¹H (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-dimetoxi-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina (fuera del alcance de la invención)

5 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 2.
 LCMS (Método B): $t_R = 7,39$ min, $m/z = 379,16$ $[M+H]^+$; $C_{22}H_{22}N_2O_4$, masa monoisotópica = 378,16.
 RMN 1H (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).

10 Ejemplo 4

Los siguientes compuestos se prepararon, a partir de los compuestos intermedios apropiados (tales como los descritos anteriormente en el presente documento), de acuerdo con o de forma análoga a los métodos descritos en el presente documento:

(a) Formiato de 6,8-dimetoxi-4-metil-1-(3-metilbutil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina, (fuera del alcance de la invención)

20 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 2.
 LCMS (Método B): $t_R = 7,90$ min, $m/z = 315,14$ $[M+H]^+$; $C_{19}H_{26}N_2O_2$, masa monoisotópica = 314,20.
 RMN 1H (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), 3,52 (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-dimetoxi-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina; (fuera del alcance de la invención)

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1.
 30 LCMS (Método B): $t_R = 7,04$ min, $m/z = 299,13$ $[M+H]^+$; $C_{18}H_{22}N_2O_2$, masa monoisotópica = 298,17.
 RMN 1H (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 12,40 (s a, 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).

35 (c) Formiato de 4-metil-8-(morfolin-4-il)-1-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina; (fuera del alcance de la invención)

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 2.
 40 LCMS (Método B): $t_R = 8,21$ min, $m/z = 438,15$ $[M+H]^+$; $C_{28}H_{27}N_3O_2$, masa monoisotópica = 437,21.
 RMN 1H (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).

45 (d) Formiato de 8-metoxi-4-metil-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 2.
 LCMS (Método B): $t_R = 8,00$ min, $m/z = 345,18$ $[M+H]^+$; $C_{23}H_{24}N_2O$, masa monoisotópica = 344,19.
 50 RMN 1H (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 (s a, 1H), 3,67 (m a, 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) Clorhidrato de 4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina; (fuera del alcance de la invención)

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

55 LCMS (Método B): $t_R = 7,25$ min, $m/z = 289,17$ $[M+H]^+$; $C_{20}H_{20}N_2$, masa monoisotópica = 288,16.
 RMN 1H (400 MHz, D_6 -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).

60 (f) Clorhidrato de 4,6-dimetil-1-(2-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina; (fuera del alcance de la invención)

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

65 LCMS (Método B): $t_R = 7,25$ min, $m/z = 289,15$ $[M+H]^+$; $C_{20}H_{20}N_2$, masa monoisotópica = 288,16.
 RMN 1H (400 MHz, D_6 -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, 3H), 2,18 (s, 3H).

(g) Clorhidrato de 4,6-dimetil-1-(2-feniletil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina (fuera del alcance de la invención)

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

5 LCMS (Método B): $t_R = 7,60$ min, $m/z = 303,19$ $[M+H]^+$; $C_{21}H_{22}N_2$, masa monoisotópica = 302,18.

RMN 1H (400 MHz, D_6 -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), 2,67 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

10 (h) Clorhidrato de 4-metil-8-(piperidin-1-il)-1-[4-(piperidin-1-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina (fuera del alcance de la invención)

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

15 LCMS (Método B): $t_R = 8,10$ min, $m/z = 427,17$ $[M+H]^+$; $C_{28}H_{34}N_4$, masa monoisotópica = 426,28.

RMN 1H (400 MHz, D_4 -metanol) δ 7,92 (m, 4H), 7,73 (m, 2H), 7,15 (s a, 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 (t a, $J = 5,5$ Hz, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,12 (m, 4H), 1,83 (m, 6H), 1,66 (m, 2H).

20 (i) Clorhidrato de 4-metil-8-(piperidin-1-il)-1-(3-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina, (fuera del alcance de la invención)

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

25 LCMS (Método B): $t_R = 9,32$ min, $m/z = 436,14$ $[M+H]^+$; $C_{29}H_{29}N_3O$, masa monoisotópica = 435,23.

RMN 1H (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 (m, 4H), 1,70 (m, 2H).

30 (j) Clorhidrato de 1-[4-[2-(*N,N*-dimetilamino)etoxi]fenil]-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

35 LCMS (Método B): $t_R = 5,43$ min, $m/z = 440,11$ $[M+H]^+$; $C_{28}H_{29}N_3O_2$, masa monoisotópica = 439,23.

RMN 1H (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) Clorhidrato de 1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-8-metoxi-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

40 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

LCMS (Método B): $t_R = 8,43$ min, $m/z = 401,06$ $[M+H]^+$; $C_{25}H_{21}FN_2O_2$, masa monoisotópica = 400,16.

45 RMN 1H (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).

(l) Clorhidrato de 1-(benzodioxan-2-ilmetil)-8-metoxi-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

50 LCMS (Método B): $t_R = 7,31$ min, $m/z = 363,02$ $[M+H]^+$; $C_{22}H_{22}N_2O_3$, masa monoisotópica = 362,16.

RMN 1H (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), 3,25 (t, $J = 9,7$ Hz, 2H), 2,53 (s, 3H).

55 (m) Clorhidrato de 1-ciclohexil-8-metoxi-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

60 LCMS (Método B): $t_R = 7,38$ min, $m/z = 297,13$ $[M+H]^+$; $C_{19}H_{24}N_2O$, masa monoisotópica = 296,19.

RMN 1H (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) Clorhidrato de 8-metoxi-4-metil-1-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

65 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

ES 2 558 685 T3

LCMS (Método B): $t_R = 6,75$ min, $m/z = 291,08$ $[M+H]^+$; $C_{19}H_{18}N_2O$, masa monoisotópica = 290,14.

RMN 1H (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).

5 (o) Clorhidrato de 4-metil-8-fenoxi-1-[4-(3-piridil)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

LCMS (Método B): $t_R = 7,48$ min, $m/z = 446,05$ $[M+H]^+$; $C_{29}H_{23}N_3O_2$, masa monoisotópica = 445,18.

