

QF



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-8093

54. TÍTULO

PIRROLODIHIDROISQUINOLINAS COMO INHIBIDORES DE PDE10.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

31/403, A61P25/00, 15/00, 3/10

C07D 471/24, A61K 31/4345

71. SOLICITANTE

ALTANA PHARMA AG.

DOMICILIO

KONSTANZ, ALEMANIA.

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

30 DE ENERO DE 2006

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL 30-01-2006

1 SOLICITUD DE:
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☒ Capítulo II. *del Folio # 255*

2
S LICITANTE
(71)

Nombre: **ALTANA PHARMA AG.**
Dirección: **Byk-Gulden-Strasse 2, 78467
Konstanz, Alemania.**
Nacionalidad o Domicilio: **Konstanz,
Alemania**
Lugar de Constitución: **Alemania**
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número

3
**REPRESENTANTE
O AP DERADO**
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección: **Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)**
Teléfono: **6 162051/61** Fax: **6 161889**
E-mail: **tm-patent@escobaruribe.com**

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número **39.779.452 T.P.68.228**

4
INVENT R (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXO**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2004/051307** Fecha **30 de junio de 2004**
Publicación Internacional No. **WO 2005/003129 A1** Fecha **13 de enero de 2005**

6 **TÍTULO (54) PIRROLODIHIDROISOQUINOLINAS COMO INHIBIDORES DE PDE10.**

7 **Clasificación Internacional (51)** **C07D 471/04; A61K 31/4745; A61P 25/00; A61P 31/00**

8 **Pri ridad**
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Oficina de Patentes Europeas

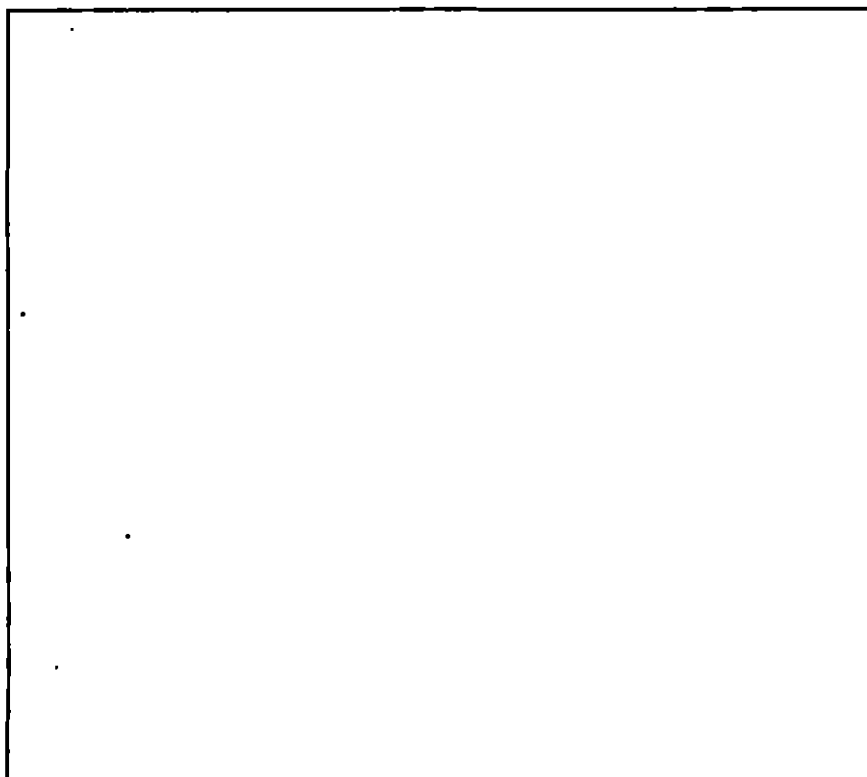
(32) Fecha
30 de junio de 2003

(31) Número de Solicitud
03014424.0

9 **Comprobante de pag N . 06 - 2.088** Fecha **11 de enero de 2006**

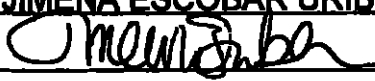
- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros * Opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.228

2.907

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 06000093 00000000 Folios: 252
Fecha (HND): 2006-01-30 14:17:27
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HNCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 2,000
FECHA : ENERO 11 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49043492	11/01/2006	13,488,100.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00 ✓

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.)

MAIER, Thomas ✓

(Panoramaweg 31, 78333 Stockach, Alemania);

2.)

GRAEDLER, Ulrich ✓

(Fichtestr. 15, 69126 Heidelberg, Alemania);

3.)

GIMMNICH, Petra ✓

(Sonnenbuehlstr. 58, 78464 Konstanz, Alemania);

4.)

QUINTINI, Gianluca ✓

(Eichhornstr. 51, 78464 Konstanz, Alemania);

5.)

CIAPETTI, Paola

(12, Route des Romains, F-67120 Altorf, Francia);

6.)

CONTRERAS, Jean-Marie ✓

(7d, Rue du Petit Rempart, F-67230 Benfeld, Francia);

7.)

WERMUTH, Camille Georges ✓

(3, Rue de la Cote d'Azur, F-67100 Strasbourg, Francia).

4

Solicito expresamente a nombre de **ALTANA PHARMA AG.**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz, Alemania, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"PIRROLODIHIDROISOQUINOLINAS COMO INHIBIDORES DE PDE10."**.

Clase: C07D 471/04


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

5

POWER OF ATTORNEY DOCUMENTO DE PODER

The undersigned

acting on behalf of and representing
ALTANA PHARMA AG
domiciled at
KONSTANZ, ALEMANIA
hereby appoints
JIMENA ESCOBAR-URIBE and/or IGNACIO ESCOBAR-URIBE
domiciled at Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial ensigns and names, trademarks, domain names, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health licenses as well as their assignments, extensions, renewals, changes of name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action; such as: actions dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtention of plant varieties rights. To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general to take, before said authorities, pertinent steps to the above-mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed at **21.10.2002**
on **21.10.2002** Konstanz

Dr. U. Spurger

ppa. A. Mächler

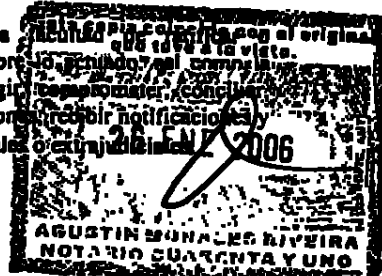
El suscrito

obrando en nombre y representación de
ALTANA PHARMA AG
con domicilio en
KONSTANZ, ALEMANIA
 nombra a
JIMENA ESCOBAR-URIBE y/o IGNACIO ESCOBAR-URIBE
domiciliados en Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, nombres de dominio, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseñanzas, registros sanitarios, así como sus traslados, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseñanza comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtentor de variedades vegetales. A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de recibir notificaciones, confirmar en nuestro nombre, transigir, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extra-judiciales.

Firmado en
el



Notariat I Konstanz
I UR 1222 /2002

This is to certify that before me, Volker Tamm, Notary Public in and for Konstanz, Germany, duly admitted and sworn in, there appeared this day

1. Dr. Ulrich Sorger, board of director,
2. Alexander Mächler, officer with statutory authority,

personally known to me, the Notary,

address: Byk-Gulden-Str. 2, D-78467 Konstanz,

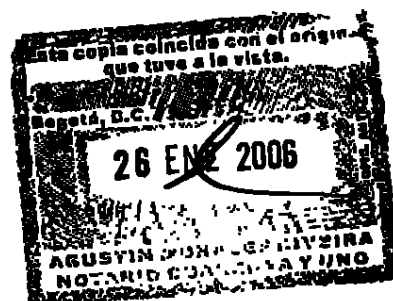
acting in their capacities of board of director and officer with statutory authority respectively of the public limited company named ALTANA Pharma AG, Konstanz, and as such authorized to represent said company jointly with full legal effect, identified in their said capacities by my examination of the commercial register files of the District-Court of Konstanz - file number: HR B 1925 -, and acknowledged their foregoing signatures as their free act and deed.

Witness my hand and seal.

Tamm, Notary public
 Notariat I Konstanz




D-78462 Konstanz, 21 oktober 2002



Notariat Konstanz
I UR 1222 /2002

Unterschriftsbeglaubigung

Vorstehende Unterschriften für die Firma ALTANA Pharma AG mit dem Sitz in Konstanz wurden heute eigenhändig vor mir vollzogen von den persönlich bekannten Herren:

1. Dr. Ulrich Sorger, Vorstandsmitglied,
2. Alexander Mächler, Prokurist

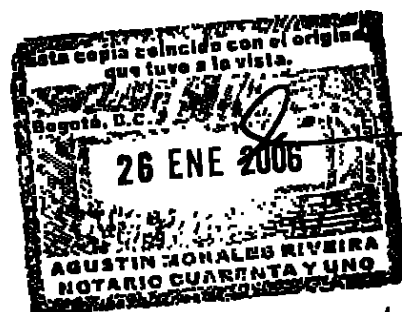
beide geschäftsansässig Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz, und werden als echt öffentlich beglaubigt.

Aufgrund heutiger Einsicht in das Handelsregister beim Amtsgericht Konstanz HR B 1925 bescheinige ich als Notar, dass die Firma ALTANA Pharma AG mit dem Sitz in Konstanz im Handelsregister beim Amtsgericht Konstanz unter HR B 1925 eingetragen ist und dass Herr Dr. Ulrich Sorger als Vorstand und Herr Alexander Mächler als Prokurist zur gemeinsamen Vertretung dieser Firma befugt sind.

78462 Konstanz, den 21.10.2002

Notariat I Konstanz

Tamr
Notar



Apostille

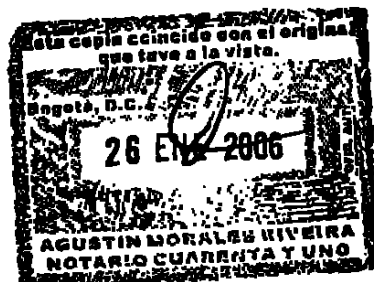
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von
Notariatsdirektor Tamm
3. in seiner Eigenschaft als
Notar
4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel
des Notariats Konstanz

Bestätigt

5. in Konstanz
6. am 24.10.2002
7. durch Vorsitzenden Richter am Landgericht Basel
beim Landgericht Konstanz
8. unter Nr. E 910 a (AR 483/02)
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift

[Handwritten Signature]



Traducción Oficial del Alemán de la Autenticación de Firmas y la Apostilla adjuntas al poder que la compañía ALTANA Pharma AG domiciliada en Konstanz, Alemania, otorga a Jimena Escobar-Uribe y/o Ignacio Escobar-Uribe

Notariado de Konstanz

I Registro Notarial 1222/2002

Autenticación de Firmas

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, que fueron ejecutadas el día de hoy en mi presencia en nombre de la compañía ALTANA Pharma AG por los Señores:

1. Dr. Ulrich Sorger, Presidente de la Junta Directiva,
2. Alexander Mächler, Apoderado,

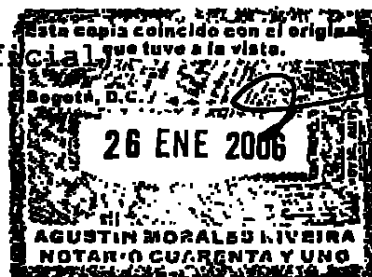
quienes son conocidos personalmente por el suscrito Notario y quienes tienen ambos su domicilio comercial en Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz.

Al mismo tiempo, luego la revisión llevada a cabo el día de hoy en el Registro Comercial HRB 1925 del Juzgado Municipal de Konstanz, certifico en mi calidad de Notario que la compañía ALTANA Pharma AG domiciliada en Konstanz está registrada ante el Juzgado Municipal de Konstanz bajo el número HRB 1925, y que el Señor Dr. Ulrich Sorger en su calidad de Presidente de la Junta Directiva y el Señor Alexander Mächler en su calidad de Apoderado se encuentran autorizados para representar conjuntamente a la mencionada compañía.

78467 Konstanz, 21.10.2002

Notariado I de Konstanz

Tamm, Notario en Konstanz (Firma y Sello Oficial)



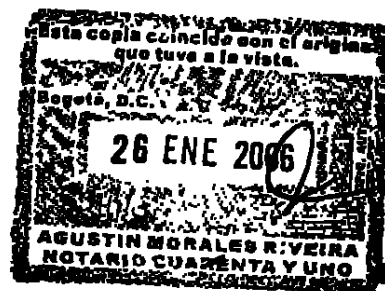
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
2. Ha sido firmado por: El Director de Notariado Tamm
3. Actuando en calidad de: Notario Público
4. Y lleva el sello oficial: Del Notariado de Konstanz

Confirmado

5. En: Konstanz
6. El día: 24.10.2002
7. Por: El Juez Presidente en el Tribunal Regional
de Basilea en el Tribunal Regional de Konstanz
8. Bajo el No.: E 910 a (AR 483/02)
9. Sello: TRIBUNAL REGIONAL DE KONSTANZ
10. Firma: (firma ilegible)



ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Reg. 8488 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

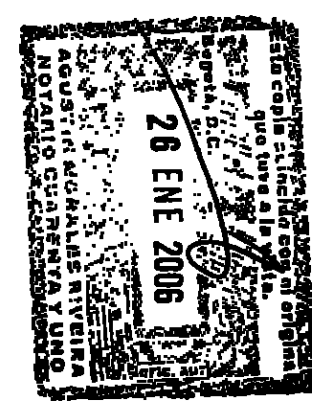
028257

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES DE

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 NOV 19 12:45

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



RETIRO FOLIOS 11-18
PARA PUBLICAR.

RESUMEN

La invención se refiere a derivados novedosos de pirrolodihidroisoquinolina, los cuales son inhibidores eficaces de PDE10.

5

20
12

PIRROLODIHIDROISOQUINOLINAS COMO INHIBIDORES DE PDE10

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a derivados novedosos de
5 pirrolodihidroisoquinolina, los cuales se utilizan en la industria farmacéutica
para la producción de composiciones farmacéuticas.

Arte Previo

Las solicitudes internacionales WO 02/48144, WO 03/014115, WO
03/014116, WO 03/014117 y WO 03/051877 describen a los derivados de
10 pirrolodihidroisoquinolina con actividad inhibitoria PDE10.

La solicitud Europea EP 1250923 describe el uso de inhibidores
selectivos de PDE10 en general, y en particular de la papaverina, para el
tratamiento de ciertos trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Dicha solicitud Europea está incorporada como referencia en la
15 especificación de la presente invención en su totalidad para cualquier
propósito.

Adicionalmente, la solicitud US 2003/0008806 describe así mismo el
uso de inhibidores de PDE10 selectivos en general, y de la papaverina en
particular, para el tratamiento de ciertos trastornos neurológicos y
20 psiquiátricos; dicha solicitud estadounidense está incorporada como
referencia en la especificación de la presente invención en su totalidad para
cualquier propósito.

Adicionalmente, la solicitud US 2003/0018047 también describe el uso
de inhibidores de PDE10 selectivos en general, y en particular de la
25 papaverina, para el tratamiento de ciertos trastornos neurológicos y

psiquiátricos; dicha solicitud estadounidense está incorporada como referencia en la especificación de la presente invención en su totalidad como referencia para cualquier propósito.

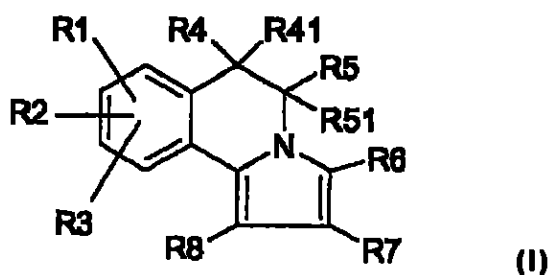
La patente estadounidense US 5965575 describe a los derivados de
5 pirrolohidroisoquinolina como antagonistas de 5HT_{1B}.

La solicitud internacional WO 03/000269 describe el uso de los inhibidores de PDE10A para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, especialmente la enfermedad de Parkinson.

Descripción de la invención

10 Se ha encontrado ahora que los derivados de pirroloisoquinolina, los cuales están descritos con mayor detalle a continuación, difieren de los compuestos del arte previo en aspectos estructurales originales, sofisticados, no anticipados y de efectos constitutivos y tienen propiedades sorprendentes, particularmente convenientes.

15 Así, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I



20 en la cual

R1 es halógeno, nitro, amino, mono- o dialquilamino de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, cicloalcoxi de C₃-C₇, cicloalquilmetoxi de C₃-C₇, o alcoxi de C₁-C₄
25 substituido completamente o predominantemente por flúor,

R2 es hidrógeno, halógeno o alcoxi de C₁-C₄, y

R3 es hidrógeno o alcoxi de C₁-C₄, o

R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂, o

5 R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂ sustituido completamente o predominantemente por flúor, o

R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂, y R3
10 es hidrógeno, o

R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂ sustituido completamente o predominantemente por flúor y R3 es hidrógeno,

15 R4 es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, ciclopropilo, ciano, alcóxicarbonilo de C₁-C₄ o -CH₂-O-R411, en la cual

R411 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄ o alquil de C₁-C₄-carbonilo,

R41 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

20 R5 es hidrógeno, flúor o alquilo de C₁-C₄, y

R51 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

o

R4 es hidrógeno, flúor, cloro o alquilo de C₁-C₄,

R41 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

25 R5 es hidrógeno, flúor, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, ciclopropilo,

ciano, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo o -CH₂-O-R511, en la cual

R511 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄ o alquil de C₁-C₄-carbonilo, y

R51 es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, o

5 R4 y R5 juntos forman un puente de alquileo de C₁-C₄ y R41 y R51 son ambos hidrógeno,

R6 es alquilo de C₁-C₈, amino, formilo, o alquilo de C₁-C₄ substituido con R61, en el cual

10 R61 es alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, carboxilo, alcoxi de C₁-C₄, hidroxilo, halógeno o -N(R611)R612, en la cual

R611 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇ o cicloalquilo de C₃-C₇ -alquilo de C₁-C₄, y R612 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

15 R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het1, en el cual

Het1 es un radical de anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros saturado que comprende un átomo de nitrógeno, al cual están unidos R611 y R612, y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado a partir del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente substituido con

20 R613 en un átomo de nitrógeno del anillo, en el cual

R613 es alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloalquilo⁷ de C₃-C₇-alquilo de C₁-C₄, hidroxialquilo de C₂-C₄, alcoxi de C₁-C₄ -alquilo de C₂-C₄, aminoalquilo de C₂-C₄, mono- o di-alquilamino de C₁-C₄ -alquilo de C₂-C₄, formilo, piridilo o pirimidinilo,

25 R7 es fenilo, Het2, fenilo substituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2

substituido con R74 y/o R75, naftilo, o naftilo substituido con R76 y/o R77, en el cual

Het2 es ya sea

un radical heteroarilo de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico fusionado que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales está seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, o

un radical de anillo heterocíclico de 9 ó 10 miembros bicíclico fusionado, parcialmente saturado que contiene un anillo benceno y que comprende uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, o

N-oxi-piridilo,

R71 es hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, mono- o di-alquil de C₁-C₄-amino, alquil de C₁-C₄-sulfonilamino, arilsulfonilamino, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, carboxilo, alquil de C₁-C₄-tio, ariloxi-alcoxi de C₂-C₄, ariloxi-alquilo de C₁-C₄, ariloxi, aril-alcoxi de C₁-C₄, arilo, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄, hidroxialcoxi de C₂-C₄, aminoalcoxi de C₂-C₄, mono- o di-alquilamino de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, alcoxi de C₁-C₄ substituido completamente o predominantemente por flúor, mono- o di-alquil de C₁-C₄-aminocarbonilo, carbamoilo, tetrazolilo, o -N(H)S(O)₂-N (R712)R713, en la cual

arilo es fenilo o fenilo substituido con R711, en la cual

R711 es halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, nitro o ciano,

R712 es alquilo de C₁-C₄,

R713 es alquilo de C₁-C₄, o

R712 y R713 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het3, en el cual

Het3 es pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo,

5 R72 es halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,

R73 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

10 R74 es halógeno, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, alcoxi de C₁-C₄, ciano, amino, mono- o di-alquilamino de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, morfolino, carboxilo, nitro, fenilo, feniloxi, fenilalquilo de C₁-C₄, arilsulfonilo, alquil de C₁-C₄-sulfonilo, o -S(O)₂-N(R712)R713,

R75 es alquilo de C₁-C₄ o halógeno,

R76 es halógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, carboxilo o alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,

15 R77 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

R8 es alquilo de C₁-C₄, fenilo, alquinilo de C₂-C₄, ciano, -CH₂-O-R81, fenilcarbonilo, -C(O)-N(R82)R83 o -C(O)-OR9, en la cual

R81 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄ o alquil de C₁-C₄-carbonilo,

20 R82 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloalquil de C₃-C₇-alquilo de C₁-C₄, fenilo o fenilalquilo de C₁-C₄, y

R83 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

25 R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico seleccionado a partir del grupo que consiste de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o N-(alquilo

de C₁-C₄) -piperazínilo,

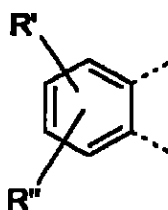
R₉ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄;

bajo la primera condición, que este subgrupo de compuestos de fórmula I,
en donde aplica la combinación de todas las siguientes restricciones a) a

5 c), no sea reclamado:

a.) el modelo de sustitución del anillo benzo sustituido con R₁ y/o R₂
y/o R₃ izquierdo de la porción dihidroisoquinolina del escenario de la
pirrolodihidroisoquinolina mostrado en la fórmula I es como sigue:

10



en la cual

R' y R'' pueden estar enlazados en cualquier posición posible del
anillo benzo, y

15 R' es hidroxilo, alcoxi de C₁-C₄ o trifluorometoxi,

R'' es hidrógeno o alcoxi de C₁-C₄, o

R' y R'' unidos a la porción del anillo benzo en posición orto uno con
respecto a otro juntos forman un puente alquilendioxi de C₁-C₂, y

b.) R₄ es hidrógeno, y

20 R₄₁ es hidrógeno, y

R₅ es hidrógeno, y

R₅₁ es hidrógeno, y

c.) R₈ es -C(O)-OR₉, en la cual

R₉ es alquilo de C₁-C₄;

25 y bajo la segunda condición, que cuando R₅ y R₅₁ sean ambos hidrógeno,

entonces

R8 es diferente de fenilo, fenilcarbonilo, -C(O)-N(R82)R83 o -C(O)-OR9, en la cual

R82 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloalquil
5 C₃-C₇-alquilo de C₁-C₄, fenilo o fenilalquilo de C₁-C₄,

R83 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual
están unidos forman un radical de anillo heterocíclico seleccionado a partir
del grupo que consiste de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o N-(alquilo
10 de C₁-C₄)-piperazinilo, y

R9 es alquilo de C₁-C₄;

y las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos
compuestos.

Los compuestos de conformidad con la presente invención más
15 notables a ser mencionados son aquellos compuestos de fórmula I, en los
cuales

R1 es hidroxilo, alcoxi de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄,
cicloalcoxi de C₃-C₇, cicloalquilmetoxi de C₃-C₇, o alcoxi de C₁-C₄
substituido completamente o predominantemente por flúor,

20 R2 es hidrógeno, halógeno o alcoxi de C₁-C₄, y

R3 es alcoxi de C₁-C₄, o

R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno
con respecto a otro juntos forman un puente de alquilandioxi de C₁-C₂, o

R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno
25 con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂

substituido completamente o predominantemente por flúor, o

R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂, y R3 es hidrógeno, o

5 R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂ substituido completamente o predominantemente por flúor y R3 es hidrógeno,

10 y ninguno de R1, R2 y R3 está enlazado a la posición 10 del anillo pirrolo[2.1-a]isoquinolina

R4 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

R41 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

R5 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, ciano o alcoxi de C₁-C₄-carbonilo y

R51 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

15 o

R4 y R5 juntos forman un puente de alquileo de C₁-C₄ y R41 y R51 son ambos hidrógeno,

R6 es alquilo de C₁-C₆, o alquilo de C₁-C₄ substituido con R61, en el cual

20 R61 es alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, o -N(R611)R612, en la cual

R611 es alquilo de C₁-C₄, y

R612 es alquilo de C₁-C₄, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het1, en el cual

25 Het1 es pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-1-ilo, o N-(alquilo de

C₁-C₄)-piperazinilo,

R7 es Het2, fenilo substituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2 substituido con R74 o naftilo, en el cual

Het2 es ya sea

5 **un radical heteroarilo de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico fusionado que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales está seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre,**

o

10 **un radical de anillo heterocíclico de 9 ó 10 miembros bicíclico fusionado, parcialmente saturado que contiene un anillo benceno y que comprende uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales está seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre,**

15 **o**

N-oxi-piridilo,

R71 es hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, mono- o di- alquilamino de C₁-C₄, alquil de C₁-C₄-sulfonlamino, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, carboxilo, ariloxi, alcoxi de C₁-C₄ substituido completamente o predominantemente por flúor, mono- o di-
20 **alquilamino de C₁-C₄-carbonilo, carbamilo, tetrazolilo, o -N(H)S(O)₂-N (R712)R713, en la cual**

arilo es fenilo o fenilo substituido con R711, en el cual

R711 es halógeno o alquilo de C₁-C₄,

25 **R712 es alquilo de C₁-C₄, y**

R713 es alquilo de C₁-C₄, o

R712 y R713 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het3, en el cual

Het3 es pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo,

5 R72 es halógeno, alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

R73 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

R74 es alquilo de C₁-C₄, fenilalquilo de C₁-C₄, arilsulfonilo, alquil de C₁-C₄-sulfonilo, o -S(O)₂-N(R712)R713,

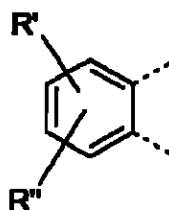
R8 es alquilo de C₁-C₄, ciano, o -C(O)-OR9, en la cual

10 R9 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄;

bajo la primera condición, que este subgrupo de compuestos de fórmula I, en donde aplica la combinación de todas las siguientes restricciones a) a c), no sea reclamado:

a.) el modelo de sustitución del anillo benzo sustituido con R1 y/o

15 R2 y/o R3 izquierdo de la porción dihidroisoquinolina del escenario de la pirrolo dihidroisoquinolina mostrado en la fórmula I es como sigue:



20

en la cual

R' y R'' pueden estar unidos en cualquier posición posible del anillo benzo, excepto la posición 10, y

R' es hidroxilo, alcoxi de C₁-C₄ o trifluorometoxi,

25 R'' es hidrógeno o alcoxi de C₁-C₄, o

R' y R" unidos a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente alquilendioxi de C₁-C₂.

y

b.) R4 es hidrógeno, y

5 R41 es hidrógeno, y

R5 es hidrógeno, y

R51 es hidrógeno, y

c.) R8 es -C(O)-OR9, en la cual

R9 es alquilo de C₁-C₄;

10 y bajo la segunda condición, que cuando R5 y R51 sean ambos hidrógeno, entonces

R8 es diferente de -C(O)-OR9, en la cual

R9 es alquilo de C₁-C₄;

y las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos
15 compuestos.

Los compuestos de conformidad con la presente invención aún más notables a ser mencionados son aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a]isoquinolina, y
20 es alcoxi de C₁-C₄,

R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrolo [2.1-a]isoquinolina, y es hidrógeno, halógeno o alcoxi de C₁-C₄, y

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi de C₁-C₄, o

25 R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, ciano o alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,

y

R51 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

5 o

R4 y R5 juntos forman un puente de alquileo de C₃-C₄ y R41 y R51 son ambos hidrógeno,

R6 es alquilo de C₁-C₄, o alquilo de C₁-C₄ sustituido con R61, en el cual

10 R61 es alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, o -N(R611)R612, en la cual

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het1, en el cual

Het1 es morfolin-1-ilo,

15 R7 es Het2, fenilo sustituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2 sustituido con R74 o naftilo, en el cual

Het2 es ya sea

un radical heteroarilo de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico fusionado que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales está seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y

20 azufre,

o

un radical de anillo heterocíclico de 9 ó 10 miembros bicíclico fusionado, parcialmente saturado que contiene un anillo benceno y que comprende uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales está

25 seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y

azufre, o

N-oxi-piridilo,

R71 es hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, mono- o di-alquil de C₁-C₄-amino, alquil de C₁-C₄-
5 sulfonilamino, carboxilo, ariloxi, mono- o di-alquilamino de C₁-C₄-carbonilo, carbamoilo, tetrazolilo, o -N(H)S(O)₂-N (R712)R713, en la cual

arilo es fenilo o fenilo substituido con R711, en el cual

R711 es halógeno o alquilo de C₁-C₄,

R712 es alquilo de C₁-C₄, y

10 R713 es alquilo de C₁-C₄, o

R712 y R713 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het3, en el cual

Het3 es morfolin-4-ilo,

R72 es halógeno, alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

15 R73 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

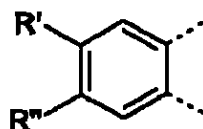
R74 es alquilo de C₁-C₄, fenilalquilo de C₁-C₄, arilsulfonilo, alquil de C₁-C₄-sulfonilo, o -S(O)₂-N(R712)R713,

R8 es alquilo de C₁-C₄, ciano, o -C(O)-OR9, en la cual

R9 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄;

20 bajo la primera condición, que este subgrupo de compuestos de fórmula I, en donde aplica la combinación de todas las siguientes restricciones a) a c), no sea reclamado:

a.) el modelo de substitución del anillo benzo substituido con R1 y/o R2 y/o R3 de la izquierda de la porción dihidroisoquinolina del escenario de
25 la pirrolodihidroisoquinolina mostrado en la fórmula I es como sigue:



en la cual

R' es alcoxi de C₁-C₄, y

5 R'' es alcoxi de C₁-C₄,

y

b.) R₄ es hidrógeno, y

R₄₁ es hidrógeno, y

R₅ es hidrógeno, y

10 R₅₁ es hidrógeno,

y

c.) R₈ es -C(O)-OR₉, en la cual

R₉ es alquilo de C₁-C₄; y

bajo la segunda condición, que cuando R₅ y R₅₁ sean ambos hidrógeno,

15 entonces

R₈ es diferente de -C(O)-OR₉, en la cual

R₉ es alquilo de C₁-C₄;

y las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos compuestos.

20 Los compuestos de conformidad con la presente invención en particular notables a ser mencionados son aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales

ya sea, en una primera modalidad independiente,

25 R₁ está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C₁-C₂,

R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es hidrógeno, cloro o flúor,

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C₁-C₂,

5 R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₂, o ciano, y

R51 es hidrógeno, o

10 R4 y R5 juntos forman un puente de tetrametileno y R41 y R51 son ambos hidrógeno,

R6 es alquilo de C₁-C₂, o alquilo de C₁-C₂ sustituido con R61, en el cual

R61 es alcoxi de C₁-C₂-carbonilo, o -N(R611)R612, en la cual

15 R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het1, en el cual

Het1 es morfolin-1-ilo,

20 R7 es naftilo, 4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo, 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo, 4-carboxi-fenilo, 4-carbamoil-fenilo, 2-metil-4-hidroxi-fenilo, 4-amino-fenilo, 4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo, 4-mofolino-sulfonilamino-fenilo, 4-metilsulfonil-amino-fenilo, o 2-fluoro-3,4-dimetoxi-fenilo, piridilo, indolilo, quinolinilo, indollnilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-4-ilo, o N-(R74)-Het2, en la cual

Het2 es pirrolilo o indolilo,

25 R74 es arilsulfonilo, alquil de C₁-C₂-sulfonilo, o -S(O)₂-N(R712) R713, en la cual arilo es fenilo, o fenilo sustituido con R711, en el cual

R711 es alquilo de C₁-C₂,

R712 es alquilo de C₁-C₂, y

R713 es alquilo de C₁-C₂, o

R712 y R713 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual
5 están unidos forman un radical Het3, en el cual

Het3 es morfolin-4-ilo,

R8 es ciano;

o, en una segunda modalidad independiente,

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y
10 es alcoxi de C₁-C₂.

R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y
es hidrógeno, cloro o flúor,

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y
es alcoxi de C₁-C₂,

15 R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es alquilo de C₁-C₂ o ciano, y

R51 es hidrógeno, o

R4 y R5 juntos forman un puente de tetrametileno y R41 y R51 son
20 ambos hidrógeno,

R6 es alquilo de C₁-C₂, o alquilo de C₁-C₂ substituido con R61, en el
cual

R61 es alcoxi de C₁-C₂-carbonilo, o -N(R611)R612, en la cual

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual
25 están unidos forman un radical Het1, en el cual

Het1 es morfolin-1-ilo,

R7 es naftilo, 4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo, 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo, 4-carboxi-fenilo, 4-carbamoil-fenilo, 2-metil-4-hidroxi-fenilo, 4-amino-fenilo, 4-(2H-tetrazol-5-Il)-fenilo, 4-mofolino-sulfonilamino-fenilo, 4-metilsulfonil-amino-fenilo, o 2-fluoro-3,4-dimetoxi-fenilo, piridilo, indolilo, quinolinilo, indolinilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-4-ilo, o N-(R74)-Het2, en la cual

Het2 es pirrolilo o indolilo,

10 R74 es arilsulfonilo, alquil de C₁-C₂-sulfonilo, o -S(O)₂-N(R712) R713, en la cual arilo es fenilo, o fenilo substituido con R711, en el cual

R711 es alquilo de C₁-C₂,

R712 es alquilo de C₁-C₂, y

R713 es alquilo de C₁-C₂, o

15 R712 y R713 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het3, en el cual

Het3 es morfolin-4-ilo,

R8 es -C(O)-OR9, en la cual,

R9 es alquilo de de C₁-C₂;

20 y las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos compuestos.

Los compuestos de conformidad con la presente invención particularmente notables a ser mencionados son aquellos compuestos de fórmula I, en la cual,

ya sea, en una primera modalidad independiente,

25 R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y

es metoxi,

R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es hidrógeno o flúor,

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y
5 es metoxi,

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno, metilo o ciano, y

R51 es hidrógeno,

10 R6 es metilo o 2-metoxycarboniletilo,

R7 es 4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo, 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo, 4-carboxi-
fenilo, 2-metil-4-hidroxi-fenilo, 4-amino-fenilo, 4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo, 4-
mofolino-sulfonilamino-fenilo, 4-metilsulfonilamino-fenilo, piridilo,
quinolinilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-4-ilo, 1-tolilsulfonil-pirrol-3-
15 ilo, 1-tolilsulfonil-indol-3-ilo, 1-fenilsulfonil-indol-3-ilo, 1- metilsulfonil-indol-
3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-indol-3-ilo, o 1-mofolinosulfonil-indol-3-ilo, y

R8 es ciano;

o, en una segunda modalidad independiente,

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y
20 es metoxi,

R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es hidrógeno o flúor,

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es metoxi,

25 R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es metilo o ciano,

R51 es hidrógeno,

R6 es metilo o 2-metoxycarboniletilo,

5 R7 es 4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo, 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo, 4-carboxi-
fenilo, 2-metil-4-hidroxi-fenilo, 4-amino-fenilo, 4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo, 4-
mofolino-sulfonilamino-fenilo, 4-metilsulfonilamino-fenilo, piridilo,
quinolinilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-4-ilo, 1-tolilsulfonil-pirrol-3-
ilo, 1-tolilsulfonil-indol-3-ilo, 1-fenilsulfonil-indol-3-ilo, 1-metilsulfonil-indol-
10 3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-indol-3-ilo, o 1-mofolinosulfonil-indol-3-ilo, y

R8 es $-C(O)-OR9$, en la cual

R9 es etilo;

y las las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos
compuestos.

15 Una modalidad interesante de los compuestos de conformidad con la
presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y
es alcoxi de C_1-C_2 , tal como e.g. metoxi,

R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y
20 es cloro o flúor,

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y
es alcoxi de C_1-C_2 , tal como e.g. metoxi,

y

R4 es hidrógeno,

25 R41 es hidrógeno,

R5 es alquilo de C₁-C₂ o ciano,

R51 es hidrógeno, y

R8 es -C(O)-OR9, en la cual

R9 es alquilo de C₁-C₂.

- 5 Una modalidad mas interesante de los compuestos de conformidad con la presente invención se refiere a aquellos compuestos de la fórmula 1: en la cual

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C₁-C₂, tal como e.g. metoxi,

- 10 R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es hidrógeno, cloro o flúor,

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C₁-C₂, tal como e.g. metoxi,

y

- 15 R4 es hidrógeno,
R41 es hidrógeno,
R5 es alquilo de C₁-C₂ o ciano,
R51 es hidrógeno, y
R8 es ciano.

- 20 Otra modalidad mas interesante de los compuestos de conformidad con la presente invención se refiere a aquellos compuestos de la fórmula 1, en la cual

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C₁-C₂, tal como e.g. metoxi,

- 25 R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y

es cloro o flúor,

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C₁-C₂, tal como e.g. metoxi, y

R4 es hidrógeno,

5 R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₂ o ciano,

R51 es hidrógeno, y

R8 es ciano.