10 RMN 1H (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).

15 (p) Clorhidrato de 4-metil-8-fenoxi-1-[2-(3-piridil)etil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

LCMS (Método B): $t_R = 5,48$ min, $m/z = 382,13$ $[M+H]^+$; $C_{25}H_{23}N_3O$, masa monoisotópica = 381,18.

20 RMN 1H (400 MHz, D_4 -metanol) δ 8,78 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 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) Clorhidrato de 4-metil-8-fenoxi-1-(2-piridilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

25 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

LCMS (Método B): $t_R = 6,72$ min, $m/z = 368,10$ $[M+H]^+$; $C_{24}H_{21}N_3O$, masa monoisotópica = 367,17.

30 RMN 1H (400 MHz, D_4 -metanol) δ 8,75 (dd, J = 5,8, 1,2 Hz, 1H), 8,43 (m, 1H), 7,94 (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).

(r) Clorhidrato de 4-metil-1-(5-metilpirazin-2-ilmetil)-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

35 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

LCMS (Método B): $t_R = 6,51$ min, $m/z = 383,10$ $[M+H]^+$; $C_{24}H_{22}N_4O$, masa monoisotópica = 382,18.

40 RMN 1H (400 MHz, D_4 -metanol) δ 8,50 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 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) Clorhidrato de 8-cloro-4-metil-1-(2-feniletal)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina (fuera del alcance de la invención)

45 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

LCMS (Método B): $t_R = 7,55$ min, $m/z = 323,05$ $[M+H]^+$; $C_{20}H_{19}ClN_2$, masa monoisotópica = 322,12.

50 RMN 1H (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).

(t) Clorhidrato de 4-metil-1-(2-feniletal)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-8-carboxilato de metilo (fuera del alcance de la invención)

55 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

LCMS (Método B): $t_R = 7,17$ min, $m/z = 347,08$ $[M+H]^+$; $C_{22}H_{22}N_2O_2$, masa monoisotópica = 346,17.

60 RMN 1H (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) Clorhidrato de 4-metil-8-(morfolin-1-il)-1-(2-feniletal)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina (fuera del alcance de la invención)

65 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

LCMS (Método B): $t_R = 7,26$ min, $m/z = 374,14$ $[M+H]^+$; $C_{24}H_{27}N_3O$, masa monoisotópica = 373,22.

RMN ¹H (400 MHz, D₆-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).

- 5 (v) Clorhidrato de [4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-8-il]acetato de etilo (fuera del alcance de la invención)

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

- 10 LCMS (Método B): t_R = 7,57 min, m/z = 375,08 [M+H]⁺; C₂₄H₂₆N₂O₂, masa monoisotópica = 374,20.
RMN ¹H (400 MHz, D₆-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).

- 15 (w) Clorhidrato de 1-[3-(4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il)propil]-pirrolidin-2-ona;

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

- 20 LCMS (Método B): t_R = 6,58 min, m/z = 402,11 [M+H]⁺; C₂₅H₂₇N₃O₂, masa monoisotópica = 401,21.
RMN ¹H (400 MHz, D₄-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).

- 25 (x) Clorhidrato de 4-metil-8-fenoxi-1-[2-(2-piridil)etil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina;

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

- 30 LCMS (Método B): t_R = 6,28 min, m/z = 382,10 [M+H]⁺; C₂₅H₂₃N₃O, masa monoisotópica = 381,18.
RMN ¹H (400 MHz, D₄-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).

(y) Clorhidrato de 3-(8-metoxi-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-1-il)propionato de etilo (fuera del alcance de la invención)

- 35 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

- 40 LCMS (Método B): t_R = 6,21 min, m/z = 315,07 [M+H]⁺; C₁₈H₂₂N₂O₃, masa monoisotópica = 314,16.
RMN ¹H (400 MHz, D₆-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) Clorhidrato de 4-(4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-1-il)butanoato de etilo (fuera del alcance de la invención)

- 45 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

- 50 LCMS (Método B): t_R = 7,67 min, m/z = 391,07 [M+H]⁺; C₂₄H₂₆N₂O₃, masa monoisotópica = 390,19.
RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) 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) Clorhidrato de 4-(4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-1-il)butanoato de metilo (fuera del alcance de la invención)

- 55 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

- 60 LCMS (Método B): t_R = 7,26 min, m/z = 377,08 [M+H]⁺; C₂₃H₂₄N₂O₃, masa monoisotópica = 376,18.
RMN ¹H (400 MHz, D₄-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) Clorhidrato de (4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-1-il)acetato de etilo (fuera del alcance de la invención)

- 65

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

LCMS (Método B): $t_R = 7,21$ min, $m/z = 362,99$ $[M+H]^+$; $C_{22}H_{22}N_2O_3$, masa monoisotópica = 362,16.

5 RMN 1H (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) Diclorhidrato de 4-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

10 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

LCMS (Método B): $t_R = 4,68$ min, $m/z = 374,14$ $[M+H]^+$; $C_{24}H_{27}N_3O$, masa monoisotópica = 373,22.

15 RMN 1H (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) Clorhidrato de 1-(1-bencilpirrolidin-3-il)-8-metoxi-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

20 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

LCMS (Método B): $t_R = 4,54$ min, $m/z = 374,16$ $[M+H]^+$; $C_{24}H_{27}N_3O$, masa monoisotópica = 373,22.

25 RMN 1H (400 MHz, D_6 -DMSO + TFA-D) δ 7,90 (d a, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,70-7,58 (m, 3H), 7,56-7,40 (m, 4H), 5,80-5,55 (m, 1H), 4,50 (2 s a, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,98 (2 s a, 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) Clorhidrato de 3-(4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-1-il)propionato de metilo (fuera del alcance de la invención)

30 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

LCMS (Método B): $t_R = 7,05$ min, $m/z = 363,07$ $[M+H]^+$; $C_{12}H_{22}N_2O_3$, masa monoisotópica = 362,16.

35 RMN 1H (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-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

40 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 3. El producto se aisló en forma de la sal de acetato y a continuación se convirtió en la base libre por repartición entre el carbonato sódico acuoso y diclorometano seguido de evaporación de la fase orgánica.

LCMS (Método B): $t_R = 8,81$ min, $m/z = 393,06$ $[M+H]^+$; $C_{27}H_{24}N_2O$, masa monoisotópica = 392,19.

45 RMN 1H (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-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

50 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 3. El producto se aisló en forma de la sal de acetato y a continuación se convirtió en la base libre por repartición entre el carbonato sódico acuoso y diclorometano seguido de evaporación de la fase orgánica.

LCMS (Método B): $t_R = 8,68$ min, $m/z = 393,11$ $[M+H]^+$; $C_{27}H_{24}N_2O$, masa monoisotópica = 392,19.

55 RMN 1H (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) Clorhidrato de 1-(3-metoxipropil)-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

60 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

LCMS (Método B): $t_R = 7,31$ min, $m/z = 349,13$ $[M+H]^+$; $C_{22}H_{24}N_2O_2$, masa monoisotópica = 348,18.

65 RMN 1H (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) Clorhidrato de 4-metil-8-fenoxi-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

LCMS (Método B): $t_R = 7,35$ min, $m/z = 361,12$ $[M+H]^+$; $C_{23}H_{24}N_2O_2$, masa monoisotópica = 360,16.

5 RMN 1H (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) Clorhidrato de 1-[2-(4-clorofenil)etil]-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

10 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

LCMS (Método B): $t_R = 8,91$ min, $m/z = 415,08$ $[M+H]^+$; $C_{26}H_{23}ClN_2O$, masa monoisotópica = 414,15.

15 RMN 1H (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) Clorhidrato de 1-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

20 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

LCMS (Método B): $t_R = 8,44$ min, $m/z = 411,12$ $[M+H]^+$; $C_{27}H_{26}N_2O_2$, masa monoisotópica = 410,20.

25 RMN 1H (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) Clorhidrato de 4-metil-8-fenoxi-1-(2-fenilpropil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

30 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

LCMS (Método B): $t_R = 8,72$ min, $m/z = 395,11$ $[M+H]^+$; $C_{27}H_{26}N_2O$, masa monoisotópica = 394,20.

35 RMN 1H (400 MHz, D_6 -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) Clorhidrato de 8-ciano-4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina (fuera del alcance de la invención)

40 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

LCMS (Método B): $t_R = 6,59$ min, $m/z = 314,12$ $[M+H]^+$; $C_{21}H_{19}N_3$, masa monoisotópica = 313,16.

45 RMN 1H (400 MHz, D_6 -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) Clorhidrato de 8-hidroxi-4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

50 Preparado usando el Método General 2 y el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

LCMS (Método B): $t_R = 6,75$ min, $m/z = 305,11$ $[M+H]^+$; $C_{20}H_{20}N_2O$, masa monoisotópica = 304,16.

55 RMN 1H (400 MHz, D_6 -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) Clorhidrato de 8-fenoxi-1-(2-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina (fuera del alcance de la invención)

60 Preparado usando el Método General 3 y el Método de Purificación 4. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación.

LCMS (Método B): $t_R = 8,52$ min, $m/z = 367,08$ $[M+H]^+$; $C_{25}H_{22}N_2O$, masa monoisotópica = 366,17.

65 RMN 1H (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).

Ejemplo 5

65 Trifluoroacetato de 6,8-dimetoxi-1-(4-hidroxifenil)-4-metilpirrol[3,2-c]quinolina (fuera del alcance de la invención)

Una mezcla de 6,8-dimetoxi-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina (0,1 g; véase el Ejemplo 3(i) anterior), paladio sobre carbono (10 %, 0,1 g) y difenil éter (5 ml) se calentó a 200 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metanol y se filtró a través de Celite™. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó usando el Método de Purificación 1 para obtener el compuesto del título (0,004 g).

5 LCMS (Método B): $t_R = 6,50$ min, $m/z = 335,13$ $[M+H]^+$; $C_{20}H_{18}N_2O_3$, masa monoisotópica = 334,13.
 RMN 1H (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 10,24 (s, a, 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).

Ejemplo 6

10

Clorhidrato de 8-metoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-fluorofenil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

(i) 1-(4-Bromo-3-fluorofenil)-8-metoxi-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

15 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de los compuestos intermedios apropiados de forma análoga al Método General 3 (véase anteriormente) y se purificó usando el Método de Purificación 1.

RMN 1H (400 MHz, 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).

20 El compuesto se convirtió en la base libre por repartición entre diclorometano y solución acuosa de bicarbonato sódico, seguido de evaporación de la fase orgánica. La base libre se usó directamente sin purificación adicional.

(ii) Clorhidrato de 8-metoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-fluorofenil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

25 Una mezcla de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-8-metoxi-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina (0,075 g; véase la etapa (i) anterior), 1-metilpiperazina (0,023 g), acetato de paladio (0,003 g), 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo (0,003 g), *tert*-butóxido sódico (0,026 g) y tolueno (5 ml) se agitó y se calentó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante una noche. A continuación, la mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante una noche. Se añadieron cantidades adicionales de acetato de paladio (0,003 g) y 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo (0,003 g) y la mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con agua, solución salina saturada acuosa, se secó ($MgSO_4$) y se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó usando el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación para obtener el compuesto del título (0,009 g).

35 LCMS (Método B): $t_R = 4,79$ min, $m/z = 407,17$ $[M+H]^+$; $C_{24}H_{27}FN_4O$, masa monoisotópica = 406,22.
 RMN 1H (400 MHz, D_4 -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, a, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,40 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 3,40, 3,25 (singletes anchos, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

Ejemplo 7

Formiato de 4-metil-8-fenilamino-1-(2-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina (fuera del alcance de la invención)

45 (i) 8-Bromo-4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de los compuestos intermedios apropiados de forma análoga al Método General 3 (véase anteriormente) y a continuación se usó sin purificación.

LCMS (Método A): $t_R = 2,42$ min, $m/z = 367$ $[M+H]^+$; $C_{20}H_{19}BrN_2$, masa monoisotópica = 367,07.