Otra modalidad más interesante de los compuestos de conformidad con la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I.

10 en la cual

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C₁-C₂, tal como e.g. metoxi,

R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es cloro o flúor,

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C₁-C₂, tal como e.g. metoxi, y

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

20 R5 es alquilo de C₁-C₂ o ciano,

R51 es hidrógeno, y

R8 es ciano.

Una modalidad particularmente interesante de los compuestos de conformidad con la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I. en la cual

25

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C₁-C₂, tal como e.g. metoxi,

R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es flúor,

5 R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C₁-C₂, tal como e.g. metoxi, y

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es alquilo de C₁-C₂ o ciano, en particular metilo,

10 R51 es hidrógeno, y

R8 es ciano.

Una variante (variante 1) de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual

15 R1 es halógeno, nitro, amino, mono- o dialquilamino de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, cicloalcoxi de C₃-C₇, cicloalquilmetoxi de C₃-C₇, o alcoxi de C₁-C₄ substituido completamente o predominantemente por flúor,

R2 es hidrógeno, halógeno o alcoxi de C₁-C₄, y

R3 es hidrógeno o alcoxi de C₁-C₄, o

20 R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquillendioxi de C₁-C₂, o

R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂ substituido completamente o predominantemente por flúor, o

25 R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno

con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂, y R₃ es hidrógeno, o

R₁ y R₂ enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂
5 substituido completamente o predominantemente por flúor y R₃ es hidrógeno,

R₄ es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, ciclopropilo, ciano, alcóxicarbonilo de C₁-C₄ o -CH₂-O-R₄₁₁, en la cual

R₄₁₁ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxí de C₁-C₄ -alquilo de C₂-C₄
10 o alquil de C₁-C₄-carbonilo,

R₄₁ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

R₅ es hidrógeno, flúor o alquilo de C₁-C₄, y

R₅₁ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

o

15 R₄ es hidrógeno, flúor, cloro o alquilo de C₁-C₄,

R₄₁ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

R₅ es hidrógeno, flúor, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, ciclopropilo, ciano, alcoxí de C₁-C₄-carbonilo o -CH₂-O-R₅₁₁, en la cual

R₅₁₁ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxí de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄
20 o alquil de C₁-C₄-carbonilo, y

R₅₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

o

R₄ y R₅ juntos forman un puente de alquileo de C₁-C₄ y R₄₁ y R₅₁ son ambos hidrógeno,

25 R₆ es alquilo de C₁-C₆, amino, formilo, o alquilo de C₁-C₄ substituido

con R61, en el cual

R61 es alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, carboxilo, alcoxi de C₁-C₄, hidroxilo, halógeno o -N(R611)R612, en la cual

R611 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇ o
5 cicloalquilo de C₃-C₇ -alquilo de C₁-C₄,

R612 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het1, en el cual

Het1 es un radical de anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros
10 que comprende un átomo de nitrógeno, al cual están unidos R611 y R612, y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente substituido por R613 en un átomo de nitrógeno del anillo, en el cual

R613 es alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloalquilo de C₃-C₇-
15 alquilo de C₁-C₄, hidroxialquilo de C₂-C₄, alcoxi de C₁-C₄ -alquilo de C₂-C₄, aminoalquilo de C₂-C₄, mono- o di-alquilamino de C₁-C₄ -alquilo de C₂-C₄, formilo, piridilo o pirimidinilo,

R7 es fenilo, Het2, fenilo substituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2 substituido con R74 y/o R75, naftilo, o naftilo substituido con R76 y/o R77,
20 en el cual

Het2 es un radical heteroarilo de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico fusionado que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales está seleccionado a partir del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre,

25 R71 es hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo de C₁-

C₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, mono- o di- alquilamino de C₁-C₄, alquil de C₁-C₄-sulfonilamino, arilsulfonilamino, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, carboxilo, alquil de C₁-C₄-tio, ariloxi-alcoxi de C₂-C₄, ariloxi-alquilo de C₁-C₄, ariloxi, aril-alcoxi de C₁-C₄, arilo, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄, hidroxialcoxi de C₂-C₄, aminoalcoxi de C₂-C₄, mono- o di- alquilamino de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, o alcoxi de C₁-C₄ substituido completamente o predominantemente por flúor, en el cual

arilo es fenilo o fenilo substituido con R711, en el cual

R711 es halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, nitro o ciano,

10 R72 es halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,

R73 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

R74 es halógeno, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, alcoxi de C₁-C₄, ciano, amino, mono- o di-alquilamino de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, morfolino, carboxilo, nitro, fenilo o feniloxi,

R75 es alquilo de C₁-C₄ o halógeno,

R76 es halógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, carboxilo o alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,

R77 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

20 R8 es alquilo de C₁-C₄, fenilo, alquinilo de C₂-C₄, ciano, -CH₂-O-R81, fenilcarbonilo, -C(O)-N(R82)R83 o -C(O)-OR9, en la cual

R81 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄ o alquil de C₁-C₄-carbonilo,

R82 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloalquilo de C₃-C₇-alquilo de C₁-C₄, fenilo o fenilalquilo de C₁-C₄, y

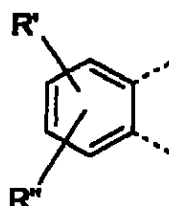
R83 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico seleccionado a partir del grupo que consiste de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o N-(alquilo de C₁-C₄) -piperazinilo,

R9 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄;

bajo la primera condición, que este subgrupo de compuestos de fórmula I, en donde aplica la combinación de todas las siguientes restricciones a) a c), no sea reclamado.

a.) el modelo de sustitución del anillo benzo sustituido con R1 y/o R2 y/o R3 de la izquierda de la porción dihidroisoquinolina del escenario de la pirrolodihidroisoquinolina mostrado en la fórmula I es como sigue:



en la cual

R' y R'' pueden estar unidos en cualquier posición posible del anillo benzo, y

R' es hidroxilo, alcoxi de C₁-C₄ o trifluorometoxi,

R'' es hidrógeno o alcoxi de C₁-C₄, o

R' y R'' unidos a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente alquilendioxi de C₁-C₂,

y

b.) R4 es hidrógeno, y

R41 es hidrógeno, y

R5 es hidrógeno, y

R51 es hidrógeno, y

c.) R8 es -C(O)-OR9, en la cual

5 R9 es alquilo de C₁-C₄;

y bajo la segunda condición, que cuando R5 y R51 sean ambos hidrógeno, entonces

R8 es diferente de fenilo, fenilcarbonilo, -C(O)-N(R82)R83 o -C(O)-OR9, en la cual

10 R82 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloalquilo de C₃-C₇-alquilo de C₁-C₄, fenilo o fenilalquilo de C₁-C₄,

R83 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual están unidos forman un radical de anillo heterocíclico seleccionado a partir
15 del grupo que consiste de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o N-(alquilo de C₁-C₄)-piperazinilo, y

R9 es alquilo de C₁-C₄;

y las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos compuestos.

20 La invención se refiere además en un primer aspecto (aspecto a) de la variante 1 a compuestos de fórmula I, en la cual

R1 es halógeno, nitro, amino, mono- o dialquilamino de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, cicloalcoxi de C₃-C₇, cicloalquilmetoxi de C₃-C₇, o alcoxi de C₁-C₄
25 substituido completamente o predominantemente por flúor,

R2 es hidrógeno, halógeno o alcoxi de C₁-C₄, y

R3 es hidrógeno o alcoxi de C₁-C₄, o

R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂, o

5 R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂ substituido completamente o predominantemente por flúor, o

R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂, y R3
10 es hidrógeno, o

R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂ substituido completamente o predominantemente por flúor y R3 es hidrógeno,

15 R4 es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, ciclopropilo, ciano, alcoxicarbonilo de C₁-C₄ o -CH₂-O-R411, en la cual

R411 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ -alquilo de C₂-C₄ o alquil de C₁-C₄-carbonilo,

R41 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

20 R5 es hidrógeno, flúor o alquilo de C₁-C₄, y

R51 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

R4 es hidrógeno, flúor, cloro o alquilo de C₁-C₄,

R41 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

R5 es hidrógeno, flúor, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, ciclopropilo,
25 ciano, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo o -CH₂-O-R511, en la cual

R511 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄ o alquil de C₁-C₄-carbonilo,

R51 es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, o

R4 y R5 juntos forman un puente de alquilleno de C₁-C₄ y R41 y R51
5 son ambos hidrógeno,

R6 es alquilo de C₁-C₆, amino, formilo, o alquilo de C₁-C₄ substituido por R61, en el cual

R61 es alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, carboxilo, alcoxi de C₁-C₄, hidroxilo, halógeno o -N(R611)R612, en la cual

10 R611 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇ o cicloalquilo de C₃-C₇ -alquilo de C₁-C₄,

R612 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het1, en el cual

15 Het1 es un radical de anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros que comprende un átomo de nitrógeno, al cual están unidos R611 y R612, y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente substituido por R613 en un átomo de nitrógeno del anillo, en el cual

20 R613 es alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloalquilo de C₃-C₇-alquilo de C₁-C₄, hidroxialquilo de C₂-C₄, alcoxi de C₁-C₄ -alquilo de C₂-C₄, aminoalquilo de C₂-C₄, mono- o di-alquillamino de C₁-C₄ -alquilo de C₂-C₄, formilo, piridilo o pirimidinilo,

R7 es fenilo, Het2, fenilo substituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2
25 substituido con R74 y/o R75, naftilo, o naftilo substituido con R76 y/o R77,

en el cual

Het2 es un radical heteroarilo de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico fusionado que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales está seleccionado a partir del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre,

R71 es hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, mono- o di- alquilamino de C₁-C₄, alquil de C₁-C₄-sulfonilamino, arilsulfonilamino, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, carboxilo, alquil de C₁-C₄-ilo, ariloxi-alcoxi de C₂-C₄, ariloxi-alquilo de C₁-C₄, ariloxi, aril-alcoxi de C₁-C₄, arilo, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄, hidroxialcoxi de C₂-C₄, aminoalcoxi de C₂-C₄, mono- o di- alquilamino de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, o alcoxi de C₁-C₄ substituido completamente o predominantemente por flúor, en el cual

arilo es fenilo o fenilo substituido con R711, en el cual

R711 es halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, nitro o ciano,

R72 es halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,

R73 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

R74 es halógeno, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, alcoxi de C₁-C₄, ciano, amino, mono- o di-alquilamino de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, morfolino, carboxilo, nitro, fenilo o feniloxi,

R75 es alquilo de C₁-C₄ o halógeno,

R76 es halógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, carboxilo o alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,

R77 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

R8 es alquilo de C₁-C₄, fenilo, alquinilo de C₂-C₄, ciano, -CH₂-O-R81, fenilcarbonilo, -C(O)-N(R82)R83 o -C(O)-OR9, en la cual

R81 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄ o alquil de C₁-C₄-carbonilo,

5 R82 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloalquilo de C₃-C₇-alquilo de C₁-C₄, fenilo o fenilalquilo de C₁-C₄, y

R83 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico seleccionado a partir
10 del grupo que consiste de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o N-(alquilo de C₁-C₄) -piperazinilo,

bajo la condición, que

cuando R5 y R51 sean ambos hidrógeno, entonces

R8 es diferente de fenilo, fenilcarbonilo, o -C(O)-N(R82)R83, en la
15 cual

R82 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloalquilo de C₃-C₇-alquilo de C₁-C₄, fenilo o fenilalquilo de C₁-C₄,

R83 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual
20 están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico seleccionado a partir del grupo que consiste de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o N-(alquilo de C₁-C₄)-piperazinilo,

y a las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos compuestos.

25 La invención se refiere además en un segundo aspecto (aspecto b) de

la variante 1 a compuestos de fórmula I, en la cual

R1 es halógeno, nitro, amino, mono- o di-alquilamino de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, cicloalcoxi de C₃-C₇, cicloalquilmetoxi de C₃-C₇, o alcoxi de C₁-C₄ substituido completamente o
5 predominantemente por flúor,

Con la condición de que

R1 no sea trifluorometoxi,

R2 es hidrógeno, halógeno o alcoxi de C₁-C₄, y

R3 es hidrógeno o alcoxi de C₁-C₄, o

10 R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂, o

R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂ substituido completamente o predominantemente por flúor, o

15 R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂, y R3 es hidrógeno, o

R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂ substituido completamente o predominantemente por flúor y R3 es
20 hidrógeno,

R4 es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, ciclopropilo, ciano, alcoxicarbonilo de C₁-C₄ o -CH₂-O-R411, en la cual

R411 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ -alquilo de C₂-C₄
25 o alquil de C₁-C₄-carbonilo,

R41 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

R5 es hidrógeno, flúor o alquilo de C₁-C₄, y

R51 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

R4 es hidrógeno, flúor, cloro o alquilo de C₁-C₄,

5 R41 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

R5 es hidrógeno, flúor, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, ciclopropilo, ciano, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo o -CH₂-O-R511, en la cual

R511 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄ o alquil de C₁-C₄-carbonilo,

10 R51 es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, o

R4 y R5 juntos forman un puente de alqueno de C₁-C₄ y R41 y R51 son ambos hidrógeno,

R6 es alquilo de C₁-C₆, amino, formilo, o alquilo de C₁-C₄ substituido por R61, en el cual

15 R61 es alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, carboxilo, alcoxi de C₁-C₄, hidroxilo, halógeno o -N(R611)R612, en la cual

R611 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇ o cicloalquilo de C₃-C₇ -alquilo de C₁-C₄,

R612 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

20 R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het1, en el cual

Het1 es un radical de anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros que comprende un átomo de nitrógeno, al cual están unidos R611 y R612, y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado a partir de un grupo

25 que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente substituido

por R613 en un átomo de nitrógeno del anillo, en el cual

R613 es alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloalquilo de C₃-C₇-
alquilo de C₁-C₄, hidroxialquilo de C₂-C₄, alcoxi de C₁-C₄ -alquilo de C₂-C₄,
aminoalquilo de C₂-C₄, mono- o di-alquilamino de C₁-C₄ -alquilo de C₂-C₄,
5 formilo, piridilo o pirlmidinilo,

R7 es fenilo, Het2, fenilo sustituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2
sustituido con R74 y/o R75, naftilo, o naftilo sustituido con R76 y/o R77,
en el cual.

Het2 es un radical heteroarilo de 5 a 10 miembros monocíclico o
10 bicíclico fusionado que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de
los cuales está seleccionado a partir del grupo que consiste de nitrógeno,
oxígeno y azufre,

R71 es hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo de C₁-
C₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, mono- o di- alquilamino de C₁-C₄, alquilo de C₁-
15 C₄-sulfonilamino, arilsulfonilamino, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, carboxilo,
alquilo de C₁-C₄-tio, ariloxi-alcoxi de C₂-C₄, ariloxi-alquilo de C₁-C₄, ariloxi,
aril-alcoxi de C₁-C₄, arilo, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, alcoxi de C₁-C₄-
alquilo de C₁-C₄, hidroxialcoxi de C₂-C₄, aminoalcoxi de C₂-C₄, mono- o di-
alquilamino de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, o alcoxi de C₁-C₄ sustituido
20 completamente o predominantemente por flúor, en el cual

arilo es fenilo o fenilo sustituido con R711, en el cual

R711 es halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, nitro o ciano,

R72 es halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄-
carbonilo,

25 R73 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

R74 es halógeno, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, alcoxi de C₁-C₄, ciano, amino, mono- o di-alquilamino de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, morfolino, carboxilo, nitro, fenilo o feniloxi,

R75 es alquilo de C₁-C₄ o halógeno,

5 R76 es halógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, carboxilo o alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,

R77 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

R8 es alquilo de C₁-C₄, fenilo, alquinilo de C₂-C₄, ciano, -CH₂-O-R81, fenilcarbonilo, -C(O)-N(R82)R83 o -C(O)-OR9, en la cual

10 R81 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄ o alquil de C₁-C₄-carbonilo,

R82 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloalquilo de C₃-C₇-alquilo de C₁-C₄, fenilo o fenilalquilo de C₁-C₄, y

R83 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

15 R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico seleccionado a partir del grupo que consiste de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o N-(alquilo de C₁-C₄) -piperazinilo,

R9 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

20 bajo la condición, que

cuando R5 y R51 sean ambos hidrógeno, entonces

R8 es diferente de fenilo, fenilcarbonilo, -C(O)-N(R82)R83 o -C(O)-OR9, en la cual

25 R82 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloalquilo de C₃-C₇-alquilo de C₁-C₄, fenilo o fenilalquilo de C₁-C₄,

R83 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico seleccionado a partir del grupo que consiste de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o N-(alquilo de C₁-C₄)-piperazinilo, y

R9 es alquilo de C₁-C₄,

y a las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos compuestos.

La invención se refiere además en un tercer aspecto (aspecto c) de la variante 1 a compuestos de fórmula I, en la cual

R1 es halógeno, nitro, amino, mono- o di-alquilamino de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, cicloalcoxi de C₃-C₇, cicloalquilmetoxi de C₃-C₇, o alcoxi de C₁-C₄ substituido completamente o predominantemente por flúor,

R2 es halógeno o alcoxi de C₁-C₄,

R3 es alcoxi de C₁-C₄, o

R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂, o

R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂ substituido completamente o predominantemente por flúor,

R4 es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, ciclopropilo, ciano, alcóxicarbonilo de C₁-C₄ o -CH₂-O-R411, en la cual

R411 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ -alquilo de C₂-C₄ o alquil de C₁-C₄-carbonilo,

- R41 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,
 R5 es hidrógeno, flúor o alquilo de C₁-C₄,
 R51 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o
 R4 es hidrógeno, flúor, cloro o alquilo de C₁-C₄,
 5 R41 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,
 R5 es hidrógeno, flúor, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, ciclopropilo,
 ciano, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo o -CH₂-O-R511, en la cual
 R511 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄
 o alquil de C₁-C₄-carbonilo,
 10 R51 es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, o
 R4 y R5 juntos forman un puente de alquileo de C₁-C₄ y R41 y R51
 son ambos hidrógeno,
 R6 es alquilo de C₁-C₈, amino, formilo, o alquilo de C₁-C₄ substituido
 por R61, en el cual
 15 R61 es alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, carboxilo, alcoxi de C₁-C₄,
 hidroxilo, halógeno o -N(R611)R612, en la cual
 R611 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇ o
 cicloalquilo de C₃-C₇ -alquilo de C₁-C₄,
 R612 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o
 20 R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual
 están unidos forman un radical Het1, en el cual
 Het1 es un radical de anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros
 que comprende un átomo de nitrógeno, al cual están unidos R611 y R612,
 y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado a partir de un grupo
 25 que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente substituido

53
50

por R613 en un átomo de nitrógeno del anillo, en el cual

R613 es alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloalquilo de C₃-C₇-
alquilo de C₁-C₄, hidroxialquilo de C₂-C₄, alcoxi de C₁-C₄ -alquilo de C₂-C₄,
aminoalquilo de C₂-C₄, mono- o di-alquilamino de C₁-C₄ -alquilo de C₂-C₄,
5 formilo, piridilo o pirimidinilo,

R7 es fenilo, Het2, fenilo substituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2
substituido con R74 y/o R75, naftilo, o naftilo substituido con R76 y/o R77,
en el cual

Het2 es un radical heteroarilo de 5 a 10 miembros monocíclico o
10 bicíclico fusionado que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de
los cuales está seleccionado a partir del grupo que consiste de nitrógeno,
oxígeno y azufre,

R71 es hidroxilo, halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, alquilo de C₁-
C₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, mono- o di- alquilamino de C₁-C₄, alquil de C₁-
15 C₄-sulfonilamino, arilsulfonilamino, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, carboxilo,
alquil de C₁-C₄-tio, ariloxi-alcoxi de C₂-C₄, ariloxi-alquilo de C₁-C₄, ariloxi,
aril-alcoxi de C₁-C₄, arilo, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, alcoxi de C₁-C₄-
alquilo de C₁-C₄, hidroxialcoxi de C₂-C₄, aminoalcoxi de C₂-C₄, mono- o di-
alquilamino de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, o alcoxi de C₁-C₄ substituido
20 completamente o predominantemente por flúor, en el cual

arilo es fenilo o fenilo substituido con R711, en el cual

R711 es halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, nitró o ciano,

R72 es halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄-
carbonilo,

25 R73 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

R74 es halógeno, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, alcoxi de C₁-C₄, ciano, amino, mono- o di-alquilamino de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, morfollno, carboxilo, nitro, fenilo o feniloxi,

R75 es alquilo de C₁-C₄ o halógeno,

5 R76 es halógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, carboxilo o alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,

R77 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

R8 es alquilo de C₁-C₄, fenilo, alquinilo de C₂-C₄, ciano, -CH₂-O-R81, fenilcarbonilo, -C(O)-N(R82)R83 o -C(O)-OR9, en la cual

10 R81 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄ o alquil de C₁-C₄-carbonilo,

R82 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloalquilo de C₃-C₇-alquilo de C₁-C₄, fenilo o fenilalquilo de C₁-C₄, y

R83 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

15 R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico seleccionado a partir del grupo que consiste de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o N-(alquilo de C₁-C₄) -piperazinilo,

R9 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

20 bajo la condición, que

cuando R5 y R51 sean ambos hidrógeno, entonces

R8 es diferente de fenilo, fenilcarbonilo, -C(O)-N(R82)R83 o -C(O)-OR9, en la cual

25 R82 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloalquilo de C₃-C₇-alquilo de C₁-C₄, fenilo o fenilalquilo de C₁-C₄,

R83 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico seleccionado a partir del grupo que consiste de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o N-(alquilo
5 de C₁-C₄)-piperazinilo, y

R9 es alquilo de C₁-C₄,

y a las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos compuestos.

La invención se refiere además en un cuarto aspecto (aspecto d) de
10 la variante 1 a compuestos de fórmula I, en la cual

R1 es halógeno, nitro, amino, mono- o di-alquilamino de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, cicloalcoxi de C₃-C₇, cicloalquilmetoxi de C₃-C₇, o alcoxi de C₁-C₄ sustituido completamente o predominantemente por flúor,

15 R2 es hidrógeno, halógeno o alcoxi de C₁-C₄,

R3 es hidrógeno o alcoxi de C₁-C₄, o

R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂, o

R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno
20 con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂ sustituido completamente o predominantemente por flúor, o

R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂, y R3 es hidrógeno, o

25 R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno

con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂ substituido completamente o predominantemente por flúor y R₃ es hidrógeno,

R₄ es flúor, cloro, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, ciclopropilo, ciano,
5 alcoxi de C₁-C₄-carbonilo o -CH₂-O-R₄₁₁, en la cual

R₄₁₁ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ -alquilo de C₂-C₄
o alquil de C₁-C₄-carbonilo,

R₄₁ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

R₅ es hidrógeno, flúor o alquilo de C₁-C₄, y

10 R₅₁ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

R₄ es hidrógeno, flúor, cloro o alquilo de C₁-C₄,

R₄₁ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

R₅ es flúor, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, ciclopropilo, ciano, alcoxi
de C₁-C₄-carbonilo o -CH₂-O-R₅₁₁, en la cual

15 R₅₁₁ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄
o alquil de C₁-C₄-carbonilo,

R₅₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, o

R₄ y R₅ juntos forman un puente de alquilleno de C₁-C₄ y R₄₁ y R₅₁
son ambos hidrógeno,

20 R₆ es alquilo de C₁-C₆, amino, formilo, o alquilo de C₁-C₄ substituido
por R₆₁, en el cual

R₆₁ es alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, carboxilo, alcoxi de C₁-C₄,
hidroxilo, halógeno o -N(R₆₁₁)R₆₁₂, en la cual

R₆₁₁ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇ o
25 cicloalquilo de C₃-C₇ -alquilo de C₁-C₄,

R612 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het1, en el cual

Het1 es un radical de anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros
5 que comprende un átomo de nitrógeno, al cual están unidos R611 y R612, y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente substituido por R613 en un átomo de nitrógeno del anillo, en el cual

R613 es alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloalquilo de C₃-C₇-
10 alquilo de C₁-C₄, hidroxialquilo de C₂-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄, aminoalquilo de C₂-C₄, mono- o di-alquilamino de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄, formilo, piridilo o pirimidinilo,

R7 es fenilo, Het2; fenilo substituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2 substituido con R74 y/o R75, o naftilo, o naftilo substituido con R76 y/o
15 R77, en el cual

Het2 es un radical heteroarilo de 5 a 10 miembros monocíclico o biccíclico fusionado que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales está seleccionado a partir del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre,

20 R71 es hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, mono- o di-alquilamino de C₁-C₄, alquil de C₁-C₄-sulfonilamino, arilsulfonilamino, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, carboxilo, alquil de C₁-C₄-tio, ariloxi-alcoxi de C₂-C₄, ariloxi-alquilo de C₁-C₄, ariloxi, aril-alcoxi de C₁-C₄, arilo, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, alcoxi de C₁-C₄-
25 alquilo de C₁-C₄, hidroxialcoxi de C₂-C₄, aminoalcoxi de C₂-C₄, mono- o di-

alquilamino de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, o alcoxi de C₁-C₄ substituido completamente o predominantemente por flúor, en el cual

arilo es fenilo o fenilo substituido con R711, en el cual

R711 es halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, nitro o ciano,

5 R72 es halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,

R73 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

R74 es halógeno, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, alcoxi de C₁-C₄, ciano, amino, mono- o di-alquilamino de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,
10 morfolino, carboxilo, nitro, fenilo o feniloxi,

R75 es alquilo de C₁-C₄ o halógeno,

R76 es halógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, carboxilo o alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,

R77 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

15 R8 es alquilo de C₁-C₄, fenilo, alquínilo de C₂-C₄, ciano, -CH₂-O-R81, fenilcarbonilo, -C(O)-N(R82)R83 o -C(O)-OR9, en la cual

R81 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄ o alquil de C₁-C₄-carbonilo,

R82 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloalquilo
20 de C₃-C₇-alquilo de C₁-C₄, fenilo o fenilalquilo de C₁-C₄, y

R83 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico seleccionado a partir del grupo que consiste de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o N-(alquilo
25 de C₁-C₄) -piperazinilo,

R9 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

bajo la condición, que

cuando R5 y R51 sean ambos hidrógeno, entonces

R8 es diferente de fenilo, fenilcarbonilo, -C(O)-N(R82)R83 o -C(O)-

5 OR9, en la cual

R82 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloalquilo de C₃-C₇-alquilo de C₁-C₄, fenilo o fenilalquilo de C₁-C₄,

R83 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

10 R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico seleccionado a partir del grupo que consiste de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o N-(alquilo de C₁-C₄)-piperazinilo, y

R9 es alquilo de C₁-C₄,

15 y a las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos compuestos.

La invención se refiere además en un quinto aspecto (aspecto e) de la variante 1 a compuestos de fórmula I, en la cual

20 R1 es halógeno, nitro, amino, mono- o di-alquilamino de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, cicloalcoxi de C₃-C₇, cicloalquilmetoxi de C₃-C₇, o alcoxi de C₁-C₄ sustituido completamente o predominantemente por flúor,

R2 es hidrógeno, halógeno o alcoxi de C₁-C₄,

R3 es hidrógeno o alcoxi de C₁-C₄, o

25 R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂, o

R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂ substituido completamente o predominantemente por flúor, o

R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂, y R3 es hidrógeno, o

R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂ substituido completamente o predominantemente por flúor y R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, ciclopropilo, ciano, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo o -CH₂-O-R411, en la cual

R411 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ -alquilo de C₂-C₄ o alquil de C₁-C₄-carbonilo,

R41 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

R5 es hidrógeno, flúor o alquilo de C₁-C₄,

R51 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

o

R4 es hidrógeno, flúor, cloro o alquilo de C₁-C₄,

R41 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

R5 es hidrógeno, flúor, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, ciclopropilo, ciano, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo o -CH₂-O-R511, en la cual

R511 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄ o alquil de C₁-C₄-carbonilo,

R51 es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, o

R4 y R5 juntos forman un puente de alquileo de C₁-C₄ y R41 y R51 son ambos hidrógeno,

R6 es alquilo de C₁-C₈, amino, formilo, o alquilo de C₁-C₄ substituido por R61, en el cual

5 R61 es alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, carboxilo, alcoxi de C₁-C₄, hidroxilo, halógeno o -N(R611)R612, en la cual

R611 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇ o cicloalquilo de C₃-C₇-alquilo de C₁-C₄,

R612 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

10 R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het1, en el cual

Het1 es un radical de anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros que comprende un átomo de nitrógeno, al cual están unidos R611 y R612, y opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado a partir de un
15 grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente substituido por R613 en un átomo de nitrógeno del anillo, en el cual

R613 es alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloalquilo de C₃-C₇-alquilo de C₁-C₄, hidroxialquilo de C₂-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄, aminoalquilo de C₂-C₄, mono- o di-alquilamino de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄,
20 formilo, piridilo o pirimidinilo,

R7 es fenilo, Het2, fenilo substituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2 substituido con R74 y/o R75, naftilo, o naftilo substituido con R76 y/o R77, en el cual

Het2 es un radical heteroarillo de 5 a 10 miembros monocíclico o
25 bicíclico fusionado que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de

los cuales está seleccionado a partir del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre,

R71 es hidroxilo, halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, mono- o di-alquilamino de C₁-C₄, alquil de C₁-C₄-sulfonilamino, arilsulfonilamino, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, carboxilo, alquil de C₁-C₄-tio, ariloxi-alcoxi de C₂-C₄, ariloxi-alquilo de C₁-C₄, ariloxi, aril-alcoxi de C₁-C₄, arilo, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄, hidroxialcoxi de C₂-C₄, aminoalcoxi de C₂-C₄, mono- o di-alquilamino de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, o alcoxi de C₁-C₄ substituido completamente o predominantemente por flúor, en el cual

arilo es fenilo o fenilo substituido con R711, en el cual

R711 es halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, nitró o ciano,

R72 es halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,

R73 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

R74 es halógeno, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, alcoxi de C₁-C₄, ciano, amino, mono- o di-alquilamino de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, morfolino, carboxilo, nitró, fenilo o feniloxi,

R75 es alquilo de C₁-C₄ o halógeno,

R76 es halógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, carboxilo o alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,

R77 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

R8 es carboxilo,

y a las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos

compuestos

Alquilo de C_1-C_4 representa un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, propilo, isopropilo y preferiblemente los radicales etilo y metilo.

- 5 Alquilo de C_2-C_4 representa un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, propilo, isopropilo y preferiblemente el radical etilo.

- 10 Alquilo de C_1-C_6 representa un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales hexilo, isohexilo (4-metilpentilo), neohexilo (3,3-dimetilbutilo), pentilo, isopentilo (3-metilbutilo), neopentilo (2,2-dimetilpropilo), butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, propilo, isopropilo, etilo o metilo.

- 15 Alcoxi de C_1-C_4 representa radicales que, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, propoxi, isopropoxi y preferiblemente los radicales etoxi y metoxi.

- 20 Alquitio de C_1-C_4 representa radicales que, además del átomo de azufre, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales etiltio y metiltio.

- 25 Alcoxi de C_2-C_4 representa radicales que, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que

tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, propoxi, isopropoxi y preferiblemente el radical etoxi.

Cicloalcoxi de C_3-C_7 representa ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, 5 ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y cicloheptiloxi, de los cuales el ciclopropiloxi, el ciclobutiloxi y el ciclopentiloxi son los preferidos.

Cicloalquilo de C_3-C_7 representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, de los cuales el ciclopropilo, el ciclobutilo y el ciclopentilo son los preferidos.

10 Cicloalquilmetoxi de C_3-C_7 representa ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi y cicloheptilmetoxi, de los cuales los preferidos son ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi y ciclopentilmetoxi.

Cicloalquil de C_3-C_7 – alquilo de C_1-C_4 representa uno de los radicales 15 alquilo de C_1-C_4 antes mencionados, el cual está substituido por uno de los radicales cicloalquilo de C_3-C_7 antes mencionados. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales ciclopropilmetilo, ciclohexiletilo y el ciclohexilmetilo.

Como alcoxi de C_1-C_4 substituido completamente o 20 predominantemente por flúor, se puede mencionar por ejemplo, el radical 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, el perfluoroetoxi, el 1,2,2-trifluoroetoxi, en particular el 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, el 2,2,2-trifluoroetoxi, el trifluorometoxi y preferiblemente el radical difluorometoxi. "Predominantemente" en esta frase significa que más de la mitad de los átomos de hidrógeno del radical 25 alcoxi de C_1-C_4 están reemplazados por átomos de flúor.

Alcoxi de C₁-C₄ -alcoxi de C₂-C₄ representa uno de los radicales alcoxi de C₂-C₄ antes mencionados, el cual está substituido por uno de los radicales alcoxi de C₁-C₄ antes mencionados. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales 2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi y el 2-
5 Isopropoxietoxi.

Alcoxi de C₁-C₄ - alquilo de C₂-C₄ representa uno los radicales alquilo de C₂-C₄ antes mencionados, el cual está substituido por uno de los radicales alcoxi de C₁-C₄ antes mencionados. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales 2-metoxietilo y 2-isopropoxietilo.

10 Alcoxi de C₁-C₄ - alquilo de C₁-C₄ representa uno los radicales alquilo de C₁-C₄ antes mencionados, el cual está substituido por uno de los radicales alcoxi de C₁-C₄ antes mencionados. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales 2- metoxietilo y 2-isopropoxietilo.

Alquilendioxi de C₁-C₂ representa, por ejemplo, los radicales
15 metilendioxi [-O-CH₂-O-] y etilendioxi [-O-CH₂-CH₂-O-].

Como puente alquilendioxi de C₁-C₂ substituido completamente o predominantemente con flúor se puede mencionar, por ejemplo, el radical difluorometilendioxi [-O-CF₂-O-]. "Predominantemente" en esta frase significa que más de la mitad de los átomos de hidrógeno del radical
20 alquilendioxi de C₁-C₄ están reemplazados por átomos de flúor.

Fenilalquilo de C₁-C₄ representa a uno de los radicales alquilo de C₁-C₄ antes mencionados, el cual está substituido por un radical fenilo. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales fenetilo y bencilo.

Alcoxi de C₁-C₄ - carbonilo representa un radical que, además del
25 grupo carbonilo, contiene uno de los radicales alcoxi de C₁-C₄ antes

mencionados. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales metoxycarbonilo y etoxycarbonilo.

Alquil de C_1-C_4 – carbonilo representa un radical que, además del grupo carbonilo, contiene uno de los radicales alquilo de C_1-C_4 antes
5 mencionados. Un ejemplo que puede ser mencionado es el radical acetilo.

Alquileo de C_1-C_4 es un radical alquileo de cadena lineal tal como, por ejemplo, el radical metileno ($-CH_2-$) o, particularmente, el radical trimetileno ($-CH_2-CH_2-CH_2-$) o tetrametileno ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$).

Halógeno dentro del significado de la invención es bromo y,
10 preferiblemente cloro y flúor.

Hidroxialquilo de C_2-C_4 representa uno los radicales alquilo de C_2-C_4 antes mencionados, el cual está substituido por un grupo hidroxilo. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales 2-hidroxietilo y 3-hidroxipropilo.

15 Hidroxialcoxi de C_2-C_4 representa uno los radicales alcoxi de C_2-C_4 antes mencionados, el cual está substituido por un grupo hidroxilo.. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales 2-hidroxietoxi y 3-hidroxipropoxi.

Aminoalquilo de C_2-C_4 representa uno los radicales alquilo de C_2-C_4
20 antes mencionados el cual está substituido por un grupo amino. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales 2-aminoetilo y 3-aminopropilo.

Aminoalcoxi de C_2-C_4 representa uno los radicales alcoxi de C_2-C_4 antes mencionados el cual está substituido por un grupo amino. Ejemplos
25 que pueden ser mencionados son los radicales 2-aminoetoxi y 3-

aminopropoxi.

Además del átomo de nitrógeno, los radicales mono- o di-alquil de C₁-C₄-amino contienen uno o dos de los radicales alquilo de C₁-C₄ antes mencionados. El di-alquil de C₁-C₄- amino debe ser enfatizado y aquí en particular, dimetil-, dietil- y diisopropilamino.

Mono- o di-alquil de C₁-C₄-amino – alquilo de C₂-C₄ representa uno de los radicales alquilo de C₂-C₄ antes mencionados el cual está substituido por uno de los radicales mono- o di-alquil de C₁-C₄-amino antes mencionados. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales 2-dimetilaminoetilo y 3-dimetilaminopropilo.

Mono- o di-alquil de C₁-C₄-amino – alcoxi de C₂-C₄ representa uno de los radicales alcoxi de C₂-C₄ antes mencionados el cual está substituido por uno de los radicales mono- o di-alquil de C₁-C₄-amino antes mencionados.. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales 2-dimetilaminoetoxi y 3-dimetilaminopropoxi.

Alquil de C₁-C₄-sulfonilo es un grupo sulfonilo al cual está unido uno de los radicales alquilo de C₁-C₄ antes mencionados. Un ejemplo es el radical metansulfonilo (CH₃SO₂-).

Alquil de C₁-C₄-sulfonilamino es un grupo amino el cual está substituido por uno de los radicales alquil de C₁-C₄ – sulfonilo antes mencionados. Un ejemplo es el radical metanosulfonilamino (CH₃SO₂NH-).

Los radicales arilo aquí referidos, incluyendo aquellos que forman parte de otros grupos o radicales, incluyen los radicales fenilo o fenilo substituido con R711.

Ariloxi representa fenoxi o fenoxi substituido con R711.

Aril-alcoxi de C₁-C₄ representa uno de los radicales alcoxi de C₁-C₄ antes mencionados, el cual está substituido por uno de los radicales arilo antes mencionados. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales 2-ariletoxi (e.g. fenetoxi) y arilmetoxi (e.g. benciloxi).

5 Ariloxi-alcoxi de C₂-C₄ representa uno de los radicales alcoxi de C₂-C₄ antes mencionados, el cual está substituido por uno de los radicales ariloxi antes mencionados. Un ejemplo que puede ser mencionado es el radical 2-ariloxietoxi (e.g. 2-fenoxietoxi).

10 Ariloxi-alquilo de C₁-C₄ representa uno de los radicales alquilo de C₁-C₄ antes mencionados, el cual está substituido por uno de los radicales ariloxi antes mencionados. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales 2-ariloxietilo (e.g. 2-fenoxietilo) y ariloximetilo (e.g. fenoximetilo).

Los radicales mono- o di-alquil de C₁-C₄- aminocarbonilo contienen además del grupo carbonilo uno de los radicales mono- o di-alquil de C₁-C₄ amino antes mencionados. Ejemplos que pueden ser mencionados son los
15 radicales N-metilo-, N,N-dimetilo-, N-etilo-, N-propilo-, N,N-dietilo- y N-isopropiloaminocarbonilo.

Alquinilo de C₂-C₄ es un radical alquinilo de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos son los
20 radicales 2-propinilo (propargilo) y etinilo.

Het1 se refiere a un radical de anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros que comprende un átomo de nitrógeno, al cual están unidos R611 y R612, y opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente
25 substituido por R613 en un átomo de nitrógeno del anillo..Ejemplos para

Het1 incluyen e.g. piperidin-1-ilo, 4-metilo-piperidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, mofolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, imidazolidin-1-ilo, tiomofolin-4-ilo, homopiperidin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, 4-N-(alquilo de C₁-C₄)-homopiperazin-1-ilo o piperazinilo substituido en un átomo de nitrógeno del anillo por R613[4-N-(R613)-piperazin-1-ilo] tal como, por ejemplo, 4-N-(alquilo de C₁-C₄)-piperazin-1-ilo, 4-N-(hidroxialquilo de C₂-C₄)-piperazin-1-ilo, 4-N-(dimetilaminoalquilo de C₂-C₄)-piperazin-1-ilo, 4-N-(cicloalquilo de C₃-C₆)-piperazin-1-ilo, 4-N-fomil-piperazin-1-ilo, 4-N-(piridin-4-il)-piperazin-1-ilo, 4-N-(pirimidin-2-il)-piperazin-1-ilo o 4-N-(cicloalquílmethyl de C₃-C₆)-piperazin-1-ilo.

Het2 se refiere a un radical heteroarilo (heteroaromático) de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico fusionado que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales está seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre e incluye, por ejemplo sin limitar a furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, análogos fusionados a benzo de los mismos, tales como por ejemplo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo o benzimidazolilo, o naftiridinilo, ftalazinilo, imidazopiridinilo, purinilo, pteridinilo o imidazopiridazinilo. Los radicales monocíclicos de 5 a 6 miembros, tales como, por ejemplo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirimidinilo y piridinilo, y quinolinilo e indolilo son los más dignos de ser mencionados. Particularmente preferidos para ser mencionados son indolilo, quinolinilo y

piridinilo. Más particularmente preferidos son quinolilo y piridinilo, especialmente quinolin-4-ilo y, particularmente, piridin-4-ilo.

Alternativamente Het2 se refiere a un radical de anillo heterocíclico fusionado bicíclico de 9 o 10 miembros, parcialmente saturado que contiene un anillo benceno y que comprende uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales está seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre e incluye, por ejemplo, sin estar limitado a indolinilo, isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo o 2,3-dihidrobencofuranilo.

N-(alquil de C₁-C₄)-piperazinilo representa el radical piperazin-1-ilo sustituido por uno de los radicales alquilo de C₁-C₄ antes mencionados en el átomo de nitrógeno del anillo 4-N.

Naftilo incluye naftalen-1-ilo y naftalen-2-ilo.

El término Het2 incluye todas las formas isoméricas posibles del mismo, en particular los isómeros de posición del mismo. Así, e. g. piridinilo o piridilo incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo.

Los constituyentes que están substituidos como se describe aquí pueden estar substituidos en cualquier posición posible, a menos que se indique de otra manera.

Así, los substituyentes R1, R2 y/o R3 pueden estar unidos en cualquier posición de la porción benzo del anillo pirrolodihidroisoquinolina, a menos que se indique de otra manera.

Los substituyentes R71, R72 y/o R73 de los compuestos de conformidad con la presente invención pueden estar cada uno unidos en la

posición orto, meta o para con respecto a la posición de enlace en la cual está unido el anillo fenilo a la porción pirrolo del anillo de pirrolodihidroisoquinolina, con lo cual en una modalidad de la presente invención será enfatizada la unión en la posición meta o, en particular, en la posición para.

Las sales adecuadas para los compuestos de la fórmula I - dependiendo de la sustitución - son todas las sales de adición de ácido o todas las sales con bases. Se puede hacer mención particularmente a las bases y ácidos orgánicos e inorgánicos farmacológicamente tolerables usados comúnmente en farmacia. Son adecuadas, por una parte las sales de adición de ácido insolubles en agua y, particularmente, las sales de adición de ácido solubles en agua con ácidos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maléico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluensulfónico, ácido metansulfónico o ácido 3-hidroxi-2-naftóico, los ácidos son empleados en la preparación de la sal - dependiendo de si se refiere a un ácido mono o polibásico y dependiendo de cual es la sal deseada - en una relación cuantitativa equimolar o una diferente de la misma.

Por otro lado, las sales con bases, dependiendo de la sustitución, son también adecuadas. Como ejemplos de sales con bases se mencionan las sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio,

meglumina o guanidinio, aquí, también las bases se emplean en la preparación de las sales en una relación cuantitativa equimolar o una diferente de la misma.

Las sales farmacológicamente intolerables, que pueden ser
5 obtenidas, por ejemplo, como productos de procesos durante la preparación de los compuestos de conformidad con la invención en una escala Industrial, son convertidas en sales farmacológicamente tolerables mediante procesos conocidos por expertos en la materia.

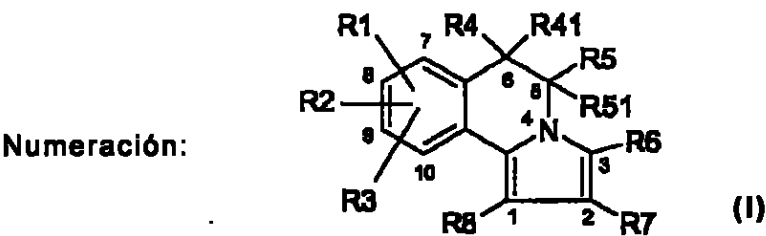
De conformidad con el conocimiento de un experto los compuestos de
10 la invención así como sus sales pueden contener, e.g. cuando están aislados en forma cristalina, cantidades variables de solventes, por lo tanto están incluidos dentro del alcance de la invención todos los solvatos y en particular todos los hidratos de los compuestos de fórmula I así como todos los solvatos y en particular todos los hidratos de las sales de los
15 compuestos de fórmula I.

Dependiendo de la substitución, los compuestos de fórmula I pueden ser compuestos quirales que tienen, por ejemplo centros quirales y/o ejes quirales debido a la rotación obstaculizada alrededor de enlaces simples. Los ejes quirales pueden estar presentes en particular en aquellos
20 compuestos de conformidad con la invención, en los cuales R7 es un anillo bicíclico o un anillo monocíclico substituido en la posición orto con respecto a la posición de unión en la cual dicho anillo monocíclico está enlazado al sistema del anillo pirrolo[2,1-a]isoquinolina. La invención por lo tanto incluye todos los diastereómeros concebibles puros y enantiómeros puros y
25 mezclas de los mismos en cualquier relación de mezclado incluyendo los

racematos. Las mezclas de diastereómeros pueden estar separados en los isómeros individuales mediante procesos cromatográficos. Los enantiómeros pueden separarse de una manera conocida (e.g. por proceso cromatográficos en fases quirales o por resolución)

- 5 Un subaspecto especial (subaspecto 1) de los aspectos a, b, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, b, c, d y e, en la cual ninguno de R1, R2 y R3 está enlazado a la posición 10 del anillo de pirrolo[2,1-a]isoquinolina.

10



- 15 Un subaspecto especial (subaspecto 2) de los aspectos a, b, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, b, c, d y e, en la cual

R8 es alquilo de C₁-C₄, fenilo, alquililo de C₂-C₄, ciano, -CH₂-O-R81, fenilcarbonilo o -C(O)-N(R82) R83, en la cual

- 20 R81 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄ o alquilo de C₁-C₄-carbonilo,

R82 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloalquilo de C₃-C₇-alquilo de C₁-C₄, fenilo o fenil-alquilo de C₁-C₄,

R83 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

- 25 R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual

están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico seleccionado a partir del grupo que consiste de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o N-(alquilo de C₁-C₄)-piperazinilo.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 3) de los aspectos a, b, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, b, c, d y e, en la cual

R1 es halógeno, nitro, amino, mono-o di-alquil de C₁-C₄ -amino, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ -alcoxi de C₂-C₄, cicloalcoxi de C₃-C₇, cicloalquil de C₃-C₇-metoxi, o alcoxi de C₁-C₄ substituido completamente o predominantemente por flúor,

con la condición de que R1 no sea trifluorometoxi,

R2 es hidrógeno, halógeno o alcoxi de C₁-C₄,

R3 es hidrógeno o alcoxi de C₁-C₄, o

R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro forman conjuntamente un puente alquilendioxi de C₁-C₂, o

R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro forman conjuntamente un puente alquilendioxi de C₁-C₂ substituido completamente o predominantemente por flúor, o

R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro forman conjuntamente un puente alquilendioxi de C₁-C₂ y R3 es hidrógeno, o

R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro forman conjuntamente un puente alquilendioxi de C₁-C₂ substituido completamente o predominantemente por flúor y R3 es

hidrógeno.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 4) de los aspectos a, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, c, d y e, en la cual

- 5 R1 es halógeno, nitro, amino, mono- o di-alquil de C₁-C₄amino, alquilo de C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, cicloalcoxi de C₃-C₇, cicloalquil de C₃-C₇-metoxi, o alcoxi de C₁-C₄ sustituido completamente o predominantemente por flúor,

R2 es halógeno o alcoxi de C₁-C₄,

- 10 R3 es alcoxi de C₁-C₄, o

R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro forman conjuntamente un puente alquilendioxi de C₁-C₂, o

- 15 R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro forman conjuntamente un puente alquilendioxi de C₁-C₂ sustituido completamente o predominantemente por flúor.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 5) de los aspectos a, b, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, b, c, d y e, en la cual

- 20 R4 es flúor, cloro, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, ciclopropilo, ciano, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo o -CH₂-O-R411, en la cual

R411 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄ o alquil de C₁-C₄-carbonilo,

R41 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

- 25 R5 es hidrógeno, flúor o alquilo de C₁-C₄,

R51 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

R4 es hidrógeno, flúor, cloro o alquilo de C₁-C₄,

R41 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R5 es flúor, alquilo de C₁-C₄,
trifluorometilo, ciclopropilo, ciano, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo o -CH₂-O-R511,

5 en la cual

R511 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄
o alquilo de C₁-C₄-carbonilo,

R51 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

R4 y R5 forman conjuntamente un puente alquileno de C₁-C₄ y R41 y

10 R51 son ambos hidrógeno.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 6) de los aspectos a, b,
d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los
aspectos a, b, d y e, en la cual

R1 es halógeno, nitro, amino, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi
15 de C₂-C₄, o alcoxi de C₁-C₄, substituido completamente o
predominantemente por flúor,

con la condición de que R1 no sea trifluorometoxi,

R2 es hidrógeno o alcoxi de C₁-C₄,

R3 es hidrógeno o alcoxi de C₁-C₄, o

20 R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno
con respecto a otro forman conjuntamente un puente alquilendioxi de C₁-C₂
substituido completamente o predominantemente por flúor y R3 es
hidrógeno.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 7) de dichos aspectos
25 a, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los

aspectos a, c, d y e, en la cual R1 es halógeno, nitro, amino, alquilo de C₁-C₄, alcoxí de C₁-C₄, alcoxí de C₁-C₄-alcoxí de C₂-C₄, o alcoxí de C₁-C₄ substituido completamente o predominantemente por flúor,

R2 es alcoxí de C₁-C₄,

5 R3 es alcoxí de C₁-C₄.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 8) de dichos aspectos a, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, c, d y e, en la cual

10 R1 es halógeno, nitro, amino, alquilo de C₁-C₄, alcoxí de C₁-C₄, alcoxí de C₁-C₄-alcoxí de C₂-C₄, o alcoxí de C₁-C₄ substituido completamente o predominantemente por flúor,

R2 es halógeno,

R3 es alcoxí de C₁-C₄.

15 Un subaspecto especial adicional (subaspecto 9) de dichos aspectos a, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, d y e, en la cual

R1 es halógeno, nitro, amino, alquilo de C₁-C₄, alcoxí de C₁-C₄, alcoxí de C₁-C₄-alcoxí de C₂-C₄, o alcoxí de C₁-C₄ substituido completamente o predominantemente por flúor,

20 R2 es alcoxí de C₁-C₄,

R3 es hidrógeno.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 10) de dichos aspectos a, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, d y e, en la cual

25 R1 es alcoxí de C₁-C₄,

R2 es alcoxi de C₁-C₄,

R3 es hidrógeno.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 11) de dichos aspectos a, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los
5 aspectos a, d y e, en la cual

R1 es halógeno o alcoxi de C₁-C₂,

R2 es hidrógeno o alcoxi de C₁-C₂,

R3 es alcoxi de C₁-C₂.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 12) de dichos aspectos
10 a, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, c, d y e, en la cual

R1 es alcoxi de C₁-C₂,

R2 es alcoxi de C₁-C₂,

R3 es alcoxi de C₁-C₂.

15 Los compuestos de conformidad con el subaspecto 12 más notables a ser mencionados son aquellos, en los cuales ninguno de R1, R2 y R3 está enlazado a la posición 10 del anillo pirrolo[2,1-a]isoquinolina.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 13) de dichos aspectos a, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los
20 aspectos a, d y e, en la cual

R1 es alcoxi de C₁-C₂,

R2 es hidrógeno,

R3 es alcoxi de C₁-C₂.

Los compuestos de conformidad con el subaspecto 13 más notables a
25 ser mencionados son aquellos, en los cuales R1 está unido a la posición 8 y

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo[2,1-a]isoquinolina, o aquellos, en los cuales R1 está unido a la posición 9 y R3 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2,1-a] isoquinolina.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 14) de dichos aspectos
5 a, b, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, b, d y e, en la cual

R1 es halógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es alcoxi de C₁-C₂.

10 Los compuestos de conformidad con el subaspecto 14 más notables a ser mencionados son aquellos, en los cuales R1 está unido a la posición 8 y R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo[2,1-a]isoquinolina, o aquellos, en los cuales R1 está unido a la posición 9 y R3 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2,1-a] isoquinolina.

15 Un subaspecto especial adicional (subaspecto 15) de dichos aspectos a, b, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, b, c, d y e, en la cual

R1 es halógeno,

R2 es alcoxi de C₁-C₂,

20 R3 es alcoxi de C₁-C₂.

Los compuestos de conformidad con el subaspecto 15 más notables a ser mencionados son aquellos, en los cuales ninguno de R1, R2 y R3 está enlazado a la posición 10 del anillo pirrolo[2,1-a]isoquinolina.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 16) de dichos aspectos
25 a, b, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con

los aspectos a, b, c, d y e, en la cual

R1 es halógeno,

R2 es halógeno,

R3 es alcoxi de C₁-C₂.

- 5 Los compuestos de conformidad con el subaspecto 16 más notables a ser mencionados son aquellos, en los cuales ninguno de R1, R2 y R3 está enlazado a la posición 10 del anillo pirrolo[2,1-a]isoquinolina.

- Un subaspecto especial adicional (subaspecto 17) de los aspectos a, b, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los
10 aspectos a, b, c, d y e, en la cual

R1 es halógeno, nitro, alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄.

- Un subaspecto especial adicional (subaspecto 18) de los aspectos a, b, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los
15 aspectos a, b, c, d y e, en la cual

R1 es cloro o flúor.

Los compuestos de conformidad con el subaspecto 18 más notables a ser mencionados son aquellos, en los cuales R1 no está unido a la posición 10 del anillo pirrolo[2,1-a]isoquinolina.

- 20 Un subaspecto especial adicional (subaspecto 19) de los aspectos a, b, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, b, c, d y e, en la cual

R4 es alquilo de C₁-C₄,

R41 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

- 25 R5 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

R51 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

R4 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

R41 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

R5 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄--carbonilo,

5 R51 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

R4 y R5 forman conjuntamente un puente alquileno de C₃-C₄ y

R41 y R51 son ambos hidrógeno.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 20) de los aspectos a,
b, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los
10 aspectos a, b, c, d y e, en la cual

R4 es alquilo de C₁-C₄,

R41 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

R5 es hidrógeno,

R51 es hidrógeno,

15 o

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄--carbonilo,

R51 es hidrógeno,

20 o

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es alquilo de C₁-C₄, R51 es alquilo de C₁-C₄, o R4 y R5 forman
conjuntamente un puente alquileno de C₃-C₄, y

25 R41 y R51 son ambos hidrógeno.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 21) de los aspectos a, b, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, b, c, d y e, en la cual cualquiera de

R4 es alquilo de C₁-C₄, o

- 5 R41 es alquilo de C₁-C₄, o R5 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄--
carbonilo, o

R51 es alquilo de C₁-C₄, o

R4 y R5 forman conjuntamente un puente alquilenos de C₃-C₄, y

R41 y R51 son ambos hidrógeno.

- 10 Un subaspecto especial adicional (subaspecto 22) de los aspectos a, b, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, b, c, d y e, en la cual

R5 es alquilo de C₁-C₄.

- 15 Un subaspecto especial adicional (subaspecto 23) de los aspectos a, b, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, b, c, d y e, en la cual

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es alquilo de C₁-C₄,

- 20 R51 es hidrógeno.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 24) de los aspectos a, b, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, b, c, d y e, en la cual

R4 es hidrógeno,

- 25 R41 es hidrógeno,

R5 es metilo o etilo,

R51 es hidrógeno.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 25) de los aspectos a, b, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los
5 aspectos a, b, c, d y e, en la cual R4 es hidrógeno, R41 es hidrógeno, R5 es metilo, R51 es hidrógeno.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 26) de los aspectos a, b, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, b, c, d y e, en la cual

10 R6 es alquilo de C₁-C₆, o alquilo de C₁-C₄ sustituido por R6₁, en la cual R61 es alcoxi de C₁-C₄-carbonilo.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 27) de los aspectos a, b, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, b, c, d y e, en la cual

15 R6 es metilo, etilo o metoxycarboniletilo.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 28) de los aspectos a, b, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, b, c, d y e, en la cual

R6 es metilo.

20 Un subaspecto especial adicional (subaspecto 29) de los aspectos a, b, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, b, c, d y e, en la cual

R6 es metoxycarboniletilo.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 30) de los aspectos a,
25 b, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los

aspectos a, b, c, d y e, en la cual

R7 es Het2, Het2 substituido con R74 y/o R75, o hidroxi-dimetil-fenilo, en el cual

Het2 es piridinilo o quinolinilo,

5 R74 es halógeno, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, alcoxi de C₁-C₄, ciano, amino, mono o di-alquil de C₁-C₄-amino, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, carboxilo, nitro, fenilo o feniloxi,

R75 es alquilo de C₁-C₄.

Los compuestos de conformidad con el subaspecto 30 más notables a
10 ser mencionados son aquellos en los cuales

R7 es Het2, Het2 substituido con R74 y/o R75, o 4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo, en el cual

Het2 es piridin-4-ilo o quinolin-4-ilo,

R74 es halógeno, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, alcoxi de C₁-C₄,
15 clano, amino, mono- o di-alquil de C₁-C₄-amino, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, carboxilo, nitro, fenilo o feniloxi,

R75 es alquilo de C₁-C₄.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 31) de los aspectos a, b, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los
20 aspectos a, b, c, d y e, en la cual

R7 es piridin-4-ilo.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 32) de los aspectos a, b, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los
aspectos a, b, c, d y e, en la cual

25 R7 es 2,6-dimetilpiridin-4-ilo.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 33) de los aspectos a, b, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, b, c, d y e, en la cual

R7 es quinolin-4-ilo.

- 5 Un subaspecto especial adicional (subaspecto 34) de los aspectos a, b, c y d se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, b, c y d, en la cual

R8 es alquilo de C₁-C₄, fenilo, alquínilo de C₂-C₄, ciano, -CH₂-O-R81, fenilcarbonilo o -C (O)-N(R82) R83, en la cual

- 10 R81 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄ o alquilo de C₁-C₄-carbonilo,

R82 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloalquilo de C₃-C₇-alquilo de C₁-C₄, fenilo o fenilalquilo de C₁-C₄,

R83 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

- 15 R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico seleccionado a partir del grupo que consiste de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o N-(alquil de C₁-C₄)-piperazinilo.

- 20 Un subaspecto especial adicional (subaspecto 35) de los aspectos a, b, c y d se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, b, c y d, en la cual

R8 es fenilo, ciano, fenilcarbonilo o -C (O)-N (R82)R83, en la cual

R82 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇ o fenilo,

R83 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

- 25 R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual

están unidos, forman un anillo pirrolidinilo.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 36) de los aspectos a, b, c y d se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, b, c y d, en la cual

5 R8 es ciano.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 37) de los aspectos b, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos b, c, d y e, en la cual

R8 es carboxilo.

10 Un subaspecto especial adicional (subaspecto 38) de los aspectos a, b, c y d se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, b, c y d, en la cual

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

15 R5 es alquilo de C₁-C₂,

R51 es hidrógeno, y

R8 es ciano.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 39) de los aspectos b, c y d se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos b, c y d, en la cual

20

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es alquilo de C₁-C₂,

R51 es hidrógeno, y

25 R8 es-C(O)-OR9, en la cual

R9 es alquilo de C₁-C₂.

Un subaspecto especial adicional (subaspecto 40) de los aspectos a, b, c, d y e se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, b, c, d y e, en la cual

- 5 R4 es hidrógeno,
- R41 es hidrógeno,
- R5 es alquilo de C₁-C₂,
- R51 es hidrógeno, y
- R6 es metilo, etilo o metoxicarboniletilo.

- 10 Un subaspecto especial adicional (subaspecto 41) de los aspectos a, b, c y d se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, b, c y d, en la cual

- R4 es hidrógeno,
- R41 es hidrógeno,

- 15 R5 es alquilo de C₁-C₂,
- R51 es hidrógeno,
- R6 es metilo, etilo o metoxicarboniletilo, y
- R8 es ciano.

- 20 Un subaspecto especial adicional (subaspecto 42) de los aspectos a, c y d se refiere a los compuestos de fórmula I de conformidad con los aspectos a, c y d, en la cual

- R1 es halógeno o alcoxi de C₁-C₂,
- R2 es hidrógeno o alcoxi de C₁-C₂,
- R3 es alcoxi de C₁-C₂,

- 25 R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es alquilo de C₁-C₂,

R51 es hidrógeno,

R6 es metilo, etilo o metoxicarboniletilo, y

5 R8 es ciano.

Los subaspectos especiales más apreciables de ser mencionados son los subaspectos 11, 12, 15, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 36, 38, 40, 41 y 42.

10 Los subaspectos particularmente apreciables para ser mencionados son los subaspectos 25, 36, 38, 40, 41 y 42.

El subaspecto especiales más particularmente apreciable para ser mencionado es el subaspecto 41 y, especialmente, 42.

Los compuestos de conformidad con el aspecto a mas notables a ser mencionados son aquellos de la fórmula I, en la cual

15 R1 es halógeno, nitro, amino, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄--alcoxi de C₂-C₄, o alcoxi de C₁-C₄ substituido completamente o predominantemente por flúor,

R2 es hidrógeno o alcoxi de C₁-C₄,

R3 es hidrógeno o alcoxi de C₁-C₄, o

20 R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro forman conjuntamente un puente alquilendioxi de C₁-C₂ substituido completamente o predominantemente por flúor y

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

25 R41 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

- R5 es hidrógeno,
R51 es hidrógeno, o
R4 es hidrógeno,
R41 es hidrógeno,
- 5 R5 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,
R51 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,
o
R4 es hidrógeno,
R41 es hidrógeno,
- 10 R5 es alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,
R51 es hidrógeno, o R4 y R5 forman conjuntamente un puente
alquilenos de C₃-C₄ y
R41 y R51 son ambos hidrógeno,
R6 es alquilo de C₁-C₆ o alquilo de C₁-C₄ substituido por R61, en el
- 15 cual
R61 es alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,
R7 es fenilo,
Het2, fenilo substituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2 substituido
con R74 y/o R75, o naftilo, en la cual
- 20 Het2 es un radical heteroarilo seleccionado a partir del grupo que
consiste de furanilo, tiofenilo, pirrolilo, piridinilo, quinolilo, indolilo,
benzotiofenilo y benzofuranilo,
R71 es hidroxilo, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo de C₁-C₄,
alcoxi de C₁-C₄, amino, mono o di-alquil de C₁-C₄-amino, alquilo de C₁-
- 25 C₄sulfonilamino, tolilsulfonilamino o ariloxi, en el cual arilo es fenilo

substituido con R711, en el cual

R711 es halógeno,

R72 es alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,

R73 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

5 R74 es alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, alcoxi de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, nitro, fenilo o feniloxi,

R75 es alquilo de C₁-C₄,

R8 es fenilo, ciano, fenilcarbonilo o -C(O)-N(R82) R83, en la cual

R82 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇ o fenilo,

10 R83 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico seleccionado a partir del grupo que consiste de pirrolidinilo y piperidinilo;

bajo la condición de que,

15 cuando R5 y R51 sean ambos hidrógeno, entonces

R8 es diferente de fenilo, fenilcarbonilo o -C(O)-N(R82)R83, en la cual

R82 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇ o fenilo,

R83 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

20 R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico seleccionado a partir del grupo que consiste de pirrolidinilo y piperidinilo; y las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos compuestos.

Los compuestos de conformidad con el aspecto a en particular dignos
25 de ser mencionados son aquellos de la fórmula I, en la cual

R1 es cloro, flúor, nitro, amino, metilo, metoxi, metoxietoxi o difluorometoxi,

R2 es hidrógeno o metoxi,

R3 es hidrógeno o metoxi, o

5 R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro forman conjuntamente un puente difluorometilenedioxi y

R3 es hidrógeno, y ninguno de R1, R2 y R3 está enlazado a la posición 10 del anillo pirrolo[2,1-a] isoquinolina,

R4 es hidrógeno o metilo,

10 R41 es hidrógeno o metilo,

R5 es hidrógeno,

R51 es hidrógeno,

o

R4 es hidrógeno,

15 R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno o metilo,

R51 es hidrógeno o metilo,

o

R4 es hidrógeno,

20 R41 es hidrógeno,

R5 es metoxicarboniletilo,

R51 es hidrógeno, o

R4 y R5 forman conjuntamente un puente tetrametileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) y

25 R41 y R51 son ambos hidrógeno,

R6 es metilo, etilo o metoxycarboniletilo,

R7 es fenilo, Het2, fenilo substituido con R71 y/o R72 y/o R73, o naptilo, en la cual

Het2 es indolilo, piridinilo o quinolilo,

5 R71 es hidroxilo, cloro, metoxi, dimetilamino, o ariloxi, en la cual arilo es fenilo substituido con R711, en la cual

R711 es cloro,

R72 es metilo, ter-butilo o metoxi,

R73 es metilo, ter-butilo o metoxi,

10 R8 es fenilo, ciano, fenilcarbonilo o -C(O)-N(R82)R83, en la cual

R82 es hidrógeno, metilo, etilo, iso-propilo, iso-butilo, ciclohexilo, ciclopropilo o fenilo,

R83 es hidrógeno o metilo, o

15 R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un radical pirrolidinilo;

bajo la condición de que,

cuando R5 y R51 son ambos hidrógeno, entonces R8 es diferente de fenilo, fenilcarbonilo o -C(O)-N(R82)R83, en la cual

20 R82 es hidrógeno, metilo, etilo, iso-propilo, iso-butilo, ciclohexilo, ciclopropilo o fenilo,

R83 es hidrógeno o metilo, o

R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un radical pirrolidinilo; y las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos compuestos.

25 Los compuestos de conformidad con el aspecto b más dignos de ser

mencionados son aquellos de formula I, en la cual

R1 es halógeno, nitro, amino, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, o alcoxi de C₁-C₄ substituido completamente o predominantemente por flúor,

5 con la condición de que

R1 no sea trifluorometoxi,

R2 es hidrógeno o alcoxi de C₁-C₄,

R3 es hidrógeno o alcoxi de C₁-C₄, o

10 R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro forman conjuntamente un puente alquilendioxi de C₁-C₂ substituido completamente o predominantemente por flúor y

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

R41 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

15 R5 es hidrógeno, R51 es hidrógeno, o

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

R51 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

20 R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,

R51 es hidrógeno, o

R4 y R5 forman conjuntamente un puente alquileno de C₃-C₄ y

25 R41 y R51 son ambos hidrógeno,

R6 es alquilo de C₁-C₆, formilo, o alquilo de C₁-C₄ substituido por R61, en la cual

R6₁ es alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,

R7 es fenilo, Het2, Fenilo substituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2
5 substituido con R74 y/o R75, o naftilo, en la cual

Het2 es un radical heteroariloseleccionado a partir del grupo que consiste de furanilo, tiofenilo, pirrolilo, piridinilo, quinolilo, indolilo, benzotiofenilo y benzofuranilo,

R71 es hidroxilo, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo de C₁-C₄,
10 alcoxi de C₁-C₄, amino, mono- o di-alquilamino de C₁-C₄, alquilo de sulfonilamino de C₁-C₄, tolilsulfonilamino o ariloxi, en la cual

arilo es fenilo substituido con R711, en la cual

R711 es halógeno,

R72 es alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,

15 R73 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

R7₄ es alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, alcoxi de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, nitro, fenilo o feniloxi,

R75 es alquilo de C₁-C₄,

R8 es fenilo, ciano, fenilcarbonilo, -C(O)-N (R82) R83 o -C (O)-OR9,
20 en la cual

R82 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇ o fenilo,

R83 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico seleccionado a partir
25 del grupo que consiste de pirrolidinilo y piperidinilo,

R9 es alquilo de C₁-C₄;

bajo la condición de que,

cuando R5 y R51 son ambos hidrógeno, entonces

R8 es diferente de fenilo, fenilcarbonilo, -C(O)-N(R82) R83 o -C (O)-

5 OR9, en la cual

R82 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇ o fenilo, R83 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico seleccionado a partir
10 del grupo que consiste de pirrolidinilo y piperidinilo,

R9 es alquilo de C₁-C₄;

y las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos compuestos.

Los compuestos de conformidad con el aspecto b en particular dignos
15 de ser mencionados son aquellos de la fórmula I , en la cual

R1 es cloro, flúor, nitro, amino, metilo, metoxietoxi o difluorometoxi,

R2 es hidrógeno o metoxi,

R3 es hidrógeno o metoxi, o R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro forman conjuntamente un
20 puente difluorometilendioxi y R3 es hidrógeno, y ninguno de R1, R2 y R3 está unido a la posición 10 del anillo pirrolo[2,1-a]isoquinolina,

R4 es hidrógeno o metilo,

R41 es hidrógeno o metilo,

R5 es hidrógeno,

25 R51 es hidrógeno, o

R4 es hidrógeno,
 R41 es hidrógeno,
 R5 es hidrógeno o metilo,
 R51 es hidrógeno o metilo,

5 o

R4 es hidrógeno,
 R41 es hidrógeno,
 R5 es metoxycarbonilo,
 R51 es hidrógeno, o

10 R4 y R5 forman conjuntamente un puente tetrametileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) y

R41 y R51 son ambos hidrógeno,
 R6 es metilo, etilo o metoxycarboniletilo,
 R7 es fenilo, Het2, fenilo substituido con R71 y/o R72 y/o R73, o

15 naftilo, en la cual Het2 es indolilo, piridinilo o quinolilo,

R71 es hidroxilo, cloro, metoxi, dimetilamino, o ariloxi, en la cual
 arilo es fenilo substituido con R711, en la cual
 R711 es cloro,

R72 es metilo, ter-butilo o metoxi,

20 R73 es metilo, ter-butilo o metoxi,

R8 es fenilo, clano, fenilcarbonilo, -C (O)-N (R82) R83 o -C(O)-OR9,
 en la cual

R82 es hidrógeno, metilo, etilo, Iso-propilo, iso-butilo, ciclohexilo,
 ciclopropilo o fenilo,

25 R83 es hidrógeno o metilo, o

R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un radical pirrolidinilo,

R9 es metilo o etilo; bajo la condición de que,

cuando R5 y R51 son ambos hidrógeno, entonces

5 R8 es diferente de fenilo, fenilcarbonilo, -C(O)-N (R82) R83 o -C(O)-OR9, en la cual

R82 es hidrógeno, metilo, etilo, iso-propilo, iso-butilo, ciclohexilo, ciclopropilo o fenilo,

R83 es hidrógeno o metilo, o

10 R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un radical pirrolidinilo,

R9 es metilo o etilo; y las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos compuestos.

Los compuestos de conformidad con el aspecto c más dignos de ser
15 mencionados son aquellos de fórmula I, en la cual

R1 es halógeno, nitro, amino, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, o alcoxi de C₁-C₄ substituido completamente o predominantemente por flúor,

R2 es alcoxi de C₁-C₄,

20 R3 es alcoxi de C₁-C₄,

R4 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

R41 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

R5 es hidrógeno,

R51 es hidrógeno, o

25 R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

R51 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

o

5 R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,

R51 es hidrógeno, o

R4 y R5 forman conjuntamente un puente alquileno de C₃-C₄ y R41 y

10 R51 son ambos hidrógeno,

R6 es alquilo de C₁-C₆ o alquilo de C₁-C₄ substituido por R61, en la

cual

R61 es alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,

R7 es fenilo, Het2, fenilo substituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2

15 substituido con R74 y/o R75, o naftilo, en la cual

Het2 es un radical heteroarilo seleccionado a partir del grupo que consiste de furanilo, tiofenilo, pirrolilo, piridinilo, quinolilo, indolilo, benzotiofenilo y benzofuranilo,

20 R71 es hidroxilo, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, mono o di-alquilamino de C₁-C₄, alquil de C₁-C₄-sulfonilamino, tolilsulfonilamino o ariloxi, en la cual

arilo es fenilo substituido con R711, en la cual

R711 es halógeno,

R72 es alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,

25 R73 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

R74 es alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, alcoxi de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, nitro, fenilo o feniloxi,

R75 es alquilo de C₁-C₄,

R8 es fenilo, ciano, fenilcarbonilo, -C (O)-N(R82) R83 o -C (O)-OR9,

5 en la cual

R82 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇ o fenilo,

R83 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico seleccionado a partir
10 del grupo que consiste de pirrolidinilo y piperidinilo,

R9 es alquilo de C₁-C₄;

bajo la condición de que cuando R5 y R51 son ambos hidrógeno, entonces

R8 es diferente de fenilo, fenilcarbonilo, -C(O)-N (R82) R83 o -C(O)-
15 OR9, en la cual

R82 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇ o fenilo,

R83 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico seleccionado a partir
20 del grupo que consiste de pirrolidinilo y piperidinilo,

R9 es alquilo de C₁-C₄; y las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos compuestos.