50

(ii) Formiato de 4-metil-8-fenilamino-1-(2-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina

Una mezcla de 8-bromo-4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina (0,308 g; véase la etapa (i) anterior), anilina (0,064 ml) 2-diciclohexil-fosfino 2'-dimetilamino bifenilo (0,028 g), *tris*-(dibencilidienacetona)-dipaladio (0,032 g), *tert*-butóxido sódico (0,094 g) y tolueno (8 ml) se desgasificó y a continuación se calentó en un microondas a 140 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó usando el Método de Purificación 1 para obtener el compuesto del título (0,08 g).

60 LCMS (Método B): $t_R = 8,61$ min, $m/z = 380,12$ $[M+H]^+$; $C_{26}H_{25}N_3$, masa monoisotópica = 379,20.
 RMN 1H (400 MHz, D_6 -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).

Ejemplo 8

65

Clorhidrato de [4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-c]quinolin-8-ol]piperidina (fuera del alcance de la invención)

(i) Ácido 4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[3,2-c]quinolina-8-carboxílico

5 Se disolvió 4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[3,2-c]quinolina-8-carboxilato de metilo en bruto (véase el Ejemplo 4 (t) anterior) en una mezcla de metanol (3 ml) y agua (3 ml) y se añadió hidróxido sódico (0,2 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico, se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó usando el Método de Purificación 1. El producto (compuesto del subtítulo) se usó directamente sin purificación adicional.

(ii) Clorhidrato de [4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-c]quinolin-8-ol]piperidina

15 Una mezcla de ácido 4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[3,2-c]quinolina-8-carboxílico en bruto (0,05 g; véase la etapa (i) anterior), piperidina (0,085 g), acetato de etilo (2 ml), piridina (0,2 ml) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,051 g) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante el Método de Purificación 1. El producto se convirtió a continuación en la sal de clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de evaporación para dar el compuesto del título (0,023 g).

LCMS (Método B): t_R = 7,06 min, m/z = 400,14 [M+H]⁺; C₂₆H₂₉N₃O, masa monoisotópica = 399,23.

RMN ¹H (400 MHz, D₆-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 (a, 2H), 3,31 (a, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 1,50 (m a, 6H).

25 Ejemplo 9

Clorhidrato de 4-metil-1-(2-feniletíl-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrolol[3,2-c]quinolina

30 Esquema de proceso a gran escala.

Etapa n°	Operación	Cargas
1	Instalar un matraz de 10 l con abrazadera y purgar con N ₂ .	
2	Cargar en la etapa del matraz 4-cloro-3-(2-cloroetil)-2-metil-6-fenoxiquinolina (1 eq.; véase la Preparación 4 anterior).	745,3 g
3	Cargar en el matraz etilenglicol (5 volúmenes).	3700 ml
4	Se hizo burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 30 min.	
5	Se añadió fenetilamina (2,0 eq.) y el matraz se evacuó y se purgó con N ₂ 3 x.	560 ml
6	La mezcla de reacción se calentó a 180 °C en atmósfera de N ₂ .	
7	La reacción se analizó para su finalización después de 2 h mediante análisis por LC y cada hora a continuación hasta reacción completa. La reacción se consideró completa cuando el nivel del compuesto intermedio de reacción a t _R de 16,8 min fue < 1 %.	
8	La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante una noche.	
9	Se añadió agua (5 volúmenes) a la mezcla de reacción.	3700 ml
10	La mezcla de reacción se acidificó hasta pH 1 usando HCl conc.	~10 ml
11	La mezcla se extrajo usando DCM (2 x 5 volúmenes).	2 x 3700 ml
12	Los extractos de DCM se combinaron y se lavaron con agua (5 volúmenes).	3700 ml
13	Los extractos de DCM se secaron sobre MgSO ₄ .	
14	La mezcla de DCM se destiló a presión atmosférica hasta que comenzó a formarse un precipitado.	
15	Se añadió acetona (6 volúmenes) y la cantidad restante de DCM se retiró por destilación hasta que se alcanzó una temperatura de cabecera constante. Añadir cantidades adicionales de acetona para aumentar la movilidad de la suspensión si fuera necesario.	4500 ml

Etapa nº	Operación	Cargas
16	La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h.	
17	El precipitado se filtró y la torta sólida se lavó con acetona (2 volúmenes).	1500 ml
18	El producto bruto de la etapa 3 se disolvió en EtOH (4 volúmenes) a reflujo.	3000 ml
19	La mezcla se dejó enfriar a 70 °C y se llevó a cabo un lavado y filtrado para transferir la mezcla a un matraz de 10 l con abrazadera.	
20	La mezcla filtrada se dejó enfriar a temperatura ambiente dando como resultado la formación de un precipitado. El precipitado se filtró y la torta húmeda se lavó con acetona (2 volúmenes). Se puede usar una recristalización adicional para mejorar la pureza.	1500 ml
21	El compuesto del título se secó en un horno de vacío hasta peso constante a 50 °C.	

Ejemplo 10

- 5 Los compuestos de los Ejemplos 1 a 8 anteriores se pueden formular para administración tópica de acuerdo con cualquiera de las siguientes formulaciones (en las que "compuesto activo" representa cualquiera de los compuestos de los Ejemplos 1 a 8 anteriores).

Excipiente (p/p)	Formulación							
	A(i)	A(ii)	B(i)	B(ii)	C(i)	C(ii)	D	E
Alcohol bencílico	1,0	1,0	1,0	1,0	-	-	2,0	2,1
Sorbato potásico	-	-	-	-	0,04	0,1	-	-
EDTA	-	-	-	-	0,04	0,1	-	-
Etanol	9,9	10	7,7	7,7	-	-	10,2	10
Propilenglicol	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
Agua	-	-	-	-	75,82	75,8	68,8	58,8
Tampón citrato/fosfato pH 5,5	69,8	70	56,3	56,6	-	-	-	-
Compuesto activo	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0

- 10 Algunas formulaciones alternativas incluyen las basadas en las formulaciones B(i) y B(ii) anteriores, pero que tienen un aumento de concentración de propilenglicol (pero menos de un 15 % p/p) y una disminución de la concentración del glicerol.