Los compuestos de conformidad con el aspecto c en particular dignos de ser mencionados son aquellos de la fórmula I, en la cual

25 R1 es cloro, flúor, nitro, amino, metilo, metoxi, metoxietoxi o

- difluorometoxi,
- R2 es metoxi,
- R3 es metoxi, y ninguno de R1, R2 y R3 está unido a la posición 10 del anillo pirrolo[2,1-a]isoquinolina,
- 5 R4 es hidrógeno o metilo,
- R41 es hidrógeno o metilo,
- R5 es hidrógeno,
- R51 es hidrógeno,
- o
- 10 R4 es hidrógeno,
- R41 es hidrógeno,
- R5 es hidrógeno o metilo,
- R51 es hidrógeno o metilo,
- o
- 15 R4 es hidrógeno,
- R41 es hidrógeno,
- R5 es metoxicarbonil,
- R51 es hidrógeno, o
- R4 y R5 forman conjuntamente un puente tetrametileno (-CH₂-CH₂-
- 20 CH₂-CH₂-) y
- R41 y R51 son ambos hidrógeno,
- R6 es metilo, etilo o metoxicarboniletilo,
- R7 es fenilo, Het2, fenilo substituido con R71 y/o R72 y/o R73, o
- naftilo, en la cual
- 25 Het2 es indolilo, piridinilo o quinolilo,

- R71 es hidroxilo, cloro, metoxi, dimetilamino, o ariloxi, en la cual
arilo es fenilo substituido con R711, en la cual
R711 es cloro,
R72 es metilo, ter-butilo o metoxi,
5 R73 es metilo, ter-butilo o metoxi,
R8 es fenilo, ciano, fenilcarbonilo, $-C(O)-N(R82)R83$ o $-C(O)-OR9$, en
la cual
R82 es hidrógeno, metilo, etilo, iso-propilo, iso-butilo, ciclohexilo,
ciclopropilo o fenilo,
10 R83 es hidrógeno o metilo, o
R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual
están unidos, forman un radical pirrolidinilo,
R9 es metilo o etilo;
bajo la condición de que
15 cuando R5 y R51 son ambos hidrógeno, entonces
R8 es diferente de fenilo, fenilcarbonilo, $-C(O)-N(R82)R83$ o $-C(O)-$
OR9, en la cual
R82 es hidrógeno, metilo, etilo, iso-propilo, iso-butilo, ciclohexilo,
ciclopropilo o fenilo,
20 R83 es hidrógeno o metilo, o
R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual
están unidos, forman un radical pirrolidinilo,
R9 es metilo o etilo;
y las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos
25 compuestos.

Los compuestos de conformidad con el aspecto d más dignos de ser mencionados son aquellos de formula I, en la cual

R1 es halógeno, nitro, amino, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, o alcoxi de C₁-C₄ substituido completamente o
5 predominantemente por flúor,

R2 es hidrógeno o alcoxi de C₁-C₄,

R3 es hidrógeno o alcoxi de C₁-C₄, o

R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro forman conjuntamente un puente alquilendioxi de C₁-C₂
10 substituido completamente o predominantemente por flúor y

R3 es hidrógeno,

R4 es alquilo de C₁-C₄,

R41 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

R5 es hidrógeno,

15 R51 es hidrógeno,

o

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es alquilo de C₁-C₄,

20 R51 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

o

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,

25 R51 es hidrógeno, o

R4 y R5 forman conjuntamente un puente alquileo de C₃-C₄ y

R41 y R51 son ambos hidrógeno,

R6 es alquilo de C₁-C₈ o alquilo de C₁-C₄ sustituido por R6₁, en la cual

5 R6₁ es alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,

R7 es fenilo, Het2, fenilo sustituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2 sustituido con R74 y/o R75, o naftilo, en la cual

Het2 es un radical heteroarilo seleccionado a partir del grupo que consiste de furanilo, tiofenilo, pirrolilo, piridinilo, quinolilo, indolilo, 10 benzotiofenilo y benzofuranilo,

R71 es hidroxilo, halógeno, nitro, trifluorometil, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, mono o di-alquilamino de C₁-C₄, alquil de C₁-C₄, sulfonilamino, tolilsulfonilamino o ariloxi,

en la cual arilo es fenilo sustituido con R711, en la cual

15 R711 es halógeno,

R72 es alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,

R73 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

R74 es alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, alcoxi de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, nitro, fenilo o feniloxi,

20 R75 es alquilo de C₁-C₄,

R8 es fenilo, ciano, fenilcarbonilo, -C(O)-N(R82)R83 o -C(O)-OR9, en la cual

R82 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇ o fenilo,

R83 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

25 R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual

están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico seleccionado a partir del grupo que consiste de pirrolidinilo y piperidinilo,

R9 es alquilo de C₁-C₄;

bajo la condición de que cuando R5 y R51 son ambos hidrógeno,
5 entonces R8 es diferente de fenilo, fenilcarbonilo, -C(O)-N(R82)R83 o -C(O)-OR9, en la cual

R82 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇ o fenilo,

R83 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual
10 están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico seleccionado a partir del grupo que consiste de pirrolidinilo y piperidinilo,

R9 es alquilo de C₁-C₄;

y las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos compuestos.

15 Los compuestos de conformidad con el aspecto d en particular dignos de ser mencionados son aquellos de la fórmula I, en la cual

R1 es cloro, flúor, nitro, amino, metilo, metoxi, metoxietoxi o difluorometoxi,

R2 es hidrógeno o metoxi,

20 R3 es hidrógeno o metoxi, o

R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro forman conjuntamente un puente difluorometilendioxi y

R3 es hidrógeno, y ninguno de R1, R2 y R3 está unido a la posición
10 del anillo pirrolo[2,1-a]isoquinolina,

25 R4 es metilo,

- R41 es hidrógeno o metilo,
R5 es hidrógeno,
R51 es hidrógeno,
- o
- 5 R4 es hidrógeno,
R41 es hidrógeno,
R5 es metilo,
R51 es hidrógeno o metilo,
- o
- 10 R4 es hidrógeno,
R41 es hidrógeno,
R5 es metoxicarbonilo,
R51 es hidrógeno, o
R4 y R5 forman conjuntamente un puente tetrametilenp (-CH₂-CH₂-
- 15 CH₂-CH₂-) y
R41 y R51 son ambos hidrógeno,
R6 es metilo, etilo o metoxicarboniletilo,
R7 es fenilo, Het2, fenilo substituido con R71 y/o R72 y/o R73, o
naftilo, en la cual
- 20 Het2 es un radical heteroarilo seleccionado a partir del grupo que
consiste de furanilo, tiofenilo, pirrolilo, piridinilo, quinolilo, indolilo,
benzotiofenilo y benzofuranilo,
R71 es hidroxilo, cloro, metoxi, dimetilamino, o ariloxi, en la cual
arilo es fenilo substituido con R711, en la cual
- 25 R711 es cloro,

R72 es metilo, ter-butilo o metoxi,

R73 es metilo, ter-butilo o metoxi,

R8 es fenilo, ciano, fenilcarbonilo, -C (O)-N (R82) R83 o -C (O)-OR9, en la cual

5 R82 es hidrógeno, metilo, etilo, iso-propilo, iso-butilo, ciclohexilo, ciclopropilo o fenilo,

R83 es hidrógeno o metilo, o

R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un puente pirrolidinilo, R9 es metilo o etilo;

10 bajo la condición de que cuando R5 y R51 son ambos hidrógeno, entonces R8 es diferente de fenilo, fenilcarbonilo, -C (O)-N(R82) R83 o -C (O)-OR9, en la cual

R82 es hidrógeno, metilo, etilo, iso-propilo, iso-butilo, ciclohexilo, ciclopropilo o fenilo,

15 R83 es hidrógeno o metilo, o

R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un radical pirrolidinilo radical,

R9 es metilo o etilo;

20 y las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos compuestos.

Una modalidad especial (modalidad 1) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual

R8 es -C (O)-OR9, en la cual

25 R9 es alquilo de C1-C4.

Otra modalidad especial (modalidad 2) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual

R8 es ciano.

- 5 Otra modalidad especial (modalidad 3) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual

R4 es hidrógeno, y

R41 es hidrógeno.

- 10 Otra modalidad especial (modalidad 4) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual

R5 es alquilo de C1-C4, ciano o alcóxicarbonilo de C1-C4, y

R51 es hidrógeno.

- 15 Otra modalidad especial (modalidad 5) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

- 20 R5 es ciano; o, en particular, alquilo de C1-C4, tal como e. g. alquilo de C1-C2, especialmente metilo; y

R51 es alquilo de C1-C4, tal como e. g. alquilo de C1-C2, especialmente metilo; o, en particular hidrógeno.

- 25 Otra modalidad especial (modalidad 6) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de

fórmula I, en la cual

R5 es alquilo de C1-C4, tal como e. g. alquilo de C1-C2, particularmente metilo, y

R51 es hidrógeno.

5 Otra modalidad especial (modalidad 7) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

10 R5 es alquilo de C1-C4, tal como e. g. alquilo de C1-C2, particularmente metilo, y

R51 es hidrógeno.

Otra modalidad especial (modalidad 8) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de

15 fórmula I, en la cual

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es ciano, y

R51 es hidrógeno.

20 Otra modalidad especial (modalidad 9) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual

ninguno de R1, R2 y R3 está enlazado a la posición 10 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina.

25 Otra modalidad especial (modalidad 10) de los compuestos de

conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual

ninguno de R1 y R2 está unido a la posición 7 ó 10 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y

5 R3 es hidrógeno.

Otra modalidad especial (modalidad 11) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual ninguno de R1 y R3 está unido a la posición 7 ó 10 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y

10 ninguno de R1 y R3 es hidrógeno, y

R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina.

Otra modalidad especial (modalidad 12) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual

15 R1 es alcoxi de C1-C4, alcoxi de C1-C4-alcoxi de C2-C4, cicloalcoxi de C3-C7 o cicloalquilmetoxi de C3-C7, en particular R1 es alcoxi de C1-C2, alcoxi de C1-C2-alcoxi de C3-C4, cicloalcoxi de C3-C5 o cicloalquilmetoxi de C3-C5, más particularmente R1 es alcoxi de C1-C2, tal como e. g. metoxi.

20 Otra modalidad especial (modalidad 13) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual

R2 es cloro, o, en particular flúor.

Otra modalidad especial (modalidad 14) de los compuestos de
25 conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de

fórmula I, en la cual

R3 es alcoxi de C1-C4, en particular alcoxi de C1-C2, tal como e. g. metoxi.

Otra modalidad especial (modalidad 15) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual

R1 es alcoxi de C1-C4, alcoxi de C1-C4-alcoxi de C2-C4, cicloalcoxi de C3-C7 o cicloalquilmetoxi de C3-C7,

R2 es alcoxi de C1-C4,

R3 es hidrógeno, y ninguno de R1 y R2 está unido a la posición 7 ó 10 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina.

Otra modalidad especial (modalidad 16) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C1-C4, tal como e. g. alcoxi de C1-C2,

R2 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C1-C4, tal como e. g. alcoxi de C1-C2, y

R3 es hidrógeno.

Otra modalidad especial (modalidad 17) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual

R1 es alcoxi de C1-C4, alcoxi de C1-C4-alcoxi de C2-C4, cicloalcoxi de C3-C7 o cicloalquilmetoxi de C3-C7,

R2 es halógeno, y

R3 es alcoxi de C1-C4.

Otra modalidad especial (modalidad 18) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, los cuales son a partir de las fórmulas Ia o Ib mostradas más
5 adelante.

Otra modalidad especial (modalidad 19) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual

R1 es alcoxi de C1-C2, alcoxi de C1-C2-alcoxi de C2-C3, cicloalcoxi
10 de C3-C5 o cicloalquilmetoxi de C3-C5,

R2 es halógeno, tal como e. g. cloro o flúor,

R3 es alcoxi de C1-C2, y

ninguno de R1, R2 y R3 está enlazado a la posición 10 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina.

15 Otra modalidad especial (modalidad 20) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual

R1 es alcoxi de C1-C2, alcoxi de C1-C2-alcoxi de C2-C3, cicloalcoxi de C3-C5 o cicloalquilmetoxi de C3-C5,

20 R2 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es cloro o flúor, R3 es alcoxi de C1-C2, y ninguno de R1 y R3 está unido a la posición 10 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina.

Otra modalidad especial (modalidad 21) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de
25 fórmula I, en la cual

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C1-C2 ; tal como e. g. metoxi,

R2 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es cloro o flúor, y

5 R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C1-C2, tal como e. g. metoxi.

Otra modalidad especial (modalidad 22) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de las fórmulas Ia o Ib como se muestran más adelante, en las cuales

10 como una primer alternativa,

R1 es hidrógeno,

R2 es cloro o flúor,

R3 es metoxi o etoxi, o,

como una segunda alternativa,

15 R1 es hidrógeno,

R2 es metoxi o etoxi,

R3 es metoxi o etoxi, o,

como una tercera alternativa,

R1 es metoxi o etoxi,

20 R2 es cloro o flúor,

R3 es metoxi o etoxi, o,

como una cuarta alternativa,

R1 es cloro o flúor,

R2 es metoxi o etoxi,

25 R3 es metoxi o etoxi, o,

como una quinta alternativa,

R1 es metoxi o etoxi,

R2 es metoxi o etoxi,

R3 es metoxi o etoxi.

- 5 Otra modalidad especial (modalidad 23) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual

R7 es naftilo (tal como e. g. naftalen-1-il), o fenilo substituido con R71 y/o R72 y/o R73, tal como, por ejemplo, 4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo, 4-
10 metoxi-3,5-dimetilfenilo, 4-carboxi-fenilo, 4-carbamoil-fenilo, 2-metil-4-hidroxi-fenilo, 4-amino-fenilo, 4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo, 4-morfolino-sulfonilamino-fenilo, 4-metilsulfonilamino-fenilo, o 2-fluoro-3, 4-dimetoxi-fenilo.

- 15 Otra modalidad especial (modalidad 24) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual ya sea

R7 es Het2, en la cual

Het2 es un radical heteroarilo de 5 a 10 miembros monocíclico o fusionado bicíclico que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de
20 los cuales esta seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre y el cual contiene opcionalmente un anillo de benceno, o

un radical de anillo heterocíclico de 9 ó 10 miembros fusionado bicíclico, parcialmente saturado que contiene un anillo de benceno y que comprende uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales esta
25 seleccionado a partir del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre

HA
111

o N-oxi-piridilo;

tal como, por ejemplo,

piridilo, indolilo, quinolinilo, o indolinilo, e. g. piridin-4-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo, quinolin-4-ilo, N-oxi-piridin-4-ilo, o indolin-5-ilo; o

5 R7 es Het2 substituido con R74, en la cual

Het2 tiene uno de los significados definidos anteriormente,

R74 es alquilo de C1-C4, arilsulfonilo, alquilo de C1-C4sulfonil, o -S (O)₂-N (R712)R713, en la cual arilo es fenilo, o fenilo substituido con R711, en la cual

10 R711 es alquilo de C1-C4,

R712 es alquilo de C1-C4,

R713 es alquilo de C1-C4, o

R712 y R713 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het3, en la cual Het3 es pirrolidin-1-ilo,

15 piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo; tal como, por ejemplo, 1-tolilsulfonil-pirrol-3-ilo, 1-tolilsulfonil-indol-3-ilo, 1-fenilsulfonil-indol-3-ilo, 1-metilsulfonil-indol-3-ilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-4-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-indol-3-ilo, 1-morfolinosulfonil-indol-3-ilo.

20 Otra modalidad especial (modalidad 25) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual

R7 es 4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo.

25 Otra modalidad especial (modalidad 26) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual R7 es Het2, en la cual Het2 es un radical heteroarilo de

9 ó 10 miembros fusionado bicíclico que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales esta seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre y el cual contiene opcionalmente un anillo de benceno, tal como e. g. quinolilo o indolilo.

5 Otra modalidad especial (modalidad 27) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cua

R6 es alquilo de C1-C4, tal como e. g. metilo.

Otra modalidad especial (modalidad 28) de los compuestos de
10 conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual

R6 es alquilo de C1-C4 sustituido por alcóxicarbonilo de C1-C4, tal como e. g. 2-metóxicarbonil-etilo.

Otra modalidad especial (modalidad 29) de los compuestos de
15 conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual

R1 es alcoxi de C1-C2, alcoxi de C1-C2-alcoxi de C2-C3, cicloalcoxi de C3-C5, o cicloalquilmetoxi de C3-C5,

R2 es cloro o flúor, R3 es alcoxi de C1-C2, y

20 ninguno de R1, R2 y R3 está enlazado a la posición 10 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno, alquilo de C1-C2 o ciano,

25 R51 es hidrógeno, y

R8 es ciano;

en particular

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C1-C2,

5 R2 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es cloro o flúor,

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C1-C2, y

R4 es hidrógeno,

10 R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno, alquilo de C1-C2 o ciano,

R51 es hidrógeno, y

R8 es ciano;

más particularmente

15 R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C1-C2, tal como e. g. metoxi,

R2 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es flúor,

20 R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C1-C2, tal como e. g. metoxi, y

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es metilo,

R51 es hidrógeno, y

25 R8 es ciano.

Otra modalidad especial (modalidad 30) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual

R1 es alcoxi de C1-C2, alcoxi de C1-C2-alcoxi de C2-C3, cicloalcoxi
5 de C3-C5, o cicloalquilmetoxi de C3-C5,

R2 es hidrógeno,

R3 es alcoxi de C1-C2, y

ninguno de R1 y R2 está unido a la posición 7 ó 10 del anillo pirrolo

[2.1-a] isoquinolina, y

10 R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno, alquilo de C1-C2 o ciano,

R51 es hidrógeno, y

R8 es ciano;

15 en particular

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y
es alcoxi de C1-C2,

R2 es hidrógeno,

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y

20 es alcoxi de C1-C2, y

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno, alquilo de C1-C2 o ciano,

R51 es hidrógeno, y

25 R8 es ciano;

más particularmente

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxí de C1-C2, tal como e. g. metoxi,

R2 es hidrógeno,

5 R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxí de C1-C2, tal como e. g. metoxi, y

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es metilo,

10 R51 es hidrógeno, y

R8 es ciano.

Otra modalidad especial (modalidad 31) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual

15 R1 es alcoxí de C1-C2, alcoxí de C1-C2-alcoxí de C2-C3, cicloalcoxí de C3-C5, o cicloalquilmetoxi de C3-C5,

R2 es cloro o flúor,

R3 es alcoxí de C1-C2, y

ninguno de R1, R2 y R3 está enlazado a la posición 10 del anillo

20 pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno, alquilo de C1-C2 o clano,

R51 es hidrógeno, y

25 R6 es alquilo de C1-C2 o 2-metoxicarboniletilo, y

R8 es ciano;

en particular

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C1-C2,

5 R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es cloro o flúor,

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C1-C2, y

R4 es hidrógeno,

10 R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno, alquilo de C1-C2 o ciano,

R51 es hidrógeno, y

R6 es alquilo de C1-C2 o 2-metoxicarboniletilo, y

R8 es ciano;

15 más particularmente

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C1-C2, tal como e. g. metoxi,

R2 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es flúor,

20 R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C1-C2, tal como e. g. metoxi, y

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es metilo,

25 R51 es hidrógeno, y

125
177

R6 es metilo, y
R8 es ciano.

Otra modalidad especial (modalidad 32) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de la fórmula I como se muestra más adelante, en la cual R2 es metoxi, R3 es metoxi, R4 es hidrógeno, R41 es hidrógeno, R51 es hidrógeno, y en la cual aplican las siguientes combinaciones 1.) a 75.) de los significados de los substituyentes para R1, R5, R6 y R8 mostrados en la Tabla X:

Tabla X:

10

15

20

25

	R1	R5	R6	R8
1.)	hidrógeno	metilo	metilo	ciano
2.)	hidrógeno	metilo	metilo	etoxicarbonilo
3.)	hidrógeno	metilo	2-metoxicarboniletilo	ciano
4.)	hidrógeno	metilo	2-metoxicarboniletilo	etoxicarbonil
5.)	hidrógeno	hidrógeno	metilo	ciano
6.)	hidrógeno	hidrógeno	2-metoxicarboniletilo	ciano
7.)	flúor	metilo	metilo	ciano
8.)	flúor	metilo	metilo	etoxicarbonilo
9.)	flúor	metilo	2-metoxicarboniletilo	ciano
10.)	flúor	metilo	2-metoxicarboniletilo	etoxicarbonilo
11.)	flúor	hidrógeno	metilo	ciano
12.)	flúor	hidrógeno	2-metoxicarboniletilo	ciano
13.)	flúor	hidrógeno	metilo	etoxicarbonilo
14.)	flúor	hidrógeno	2-metoxicarboniletilo	etoxicarbonilo
15.)	hidrógeno	ciano	metilo	ciano
16.)	hidrógeno	ciano	metilo	etoxicarbonilo
17.)	hidrógeno	ciano	2-metoxicarboniletilo	ciano
18.)	hidrógeno	ciano	2-metoxicarboniletilo	etoxicarbonilo

126
778

Tabla X (Continuación)

		R1	R5	R6	R8
	19.)	flúor	ciano	metilo	ciano
5	20.)	flúor	ciano	metilo	etoxicarbonilo
	21.)	flúor	ciano	2-metoxicarboniletilo	ciano
	22.)	flúor	ciano	2-metoxicarboniletilo	etoxicarbonilo
	23.)	cloro	metilo	metilo	ciano
	24.)	cloro	metilo	metilo	etoxicarbonilo
	25.)	cloro	metilo	2-metoxicarboniletilo	ciano
	26.)	cloro	metilo	2-metoxicarboniletilo	etoxicarbonilo
10	27.)	cloro	hidrógeno	metilo	ciano
	28.)	cloro	hidrógeno	2-metoxicarboniletilo	ciano
	29.)	cloro	hidrógeno	metilo	etoxicarbonilo
	30.)	cloro	hidrógeno	2-metoxicarboniletilo	etoxicarbonilo
	31.)	cloro	ciano	metilo	ciano
	32.)	cloro	ciano	metilo	etoxicarbonilo
15	33.)	cloro	ciano	2-metoxicarboniletilo	ciano
	34.)	cloro	ciano	2-metoxicarboniletilo	etoxicarbonilo
	35.)	hidrógeno	metilo	metilo	metoxicarbonilo
	36.)	hidrógeno	metilo	2-metoxicarboniletilo	metoxicarbonilo
	37.)	flúor	metilo	metilo	metoxicarbonilo
	38.)	flúor	metilo	2-metoxicarboniletilo	metoxicarbonilo
	39.)	flúor	hidrógeno	metilo	metoxicarbonilo
20	40.)	flúor	hidrógeno	2-metoxicarboniletilo	metoxicarbonilo
	41.)	hidrógeno	ciano	metilo	metoxicarbonilo
	42.)	hidrógeno	ciano	2-metoxicarboniletilo	metoxicarbonilo
	43.)	flúor	ciano	metilo	metoxicarbonilo
	44.)	flúor	ciano	2-metoxicarboniletilo	metoxicarbonilo
	45.)	cloro	metilo	metilo	metoxicarbonilo
25	46.)	cloro	metilo	2-metoxicarboniletilo	metoxicarbonilo

Tabla X (Continuación)

		R1	R5	R6	R8
5	47.)	cloro	hidrógeno	metilo	metoxicarbonilo
	48.)	cloro	hidrógeno	2-metoxicarboniletilo	metoxicarbonilo
	49.)	cloro	ciano	metilo	metoxicarbonilo
	50.)	cloro	ciano	2-metoxicarboniletilo	metoxicarbonilo
	51.)	hidrógeno	metilo	etilo	ciano
10	52.)	hidrógeno	metilo	etilo	etoxicarbonilo
	53.)	hidrógeno	hidrógeno	etilo	ciano
	54.)	flúor	metilo	etilo	ciano
	55.)	flúor	metilo	etilo	etoxicarbonilo
	56.)	flúor	hidrógeno	etilo	ciano
	57.)	flúor	hidrógeno	etilo	etoxicarbonilo
	58.)	hidrógeno	ciano	etilo	ciano
	59.)	hidrógeno	ciano	etilo	etoxicarbonilo
	60.)	flúor	ciano	etilo	ciano
	61.)	flúor	ciano	etilo	etoxicarbonilo
15	62.)	cloro	metilo	etilo	ciano
	63.)	cloro	metilo	etilo	etoxicarbonilo
	64.)	cloro	hidrógeno	etilo	ciano
	65.)	cloro	hidrógeno	etilo	etoxicarbonilo
	66.)	cloro	ciano	etilo	ciano
	67.)	cloro	ciano	etilo	etoxicarbonilo
	68.)	hidrógeno	metilo	etilo	metoxicarbonilo
20	69.)	flúor	metilo	etilo	metoxicarbonilo
	70.)	flúor	hidrógeno	etilo	metoxicarbonilo
	71.)	hidrógeno	ciano	etilo	metoxicarbonilo
	72.)	flúor	ciano	etilo	metoxicarbonilo
	73.)	cloro	metilo	etilo	metoxicarbonilo
25	74.)	cloro	hidrógeno	etilo	metoxicarbonilo
	75.)	cloro	ciano	etilo	metoxicarbonilo

así aquellas combinaciones en las cuales R8 es ciano, son las preferidas para ser mencionadas, y con lo cual aquellas combinaciones, en las cuales R8 es ciano y R5 es diferente de hidrógeno, son más preferidas para ser mencionadas, y con lo cual las combinaciones 1 a 7, 16, 24 y 35 deben ser enfatizadas, y con lo cual las combinaciones 1, 3, 5, 6 y 7 deben ser más enfatizadas, y con lo cual la combinación 7 es en particularmente enfatizada .

Otra modalidad especial (modalidad 33) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual

Het2 es un radical de anillo heterocíclico fusionado bicíclico de 9 ó 10 miembros, parcialmente saturado que contiene un anillo de benceno y que comprende uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales esta seleccionado a partir del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre o N-oxi-piridilo.

Otra modalidad especial (modalidad 34) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual

R71 es mono-o di-alquilo de C1-C4aminocarbonilo, carbamoilo, tetrazolilo, o-N(H)S(O)₂-N(R712)R713, en la cual

R712 es alquilo de C1-C4,

R713 es alquilo de C1-C4, o

R712 y R713 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het3, en la cual Het3 es pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo.

Otra modalidad especial (modalidad 34) de los compuestos de conformidad con esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la cual

R74 es fenilalquilo de C1-C4, arilsulfonilo, alquilo de C1-C4sulfonil, o
5 -S(O)₂-N (R712)R713, en la cual

R712 es alquilo de C1-C4,

R713 es alquilo de C1-C4, o

R712 y R713 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het3, en la cual Het3 es pirrolidin-1-ilo,
10 piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo.

Una modalidad notable (modalidad a) de la variante 1 de la presente invención incluye compuestos de la fórmula I, en la cual

R1 es halógeno, nitro, amino, mono-o amino, alquilo de C1-C4, hidroxilo, alcoxi de C1-C4, alcoxi de C1-C4-alcoxi de C2-C4, cicloalcoxi de
15 C3-C7, cicloalquilmetoxi de C3-C7, o alcoxi de C1-C4 substituido completamente o predominantemente por flúor,

R2 es hidrógeno, halógeno o alcoxi de C1-C4, R3 es hidrógeno o alcoxi de C1-C4, o

R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno
20 con respecto a otro juntos forman un puente alquilendioxi de C1-C2, o

R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente alquilendioxi de C1-C2 substituido completamente o predominantemente por flúor, o

R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno
25 con respecto a otro juntos forman un puente alquilendioxi de C1-C2 y

R3 es hidrógeno, o R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente alquilendioxi de C1-C2 substituido completamente o predominantemente por flúor y R3 es hidrógeno,

5 R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno o alquilo de C1-C4,

R51 es hidrógeno,

R6 es alquilo de C1-C6, amino, formilo, o alquilo de C1-C4 substituido
10 por R61, en la cual

R61 es alcóxicarbonilo de C1-C4, carboxil, alcoxi de C1-C4, hidroxilo, halógeno o-N (R611)R612, en la cual

R611 es hidrógeno, alquilo de C1-C4, cicloalquilo de C3-C7 o cicloalquilo de C3-C7-alquilo de C1-C4, R612 es hidrógeno o alquilo de C1-
15 C4, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het1, en la cual Het1 es un radical de anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros que comprende un átomo de nitrógeno al cual están unidos R611 y R612, y, opcionalmente, un
20 heteroátomo adicional seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente substituido por R613 en un átomo de nitrógeno del anillo, en la cual

R613 es alquilo de C1-C4, cicloalquilo de C3-C7, cicloalquilo de C3-C7-alquilo de C1-C4, hidroxialquilo de C2-C4, alcoxi de C1-C4-alquilo de
25 C2-C4, amino- alquilo de C2-C4, mono-o di-alquilamino de C1-C4-alquilo de

C2-C4, formilo, piridilo o pirimidinilo,

R7 es fenilo, Het2, fenilo substituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2 substituido con R74 y/o R75, naftilo, o R76-y/o R77-substituted naftilo, en la cual

- 5 Het2 es un radical heteroarilo de 5 a 10 miembros monocíclico o fusionado bicíclico que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales esta seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre,

- 10 R71 es hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo de C1-C4, alcoxi de C1-C4, amino, mono-o di- alquilo de C1-C4amino, alquilo de C1-C4sulfonilamino, arilsulfonilamino, alcoxicarbonilo de C1-C4, carboxil, alquilo de C1-C4-tio, ariloxialcoxi de C2-C4, ariloxialquilo de C1-C4, ariloxi, arilalcoxi de C1-C4, arilo, alcoxi de C1-C4-alcoxi de C2-C4, alcoxi de C1-C4-alquilo de C1-C4, hidroxialcoxi de C2-C4, aminoalcoxi de C2-C4, mono-o
15 di-alquil de C1-C4amino-alcoxi de C2-C4, alcoxi de C1-C4 substituido completamente o predominantemente por flúor, en la cual ario es fenilo o fenilo substituido con R711, en la cual

R711 es halógeno, alquilo de C1-C4, alcoxi de C1-C4, nitro o ciano,

- 20 R72 es halógeno, alquilo de C1-C4, alcoxi de C1-C4 o alcoxi de C1-C4carbonil,

R73 es alquilo de C1-C4 o alcoxi de C1-C4, R74 es halógeno, alquilo de C1-C4, trifluorometilo, alcoxi de C1-C4, ciano, amino, mono-o di-alquilo de C1-C4amino, alcoxicarbonilo de C1-C4, morfolino, carboxil, nitro, fenil o feniloxi,

- 25 R75 es alquilo de C1-C4 o halógeno,

R76 es halógeno, hidroxilo, alquilo de C1-C4, alcoxi de C1-C4, carboxil o alcóxicarbonilo de C1-C4,

R77 es alquilo de C1-C4 o alcoxi de C1-C4, R8 es ciano, y las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos compuestos.

5 Otra modalidad notable (modalidad b) de la variante 1 de la presente invención incluye compuestos de la fórmula I, en la cual

R1 es halógeno, nitro, amino, mono-o di-alquilo de C1-C4amino, alquilo de C1-C4, hidroxilo, alcoxi de C1-C4, alcoxi de C1-C4-alcoxi de C2-C4, cicloalcoxi de C3-C7, cicloalquilmetoxi de C3-C7, o alcoxi de C1-C4
10 completamente o predominantemente sustituido con flúor,

R2 es hidrógeno, halógeno o alcoxi de C1-C4,

R3 es hidrógeno o alcoxi de C1-C4, o

R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente alquilendioxi de C1-C2, o

15 R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente alquilendioxi de C1-C2 sustituido completamente o predominantemente por flúor, o

R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente alquilendioxi de C1-C2 y R3 es

20 hidrógeno, o

R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente alquilendioxi de C1-C2 sustituido completamente o predominantemente por flúor y

R3 es hidrógeno,

25 R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es alquilo de C1-C2,

R51 es hidrógeno, o

R4 y R5 juntos forman un puente tetrametileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) y

5 R41 y R51 son ambos hidrógeno,

R6 es alquilo de C1-C6, amino, formilo, o alquilo de C1-C4 substituido por R61, en la cual

R61 es alcoxi de C1-C4, carbonil, carboxil, alcoxi de C1-C4, hidroxilo, halógeno o-N(R611) R612, en la cual

10 R611 es hidrógeno, alquilo de C1-C4, cicloalquilo de C3-C7 o cicloalquilo de C3-C7-alquilo de C1-C4,

R612 es hidrógeno o alquilo de C1-C4, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het1, en la cual

15 Het1 es un radical de anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros que comprende un átomo de nitrógeno al cual están unidos R611 y R612, y, opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente substituido por R613 en un átomo de nitrógeno del anillo, en la cual R613 es alquilo de
20 C1-C4, cicloalquilo de C3-C7, cicloalquilo de C3-C7-alquilo de C1-C4, hidroxialquilo de C2-C4, alcoxi de C1-C4-alquilo de C2-C4, amino-alquilo de C2-C4, mono-o di-alquilamino de C1-C4-alquilo de C2-C4, formilo, piridilo o pirimidinilo,

R7 es fenilo, Het2, fenilo substituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2
25 substituido con R74 y/o R75, naftilo, o naftilo substituido con R76 y/o R77,

en la cual

Het2 es un radical heteroarilo de 5 a 10 miembros monocíclico o fusionado bicíclico que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales esta seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, 5 oxígeno y azufre,

R71 es hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo de C1-C4, alcoxi de C1-C4, amino, mono-o di- alquilo de C1-C4amino, alquilo de C1-C4sulfonilamino, arilsulfonilamino, alcoxi de C1-C4-carbonilo, carboxilo, alquilo de C1-C4-tio, ariloxi-alcoxi de C2-C4, ariloxi-alquilo de C1-C4, 10 ariloxi, arilo-alcoxi de C1-C4, arilo, alcoxi de C1-C4-alcoxi de C2-C4, alcoxi de C1-C4-alquilo de C1-C4, hidroxialcoxi de C2-C4, aminoalcoxi de C2-C4, mono-o di-alquil de C1-C4amino-alcoxi de C2-C4, alcoxi de C1-C4 substituido completamente o predominantemente por flúor, en la cual

arilo es fenilo o fenilo substituido con R711, en la cual

15 R711 es halógeno, alquilo de C1-C4, alcoxi de C1-C4, nitro o ciano,

R72 es halógeno, alquilo de C1-C4, alcoxi de C1-C4 o alcoxycarbonilo de C1-C4,

R73 es alquilo de C1-C4 o alcoxi de C1-C4,

R74 es halógeno, alquilo de C1-C4, trifluorometilo, alcoxi de C1-C4, 20 ciano, amino, mono-o di-alquilo de C1-C4amino, alcoxi de C1-C4carbonil, morfolino, carboxil, nitro, fenilo o feniloxi,

R75 es alquilo de C1-C4 o halógeno,

R76 es halógeno, hidroxilo, alquilo de C1-C4, alcoxi de C1-C4, carboxilo o alcoxycarbonilo de C1-C4,

25 R77 es alquilo de C1-C4 o alcoxi de C1-C4,

R8 es alquilo de C1-C4, fenilo, alquinilo de C2-C4, ciano, -CH₂-O-R81, fenilcarbonilo, -C(O)-N(R82)R83 o -C(O)-O9, en la cual

R81 es hidrógeno, alquilo de C1-C4, alcoxi de C1-C4-alquilo de C2-C4 o alquilo de C1-C4carbonil,

5 R82 es hidrógeno, alquilo de C1-C4, cicloalquilo de C3-C7, cicloalquilo de C3-C7-alquilo de C1-C4, fenilo o fenilalquilo de C1-C4,

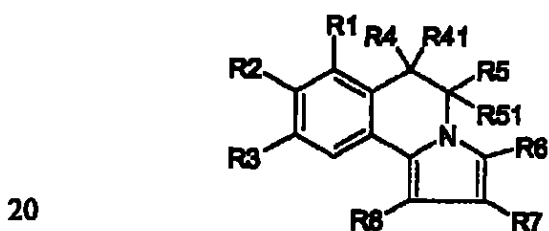
R83 es hidrógeno o alquilo de C1-C4, o

10 R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical de anillo heterocíclico seleccionado a partir del grupo que consiste de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o N-(alquilo de C1-C4)-piperazinilo,

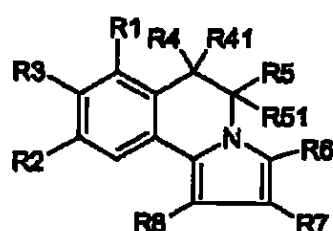
R9 es hidrógeno o alquilo de C1-C4,

y las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos compuestos.