Ejemplo 11

- 15 Se descubrió que los compuestos de los Ejemplos 1 a 8 anteriores poseen actividad en los ensayos biológicos descritos anteriormente. La actividad biológica que se determinó incluyó la eliminación logarítmica, a 25, 10 o 5 µg/ml de compuesto de ensayo, de más de 0,5 (por ejemplo de 0,5 a 7) frente a bacterias de fase estacionaria y/o persistentes de los tipos *E. coli*, *Enterococcus*, *Staph. aureus*, *Streptococcus* y *Mycobacterium tuberculosis*.
- 20 De hecho, los siguientes compuestos tuvieron la actividad indicada.
- (a) El compuesto del Ejemplo 1(a), cuando se sometió a ensayo frente a bacteria de fase estacionaria *Staph. aureus* a 5 µg/ml de compuesto de ensayo, presentó una eliminación logarítmica de 3,55.
- 25 (c) El compuesto del Ejemplo 1(h), cuando se sometió a ensayo frente a bacteria persistente *E. coli* a 25 µg/ml de compuesto de ensayo, presentó una eliminación logarítmica de 3,83.

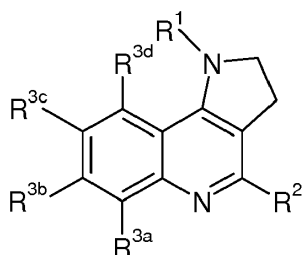
Abreviaturas

a	=	ancho (con respecto a RMN)
d	=	doblete (con respecto a RMN)
DCM	=	diclorometano
DMSO	=	dimetilsulfóxido
EDTA	=	ácido etilendiaminetetraacético
HEC	=	hidroxietilcelulosa
HPLC	=	cromatografía líquida de alto rendimiento
LC	=	cromatografía líquida
m	=	multiplete (con respecto a RMN)
MBC	=	concentración bactericida mínima
Me	=	metilo
min.	=	minuto(s)
MIC	=	concentración inhibitoria mínima
EM	=	espectroscopía de masas
RMN	=	resonancia magnética nuclear
c	=	cuadruplete (con respecto a RMN)
s	=	singlete (con respecto a RMN)
t	=	triplete (con respecto a RMN)

Los prefijos *n*-, *s*-, *i*-, *t*- y *terc*- tienen sus significados habituales: normal, secundario, *iso*, y terciario.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo



Ia

5

en la que:

R¹ representa

10 3-metilbut-1-ilo, 1-metilbenzimidazol-2-ilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 2-fenoxietilo, benzodioxol-5-ilmetilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 6-fenoxipiridin-3-ilo, 3-hidroxifenilo, 3-hidroxi-5-metilfenilo, 4-hidroxifenilo, 4-(2-dimetilaminoetoxi)fenilo, 3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo, 4-(piridin-3-iloxi)fenilo, benzodioxan-2-ilmetilo, 1-bencilpiperidin-4-ilo, ciclohexilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, fenilo, 4-*iso*-propilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-fenoxifenilo, 4-fenoxifenilo, bencilo, (2-metilfenil)metilo, indan-1-ilo o indan-2-ilo, 3-metoxipropilo, 15 etoxicarbonilmetilo, 2-(metoxicarbonil)etilo, 2-(etoxicarbonil)etilo, 3-(metoxicarbonil)propilo, 3-(etoxicarbonil)propilo, 1-bencilpirrolidin-3-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, 2-piridilmetilo, 5-metilpirazin-2-ilmetilo, 2-(2-piridil)etilo, 2-(3-piridil)etilo, 3-(1-pirrolidin-2-onil)propilo, 2-metilfenilo, 4-(piperidin-1-il)fenilo, 4-(3-piridil)fenilo, 2-fenilpropilo (S)-indan-1-ilo, (R)-indan-1-ilo, 2-(4-clorofenil)etilo, 2-(4-metoxifenil)etilo o 4-(4-fluorofenoxi)fenilo;

20 R² representa alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH y N(H)R^{5g},

R^{3c} representa OR^{7a}, y R^{3a}, R^{3b} y R^{3d} representan todos H; en el que R^{7a} representa,

(a) H,

25 (b) alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀ (estando los tres últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, alcoxi C₁₋₆, arilo y Het⁷),

(c) cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀ (estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, =O, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo y Het⁸),

(d) arilo o

30 (e) Het⁹,

cada arilo representa independientemente un grupo aromático carbocíclico C₆₋₁₀, grupo que puede comprender uno o dos anillos y puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

35 (a) halo,

(b) CN,

(c) alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₁₋₁₂, alquinilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂ o cicloalquenilo C₄₋₁₂, estando los cinco últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ (estando los tres últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄), 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}), B⁹-C(O)-B¹⁰-R⁹ⁱ, fenilo, naftilo (estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄) y Het¹⁰, y pudiendo además estar los grupos cicloalquilo C₃₋₁₂ o cicloalquenilo C₄₋₁₂ sustituidos con =O,

(d) OR^{10a},

45 (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,

50 (j) fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄) o

(k) Het¹¹

55 Het⁷, Het⁸, Het⁹, Het¹⁰ y Het¹¹ representan independientemente grupos heterocíclicos de 4 a 14 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, grupos heterocíclicos que pueden comprender uno, dos o tres anillos y pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre

- (a) halo,
 (b) CN,
 (c) alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₁₋₁₂, alquino C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂ o cicloalqueno C₄₋₁₂, estando los cinco últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ (estando los tres últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi 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, fenilo, naftilo (estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄) y Het^a, y pudiendo además estar los grupos cicloalquilo C₃₋₁₂ o cicloalqueno C₄₋₁₂ sustituidos con =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}),
 (j) B¹⁵-C(O)-B¹⁶-R¹²ⁱ,
 (k) fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄) o
 (l) Het^b;

en los que R^{9a} a R⁹ⁱ y R^{10a} a R¹⁰ⁱ representan independientemente, en cada aparición,