15 Una subclase especial de la modalidad b incluye compuestos de las fórmulas Ia o Ib



(Ia)



(Ib)

en las cuales,

como una primera alternativa,

R1 es hidrógeno,

25 R2 es cloro o flúor,

R3 es metoxi o etoxi, o,
como una segunda alternativa,

R1 es hidrógeno,

R2 es metoxi o etoxi,

5 R3 es metoxi o etoxi, o,
como una tercera alternativa,

R1 es metoxi o etoxi,

R2 es cloro o flúor,

R3 es metoxi o etoxi, o,

10 como una cuarta alternativa,

R1 es cloro o flúor,

R2 es metoxi o etoxi,

R3 es metoxi o etoxi, o,

como una quinta alternativa,

15 R1 es metoxi o etoxi,

R2 es metoxi o etoxi,

R3 es metoxi o etoxi,

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

20 R5 es etilo o, en particular, metilo,

R51 es hidrógeno,

R6 es metilo, etilo o metoxicarboniletilo,

R7 es Het2, Het2 substituido con R74 y/o R75, o hidroxi-dimetil-fenil,

en la cual

25 Het2 es piridinilo o quinolinilo,

R74 es halógeno, alquilo de C1-C4, trifluorometilo, alcoxi de C1-C4, ciano, amino, mono-o di-alquilo de C1-C4amino, alcóxicarbonilo de C1-C4, carboxil, nitro, fenilo o feniloxi,

R75 es alquilo de C1-C4.

5 R8 es -C(O)-O9, en la cual

R9 es alquilo de C1-C4,

y las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos compuestos.

10 Los compuestos de conformidad con las modalidades a ó b más notables a ser mencionados son los compuestos de la fórmula I, en la cual

R1 es halógeno o alcoxi de C1-C4,

R2 es hidrógeno, halógeno o alcoxi de C1-C4,

R3 es alcoxi de C1-C4,

R4 es hidrógeno,

15 R41 es hidrógeno,

R5 es alquilo de C1-C2,

R51 es hidrógeno,

R6 es alquilo de C1-C6, amino, formilo, o alquilo de C1-C4 substituido por R61, en la cual

20 R61 es alcoxi de C1-C4carbonilo, carboxilo, alcoxi de C1-C4, hidroxilo, halógeno o-N (R611) R612, en la cual

R611 es hidrógeno, alquilo de C1-C4, cicloalquilo de C3-C7 o cicloalquilo de C3-C7-alquilo de C1-C4,

R612 es hidrógeno o alquilo de C1-C4, o

25 R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual

están unidos forman un radical Het1, en la cual

Het1 es un radical de anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros que comprende un átomo de nitrógeno al cual están unidos R611 y R612, y, opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado a partir de un grupo
5 que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente substituido por R613 en un átomo de nitrógeno del anillo, en la cual

R613 es alquilo de C1-C4, cicloalquilo de C3-C7, cicloalquilo de C3-C7-alquilo de C1-C4, hidroxialquilo de C2-C4, alcoxi de C1-C4-alquilo de C2-C4, aminoalquilo de C2-C4, mono-o di-alquil de C1-C4-aminoalquilo de
10 C2-C4, formilo, piridilo o pirimidinilo,

R7 es fenilo, Het2, fenilo substituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2 substituido con R74 y/o R75, naftilo, o naftilo substituido con R76 y/o R77, en la cual

Het2 es un radical heteroarilo de 5 a 10 miembros monocíclico o
15 fusionado bicíclico que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales esta seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre,

R71 es hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo de C1-C4, alcoxi de C1-C4, amino, mono-o di- alquilo de C1-C4amino, alquilo de
20 C1-C4-sulfonilamino, arilsulfonilamino, alcoxicarbonilo de C1-C4, carboxil, alquilo de C1-C4tio, ariloxi-alcoxi de C2-C4, ariloxi-alquilo de C1-C4, ariloxi, arilalcoxi de C1-C4, arilo, alcoxi de C1-C4-alcoxi de C2-C4, alcoxi de C1-C4-alquilo de C1-C4, hidroxialcoxi de C2-C4, aminoalcoxi de C2-C4, mono-o di-alquilo de C1-C4amino-alcoxi de C2-C4, alcoxi de C1-C4
25 substituido completamente o predominantemente por flúor, en la cual

- arillo es fenilo o fenilo substituido con R711, en la cual
- R711 es halógeno, alquilo de C1-C4, alcoxi de C1-C4, nitro o ciano,
- R72 es halógeno, alquilo de C1-C4, alcoxi de C1-C4 o alcoxicarbonilo de C1-C4,
- 5 R73 es alquilo de C1-C4 o alcoxi de C1-C4,
- R74 es halógeno, alquilo de C1-C4, trifluorometilo, alcoxi de C1-C4, ciano, amino, mono-o di-alquil de C1-C4-amino, alcóxicarbonilo de C1-C4, morfolino, carboxilo, nitro, fenilo o feniloxi,
- R75 es alquilo de C1-C4 o halógeno,
- 10 R76 es halógeno, hidroxilo, alquilo de C1-C4, alcoxi de C1-C4, carboxil o alcoxi de C1-C4carbonil,
- R77 es alquilo de C1-C4 o alcoxi de C1-C4,
- R8 es ciano, y
- las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos
- 15 compuestos.
- Los compuestos de conformidad con las modalidades a o b en particular notables a ser mencionados son los compuestos de las fórmula la o lb,
- en la cuales,
- 20 como una primer alternativa,
- R1 es hidrógeno,
- R2 es cloro o flúor,
- R3 es metoxi o etoxi, o,
- como una segunda alternativa,
- 25 R1 es hidrógeno,

- R2 es metoxi o etoxi,
R3 es metoxi o etoxi, o,
como una tercera alternativa,
R1 es metoxi o etoxi,
5 R2 es cloro o flúor,
R3 es metoxi o etoxi, o,
como una cuarta alternativa,
R1 es cloro o flúor,
R2 es metoxi o etoxi,
10 R3 es metoxi o etoxi, o,
como una quinta alternativa,
R1 es metoxi o etoxi,
R2 es metoxi o etoxi,
R3 es metoxi o etoxi,
15 R4 es hidrógeno,
R41 es hidrógeno,
R5 es etilo o, en particular, metilo,
R51 es hidrógeno,
R6 es metilo, etilo o metoxicarboniloetilo,
20 R7 es Het2, Het2 substituido con R74 y/o R75, o hidroxidimetil-
fenilo, en la cual
Het2 es piridinilo o quinolinilo,
R74 es halógeno, alquilo de C1-C4, trifluorometilo, alcoxi de C1-C4,
ciano, amino, mono-o di-alquil de C1-C4amino, alcoxycarbonilo de C1-C4,
25 carboxilo, nitro, fenilo o feniloxi,

R75 es alquilo de C1-C4.

R8 es ciano,

y las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos compuestos.

5 Como compuestos ejemplares de conformidad con la variante 1 de esta invención puede ser mencionado cualquier compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste de:

1. Etil éster del ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5,5-trimetil-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
- 10 2. Etil éster del ácido 8,9-dimetoxi-3,5,5-trimetil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5, 6-dihidro-pirroló [2,1- a] isoquinolin-1-carboxílico.
3. Etil éster del ácido 2-[3-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-8,9-dimetoxi-3,5,5-trimetil-5,6-dihidro-pirroló [2, 1- a] isoquinolin-1-carboxílico.
4. Etil éster del ácido 2-(3-dimetilamino-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5,5-trimetil-15 5,6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
5. Etil éster del ácido (5RS)-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8, 9-dimetoxi-3, 5-dimetil-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
6. Etil éster del ácido (5RS)-5-etil-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
- 20 7. Etil éster del ácido (5RS)-2-cloro-5-etilo-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinoline-1-carboxílico.
8. Etil éster del ácido (4aRS, 8aRS)-cis-2- (4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-10,11-dimetoxi-3-metil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló[2,1-f] fenantridin-1-carboxílico
- 25 9. Etil éster del ácido (5RS)-3-etil-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-

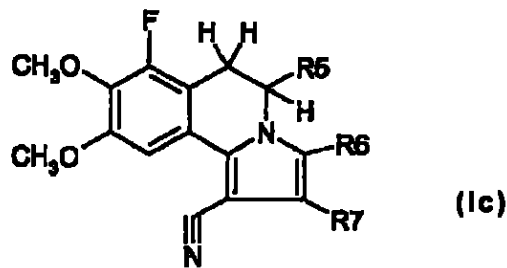
- dimetoxi-5-metil-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
10. Etil éster del ácido (5RS)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5,6-dihidro-pirroló [2,1- a] isoquinolin-1-carboxílico.
 11. Etil éster del ácido (5RS) -8, 9-dimetoxi-3, 5-dimetil-2-naftalen-1-il-5,
5 6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
 12. Etil éster del ácido (4aRS,8aRS)-cis-10,11-dimetoxi-3-metil-2-naftalen-1-il-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló[2,1-f]fenantridin-1-carboxílico.
 13. Etil éster del ácido (4aRS, 8aRS)-cis-10,11-dimetoxi-3-metil-2-quinolin-4-il-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló[2,1-f]fenantridin-1-carboxílico.
 - 10 14. Etil éster del ácido (4aR,8aR)-10,11-dimetoxi-3-metil-2-quinolin-4-il-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló [2,1-f']fenantridin-1-carboxílico.
 15. Etil éster del ácido (4aR,8aR)-10,11-dimetoxi-3-metil-2-naftalen-1-il-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló [2,1- f] fenantridin-1-carboxílico.
 16. Etil éster del ácido (4aR, 8aR)-2-(4-hidroxi-3, 5-dimetil-fenil)-10,11-
15 dimetoxi-3-metil-4a,5,6,7,8,8a- hexahidro-pirroló [2,1-f]fenantridin-1-carboxílico.
 17. Etil éster del ácido (5RS)-5-etil-8, 9-dimetoxi-3-metil-2-naftalen-1-il-5, 6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
 18. Etil éster del ácido (5RS)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-7,8,9-trimetoxi-
20 3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirroló[2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico.
 19. 1-Etil 5-metil ester ácido 2-(4-hidroxi-3, 5-dimetil-fenil)-8, 9-dimetoxi-5, 6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1,5-dicarboxílico.
 20. Etil éster del ácido (5RS)-8,9-dimetoxi-3-(2-metoxycarbonilo-etil)-5-metil-2-naftalen-1-il-5,6-dihidro-pirroló[2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico.
 - 25 21. 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirroló

[2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo.

22. 8,9-Dimetoxi-3-metil-2-naftalen-1-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]
isoquinolin-1-carbonitrilo.
 23. 8,9-Dimetoxi-3-metil-2-quinolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]
5 isoquinolin-1-carbonitrilo
 24. 2-(1H-Indol-3-il)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]
isoquinolin-1-carbonitrilo
 25. 2-(3,5-Di-ter-butil-4-hidroxi-fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-
pirrol [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo.
 - 10 26. 8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]
isoquinolin-1-carbonitrilo.
 27. Metil ester del ácido 3-[1-ciano-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil)-8,9-dimetoxi-5-
metil-5,6-dihidro-pirrol [2, 1- a] isoquinolin-3-il]-propiónico.
 28. 2-(4-Hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-
15 pirrol [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
- o una sal, estereoisómero, hidrato o hidrato de una sal del mismo.

Como compuestos adicionales ejemplares de conformidad con esta
Invención se puede mencionar cualquier compuesto seleccionado a partir
20 del grupo que consiste de aquellos compuestos individualizados y listados
como Ejemplos 29 a 69 en los siguientes ejemplos o una sal,
estereoisómero, hidrato o hidrato de una sal del mismo.

Como compuestos ejemplares de conformidad con esta invención los
siguientes compuestos de fórmula Ic y las sales, estereoisómeros, hidratos
25 o hidratos de las sales del mismo,



5

son notables a ser mencionados por medio de los significados de los
sustituyentes para R5, R6 y R7 en las siguientes tablas A1, A2, A3 y A4:

Tabla A1:

10

Ejemplo No.	R5	R6	R7
70.	-CH ₃	-CH ₃	4-metoxi-3,5-dimetilfenilo
71.	-CH ₃	-CH ₃	4-carboxi-fenilo
72.	-CH ₃	-CH ₃	2-metil-4-hidroxi-fenilo
73.	-CH ₃	-CH ₃	4-amino-fenilo
74.	-CH ₃	-CH ₃	4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo
75.	-CH ₃	-CH ₃	4-morfolino-sulfonilamino-fenilo
76.	-CH ₃	-CH ₃	4-metilsulfonilamino-fenilo
77.	-CH ₃	-CH ₃	piridin-4-ilo
78.	-CH ₃	-CH ₃	quinolin-4-ilo
79.	-CH ₃	-CH ₃	2-metil-piridin-4-ilo
80.	-CH ₃	-CH ₃	3-metil-piridin-4-ilo
81.	-CH ₃	-CH ₃	1-tolilsulfonil-pirrol-3-ilo
82.	-CH ₃	-CH ₃	1-fenilsulfonil-indol-3-ilo
83.	-CH ₃	-CH ₃	1-metilsulfonil-indol-3-ilo
84.	-CH ₃	CH ₃	1-dimetiloaminosulfonilo-indol-3-ilo
85.	-CH ₃	-CH ₃	1-morfolinosulfonil-indol-3-ilo

25

Tabla A2:

5

10

15

Ejemplo No.	R5	R6	R7
86.	-CN	-CH ₃	4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo
87.	-CN	-CH ₃	4-metoxi-3,5-dimetilfenilo
88.	-CN	-CH ₃	4-carboxi-fenilo
89.	-CN	-CH ₃	2-metil-4-hidroxi-fenilo
90.	-CN	-CH ₃	4-amino-fenilo
91.	-CN	-CH ₃	4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo
92.	-CN	-CH ₃	4-morfolino-sulfonilamino-fenilo
93.	-CN	-CH ₃	4-metilsulfonilamino-fenilo
94.	-CN	-CH ₃	piridin-4-ilo
95.	-CN	-CH ₃	quinolin-4-ilo
96.	-CN	-CH ₃	2-metil-piridin-4-ilo
97.	-CN	-CH ₃	3-metil-piridin-4-ilo
98.	-CN	-CH ₃	1-tolilsulfonil-pirrol-3-ilo
99.	-CN	-CH ₃	1-tolilsulfonil-indol-3-ilo
100.	-CN	-CH ₃	1-fenilsulfonil-indol-3-ilo
101.	-CN	-CH ₃	1-metilsulfonil-indol-3-ilo
102.	-CN	-CH ₃	1-dimetilaminosulfonil-indol-3-ilo
103.	-CN	-CH ₃	1-morfolinosulfonil-indol-3-ilo

Tabla A3:

20

25

Ejemplo No.	R5	R6	R7
104	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo
105	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-metoxi-3,5-dimetilfenilo
106	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-carboxi-fenilo
107	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	2-metil-4-hidroxi-fenilo
108	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-amino-fenilo

Tabla A3 (continuación)

	Ejemplo No.	R5	R6	R7
	109	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo
5	110	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-morfolino-sulfonilamino-fenilo
	111	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-metilsulfonilamino-fenilo
	112	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	piridin-4-ilo
	113	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	quinolin-4-ilo
	114	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	2-metil-piridin-4-ilo
	115	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	3-metil-piridin-4-ilo
10	116	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	1-tolilsulfonil-pirrol-3-ilo
	117	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	1-tolilsulfonil-indol-3-ilo
	118	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	1-fenilsulfonil-indol-3-ilo
	119	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	1-metilsulfonil-indol-3-ilo
	120	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	1-dimetilaminosulfonil-indol-3-ilo
	121	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	1-morfolinosulfonil-indol-3-ilo

15

Tabla A4:

	Ejemplo No.	R5	R6	R7
	122	-CN	-CH ₃	4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo
	123	-CN	-CH ₃	4-metoxi-3,5-dimetilfenilo
20	124	-CN	-CH ₃	4-carboxi-fenilo
	125	-CN	-CH ₃	2-metil-4-hidroxi-fenilo
	126	-CN	-CH ₃	4-amino-fenilo
	127	-CN	-CH ₃	4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo
	128	-CN	-CH ₃	4-morfolino-sulfonilamino-fenilo
	129	-CN	-CH ₃	4-metilsulfonilamino-fenilo
25	130	-CN	-CH ₃	piridin-4-ilo

147
139

Tabla A4 (cont..)

5

10

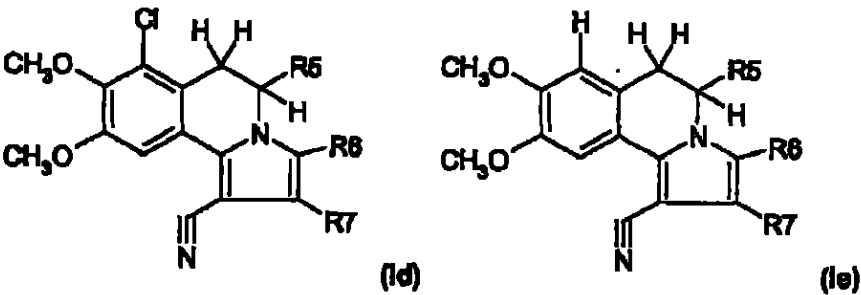
Ejemplo No.	R5	R6	R7
131	-CN	-CH ₃	quinolin-4-ilo
132	-CN	-CH ₃	2-metil-piridin-4-ilo
133	-CN	-CH ₃	3-metil-piridin-4-ilo
134	-CN	-CH ₃	1-tolilsulfonil-pirrol-3-ilo
135	-CN	-CH ₃	1-tolilsulfonil-indol-3-ilo
136	-CN-	CH ₃	1-fenilsulfonil-indol-3-ilo
137	-CN	-CH ₃	1-metilsulfonil-indol-3-ilo
138	-CN	-CH ₃	1-dimetilaminosulfonil-indol-3-ilo
139	-CN	-CH ₃	1-morfolinosulfonil-indol-3-ilo

así como el compuesto 30 y el compuesto 42.

Los siguientes compuestos de fórmulas 1d o 1e y las sales, estereoisómeros, hidratos o hidratos de las sales de los mismos,

15

20



pueden ser mencionados como compuestos ejemplares de conformidad con esta invención por medio de los significados de los sustituyentes para R5, R6 y R7 en las siguientes tablas B1, B2, B3 y B4:

25

146
140

Tabla B1:

	R5	R6	R7
	-CH ₃	-CH ₃	4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo
	-CH ₃	-CH ₃	4-metoxi-3,5-dimetilfenilo
5	-CH ₃	-CH ₃	4-carboxi-fenilo
	-CH ₃	-CH ₃	2-metil-4-hidroxi-fenilo
	-CH ₃	-CH ₃	4-amino-fenilo
	-CH ₃	-CH ₃	4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo
	-CH ₃	-CH ₃	4-morfolino-sulfonilamino-fenilo
	-CH ₃	-CH ₃	4-metilsulfonilamino-fenilo
10	-CH ₃	-CH ₃	piridin-4-ilo
	-CH ₃	-CH ₃	quinolin-4-ilo
	-CH ₃	-CH ₃	2-metil-piridin-4-ilo
	-CH ₃	-CH ₃	3-metil-piridin-4-ilo
	-CH ₃	-CH ₃	1-tolilsulfonil-pirrol-3-ilo
	-CH ₃	-CH ₃	1-fenilsulfonil-indol-3-ilo
15	-CH ₃	CH ₃	1-metilsulfonil-indol-3-ilo
	-CH ₃	-CH ₃	1-dimetilaminosulfonil-indol-3-ilo
	-CH ₃	-CH ₃	1-morfolinosulfonil-indol-3-ilo

Tabla B2:

	R5	R6	R7
20	-CN	-CH ₃	4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo
	-CN	-CH ₃	4-metoxi-3,5-dimetilfenilo
	-CN	-CH ₃	4-carboxi-fenilo
	-CN	-CH ₃	2-metil-4-hidroxi-fenilo
	-CN	-CH ₃	4-amino-fenilo
25	-CN	-CH ₃	4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo

Tabla B2 (cont.)

	R5	R6	R7
	-CN	-CH ₃	4-morfolino-sulfonilamino-fenilo
5	-CN	-CH ₃	4-metilsulfonilamino-fenilo
	-CN	-CH ₃	piridin-4-ilo
	-CN	-CH ₃	quinolin-4-ilo
	-CN	-CH ₃	2-metil-piridin-4-ilo
	-CN	-CH ₃	3-metil-piridin-4-ilo
	-CN	-CH ₃	1-tolilsulfonil-pirrol-3-ilo
10	-CN	-CH ₃	1-tolilsulfonil-indol-3-ilo
	-CN	-CH ₃	1-fenilsulfonil-indol-3-ilo
	-CN	-CH ₃	1-metilsulfonil-indol-3-ilo
	-CN	-CH ₃	1-dimetilaminosulfonil-indol-3-ilo
	-CN	-CH ₃	1-morfolinosulfonil-indol-3-ilo

15 Tabla B3

	R5	R6	R7
	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo
	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-metoxi-3,5-dimetilfenilo
	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-carboxi-fenilo
20	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	2-metil-4-hidroxi-fenilo
	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-amino-fenilo
	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo
	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-morfolino-sulfonilamino-fenilo
	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-metilsulfonilamino-fenilo
	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	piridin-4-ilo
25	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	quinolin-4-ilo

Tabla B3 (cont.)

5

R5	R6	R7
-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	2-metil-piridin-4-ilo
-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	3-metil-piridin-4-ilo
-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	1-tolilsulfonil-pirrol-3-ilo
-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	1-tolilsulfonil-indol-3-ilo
-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	1-fenilsulfonil-indol-3-ilo
-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	1-metilsulfonil-indol-3-ilo
-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	1-dimetilaminosulfonil-indol-3-ilo
-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	1-morfolinosulfonil-indol-3-ilo

10

Tabla B4:

15

R5	R6	R7
-CN	-CH ₃	4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo
-CN	-CH ₃	4-metoxi-3,5-dimetilfenilo
-CN	-CH ₃	4-carboxi-fenilo
-CN	-CH ₃	2-metil-4-hidroxi-fenilo
-CN	-CH ₃	4-amino-fenilo
-CN	-CH ₃	4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo
-CN	-CH ₃	4-morfolino-sulfonilamino-fenilo
-CN	-CH ₃	4-metilsulfonilamino-fenilo
-CN	-CH ₃	piridin-4-ilo
-CN	-CH ₃	quinolin-4-ilo
-CN	-CH ₃	2-metil-piridin-4-ilo
-CN	-CH ₃	3-metil-piridin-4-ilo
-CN	-CH ₃	1-tolilsulfonil-pirrol-3-ilo
-CN	-CH ₃	1-tolilsulfonil-indol-3-ilo
-CN-	CH ₃	1-fenilsulfonil-indol-3-ilo

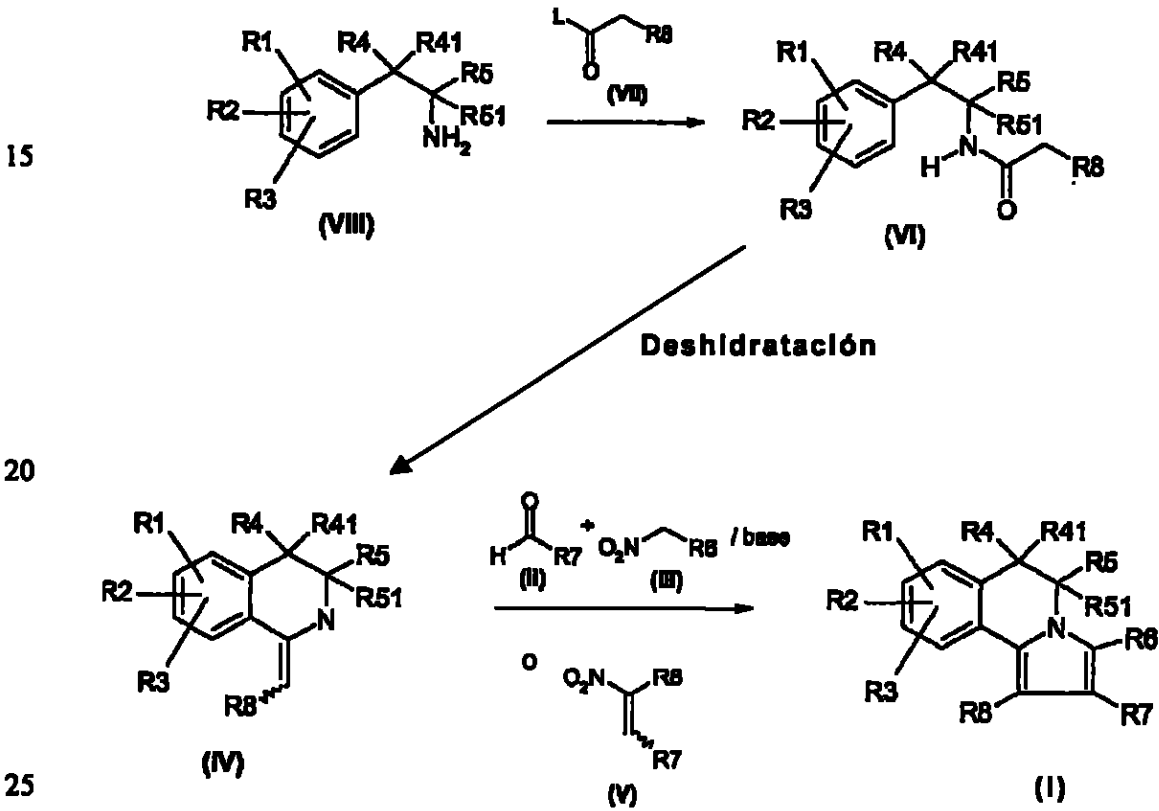
25

Tabla B4 (cont.)

5

R5	R6	R7
-CN	-CH ₃	1-metilsulfonil-indol-3-ilo
-CN	-CH ₃	1-dimetilaminosulfonil-indol-3-ilo
-CN	-CH ₃	1-morfolinosulfonil-indol-3-ilo

Los compuestos de conformidad con la presente invención pueden ser preparados, por ejemplo de una manera conocida en el arte, o en la manera descrita y mostrada a continuación o como se describió en WO 02/48144, 10 WO 03/014115, WO 03/014116, WO 03/014117 o WO 03/051877, o como se describe a manera de ejemplo en los siguientes ejemplos o de manera análoga o similar al mismo.



Como se muestra en el esquema anterior, en una primera etapa de reacción los compuestos de fórmula VII, en los cuales R1, R2, R3, R4, R41, R5 y R51 tiene los significados indicados anteriormente se hacen reaccionar con compuestos de fórmula VII, en la cual R8 tiene los significados indicados anteriormente y L es un grupo saliente adecuado, por ejemplo cloro o un radical aciloxi (e.g. el radical $R8-CH_2-C(O)-O-$), para dar los compuestos correspondientes de fórmula IV en la presencia de una base orgánica o inorgánica.

10 Alternativamente, los compuestos de fórmula VI son también accesibles a partir de compuestos de fórmula VII, en la cual R1, R2, R3, R4, R41, R5 y R51 tiene los significados indicados anteriormente, y los compuestos de fórmula VII, en la cual R8 tiene los significados indicados anteriormente y L es hidroxilo mediante la reacción con reactivos de unión de enlace de amida conocidos para una persona experta en el arte. Los reactivos de unión de enlace de amida ejemplares conocidos para una persona experta en el arte lo cual puede ser mencionado son, por ejemplo, las carbodiimidas (e.g. dicitclohexilcarbodiimida o, preferiblemente clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida), derivados de ácido azodicarboxílico (e. g. dietil azodicarboxilato), sales de uronio [e. g. O-(benzotriazol-1-il)-N, N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato u O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'- tetrametil-uronio-hexafluorofosfato] y N,N'-carbonildiimidazol. En el alcance de esta invención los reactivos de unión de enlace de amida preferidos son las sales de uronio y, particularmente, 25 carbodiimidas, preferiblemente, 1-clorhidrato de etil-3-(3-dimetilaminopropil)

carbodiimida.

Dichas reacciones se llevan a cabo bajo condiciones conocidas para un experto en la materia o como se describió ejemplarmente en los siguientes ejemplos.

- 5 Como se muestra en la siguiente etapa, los compuestos de la fórmula IV, en la cual R1, R2, R3, R4, R41, R5, R51 y R6 tiene los significados indicados anteriormente, pueden ser obtenidos por ciclocondensación de los compuestos correspondientes de la fórmula VI. Dicha reacción de ciclocondensación se lleva a cabo de una manera habitual per se para la
- 10 persona experta en la materia o como se describe a manera de ejemplo en los siguientes ejemplos de conformidad con Bischler-Napieralski (e. g. como se describió en J. Chem. Soc., 1956, 4280-4282) en la presencia de un agente adecuado de condensación o deshidratación, tal como, por ejemplo, ácido polifosfórico, pentacloruro de fósforo, pentóxido de fósforo u
- 15 oxiclорuro de fósforo, en un solvente inerte adecuado, e.g. en un hidrocarburo clorado tal como cloroformo, o en un hidrocarburo cíclico tal como tolueno o xileno, o en otro solvente inerte tal como acetonitrilo, o sin otro solvente usando un exceso de agente de condensación, a temperatura reducida o a una temperatura ambiente o a una temperatura elevada o a la
- 20 temperatura de ebullición del solvente o agente de condensación usado.

- Los compuestos de fórmula IV son convertidos ya sea con compuestos de fórmulas II, en la cual R7 tiene los significados dados anteriormente, y III, en la cual R6 es alquilo de C1-C6 o alquilo de C1-C4 substituido por alcóxicarbonilo de C1-C4 o con compuestos de fórmula V, en
- 25 la cual R7 tiene los significados dados anteriormente y R6 es alquilo de C1-

C6 o alquilo de C1-C4 substituido por alcóxicarbonilo de C1-C4, opcionalmente en una síntesis "pot" y convenientemente en la presencia de una base orgánica o inorgánica (en particular una ciclo amina, e.g. piperidina en los compuestos correspondientes de fórmula I.

- 5 Dicha conversión puede ser llevada a cabo de una manera conocida por un experto o como se describe en los siguientes ejemplos o de manera análoga o similar a los mismos.

 Los compuestos de fórmulas VII, VII, III y II se encuentran disponibles comercialmente o pueden ser obtenidos de una manera conocida para un
10 experto a partir de su experiencia y/o a partir de la literatura.

 Los compuestos de fórmula V son conocidos o son accesibles mediante la reacción de los compuestos de fórmula II con compuestos de fórmula III en la presencia de una base apropiada orgánica o inorgánica de la manera acostumbrada per se para un experto.

- 15 Los compuestos de la fórmula I obtenida pueden ser convertidos en los compuestos adicionales de fórmula I por métodos conocidos por un experto ordinario en el arte. Más específicamente, por ejemplo a partir de compuestos de la fórmula I, en la cual

 a.) R8, R81, R71, R74 o R76 son un grupo éster, los ácidos
20 correspondientes pueden ser obtenidos por hidrólisis ácida o, particularmente, hidrólisis alcalina;

 b.) R8 es un grupo éster, las formas reducidas correspondientes de los mismos (e.g. los radicales hidroximetilo o metilo) pueden ser obtenidos por reacciones de reducción selectivas;

- 25 c.) R8 es un grupo hidroximetilo obtenible de conformidad con b.), los

derivados correspondientes de éster o éter $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R81}$ pueden ser obtenidos por reacciones de esterificación o eterificación;

d.) R8 es un grupo éster o carboxilo, las amidas correspondientes pueden ser obtenidos mediante reacciones de amidificación;

5 e.) R6 es alquilo de C1-C4, particularmente metilo, los grupos correspondientes halogendos, preferiblemente clorados pueden ser obtenidos mediante reacciones de halogenación, particularmente mediante una reacción con un reactivo de cloración tal como cloruro de sulfurilo, cloruro de tionilo o N-clorosuccinimida;

10 f.) R6 es alquilo de C1-C4 sustituido por halógeno obtenible de conformidad con e.), los radicales de alquilo de C1-C4 derivados correspondientes sustituidos por alcoxi de C1-C4, hidroxilo, halógeno o $-\text{N}(\text{R611})\text{R612}$ pueden ser obtenidos por reacciones de sustitución nucleofílica con nucleófilos adecuados;

15 g.) R6 es alquilo de C1-C4 sustituido por hidroxilo obtenible de conformidad con f.), los radicales de alquilo de C1-C4 derivados correspondientes sustituidos por alcóxicarbonilo de C1-C4 pueden ser obtenidos por reacciones de oxidación y esterificación bajo condiciones adecuadas;

20 h.) R6 es metilo, las formas oxidadas correspondientes del mismo (e. g. los radicales hidroximetilo o formilo) pueden ser obtenidos paso a paso o directamente mediante reacciones de oxidación selectivas (e. g. con la ayuda de dióxido de manganeso para obtener los radicales formilo);

i.) R6 es formilo obtenible de conformidad con h.), los compuestos
25 aminados correspondientes pueden ser obtenidos mediante una reacción de

aminación reductiva;

j.) R6 es hidroximetilo obtenible de conformidad con h.), los compuestos fluorados correspondientes pueden ser obtenidos mediante una reacción de fluoración;

- 5 k) R6 es metilo, los compuestos amino correspondientes pueden ser obtenidos mediante una reacción de nitración y una reducción secuencial de los compuestos nitro obtenidos.

Los métodos mencionados bajo a.) a k.) son llevados a cabo análogamente a los métodos conocidos para un experto en el arte o como
10 se describe por medio de los siguientes ejemplos.

Es conocido además para un experto en el arte que si existen numerosos centros reactivos en un compuesto inicial o intermedio puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos temporalmente mediante grupos protectores a fin de permitir que proceda una reacción en
15 el centro de reacción deseado. Se encontró una descripción detallada para el uso de un gran número de grupos protectores probados, por ejemplo, en

El aislamiento y purificación de las sustancias de conformidad con la invención se lleva a cabo de una manera conocida per se, e.g. mediante la separación por destilación del solvente al vacío y la recristalización del
20 residuo resultante a partir de un solvente adecuado o sometiéndolo a uno de los métodos de purificación convencionales, tales como por ejemplo cromatografía en columna en un material de soporte adecuado.

Las sales son obtenidas disolviendo los compuestos libres en un solvente adecuado (e.g. una cetona, tal como acetona, metil etil cetona o
25 metil isobutil cetona, un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano o dioxano,

un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular tal como etanol o isopropanol) el cual contiene el ácido o base deseada o al cual se agrega entonces el ácido o base deseada. Las sales son obtenidas mediante filtración, reprecipitación, precipitación con un no solvente para la sal de adición o mediante la evaporación del solvente. Las sales obtenidas pueden ser convertidas o por alcalización o por acidificación en los compuestos libres, los cuales a su vez pueden ser convertidos en sales. De esta manera, las sales farmacológicamente intolerables pueden ser convertidas en sales farmacológicamente tolerables.

La persona experta en la materia sabe en base a su conocimiento y en base a aquellas rutas de síntesis, las cuales están mostradas y descritas dentro de la descripción de esta invención, como encontrar otras rutas posibles de síntesis para los compuestos de la fórmula I. Todas estas posibles rutas de síntesis son también parte de esta invención.

Habiéndose descrita la invención con detalle, el alcance de la invención no está limitado solamente a aquellas características o modalidades descritas. Como será aparente para expertos en la materia, pueden efectuarse modificaciones, variaciones y adaptaciones para la invención descrita en base a la descripción (e.g. descripción explícita, implícita o inherente) de la presente invención sin apartarse del espíritu y alcance de esta invención.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención con mayor detalle sin limitarla. Asimismo, los compuestos adicionales de la fórmula I, cuya preparación no esta descrita explícitamente, pueden ser preparados

también en una manera análoga o familiar per se para una persona experta en el arte usando técnicas de proceso convencionales.

En los ejemplos, el punto de fusión está representado por p.f., hora por h, minutos por min., concentrado por conc., saturado por satd.,
5 espectro de masas por EM, ión molecular por M.

A menos de que se haga notar de otra manera, si los compuestos ejemplares mencionados *expressis verbis* contienen aquí un centro quiral, están descritos aquí ilustrativamente como mezclas racémicas, sin restringir esta invención a los mismos.

10 Los compuestos mencionados en los ejemplos así como sus sales y estereoisómeros son la materia preferida de la invención.

Ejemplos

Productos Finales

1. Etil éster del ácido 2-(4-Hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8, 9-dimetoxi-3,5,
15 5-trimetil-5, 6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolina-1-carboxílico.

De manera análoga a un procedimiento descrito por Meyer en Liebigs Ann. Chem. 1981, 9, 1534-1544, se hizo reaccionar etil éster del ácido (6,7-dimetoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolín-1-ilidene)-acético
(compuesto A7) con nitroetane y 4-hidroxi-3, 5-dimetil benzaldehído para
20 proporcionar el compuesto del título.

EM (M+H) = 464.1 ; p.f. = 210-213 °C

Los siguientes Ejemplos (Ejemplos 2-20) pueden ser preparados en analogía al Ejemplo 1 usando el compuesto inicial apropiado seleccionado a partir del grupo que consiste de los compuestos A1 a A9. Todos los
25 aldehídos usados están disponibles comercialmente o pueden ser

preparados en analogía a los procedimientos publicados. Si se utiliza nitropropano o metil éster del ácido 4-nitro butírico en lugar de nitroetano, se obtienen 3-etil-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a] isoquinolinas y 3-metoxycarboniletil-5,6-dihidro-pirrol [2,1-a] isoquinolinas (e. g. 3- (8,9-dimetoxi-5,6-dihidro-pirrol [2,1-a] isoquinolin-3-il) propiónico metil ésteres), respectivamente.

2. Etil éster del ácido 8,9-dimetoxi-3,5,5-trimetil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5,6-dihidro -pirrol [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.

EM (M+H) = 510.4; p.f. = 52-56 °C

3. Etil éster del ácido 2- [3- (4-cloro-fenoxi)-fenil]-8, 9-dimetoxi-3,5, 5-trimetil-5, 6-dihidro-pirrol [2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico.

EM (M+H) = 546.2; p.f. = 61-64 °C

4. Etil éster del ácido 2- (3-dimetilamino-fenil)-8, 9-dimetoxi-3,5, 5-trimetil-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico.

EM (M+H) = 463.1; p.f. = 101-102 °C

5. Etil éster del ácido (5RS)- (4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8, 9-dimetoxi-3, 5-dimetil-5, 6-dihidro-pirrol [2,1-a] isoquinolina-1-carboxílico.

EM (M+H) = 450.2 ; p.f. = 158-161 °C

6. Etil éster del ácido (5RS)-5-etil-2- (4-hidroxi-3, 5-dimetil-fenil)-8, 9-dimetoxi-3-metil-5, 6-dihidro-pirrol [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.

EM (M+H) = 464.1; p.f. = 164-166 °C

7. Etil éster del ácido (5RS)-2-clorofenil-5-etil-8, 9-dimetoxi-3-metil-5, 6-dihidro-pirrol [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico

EM (M+H) = 454.2; p.f. = 121 - 124 °C

8. Etil éster del ácido (4aRS, 8aRS)-cis-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-10,11-dimetoxi-3-metil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirrol[2,1-f]fenantridin-1-

carboxílico. EM (M+H) = 490.2; p.f. = 186-192 °C

9. Etil éster del ácido (5RS)-3-etil-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-5-metil-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.

EM (M+H) = 464.1; p.f. = 188-190 °C

5 10. Etil éster del ácido (5RS)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.

EM (M+H) = 496.0; p.f. = 116-118 °C

11. Etil éster del ácido (5RS) -8,9-dimetoxi-3, 5-dimetil-2-naftalen-1-il-5, 6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico

10 EM (M+H) = 456.1; p.f. = 184 °C

12. Etil éster del ácido (4aRS, 8aRS)-cis-10,11-dimetoxi-3-metil-2-naftalen-1-il-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló[2,1-f]fenantridin-1-carboxílico.

EM (M+H) = 496.1; p.f. = 189-191 °C

13. Etil éster del ácido (4aRS, 8aRS)-cis-10,11-dimetoxi-3-metil-2-quinolin-4-il-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló[2,1-f]fenantridin-1-carboxílico.

15 EM (M+H) = 497.3 ; p.f. = 153-157 °C

14. Etil éster del ácido (4aR,8aR)-10,11-dimetoxi-3-metil-2-quinolin-4-il-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló [2,1-f]fenantridin-1-carboxílico.

EM (M+H) = 497.3; aceite

20 15. Etil éster del ácido (4aR,8aR)-10,11-dimetoxi-3-metil-2-naftalen-1-il-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló [2,1- f] fenantridin-1-carboxílico.

EM (M+H) = 496.1; p.f. = 212-216 °C

16. Etil éster del ácido (4aR, 8aR)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-10,11-dimetoxi-3-metil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló[2,1-f]fenantridin-1-carboxílico.

25

EM (M+H) = 490.2; p.f. = 203-206 °C

17. Etil éster del ácido (5RS)-5-etil-8,9-dimetoxi-3-metil-2-naftalen-1-il-5, 6-dihidro-pirrollo [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.

EM (M+H) = 470.1; aceite.

5 18. Etil éster del ácido (5RS)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-7,8,9-trimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrollo[2,1-a]isoquinolina-1-carboxílico.

EM (M+H) = 480.0; p.f. = 144 °C

19. 1-etil 5-metil éster ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-5, 6-dihidro-pirrollo [2,1-a] isoquinolina-1,5-dicarboxílico.

10 EM (M+H) = 494.1; p.f. = 92-97 °C

20. Etil éster del ácido (5RS)-8,9-dimetoxi-3-(2-metoxycarbonilo-etil)-5-metil-2-naftalen-1-il-5,6-dihidro-pirrollo[2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico

EM (M+H) = 528.1; p.f. = 58-59 °C.

15 21. 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirrollo [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo.

De manera análoga a los procedimientos descritos para el Ejemplo 1 se hizo reaccionar (6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ilidene)-acetonitrilo (compuesto A8) con nitroetano y 4-hidroxi-3,5-dimetil benzaldehído para proporcionar 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8, 9-dimetoxi-20 3-metil-5, 6-dihidro-pirrollo [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo como un sólido incoloro de p.f. 285-287 °C. El espectro de masa muestra el pico molecular. M+H a 388.5 Da.

Los siguientes Ejemplos (Ejemplos 22-28) pueden ser preparados en analogía al Ejemplo 21 usando el compuesto inicial apropiado A8 ó A9.
25 Todos los aldehídos usados están disponibles comercialmente o pueden ser

preparados de manera análoga a los procedimientos publicados. Si se utiliza nitro propano o metil éster del ácido 4-nitro butírico en lugar de nitroetano, se obtienen 3-etil-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolinas y 3-metoxycarboniletil-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolinas, respectivamente.

- 5 22. 8,9-Dimetoxi-3-metil-2-naftalen-1-il-5,6-dihidro-pirroló[2,1-a]
Isoquinolin-1-carbonitrilo.

EM (M+H) = 395.2; p.f. = 226-229 °C

23. 8,9-Dimetoxi-3-metil-2-quinolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,1-a]
Isoquinolin-1-carbonitrilo

- 10 EM (M+H) = 396.3; p.f. = 239-243 °C

24. 2-(1H-Indol-3-il)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirroló[2,1-a]
isoquinolin-1-carbonitrilo

EM (M+H) = 384.3; p.f. = 304-307 °C

25. 2-(3,5-Di-ter-butil-4-hidroxi-fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-
15 pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo.

EM (M+H) = 473.1; p.f. = 250-252 °C

26. 8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,1-a]
isoquinolin-1-carbonitrilo.

EM (M+H) = 360.3 ; p.f. = 253-254 °C

- 20 27. Metil éster del ácido 3-[1-ciano-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil)-8,9-
dimetoxi-5-metil-5,6-dihidro-pirroló [2, 1- a] isoquinolin-3-il]-propiónico.

EM (M+H) = 475.2; p.f. = 208-209 °C

28. 2-(4-Hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-
pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo

- 25 EM (M+H) = 403.2 ; p.f. = 268-270 °C

Los siguientes Ejemplos (Ejemplos 29-59) pueden ser preparados en analogía al Ejemplo 21 usando el compuesto inicial apropiado, el cual puede ser preparado de una manera conocida en el arte o de manera análoga o similar a la descrita para A8 ó A9. Todos los aldehídos usados
 5 están disponibles comercialmente o pueden ser preparados de manera análoga a los procedimientos publicados. Si se utiliza nitro propano o metil éster del ácido 4-nitro butírico en lugar de nitroetano, se obtienen 3-etil-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolinas y 3-metoxycarboniletil-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolinas, respectivamente.

10 29. Metil éster del ácido 3-(1-ciano-8,9-dimetoxi-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-pirroló [2, 1-a] isoquinolin-3-il)-propiónico,

EM (M+H) = 417.9; p.f. = 191-193 °C

30. 7-Fluoro-2- (4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8, 9-dimetoxi-3,5-dimetil-5, 6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo

15 EM (M+H) = 421.2; p.f. = 166-168°C

31. Metil éster del ácido 3-(1-ciano-8, 9-dimetoxi-2-quinolin-4-il-5, 6-dihidro-pirroló [2,1-a] Isoquinolin-3-il)-propiónico.

EM (M+H) = 467.9; p.f. = 232-234°C

20 32. Metil éster del ácido 3- [1-ciano-2- (4-hidroxi-3, 5-dimetil-fenil)-8, 9-dimetoxi-5,6-dihidro-pirroló [2,1- a] isoquinolin-3-il]-propiónico.

EM (M+H) = 461. 0; p.f. = 217-219°C

33. 8,9-Dimetoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirroló [2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo

EM (M+H) = 417. 3;

25 34. 2-(1 H-Indol-5-il)-8, 9-dimetoxi-3-metil-5, 6-dihidro-pirroló [2, 1-a]

isoquinolin-1-carbonitrilo**EM (M+H) = 384.3;****35. 8,9-Dimetoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-3-metil-5,6-dihidro-pirrolo [2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo.****5 EM (M+H) = 403.3;****36. 2-(1-Bencil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirrolo [2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo.****EM (M+H) = 476.1;****37. 8,9-Dimetoxi-3, 5-dimetil-2- [1- (toluen-4-sulfonil)-1 H-pirrol-3-il]-5,6-dihidro-pirrolo [2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo****EM (M+H) = 502.1;****38. 8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-2-[1-(toluen-4-sulfonil)-1 H-indol-3-il]-5,6-dihidro-pirrolo [2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo****EM (M+H) = 569.0;****15 39. 2-(1-Benzenesulfonil-1H-indol-3-il)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrolo [2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo****EM (M+H) = 537.7;****40. 2- (1-Metanesulfonil-1 H-indol-3-il)-8, 9-dimetoxi-3, 5-dimetil-5, 6-dihidro-pirrolo [2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo****20 EM (M+H) = 475.8; p.f. = 219-221 °C****41. 8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-2-(1-oxi-piridin-4-il)-5,6-dihidro-pirrolo [2,1-a] isoquinolin-1- carbonitrilo****EM (M+H) = 375.8; p.f. = 279-282 °C****25 42. 7-Fluoro-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-2-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-indol-3-il]-5, 6-dihidro- pirrolo [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo**

EM (M+H) = 587.0;

43. 2-(2,3-Dihidro-1H-indol-5-il)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirrola [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo

EM (M+H) = 386.3;

5 44. 2-(4-hidroxi-3, 5-dimetil-fenil)-8, 9-dimetoxi-5-metil-3-morfolin-4-ilmetil-5,6-dihidro-pirrola [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
p.f. = 228 230 °C

45. 8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-2-(2-metil-piridin-4-il)-5, 6-dihidro-pirrola [2,1-a] isoquinolin-1- carbonitrilo

10 EM (M+H) = 374.2; p.f. = 187 - 189 °C

46. 8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-2- (4-nitro-fenil)-5, 6-dihidro-pirrola [2, 1-a] isoquinolin-1- carbonitrilo

EM (M+H) = 403.7; p.f. = 206-207 °C

47. Ácido 4-(1-ciano-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrola [2,1-
15 a] isoquinolin-2-il)-benzóico

EM (M+H) = 402.7; p.f. = 287-289 °C

48. 2-(4-Amino-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrola [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo

EM (M+H) = 374.1; p.f. = 237-239 °C

20 49. 8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-2-(3-metil-piridin-4-il)-5,6-dihidro-pirrola [2,1-a] isoquinolin-1- carbonitrilo

EM (M+H) = 374.5; p.f. = 232-233 °C

50.Ácido 4-(1-ciano-8-etoxi-9-metoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrola [2, 1-a] isoquinolin-2-il)- benzóico

25 EM (M+H) = 417.2 ; p.f. = 274-277 °C

51. 2-(4-Hidroxi-2-metil-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrola [2, 1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo
EM (M+H) = 389.1; p.f. = 228-230 °C
52. 4-(1-Ciano-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrola [2,1-a] isoquinolin-2-il)-benzamida
5 p.f. = 228 - 230 °C
53. 8-Etoxi-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-9-metoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrola [2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo
EM (M+H) = 417.2; p.f. = 232 - 234 °C
- 10 54. Dimetilamida del ácido 3-(1-Ciano-8, 9-dimetoxi-3, 5-dimetil-5, 6-dihidro-pirrola [2, 1-a] isoquinolin-2-il)-indol-1-sulfónico
EM (M+H) = 505.2; p.f. = 236-237 °C
55. 8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-2- (2-metil-1-oxi-piridin-4-il)-5,6-dihidro-pirrola [2, 1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo
15 EM (M+H) = 390.1; p.f. = 265-268 °C
56. 8,9-Dimetoxi-3, 5-dimetil-2-[1-(morfolin-4-sulfonil)-1H-Indol-3-il]-5,6-dihidro-pirrola [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
EM (M+H) = 574.1; p.f. = 210-212 °C
57. 8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-2-[4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-5,6-dihidro-pirrola [2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo
20 EM (M+H) = 427.2; p.f. = 204-207 °C
58. [4-(1-ciano-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrola [2,1-a] isoquinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido morfolin-4-sulfónico
EM (M+H) = 523.1; p.f. = 223-225 °C
- 25 59. N- [4-(1-Ciano-8, 9-dimetoxi-3, 5-dimetil-5, 6-dihidro-pirrola [2,1-

a] isoquinolin-2-il)-fenil]-metanesulfonamida

EM (M+H) = 452.1; p.f. = 257 - 259 °C.

Los siguientes Ejemplos (Ejemplos 60-67) pueden ser preparados en analogía al Ejemplo 1 usando el compuesto inicial apropiado, el cual puede ser preparado de una manera conocida en el arte o de manera análoga o similar a la descrita para A1 ó A9. Todos los aldehídos usados están disponibles comercialmente o pueden ser preparados de manera análoga a los procedimientos publicados. Si se utiliza nitro propano o metil éster del ácido 4-nitro butírico en lugar de nitro etano, se obtienen 3-etil-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolinas y 3-metoxycarboniletil-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolinas, respectivamente.

60. 5-Etil-2-(2-fluoro-3,4-dimetoxi-fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.

EM (M+H) = 498.1;

61. Etil éster del ácido 7-cloro-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-pirroló [2, 1-a] isoquinolin-1-carboxílico

EM (M+H) = 441.3;

62. Etil éster del ácido 7-cloro-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirroló [2, 1-a] isoquinolin-1-carboxílico

EM (M+H) = 484.0;

63. Etil éster del ácido 7,8, 9-Trimetoxi-3,5-dimetil-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico

EM (M+H) = 437.3;

64. 8,9-Dimetoxi-3- (2-metoxycarbonil-etil)-5-metil-2-quinolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico.

EM (M+H) = 529.3;

65. Metil éster del ácido 2-(4-Hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5, 6-dihidro-pirroló [2,1- a] isoquinolin-1-carboxílico.

EM (M+H) = 435.9; p.f. = 177-179 °C

5 66. Metil éster del ácido 8,9-Dimetoxi-3, 5-dimetil-2- [1- (toluen-4-sulfonil)-1H-indol-3-il]-5,6-dihidro-pirroló[2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico.

EM (M+H) = 584.9; p.f. = 177 - 179 °C

67. 5-Ciano-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5, 6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolina-1-carboxílico.

10 EM (M+H) = 461.0;

68. 4-(8,9-Dimetoxi-1, 3-dimetil-5, 6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-2-il)-2,6-dimetil-fenol

EM (M+H) = 377.9; p.f. = 183-185 °C

15 El compuesto del título puede ser obtenido vía una ruta de síntesis análoga a la descrita aquí para los Ejemplos.

69. 8,9-Dimetoxi-3-(2-metoxicarbonil-etil)-5-metil-2-quinolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico.

EM (M+H) = 407.9; p.f. = 176-177 °C

20 El compuesto del título puede ser obtenido a partir del compuesto de éster correspondiente, el cual es accesible análogamente al descrito aquí en el Ejemplo 1, mediante una reacción de saponificación conocida en el arte.

25 Los compuestos ejemplares de la fórmula Ic mencionados como Ejemplos 70-139 en las Tablas A1 a A4 pueden ser preparados de manera análoga o similar a los Ejemplos descritos.

Los compuestos ejemplares de la fórmula I d también pueden ser preparados de manera análoga o similar a los Ejemplos descritos.

Compuestos Iniciales

- 5 A1 Etil éster del ácido (3RS)-(6,7-Dimetoxi-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ilidene)-acético.

El compuesto del título puede ser obtenido mediante una reacción de Bischler-Napieralski (Ber. 1893, 26, 1903) usando etil éster del ácido N-{2-[4-metoxi-3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-etil}-malonámico (compuesto B1) como el material inicial..

- 10 Los siguientes derivados de 4-Dihidro-1(2H)-isoquinolinilideno- A2 to A9 y también otros compuestos relevantes no explícitamente descritos pueden ser preparados de conformidad con un procedimiento análogo usando el material inicial de apropiado B2 a B8, o un compuesto análogo apropiado.

- 15 A2 Etil éster del ácido (3RS)-(3-etil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-Isoquinolin-1-iliden)-acético.

A3 Etil éster del ácido ((4aR,10bR)-8,9-dimetoxi-1,3, 4,4a,5,10b-hexihidro-2H-fenantridin-6-iliden)-acético

- 20 A4 Etil éster del ácido ((4aRS, 10bRS)-cis-8, 9-dimetoxi-1,3, 4,4a, 5, 10b-hexihidro-2H-fenantridin-6-iliden)-acético

A5 Metil éster del ácido 1-etoxicarbonilmetilen-6,7-dimetoxi-1,2,3, 4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico

A6 Etil éster del ácido (3RS)-(5,6,7-trimetoxi-3-metil-3,4-dihidro-2H-Isoquinolin-1-iliden)-acético

- 25 A7 Etil éster del ácido (6,7-dimetoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-

isoquinolin-1-iliden)-acético

El compuesto A19 está comercialmente disponible.

A8 (6,7-Dimetoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-iliden)-acetonitrilo.

El compuesto A8 puede ser preparado análogamente a la síntesis
5 antes descrita del compuesto A1 usando el compuesto inicial B7.

A9 (6,7-Dimetoxi-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-iliden)-
acetonitrilo.

El compuesto A9 puede ser preparado análogamente a la síntesis
antes descrita del compuesto A1 usando el compuesto inicial B8.

10 B1 Etil éster del ácido N-[(RS)-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-i-metil-etil]-
malonámico,

El compuesto del título puede ser preparado mediante una reacción
de (RS)-2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1-metil-etilamina (compuesto C1) con etil
maloil cloruro de manera análoga a los procedimientos en la literatura (e.g.
15 Benovsky et al., Tetrahedron Lett. 1997, 38, 8475-8478).

Las siguientes amidas B2 a B8 pueden ser sintetizadas de
conformidad con un procedimiento análogo,

B2 Etil éster del ácido N-[(RS)-1-(3,4-dimetoxi-bencil)-propil]-
malonámico,

20 B3 Etil éster del ácido N-[(1R,2R)-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-ciclohexil]-
malonámico

B4 Etil éster del ácido N-[(1RS,2RS)-cis-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-
ciclohexil]-malonámico

B5 Metil éster del ácido 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-(2-etoxicarbonil-
25 etanoilamino)-propiónico

B6 Etil éster del ácido N- [(RS)-1-metil-2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-etil] malonámico

B7 2-Ciano-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-acetamida

Una solución de 10.0 g (55.1 mmol) de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamina
5 y 9.36 g (82.7 mmol) de etil ciano acetato se agitó a 100 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se recrystalizó a partir del etanol. Se obtuvieron 9.44 g (38.0 mmol, 60 %) de 2-ciano-N-[2- (3, 4-dimetoxi-fenil)-etil]-acetamida como un sólido beige.

EM (M+H) = 249.0, p.f. = 113-115 °C.

10 **B8 2-Ciano-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-1-metil-etil]-acetamida**

El Compuesto B8 puede ser preparado análogamente a la síntesis del compuesto B7.

El compuesto inicial apropiado para la preparación de los compuestos B1 a B8 se encuentran disponibles comercialmente o pueden ser
15 preparados como se describe más adelante en la síntesis del compuesto C1 o de manera análoga o similar al mismo o puede ser obtenido en analogía a los procedimientos publicados, e.g. las 2-fenetil aminas substituidas pueden ser preparadas empezando a partir de los benzaldehídos correspondientes (ver también Shepard et al., J. Org. Chem. 1952,17, 568).

20 **C1 (RS)-2- (3, 4-Dimetoxi-fenil)-1-metil-etilamina**

El compuesto de l título puede ser preparado mediante una secuencia descrita por Shepard et al. in J. Org. Chem. 1952, 17, 568

Utilidad Comercial

Aplicabilidad Comercial

25 **Los niveles intracelulares de segundos mensajeros de cAMP y cGMP**

son regulados tanto por sus velocidades de síntesis por ciclasas como por su hidrólisis por fosfodiesterasas. De las 11 isoenzimas fosfodiesterasas (PDE) que actualmente se conocen, la PDE10 fue la primera en ser descrita en 1999 (Soderling SH, Bayuga SJ, Beavo JA. Isolation and
5 Characterization of a dual-substrate phosphodiesterase gene family: PDE10A. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Jun 8; 96 (12): 7071-6; Fujishige K, Kotera J, Michibata H, Yuasa K, Takebayashi S, Okumura K, Omori K. Cloning and characterization of a novel human phosphodiesterase that hydrolyzes both cAMP and cGMP (PDE10A). J Biol Chem. 1999 Jun 25; 274
10 (26): 18438-45 ; Loughney K, Snyder PB, Uher L, Rosman GJ, Ferguson K, Florio VA. Isolation and Characterization PDE10A, a novel human 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase. Gene. 1999 Jun 24; 234 (1): 109-17). El primer gen de esta nueva subfamilia PDE fue designado PDE10A y la primer variante de empalme o unión fue descrita como PDE10A1, de
15 conformidad con la nomenclatura actual. Debido a la alternativa de unión, existen otras variantes de unión de PDE10A y han sido descritos en años posteriores (Kotera J, Fujishige K, Yuasa K, Omori K. Characterization and phosphorylation of PDE10A2, una variante de unión alternativa novedosa de fosfodiesterasa humana que hidroliza cAMP y cGMP. Biochem Biophys Res
20 Commun. 1999 Aug 11; 261 (3): 551-7; Fujishige K, Kotera J, Omori K. Striatum- and testis-specific phosphodiesterase PDE10A isolation and characterization of a rat PDE10A. Eur J Biochem. 1999 Dec; 266 (3): 1118-27; Fujishige K, Kotera J, Yuasa K, Omori K. La organización genómica del gene PDE10A de fosfodiesterasa humana y la relación de evolución con
25 otras PDEs que contienen dominios GAF. Eur J Biochem. 2000 Oct; 267

(19): 5943-51). La PDE10A ha sido descrita como una fosfodiesterasa de nucleótido cíclico que muestra propiedades de una PDE de cAMP y una PDE GMPC inhibida CAMP.

Representantes individuales de la isoenzima PDE10 están
5 caracterizados por expresarse particularmente prominentemente en áreas
específicas del cerebro (estrato, putamen, núcleo, caudado, cerebelo,
tálamo), en testículos, en la glándula tiroides, en la glándula pituitaria, en
el riñón y en la placenta. Los niveles de expresión incrementados en una
amplia variedad de líneas tumorales celulares y tejidos, principalmente del
10 pulmón, mama, páncreas, cerebro, próstata y ovario indica que el PDE10
puede jugar un papel muy importante en el desarrollo de células tumorales
y/o supervivencia bajo condiciones de CAMP elevado y/o la generación de
GMPc. También se han encontrado niveles de expresión incrementados y
actividades de PDE10A en testículos que sugieren que el PDE10A puede
15 contribuir a la espermatogénesis (Fujishige K et al., Eur J Biochem. 1999,
266: 1118-27). Se conocen ciertos inhibidores de PDE, específicamente e.
g. Inhibidores de PDE3 o PDE11A, por aumentar la secreción de insulina
inducida por glucosa y por ello pueden ser útiles para tratar la diabetes (ver
e. g. WO 03/077949).

20 Los compuestos de conformidad con la invención tienen valiosas
propiedades farmacológicas misceláneas que los hacen útiles
comercialmente.

Así, por ejemplo, los compuestos de conformidad con esta invención
son inhibidores PDE.

25 Aún por ejemplo, los compuestos de conformidad con la invención son

124
166

potentes inhibidores de PDE10, algunos de los cuales aparentemente selectivos (por >100 veces) entre otras isoenzimas PDE, con lo cual estos compuestos selectivos son particularmente preferidos en el contexto de la presente invención. Los compuestos de conformidad con la invención por
5 tanto, pueden ser empleados como agentes terapéuticos para el tratamiento o profilaxis de enfermedades en medicina humana y veterinaria.

Debido a su actividad inhibitoria PDE10 potente y selectiva, los compuestos de conformidad con la presente invención pueden ser, en una primera faceta de la presente invención, de valor potencial para tratar
10 enfermedades del sistema nervioso central, en particular enfermedades neurológicas y psiquiátricas, por ejemplo aquellas mencionadas en la publicación EP 1250923 y/o, más particularmente, trastornos sicóticos, trastornos de ansiedad, episodios o trastornos del estado de ánimo, adicción a narcóticos, enfermedades o estados patológicos del movimiento
15 que comprenden deficiencia cognitiva como un síntoma (e. g. demencia, enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer's).

Además, los compuestos de conformidad con la presente invención pueden ser, en una segunda faceta de la presente invención, de valor potencial en el tratamiento de ciertas enfermedades del sistema nervioso
20 central, en particular trastornos neurológicos y psiquiátricos, por ejemplo aquellos mencionados genéricamente, específicamente o ejemplarmente, en EP 1250923, US 2003/0008806 y/o US 2003/0018047, tal como por ejemplo, ansiedad o trastornos sicóticos, enfermedades del movimiento, enfermedades obsesivo/compulsivas, adicciones a narcóticos,
25 enfermedades de deficiencia cognitiva, trastornos del estado de ánimo o

episodios de estado del estado de ánimo, o enfermedades neurodegenerativas.

En este contexto, ejemplos de enfermedades de ansiedad, que pueden ser tratadas por los compuestos de la presente invención, incluyen
5 sin limitarse a enfermedad de pánico, agorafobia, una fobias específica, fobia social, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos de estrés post-traumático, trastornos agudos de estrés o trastornos de ansiedad generalizada.

Ejemplo de trastornos sicóticos que pueden ser tratados por medio de
10 los compuestos de la presente invención, incluyen, sin limitarse a esquizofrenia (por ejemplo del tipo paranoia, desorganización, catatónico, indiferenciada o residual), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo (por ejemplo del tipo de alucinaciones o del tipo depresivo), trastornos de alucinaciones, trastornos sicóticos inducidas por sustancias
15 (por ejemplo psicosis inducida por alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhaladores, opioides, o fenciclidina), enfermedades de la personalidad del tipo paranoide, o enfermedades de la personalidad del tipo esquizoide.

Ejemplo de trastornos del movimiento, que pueden ser tratados por
20 los compuestos de la presente invención, incluyen, sin limitarse a, mal de Parkinson, o síndrome de la pierna inquieta.

Ejemplos de trastornos obsesivo/compulsivos, que pueden ser tratados mediante los compuestos de la presente invención, incluyen, sin limitarse a, síndrome de Tourette, u otros tics.

25 Ejemplos de adicciones a drogas o narcóticos, que pueden ser

tratados mediante los compuestos de la presente invención, incluyen, sin limitarse a, un alcohol, anfetamina, cocaína, o adicción a opiáceos.

Ejemplos de trastornos de deficiencia cognitiva, que pueden ser tratados mediante los compuestos de la presente invención, incluyen, sin limitarse a, enfermedad de Alzheimer, demencia por múltiples -infartos, demencia alcohólica u otras demencias relacionada a fármacos, demencia asociada con tumores intracraneales o trauma cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o mal de Parkinson, o demencia relacionada con SIDA, delirio, trastornos amnésicos, trastornos por estrés post-traumático, retraso mental, un trastorno de aprendizaje, por ejemplo, desórdenes de lectura, de matemáticas, o un desorden de la expresión en la escritura, trastorno de hiperactividad / déficit de atención, o una disminución cognitiva relacionada con la edad.

Ejemplos de trastornos del estado de ánimo o episodios del estado de ánimo, que pueden tratarse mediante los compuestos de la presente invención, incluyen, sin limitarse a, un episodio depresivo mayor del tipo severo o moderado o suave, un episodio del estado de ánimo maniaco o mixto, un episodio del estado de ánimo hipomaniaco, un episodio depresivo con características típicas, un episodio depresivo con aspectos de melancolía, un episodio depresivo con aspectos catatónicos, un episodio del estado de ánimo que se establece post-parto, depresión pos-apoplejía, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno depresivo menor, trastorno premenstrual trastorno disfórico, trastorno depresivo post-sicótico de esquizofrenia, un trastorno depresivo mayor súper impuesto con un trastorno psicótico tal como trastornos con alucinaciones o esquizofrenia, un

trastorno bipolar (por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II), o trastorno ciclotímico.

Ejemplos de trastornos neurodegenerativos, que pueden ser tratadas por medio de los compuestos de conformidad con la presente invención, incluyen sin limitarse a, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia (por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, demencia multi-infarto, demencia relacionada con SIDA, o Demencia Fronto temporal), neurodegeneración asociada con trauma cerebral, neurodegeneración asociada con apoplejía, neurodegeneración asociada con infarto al cerebro, neurodegeneración inducida por hipoglicemia, neurodegeneración asociada con ataque epiléptico, patologías neurodegenerativas asociadas al envenenamiento con neurotoxinas o atrofia multisistémica.

Aun en este contexto, los compuestos de conformidad con la presente invención pueden tener un valor potencial para tratar enfermedades o condiciones, en los cuales se ha implicado un funcionamiento anormal de los ganglios basales. Por tanto, la función anormal de los ganglios basales puede estar involucrada en la desregulación motora, procesos del apetito y/o procesos cognitivos. Ejemplo de enfermedades neuropsiquiátricas, en las cuales la función anormal de los ganglios basales se ha involucrado, se mencionan e.g. en EP 1250923, US 2003/0008806 y/o US 2003/0018047, tal como e. g. psicosis, desordenes de hiperactividad/déficit de la atención (ADHD) y trastornos relacionados con la atención, depresión, trastornos obsesivo compulsivos que incluyen el síndrome de Tourette y otros tics, así como abuso de sustancias prohibidas. Varios trastornos neurológicos incluyendo el mal de Parkinson, el síndrome de la pierna inquieta y la

enfermedad de Huntington también pueden relacionarse con la disfunción de ganglios basales.

Aún en este contexto, los compuestos de conformidad con la presente invención pueden ser de valor potencial para mejorar el estado cognitivo, capacidad de concentración, capacidad de aprendizaje o hipermesia en particular si el trastorno es un síntoma de demencia.

Aún más, los compuestos de conformidad con la presente invención pueden ser, en una tercera faceta de la presente invención, de valor potencial para regular la fertilidad, e.g. vía reduciendo la espermatogénesis y/o vía reduciendo la motilidad del esperma.

Aún más, los compuestos de conformidad con la presente invención pueden ser, en una cuarta modalidad de la presente invención, de valor potencial para tratar diabetes, tal como, por ejemplo, diabetes tipo II, e.g. vía aumentando la secreción de insulina inducida por glucosa.

Un interés especial en los compuestos de la presente invención radica en el uso de los mismos en la terapia de la esquizofrenia.

Otro interés especial en los compuestos de la presente invención radica en su uso en la terapia de trastornos sicóticos.

Otro interés especial en los compuestos de la presente invención está en su uso en la terapia de adicciones a fármacos.

La invención se relaciona además con un método para tratar mamíferos, que incluyen humanos, que/quienes sufren de al menos una de las enfermedades y/o trastornos antes mencionados. El método se caracteriza por el hecho de que una cantidad tolerada y farmacológicamente activa y terapéuticamente efectiva de uno o más de los

compuestos de conformidad con la invención se administra al mamífero afectado.

La invención se relaciona además con un método para tratar mamíferos, en particular humanos, que/quienes sufren de una de las
5 enfermedades antes mencionadas y/o trastornos que comprenden la etapa de administrar a dicho mamífero enfermo una composición farmacéuticamente aceptable de conformidad con la presente invención.

La invención se relaciona además con los compuestos de conformidad con la invención para usarse en el tratamiento o profilaxis de
10 enfermedades, en particular dichas enfermedades y/o trastornos.

La invención de igual manera se relaciona con el uso de los compuestos de conformidad con la invención en la manufactura de composiciones farmacéuticas que son empleadas en el tratamiento de dichas enfermedades o trastornos.

15 La invención además se relaciona con composiciones farmacéuticas para el tratamiento o profilaxis de las mencionadas enfermedades y/o trastornos, cuyas composiciones farmacéuticas comprenden uno o más composiciones que comprenden uno más compuestos de conformidad con la invención.

20 La presente invención además se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de conformidad con la presente invención y un portador aceptable farmacéuticamente o diluyente.

La presente invención además se relaciona con combinaciones que
25 comprenden uno o más de los compuestos de conformidad con la presente

invención y auxiliares farmacéuticamente aceptables, excipientes o vehículos, e. g. para usarse en el tratamiento de aquellas condiciones antes mencionadas.

La presente invención además se relaciona con el uso de los
5 compuestos de esta invención para la producción de composiciones farmacéuticas que pueden ser usadas en la terapia de trastornos sensibles a la inhibición de PDE, tales como e. g. PDE10.

La presente invención se relaciona además con los compuestos de conformidad con esta invención que tienen propiedades de inhibición de
10 PDE, particularmente PDE10.

La presente invención además se relaciona con combinaciones o composiciones farmacéuticas de conformidad con esta invención que tiene propiedades inhibitorias de PDE10.

La invención además se relaciona con el uso de una composición
15 farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos de conformidad con esta invención como único ingrediente(es) activo(s) y un portador aceptable farmacéuticamente o diluyente en la preparación de productos farmacéuticos para terapia, mitigación o profilaxis de los padecimientos, enfermedades o estados patológicos antes mencionados.

20 Además, la presente invención además se relaciona con un método para regular la fertilidad en un mamífero, incluyendo humanos, que comprende administrar uno o más compuestos de conformidad con esta invención a dicho mamífero que lo requiere.

Adicionalmente, la presente invención se relaciona con el uso de los
25 compuestos de conformidad con esta invención para inhibir la

espermatoogénesis y/o para inhibir la motilidad del espermato en un mamífero incluyendo al humano.

Aún más, la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos de conformidad con esta invención para regular la fertilidad en un mamífero, incluyendo el humano

La invención además se relaciona con un producto comercial que consiste de un medio de empaque secundario tradicional, un medio de empaque primario (por ejemplo una ampollita o un empaque de blister) que contiene una composición farmacéutica y, si se desea, un folleto de información para el paciente, con la composición farmacéutica que muestra un efecto antagónico hacia el nucleótido cíclico tipo 10 de fosfodiesterasas (PDE10) y conlleva a la disminución de los síntomas de las enfermedades y/o trastornos que están asociados con nucleótidos cíclicos tipo 10 de las fosfodiesterasas, y con referencia a, en los medios de empaque secundarios y/o en el folleto con información para el paciente sobre el producto comercial, a lo apropiado de la composición farmacéutica para usarse en la profilaxis o tratamiento de enfermedades y/o trastornos que están asociados con fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos tipo 10 y con la composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de conformidad con esta invención. Los medios de empaque secundarios, los medios de empaque primarios que contienen la composición farmacéutica y el folleto de información para el paciente de otra forma corresponden a lo que un experto consideraría los estándares para fármacos de esta naturaleza.

Las composiciones farmacéuticas de conformidad con esta invención

se producen usando métodos con los cuales los expertos están familiarizados. Cuando se emplean en composiciones farmacéuticas, los compuestos de conformidad con la invención (= compuestos activos) son, ya sea usados como tal o de preferencia, en combinación con auxiliares o
5 agentes de formulación apropiados farmacéuticamente por ejemplo, en forma de tabletas, tabletas revestidas (e. g. revestidas con azúcar), cápsulas, supositorios, parches (e. g. as TTS), emplastes, emulsiones, suspensiones, geles o soluciones, con el contenido de compuesto activo que ventajosamente está entre 0.1 y 95%, y en donde, acorde a la elección
10 apropiada de los auxiliares, se puede obtener una forma de administración farmacéutica (e. g. una forma de liberación prologada o una forma entérica) exactamente apropiada al compuesto activo y/o al inicio de la acción deseada.