- (a) H,
 (b) alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂, cicloalqueno C₄₋₁₂ (estando los cinco últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, cicloalqueno C₄₋₁₂ (estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄), alcoxi C₁₋₆, NH₂, N(H)-alquilo C₁₋₆, N(alquilo C₁₋₆)₂, fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄) y Het¹², y pudiendo además estar los grupos cicloalquilo C₃₋₁₂ o cicloalqueno C₄₋₁₂ sustituidos con =O),
 (c) fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, CN, halo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆) o
 (e) Het¹³,

con la condición de que R^{9b} o R^{10b} no representa H cuando t o u, respectivamente es 1 o 2;
 en los que R^{11a} a R¹¹ⁱ y R^{12a} a R¹²ⁱ representan independientemente, en cada aparición,

- (a) H,
 (b) alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂, cicloalqueno C₄₋₁₂ (estando los cinco últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, cicloalqueno C₄₋₁₂ (estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄), alcoxi C₁₋₆, fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄) y Het^c, y pudiendo además estar los grupos cicloalquilo C₃₋₁₂ o cicloalqueno C₄₋₁₂ sustituidos con =O),
 (c) fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄) o
 (e) Het^d,

- 50 con la condición de que R^{11b} o R^{12b} no representa H cuando v o w, respectivamente es 1 o 2;
 en los que B⁹ a B¹⁶ representan independientemente un enlace directo, O, S, NH o N(R¹³);
 t, u, v y w representan independientemente 0, 1 o 2;
 R¹³ representa

- 55 (a) alquilo C₁₋₆,
 (b) fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄), (c) cicloalquilo C₃₋₇ (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄) o
 (e) Het^e;

- 60 Het^a a Het^e representan independientemente grupos heterocíclicos de 5 o 6 miembros que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, grupos heterocíclicos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, =O y alquilo C₁₋₆; y
 a menos que se especifique otra cosa

65

- (i) los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, y cicloalqueno, así como la parte alquilo de los grupos alcoxi, pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halo, y
(ii) los grupos cicloalquilo y cicloalqueno pueden comprender uno o dos anillos y pueden ser además anillos condensados a uno o dos anillos de benceno.

5 2. Un compuesto de fórmula la de acuerdo con la reivindicación 1 en la que R^{7a} representa:
alquilo C₁₋₁₀ (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo y arilo);
cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄);
arilo; o
Het⁹;
en el que arilo y Het⁹ son como se definen en la reivindicación 1.

15 3. Un compuesto de fórmula la de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en la que R^{7a} representa:
alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo y fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄));
cicloalquilo C₅₋₆ (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, metilo y metoxi);
fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄); o
Het⁹;
en el que Het⁹ es como se define en la reivindicación 1.

25 4. Un compuesto de fórmula la de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en la que R^{7a} representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

30 5. Un compuesto de fórmula la de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 seleccionado entre:

- (4) 8-metoxi-4-metil-1-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
(5) {2-[4-(8-metoxi-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il)-feniloxi]etil}dimetilamina;
(6) 8-metoxi-4-metil-1-[4-(piridin-3-iloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-e]quinolina;
(7) 4-metil-8-fenoxi-1-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
35 (8) 1-bencil-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
(9) 1-(indan-2-il)-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
(13) 4-metil-1-(2-feniletil)-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
(15) 1-(1-bencil-piperidin-4-il)-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
(16) 1-(indan-1-il)-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
40 (17) 1-(benzodioxan-2-ilmetil)-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
(18) 4-metil-8-fenoxi-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
(19) 1-ciclohexil-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
(20) 8-etoxi-4-metil-1-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
(21) 1-(4-metoxifenil)-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
45 (23) 4-metil-1-(2-metilfenil)metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
(24) 4-metil-8-fenoxi-1-(4-iso-propilfenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
(25) 4-metil-8-fenoxi-1-(1-feniletil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
(26) 8-metoxi-4-metil-1-(2-feniletil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
(30) 8-metoxi-1-(4-metoxifenil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
50 (31) 8-trifluorometoxi-1-(4-fenoxifenil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
(35) 4-metil-1-(2-feniletil)-8-trifluorometoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
(43) 8-metoxi-4-metil-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
(49) 1-[4-[2-(N,N-dimetilamino)etoxi]fenil]-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
(50) 1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-8-metoxi-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
55 (51) 1-(benzodioxan-2-ilmetil)-8-metoxi-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
(52) 1-ciclohexil-8-metoxi-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
(53) 8-metoxi-4-metil-1-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
(54) 4-metil-8-fenoxi-1-[4-(3-piridil)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
(55) 4-metil-8-fenoxi-1-[2-(3-piridil)etil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
60 (56) 4-metil-8-fenoxi-1-(2-piridilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
(57) 4-metil-1-(5-metilpirazin-2-ilmetil)-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
(62) 1-[3-(4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il)propil]-pirrolidin-2-ona;
(63) 4-metil-8-fenoxi-1-[2-(2-piridil)etil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
(68) 4-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
65 (69) 1-(1-bencilpirrolidin-3-il)-8-metoxi-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
(71) 1-((S)-indan-1-il)-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;

- (72) 1-((R)-indan-1-il)-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
 (73) 1-(3-metoxipropil)-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
 (74) 4-metil-8-fenoxi-1-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
 (75) 1-[2-(4-clorofenil)etil]-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
 5 (76) 1-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-metil-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
 (77) 4-metil-8-fenoxi-1-(2-fenilpropil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
 (79) 8-hidroxi-4-metil-1-(2-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina;
 (82) 8-metoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-fluorofenil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina;
- 10 y sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos del mismo.
6. Un compuesto de fórmula la de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que es 4-metil-1-(2-feniletíl)-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolina.
- 15 7. Un compuesto de fórmula la como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en medicina.
8. Uso de un compuesto de fórmula la de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo, para la preparación de un medicamento para eliminar microorganismos clínicamente latentes; en el que los microorganismos se seleccionan entre bacterias y hongos.
- 20 9. Un compuesto de fórmula la de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en la eliminación de microorganismos clínicamente latentes en un mamífero infectado con tales microorganismos latentes; en el que los microorganismos se seleccionan entre bacterias y hongos.
- 25 10. Uso de un compuesto de fórmula la, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección microbiana; en el que la infección microbiana se selecciona entre infección bacteriana y fúngica.
- 30 11. Un compuesto de fórmula la de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección microbiana en un mamífero; en el que la infección microbiana se selecciona entre infección bacteriana y fúngica.
- 35 12. Uso de un compuesto de fórmula la, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para eliminar microorganismos, en el que el uso es *ex vivo* y en el que los microorganismos se seleccionan entre bacterias y hongos.
- 40 13. Uso de un compuesto de fórmula la, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, como agente esterilizante o como conservante; en el que el uso es *ex vivo*.
- 45 14. Un método de esterilización de un objeto, comprendiendo el método aplicar a dicho objeto un compuesto de fórmula la, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; en el que el objeto es distinto del cuerpo humano o animal.
- 50 15. Un método de conservación de un material inorgánico u orgánico, comprendiendo dicho método poner en contacto, combinar o mezclar dicho material con un compuesto de fórmula la, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; en el que el material inorgánico u orgánico se selecciona entre polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel, alimentos, agua y mezclas y soluciones acuosas.
- 55 16. Uso de acuerdo con la reivindicación 10 en el que el compuesto de fórmula la es el único agente microbicida o antimicrobiano en el medicamento.
17. Un producto de combinación que comprende
- (A) un compuesto de fórmula la, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y
 (B) un agente antimicrobiano convencional, en el que cada uno de los componentes (A) y (B) se formula en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 60 18. Un producto de combinación de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el agente antimicrobiano convencional es una penicilina (opcionalmente combinada con un inhibidor de [beta]-lactamasa), una cefalosporina, un monobactámico, un carbapenemo (opcionalmente combinado con un inhibidor de enzimas renales), una 1-oxa-[beta]-lactama, una tetraciclina, un aminoglucósido, un macrólido, un cetólido, una lincosamina, clindamicina, 2-fosfato de clindamicina, un fenicol, un esteroide, un glucopéptido, una oxazolidinona, una estreptogramina (o una combinación de estreptograminas), una polimixina, una lisostafina, una actinomicina, actinonina, 7-aminoactinomicina D, antimicina A, antipainá, bacitracina, ciclosporina A, equinomicina, una gramicidina, mixotiazol, nisina, paracelsina, valinomicina, viomicina, un lipopéptido, una sulfonamida (opcionalmente en combinación con
- 65

5 trimetoprima), trimetoprima, isoniácida, rifampicina, rifabutina, pirazinamida, etambutol, estreptomina, dapsona, clofazimina, un nitroimidazol, un nitrofurano, una quinolona, azaserina, bestatina, D-cicloserina, 1,10-fenantrolina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ácido L-alanil-L-1-aminoetil-fosfónico, un ácido aureólico, un benzoquinoido, una glucósido cumarínico, irgasán, una epipolítodioxipiperazina, cerulenina, una glucosamina, estaurosporina, una macrolactama, un taxoide, una estatina, un ácido polifenólico, lasalocida A, lonomicina A, monensina, nigericina, salinomicina, ácido fusárico, blastidina S, nikomicina, nourseotricina, puromicina, adenina 9-[beta]-D-arabinofuranósido, 5-azacitidina, cordicepina, formicina A, tubercidina, tunicamicina, metenamina (hexamina), piericidina A, estigmatelina, actidiona, anisomicina, apramicina, cumermicina A1, ácido L(+)-láctico, una citocalasina, emetina, ionomicina, un antifúngico de azol, un antifúngico de polieno, griseofulvina, caspofungina o flucitosina (empleándose opcionalmente los dos últimos agentes en combinación) o un antifúngico de alilamina.

10 19. Un producto de combinación de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el agente antimicrobiano convencional es co-amoxiclav, azitromicina, telitromicina, linezolid, daptomicina, levofloxacino, o moxifloxacino.

15 20. Un producto de combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, producto que es una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula Ia, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un agente antimicrobiano convencional, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato de los mismos, en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 21. Un producto de combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, producto que es un kit de partes que comprende los componentes:

25 (I) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula Ia, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable;

y

30 (II) una formulación farmacéutica que incluye un agente antimicrobiano convencional, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo, en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, componentes (I) y (II) que se proporcionan cada uno en una forma que es adecuada para la administración uno junto con el otro.

22. Una formulación que comprende un compuesto de fórmula Ia, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un agente esterilizante convencional, o una sal y/o solvato de los mismos.

35 23. Uso de un producto de combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21 para la preparación de un medicamento para eliminar microorganismos clínicamente latentes; en el que los microorganismos se seleccionan entre bacterias y hongos.

40 24. Un producto de combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21 para su uso en la eliminación de microorganismos clínicamente latentes en un mamífero; en el que los microorganismos se seleccionan entre bacterias y hongos.

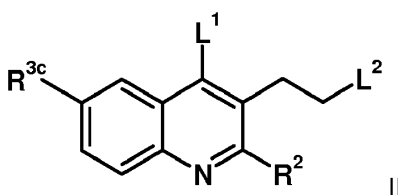
45 25. Uso de un producto de combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21 para la preparación de un medicamento para tratar una infección microbiana; en el que la infección microbiana se selecciona entre infección bacteriana y fúngica.

50 26. Un producto de combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21 para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección microbiana en un mamífero; en el que la infección microbiana se selecciona entre infección bacteriana y fúngica.