El experto en el arte está familiarizado, en base a su conocimiento,
15 con auxiliares, vehículos, agentes de formulación, portadores, diluyentes, adyuvantes o excipientes que son apropiados para ser usados para las formulaciones farmacéuticas deseadas, preparaciones o composiciones. Además, es posible usar, por ejemplo solventes, agentes formadores de gel, base para supositorios, auxiliares de tabletas y otros portadores
20 activos, es posible usar, por ejemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsionadores, antiespumantes, correctores del sabor, conservadores, solubilizadores, colorantes o, en particular, promotores de penetración y agentes formadores de complejos(e. g. ciclodextrinas).

La administración de las composiciones farmacéuticas de
25 conformidad con la invención puede desarrollarse en alguna de las formas

aceptadas generalmente para administración disponible en el arte. Ejemplos ilustrativos de las formas apropiadas de administración incluyen intravenosa, inhalativa, oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica y rectal. Se prefieren la administración oral o intravenosa.

5 Las composiciones farmacéuticas de conformidad con la invención se preparan por procedimientos conocidos per-se. Para producir los fármacos, los compuestos de la invención (= compuestos activos) son mezclados preferiblemente con las sustancias auxiliares adecuadas farmacéuticamente y además procesadas en formulaciones medicinales apropiadas. Las formulaciones medicinales apropiadas que pueden
10 mencionarse a manera de ejemplo son polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles, aceites, ungüentos, ungüentos grasos, cremas, pastas, geles y soluciones.

La dosis adecuada de los compuestos activos de conformidad con
15 esta invención puede variar dependiendo de la forma de administración, la condición particular a ser tratada y el efecto deseado. En general, se indican resultados satisfactorios para ser obtenidos sistemicamente con dosis diarias de desde alrededor de 0.01 a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal, convenientemente administradas, por ejemplo, en dosis divididas
20 de hasta cuatro veces al día o en forma prolongada.

Las dosis óptimas y la forma de administración de los compuestos activos necesariamente en cada caso fácilmente pueden determinarse por cualquier persona experta en el arte en base pericia y experiencia.

Dependiendo de la enfermedad específica a ser tratada o prevenida,
25 los agentes terapéuticos activos adicionales, que normalmente se

administran para tratar o prevenir esa enfermedad, opcionalmente pueden coadministrarse separada, simultanea, secuencial o en intervalos cronológicos con los compuestos de conformidad con esta invención. Como se usa en la presente, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar o prevenir una enfermedad específica se conocen como apropiados para las enfermedades específicas a ser tratadas.

El experto en la material sabe en base a su pericia y experiencia de la(s) dosis total(es) diaria(s) del (los) agente(s) terapéutico(s) adicional coadministrada. Dicha(s) dosis total(es) diaria(s) puede(n) variar dentro de un amplio intervalo.

Investigación Biológica

Los métodos para determinar la actividad y la selectividad de un inhibidor de fosfodiesterasa son conocidos para un experto en el arte. En relación con esto pueden mencionarse, por ejemplo los métodos descritos por Thompson et al. (Adv Cycl Nucl Res 10: 69-92,1979), Giembycz et al. (Br J Pharmacol 118: 1945- 1958,1996) y la prueba de proximidad de centelleo de la fosfodiesterasa de Amersham Pharmacia Biotech.

Inhibición de la actividad de la PDE10A

La PDE10A se clonó en pCR2.1-Topo (Invitrogen) vía PCR a partir de ADNc de cerebro completo humano usando cebadores OZ 353 (5'-ACCATGTTGACAGATGAAAAAGTGAAGGC-3') y OZ 317 (5'-TCAATCTT CAGATGCAGCTGCC-3'). La ORF que codifica para PDE10A se corta con EcoRV y BamHI y se subclona en SmaI y Bgl II del vector de expresión pBP9 (Clontech). La proteína codificada representa la PDE10A1 (GenBank

Acc.-#; AB020593) truncada en su extremo N-terminal en el aa 14.

Los baculovirus recombinantes se prepararon por medio de células de insecto Sf9 en recombinación homóloga. Los plásmidos de expresión son co-transfectados con Bac-N-Blue (Invitrogen) o ADN Baculo-Gold (Pharmlngen) usando un protocolo estándar (Pharmlngen). Los sobrenadantes de virus recombinantes libres de virus de tipo silvestre se seleccionan usando métodos de prueba en placa. Después de eso, se prepararon sobrenadantes de virus de títulos altos amplificados 3 veces. Se expresó PDE10A1 en células Sf21 infectando 2×10^8 células/ml con un MOI (multiplicación de la infección) entre 1 y 10 en medio SF 900 libre de suero (Life Technologies, Paisley, UK). Se cultivaron las células a 28°C, típicamente durante 48 horas, después de lo cual son sedimentadas durante 5-10 minutos a 1000 g y 4°C. Las células se cultivaron en recipientes de agitación a una velocidad de rotación de 75 rpm. Las células de insecto Sf21 se resuspendieron, a una concentración de aproximadamente 1×10^7 células/ml, en un amortiguador de homogenización (20 mM Tris, pH 8.2, que contiene las siguientes adiciones: 140 mM NaCl, 3.8 mM KCl, 1 mM EGTA, 1 mM $MgCl_2$, 10 mM β -mercaptoetanol, 2 mM benzamidina, 0.4 mM Pefabloc, 10 μ M leupeptina, 10 μ M pepstatina A, 5 μ M de inhibidor de tripsina) enfriado en hielo (4°C), y se obstruyeron por ultrasonificación en hielo. El homogenizado es entonces centrifugado durante 10 minutos a 1000 g (4°C) y el sobrenadante se almacenó a -80 °C hasta su uso posterior (ver más abajo). Se determinó el contenido de proteína por el método Bradford (BioRad, Munich) usando BSA como el estándar.

La actividad de la PDE10A es inhibida por dichos compuestos en una

prueba de SPA modificado (prueba de proximidad de centelleo), administrada por Amersham Pharmacia Biotech (ver instrucciones del procedimiento "Phosphodiesterase [3H] SPA cAMP enzyme assay, code TRKQ 7090"), portado en placas de microtitulación de 96 pozos (MTPs). El

5 volumen de prueba fue de 100 μ l y contenía 20 mM de amortiguador Tris (pH 7.4), 0.1 mg de BSA (albúmina de suero bovino)/ml, 5 mM Mg^{2+} , 0.5 μ M cAMP (incluyendo alrededor de 50,000 cpm de [3H]cAMP), 1 μ l de la dilución de la sustancia respectiva en DMSO y suficiente PDE10A1 recombinante (1000xg d sobrenadante, ver antes) para asegurar que 15-

10 20% de cAMP fue convertido bajo las condiciones experimentales. Después de la preincubación de 5 minutos a 37°C, se inició la reacción agregando un sustrato (CAMP) y se incubaron las pruebas durante otros 15 minutos; después de ello, se detuvieron agregando perlas de SPA (50 μ l). De conformidad con las instrucciones del fabricante las perlititas de SPA fueron

15 previamente resuspendidas en agua y diluidas 1:3 (v/v) y se agregaron a IBMX (3 mM). Después de que las perlititas se sedimentaron (> 30 min), se analizaron los MTPs en dispositivos de medición disponibles comercialmente y los valores IC_{50} correspondientes de los compuestos para la inhibición de la actividad de PDE10A se determinaron a partir de las

20 curvas de efecto - concentración por medio de una regresión no lineal.

Los valores inhibitorios representativos [Concentración inhibitoria como el $-\log IC_{50}$ (mol/l)] que son determinados para los compuestos de conformidad con la invención como se muestra en la siguiente Tabla 1, en la cual los números de los compuestos corresponden a los números de los

25 ejemplos.

Los compuestos particularmente interesantes de conformidad con la presente invención son aquellos compuestos mencionados en la siguiente tabla 1:

Tabla 1: Inhibición de la Actividad de PDE10A

5

Compuestos	-log IC ₅₀
5, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 18, 20, 21, 23, 24, 28 35, 37 a 54, 56 a 62, 64 a 67	Los valores inhibitorios de los Ejemplos mencionados caen en el intervalo de 7.01 a 9.58

10

15

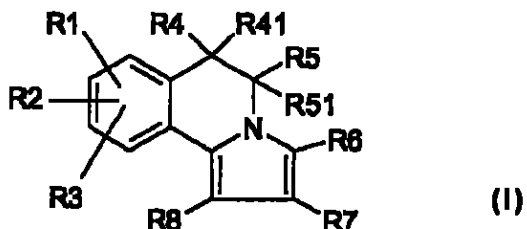
20

25

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I

5



caracterizados porque

10 R1 es halógeno, nitro, amino, mono- o di-alquil de C₁-C₄-amino, alquilo de C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, cicloalcoxi de C₃-C₇, cicloalquilmetoxi de C₃-C₇, o alcoxi de C₁-C₄ substituido completamente o predominantemente por flúor,

R2 es hidrógeno, halógeno o alcoxi de C₁-C₄, y

R3 es hidrógeno o alcoxi de C₁-C₄, o

15 R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂, o

R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂ substituido completamente o predominantemente por flúor, o

20 R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂, y R3 es hidrógeno, o

25 R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂ substituido completamente o predominantemente por flúor y R3 es

hidrógeno,

R4 es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, ciclopropilo, ciano, alcóxicarbonilo de C₁-C₄ o -CH₂-O-R411, en la cual

R411 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄
5 o alquil de C₁-C₄-carbonilo,

R41 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

R5 es hidrógeno, flúor o alquilo de C₁-C₄, y

R51 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

o

10 R4 es hidrógeno, flúor, cloro o alquilo de C₁-C₄,

R41 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

R5 es hidrógeno, flúor, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, ciclopropilo, ciano, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo o -CH₂-O-R511, en la cual

R511 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄
15 o alquil de C₁-C₄-carbonilo, y

R51 es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, o

R4 y R5 juntos forman un puente de alquileo de C₁-C₄ y R41 y R51 son ambos hidrógeno,

R6 es alquilo de C₁-C₈, amino, formilo, o alquilo de C₁-C₄ substituido
20 con R61, en el cual

R61 es alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, carboxilo, alcoxi de C₁-C₄, hidroxilo, halógeno o -N(R611)R612, en la cual

R611 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇ o cicloalquilo de C₃-C₇-alquilo de C₁-C₄, y R612 es hidrógeno o alquilo de C₁-
25 C₄, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het1, en el cual

Het1 es un radical de anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros que comprende un átomo de nitrógeno, al cual están unidos R611 y R612, y
5 opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente substituido con R613 en un átomo de nitrógeno del anillo, en el cual

R613 es alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloalquilo de C₃-C₇-
alquilo de C₁-C₄, hidroxialquilo de C₂-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄,
10 aminoalquilo de C₂-C₄, mono- o di-alquilamino de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄,
formilo, piridilo o pirimidinilo,

R7 es fenilo, Het2, fenilo substituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2 substituido con R74 y/o R75, naftilo, o naftilo substituido con R76 y/o R77, en el cual

15 Het2 es ya sea

un radical heteroarilo de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico fusionado que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales está seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y
azufre,

20 o

un radical de anillo heterocíclico de 9 ó 10 miembros, bicíclico fusionado, parcialmente saturado que contiene un anillo benceno y que comprende uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, o

25 N-oxi-piridilo,

R71 es hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, mono- o di- alquil de C₁-C₄-amino, alquil de C₁-C₄-sulfonilamino, arilsulfonilamino, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, carboxilo, alquil de C₁-C₄-tio, ariloxi-alcoxi de C₂-C₄, ariloxi-alquilo de C₁-C₄, ariloxi, 5 aril-alcoxi de C₁-C₄, arilo, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄, hidroxialcoxi de C₂-C₄, aminoalcoxi de C₂-C₄, mono- o di-alquilamino de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, alcoxi de C₁-C₄ substituido completamente o predominantemente por flúor, mono- o di-alquil de C₁-C₄--aminocarbonilo, carbamoilo, tetrazolilo, o -N(H)S(O)₂-N (R712)R713, en la 10 cual

arilo es fenilo o fenilo substituido con R711, en el cual

R711 es halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, nitro o ciano,

R712 es alquilo de C₁-C₄, y

R713 es alquilo de C₁-C₄, o

15 R712 y R713 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het3, en la cual

Het3 es pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo,

R72 es halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,

20 R73 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

R74 es halógeno, alquilo de C₁-C₄, trifluorometilo, alcoxi de C₁-C₄, ciano, amino, mono- o di-alquil de C₁-C₄-amino, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, morfolino, carboxilo, nitro, fenilo, feniloxi, fenilalquilo de C₁-C₄, arilsulfonilo, alquil de C₁-C₄-sulfonilo, o -S(O)₂-N(R712)R713,

25 R75 es alquilo de C₁-C₄ o halógeno,

R76 es halógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxí de C₁-C₄, carboxilo o alcoxí de C₁-C₄-carbonilo,

R77 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxí de C₁-C₄,

R8 es alquilo de C₁-C₄, fenilo, alquinilo de C₂-C₄, ciano, -CH₂-O-R81, 5 fenilcarbonilo, -C(O)-N(R82)R83 o -C(O)-OR9, en la cual

R81 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxí de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄ o alquil de C₁-C₄-carbonilo,

R82 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloalquil de C₃-C₇-alquilo de C₁-C₄, fenilo o fenilalquilo de C₁-C₄, y

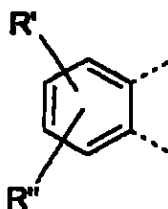
10 R83 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

R82 y R83 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico seleccionado a partir del grupo que consiste de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o N-(alquilo de C₁-C₄)-piperazinilo,

15 R9 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄;

bajo la primera condición, que este subgrupo de compuestos de fórmula I, en donde aplica la combinación de todas las siguientes restricciones a) a c), no sea reclamado.

a.) el modelo de sustitución del anillo benzo sustituido con R1 y/o 20 R2 y/o R3 izquierdo de la porción dihidroisoquinolina del escenario de la pirrolodihidroisoquinolina mostrado en la fórmula I es como sigue:



25

en la cual

R' y R" pueden estar enlazados en cualquier posición posible del anillo benzo, y

R' es hidroxilo, alcoxi de C₁-C₄ o trifluorometoxi,

5 R" es hidrógeno o alcoxi de C₁-C₄, o

R' y R" enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente alquilendioxi de C₁-C₂, y

b.) R₄ es hidrógeno, y

R₄₁ es hidrógeno, y

10 R₅ es hidrógeno, y

R₅₁ es hidrógeno, y

c.) R₈ es -C(O)-OR₉, en la cual

R₉ es alquilo de C₁-C₄;

y bajo la segunda condición, que cuando R₅ y R₅₁ sean ambos hidrógeno,

15 entonces

R₈ es diferente de fenilo, fenilcarbonilo, -C(O)-N(R₈₂)R₈₃ o -C(O)-OR₉, en la cual

R₈₂ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloalquil de C₃-C₇-alquilo de C₁-C₄, fenilo o fenilalquilo de C₁-C₄,

20 R₈₃ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, o

R₈₂ y R₈₃ juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual están unidos forman un radical de anillo heterocíclico seleccionado a partir del grupo que consiste de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o N-(alquilo de C₁-C₄)-piperazinilo, y

25 R₉ es alquilo de C₁-C₄;

y las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos compuestos.

2. Compuestos de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque

5 R1 es hidroxilo, alcoxi de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, cicloalcoxi de C₃-C₇, cicloalquilmetoxi de C₃-C₇, o alcoxi de C₁-C₄ sustituido completamente o predominantemente por flúor,

R2 es hidrógeno, halógeno o alcoxi de C₁-C₄, y

R3 es alcoxi de C₁-C₄, o

10 R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂, o

R2 y R3 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂ sustituido completamente o predominantemente por flúor, o

15 R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂, y R3 es hidrógeno, o

R1 y R2 enlazados a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente de alquilendioxi de C₁-C₂ sustituido completamente o predominantemente por flúor y R3 es hidrógeno, y

20 ninguno de R1, R2 y R3 está enlazado a la posición 10 del anillo pirrolo[2.1-a]isoquinolina

R4 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

25 R41 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄.

R5 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, ciano o alcoxi de C₁-C₄-carbonilo y

R51 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

o

R4 y R5 juntos forman un puente de alquileo de C₁-C₄ y R41 y R51

5 son ambos hidrógeno,

R6 es alquilo de C₁-C₈, o alquilo de C₁-C₄ sustituido con R61, en el cual

R61 es alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, o -N(R611)R612, en la cual

R611 es alquilo de C₁-C₄, y

10 R612 es alquilo de C₁-C₄, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het1, en el cual

Het1 es pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-1-ilo, o N-(alquilo de C₁-C₄)-piperazinilo,

15 R7 es Het2, fenilo sustituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2 sustituido con R74 o naftilo, en el cual

Het2 es ya sea

un radical heteroarilo de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico fusionado que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales
20 está seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre,

o

un radical de anillo heterocíclico de 9 ó 10 miembros bicíclico fusionado, parcialmente saturado que contiene un anillo benceno y que
25 comprende uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales está

seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, o

N-oxi-piridilo,

R71 es hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, mono- o di- alquil de C₁-C₄-amino, alquil de C₁-C₄-sulfonilamino, alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, carboxilo, ariloxi, alcoxi de C₁-C₄ substituido completamente o predominantemente por flúor, mono- o di- alquil de C₁-C₄-aminocarbonilo, carbamoilo, tetrazolilo, o -N(H)S(O)₂-N(R712)R713, en la cual

10 arilo es fenilo o fenilo substituido con R711, en el cual

R711 es halógeno o alquilo de C₁-C₄,

R712 es alquilo de C₁-C₄, y

R713 es alquilo de C₁-C₄, o

R712 y R713 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual
15 están unidos forman un radical Het3, en el cual

Het3 es pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo,

R72 es halógeno, alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

R73 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

R74 es alquilo de C₁-C₄, fenilalquilo de C₁-C₄, arilsulfonilo, alquil de
20 C₁-C₄-sulfonilo, o -S(O)₂-N(R712)R713,

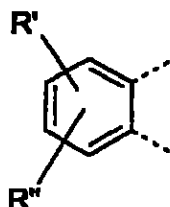
R8 es alquilo de C₁-C₄, ciano, o -C(O)-OR9, en la cual

R9 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄;

bajo la primera condición, que este subgrupo de compuestos de fórmula I, en donde aplica la combinación de todas las siguientes restricciones a) a
25 c), no sea reclamado:

a.) el modelo de sustitución del anillo benzo sustituido con R1 y/o R2 y/o R3 izquierdo de la porción dihidroisoquinolina del escenario de la pirrolodihidroisoquinolina mostrado en la fórmula I es como sigue:

5



en la cual

R' y R'' pueden estar enlazados en cualquier posición posible del anillo benzo, excepto la posición 10, y

R' es hidroxilo, alcoxi de C₁-C₄ o trifluorometoxi,

R'' es hidrógeno o alcoxi de C₁-C₄, o

R' y R'' unidos a la porción del anillo benzo en posición orto uno con respecto a otro juntos forman un puente alquilendioxi de C₁-C₂, y

b.) R4 es hidrógeno, y

R41 es hidrógeno, y

R5 es hidrógeno, y

R51 es hidrógeno, y

c.) R8 es -C(O)-OR9, en la cual

R9 es alquilo de C₁-C₄;

y bajo la segunda condición, que cuando R5 y R51 sean ambos hidrógeno, entonces

R8 es diferente de -C(O)-OR9, en la cual

R9 es alquilo de C₁-C₄;

y las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos

compuestos.

3. Compuestos de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque

5 R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi de C₁-C₄,

R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrolo [2.1-a]isoquinolina, y es hidrógeno, halógeno o alcoxi de C₁-C₄, y

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi de C₁-C₄, o

10 R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, clano o alcoxi de C₁-C₄-carbonilo,

y

R51 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄,

15 o

R4 y R5 juntos forman un puente de alquileo de C₃-C₄ y R41 y R51 son ambos hidrógeno,

R6 es alquilo de C₁-C₄, o alquilo de C₁-C₄ substituido con R61, en el cual

20 R61 es alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, o -N(R611)R612, en la cual

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het1, en el cual

Het1 es morfolin-1-ilo,

25 R7 es Het2, fenilo substituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2 substituido con R74 o naftilo, en el cual

Het2 es ya sea

un radical heteroarilo de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico fusionado que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales está seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre,
5 o

un radical de anillo heterocíclico de 9 ó 10 miembros bicíclico fusionado, parcialmente saturado que contiene un anillo benceno y que comprende uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales está
10 seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, o

N-oxi-piridilo,

R71 es hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, mono- o di- alquil de C₁-C₄-amino, alquil de C₁-C₄-
15 sulfonilamino, carboxilo, ariloxi, mono- o di-alquil de C₁-C₄-aminocarbonilo, carbamoilo, tetrazolilo, o -N(H)S(O)₂-N (R712)R713, en la cual

arilo es fenilo o fenilo sustituido con R711, en el cual

R711 es halógeno o alquilo de C₁-C₄,

R712 es alquilo de C₁-C₄, y

20 R713 es alquilo de C₁-C₄, o

R712 y R713 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het3, en el cual

Het3 es morfolin-4-ilo,

R72 es halógeno, alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

25 R73 es alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄,

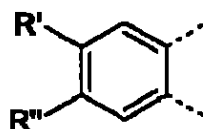
R74 es alquilo de C₁-C₄, fenilalquilo de C₁-C₄, arilsulfonilo, alquil de C₁-C₄-sulfonilo, o -S(O)₂-N(R712)R713,

R8 es alquilo de C₁-C₄, ciano, o -C(O)-OR9, en la cual

R9 es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄;

- 5 bajo la primera condición, que este subgrupo de compuestos de fórmula I, en donde aplica la combinación de todas las siguientes restricciones a) a c), no sea reclamado:

- a.) el modelo de sustitución del anillo benzo sustituido con R1 y/o R2 y/o R3 izquierdo de la porción dihidroisoquinolina del escenario de la
10 pirrolodihidroisoquinolina mostrado en la fórmula I es como sigue:



en la cual

R' es alcoxi de C₁-C₄, y

15 R'' es alcoxi de C₁-C₄,

y

b.) R4 es hidrógeno, y

R41 es hidrógeno, y

R5 es hidrógeno, y

20 R51 es hidrógeno,

y

c.) R8 es -C(O)-OR9, en la cual

R9 es alquilo de C₁-C₄; y

- bajo la segunda condición, que cuando R5 y R51 sean ambos hidrógeno,
25 entonces

R8 es diferente de -C(O)-OR9, en la cual

R9 es alquilo de C₁-C₄;

y las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos compuestos.

5 4. Compuestos de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque

ya sea, en una primera modalidad independiente,

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C₁-C₂,

10 R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es hidrógeno, cloro o flúor,

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C₁-C₂,

R4 es hidrógeno,

15 R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₂, o ciano, y

R51 es hidrógeno, o

R4 y R5 juntos forman un puente de tetrametileno y R41 y R51 son ambos hidrógeno,

20 R6 es alquilo de C₁-C₂, o alquilo de C₁-C₂ substituido con R61, en el cual

R61 es alcoxi de C₁-C₂-carbonilo, o -N(R611)R612, en la cual

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het1, en el cual

25 Het1 es morfolin-1-ilo,

R7 es naftilo, 4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo, 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo, 4-carboxi-fenilo, 4-carbamoil-fenilo, 2-metil-4-hidroxi-fenilo, 4-amino-fenilo, 4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo, 4-mofolino-sulfonilamino-fenilo, 4-metilsulfonil-amino-fenilo, o 2-fluoro-3,4-dimetoxi-fenilo, piridilo, indolilo, quinolinilo, indolinilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-4-ilo, o N-(R74)-Het2, en la cual

Het2 es pirrolilo o indolilo,

R74 es arilsulfonilo, alquilo de C₁-C₂-sulfonilo, o -S(O)₂-N(R712) R713, en la cual

10 arilo es fenilo, o fenilo sustituido con R711, en el cual

R711 es alquilo de C₁-C₂,

R712 es alquilo de C₁-C₂, y

R713 es alquilo de C₁-C₂, o

R712 y R713 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual
15 están unidos forman un radical Het3, en el cual

Het3 es morfolin-4-ilo,

R8 es ciano;

o, en una segunda modalidad independiente,

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y
20 es alcoxi de C₁-C₂,

R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es hidrógeno, cloro o flúor,

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C₁-C₂,

25 R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es alquilo de C₁-C₂ o ciano, y

R51 es hidrógeno, o

R4 y R5 juntos forman un puente de tetrametileno y R41 y R51 son
5 ambos hidrógeno,

R6 es alquilo de C₁-C₂, o alquilo de C₁-C₂ substituido con R61, en el
cual

R61 es alcoxi de C₁-C₂-carbonilo, o -N(R611)R612, en la cual

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual
10 están unidos forman un radical Het1, en el cual

Het1 es morfolin-1-ilo,

R7 es naftilo, 4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo, 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo, 4-
carboxi-fenilo, 4-carbamoil-fenilo, 2-metil-4-hidroxi-fenilo, 4-amino-fenilo, 4-
(2H-tetrazol-5-il)-fenilo, 4-mofolino-sulfonilamino-fenilo, 4-metilsulfonil-
15 amino-fenilo, o 2-fluoro-3,4-dimetoxi-fenilo, piridilo, indolilo, quinolinilo,
indolinilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-4-ilo, o N-(R74)-Het2, en la
cual

Het2 es pirrolilo o indolilo,

R74 es arilsulfonilo, alquilo de C₁-C₂-sulfonilo, o -S(O)₂-N(R712) R713,
20 en la cual arilo es fenilo, o fenilo substituido con R711, en el cual

R711 es alquilo de C₁-C₂,

R712 es alquilo de C₁-C₂, y

R713 es alquilo de C₁-C₂, o

R712 y R713 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual
25 están unidos forman un radical Het3, en el cual

Het3 es morfolin-4-ilo, y

R8 es $-C(O)-OR9$, en la cual,

R9 es alquilo de C_1-C_2 ;

y las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos
5 compuestos.

5. Compuestos de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizados porque

ya sea, en una primera modalidad independiente,

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y
10 es metoxi,

R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y
es hidrógeno o flúor,

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y
es metoxi,

15 R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno, metilo o ciano, y

R51 es hidrógeno,

R6 es metilo, etilo o 2-metoxycarboniletilo,

20 R7 es 4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo, 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo, 4-carboxi-
fenilo, 2-metil-4-hidroxi-fenilo, 4-amino-fenilo, 4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo, 4-
mofolino-sulfonilamino-fenilo, 4-metilsulfonilamino-fenilo, piridilo,
quinolinilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-4-ilo, 1-tolilsulfonil-pirrol-3-
ilo, 1-tolilsulfonil-indol-3-ilo, 1-fenilsulfonil-indol-3-ilo, 1-metilsulfonil-indol-
25 3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-indol-3-ilo, o 1-mofolinosulfonil-indol-3-ilo, y

R8 es ciano;

o, en una segunda modalidad independiente,

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es metoxi,

5 R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es hidrógeno o flúor,

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es metoxi,

R4 es hidrógeno,

10 R41 es hidrógeno,

R5 es metilo o ciano,

R51 es hidrógeno,

R6 es metilo, etilo o 2-metoxycarboniletilo,

15 R7 es 4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo, 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo, 4-carboxifenilo, 2-metil-4-hidroxi-fenilo, 4-amino-fenilo, 4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo, 4-mofolino-sulfonilamino-fenilo, 4-metilsulfonilamino-fenilo, piridilo, quinolinilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-4-ilo, 1-tolilsulfonil-pirrol-3-ilo, 1-tolilsulfonil-indol-3-ilo, 1-fenilsulfonil-indol-3-ilo, 1-metilsulfonil-indol-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-indol-3-ilo, o 1-mofolinosulfonil-indol-3-ilo, y

20 R8 es $-C(O)-OR_9$, en la cual

R9 es metilo o etilo;

y las las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos compuestos.

25 6. Compuestos de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C₁-C₂, tal como e.g. metoxi,

R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es flúor,

5 R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C₁-C₂, tal como e.g. metoxi, y

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es metilo o ciano,

10 R51 es hidrógeno,

R6 es metilo, etilo o 2-metoxycarboniletilo,

R7 es 4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo, 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo, 4-carboxi-
fenilo, 2-metil-4-hidroxi-fenilo, 4-amino-fenilo, 4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo, 4-
mofolino-sulfonilamino-fenilo, 4-metilsulfonilamino-fenilo, piridilo,
15 quinolinilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-4-ilo, 1-tolilsulfonil-pirrol-3-
ilo, 1-tolilsulfonil-indol-3-ilo, 1-fenilsulfonil-indol-3-ilo, 1-metilsulfonil-indol-
3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-indol-3-ilo, o 1-mofolinosulfonil-indol-3-ilo, y

R8 es -C(O)-OR9, en la cual

R9 es ciano;

20 y las las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos compuestos.

7. Compuestos de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque

25 R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es metoxi,

R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es flúor,

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es metoxi,

5 R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es metilo,

R51 es hidrógeno,

R6 es metilo,

10 R7 es 4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo, 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo, 4-carboxi-
fenilo, 2-metil-4-hidroxi-fenilo, 4-amino-fenilo, 4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo, 4-
mofolino-sulfonilamino-fenilo, 4-metilsulfonilamino-fenilo, piridilo,
quinolinilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-4-ilo, 1-tolilsulfonil-pirrol-3-
ilo, 1-tolilsulfonil-indol-3-ilo, 1-fenilsulfonil-indol-3-ilo, 1-metilsulfonil-indol-
15 3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-indol-3-ilo, o 1-mofolinosulfonil-indol-3-ilo, y

R8 es ciano;

y las las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos compuestos.

8. Compuestos de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1,
20 caracterizados porque

R1 es halógeno o alcoxi de C₁-C₂,

R3 es hidrógeno o alcoxi de C₁-C₂,

R3 es alcoxi de C₁-C₂,

R4 es hidrógeno,

25 R41 es hidrógeno,

208
200

R5 es alquilo de C₁-C₂.

R51 es hidrógeno,

R6 es metilo, etilo o metoxycarboniletilo,

R7 es fenilo, Het2, fenilo sustituido con R71 y/o R72 y/o R73, o
5 naftilo, en el cual

Het2 es un radical heteroarilo seleccionado a partir del grupo que
consiste de furanilo, tiofenilo, pirrolilo, piridinilo, quinolilo, indolilo,
benzotiofenilo y benzofuranilo,

R71 es hidroxilo, cloro, metoxi, dimetilamino o ariloxi, en el cual
10 arilo es fenilo sustituido con R711, en el cual

R711 es cloro,

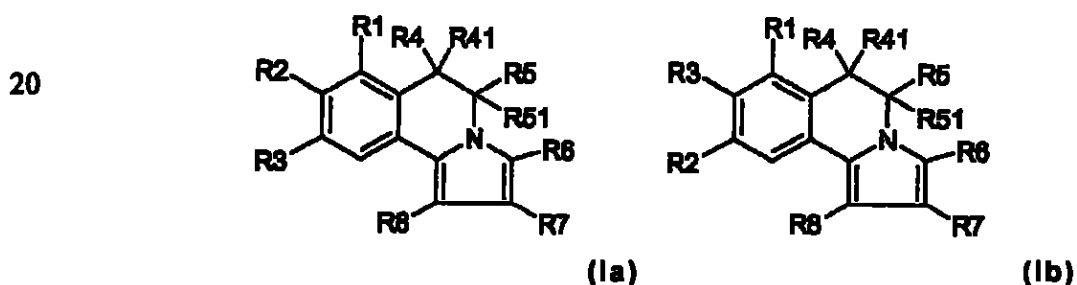
R72 es metilo, ter-butilo o metoxi,

R73 es metilo, ter-butilo o metoxi,

R8 es ciano

15 y las las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos
compuestos.

9. Compuestos de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados
porque tienen las fórmulas Ia o Ib



en las cuales,

25 como una primera alternativa,

- R1 es hidrógeno,
R2 es cloro o flúor,
R3 es metoxi o etoxi,
o, como una segunda alternativa,
- 5 R1 es hidrógeno,
R2 es metoxi o etoxi,
R3 es metoxi o etoxi,
o, como una tercera alternativa,
- 10 R1 es metoxi o etoxi,
R2 es cloro o flúor,
R3 es metoxi o etoxi,
o, como una cuarta alternativa,
- 15 R1 es cloro o flúor,
R2 es metoxi o etoxi,
R3 es metoxi o etoxi,
o, como una quinta alternativa,
- 20 R1 es metoxi o etoxi,
R2 es metoxi o etoxi,
R3 es metoxi o etoxi,
- 25 R4 es hidrógeno,
R41 es hidrógeno,
R5 es metilo,
R51 es hidrógeno,
R6 es metilo, etilo o metoxicarboniletilo,
- R7 es Het2, Het2 substituido con R75, o 4-hidroxi-3,5-dimetil-fenilo,

en el cual

Het2 es piridinilo o quinolinilo,

R75 es alquilo de C₁-C₄.

R8 es ciano,l

5 y las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos compuestos.

10. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y
10 es alcoxi de C₁-C₂, tal como e.g. metoxi,

R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es hidrógeno, cloro o flúor,

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxi de C₁-C₂, tal como e.g. metoxi,

15 y

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es alquilo de C₁-C₂.o ciano,

R51 es hidrógeno,

20 y

R8 es ciano;

y las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos compuestos.

11. Compuestos de conformidad con cualquiera de las
25 reivindicaciones 1 a 9, caracterizados porque

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxí de C₁-C₂, tal como e.g. metoxi,

R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es cloro o flúor,

5 R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrolo [2.1-a] isoquinolina, y es alcoxí de C₁-C₂, tal como e.g. metoxi,

y

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

10 R5 es hidrógeno, alquilo de C₁-C₂.o ciano,

R51 es hidrógeno,

y

R8 es ciano;

y las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos
15 compuestos.

12. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque dicho compuesto es de fórmula la como se definió en la reivindicación 9, en la cual

R2 es metoxi,

20 R3 es metoxi,

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R51 es hidrógeno,

y en la cual R1, R5, R6 y R8 tienen cualquiera de los significados 1.) a 75.)
25 especificados en la siguiente tabla

212
704

5

10

15

20

25

	R1	R5	R6	R8
1.)	hidrógeno	metilo	metilo	ciano
2.)	hidrógeno	metilo	metilo	etoxicarbonilo
3.)	hidrógeno	metilo	2-metoxicarboniletilo	ciano
4.)	hidrógeno	metilo	2-metoxicarboniletilo	etoxicarbonil
5.)	hidrógeno	hidrógeno	metilo	ciano
6.)	hidrógeno	hidrógeno	2-metoxicarboniletilo	ciano
7.)	flúor	metilo	metilo	ciano
8.)	flúor	metilo	metilo	etoxicarbonilo
9.)	flúor	metilo	2-metoxicarboniletilo	ciano
10.)	flúor	metilo	2-metoxicarboniletilo	etoxicarbonilo
11.)	flúor	hidrógeno	metilo	ciano
12.)	flúor	hidrógeno	2-metoxicarboniletilo	ciano
13.)	flúor	hidrógeno	metilo	etoxicarbonilo
14.)	flúor	hidrógeno	2-metoxicarboniletilo	etoxicarbonilo
15.)	hidrógeno	ciano	metilo	ciano
16.)	hidrógeno	ciano	metilo	etoxicarbonilo
17.)	hidrógeno	ciano	2-metoxicarboniletilo	ciano
18.)	hidrógeno	ciano	2-metoxicarboniletilo	etoxicarbonilo
19.)	flúor	ciano	metilo	ciano
20.)	flúor	ciano	metilo	etoxicarbonilo
21.)	flúor	ciano	2-metoxicarboniletilo	ciano
22.)	flúor	ciano	2-metoxicarboniletilo	etoxicarbonilo
23.)	cloro	metilo	metilo	ciano
24.)	cloro	metilo	metilo	etoxicarbonilo
25.)	cloro	metilo	2-metoxicarboniletilo	ciano
26.)	cloro	metilo	2-metoxicarboniletilo	etoxicarbonilo
27.)	cloro	hidrógeno	metilo	ciano
28.)	cloro	hidrógeno	2-metoxicarboniletilo	ciano
29.)	cloro	hidrógeno	metilo	Etoxicarbonilo
30.)	cloro	hidrógeno	2-metoxicarboniletilo	etoxicarbonilo

213
205

(Continuación)

5

10

15

20

25

	R1	R5	R6	R8
31.)	cloro	ciano	metilo	ciano
32.)	cloro	ciano	metilo	etoxicarbonilo
33.)	cloro	ciano	2-metoxicarboniletilo	ciano
34.)	cloro	ciano	2-metoxicarboniletilo	etoxicarbonilo
35.)	hidrógeno	metilo	metilo	metoxicarbonilo
36.)	hidrógeno	metilo	2-metoxicarboniletilo	metoxicarbonilo
37.)	flúor	metilo	metilo	metoxicarbonilo
38.)	flúor	metilo	2-metoxicarboniletilo	metoxicarbonilo
39.)	flúor	hidrógeno	metilo	metoxicarbonilo
40.)	flúor	hidrógeno	2-metoxicarboniletilo	metoxicarbonilo
41.)	hidrógeno	ciano	metilo	metoxicarbonilo
42.)	hidrógeno	ciano	2-metoxicarboniletilo	metoxicarbonilo
43.)	flúor	ciano	metilo	metoxicarbonilo
44.)	flúor	ciano	2-metoxicarboniletilo	metoxicarbonilo
45.)	cloro	metilo	metilo	metoxicarbonilo
46.)	cloro	metilo	2-metoxicarboniletilo	Metoxicarbonilo
47.)	cloro	hidrógeno	metilo	metoxicarbonilo
48.)	cloro	hidrógeno	2-metoxicarboniletilo	metoxicarbonilo
49.)	cloro	ciano	metilo	metoxicarbonilo
50.)	cloro	ciano	2-metoxicarboniletilo	metoxicarbonilo
51.)	hidrógeno	metilo	etilo	ciano
52.)	hidrógeno	metilo	etilo	etoxicarbonilo
53.)	hidrógeno	hidrógeno	etilo	ciano
54.)	flúor	metilo	etilo	ciano
55.)	flúor	metilo	etilo	etoxicarbonilo
56.)	flúor	hidrógeno	etilo	ciano
57.)	flúor	hidrógeno	etilo	etoxicarbonilo
58.)	hidrógeno	ciano	etilo	ciano

214
706

(continuación)

5

10

15

	R1	R5	R6	R8
59.)	hidrógeno	ciano	etilo	etoxicarbonilo
60.)	flúor	ciano	etilo	ciano
61.)	flúor	ciano	etilo	etoxicarbonilo
62.)	cloro	metilo	etilo	ciano
63.)	cloro	metilo	etilo	etoxicarbonilo
64.)	cloro	hidrógeno	etilo	ciano
65.)	cloro	hidrógeno	etilo	etoxicarbonilo
66.)	cloro	ciano	etilo	ciano
67.)	cloro	ciano	etilo	etoxicarbonilo
68.)	hidrógeno	metilo	etilo	metoxicarbonilo
69.)	flúor	metilo	etilo	metoxicarbonilo
70.)	flúor	hidrógeno	etilo	metoxicarbonilo
71.)	hidrógeno	ciano	etilo	metoxicarbonilo
72.)	flúor	ciano	etilo	metoxicarbonilo
73.)	cloro	metilo	etilo	metoxicarbonilo
74.)	cloro	hidrógeno	etilo	metoxicarbonilo
75.)	cloro	ciano	etilo	metoxicarbonilo

o una sal, estereoisómero, hidrato o hidrato de una sal de este compuesto.

13. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque está seleccionado a partir del grupo que consiste de

20

25

1. Etil éster del ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5,5-trimetil-5,6-dihidro-pirrólo [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
2. Etil éster del ácido 8,9-dimetoxi-3,5,5-trimetil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5, 6-dihidro-pirrólo [2,1- a] isoquinolin-1-carboxílico.
3. Etil éster del ácido 2-[3-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-8,9-dimetoxi-3,5,5-trimetil-5,6-dihidro-pirrólo [2, 1- a] isoquinolin-1-carboxílico.

215
207

4. Etil éster del ácido 2-(3-dimetilamino-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5,5-trimetil-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
5. Etil éster del ácido (5RS)-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8, 9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
- 5 6. Etil éster del ácido (5RS)-5-etil-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
7. Etil éster del ácido (5RS)-2-cloro-5-etilo-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinoline-1-carboxílico.
8. Etil éster del ácido (4aRS, 8aRS)-cis-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-10
10 10,11-dimetoxi-3-metil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló[2,1-f]fenantridin-1-carboxílico
9. Etil éster del ácido (5RS)-3-etil-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-5-metil-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
10. Etil éster del ácido (5RS)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-2-(3,4,5-trimetoxi-15
fenil)-5,6-dihidro-pirroló [2,1- a] isoquinolin-1-carboxílico.
11. Etil éster del ácido (5RS) -8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-2-naftalen-1-il-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
12. Etil éster del ácido (4aRS,8aRS)-cis-10,11-dimetoxi-3-metil-2-naftalen-1-il-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló[2,1-f]fenantridin-1-
20 carboxílico.
13. Etil éster del ácido (4aRS, 8aRS)-cis-10,11-dimetoxi-3-metil-2-quinolin-4-il-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló[2,1-f]fenantridin-1-carboxílico.
14. Etil éster del ácido (4aR,8aR)-10,11-dimetoxi-3-metil-2-quinolin-4-il-25
4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló [2,1-f']fenantridin-1-carboxílico.

248
208

15. Etil éster del ácido (4aR,8aR)-10,11-dimetoxi-3-metil-2-naftalen-1-il-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló [2,1- f] fenantridin-1-carboxílico.
16. Etil éster del ácido (4aR, 8aR)-2-(4-hidroxi-3, 5-dimetil-fenil)-10,11-dimetoxi-3-metil-4a,5,6,7,8,8a- hexahidro-pirroló [2,1-f]fenantridin-1-carboxílico.
- 5
17. Etil éster del ácido (5RS)-5-etil-8, 9-dimetoxi-3-metil-2-naftalen-1-il-5, 6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
18. Etil éster del ácido (5RS)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-7,8,9-trimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirroló[2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico.
- 10
19. 1-Etil 5-metil ester ácido 2-(4-hidroxi-3, 5-dimetil-fenil)-8, 9-dimetoxi-5, 6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1,5-dicarboxílico.
20. Etil éster del ácido (5RS)-8,9-dimetoxi-3-(2-metoxicarbonilo-etil)-5-metil-2-naftalen-1-il-5,6-dihidro-pirroló[2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico.
- 15
21. 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo.
22. 8,9-Dimetoxi-3-metil-2-naftalen-1-il-5,6-dihidro-pirroló[2,1-a] Isoquinolin-1-carbonitrilo.
- 20
23. 8,9-Dimetoxi-3-metil-2-quinolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
24. 2-(1H-Indol-3-il)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirroló[2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
25. 2-(3,5-Di-ter-butyl-4-hidroxi-fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolln-1-carbonitrilo.
- 25

26. 8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo.

27. Metil éster del ácido 3-[1-ciano-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil)-8,9-dimetoxi-5-metil-5,6-dihidro-pirrol [2, 1- a] isoquinolin-3-il]-propiónico.

5 28. 2-(4-Hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrol [2,1-a] Isoquinolin-1-carbonitrilo

o una sal, estereoisómero, hidrato o hidrato de una sal del mismo

14. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque está seleccionado a partir del grupo que consiste de:

- 10 1. Etil éster del ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5,5-trimetil-5,6-dihidro-pirrol [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
2. Etil éster del ácido 8,9-dimetoxi-3,5,5-trimetil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5,6-dihidro -pirrol [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
3. Etil éster del ácido 2- [3- (4-cloro-fenoxi)-fenil]-8, 9-dimetoxi-3,5, 5-
- 15 trimetil-5, 6-dihidro-pirrol [2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico.
4. Etil éster del ácido 2- (3-dimetilamino-fenil)-8, 9-dimetoxi-3,5, 5-trimetil-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico.
5. Etil éster del ácido (5RS)- (4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8, 9-dimetoxi-3, 5-dimetil-5, 6-dihidro-pirrol [2,1-a] isoquinolina-1-carboxílico.
- 20 6. Etil éster del ácido (5RS)-5-etil-2- (4-hidroxi-3, 5-dimetil-fenil)-8, 9-dimetoxi-3-metil-5, 6-dihidro-pirrol [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
7. Etil éster del ácido (5RS)-2-clorofenil-5-etil-8, 9-dimetoxi-3-metil-5, 6-dihidro-pirrol [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico
8. Etil éster del ácido (4aRS, 8aRS)-cis-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-
- 25 10,11-dimetoxi-3-metil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirrol[2,1-

f]fenantridin-1-carboxílico.

9. Etil éster del ácido (5RS)-3-etil-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-5-metil-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
10. Etil éster del ácido (5RS)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5,6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
11. Etil éster del ácido (5RS) -8,9-dimetoxi-3, 5-dimetil-2-naftalen-1-il-5, 6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico
12. Etil éster del ácido (4aRS,8aRS)-cis-10,11-dimetoxi-3-metil-2-naftalen-1-il-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló[2,1-f]fenantridin-1-carboxílico.
13. Etil éster del ácido (4aRS,8aRS)-cis-10,11-dimetoxi-3-metil-2-quinolin-4-il-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló[2,1-f]fenantridin-1-carboxílico.
14. Etil éster del ácido (4aR,8aR)-10,11-dimetoxi-3-metil-2-quinolin-4-il-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló [2,1-f]fenantridin-1-carboxílico.
15. 15, Etil éster del ácido (4aR,8aR)-10,11-dimetoxi-3-metil-2-naftalen-1-il-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló [2,1- f] fenantridin-1-carboxílico.
16. Etil éster del ácido (4aR,8aR)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-10,11-dimetoxi-3-metil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló[2,1-f]fenantridin-1-carboxílico.
17. Etil éster del ácido (5RS)-5-etil-8,9-dimetoxi-3-metil-2-naftalen-1-il-5, 6-dihidro-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
18. Etil éster del ácido (5RS)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-7,8,9-trimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirroló[2,1-a]isoquinolina-1-carboxílico.

19. 1-etil 5-metil éster ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-5, 6-dihidro-pirrolo [2,1-a] isoquinolina-1,5-dicarboxílico.
20. Etil éster del ácido (5RS)-8,9-dimetoxi-3-(2-metoxycarbonilo-etil)-5-metil-2-naftalen-1-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico
- 5 21. 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirrolo [2,1-a] Isoquinolin-1-carbonitrilo.
22. 8,9-Dimetoxi-3-metil-2-naftalen-1-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a] Isoquinolin-1-carbonitrilo.
23. 8,9-Dimetoxi-3-metil-2-quinolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
- 10 24. 2-(1H-Indol-3-il)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
25. 2-(3,5-Di-ter-butil-4-hidroxi-fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirrolo [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo.
- 15 26. 8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo.
27. Metil éster del ácido 3-[1-ciano-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil)-8,9-dimetoxi-5-metil-5,6-dihidro-pirrolo [2, 1- a] isoquinolin-3-il]-propiónico.
28. 2-(4-Hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrolo [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
- 20 29. Metil éster del ácido 3-(1-ciano-8,9-dimetoxi-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo [2, 1-a] isoquinolin-3-il)-propiónico,
30. 7-Fluoro-2- (4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8, 9-dimetoxi-3,5-dimetil-5, 6-dihidro-pirrolo [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
- 25 31. Metil éster del ácido 3-(1-ciano-8,9-dimetoxi-2-quinolin-4-il-5, 6-

dihidro-pirrola [2,1-a] isoquinolin-3-il)-propiónico.

32. Metil éster del ácido 3- [1-ciano-2- (4-hidroxi-3, 5-dimetil-fenil)-8, 9-dimetoxi-5,6-dihidro-pirrola [2,1- a] isoquinolin-3-il]-propiónico.
33. 8,9-Dimetoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-3,5-dimetil-5,6-dihidro-
5 pirrola [2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo
34. 2-(1H-Indol-5-il)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirrola[2,1-a]
isoquinolin-1-carbonitrilo
35. 8,9-Dimetoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-3-metil-5,6-dihidro-pirrola
[2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo.
- 10 36. 2-(1-Bencil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-
pirrola [2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo.
37. 8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-2-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-5,6-
dihidro-pirrola [2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo
38. 8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-2-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-indol-3-il]-5,6-
15 dihidro-pirrola [2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo
39. 2-(1-Benzenesulfonil-1H-indol-3-il)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-
dihidro-pirrola [2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo
40. 2-(1-Metanesulfonil-1 H-indol-3-il)-8, 9-dimetoxi-3, 5-dimetil-5, 6-
dihidro-pirrola [2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo
- 20 41. 8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-2-(1-oxi-piridin-4-il)-5,6-dihidro-pirrola [2,1-
a] isoquinolin-1- carbonitrilo
42. 7-Fluoro-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-2-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-indol-3-
il]-5, 6-dihidro- pirrola [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
43. 2-(2,3-Dihidro-1H-indol-5-il)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirrola
25 [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo

44. 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-5-metil-3-morfolin-4-ilmetil-5,6-dihidro-pirrola [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
45. 8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-2-(2-metil-piridin-4-il)-5,6-dihidro-pirrola [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
- 5 46. 8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-2-(4-nitro-fenil)-5,6-dihidro-pirrola [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
47. Ácido 4-(1-ciano-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrola [2,1-a] isoquinolin-2-il)-benzónico
48. 2-(4-Amino-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrola [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
- 10 49. 8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-2-(3-metil-piridin-4-il)-5,6-dihidro-pirrola [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
50. Ácido 4-(1-ciano-8-etoxi-9-metoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrola [2,1-a] isoquinolin-2-il)-benzónico
- 15 51. 2-(4-Hidroxi-2-metil-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrola [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
52. 4-(1-Ciano-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrola [2,1-a] isoquinolin-2-il)-benzamida
53. 8-Etoxi-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-9-metoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrola [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
- 20 54. Dimetilamida del ácido 3-(1-Ciano-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrola [2,1-a] isoquinolin-2-il)-indol-1-sulfónico
55. 8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-2-(2-metil-1-oxi-piridin-4-il)-5,6-dihidro-pirrola [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
- 25 56. 8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-2-[1-(morfolin-4-sulfonil)-1H-indol-3-il]-5,6-

- dihidro-pirrolo [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
57. 8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-2-[4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-5,6-dihidro-pirrolo [2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo
58. [4-(1-ciano-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin- 2-il)-fenil]-amida del ácido morfolin-4-sulfónico
59. N- [4-(1-Ciano-8, 9-dimetoxi-3,5-dimetil-5, 6-dihidro-pirrolo [2,1-a] isoquinolin-2-il)-fenil]-metanesulfonamida
60. 5-Etil-2-(2-fluoro-3,4-dimetoxi-fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirrolo [2,1-a] Isoquinolin-1-carboxílico.
- 10 61. Etil éster del ácido 7-cloro-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo [2, 1-a] isoquinolin-1-carboxílico
62. Etil éster del ácido 7-cloro-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrolo [2, 1-a] isoquinolin-1-carboxílico
63. Etil éster del ácido 7,8, 9-Trimetoxi-3,5-dimetil-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo [2,1-a] Isoquinolin-1-carboxílico
- 15 64. 8,9-Dimetoxi-3-(2-metoxycarbonil-etil)-5-metil-2-quinolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo [2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico.
65. Metil ester del ácido 2-(4-Hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5, 6-dihidro-pirrolo [2,1- a] isoquinolin-1-carboxílico.
- 20 66. Metil éster del ácido 8,9-Dimetoxi-3, 5-dimetil-2- [1- (toluen-4-sulfonil)-1H-indol-3-il]-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico.
67. 5-Ciano-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5, 6-dihidro-pirrolo [2,1-a] isoquinolina-1-carboxílico.
- 25 68. 4-(8,9-Dimetoxi-1, 3-dimetil-5, 6-dihidro-pirrolo [2,1-a] isoquinolin-2-

II)-2,6-dimetil-fenol

69. 8,9-Dimetoxi-3-(2-metoxycarbonil-etil)-5-metil-2-quinolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol [2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico.

15 15. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 para usarse en terapia, tal como e.g. en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central o en el tratamiento de diabetes o en la regulación de la fertilidad.

10 16. Uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en la manufactura de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de trastornos neurológicos y/o psiquiátricos, tales como trastornos sicóticos, trastornos de ansiedad, trastornos o episodios del estado de ánimo, adicciones a drogas, trastornos del movimiento o trastornos que comprenden deficiencia cognitiva como un síntoma,

15 17. Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo una cantidad efectiva de por lo menos uno de los compuestos de conformidad con la reivindicación 1 junto con auxiliares y/o excipientes farmacéuticos.

20 18. Un método para tratar mamíferos, incluyendo humanos, que sufren de un trastorno neurológico o psiquiátrico que comprende administrar a dicho mamífero enfermo una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente efectiva y tolerable de uno o más de los compuestos de conformidad con la reivindicación 1

25 19. Un método para tratar fertilidad en mamíferos, incluyendo humanos, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva y tolerable de uno o más de los compuestos de conformidad con la

224
216

reivindicación 1.

20. Un método para tratar mamíferos, incluyendo humanos que sufren de diabetes que comprende administrar a dicho mamífero enfermo una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente efectiva y tolerable de uno o más de los compuestos e conformidad con la reivindicación 1.

10

15

20

25

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

225
217

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/ROH01 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT Online Filing Version 3.50 (Build 0001.162)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	European Patent Office (EPO) (RO/EP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	1176WOORD01
I	Title of invention	NOVEL PYRROLODIHYDROISOQUINOLINES AS PDE10 INHIBITORS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name:	ALTANA PHARMA AG
II-5	Address:	Byk-Gulden-Str. 2 78467 Konstanz Germany
II-6	State of nationality	DE
II-7	State of residence	DE
II-8	Telephone No.	+49 - (0) 7531-84-5320
II-9	Facsimile No.	+49 - (0) 7531-84-5321
II-10	e-mail	DEKON.IPPA-DE@altanapharma.com

226
218

II-1	Applicant and/or inventor	applicant and inventor
III-1-1	This person is:	US only
III-1-2	Applicant for	
III-1-3	Inventor for	AP: (BW GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH& LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NA NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
III-1-4	Name (LAST, First)	VENNEMANN, Matthias
III-1-5	Address:	Leinerstraße 20 78462 Konstanz Germany
III-1-6	State of nationality	DE
III-1-7	State of residence	DE

207
219

III-2	Applicant and/or inventor	applicant and inventor
III-2-1	This person is:	
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-3	Inventor for	AP: (BW GH GM KE LS MW NZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH& LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX NZ NA NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
III-2-4	Name (LAST, First)	BAER, Thomas
III-2-5	Address:	Berggaessle 5 78479 Reichenau Germany
III-2-6	State of nationality	DE
III-2-7	State of residence	DE

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

228
220

II-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-3	Inventor for	AP: (BW GH GM KE LS MW ME SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AE BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH& LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX ME NA NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
III-3-4	Name (LAST, First)	BRAUNGER, Juergen
III-3-5	Address:	Dorfwiesenweg 26 78465 Konstanz Germany
III-3-6	State of nationality	DE
III-3-7	State of residence	DE
II-4	Applicant and/or Inventor	
III-4-1	This person is:	inventor only
III-4-4	Name (LAST, First)	MAIER, Thomas
III-4-5	Address:	Panoramaweg 31 78333 Stockach Germany
II-5	Applicant and/or Inventor	
III-5-1	This person is:	inventor only
III-5-4	Name (LAST, First)	GRAEDLER, Ulrich
III-5-5	Address:	Fichtestr. 15 69126 Heidelberg Germany
II-6	Applicant and/or Inventor	
III-6-1	This person is:	inventor only
III-6-4	Name (LAST, First)	GIMMICH, Petra
III-6-5	Address:	Sonnenbuehlstr. 58 78464 Konstanz Germany

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

III-7 III-7-1 III-7-4 III-7-5	Applicant and/or Inventor This person is: Name (LAST, First) Address:	inventor only QUINTINI, Gianluca Eichhornstr. 51 78464 Konstanz Germany
III-8 III-8-1 III-8-4 III-8-5	Applicant and/or Inventor This person is: Name (LAST, First) Address:	inventor only CIAPETTI, Paola 12, Route des Romaines 67120 ALTORF France
III-9 III-9-1 III-9-4 III-9-5	Applicant and/or Inventor This person is: Name (LAST, First) Address:	inventor only CONTRERAS, Jean-Marie 7d, Rue du Petit Rempart 67230 BENFELD France
III-10 III-10-1 III-10-4 III-10-5	Applicant and/or Inventor This person is: Name (LAST, First) Address:	inventor only WERMUTH, Camille Georges 3, Rue de la Cote d'Azur 67100 STRASBOURG France
IV-1 IV-1-1 IV-1-2 IV-1-3 IV-1-4 IV-1-5 IV-1-6	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: Name (LAST, First) Address: Telephone No. Facsimile No. e-mail Agent's registration No.	agent WOLF, Ulrich c/o ALTANA Pharma AG, Byk-Gulden-Str. 2 78467 Konstanz Germany +49 (0) 7531-84-5320 +49 (0) 7531-84-5321 dekon.ippa-de@altanapharma.com 052382.9

220
222

V	DESIGNATIONS		
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.		
VI-1	Priority claim of earlier regional application		
VI-1-1	Filing date	30 June 2003 (30.06.2003)	
VI-1-2	Number	03014424.0	
VI-1-3	Regional Office	EP	
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VII-2	Request to use results of earlier search; reference to that search		
VII-2-1	Date	05 November 2003 (05.11.2003)	
VII-2-2	Number	03014424.0	
VII-2-3	Country (or regional Office)	EP	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	1	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

VII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)). In a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application ALTANA PHARMA AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VII-2-1(i)		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, MAIER, Thomas
VII-2-1(i)		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, GRAEDLER, Ulrich
VII-2-1(i)		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, GIMMICH, Petra
VII-2-1(i)		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, QUINTINI, Gianluca
VII-2-1(i)		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, VENNEMANN, Matthias
VII-2-1(i)		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, BAER, Thomas
VII-2-1(i)		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, BRAUNGER, Juergen
VII-2-1(v)		an assignment from CIAPETTI, Paola to ALTANA PHARMA AG, dated 07 February 2004 (07.02.2004)
VII-2-1(v)		an assignment from CONTRERAS, Jean-Marie to ALTANA PHARMA AG, dated 16 March 2004 (16.03.2004)
VII-2-1(v)		an assignment from WERMUTH, Camille Georges to ALTANA PHARMA AG, dated 05 March 2004 (05.03.2004)
VII-2-1(x)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

232
224

VII-4-1	Declaration: Inventership (only for the purposes of the designation of the United States of America) Declaration of Inventership (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:	I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought. This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application). I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name. I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications", by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month, and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.
VIII-4-1-1	Prior applications:	

253
225

		I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.
VII-4-1-1-1	Name (LAST, First)	VENNEMANN, Matthias
VII-4-1-1-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Konstanz, Germany
VII-4-1-1-3	Mailing address:	Leinerstraße 20 D-78462 Konstanz Germany
VII-4-1-1-4	Citizenship:	DE
VII-4-1-1-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	/Matthias VENNEMANN/
VII-4-1-1-8	Date: (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the international application)	30 June 2004 (30.06.2004)

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-4-1-2-1	Name (LAST, First)	BAER, Thomas
VIII-4-1-2-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Reichenau, Germany
VIII-4-1-2-3	Mailing address:	Berggaessle 5 D-78479 Reichenau Germany
VIII-4-1-2-4	Citizenship:	DE
VIII-4-1-2-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the International application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	/Thomas BAER/
VIII-4-1-2-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the International application)	30 June 2004 (30.06.2004)
VIII-4-1-3-1	Name (LAST, First)	BRAUNGER, Juergen
VIII-4-1-3-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Konstanz, Germany
VIII-4-1-3-3	Mailing address:	Dorfwiesenweg 26 D-78465 Konstanz Germany
VIII-4-1-3-4	Citizenship:	DE
VIII-4-1-3-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the International application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	/Juergen BRAUNGER/
VIII-4-1-3-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the International application)	30 June 2004 (30.06.2004)

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

228
227

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	11	✓
IX-2	Description	97	✓
IX-3	Claims	22	✓
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	✓
IX-7	TOTAL	131	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	-	✓
IX-11	Copy of general power of attorney	-	reference no. 00026160.2
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	-
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-26	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	(PKCS7 Digital Signature)	
X-1-1	Name (LAST, First)	WOLF, Ulrich	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the international Bureau	
------	--	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Print Out (Original in Electronic Form)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only			
0-1	International Application No.			
0-2	Date stamp of the receiving Office			
0-4	Form PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared Using	PCT Online Filing Version 3.50 (Build 0001.162)		
0-8	Applicant's or agent's file reference	1176WOORD01		
2	Applicant	ALTANA PHARMA AG		
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier	Total amounts (EUR)	
12-1	Transmittal fee T	⇒	100	
12-2-1	Search fee S	⇒	1550	
12-2-2	International search to be carried out by	EP		
12-3	International filing fee (first 30 sheets) I1	902		
12-4	Remaining sheets	101		
12-5	Additional amount Q	10		
12-6	Total additional amount I2	1010		
12-7	I1 + I2 = I	1912		
12-12	Electronic Filing reduction (Full) R	-129		
12-13	Total international filing fee (I-R)	⇒	1783	
12-14	Fee for priority document			
	Number of priority documents requested	1		
12-15	Fee per document Q	30		
12-16	Total priority document fee: P	⇒	30	
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	⇒	3463	
12-18	Mode of payment	authorisation to charge deposit account		
12-20	Deposit account instructions			
	The receiving Office	European Patent Office (EPO) (RO/EP)		
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.	✓		
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓		
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	✓		
12-31	Deposit account No.	28000022		
12-32	Date	30 June 2004 (30.06.2004)		
12-33	Name and signature	ALTANA PHARMA AG, /Ulrich WOLF/		

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Print Out (Original in Electronic Form)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

232
229

REMARKS

13-1-1	Applicant Remarks	It seems to me that the print out (Original in Electronic Form) does not reflect the data that have been entered into PCT online Filing Software Version 3.50 (Build 0001.162). The following was intended: VENNEMANN, Mathias; BAER, Thomas and BRAUNGER, Juergen are applicants and inventors. They are applicants for US only and inventors for all designated states. MAIER, Thomas; GRAEDLER, Ulrich; GIMMICH, Petra; QUINTINI, Gianluca; CIAPETTI, Paolo; CONTRERAS, Jean-Marie and WERMUTH, Camille Georges are all inventors only. They are inventors for all designated states with the exception of CA, PH and US.
--------	-------------------	--

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 January 2005 (13.01.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/003129 A1

(51) International Patent Classification: C07D 471/04,
A61K 31/4745, A61P 25/00, 15/00, 3/10

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/051307

(22) International Filing Date: 30 June 2004 (30.06.2004)

(23) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
03014424.0 30 June 2003 (30.06.2003) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): ALTANA
PHARMA AG [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Kon-
stanz (DE).

(72) Inventors (for all designated States except CA, PH, US):
MAIER, Thomas; Panormweg 31, 78333 Stockach
(DE). GRAEDLER, Ulrich; Fichtestr. 15, 69126 Hel-
delberg (DE). GIMMICH, Peter; Sonnenbühlstr. 58,
78464 Konstanz (DE). QUINTINI, Gianluca; Eichhorn-
str. 51, 78464 Konstanz (DE). CIAPETTI, Paolo; 12,
Route des Roques, F-67120 Altorf (FR). CONTRERAS,
Jean-Marie; 7d, Rue du Petit Rampart, F-67230 Benfeld
(FR). WERMUTH, Camille Georges; 3, Rue de la Cote
d'Azur, F-67100 Strasbourg (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): VENNEMANN,
Matthias [DE/DE]; Lainerstrasse 20, 78462 Konstanz
(DE). BAER, Thomas [DE/DE]; Berggasse 5, 78479
Reichenau (DE). BRAUNGER, Juergen [DE/DE]; Dor-
fwiesenweg 26, 78465 Konstanz (DE).

(74) Agent: WOLF, Ulrich; Altana Pharma AG, Byk-Gulden-
Str. 2, 78467 Konstanz (DE).

(51) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,

CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG)

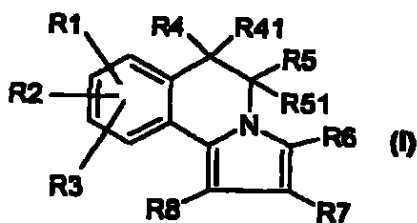
— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PYRROLODIHYDROISOQUINOLINES AS PDE10 INHIBITORS



(57) Abstract: The invention relates to novel pyrrolo-dihydroisoquinoline
derivatives, which are efficacious inhibitors of PDE10.

WO 2005/003129 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/051307

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D471/04 A61K31/4745 A61P25/00 A61P15/00 A61P3/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/051877 A (PERNERSTORFER JOSEF ;BAYER AG (DE); BURKHARDT NILS (DE); NIEWOEHNNE) 26 June 2003 (2003-06-26) examples	1-20
Y	WO 03/014117 A (ERGUEDEN JENS-KERIM ;FLUBACHER DIETMAR (DE); NIEWOEHNNE MARIA HF () 20 February 2003 (2003-02-20) cited in the application examples	1-20
Y	WO 03/014116 A (ERGUEDEN JENS-KERIM ;FLUBACHER DIETMAR (DE); STOLTEFUSS JURGEN (DE) 20 February 2003 (2003-02-20) cited in the application examples	1-20
	— / —	
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may show doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document number of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 October 2004		Date of mailing of the international search report 15/11/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5518 Patentstrasse 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 881 spa nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fazzi, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/051307240
232

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/48144 A (ERGUEDEN JENS-KERIM ;FLUBACHER DIETMAR (DE); NIEWOEHNER ULRICH (DE) 20 June 2002 (2002-06-20) examples	1-20
Y	US 5 965 575 A (MILLAN MARK ET AL) . 12 October 1999 (1999-10-12) column 1 - column 2	1-20
A	DIAZ M. ET AL.: "Synthesis of Lamellarins I and K by '3+2' Cycloaddition of a Nitron to an Alkyne" SYNLETT, vol. 7, 2001, pages 1164-1166, XP001155819 page 1165	1-20
A	MEYER H: "HETEROCYCLEN AUS NITROALKENEN, I.-//PYRROLE DURCH CYCLISIERENDE MICHAEL-ADDITION VON ENAMINEN//HETEROCYCLES FROM NITROALKENES, I.- PYRROLES VIA MICHAEL ADDITION OF ENAMINES" LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM, DE, no. 9, 1981, pages 1534-1544, XP001068958 ISSN: 0170-2041 example 9	1-20
A	HERSHENSON: "Synthesis of Ring-Fused Pyrroles. II. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Munchnone Derivatives Obtained from Tetrahydroisoquinoline-1-carboxylic Acids" J.ORG.CHEM., vol. 40, no. 6, 1975, XP002302597 examples 6-8	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/051307

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 18-20 are directed to a method of treatment of the human/animal body (Article 52(4) EPC), the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/051307

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03051877	A	26-06-2003	WO 03051877 A1	26-06-2003
WO 03014117	A	20-02-2003	WO 03014115 A1	20-02-2003
			WO 03014117 A1	20-02-2003
WO 03014116	A	20-02-2003	WO 03014116 A1	20-02-2003
			US 2003236276 A1	25-12-2003
WO 0248144	A	20-06-2002	AU 2798502 A	24-06-2002
			CA 2431326 A1	20-06-2002
			WO 0248144 A1	20-06-2002
			EP 1347973 A1	01-10-2003
			JP 2004517843 T	17-06-2004
			US 2004138249 A1	15-07-2004
US 5965575	A	12-10-1999	FR 2761358 A1	02-10-1998
			AT 268767 T	15-06-2004
			AU 731018 B2	22-03-2001
			AU 5967798 A	01-10-1998
			BR 9803295 A	21-03-2000
			CA 2232116 A1	27-09-1998
			CN 1197072 A ,B	28-10-1998
			DE 69824332 D1	15-07-2004
			DK 867436 T3	04-10-2004
			EP 0867436 A1	30-09-1998
			HK 1014954 A1	10-01-2003
			JP 10279578 A	20-10-1998
			NO 981415 A	28-09-1998
			NZ 330041 A	28-01-1999
			PL 325575 A1	28-09-1998
			ZA 9802607 A	30-09-1998

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2004/051307

International filing date (day/month/year)
30.06.2004

Priority date (day/month/year)
30.06.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D471/04, A61K31/4745, A61P25/00, A61P15/00, A61P3/10

Applicant
ALTANA PHARMA AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 69.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80288 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4485

Authorized Officer

Fazzl, R
Telephone No. +49 89 2369-8510



236

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/051307

245
237

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:

☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 68.7(a)).

☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 68.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/051307

246
238

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 18-20

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 18-20 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

247
239

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/051307

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-20
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-20
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-17
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain observations on the International application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

248
240

1) Reference is made to the following documents:

- D1: WO 03/051877 A
D2: WO 03/014117 A
D3: WO 03/014116 A
D4: WO 02/48144 A
D5: US-A-5 965 575
D6: DIAZ M. ET AL.: "Synthesis of Lamellarins I and K by [3+2] Cycloaddition of a Nitron to an Alkyne" SYNLETT, vol. 7, 2001, pages 1164-1166, XP001155819
D7: MEYER H: "HETEROCYCLEN AUS NITROALKENEN, I.-//PYRROLE DURCH CYCLISIERENDE MICHAEL-ADDITION VON ENAMINEN//HETEROCYCLES FROM NITROALKENES, I.- PYRROLES VIA MICHAEL ADDITION OF ENAMINES" LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM, DE, no. 9, 1981, pages 1534-1544, XP001068958 ISSN: 0170-2041
D8: HERSHENSON: "Synthesis of Ring-Fused Pyrroles. II. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Munchnone Derivatives Obtained from Tetrahydroisoquinoline-1-carboxylic Acids" J.ORG.CHEM., vol. 40, no. 6, 1975, XP002302597

2) Reference to section III

Claims 18-20 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

3) Novelty (Reference to section V)

D1-D4 and D7 disclose substituted pyrrolo[2.1-a]isoquinolines which are excluded from the subject-matter of the present application by means of a proviso.

D5 describes N-arylpiperidine compounds (cf. D5 on columns 1-2, and in particular the last two definitions of the group A at the beginning of column 2), which do not fall into the definition of present formula (I); the teaching of D5 differs in fact from the subject-matter of the present application in the definition of the Ar substituent (cf. on the contrary the definitions of current groups R6 and R7).

D6 refers to the synthesis of lamellarins I and K: in particular, formulas 9a and 9b on page 1165 of D6 differ from the subject-matter of the present application in the presence of a

249
2611

-COOEt group, which is absent in the definition of the current R6 group.

D8 describes some ring-fused pyrroles, which however do not fall into the definition of present claims (cf. in particular formulas 6a, 6b, 7 and 8 of D8 and the definitions of current substituents R7 and R8).

Accordingly, the subject-matter of present claims 1-20 meets the criteria of Article 33(2) PCT.

4) Inventive step (Reference to section V)

Each of the documents D1-D4, disclosing 2-substituted pyrrolo[2.1-a]isoquinolines derivatives as PDE10 inhibitors, may be considered to represent the closest state of the art.

The problem to be solved by the present application may therefore be regarded as the provision of further PDE10 inhibitors, which can be used for the treatment of disorders of the central nervous system, of diabetes or in the regulation of fertility.

Pyrrolo-dihydroquinoline derivatives are known from D1-D4 to possess a PDE10 inhibitory activity and from D5 it is known that they may be employed in the treatment of psychiatric disorders (cf. column 2 of D5, lines 53-63).

Consequently, the person skilled in the art, when trying to solve the above-mentioned technical problem, would obviously seek for an alternative in documents D1-D5.

Said skilled person would thus try and modify the substituents on the pyrrolo-dihydroisoquinoline ring in order to provide further PDE10 inhibitors and would reasonably expect that the provided compounds also demonstrate the same activity.

When comparing the substituent pattern known from D1-D5 with the present one, it seems that compounds claimed in the present application do not show any inventive step or any unexpected effects or properties over documents D1-D4.

Consequently, the subject-matter of current claims 1-20 does not meet the requirements set forth in Article 33(3) PCT.

5) Industrial applicability (Reference to section V)

For the assessment of the present claims 18-20 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for

250
242

example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

6) Further observations (Reference to section VIII)

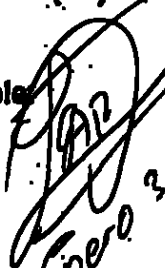
The relative expression "predominantly fluorine-substituted 1-4C-alkoxy" used in the claims has no well-recognised meaning and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical features to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear (Article 6 PCT).

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Descripción de la invención	()	()
Indicaciones de ser estos pertinentes	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Fecha:


 Enero 30 de 2006

254
244

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
ALTANA PHARMA AG.

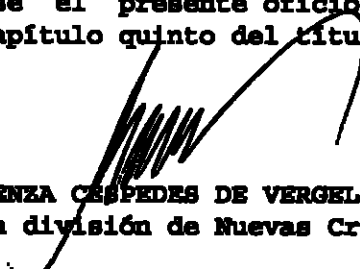
REFERENCIA	Radicación No.	6 8093
	Solicitud internacional	EP2004/051307
	Fecha inicio fase nacional	30/01/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	3362

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 24 MAR. 2006
jramos