27. Una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula Ia, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 28. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula Ia como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende:

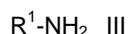
(a) la reacción de un compuesto de fórmula II,



II

60

en la que L^1 y L^2 representan independientemente un grupo saliente y R^2 , R^{3c} son como se definen en la reivindicación 1- 1, con un compuesto de fórmula III,



- 5 en la que R^1 es como se define en la reivindicación 1; o
 (b) la desprotección de un derivado protegido de un compuesto de fórmula la como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

10 29. El uso de un compuesto de fórmula la, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un
 producto de combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21, para la preparación de un
 medicamento para el tratamiento de tuberculosis, ántrax, abscesos, acné vulgar, actinomicosis, disentería bacilar,
 conjuntivitis bacteriana, queratitis bacteriana, botulismo, úlcera de Buruli, infecciones de huesos y articulaciones,
 15 bronquitis (aguda o crónica), brucelosis, heridas por quemadura, enfermedad por arañazo de gato, celulitis,
 chancroide, colangitis, colecistitis, difteria cutánea, fibrosis quística, cistitis, panbronquiolitis difusa, difteria, caries
 dental, enfermedades del tracto respiratorio superior, empiema, endocarditis, endometritis, fiebre entérica, enteritis,
 epididimitis, epiglotitis, erisipelas, erisipeloide, eritrasma, infecciones oculares, furúnculos, vaginitis por Gardnerella,
 infecciones gastrointestinales, infecciones genitales, gingivitis, gonorrea, granuloma inguinal, fiebre de Haverhill,
 quemaduras infectadas, infecciones posteriores a operaciones dentales, infecciones en la región oral, infecciones
 20 asociadas a prótesis, abscesos intraabdominales, enfermedad del legionario, lepra, leptospirosis, listeriosis,
 abscesos hepáticos, enfermedad de Lyme, linfogranuloma venéreo, mastitis, mastoiditis, meningitis e infecciones del
 sistema nervioso, micetoma, nocardiosis, uretritis no específicas, oftalmia, osteomielitis, otitis, orquitis, pancreatitis,
 paroniquia, pelviperitonitis, peritonitis, peritonitis con apendicitis, faringitis, flemones, pinta, peste, efusión pleural,
 neumonía, infecciones de heridas posoperatorias, gangrena gaseosa posoperatoria, prostatitis, colitis
 25 pseudomembranosa, psitacosis, enfisema pulmonar, pielonefritis, pioderma, fiebre Q, fiebre por mordedura de rata,
 reticulosis, enfermedad de Ritter, salmonelosis, artritis séptica, infecciones sépticas, septicemia, sinusitis,
 infecciones de la piel, sífilis, infecciones sistémicas, amigdalitis, síndrome del choque tóxico, tracoma, tularemia,
 tifoide, tífus, uretritis, infecciones de heridas, pian, aspergilosis, candidiasis, criptococosis, favus, histoplasmosis,
 intertrigo, mucormicosis, tinea, onicomicosis, pitiriasis versicolor, dermatofitosis, esporotricosis, o infecciones con
 30 MSSA, MRSA, *Staph. epidermidis*, *Strept. agalactiae*, *Strept. pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebs. pneumoniae*, *Klebs. oxi-
 toca*, *Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri*, *Pr. vulgaris*, *Haemophilis influenzae*, *Enterococcus faecalis* o *Enterococcus
 faecium*.

35 30. Un compuesto de fórmula la como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un producto de
 combinación de acuerdo con las reivindicaciones 17 a 21 para su uso en el tratamiento de tuberculosis, ántrax,
 abscesos, acné vulgar, actinomicosis, disentería bacilar, conjuntivitis bacteriana, queratitis bacteriana, botulismo,
 úlcera de Buruli, infecciones de huesos y articulaciones, bronquitis (aguda o crónica), brucelosis, heridas por
 quemadura, enfermedad por arañazo de gato, celulitis, chancroide, colangitis, colecistitis, difteria cutánea, fibrosis
 40 quística, cistitis, panbronquiolitis difusa, difteria, caries dental, enfermedades del tracto respiratorio superior,
 empiema, endocarditis, endometritis, fiebre entérica, enteritis, epididimitis, epiglotitis, erisipelas, erisipeloide,
 eritrasma, infecciones oculares, furúnculos, vaginitis por Gardnerella, infecciones gastrointestinales, infecciones
 genitales, gingivitis, gonorrea, granuloma inguinal, fiebre de Haverhill, quemaduras infectadas, infecciones
 posteriores a operaciones dentales, infecciones en la región oral, infecciones asociadas a prótesis, abscesos
 45 intraabdominales, enfermedad del legionario, lepra, leptospirosis, listeriosis, abscesos hepáticos, enfermedad de
 Lyme, linfogranuloma venéreo, mastitis, mastoiditis, meningitis e infecciones del sistema nervioso, micetoma,
 nocardiosis, uretritis no específicas, oftalmia, osteomielitis, otitis, orquitis, pancreatitis, paroniquia, pelviperitonitis,
 peritonitis, peritonitis con apendicitis, faringitis, flemones, pinta, peste, efusión pleural, neumonía, infecciones de
 heridas posoperatorias, gangrena gaseosa posoperatoria, prostatitis, colitis pseudomembranosa, psitacosis,
 50 enfisema pulmonar, pielonefritis, pioderma, fiebre Q, fiebre por mordedura de rata, reticulosis, enfermedad de Ritter,
 salmonelosis, salpingitis, artritis séptica, infecciones sépticas, septicemia, sinusitis, infecciones de la piel, sífilis,
 infecciones sistémicas, amigdalitis, síndrome del choque tóxico, tracoma, tularemia, tifoide, tífus, uretritis, infecciones
 de heridas, pian, aspergilosis, candidiasis, criptococosis, favus, histoplasmosis, intertrigo, mucormicosis, tinea,
 onicomicosis, pitiriasis versicolor, dermatofitosis, esporotricosis, o infecciones con MSSA, MRSA, *Staph. epidermidis*,
 55 *Strept. agalactiae*, *Strept. pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebs. pneumoniae*, *Klebs. oxi-
 toca*, *Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri*, *Pr. vulgaris*, *Haemophilis influenzae*, *Enterococcus faecalis* o *Enterococcus
 faecium* en un mamífero.

31. Uso de un compuesto de fórmula la como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 4 y 6, para la
 preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad protozoaria.

60 32. Un compuesto de fórmula la como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 4 y 6 para su uso en el
 tratamiento de una enfermedad protozoaria en un mamífero.